

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-533652

(P2019-533652A)

(43) 公表日 令和1年11月21日 (2019.11.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 7 3 / 3 4 (2006.01)	C 0 7 D 4 7 3 / 3 4	4 B 0 6 3
A 6 1 K 3 1 / 5 2 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 2	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2006.01)	A 6 1 P 3 5 / 0 2	
A 6 1 P 2 7 / 0 2 (2006.01)	A 6 1 P 2 7 / 0 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-517257 (P2019-517257)	(71) 出願人	501228071
(86) (22) 出願日	平成29年9月29日 (2017. 9. 29)		エスアールアイ インターナショナル
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月28日 (2019.5.28)		SRI International
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/054442		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(87) 国際公開番号	W02018/064545		025 メンロパーク レイベンスウッド
(87) 国際公開日	平成30年4月5日 (2018.4.5)		アベニュー 333
(31) 優先権主張番号	62/402, 876		333 Ravenswood Avenue,
(32) 優先日	平成28年9月30日 (2016.9.30)		Menlo Park, California
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		94025, U. S. A.
		(74) 代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎
		(74) 代理人	100103610
			弁理士 ▲吉▼田 和彦
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんを処置するための二重 C L K / C D K 1 阻害剤

(57) 【要約】

本開示は一般に、がん及び他のヒト疾患の発生をもたらすスプライソソームの生殖細胞系列変異の処置において C L K 2 及び C D K 1 キナーゼを標的とするための二重 C L K 2 / C D K 1 阻害剤またはより効力のある特異的な C L K 阻害剤に関する。本要約書は、特定分野を検索する目的のための走査ツールとして意図されたものであり、本発明の限定を意図されたものではない。

【選択図】 図 1

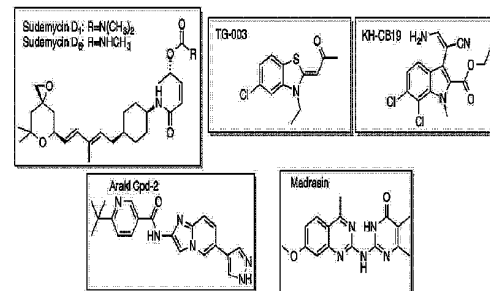
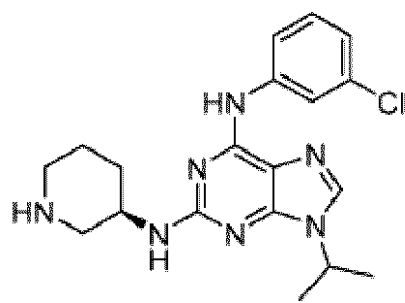
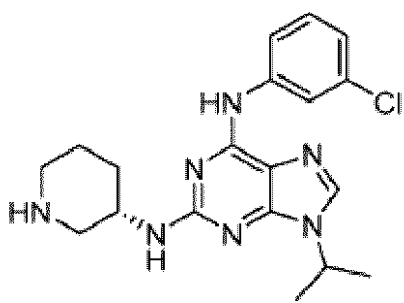


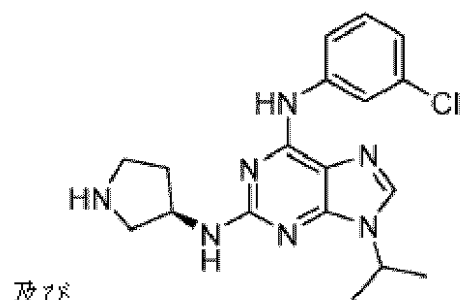
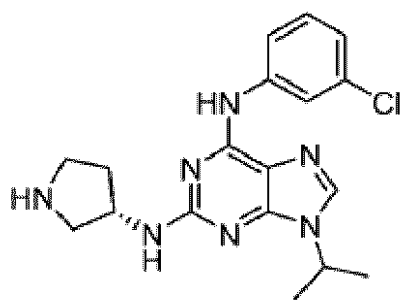
FIG.1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】



10

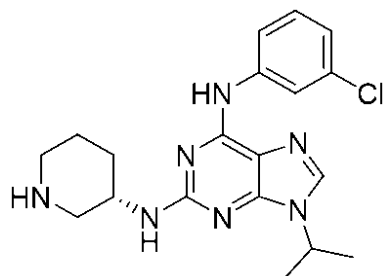


及び

20

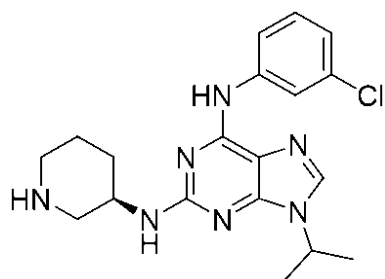
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体。

【請求項 2】



30

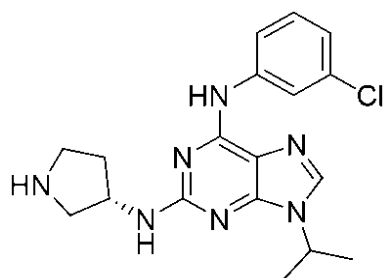
及び



40

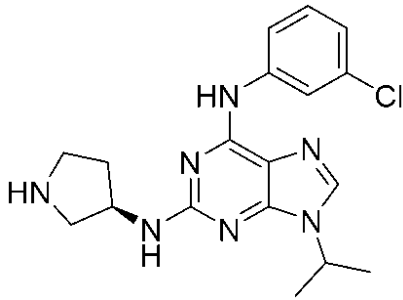
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】



50

及び



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

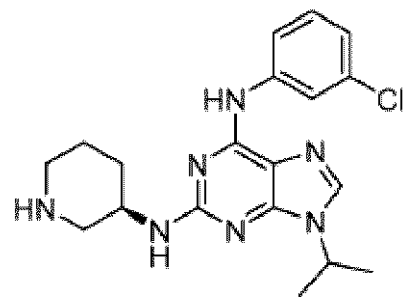
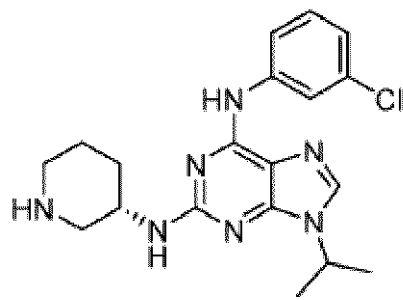
有効量の請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 5】

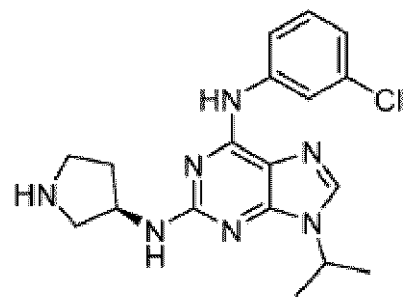
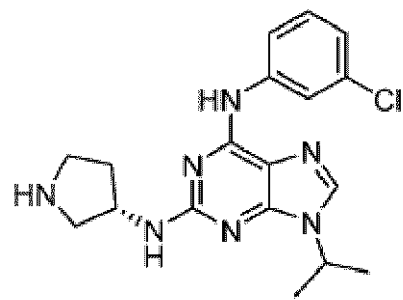
有効量の少なくとも 1 種の化学療法薬をさらに含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

対象において異常な胚様変異を有する障害を処置するための方法であって、治療有効量の、



20



30

及び

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体を前記対象に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 7】

前記障害が、網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1 型、及びがんから選択される、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 8】

前記がんが、慢性リンパ球性白血病（CLL）、骨髓異形成、骨髓異形成症候群（MDS）、急性骨髓性白血病（AML）、乳癌、肺腺肉腫、及びブドウ膜黒色腫から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象がヒトである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象が、前記投与ステップの前に、異常な生殖細胞系列変異を有する障害の処置を必要とすると診断されている、請求項 6 に記載の方法。

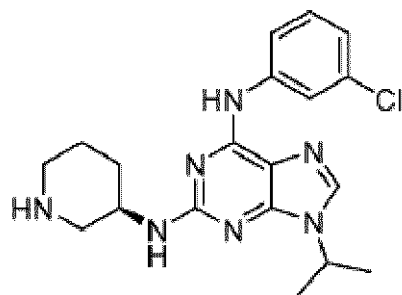
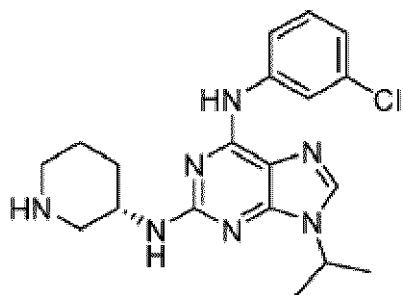
【請求項 11】

50

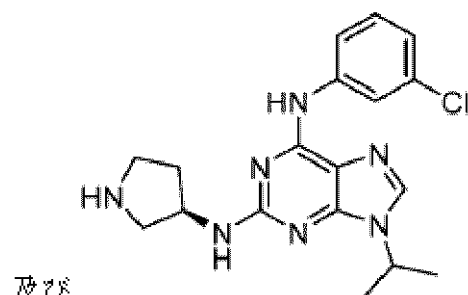
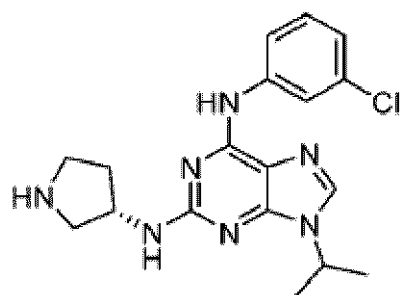
異常な生殖細胞系列変異を有する障害の処置を必要とする対象を特定するステップをさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの細胞において C L K 2 及び / または C D K 1 を阻害するための方法であって、少なくとも 1 つの細胞を、有効量の、



10



20

及び

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それによって、少なくとも 1 つの細胞において C L K 2 及び / または C D K 1 を阻害するステップを含む、前記方法。

【請求項 13】

C L K 2 及び C D K 1 のそれぞれを阻害する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

C L K 2 及び C D K 1 のうちの 1 種を阻害する、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記細胞ががん細胞である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

前記細胞がヒトである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 17】

前記細胞が、前記投与ステップの前に、ヒトから単離されている、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

接触が、対象への投与を介する、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 19】

前記対象が、前記投与ステップの前に、C L K 2 及び / または C D K 1 の阻害を必要とすると診断されている、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象が、前記投与ステップの前に、C L K 2 及び / または C D K 1 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている、請求項 18 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

50

本出願は、その全体が参照によって本明細書に援用される2016年9月30日出願の米国特許仮出願第62/402,876号の利益を請求する。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究の記載

本発明は、認可番号CA140474で米国国立衛生研究所によって授与された政府支援及びStanford Cancer Institute (The Leland J. Stanford University, Stanford, CA)からのStanford Cancer Institute Translational 2015-2016 Awardを受けてなされた。政府は、本発明にある特定の権利を有する。

10

【0003】

配列表の参照

2017年8月2日に作成され3,840バイトのサイズを有する「37794__0001P1__ST25.txt」と標題されたテキストファイルとして2017年9月29日に提出された配列表は、37C.F.R. § 1.52(e)(5)に従って参照によって本明細書に援用される。

【背景技術】

【0004】

後生動物におけるプレmRNAから成熟mRNAへのプロセッシングは、細胞の発生及び正常な機能化に重要なプロセスである。プレmRNAスプライシングプロセスは、プレmRNAから介在配列を除去し、続いて、エクソンをライゲーションして成熟mRNAを形成することを含む。このスプライシングプロセスは、スプライソソームと呼ばれる非常に複雑な高分子タンパク質-RNA複合体によって触媒及び調節される。スプライソソームは、5つの小さな核リボヌクレオタンパク質(snRNP)(U1、U2、U4、U5及びU6)及び150超の関連タンパク質から構成される(Kramer, A. (1996) Anny. Rev. Biochem. 65:367-409; Wahl et al. (2009) Cell 136:701-18)。プレmRNA成熟プロセスは、選択的スプライシング(AS)を含み、これは、種々の形態の成熟mRNAが同じプレmRNAから生じることを可能にする機構である。一般に、選択的スプライシングパターンが、mRNAにおいてコード配列の部分の包含または排除を決定して、ペプチド配列が異なるタンパク質アイソフォームを生じさせる。選択的スプライシングは、多数のスプライソソームトランス作動性タンパク質によって調節され、これはまた、プレmRNA基質上のシス作動性調節部位によって調節される(Kramer, A. (1996) Anny. Rev. Biochem. 65:367-409)。所与の遺伝子のためのプレmRNAは、多くの異なるエクソンとイントロンとの組み合わせを含有し得るので、多くの場合に、考えられ得るmRNAが非常に多数存在し、それらは、様々な、対立することさえある生物学的機能を有する相応に大きなセットのタンパク質を細胞内にもたらし得る。スプライソソームが複雑であり、また分子-分解X線による構造が現在は少ないことにより、高等生物の細胞の正常な機能化に重要となる多くの重要な機能機序の理解における急速な進歩を複雑にしている(Yan et al. (2015) Science 349:1182-1191)。正常な生物の発生におけるスプライシングの重要性によって、スプライソソームはますます、分子生物学の主要なフロンティアとして認識されており、現在、有効な腫瘍学的標的として認められている(Webb et al. (2013) Drug Discovery Today 18:43-49; Bonnal et al. (2012) Nat. Rev. Drug Discov. 11:847-859)。

20

30

40

【0005】

2つの独立したグループが、一対の構造的に異なる細菌天然産物、FR901464及びブラジエノリドが両方ともスプライソソームのSF3Bサブユニット上の類似の部位を標的とするところ、スプライソソームへの関心が劇的に高まった(Kaida et al. (2007) Nat. Chem. Biol. 3:576-83; Kot

50

ake et al. (2007) Nat. Chem. Biol. 3: 570 - 5)。これらの当初の発見に続いて、SF3Bサブユニットを標的とすることが分かっている化合物のリストは増えていて、追加の細菌天然産物、例えばヘルボキシジエン (GEX1A) (Streptomyces 属 A7847 から単離) (Hasegawa et al. (2011) ACS Chem. Biol. 6: 229 - 33) 及びタイランスタチン (Burkholderia thailandensis から単離) (Liu et al. (2013) Journal of Natural Products 76: 685 - 693) が含まれる。これらの細菌発酵産物は、腫瘍細胞系において低ナノモル範囲で細胞傷害性 IC₅₀ を示し、哺乳類細胞系の細胞周期に対して同様の特有の効果を有することが報告されていて、それには、G1 及び G2/M 期での細胞周期の停止が含まれる (Nakajima et al. (1996) J. Antibiot. (Tokyo) 49: 1196 - 203)。これらの天然産物のうちの数種はまた、in vitro 及び in vivo で強力な抗腫瘍活性を示すことが報告されている (Nakajima et al. (1996) J. Antibiot. (Tokyo) 49: 1204 - 11; Mizui et al. (2004) J. Antibiot. (Tokyo) 57: 188 - 96)。この分野での研究が、半合成プラジエノリド類似体 E7107 の開発につながり、これは第 I 相臨床研究に入ったが (Kotake et al. (2007) Nat. Chem. Biol. 3: 570 - 5; Eskens et al. (2013) Clin. Cancer Res. 19: 6296 - 304; Yoshida et al. (2011) Nature 478: 64 - 9)、作用機序、腫瘍選択性、及び患者層別化に関連する多くのその後の最近の発見の利益を含んでいない (Webb et al. (2013) Drug Discovery Today 18: 43 - 49; Bonnal et al. (2012) Nat. Rev. Drug Discov. 11: 847 - 859)。

10

20

30

【0006】

がん治療薬の標的としてのスプライソソームへの関心の増大にも関わらず、スプライソソーム上の特異的部位を標的とする小分子は、今のところ捉えられていない。したがって、異常なスプライソソーム活性を伴うがん及び他の疾患の多数の形態を診断及び処置するための新たな腫瘍薬標的及び新たな小分子治療用リードを特定することが必要とされている。これらの必要性及び他の必要性が、本発明によって満たされる。

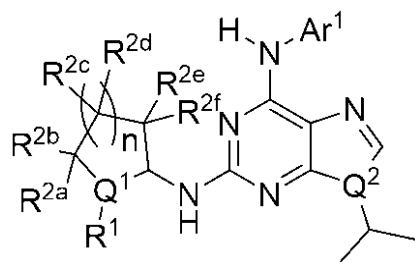
【発明の概要】

【0007】

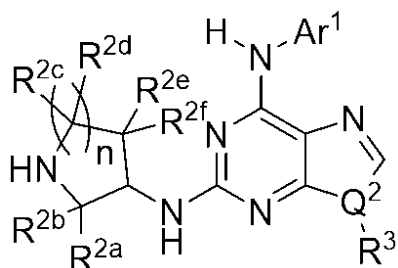
本発明の目的 (複数可) に従って、本明細書で実施し、広く記載するとおり、本発明は、一態様では、CLK2 及び CDK1 キナーゼを標的とする二重 CLK2 / CDK1 阻害剤またはより効力のある特異的な CLK 阻害剤のいずれかである化合物に関する。意外にも、CLK2⁴⁷ 及び CDK1⁴⁸ が乳癌のための有望な標的として独立に特定されたことが最近報告されている。これらの化合物は、乳癌を含むがん及び他のヒト疾患の発生における既知の病因であるスプライソソームの生殖細胞系列変異の処置における有望なプローブ及びリード分子である。

40

【0008】



及び



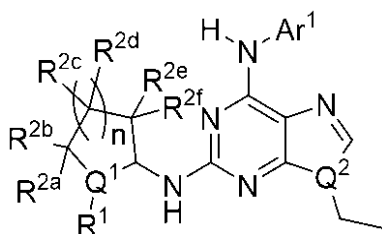
から選択される式によって表される構造を有する化合物 [式中、 n は、1 及び 2 から選択され； Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され； R^1 は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され； R^4 は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され； R^3 は、エチル及びイソプロピルから選択され； Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている]、またはその薬学的に許容される誘導体を開示する。

10

【 0 0 0 9 】

20

式：

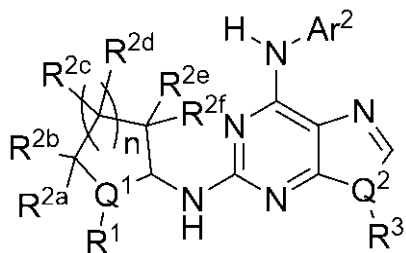


によって表される構造を有する化合物 [式中、 n は、1 及び 2 から選択され； Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され； R^1 は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され； R^4 は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され； Ar^1 は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されているか；または Ar^1 は、- C 1 でメタ置換されているフェニルである]、またはその薬学的に許容される誘導体も開示する。

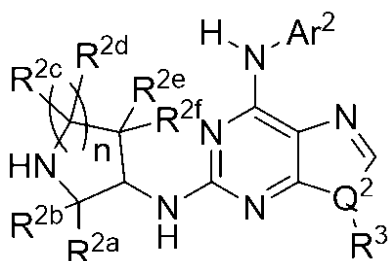
30

【 0 0 1 0 】

40



及び

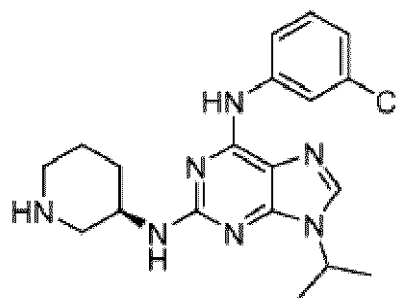
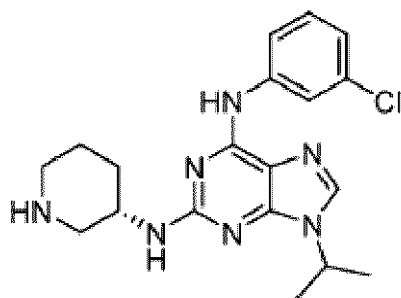


から選択される式によって表される構造を有する化合物〔式中、 n は、1及び2から選択され； Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N及びCHから独立に選択され； R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-(C1\sim C4\text{アルキル})OH$ 、及び $-(C1\sim C4\text{アルキル})NHR^4$ から選択され； R^4 は、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから選択され； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びC1～C8アルキルから独立に選択され； R^3 は、エチル及びイソプロピルから選択され； Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ、 $-NHC(O)(C1\sim C4\text{アルキル})$ 、C1～C4アルキルアミノ、及び $(C1\sim C4)(C1\sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている〕、またはその薬学的に許容される誘導体も開示する。

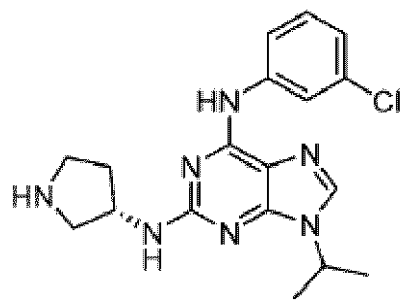
10

20

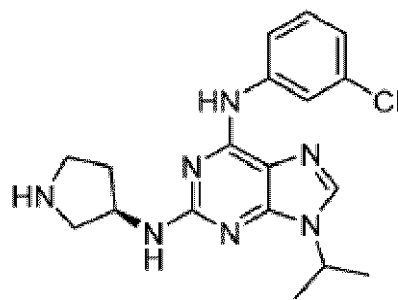
【0011】



30



及び



から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体も開示する。

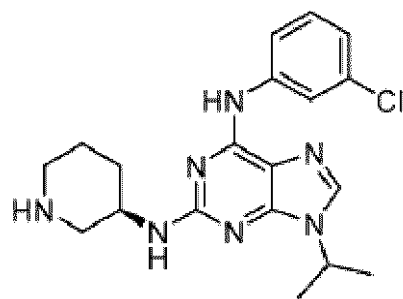
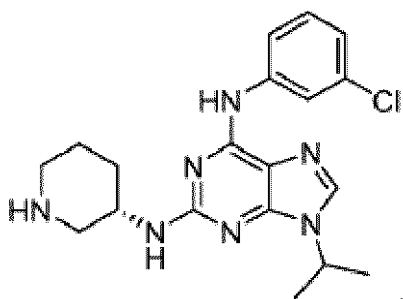
40

【0012】

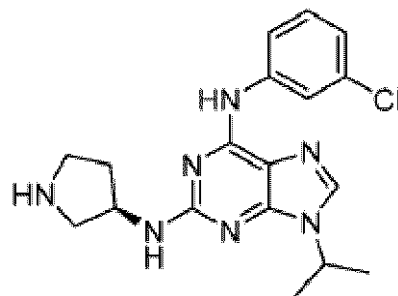
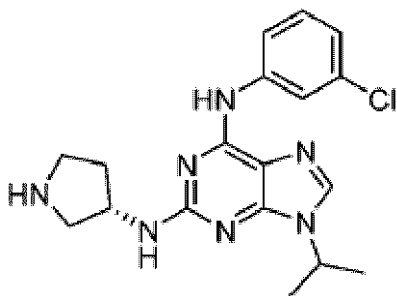
対象において異常な胚様変異(germ-like mutation)を有する障害を処置するための方法であって、CLK2及びCDK1の両方を阻害する、治療有効量の少なくとも1種の化合物を対象に投与するステップを含む方法も開示する。

【0013】

対象において異常な胚様変異を有する障害を処置するための方法であって、治療有効量の、



10



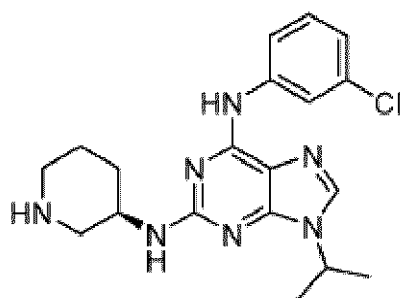
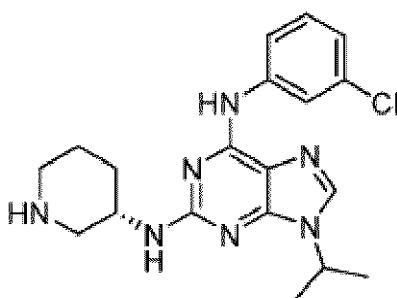
及び

20

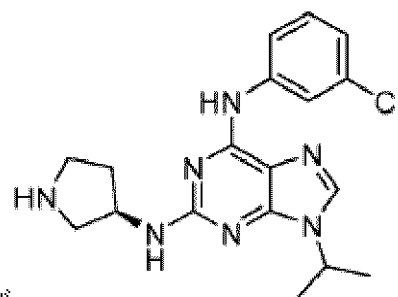
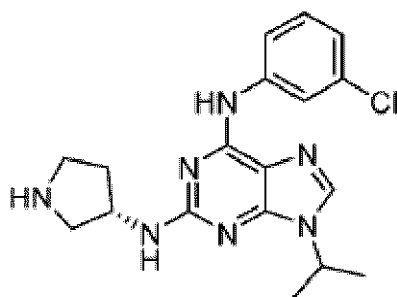
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体を対象に投与するステップを含む方法も開示する。

【0014】

少なくとも1つの細胞においてCLK2及び/またはCDK1を阻害する方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の、



30



40

及び

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させ、それによって、少なくとも1つの細胞においてCLK2及び/またはCDK1を阻害するステップを含む方法も開示する。

【0015】

開示の化合物を作製する方法も開示する。

【0016】

本発明の態様を特定の法定クラス、例えばシステム法定クラスで記載及び請求すること

50

ができるが、これは便宜的なものに過ぎず、当業者であれば本発明の各態様をいずれの法定クラスにおいても記載及び請求することができることを理解するであろう。他に明示されていない限り、本明細書に記述のいずれの方法または態様も、そのステップが特別な順序で行われることを要求すると解釈されることを意図しているものではない。したがって、方法の請求項で、そのステップが特別な順序に制限されるべきであることが請求項または明細書中で具体的に記述されない場合は、どのような観点からも、決して順序が暗示されているという意図はない。このことは、ステップもしくはオペレーショナルフローの配置、文法構成もしくは句読点から生じる単純解釈、または明細書で記載の態様の数もしくはタイプに関する論理的問題を含む、いずれの起こりうる解釈の黙示原則に対しても適用可能である。

10

【0017】

本発明の上述の、及び他の目的及び態様を、本明細書の図面及び下記の明細書により詳細に説明する。本明細書で引用されるすべての米国特許参照文献の開示は、参照によって本明細書に援用され得る。

【0018】

本明細書に援用され、本明細書の一部を構成する添付の図面は、いくつかの態様を例示し、記載と一緒に、本発明の原理を説明するために役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】最近報告された代表的な合成選択的スプライシング調節薬が示されている。Lagiseti et al. (2013) J. Med. Chem. 56:10033-44; Fedorov et al. (2011) Chem. Vio. 18:67-76; Araki et al. (2015) PLoS One 10:e0116929; Pawellek et al. (2014) J. Biol. Chem. 289:34683-98を参照されたい。

20

【図2】A～Cは、HTS検証に関する代表的なデータが示されている。

【図3】HTSにおける活性値の代表的な散布図が示されている。

【図4】A～Cは、安定SK-MEL-2/Luc-MDM2細胞系における代表的なプレート統計値が示されている。

【図5】両方のアッセイでは確認されなかった当初ヒットの代表的な構造が示されている。

30

【図6】Rh-18細胞において、それぞれ0.5% DMSO、0.2 μM スデマイシン (sudemycin) D6、または10 μM CGP-74514Aに8時間にわたって曝露された細胞を用いて行われたRT-PCRアッセイに関する代表的なデータが示されている。

【図7】Rh-18細胞において、細胞をそれぞれ0.5% DMSO (レーン1)、1 μM スデマイシンD6 (レーン2)、10 μM 化合物14 (レーン3)、または10 μM 化合物15 (レーン4)に8時間にわたって曝露して行われたRT-PCRアッセイに関する代表的なデータが示されている。

【図8】A～Xは、標準及びヒットでのMDM2-Luc曲線及びEC₅₀値の代表的な例が示されている。

40

【図9】ルシフェラーゼ遺伝子中にMDM2イントロン及びエクソン配列の一部を含有するMDM2-Luc構築物の化学構造の代表的な模式図が示されている (Fan et al. (2011) ACS Chem. Bio. 6:582-9)。

【図10】MDM2-Lucエクソン-スキッピングスクリーンの実行からのPCR検証ヒットである化合物1及び2の代表的な化学構造が示されている。

【図11】22種の発がんキナーゼに対してプロファイリングした場合に活性なCLK阻害を実証した化合物8、9、及び14の代表的な化学構造が示されている。

【図12】Aには、公開された座標を使用してCLK1に結合させたデプロモヒメニアルジシン (K0010) の共結晶構造の代表図が示されており (Hasegawa et

50

a l . (2 0 1 1) A C S C h e m . B i o l . 6 : 2 2 9 - 3 3)、リガンドへの水素結合が示されている。Bには、表3からのCLK阻害薬14(灰色で示されている)の構造上の、K0010(青色)からの水素結合ファーマコフォアフィーチャーの2Dオーバーレイの代表図が示されている(略語:HB-Don=水素結合ドナー;HB-Acc=水素結合アクセプター)。

【図13】種々のファーマコフォア仮説を試験及び調査するためのフォーカスライブラリ化合物の化学化合物構造例の代表図が示されている。

【図14】CLK阻害を示す化合物の代表図が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本発明の追加の利点は、一部は次の説明において記述され、かつ一部は説明から明白になるか、または本発明の実施によって分かり得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において詳細に指摘されている要素及び組合せによって実現及び達成される。上述の概説及び次の詳細な説明の両方は例示及び説明に過ぎず、特許請求の範囲に記載されるとして、本発明を制限するものではないことを理解されたい。

【0021】

詳細な説明

次に本発明を、本明細書において下記で、本発明の態様の実例を示す添付の図面を参照して、より完全に記載する。図面において、領域または特徴の相対サイズを、明確にするために強調することがある。しかしながら、本発明を多くの異なる形態で実施してもよく、本明細書に記載する態様に限定されると解釈すべきではなく;むしろ、本開示が徹底的かつ完全であり、本発明の範囲を当業者に完全に伝えるように、これらの態様は提供されている。

【0022】

本開示では、具体的な実施例を参照して、本発明のコンセプトを記載する。しかしながら、その意図は、本開示と一致する本発明のコンセプトのすべての変更形態、同等形態、及び代替形態に及ぶこととする。

【0023】

本化合物、組成物、物品、システム、デバイス、及び/または方法を記載及び開示する前に、それらは、他に指定されていない限り、具体的な合成方法に、または他に指定されていない限り、特定の試薬に限定されず、したがってもちろん、変動し得ることを理解されたい。本明細書で使用される専門用語は、特定の態様を記載することを目的としたものに過ぎず、限定を意図したものではないことも理解されたい。本明細書に記載のものと同様または同等な任意の方法及び物質を、本発明を実施または試験する際に使用することができるが、ここでは、方法及び物質の例を記載する。

【0024】

本出願を通じて、様々な刊行物が参照される。これらの刊行物の開示は全体として、本出願が属する技術水準をより完全に記載するために、本明細書で参照によって本出願に援用される。開示される参考文献はまた、参考文献に依拠する文で説明される、それらに含有される材料について、本明細書に参照によって個別に、かつ具体的に援用される。さらに、独立した確認を必要とし得る、本明細書で提供される刊行物の日付は、実際の公開日と異なってもよい。

【0025】

A. 定義

本明細書で使用する場合、有機化合物を含む化合物の命名法は、一般的な名称、IUPAC、IUBMB、またはCASの命名法に関する推奨事項を使用して与えることができる。1つまたは複数の立体化学的特徴が存在する場合、立体化学に関するカーン・インゴルド・プレローグ則を、立体化学的優先順位、E/Z表示などを示すために用いることができる。当業者は、名称を与えられれば、命名規則を使用して化合物の構造の体系的分類、またはCHEMDRAW(商標)(Cambridge software Corporation

10

20

30

40

50

on、U.S.A.)などの市販のソフトウェアのいずれかによって、化合物の構造を容易に確認することができる。

【0026】

明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈で他に明示されていない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば「官能基」、「アルキル」、または「残基」についての言及は、2つ以上のこのような官能基、アルキル、または残基などの混合物を含む。

【0027】

明細書及び特許請求の範囲で使用する場合、用語「含むこと」は、態様「からなる」及び「から本質的になる」を含み得る。言い換えると、本出願が、本発明はA、B、及びCを含むと述べる場合、本発明をA、B、及びCからなるものとして請求し得ることも企図されるであろう。同様に、本出願が、本発明はA、B、及びCを含むと述べる場合、本発明を、A、B、及びCから本質的になるものとして請求し得ることも企図されるであろう。

【0028】

範囲は、本明細書では、「約」1つの特定値から、及び/または「約」別の特定値までとして表すことができる。このような範囲が表される場合、さらなる態様は、1つの特定値から、及び/または他の特定値までを含む。同様に、値が、先行詞「約」を使用することによって、近似値として表される場合、特定値がさらなる態様を形成することが理解されるであろう。各範囲の端点は、他の端点と関連して、及び他の端点と独立しての両方で重要であることがさらに理解されるであろう。本明細書で多数の値が開示され、各値は、値自体に加えて、「約」その特定値として本明細書でも開示されることも理解される。例えば値「10」が開示される場合、「約10」も開示される。2つの特定単位の間の各単位もまた開示されることも理解される。例えば10及び15が開示される場合、11、12、13、及び14も開示される。

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「約」及び「にて、または約」は、問題の量または値が、指定された値であっても、およそ、または約同じであるいくつかの他の値であってもよいことを意味する。本明細書で使用する場合、公称値は、他に指示また推測されていない限り、 $\pm 10\%$ の変化を示すことが一般に理解される。この用語は、類似の値が特許請求の範囲に記載される同等の結果または効果を促進することを伝えるように意図されている。すなわち、量、サイズ、配合、パラメーター、ならびに他の数量及び特徴が正確ではなく、かつ正確である必要もなく、許容性、換算計数、四捨五入、測定誤差など、及び当業者に知られている他の因子を反映して、所望に応じて近似値である、及び/またはより大きくても、小さくてもよいことが理解される。一般に、量、サイズ、配合、パラメーター、または他の数量もしくは特徴は、そのように明確に記述されていてもされていなくても、「約」または「およそ」である。「約」が定量値の前に使用されている場合、そのパラメーターは、他に具体的に記述されていない限り、具体的な定量値自体も含むことが理解される。

【0030】

本明細書及び結びの特許請求の範囲における、組成物中の特定の要素または成分の重量部への言及は、重量部が表す組成物または物品中の、要素または成分と任意の他の要素または成分との間の重量関係を表す。したがって、2重量部の成分X及び5重量部の成分Yを含有する化合物では、X及びYは、2:5の重量比で存在し、追加の成分が化合物中に含有されるかどうかに関わらず、このような比で存在する。

【0031】

成分の重量パーセント(重量%)は、特に反対のことが記載されていない限り、成分が含まれる製剤または組成物の総重量に基づく。

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「任意選択の」または「任意選択で」は、続いて記載さ

10

20

30

40

50

れる事象または状況が発生してもしなくてもよいこと、ならびに本明細書が、上記事象または状況が発生する事例、及びそれが発生しない事例を含むことを意味する。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類などの脊椎動物であり得る。したがって、本明細書に開示の方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を表さない。したがって、成人及び新生児の対象、さらには胎児が、男性または女性に関わらず、カバーされることが意図される。一態様では、対象は哺乳類である。患者は、疾患または障害に罹患している対象を指す。用語「患者」には、ヒト及び獣医学的对象が含まれる。開示の方法の一部の態様では、対象は、投与ステップの前に、1つまたは複数の障害、例えば糖尿病またはがんの処置が必要であると診断されている。

10

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「処置」は、疾患、病的状態、または障害を治癒させる、改良させる、安定化させる、または予防することを意図する、患者の医学的管理を指す。この用語は、積極的処置、すなわち、疾患、病的状態、または障害の改善に特に向けられた処置を含み、原因処置、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の原因を除去することに向けられた処置もまた含む。加えて、この用語は、姑息的処置、すなわち、疾患、病的状態、または障害の治癒よりはむしろ症状の緩和のために設計された処置；予防的処置、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の発生を最小限に抑えること、または部分的にもしくは完全に抑制することに向けられた処置；及び支持処置、すなわち、関連する疾患、病的状態、または障害の改善に向けられる別の特定の治療を補完するために用いられる処置を含む。様々な態様では、この用語は、哺乳類（例えばヒト）を含む対象の任意の処置をカバーし、(i) 疾患に罹患し得るが、まだそれに罹患したと診断されていない対象において、疾患が発生することを予防すること；(ii) 疾患を抑制すること、すなわち、その進行を停止させること；または、(iii) 疾患を緩和させること、すなわち、疾患の退行を引き起こすことを含む。一態様では、対象は、霊長類などの哺乳類であり、さらなる一態様では、対象はヒトである。用語「対象」にはまた、家庭動物（例えばネコ、イヌなど）、家畜（例えばウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えばマウス、ウサギ、ラット、モルモット、ショウジョウバエなど）が含まれる。

20

30

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「予防する」または「予防すること」は、特に事前の処置によって、何かが発生するのを排除、回避、除去、妨害、阻止、または抑制することを指す。他に特に指示されていない限り、減少させる、阻害する、または予防するを本明細書で使用する場合、他の2つの語の使用も明示的に開示されることが理解される。

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「診断される」は、熟練者、例えば医師による理学的検査を受けていること、及び本明細書に開示の化合物、組成物、または方法によって診断または処置することができる状態を有することが見出されていることを意味する。

40

【0037】

本明細書で使用する場合、語句「障害について処置を必要とすると識別される」などは、障害の処置の必要性に基づく対象の選択を指す。例えば、対象は、熟練者による早期診断に基づき、障害（例えばがんなどの障害）の処置の必要性があると識別することができる、その後、障害についての処置を受けることができる。一態様では、識別は、診断を行う人とは異なる人によって行われ得ることが企図される。さらなる一態様では、投与は、続いて投与を行う人によって行われ得ることも企図される。

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「投与すること」及び「投与」は、対象に医薬製剤を与える任意の方法を指す。このような方法は、当業者によく知られており、それには、これ

50

に限定されないが、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸内投与、舌下投与、頬側投与、ならびに静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、及び皮下投与などの注射による投与を含む非経口投与が含まれる。投与は、連続的または断続的であってよい。様々な態様では、製剤を、治療的に投与、すなわち、既存の疾患または状態を処置するために投与することができる。さらなる様々な態様では、製剤を、予防的に投与、すなわち、疾患または状態を予防するために投与することができる。

【0039】

用語「接触させること」は、本明細書で使用する場合、化合物が、直接的に；すなわち標的自体と相互作用すること、または間接的に；すなわち標的の活性が依存している別の分子、補因子、因子、またはタンパク質と相互作用することのいずれかによって、標的（例えば受容体、細胞など）の活性に影響を及ぼすことができるように、開示の化合物及び細胞、開示のペプチドの標的、または他の生物学的実体をくっつけることを指す。

10

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」及び「に有効な量」は、所望の結果を達成するか、または望ましくない状態に対する作用を得るために十分な量を指す。例えば、「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するか、または望ましくない症状に対して作用を得るために十分であるが、有害な副作用を引き起こすには一般に不十分である量を指す。任意の特定の患者に対する特定の治療上有効な用量レベルは、処置される障害及び障害の重症度；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身状態、性別、及び食生活；投与時期；投与経路；用いられる特定の化合物の排出速度；処置の持続時間；用いられる特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物；ならびに医療分野でよく知られている同様の因子を含む様々な因子に依存することになる。例えば、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増大させることは、十分に当業者の技能の範囲内である。所望の場合には、有効な1日用量を、投与のために複数の用量に分けることができる。その結果、単回投与組成物は、1日用量を補うために、このような量またはそれらの薬量を含むことができる。投薬量は、いずれの禁忌の場合、個々の医師が調整することができる。投薬量を変動させることができ、1日または数日間にわたって毎日1回または複数の用量投与で投与することができる。医薬品の所与の分類に対する適切な投薬量についてのガイドランスを文献に見出すことができる。さらなる様々な態様では、製剤を、「予防有効量」、すなわち疾患または状態を予防するために有効な量で投与することができる。

20

30

【0041】

本明細書で使用する場合、「剤形」は、対象に投与するために適した媒体、担体、ビヒクル、またはデバイス中にある薬理学的に活性な物質を意味する。剤形は、開示の化合物、それを作製する開示の方法の生成物、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形体を、薬学的に許容される添加剤、例えば防腐剤、緩衝液、生理食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水と組み合わせる含むことができる。剤形を、従来の医薬製造及び配合技法を使用して作製することができる。剤形は、無機または有機緩衝剤（例えばリン酸、炭酸、酢酸、またはクエン酸のナトリウム塩またはカリウム塩）及びpH調節剤（例えば塩酸、水酸化ナトリウムまたはカリウム、クエン酸または酢酸の塩、アミノ酸及びそれらの塩）、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸、アルファ-トコフェロール）、界面活性剤（例えばポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン9-10ニルフェノール、デソキシコール酸ナトリウム）、溶液及び/または凍結/凍結乾燥安定剤（例えばスクロース、ラクトース、マンニトール、トレハロース）、浸透圧調節剤（例えば塩または糖）、抗菌剤（例えば安息香酸、フェノール、ゲンタマイシン）、消泡剤（例えばポリジメチルシロゾン）、防腐剤（例えばチメロサル、2-フェノキシエタノール、EDTA）、高分子安定剤及び粘度調節剤（例えばポリビニルピロリドン、ポロキサマー488、カルボキシメチルセルロース）ならびに共溶媒（例えばグリセロール、ポリエチレングリコール、エタノール）を含むことができる。注射用に製剤化された剤形は、注射用の滅菌生理食塩

40

50

水中に懸濁された開示の化合物、それを作製する開示の方法の生成物、またはその塩、溶媒和物、もしくは多形体を防腐剤と一緒に有し得る。

【0042】

本明細書で使用する場合、「キット」は、キットを構成する少なくとも2つの成分の集合を意味する。一緒に、成分は、所与の目的のための機能ユニットを構成する。個々の構成成分は、一緒にまたは別々に物理的にパッケージングされていてもよい。例えば、キットを使用するための取扱説明書を含むキットは、他の個々の構成成分と共に取扱説明書を物理的に含んでも、または含まなくてもよい。その代わりに、取扱説明書は、紙の形態またはコンピュータ読み取り可能な記憶装置上に供給され得る、もしくはインターネットのウェブサイトからダウンロードされ得る電子形態のいずれかの別々の構成成分として、あるいは記録されたプレゼンテーションとして供給することができる。

10

【0043】

本明細書で使用する場合、「取扱説明書（複数可）」は、キットに付属する関連材料または方法論が記載されている文書を意味する。これらの材料は、次のものの任意の組み合わせを含んでもよい。患者背景情報、成分及びその入手情報（購入情報など）のリスト、キットを使用するための簡単または詳細なプロトコル、トラブルシューティング、参考文献、テクニカルサポート、及び他の任意の関連文書。取扱説明書は、キットと共に、あるいは紙の形態またはコンピュータ可読記憶装置上に供給され得る、もしくはインターネットのウェブサイトからダウンロードされ得る電子形態のいずれかとしての別々の構成成分として、あるいは記録されたプレゼンテーションとして供給することができる。取扱説明書は、1つまたは複数の文書を含むことができ、今後の更新を含むことを意味する。

20

【0044】

本明細書で使用する場合、用語「治療薬」は、生体（ヒトまたは非ヒト動物）に投与された時に、局所的及び／または全身的作用によって、所望の薬理学的、免疫原性、及び／または生理学的效果を引き起こす物質の、任意の合成または天然の生物学的に活性な化合物または組成物を含む。したがって、この用語は、タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子構築物及び同類のものなどの分子を含む、薬物、ワクチン、及びバイオ医薬品と従来みなされているこれらの化合物または化学物質を包含する。治療薬の例は、よく知られている参考文献、例えば the Merck Index (14th edition)、the Physicians' Desk Reference (64th edition)、及び The Pharmacological Basis of Therapeutics (12th edition) に記載され、それらには、限定ではないが、生理学的環境に置かれた後に生理学的に活性またはより活性になる、医薬品；ビタミン；ミネラルサプリメント；疾患もしくは病気の処置、予防、診断、治療、もしくは緩和のために使用される物質；身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質、またはプロドラッグが含まれる。例えば、用語「治療薬」は、主要な処置領域の全てに使用される化合物または組成物を含み、これには、これに限定されないが、補助薬；抗生物質及び抗ウイルス剤などの抗感染薬；鎮痛薬及び鎮痛薬の組み合わせ、食欲抑制薬、抗炎症薬、抗てんかん薬、局所及び全身麻酔薬、睡眠薬、鎮静薬、抗精神病薬、神経弛緩薬、抗うつ薬、抗不安薬、拮抗薬、ニューロン遮断薬、抗コリン薬及びコリン様作用薬、抗ムスカリン薬及びムスカリン様作用薬、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、抗高血圧薬、ホルモン、及び栄養薬、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗けいれん薬、抗ヒスタミン薬、制吐薬、抗腫瘍薬、止痒薬、解熱薬；鎮痙薬、心血管製剤（カルシウムチャネル遮断薬、ベータ遮断薬、ベータ作動薬、及び抗不整脈薬（antiarrhythmics）を含む）、抗高血圧薬、利尿薬、血管拡張薬；中枢神経系刺激薬；感冒薬；充血除去薬；診断薬；ホルモン；骨成長刺激薬及び骨吸収抑制薬；免疫抑制薬；筋弛緩薬；精神刺激薬；鎮静薬；精神安定薬；（天然の、化学的に合成された、または組み換え技術で生成されたかに関わらず）タンパク質、そのペプチド、及び断片；ならびに核酸分子（2つ以上のヌクレオチドのポリマー形態、二本鎖及び一本鎖分子の両方、遺伝子構築物、発現ベクター、アンチセンス分子などを含む）リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）のいずれか）

30

40

50

、小分子（例えばドキシソルピシン）、及び例えばタンパク質及び酵素などの他の生物学的に活性な巨大分子が含まれる。薬剤は、獣医学的用途を含む医療用途ならびに植物などで農業、さらには他の領域で使用する生物学的に活性な薬剤であってもよい。用語「治療薬」はまた、限定ではないが、所定の生理学的環境に置かれた後、生物学的に活性またはより活性になる、薬品；ビタミン；ミネラルサプリメント；疾患または病気の処置、予防、診断、治療もしくは緩和のために使用される物質；または身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質；またはプロドラッグを含む。

【0045】

用語「薬学的に許容される」は、生物学的または他の点で望ましくない、すなわち、許容できないレベルの望ましくない生物学的作用を引き起こさない、または有害な仕方で相互作用しない物質を表す。

10

【0046】

本明細書で使用する場合、用語「誘導体」は、親化合物の構造に由来する構造を有する化合物（例えば本明細書に開示の化合物）を指し、この構造は、本明細書に開示するものと十分に類似しており、その類似性に基づいて、請求される化合物と同一または類似の活性及び効用を示す、または前駆体として、請求される化合物と同一または類似の活性及び効用を誘導することが当業者によって予想されるであろう。例示的な誘導体には、親化合物の塩、エステル、アミド、エステル塩またはアミド塩、及びN - オキシドが含まれる。

【0047】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、無菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、またはエマルジョン、さらには使用直前に無菌注射溶液または分散液に再構成するための無菌粉末を指す。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース及びそれらの適切な混合物、植物油（例えばオリーブ油）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適正な流動性を、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合には必要とされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。これらの組成物はまた、補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含有することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含めることによって確実にすることができる。等張化剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましいこともあり得る。注射用医薬形態の持続的吸収は、吸収を遅らせるモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの薬剤を含めることによってもたらされ得る。注射用デポー形態は、ポリラクチド - ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、及びポリ（無水物）などの生分解性ポリマー中の薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。薬物対ポリマーの比及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。デポー注射剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによって調製される。注射剤は、例えば細菌保持フィルターで濾過すること、または使用直前に滅菌水または他の滅菌注射媒体に溶解または分散させることができる、無菌の固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。適切な不活性担体は、ラクトースなどの糖を含むことができる。望ましくは、少なくとも95重量%の活性成分の粒子は、0.01 ~ 10マイクロメートルの範囲の有効粒径を有する。

20

30

40

【0048】

化学種の残基は、本明細書及び結びの特許請求の範囲において使用する場合、その部分が化学種から実際に得られるかどうかに関わらず、特定の反応スキームにおいて得られた化学種の生成物または後の製剤もしくは化学製品である部分を指す。したがって、ポリエステル中のエチレングリコール残基は、エチレングリコールがポリエステルを調製するために使用されたかどうかに関わらず、ポリエステル中の1つまたは複数の - OCH₂CH₂O - 単位を指す。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、その残基が、ポリエステ

50

ルを得るためにセバシン酸またはそのエステルを反応させることによって得られているかどうかに関わらず、ポリエステル中の1つまたは複数の $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分を指す。

【0049】

本明細書で使用する場合、用語「置換されている」は、有機化合物の許容可能な置換基のすべてを含むことが企図されている。広い態様では、許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、ならびに芳香族及び非芳香族の置換基が含まれる。置換基の実例には、例えば下記のものが含まれる。許容可能な置換基は、適切な有機化合物では、1個または複数であり、同じか、または異なってよい。本開示の目的では、ヘテロ原子、例えば窒素は、水素置換基及び/またはヘテロ原子の価を満たす本明細書に記載の有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。本開示は、有機化合物の許容可能な置換基によって限定されることを意図したものでは決してない。また、用語「置換」または「で置換されている」は、そのような置換が置換される原子及び置換基の許容原子価に従っていて、その置換が安定な化合物、例えば再配列、環化、脱離などによって自発的に変換されない化合物をもたらすという暗黙の条件を含む。ある種の態様では、反対のことが明示されていない限り、個々の置換基はさらに任意選択で置換されていてもよい（すなわち、さらに置換されていても、または置換されていなくてもよい）ことも企図されている。

10

【0050】

様々な用語の定義において、「 A^1 」、「 A^2 」、「 A^3 」、及び「 A^4 」を本明細書では、様々な特定の置換基を表すための総称的な記号として使用する。これらの記号は、本明細書に開示のものに限らず、任意の置換基であってよく、それらが、ある事例で特定の置換基であると定義されても、別の事例では、いくつかの他の置換基として定義されることがある。

20

【0051】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用する場合、直鎖（すなわち、非分枝）、分枝、または環式（縮合、架橋、及びスピロ縮合多環式を含む）であってもよいし、完全に飽和していてもよいし、または1つまたは複数の不飽和単位を含んでもよいが、芳香族ではない炭化水素部分を示す。他に指定されていない限り、脂肪族基は、1～20個の炭素原子を含有する。脂肪族基には、これに限定されないが、直鎖または分枝のアルキル、アルケニル、及びアルキニル基、ならびにこれらのハイブリッド、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが含まれる。

30

【0052】

用語「アルキル」は、本明細書で使用する場合、1～24個の炭素原子の分枝または非分枝飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*s*-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシルなどである。アルキル基は、環式または非環式であってもよい。アルキル基は、分枝または非分枝であってもよい。アルキル基はまた、置換されていても、または置換されていなくてもよい。例えば、アルキル基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてもよい。「低級アルキル」基は、1～6個（例えば1～4個）の炭素原子を含有するアルキル基である。

40

【0053】

明細書を通じて、「アルキル」は一般に、非置換アルキル基及び置換アルキル基の両方を指すために使用されるが；しかしながら、置換アルキル基はまた、そのアルキル基上の具体的な置換基（複数可）を特定することによって本明細書において具体的に言及される。例えば、用語「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」は、1個または複数のハ

50

ライド、例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されているアルキル基を具体的に指す。用語「アルコキシアルキル」は、下記のとおり、1個または複数のアルコキシ基で置換されているアルキル基を具体的に指す。用語「アルキルアミノ」は、下記のとおり1個または複数のアミノ基などで置換されているアルキル基を具体的に指す。ある事例において「アルキル」が使用され、他の事例において「アルキルアルコール」などの具体的な用語が使用されていても、用語「アルキル」が「アルキルアルコール」などの具体的な用語を指さないとの示唆を意味するものではない。

【0054】

この慣習は、本明細書に記載の他の基についても用いられる。すなわち、「シクロアルキル」などの用語は非置換及び置換シクロアルキル部分の両方を指すが、置換部分は、追加的に、本明細書において具体的に特定され得；例えば、特定の置換シクロアルキルは、例えば「アルキルシクロアルキル」とも称され得る。同様に、置換アルコキシは、例えば「ハロゲン化アルコキシ」と具体的に称され得、特定の置換アルケニルは、例えば「アルケニルアルコール」などであり得る。また、「シクロアルキル」などの一般的な用語、及び「アルキルシクロアルキル」などの具体的な用語を使用する習慣は、一般的な用語が具体的な用語は包含しないとの示唆を意味するものではない。

10

【0055】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも3個の炭素原子から構成される非芳香族炭素環である。シクロアルキル基の例には、これに限定されないが、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、ノルボルニルなどが含まれる。用語「ヘテロシクロアルキル」は、上記で定義したとおりのシクロアルキル基の1種であり、環の炭素原子の少なくとも1個が、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄またはリンなどのヘテロ原子で置換されている、用語「シクロアルキル」の意味に包含される。シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、置換されていても、または置換されていなくてもよい。本明細書に記載のとおり、シクロアルキル基及びヘテロシクロアルキル基は、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてもよい。

20

【0056】

用語「ポリアルキレン基」は、本明細書で使用する場合、相互に連結された2個以上の CH_2 基を有する基である。ポリアルキレン基は、式 $-(\text{CH}_2)_a-$ （式中、「a」は2～500の整数である）によって表され得る。

30

【0057】

用語「アルコキシ」及び「アルコキシル」は、本明細書で使用する場合、エーテル結合を介して結合されているアルキルまたはシクロアルキル基を指し；すなわち、「アルコキシ」基は、 $-\text{OA}^1$ （式中、 A^1 は、上記で定義したとおりのアルキルまたはシクロアルキルである）と定義され得る。「アルコキシ」は既述のとおりアルコキシ基のポリマーも含み；すなわち、アルコキシは、 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ または $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ （式中、「a」は、1～200の整数であり、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、アルキル及び/またはシクロアルキル基である）などのポリエーテルであり得る。

40

【0058】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含有する構造式を有する2～24個の炭素原子の炭化水素基である。 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ などの非対称的な構造は、E及びZ異性体の両方を包含することが意図されている。これは、非対称的なアルケンが存在する本明細書における構造式において推定することができるか、または結合符号 $\text{C}=\text{C}$ によって明示され得る。アルケニル基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含む1個または複

50

数の基で置換されていてもよい。

【0059】

用語「シクロアルケニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも3個の炭素原子から構成されていて、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合（すなわち、 $C=C$ ）を含有する非芳香族炭素環である。シクロアルケニル基の例には、これに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、ノルボルネニルなどが含まれる。用語「ヘテロシクロアルケニル」は、上記で定義したとおりのシクロアルケニル基の1種であり、環の炭素原子の少なくとも1個がこれに限定されないが、窒素、酸素、硫黄またはリンなどのヘテロ原子で置換されている用語「シクロアルケニル」の意味に包含される。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、置換されていても、または置換されていなくてもよい。シクロアルケニル基及びヘテロシクロアルケニル基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてもよい。

10

【0060】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有する構造式を有する2~24個の炭素原子の炭化水素基である。アルキニル基は、置換されていなくてもよいし、または本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてもよい。

20

【0061】

用語「シクロアルキニル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも7個の炭素原子から構成されていて、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有している非芳香族炭素環である。シクロアルキニル基の例には、これに限定されないが、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニルなどが含まれる。用語「ヘテロシクロアルキニル」は、上記で定義されているとおりのシクロアルケニル基の1種であり、環の炭素原子の少なくとも1個がこれに限定されないが、窒素、酸素、硫黄またはリンなどのヘテロ原子で置換されている用語「シクロアルキニル」の意味に包含される。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、置換されていても、または置換されていなくてもよい。シクロアルキニル基及びヘテロシクロアルキニル基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ-オキソ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてもよい。

30

【0062】

用語「芳香族基」は、本明細書で使用する場合、分子平面の上下に非局在電子の環状クラウドを有し、そのクラウドが $(4n+2)$ 個の電子を含有する環構造を指す。芳香族性のさらなる論述は、参照によって本明細書に援用される Morrison and Boyd, Organic Chemistry (5th Ed., 1987), Chapter 13, entitled "Aromaticity", , pages 477-497において見出される。用語「芳香族基」は、アリール及びヘテロアリール基の両方を包括する。

40

【0063】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、これに限定されないが、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ビフェニル、フェノキシベンゼンなどを含む任意の炭素系芳香族基

50

を含有する基である。用語「アリール」はまた、芳香族基の環に組み込まれた少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する芳香族基を含有する基と定義される「ヘテロアリール」を含む。ヘテロ原子の例には、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、及びリンが含まれる。同様に、用語「アリール」にも包含される用語「非ヘテロアリール」は、ヘテロ原子を含有しない芳香族基を含有する基を定義している。アリール基は、置換されていても、または置換されていなくてもよい。アリール基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含む 1 個または複数の基で置換されていてもよい。用語「ビアリール」はアリール基の具体的な 1 種であり、「アリール」の定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレンにおいてのように縮合環構造を介して一緒に結合しているか、またはビフェニルにおいてのように 1 つまたは複数の炭素 - 炭素結合を介して結合している 2 個のアリール基を指す。

10

【0064】

用語「アルデヒド」は、本明細書で使用する場合、式 - $C(O)H$ によって表される。本明細書を通じて、「 $C(O)$ 」は、カルボニル基（すなわち、 $C=O$ ）に対する略記である。

【0065】

用語「アミン」または「アミノ」は、本明細書で使用する場合、式 - NA^1A^2 （式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載のとおり、水素またはアルキル、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、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であってよい）によって表される。

20

【0066】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書で使用する場合、式 - $NH(-アルキル)$ （式中、アルキルは本明細書に記載のとおりである）によって表される。代表的な例には、これに限定されないが、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(t-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(t-ペンチル)アミノ基、ヘキシルアミノ基などが含まれる。

30

【0067】

用語「ジアルキルアミノ」は、本明細書で使用する場合、式 - $N(-アルキル)_2$ （式中、アルキルは本明細書に記載されているとおりである）によって表される。代表的な例には、これに限定されないが、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジ(t-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ(t-ペンチル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基などが含まれる。

【0068】

用語「カルボン酸」は、本明細書で使用する場合、式 - $C(O)OH$ によって表される。

40

【0069】

用語「エステル」は、本明細書で使用する場合、式 - $OC(O)A^1$ または $-C(O)OA^1$ （式中、 A^1 は、本明細書に記載のとおり、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であってよい）によって表される。用語「ポリエステル」は、本明細書で使用する場合、式 - $(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a$ - または $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a$ -（式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載の、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘ

50

テロアリアル基であってよく、「a」は1～500の整数である）によって表される。「ポリエステル」は、用語として、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物と少なくとも2個のヒドロキシル基を有する化合物との間の反応によって生成される基を記載するために使用される。

【0070】

用語「エーテル」は、本明細書で使用する場合、式 $A^1O A^2$ （式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載の、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリアル基であってよい）によって表される。用語「ポリエーテル」は、本明細書で使用する場合、式 $- (A^1O - A^2O)_a -$ （式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載の、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリアル基であってよく、「a」は、1～500の整数である）によって表される。ポリエーテル基の例には、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、及びポリブチレンオキシドが含まれる。

10

【0071】

用語「ハロ」、「ハロゲン」、または「ハライド」は、本明細書で使用する場合、互換的に使用され得、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0072】

用語「擬ハライド」、「擬ハロゲン」、または「擬ハロ」は、本明細書で使用する場合、互換的に使用され得、ハライドと実質的に同様の挙動を示す官能基を指す。そのような官能基には、例として、シアノ、チオシアナト、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルキル、及びペルフルオロアルコキシ基が含まれる。

20

【0073】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用する場合、少なくとも1個のヘテロ原子を含有するアルキル基を指す。適切なヘテロ原子には、これに限定されないが、O、N、Si、P及びSが含まれ、ここで、窒素、リン及び硫黄原子は任意選択で酸化されていて、窒素ヘテロ原子は任意選択で四級化されている。ヘテロアルキルは、アルキル基について上記で定義したとおり、置換されていてよい。

【0074】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用する場合、芳香族基の環内に組み込まれている少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基を指す。ヘテロ原子の例には、これに限定されないが、窒素、酸素、硫黄、及びリンが含まれ、ここで、N-オキシド、硫黄オキシド、及びジオキシドが、許容されるヘテロ原子置換である。ヘテロアリール基は、置換されていて、または置換されていなくてもよい。ヘテロアリール基は、本明細書に記載のとおり、これに限定されないが、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハライド、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ-オキシ、またはチオールを含む1個または複数の基で置換されていてよい。ヘテロアリール基は、単環式であってもよいし、または別法では縮合環系であってもよい。ヘテロアリール基には、これに限定されないが、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジニル、ピロリル、N-メチルピロリル、キノリニル、イソキノリニル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、及びピラゾロピリミジニルが含まれる。ヘテロアリール基のさらなる非限定的例には、これに限定されないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、ベンゾ[d]オキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾリル、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾリル、及びピリド[2,3-b]ピラジニルが含まれる。

30

40

50

【 0 0 7 5 】

用語「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用する場合、互換的に使用され得、環員の少なくとも1つが炭素以外である単環式及び多環式芳香族または非芳香族環系を指す。したがって、この用語は、これに限定されないが、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「二環式複素環」及び「多環式複素環」を包括する。複素環には、ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾール及び1, 3, 4 - オキサジアゾールを含むオキサゾール、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、及び1, 3, 4 - チアジアゾールを含むチアジアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾールを含むトリアゾール、1, 2, 3, 4 - テトラゾール及び1, 2, 4, 5 - テトラゾールを含むテトラゾール、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 4 - トリアジン及び1, 3, 5 - トリアジンを含むトリアジン、1, 2, 4, 5 - テトラジンを含むテトラジン、ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、アゼチジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが含まれる。用語ヘテロシクリル基はまた、C 2 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 3 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 4 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 5 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 6 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 7 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 8 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 9 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 10 ヘテロシクリル、C 2 ~ C 11 ヘテロシクリルなどであってよく、最高でC 2 ~ C 18 ヘテロシクリルを含む。例えば、C 2 ヘテロシクリルは、2 個の炭素原子及び少なくとも1 個のヘテロ原子を有する基を含み、これに限定されないが、アジリジニル、ジアゼチジニル、ジヒドロジアゼチル、オキシラニル、チイラニルなどが含まれる。別法では、例えばC 5 ヘテロシクリルは、5 個の炭素原子及び少なくとも1 個のヘテロ原子を有する基を含み、これに限定されないが、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル、ピリジニルなどが含まれる。ヘテロシクリル基が、化学的に可能であれば環中のヘテロ原子を介して、またはヘテロシクリル環を構成する炭素の1 個を介して結合され得ることが理解される。

10

20

【 0 0 7 6 】

用語「二環式複素環」または「二環式ヘテロシクリル」は、本明細書で使用する場合、環員の少なくとも1つが炭素以外である環系を指す。二環式ヘテロシクリルは、芳香環が別の芳香環と縮合しているか、または芳香環が非芳香環と縮合している環系を包含する。二環式ヘテロシクリルは、ベンゼン環が1、2または3 個の環ヘテロ原子を含有する5 または6 員環に縮合しているか、またはピリジン環が1、2または3 個の環ヘテロ原子を含有する5 または6 員環に縮合している環系を包含する。二環式複素環式基には、これに限定されないが、インドリル、インダゾリル、ピラゾロ[1, 5 - a]ピリジニル、ベンゾフラニル、キノリニル、キノキサリニル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - クロメニル、1 H - ピラゾロ[4, 3 - c]ピリジン - 3 - イル; 1 H - ピロロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イル; 及び1 H - ピラゾロ[3, 2 - b]ピリジン - 3 - イルが包含される。

30

40

【 0 0 7 7 】

用語「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用する場合、脂肪族の部分的不飽和または完全飽和の3 ~ 14 員環系を指し、3 ~ 8 個の原子の単環ならびに二環式及び三環式環系が含まれる。ヘテロシクロアルキル環系は、酸素、窒素、及び硫黄から独立に選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含み、ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意選択で酸化されていてよく、窒素ヘテロ原子は任意選択で置換されていてよい。代表的なヘテロシクロアルキル基には、これに限定されないが、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、及びテトラヒドロフリルが含まれる。

【 0 0 7 8 】

50

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル」は、本明細書で使用する場合、式 - OH によって表される。

【0079】

用語「ケトン」は、本明細書で使用する場合、式 $A^1C(O)A^2$ (式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載のとおり、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であってよい) によって表される。

【0080】

用語「アジド (azide)」または「アジド (azido)」は、本明細書で使用する場合、式 - N_3 によって表される。

10

【0081】

用語「ニトロ」は、本明細書で使用する場合、式 - NO_2 によって表される。

【0082】

用語「ニトリル」または「シアノ」は、本明細書で使用する場合、式 - CN または - C N によって表される。

【0083】

用語「シリル」は、本明細書で使用する場合、式 - $SiA^1A^2A^3$ (式中、 A^1 、 A^2 、及び A^3 は独立に、本明細書に記載のとおり、水素またはアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であってよい) によって表される。

20

【0084】

用語「スルホ - オキシ」は、本明細書で使用する場合、式 - $S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 、または $-OS(O)_2OA^1$ (式中、 A^1 は、本明細書に記載のとおり、水素またはアルキル、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、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であってよい) によって表される。本明細書を通じて、「 $S(O)$ 」は $S=O$ の略記である。用語「スルホニル」は、式 - $S(O)_2A^1$ (式中、 A^1 は、本明細書に記載のとおり、水素またはアルキル、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、シクロアルキニル、アリールもしくはヘテロアリール基であってよい) によって表されるスルホ - オキシ基を指すために本明細書において使用されている。用語「スルホン」は、本明細書で使用する場合、式 $A^1S(O)_2A^2$ (式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載のとおり、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であってよい) によって表される。用語「スルホキシド」は、本明細書で使用する場合、式 $A^1S(O)A^2$ (式中、 A^1 及び A^2 は独立に、本明細書に記載のとおり、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、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であってよい) によって表される。

30

【0085】

用語「チオール」は、本明細書で使用する場合、式 - SH によって表される。

【0086】

「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、「 R^n 」(式中、 n は整数である) は、本明細書で使用する場合、独立に、上記に列挙した基の 1 個または複数を有し得る。例えば、 R^1 が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子の 1 個は任意選択で、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、ハライドなどで置換されていてもよい。選択された基に応じて、第 1 の基が第 2 の基に組み込まれていてもよいが、または代わりに、第 1 の基は、第 2 の基の側基であってもよい(すなわち、結合していてもよい)。例えば、語句「アミノ基を含むアルキル基」では、アミノ基は、アルキル基の主鎖内に組み込まれていてもよい。別法では、アミノ基は、アルキル基の主鎖に結合していてもよい。選択された基(複数可)の性質は、第 1 の基が第 2 の基に埋め込まれているか、または結合しているかによって決まる。

40

50

【0087】

本明細書に記載のとおり、本発明の化合物は、「任意選択で置換されている」部分を含有していてもよい。一般に、用語「置換されている」は、用語「任意選択で」の後にあるかどうかに関わらず、指定部分の1個または複数の水素が適切な置換基で置換されていることを意味する。他に示されていない限り、「任意選択で置換されている」基は、基の置換可能な位置の各々に適切な置換基を有していてもよく、任意の所与の構造における2つ以上の位置が指定の基から選択される2個以上の置換基で置換されていてもよい場合、置換基は、すべての位置で同一でも異なってもよい。本発明が想定する置換基の組み合わせは好ましくは、安定であるか、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。ある特定の態様では、反対のことが明示されていない限り、個々の置換基は、任意選択でさらに置換されていてもよい（すなわち、さらに置換されているか、または置換されていない）ことも企図される。

10

【0088】

用語「安定」は、本明細書で使用する場合、その生成、検出、及びある特定の態様では、その回収、精製、ならびに、本明細書に開示の目的の1つまたは複数のための使用を可能とする条件下においた場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【0089】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価の置換基は独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^{\cdot}$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^{\cdot}$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\cdot})_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR^{\cdot}$ ； R^{\cdot} で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}Ph$ ； R^{\cdot} で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ ； R^{\cdot} で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R^{\cdot} で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\cdot})_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\cdot})C(O)R^{\cdot}$ ； $-N(R^{\cdot})C(S)R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\cdot})C(O)NR^{\cdot}_2$ ； $-N(R^{\cdot})C(S)NR^{\cdot}_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\cdot})C(O)OR^{\cdot}$ ； $-N(R^{\cdot})N(R^{\cdot})C(O)R^{\cdot}$ ； $-N(R^{\cdot})N(R^{\cdot})C(O)NR^{\cdot}_2$ ； $-N(R^{\cdot})N(R^{\cdot})C(O)OR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\cdot}$ ； $-C(S)R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\cdot}_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\cdot}$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\cdot}$ 、 $-SC(S)SR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\cdot}_2$ ； $-C(S)NR^{\cdot}_2$ ； $-C(S)SR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\cdot}_2$ ； $-C(O)N(OR^{\cdot})R^{\cdot}$ ； $-C(O)C(O)R^{\cdot}$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^{\cdot}$ ； $-C(NOR^{\cdot})R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\cdot}$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\cdot}$ ； $-S(O)_2NR^{\cdot}_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\cdot}$ ； $-N(R^{\cdot})S(O)_2NR^{\cdot}_2$ ； $-N(R^{\cdot})S(O)_2R^{\cdot}$ ； $-N(OR^{\cdot})R^{\cdot}$ ； $-C(NH)NR^{\cdot}_2$ ； $-P(O)_2R^{\cdot}$ ； $-P(O)R^{\cdot}_2$ ； $-OP(O)R^{\cdot}_2$ ； $-OP(O)(OR^{\cdot})_2$ ； SiR^{\cdot}_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝アルキレン) $O-N(R^{\cdot})_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖または分枝アルキレン) $C(O)O-N(R^{\cdot})_2$ であり、式中、各 R^{\cdot} は、以下に定義するとおり置換されていてもよく、独立に、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分飽和、またはアリール環であるか、または上記定義に関わらず、 R^{\cdot} の2つの独立した出現は、それらの介在原子（複数可）と一緒に、以下に定義するとおり置換されていてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員飽和、部分飽和またはアリール単環または二環を形成している。

20

30

40

【0090】

R^{\cdot} （または R^{\cdot} の2つの独立した出現が、それらの介在原子と一緒にすることによって形成される環）上の適切な一価の置換基は独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\cdot}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\cdot})$ 、

50

)_2 ; $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}_3$ 、 $-\text{OSiR}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、 $-(\text{C}_{1-4}\text{直鎖または分枝アルキレン})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、または $-\text{SSR}$ であり、式中、各 R は、非置換であるか、または「ハロ」の後にある場合、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、 C_{1-4} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリアル環から独立に選択される。 R^* の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には、 $=\text{O}$ 及び $=\text{S}$ が含まれる。

10

【0091】

「任意選択で置換されている」基の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基には、次のものが含まれる： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ 、または $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}-$ （式中、 R^* のそれぞれ独立した出現は、水素、以下に定義するとおり置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分飽和、もしくはアリアル環から選択される）。「任意選択で置換されている」基のビシナルな置換可能な炭素に結合している適切な二価の置換基には： $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}-$ が含まれ、式中、 R^* のそれぞれ独立した出現は、水素、以下に定義するとおり置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分飽和、もしくはアリアル環から選択される。

20

【0092】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基には、ハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-(\text{ハロR})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、または $-\text{NO}_2$ が含まれ、式中、各 R は、非置換であるか、または「ハロ」の後にある場合、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、 C_{1-4} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリアル環である。

30

【0093】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な窒素上の適切な置換基には、 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^+_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^+_2$ 、または $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$ が含まれ；式中、各 R^+ は独立に、水素、以下に定義するとおり置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族、非置換 $-\text{OPh}$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリアル環であるか、または上記定義に関わらず、 R^+ の2つの独立した出現は、それらの介在原子（複数可）と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する非置換3～12員飽和、部分不飽和、またはアリアル単環式または二環式環を形成している。

40

【0094】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は独立に、ハロゲン、 $-\text{R}$ 、 $-(\text{ハロR})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{O}(\text{ハロR})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、または $-\text{NO}_2$ であり、式中、各 R は、非置換であるか、または「ハロ」の後にある場合、1個または複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、 C_{1-4} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員飽和、部分不飽和、もしくはアリアル環である。

【0095】

50

用語「脱離基」は、安定な種として、結合電子と一緒に伴って置換され得る電子吸引能を有する原子（または原子団）を指す。適切な脱離基の例には、これに限定されないが、トリフラート、メシラート、トシラート、及びプロシラートを含むハライド及びスルホナートエステルが含まれる。

【0096】

用語「加水分解性基」及び「加水分解性部分」は、例えば塩基性または酸性条件下で加水分解を受け得る官能基を指す。加水分解性残基の例には、限定ではないが、酸ハロゲン化物、活性化カルボン酸、及び技術分野で知られている様々な保護基が含まれる（例えば "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999を参照されたい）。

10

【0097】

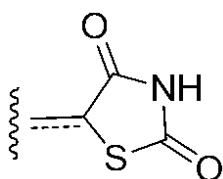
用語「有機残基」は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも1個の炭素原子を含む残基を定義しており、これに限定されないが、本明細書において上記で定義した炭素含有基、残基、またはラジカルが含まれる。有機残基は、様々なヘテロ原子を含有してよいが、または酸素、窒素、硫黄、リンなどを含むヘテロ原子を介して他の分子に結合してよい。有機残基の例には、これに限定されないが、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、モノまたはジ置換アミノ、アミド基などが含まれる。有機残基は好ましくは、1～18個の炭素原子、1～15個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を含んでよい。さら

20

【0098】

用語「残基」の非常に近い同義語は用語「ラジカル」であり、これは、本明細書及び結晶の特許請求の範囲において使用される場合、分子がどのように調製されたかに関わらず、本明細書に記載の分子の断片、基、または下位構造を指す。例えば、特定の化合物中の2, 4-チアゾリジンジオンラジカルは、チアゾリジンジオンが化合物の調製に用いられているかに関わらず、構造：

30



を有する。一部の実施形態では、ラジカル（例えばアルキル）は、1個または複数の「置換基ラジカル」がこれに結合していることによって、さらに修飾されていてもよい（すなわち、置換アルキル）。所与のラジカル中の原子の数は、本明細書の他の箇所で逆のことが示されていない限り、本発明には重要ではない。

【0099】

「有機ラジカル」は、この用語が本明細書において定義及び使用されている場合、1個または複数の炭素原子を含有する。有機ラジカルは、例えば1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有し得る。さらなる一態様では、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し得る。有機ラジカルは多くの場合に、有機ラジカルの炭素原子の少なくともいくつかに結合している水素を有している。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5、6、7、8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。一部の実施形態では、有機ラジカルは、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リンなどを含み、これに、またはこの中に結合している1～10個の無機ヘテロ原子を含有し得る。有機ラジカルの例には、これに限定されないが、アルキル、置換アルキル、シク

40

50

ロアルキル、置換シクロアルキル、モノ置換アミノ、ジ置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、複素環式、または置換複素環式ラジカルが含まれ、ここで、これらの用語は、本明細書の他の箇所で定義されている。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの小数の非限定的な例には、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカルなどが含まれる。

【0100】

「無機ラジカル」は、この用語が本明細書において定義及び使用されている場合、炭素原子を含有しておらず、したがって、炭素以外の原子のみを含む。無機ラジカルは、個別に、または化学的に安定した組み合わせと一緒に結合して存在し得る、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレンウム、ならびにフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などのハロゲンから選択される原子の結合した組み合わせを含む。無機ラジカルは、上記に列挙されていると一緒に結合している10個以下、または好ましくは1～6個、または1～4個の無機原子を有する。無機ラジカルの例には、これに限定されないが、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、スルファート、ホスファート及び同様の一般に知られている無機ラジカルが含まれる。無機ラジカルは、中で結合している周期表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属など）を有していないが、このような金属イオンは時々、スルファート、ホスファート、または同様のアニオン性無機ラジカルなどのアニオン性無機ラジカルの薬学的に許容されるカチオンとして役立ち得る。本明細書の他の箇所で他に特に示されていない限り、無機ラジカルは、ホウ素、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、錫、鉛、もしくはテルルなどのメタロイド元素、または希ガス元素を含まない。

【0101】

本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の二重結合を含有し得るので、潜在的に、シス/トランス（E/Z）異性体、さらには他の配座異性体を生じさせる。反対のことが記述されていない限り、本発明は、このような考えられ得る異性体のすべて、さらにはこのような異性体の混合物を含む。

【0102】

反対のことが記述されていない限り、くさびまたは破線ではなく、実線でのみ示されている化学結合を含む式は、それぞれ考えられ得る異性体、例えば各エナンチオマー及びジアステレオマー、ならびにラセミまたはスケールミック混合物などの異性体の混合物を企図している。本明細書に記載の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有し得るので、潜在的に、ジアステレオマー及び光学異性体を生じさせる。反対のことが記述されていない限り、本発明は、このような考えられ得るジアステレオマーのすべて、さらにはそれらのラセミ混合物、実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、考えられ得る幾何異性体のすべて、及びこれらの薬学的に許容される塩を含む。立体異性体の混合物、さらには単離された特定の立体異性体も含まれる。このような化合物の調製に使用される合成手順の過程において、または当業者に知られているラセミ化またはエピマー化手順の使用において、このような手順の生成物は、立体異性体の混合物であり得る。

【0103】

多くの有機化合物が、平面偏光の偏光面の回転能を有する光学的に活性な形態で存在する。光学的に活性な化合物の記載において、接頭辞D及びL、またはR及びSが、そのキラル中心（複数可）を中心とした分子の絶対配置を示すために使用されている。接頭辞d及びl、または（+）及び（-）は、化合物による平面偏光の回転兆候を指定するために用いられており、（-）は化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞（+）またはdを有する化合物は右旋性である。所与の化学構造について、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、相互に重ね合わせることができない鏡像であることを除き同等である。特定

の立体異性体はまた、エナンチオマーと称されることもあり、このような異性体の混合物は多くの場合に、鏡像異性体混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50：50混合物はラセミ混合物と称される。本明細書に記載の化合物の多くは、1つまたは複数のキラル中心を有し得るので、異なるエナンチオマー型で存在し得る。所望の場合には、キラル炭素をアスタリスク（*）で指定することができる。開示の式においてキラル炭素への結合が直線で示されている場合、キラル炭素の（R）及び（S）配置の両方、したがって、エナンチオマーの両方及びその混合物が式に包含されていることが理解される。当技術分野で使用されているとおり、キラル炭素に対する絶対配置を指定することが望ましい場合、キラル炭素への結合の1つをくさび形（面の上で原子に結合）で示し、他のものを一連の短い平行線からなるくさび形（面の下で原子に結合）で示すことができる。カーン・インゴルド・プレローグ系を使用して、キラル炭素に対する（R）または（S）配置を指定することができる。

10

20

30

40

50

【0104】

本明細書に記載の化合物は、天然の同位体存在度及び非天然の存在度の両方で原子を含んでいる。開示の化合物は、記載のものと同等であるが、実際には1個または複数の原子が天然に典型的に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されている同位体標識もしくは同位体置換された化合物であってよい。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F及び³⁶Clなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体が含まれる。化合物はそのプロドラッグをさらに含み、前述の同位体及び/または他の原子の他の同位体を含有する前記化合物または前記プロドラッグの薬学的に許容される塩は本発明の範囲内である。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば³H及び¹⁴Cなどの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識化同位体（すなわち³H）及び炭素-14（すなわち¹⁴C）同位体が、調製の容易性及び検出性のために特に好ましい。さらに、重水素（すなわち²H）などのより重い同位体での置換で、より大きな代謝安定性、例えばin vivo半減期の増大または投与要求量の減少から生じるある特定の治療上の利点を得ることができ、したがって、これは一部の状況において好ましいことがある。本発明の同位体標識された化合物及びそのプロドラッグは一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて以下の手順を実施することによって調製することができる。

【0105】

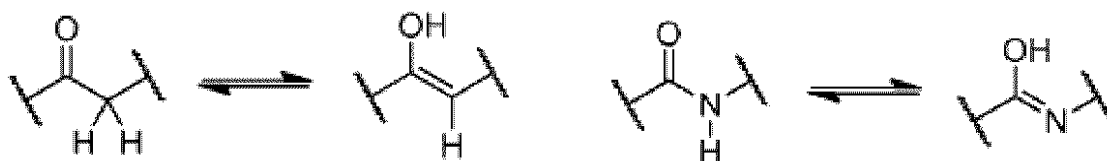
本発明に記載の化合物は溶媒和物として存在し得る。場合によっては、溶媒和物の調製に使用される溶媒は水溶液であり、したがって多くの場合に、溶媒和物は、水和物と称される。化合物は水和物として存在し得て、これは、例えば溶媒または水溶液からの結晶化によって入手することができる。これに関連して、1、2、3個またはいずれかの任意の数の溶媒もしくは水分子が本発明による化合物と組み合わされて、溶媒和物及び水和物を形成し得る。反対のことが記述されていない限り、本発明は、このような考えられ得る溶媒和物のすべてを含む。

【0106】

用語「共結晶」は、非共有相互作用を介してそれらの安定性を担う2つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子複合体の1つまたは複数の構成要素は、結晶格子において安定なフレームワークを提供する。ある特定の事例において、ゲスト分子は無水物または溶媒和物として結晶格子中に組み込まれている。例えば"Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?", Almarasson, O. et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896、2004を参照されたい。共結晶の例には、p-トルエンスルホン酸及びベンゼンスルホン酸が含まれる。

【 0 1 0 7 】

本明細書に記載のある特定の化合物は、互変異性体の平衡状態として存在し得ることも認められる。例えば、 α -水素を有するケトンは、ケト型及びエノール型の平衡状態で存在し得る。



ケト型

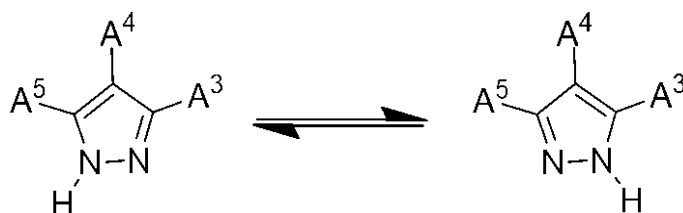
エノール型

アミド型

イミド酸型

10

同様に、N-水素を有するアミドは、アミド型とイミド酸型の平衡状態で存在し得る。別の例として、ピラゾールは、下に示すとおり、2つの互変異性型、 N^1 -非置換、3-A³及び N^1 -非置換、5-A³で存在し得る。



20

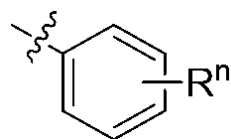
反対のことが記述されていない限り、本発明は、このような考えられ得る互変異性体のすべてを含む。

【 0 1 0 8 】

化学物質が、多形体または修飾体と称される異なる秩序状態で存在する固体を形成することは知られている。多形性物質の異なる修飾体は、物理特性において大きく異なり得る。本発明による化合物は、特定の修飾体が準安定性であることが可能であるような異なる多形体で存在し得る。反対のことが記述されていない限り、本発明は、このような考えられ得る多形体のすべてを含む。

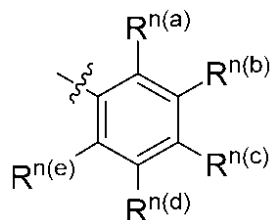
【 0 1 0 9 】

一部の態様では、化合物の構造は、式：



30

によって表され得、これは、式：



40

と同等であると理解される〔式中、 n は、典型的には整数である〕。すなわち、Rⁿは、5個の独立した置換基、R^{n(a)}、R^{n(b)}、R^{n(c)}、R^{n(d)}、R^{n(e)}を表すと理解される。「独立した置換基」とは、各R置換基が独立に定義され得ることを意味する。例えば、一事例において、R^{n(a)}がハロゲンである場合、その事例においてR^{n(b)}はハロゲンである必要性はない。

【 0 1 1 0 】

本明細書に開示のある特定の材料、化合物、組成物、及び成分は、商業的に入手するか、または当業者に一般に公知である技法を使用して容易に合成することができる。例えば、開示の化合物及び組成物を調製する際に使用される出発物質及び試薬は、Aldrich

50

h Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), または Sigma (St. Louis, Mo.) などの商業的供給元から入手可能であるか、または Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 and supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); 及び Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの参考文献に記載されている手順に従って当業者に知られている方法によって調製される。

10

【0111】

他に明確に記述されていない限り、本明細書に記載のいずれかの方法が、それらのステップを特定の順序で行うことが必要であると解釈されることは全く意図されていない。したがって、方法の請求項がそのステップを実施する順序について実際に言及していないか、またはステップは特定の順番に限定されると特許請求の範囲または明細書において具体的に記述されていない場合、いずれの観点においても、順番が推定されていることは全く意図されていない。これは：ステップまたは作業フローの配置に関する論理性；文法上の構成または句読法から導かれる平易な意味；及び明細書中に記載されている実施形態の数またはタイプを含む解釈のための可能性のある明示的ではないいずれかの根拠に適用される。

20

【0112】

本発明の組成物を調製するために用いられる成分、さらには、本明細書に開示の方法において使用される組成物自体を開示する。これらの材料及び他の材料を本明細書に開示し、これらの物質の組み合わせ、サブセット、相互作用、群などを開示する場合、それぞれ様々な個別的及び集合的な組み合わせの具体的な言及、ならびにこれらの化合物の入れ替えは明確に開示することはできないが、それぞれが具体的に企図され、本明細書において記載されていることが理解される。例えば、特定の化合物が開示及び論述されていて、化合物を含む多数の分子になすことができる多数の変更が論述されている場合、反対のことが具体的に示されていない限り、組み合わせのいずれもすべて、ならびに化合物の入れ替え、及び可能である変更が具体的に企図されている。したがって、分子の分類 A、B 及び C が開示されていて、さらに分子の分類 D、E 及び F ならびに分子の組み合わせ A - D の例が開示されている場合、それぞれが個別に言及されていなくても、それぞれは個別的及び集合的に企図されており、これは、組み合わせ A - E、A - F、B - D、B - E、B - F、C - D、C - E、及び C - F が考慮されており開示されていることを意味する。同様に、これらの任意のサブセットまたは組み合わせもまた開示されている。したがって、例えば A - E、B - F 及び C - E のサブグループが開示されているとみなされるであろう。このコンセプトは、これに限定されないが、本発明の組成物を作製し、使用方法におけるステップを含む本出願のすべての態様に当てはまる。したがって、行うことができる様々な追加のステップが存在する場合、これらの追加のステップのそれぞれは、本発明の方法の任意の具体的な実施形態またはその実施形態の組み合わせで行うことができることが理解される。

30

40

【0113】

本明細書に開示の組成物は、ある特定の機能を有することが理解される。開示の機能を実施するためのある特定の構造的な要求が本明細書に開示されており、本開示の構造に関連している同一の機能を行うことができる様々な構造が存在し、これらの構造は典型的には

50

同一の結果を達成するであろうことが理解される。

【 0 1 1 4 】

B．化合物

一態様では、例えば網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1型、及びがんなどのCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害の処置または予防において有用な化合物を開示する。さらなる一態様では、本開示の化合物は、CLK2及び/またはCDK1活性の調節を示す。いっそうさらなる一態様では、本開示の化合物は、CLK2及び/またはCDK1活性の阻害を示す。またさらなる一態様では、本開示の化合物は、CLK2活性の阻害を示す。なおさらなる一態様では、本開示の化合物は、CDK1活性の阻害を示す。

10

【 0 1 1 5 】

一態様では、本発明の化合物は、本明細書にさらに記載するとおり、CLK2及び/またはCDK1機能障害と関連する障害ならびにCLK2またはCDK1が関与している他の疾患の処置または予防において有用である。

【 0 1 1 6 】

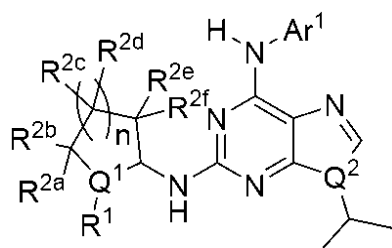
開示の誘導体はそれぞれ任意選択でさらに置換されていてもよいことが企図される。任意の1種または複数の誘導体は任意選択で本発明から省かれ得ることも企図される。開示の化合物を開示の方法によって得ることができることが理解される。開示の化合物を開示の使用法において使用することができることも理解される。

20

【 0 1 1 7 】

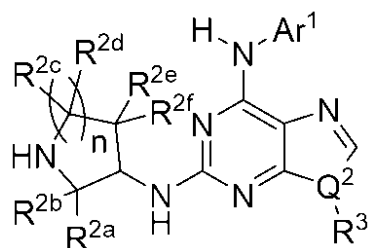
1．構造

一態様では、



及び

30



から選択される式によって表される構造を有する化合物

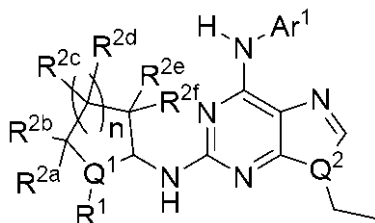
[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹及びQ²のそれぞれは、N 及びCH から独立に選択され；R¹は、-OH、-NHR⁴、-(C1～C4アルキル)OH、及び-(C1～C4アルキル)NHR⁴から選択され；R⁴は、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから選択され；R²ᵃ、R²ᵇ、R²ᶜ、R²ᵈ、R²ᵉ、及びR²ᶠのそれぞれの各出現は、水素及びC1～C8アルキルから独立に選択され；R³は、エチル及びイソプロピルから選択され；Ar¹は、単環式アリール、6員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1～C4アルキル、C1～C4ハロアルキル、C1～C4アルコキシ、-NHC(O)(C1～C4アルキル)、C1～C4アルキルアミノ、及び(C1～C4)(C1～C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている]、またはその薬学的に許容される誘導体を開示する。

40

【 0 1 1 8 】

50

一態様では、式：



によって表される構造を有する化合物

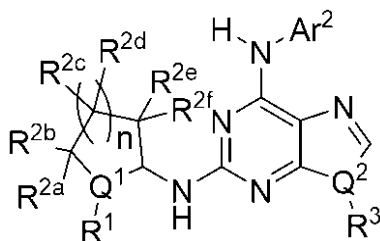
[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹ 及び Q² のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され；R¹ は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され；R⁴ は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され；R²ᵃ、R²ᵇ、R²ᶜ、R²ᵈ、R²ᵉ、及び R²ᶠ のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され；Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されているか；または Ar¹ は、- C 1 でメタ置換されているフェニルである]、またはその薬学的に許容される誘導体を開示する。

10

20

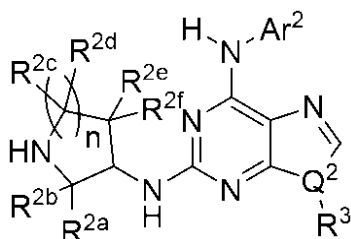
【 0 1 1 9 】

一態様では、



及び

30



から選択される式によって表される構造を有する化合物

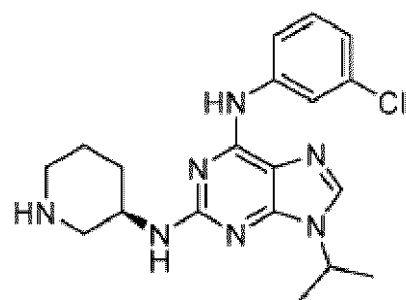
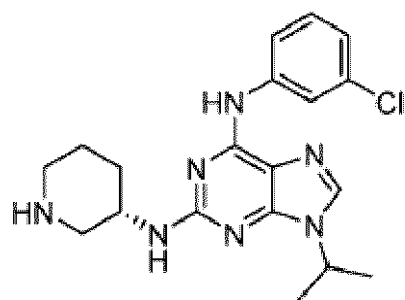
[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹ 及び Q² のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され；R¹ は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され；R⁴ は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され；R²ᵃ、R²ᵇ、R²ᶜ、R²ᵈ、R²ᵉ、及び R²ᶠ のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され；R³ は、エチル及びイソプロピルから選択され；Ar² は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている]、またはその薬学的に許容される誘導体を開示する。

40

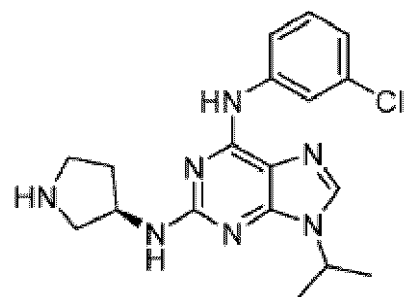
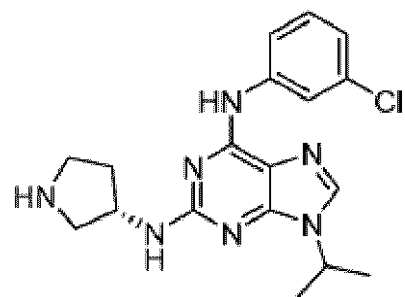
【 0 1 2 0 】

一態様では、

50



10



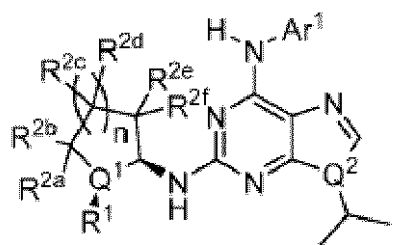
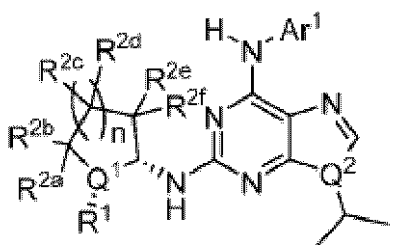
及び

20

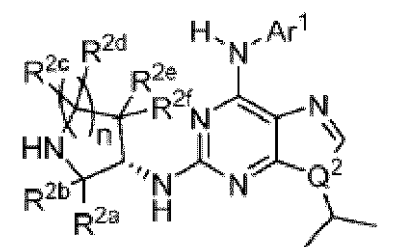
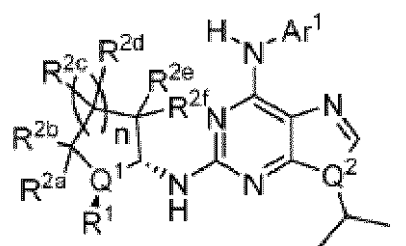
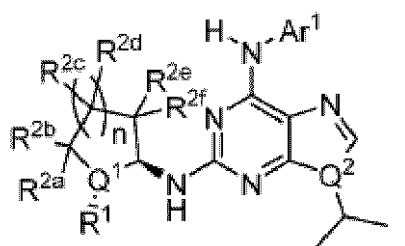
から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体を開示する。

【0121】

さらなる一態様では、化合物は、



30



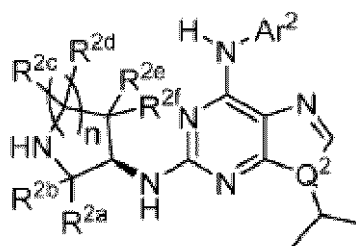
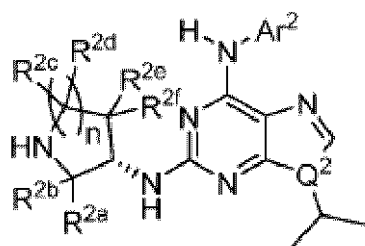
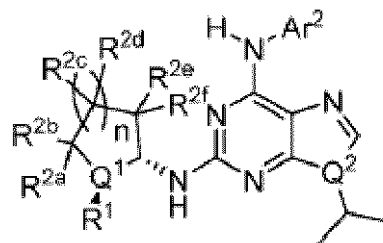
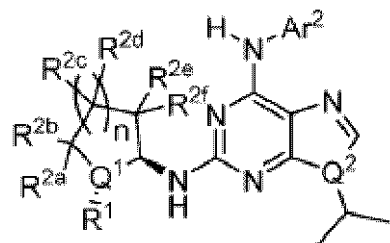
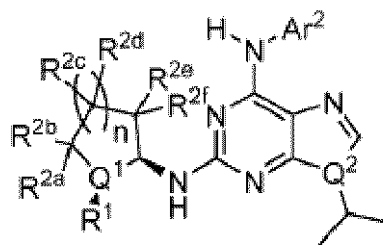
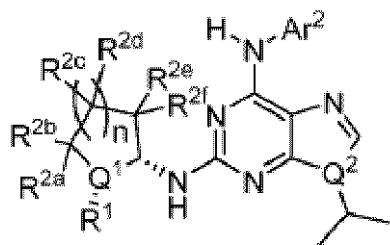
及び

40

から選択される式によって表される構造を有する。

【0122】

さらなる一態様では、化合物は、

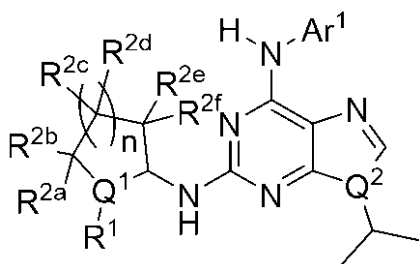


及び

から選択される式によって表される構造を有する。

【 0 1 2 3 】

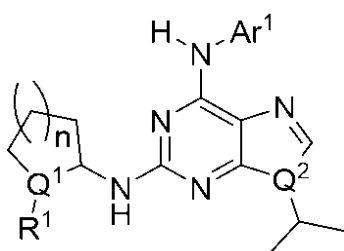
さらなる一態様では、化合物は、式：



によって表される構造を有する。

【 0 1 2 4 】

さらなる一態様では、化合物は、式：



によって表される構造を有する。

【 0 1 2 5 】

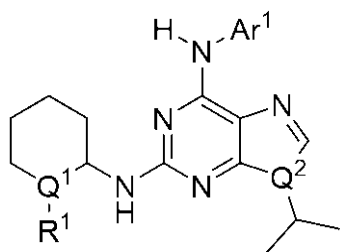
さらなる一態様では、化合物は、式：

10

20

30

40

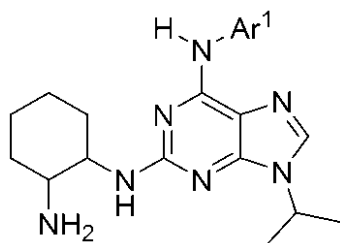


によって表される構造を有する。

【 0 1 2 6 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

10

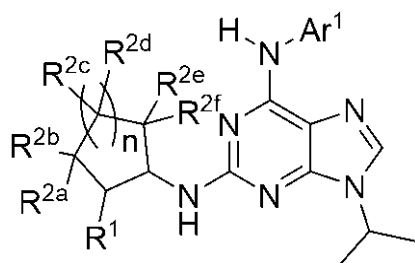


によって表される構造を有する。

【 0 1 2 7 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

20

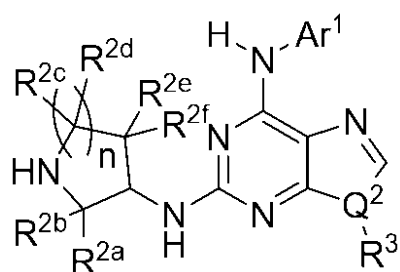


によって表される構造を有する。

【 0 1 2 8 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

30

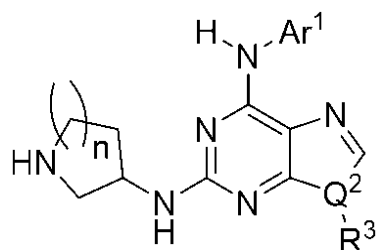


によって表される構造を有する。

【 0 1 2 9 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

40

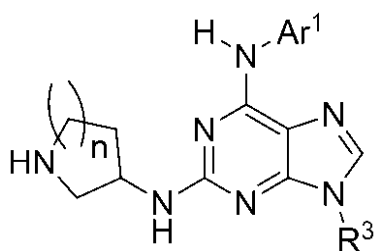


によって表される構造を有する。

50

【 0 1 3 0 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

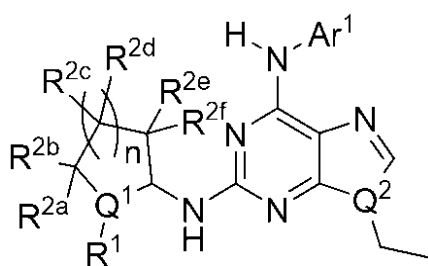


によって表される構造を有する。

10

【 0 1 3 1 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

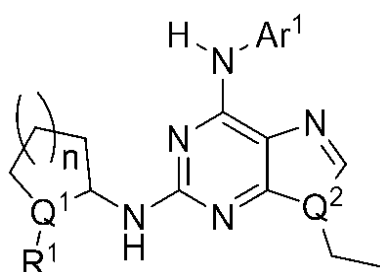


によって表される構造を有する。

20

【 0 1 3 2 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

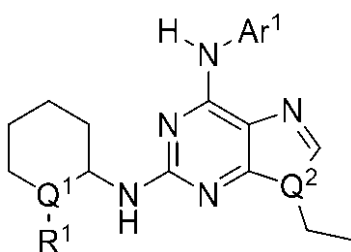


によって表される構造を有する。

30

【 0 1 3 3 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

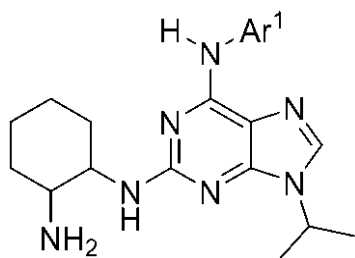


によって表される構造を有する。

40

【 0 1 3 4 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

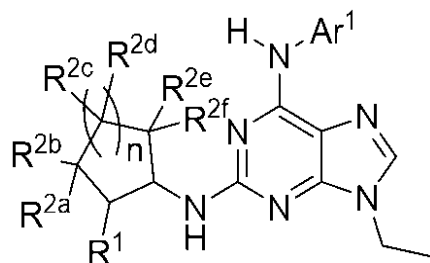


によって表される構造を有する。

【 0 1 3 5 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

10

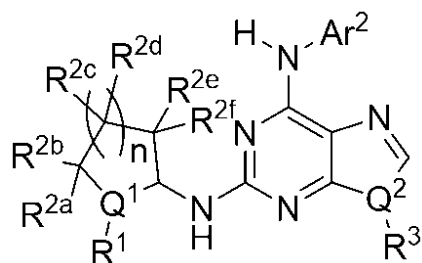


によって表される構造を有する。

【 0 1 3 6 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

20

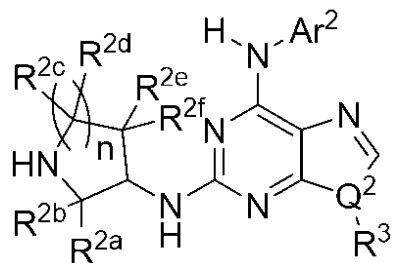


によって表される構造を有する。

【 0 1 3 7 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

30

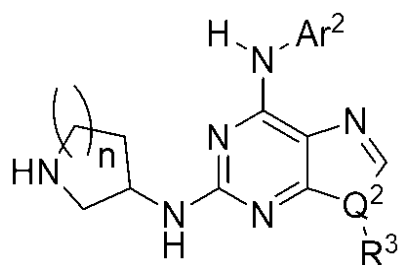


によって表される構造を有する。

【 0 1 3 8 】

さらなる一態様では、化合物は、式：

40

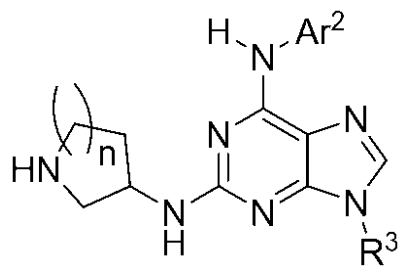


によって表される構造を有する。

【 0 1 3 9 】

10

さらなる一態様では、化合物は、式：

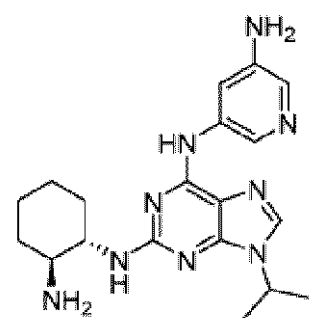
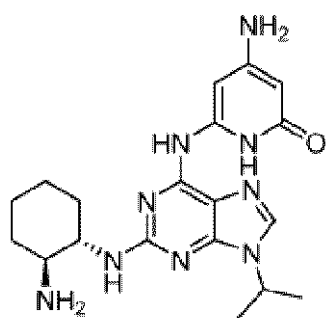
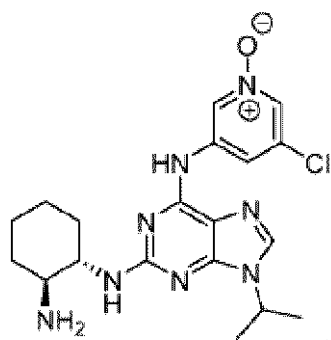


によって表される構造を有する。

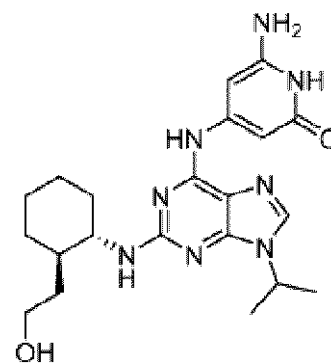
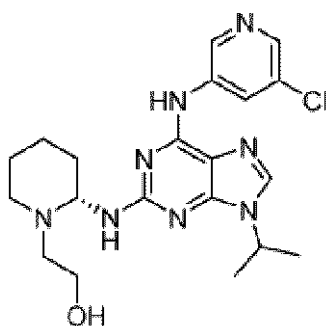
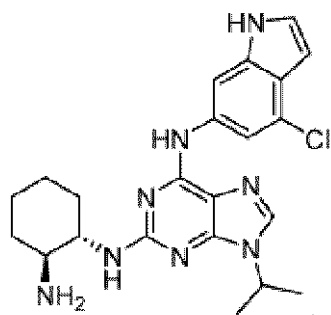
【 0 1 4 0 】

20

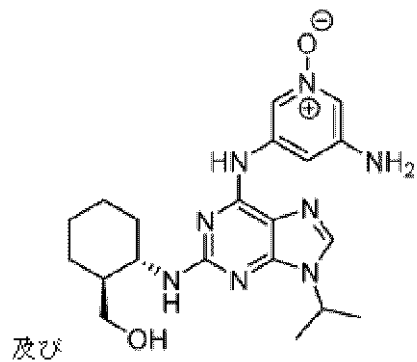
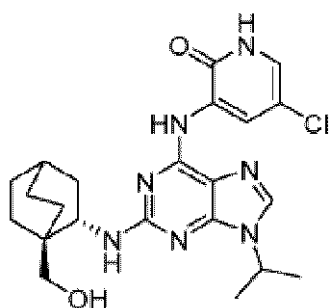
さらなる一態様では、化合物は、



10



20

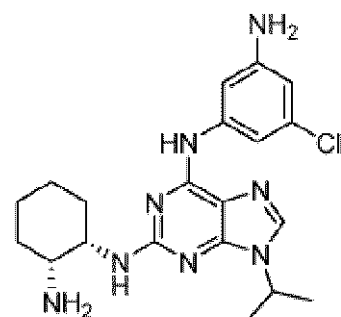
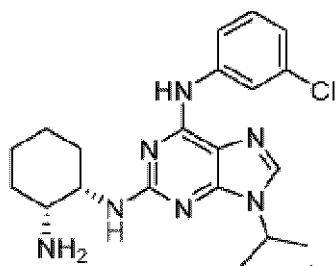
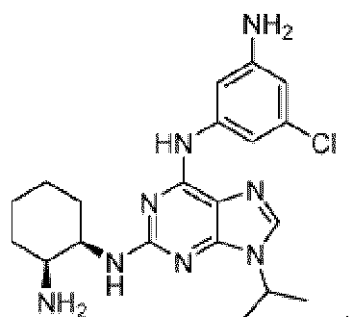
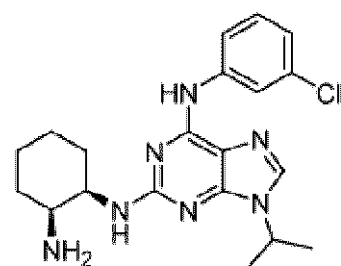
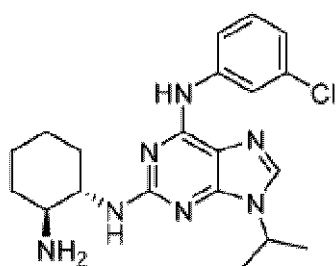
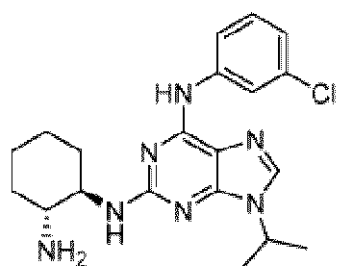


30

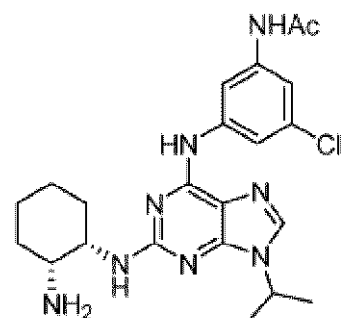
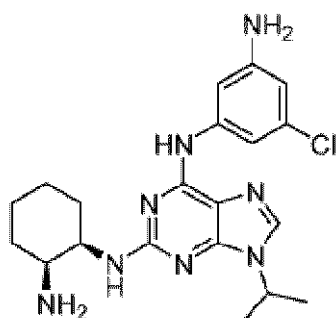
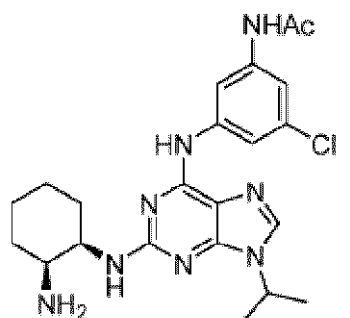
から選択される。

【 0 1 4 1 】

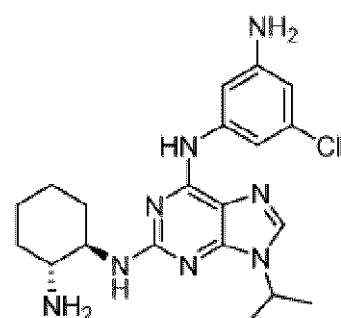
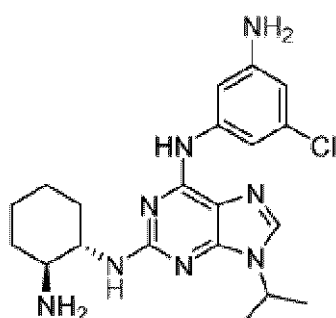
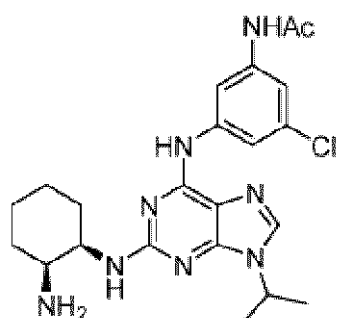
さらなる一態様では、化合物は、



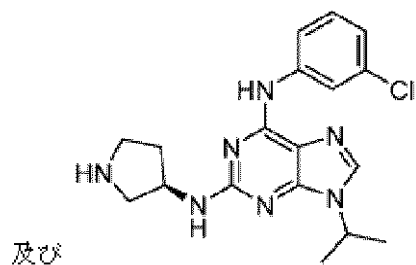
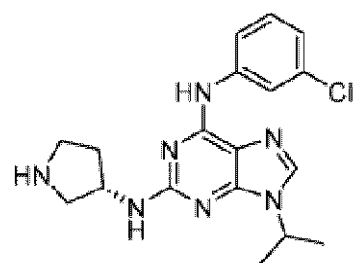
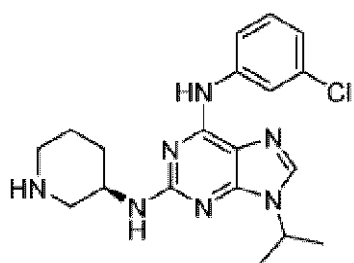
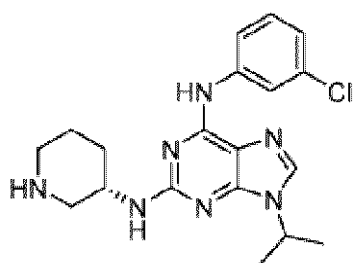
10



20



30

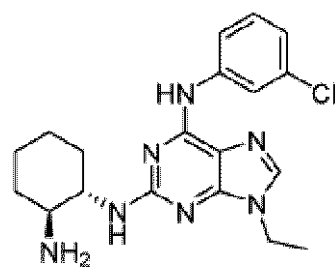
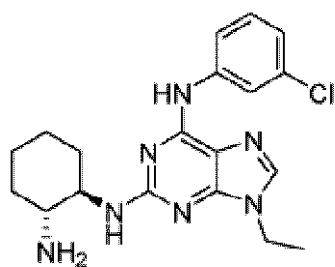
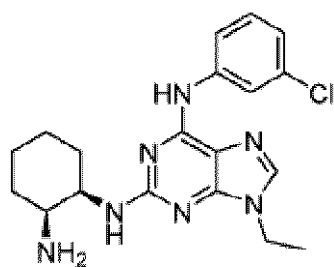


10

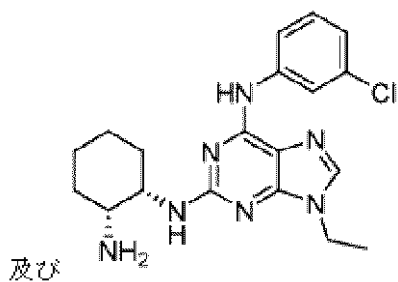
から選択される。

【0142】

さらなる一態様では、化合物は、



20

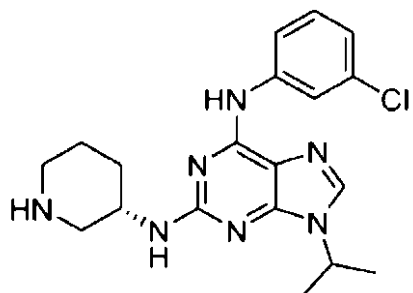


30

から選択される。

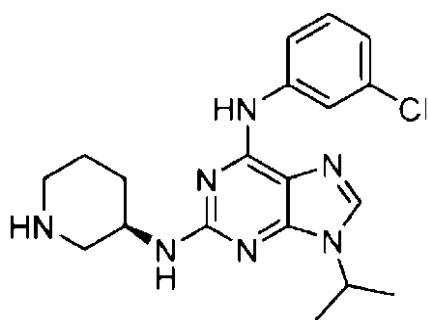
【0143】

さらなる一態様では、化合物は、



及び

40

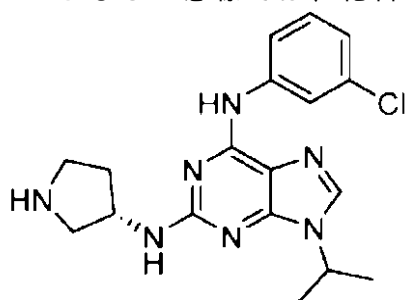


から選択される。

10

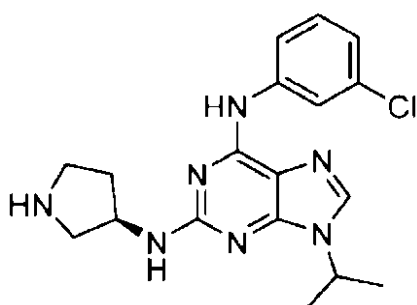
【0144】

さらなる一態様では、化合物は、



20

及び



30

から選択される。

【0145】

さらなる一態様では、 n は、1及び2から選択される。いっそうさらなる一態様では、 n は、1である。またさらなる一態様では、 n は、2である。

【0146】

a. Q^1 及び Q^2 基

一態様では、 Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N及びCHから独立に選択される。さらなる一態様では、 Q^1 は、Nであり、 Q^2 は、CHである。いっそうさらなる一態様では、 Q^1 は、CHであり、 Q^2 は、Nである。またさらなる一態様では、 Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、Nである。なおさらなる一態様では、 Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、CHである。

40

【0147】

さらなる一態様では、 Q^2 は、Nである。いっそうさらなる一態様では、 Q^2 は、CHである。

【0148】

さらなる一態様では、 Q^1 は、Nである。いっそうさらなる一態様では、 Q^1 は、CHである。

【0149】

b. Z^1 及び Z^2 基

一態様では、 Z^1 は、CH及びNから選択され、 Z^2 は、 CH_2 及びNHから選択される。さらなる一態様では、 Z^1 は、CHであり、 Z^2 は、 CH_2 である。いっそうさらなる一

50

態様では、 Z^1 は、 CH であり、 Z^2 は、 NH である。またさらなる一態様では、 Z^1 は、 N であり、 Z^2 は、 CH_2 である。なおさらなる一態様では、 Z^1 は、 N であり、 Z^2 は、 NH である。

【0150】

さらなる一態様では、 Z^1 は、 CH であり、 Z^2 は、 CH_2 及び NH から選択される。いっそうさらなる一態様では、 Z^1 は、 N であり、 Z^2 は、 CH_2 及び NH から選択される。

【0151】

さらなる一態様では、 Z^2 は、 CH_2 であり、 Z^1 は、 CH 及び N から選択される。いっそうさらなる一態様では、 Z^2 は、 NH であり、 Z^1 は、 CH 及び N から選択される。

【0152】

さらなる一態様では、 Z^1 は、 CH 及び N から選択される。いっそうさらなる一態様では、 Z^1 は、 CH である。またさらなる一態様では、 Z^1 は、 N である。

【0153】

さらなる一態様では、 Z^2 は、 CH_2 及び NH から選択される。いっそうさらなる一態様では、 Z^2 は、 CH_2 である。またさらなる一態様では、 Z^2 は、 NH である。

【0154】

c. R^1 基

一態様では、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})OH$ 、及び $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})NHR^4$ から選択される。

【0155】

さらなる一態様では、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2OH)$ 、 $-CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHR^4$ 、及び $-CH(CH_3)(CH_2NHR^4)$ から選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^4$ 、及び $-CH_2CH_2NHR^4$ から選択される。またさらなる一態様では、 R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2NHR^4$ から選択される。

【0156】

さらなる一態様では、 R^1 は、 $-OH$ 及び $-NHR^4$ から選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-OH$ である。さらなる一態様では、 R^1 は、 $-NHR^4$ である。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-NH_2$ である。

【0157】

さらなる一態様では、 R^1 は、 $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})OH$ 及び $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})NHR^4$ から選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2OH)$ 、 $-CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHR^4$ 、及び $-CH(CH_3)(CH_2NHR^4)$ から選択される。またさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHR^4$ 、及び $-CH_2CH_2NHR^4$ から選択される。なおさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 及び $-CH_2NHR^4$ から選択される。

【0158】

さらなる一態様では、 R^1 は、 $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})OH$ である。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、及び $-CH(CH_3)(CH_2OH)$ から選択される。またさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ 及び $-CH_2CH_2OH$ から選択される。なおさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2CH_2OH$ である。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2OH$ である。

【0159】

さらなる一態様では、 R^1 は、 $-(C1 \sim C4 \text{ アルキル})NHR^4$ である。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2NHR^4$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHR^4$ 、及び $-CH(CH_3)(CH_2NHR^4)$ から選択される。またさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2NHR^4$ 及び $-CH_2CH_2NHR^4$ から選択される。なおさらなる一態様

10

20

30

40

50

では、 R^1 は、 $-CH_2CH_2NHR^4$ である。いっそうさらなる一態様では、 R^1 は、 $-CH_2NHR^4$ である。

【0160】

d. R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、及び R^{2F} 基

一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びC 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択される。さらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びC 1 ~ C 4 アルキルから独立に選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれは、水素である。

【0161】

さらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル、及びt - ブチルから独立に選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素、メチル、エチル、n - プロピル、及びイソプロピルから独立に選択される。またさらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素、メチル、及びエチルから独立に選択される。なおさらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びエチルから独立に選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びメチルから独立に選択される。

【0162】

e. R^3 基

一態様では、 R^3 は、エチル及びイソプロピルから選択される。さらなる一態様では、 R^3 は、エチルである。いっそうさらなる一態様では、 R^3 は、イソプロピルである。

【0163】

f. R^4 基

一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素及びC 1 ~ C 4 アルキルから選択される。さらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素である。

【0164】

さらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素、メチル、エチル、イソプロピル、n - プロピル、イソブチル、n - ブチル、s - ブチル、及びt - ブチルから選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素、メチル、エチル、イソプロピル、及びn - プロピルから選択される。またさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素、メチル、及びエチルから選択される。なおさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素及びエチルから選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、水素及びメチルから選択される。

【0165】

さらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、メチル、エチル、イソプロピル、n - プロピル、イソブチル、n - ブチル、s - ブチル、及びt - ブチルから選択される。いっそうさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、メチル、エチル、イソプロピル、及びn - プロピルから選択される。またさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、メチル及びエチルから選択される。なおさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、エチルである。いっそうさらなる一態様では、 R^4 は、存在する場合、メチルである。

【0166】

g. R^5 基

一態様では、 R^5 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、 $-NHC(O)(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})$ 、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び(C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4)ジアルキルアミノから選択される。さらなる一態様では、 R^5 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、 $-CH_2F$ 、

10

20

30

40

50

-CH₂Cl、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₂CH₃)(CH₃)から選択される。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、メチル、エチル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₂CH₃)(CH₃)から選択される。またさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、メチル、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-OCH₃、-NHC(O)CH₃、-NHCH₃、及び-N(CH₃)₂から選択される。

10

【0167】

さらなる一態様では、R⁵は、ハロゲン、-NH₂、C1~C4ハロアルキル、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから選択される。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₂CH₃)(CH₃)から選択される。またさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、及び-N(CH₂CH₃)(CH₃)から選択される。なおさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-NH₂、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-NHC(O)CH₃、-NHCH₃、及び-N(CH₃)₂から選択される。

20

【0168】

さらなる一態様では、R⁵は、ハロゲン及びC1~C4ハロアルキルから選択される。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、及び-CCl₃から選択される。またさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、-Br、-CH₂F、-CH₂Cl、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、及び-CCl₃から選択される。

30

【0169】

さらなる一態様では、R⁵は、ハロゲンである。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-F、-Cl、及び-Brから選択される。またさらなる一態様では、R⁵は、-F及び-Clから選択される。なおさらなる一態様では、R⁵は、-Fである。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-Clである。

【0170】

さらなる一態様では、R⁵は、-NH₂及び-NHC(O)(C1~C4アルキル)から選択される。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-NH₂、-NHC(O)CH₃、及び-NHC(O)CH₂CH₃から選択される。またさらなる一態様では、R⁵は、-NH₂及び-NHC(O)CH₃から選択される。なおさらなる一態様では、R⁵は、NH₂である。いっそうさらなる一態様では、R⁵は、-NHC(O)CH₃である。

40

【0171】

h. AR¹基

一態様では、Ar¹は、単環式アリール、6員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノ

50

から独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている。さらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、非置換である。

10

20

【0172】

一態様では、 Ar^1 は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されているか；または Ar^1 は、 $-Cl$ でメタ置換されているフェニルである。

【0173】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている。さらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 基でモノ置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-Cl$ 基でモノ置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-NH_2$ 基でモノ置換されている。

30

40

【0174】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C$

50

1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている単環式アリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている単環式アリールである。またさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている単環式アリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている単環式アリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている単環式アリールである。またさらなる一態様では、Ar¹は、非置換単環式アリールである。

10

20

【0175】

さらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている単環式アリールである。さらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている単環式アリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている単環式アリールである。またさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている単環式アリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される基でモノ置換されている単環式アリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、-F 基でモノ置換されている単環式アリールである。またさらなる一態様では、Ar¹は、-Cl 基でモノ置換されている単環式アリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、-NH₂ 基でモノ置換されている単環式アリールである。

30

40

50

【0176】

さらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されているフェニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されているフェニルである。またさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されているフェニルである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、-NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4) (C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから選択される 0 ~ 1 個の基で置換されているフェニルである。いっ

そうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されているフェニルである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、非置換フェニルである。

【0177】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されているフェニルである。さらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されているフェニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されているフェニルである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されているフェニルである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されているフェニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 基でモノ置換されているフェニルである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されているフェニルである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されているフェニルである。

【0178】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、非置換である。

【0179】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されている。さらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH$

2、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている。またさらなる一態様では、Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される基でモノ置換されている。いっそうさらなる一態様では、Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、-F 基でモノ置換されている。またさらなる一態様では、Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、-Cl 基でモノ置換されている。なおさらなる一態様では、Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、-NH₂ 基でモノ置換されている。

10

【0180】

さらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、及び (C₁ ~ C₄)(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、及び (C₁ ~ C₄)(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、及び (C₁ ~ C₄)(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、及び (C₁ ~ C₄)(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノから選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C₁ ~ C₄ アルキル)、C₁ ~ C₄ アルキルアミノ、及び (C₁ ~ C₄)(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている 6 員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、Ar¹ は、非置換 6 員ヘテロアリールである。

20

30

【0181】

さらなる一態様では、Ar¹ は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。さらなる一態様では、Ar¹ は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 3 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹ は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から独立に選択される 0 ~ 2 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、Ar¹ は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される 0 ~ 1 個の基で置換されている 6 員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹ は、-F、-Cl、-NH₂、及び -NHC(O)CH₃ から選択される基でモノ置換されている 6 員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹ は、-F 基でモノ置換されている 6 員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、Ar¹ は、-Cl 基でモノ置換されている 6 員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、Ar¹ は、-NH₂ 基でモノ置換されている 6 員ヘテロアリールである。

40

【0182】

さらなる一態様では、Ar¹ は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ アルコキシ、-NHC(O)(C

50

さらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されているピリジノニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されているピリジノニルである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されているピリジノニルである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、及び $(C_1 \sim C_4)(C_1 \sim C_4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されているピリジノニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C$

50

【 0 1 8 5 】

10

【 0 1 8 6 】

20

30

40

【 0 1 8 7 】

50

様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されているピリジン1-オキシジルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 基でモノ置換されているピリジン1-オキシジルである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されているピリジン1-オキシジルである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されているピリジン1-オキシジルである。

【0188】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、非置換二環式ヘテロアリールである。

【0189】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。さらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-F$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^1 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。

【0190】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)$

)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~3個の基で置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~2個の基で置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから選択される0~1個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、Ar¹は、非置換インドリルである。

10

【0191】

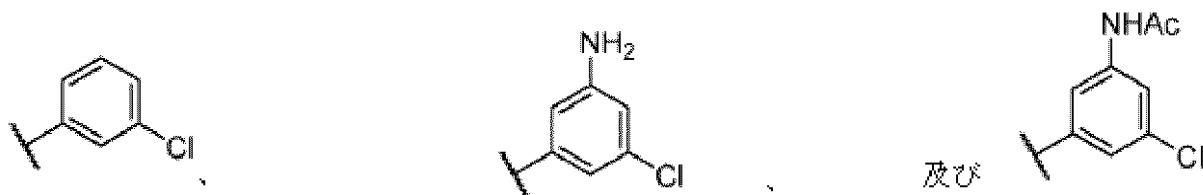
さらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~4個の基で置換されているインドリルである。さらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~3個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~2個の基で置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から選択される0~1個の基で置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から選択される基でモノ置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、Ar¹は、-F基でモノ置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、Ar¹は、-Cl基でモノ置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、Ar¹は、-NH₂基でモノ置換されているインドリルである。

20

【0192】

さらなる一態様では、Ar¹は、

30

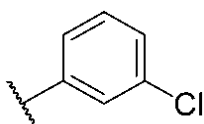


から選択される式によって表される構造を有する部分である。

【0193】

さらなる一態様では、Ar¹は、式：

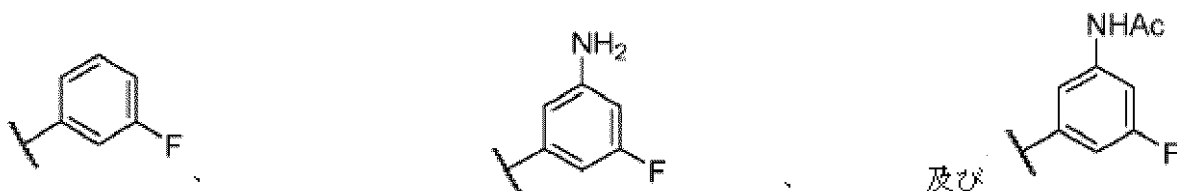
40



によって表される構造を有する部分である。

【0194】

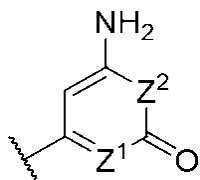
さらなる一態様では、Ar¹は、



から選択される式によって表される構造を有する部分である。

【0195】

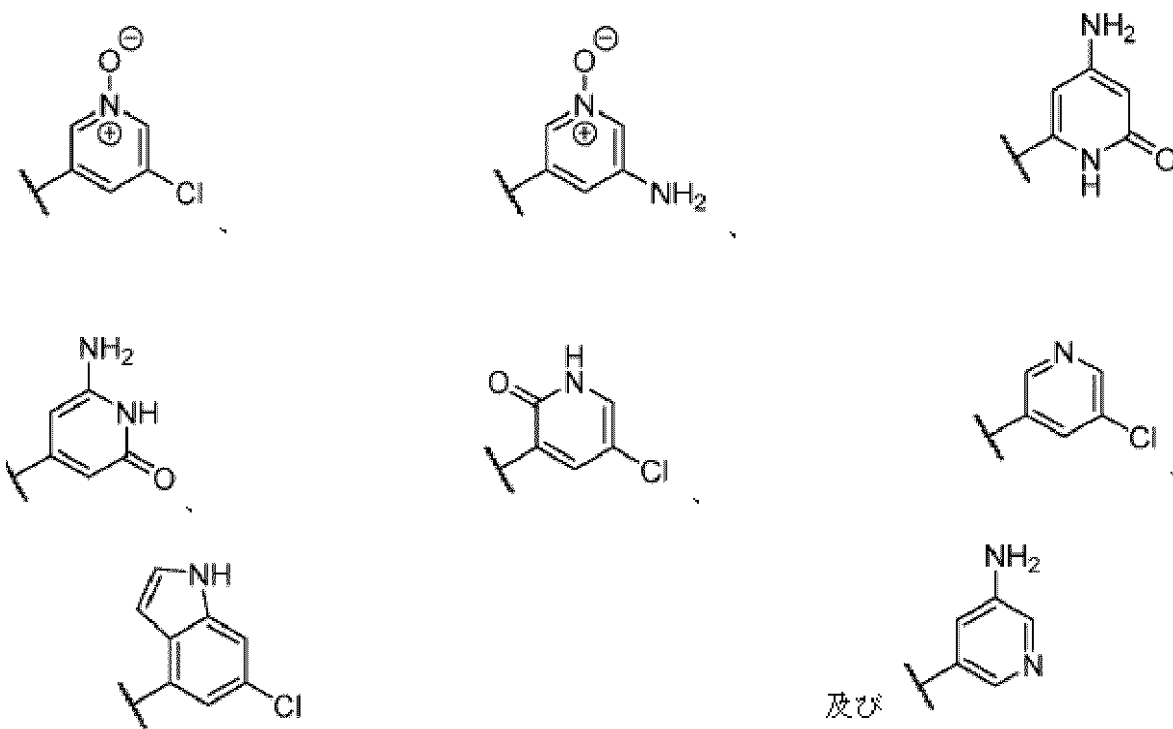
さらなる一態様では、 Ar^1 は、式：



によって表される構造を有する部分〔式中、 Z^1 は、 CH 及び N から選択され； Z^2 は、 CH_2 及び NH から選択される〕である。

【0196】

さらなる一態様では、 Ar^1 は、



から選択される式によって表される構造を有する部分である。

【0197】

i. Ar^2 基

一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されている。

またさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、非置換である。

10

【0198】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されている。さらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されている。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-F$ 基でモノ置換されている。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-Cl$ 基でモノ置換されている。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、 $-NH_2$ 基でモノ置換されている。

20

30

【0199】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4 \text{アルキル})$ 、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲ

40

50

ン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されている6員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、非置換6員ヘテロアリールである。

【0200】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。10
いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されている6員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されている6員ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 基でモノ置換されている6員ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されている6員ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されている6員ヘテロアリールである。

【0201】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、非置換ピリジニルである。

【0202】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されているピリジニルである。さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-N$

10

20

30

40

50

HC(O)CH₃から選択される基でモノ置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、-F基でモノ置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、Ar²は、-Cl基でモノ置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、Ar²は、-NH₂基でモノ置換されているピリジニルである。

【0203】

さらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~4個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~3個の基で置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~2個の基で置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから選択される0~1個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、Ar²は、非置換ピリジニルである。

10

20

【0204】

さらなる一態様では、Ar²は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~4個の基で置換されているピリジニルである。さらなる一態様では、Ar²は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~3個の基で置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から独立に選択される0~2個の基で置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、Ar²は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から選択される0~1個の基で置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、Ar²は、-F、-Cl、-NH₂、及び-NHC(O)CH₃から選択される基でモノ置換されているピリジニルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、-F基でモノ置換されているピリジニルである。またさらなる一態様では、Ar²は、-Cl基でモノ置換されているピリジニルである。なおさらなる一態様では、Ar²は、-NH₂基でモノ置換されているピリジニルである。

30

40

【0205】

さらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~4個の基で置換されているピリジン1-オキシジルである。いっそうさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C1~C4アルキル、C1~C4ハロアルキル、C1~C4アルコキシ、-NHC(O)(C1~C4アルキル)、C1~C4アルキルアミノ、及び(C1~C4)(C1~C4)ジアルキルアミノから独立に選択される0~3個の基で置換されているピリジン1-オキシジルである。またさらなる一態様では、Ar²は、ハロゲン、-OH

50

10

20

30

40

50

、非置換二環式ヘテロアリールである。

【0208】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されている二環式ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されている二環式ヘテロアリールである。

10

【0209】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～4個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～3個の基で置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから独立に選択される0～2個の基で置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される0～1個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される基でモノ置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、非置換インドリルである。

20

30

【0210】

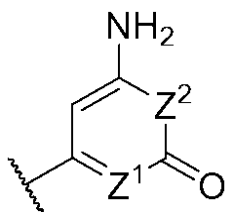
さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～4個の基で置換されているインドリルである。さらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～3個の基で置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から独立に選択される0～2個の基で置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される0～1個の基で置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、及び $-NHC(O)CH_3$ から選択される基でモノ置換されているインドリルである。いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-F$ 基でモノ置換されているインドリルである。またさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-Cl$ 基でモノ置換されているインドリルである。なおさらなる一態様では、 Ar^2 は、 $-NH_2$ 基でモノ置換されているインドリルである。

40

50

【0211】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、式：

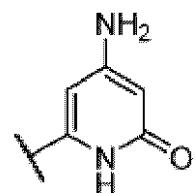
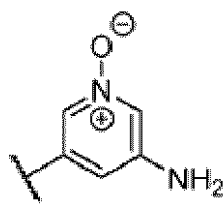
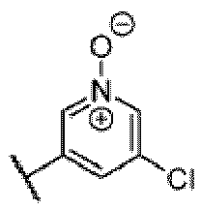


によって表される構造を有する部分〔式中、 Z^1 は、 CH 及び N から選択され； Z^2 は、 CH_2 及び NH から選択される〕である。

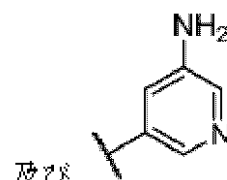
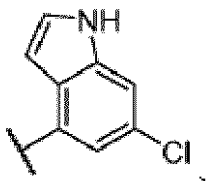
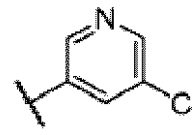
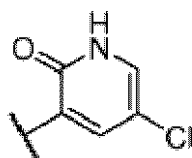
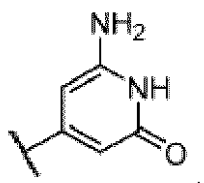
10

【0212】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、



20

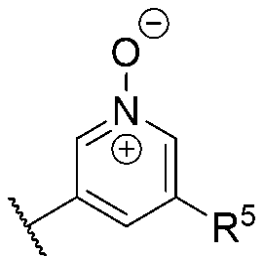


30

から選択される式によって表される構造を有する部分である。

【0213】

さらなる一態様では、 Ar^2 は、式：

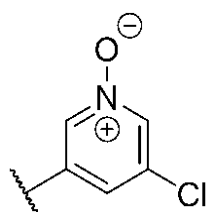


40

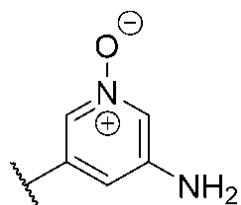
によって表される構造を有する部分〔式中、 R^5 は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $-NHC(O)(C1 \sim C4$ アルキル)、 $C1 \sim C4$ アルキルアミノ、及び $(C1 \sim C4)$ ジアルキルアミノから選択される〕である。

【0214】

いっそうさらなる一態様では、 Ar^2 は、



及び



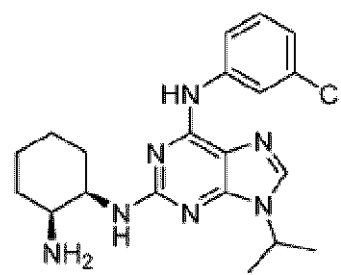
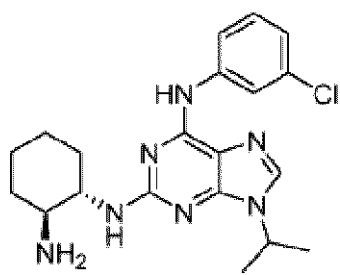
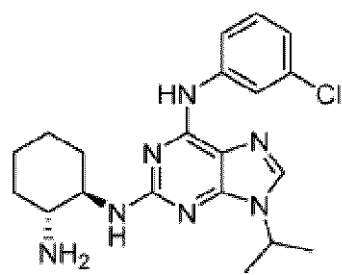
10

から選択される式によって表される構造を有する部分である。

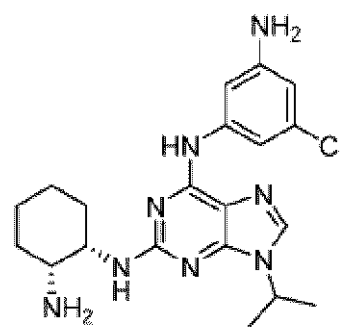
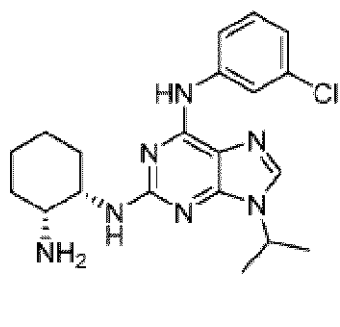
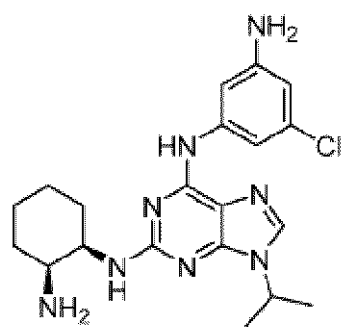
【 0 2 1 5 】

2. 化合物例

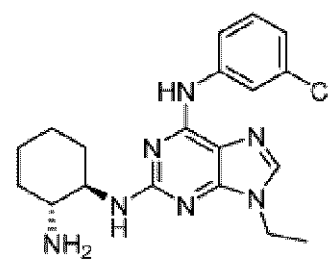
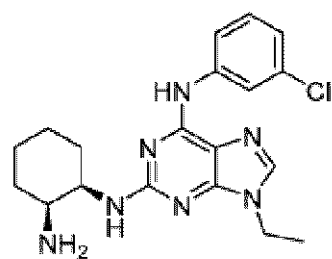
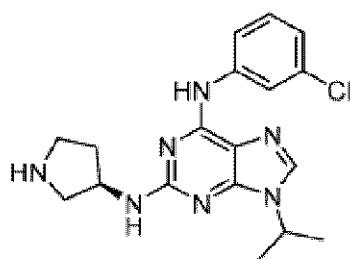
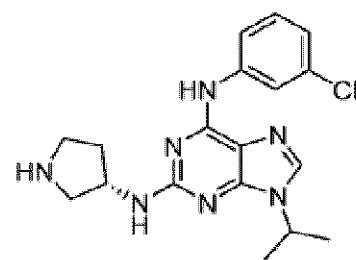
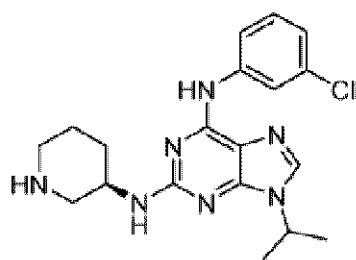
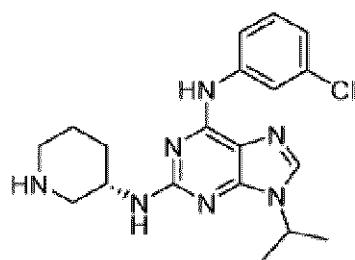
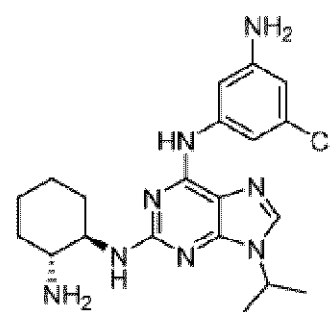
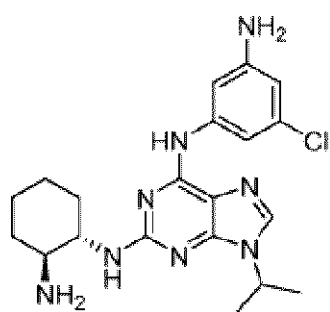
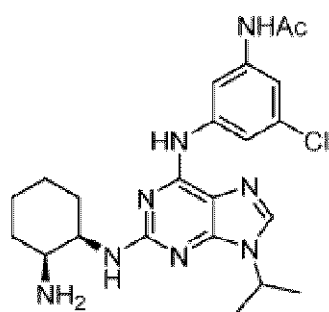
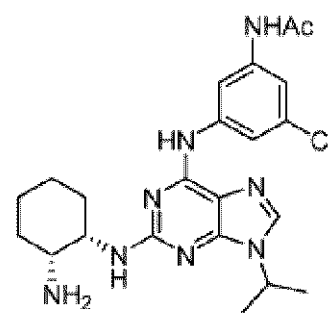
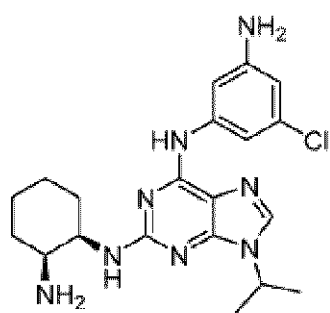
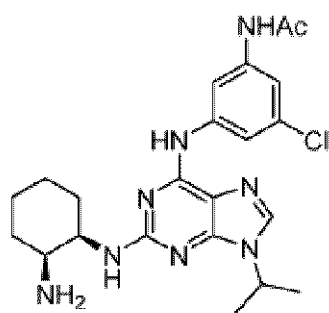
一態様では、化合物は、次の構造のうちの1つまたは複数として存在し得る：



20



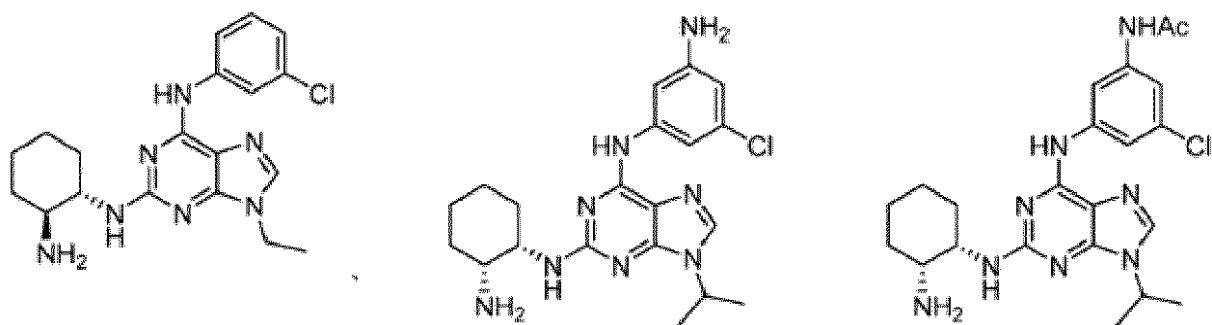
30



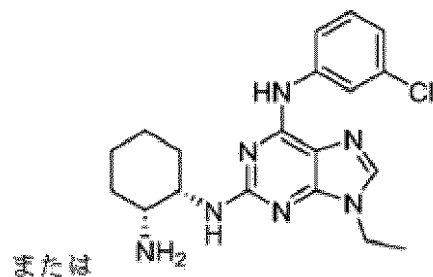
10

20

30



10

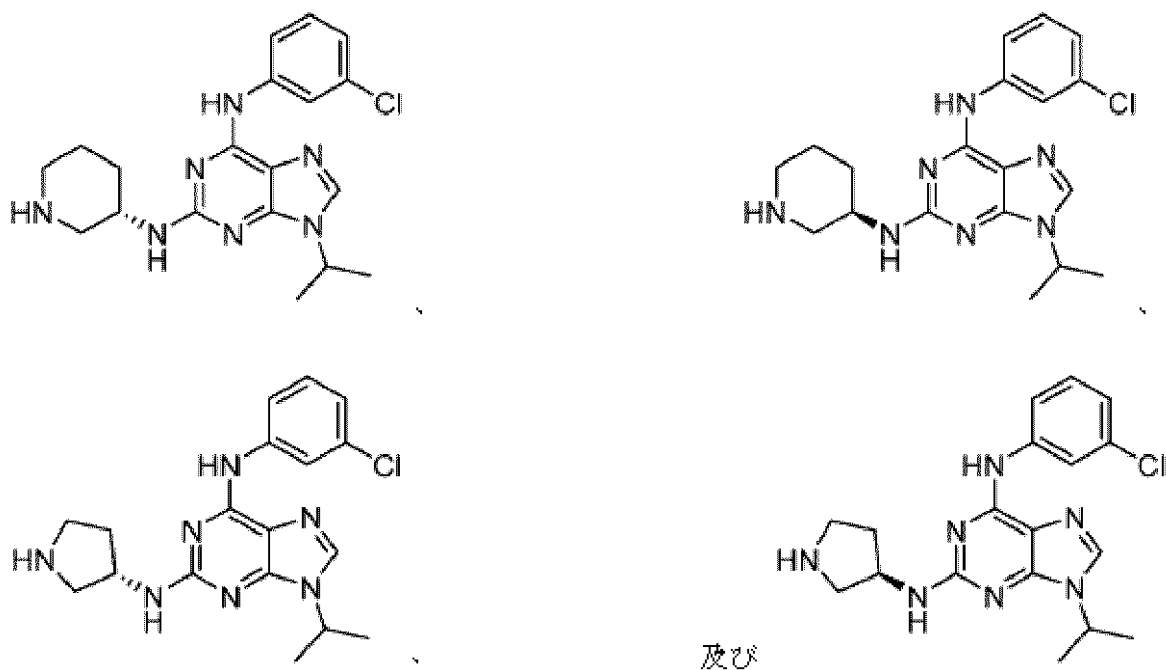


またはその薬学的に許容される塩。

20

【 0 2 1 6 】

一態様では、化合物は、次の構造のうちの 1 つまたは複数として存在し得る：



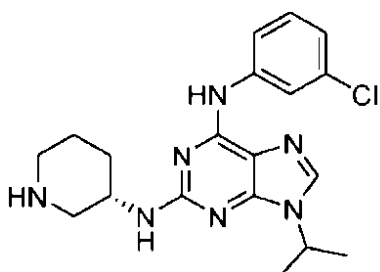
30

40

またはその薬学的に許容される塩。

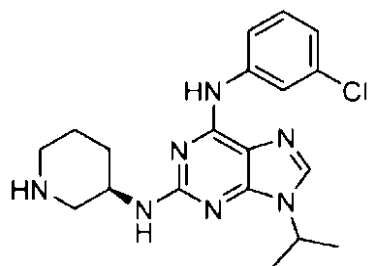
【 0 2 1 7 】

一態様では、化合物は、次の構造のうちの 1 つまたは複数として存在し得る：



50

及び

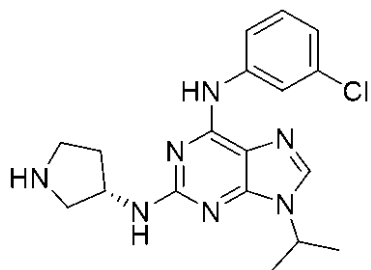


またはその薬学的に許容される塩。

10

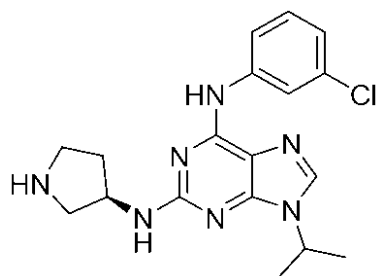
【0218】

一態様では、化合物は、次の構造のうちの1つまたは複数として存在し得る：



20

及び

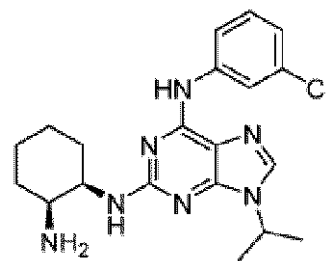
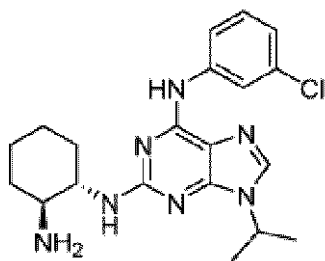
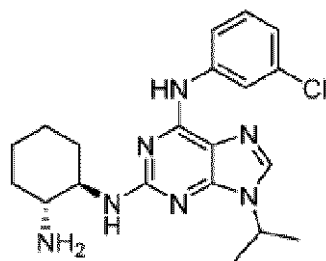


またはその薬学的に許容される塩。

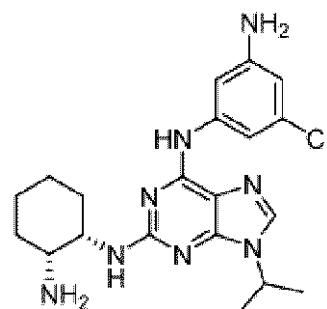
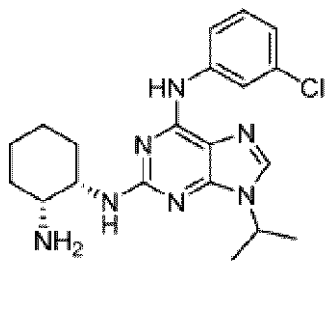
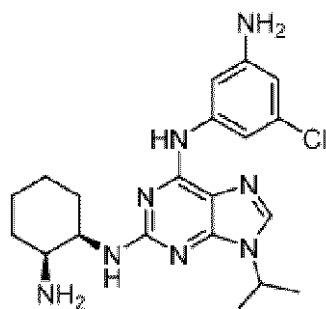
30

【0219】

一態様では、化合物は、次の構造のうちの1つまたは複数として存在し得る：



40



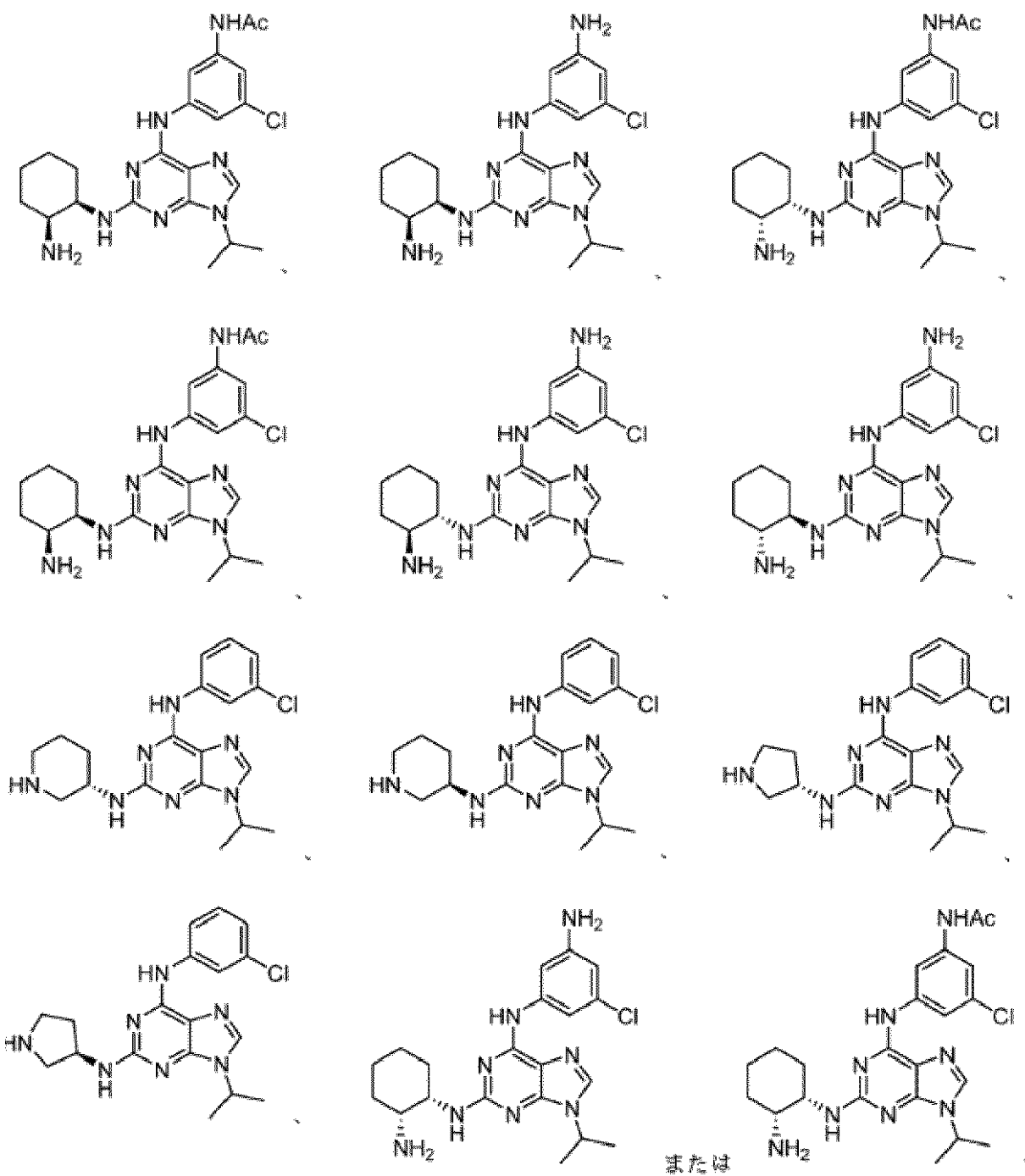
50

10

20

30

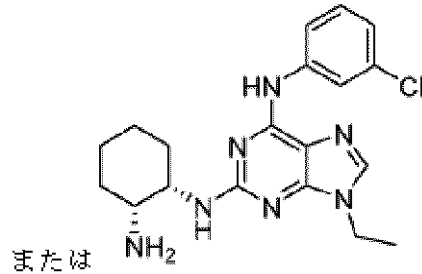
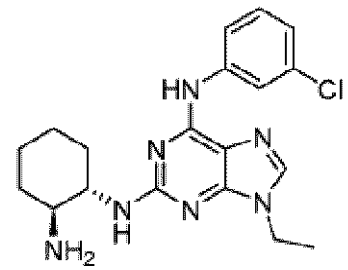
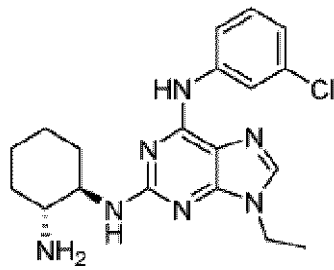
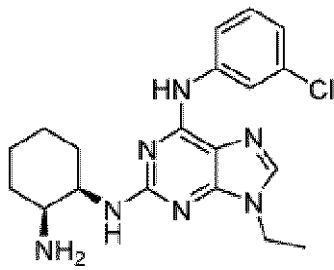
40



またはその薬学的に許容される塩。

【0220】

一態様では、化合物は、次の構造のうちの1つまたは複数として存在し得る：



またはその薬学的に許容される塩。

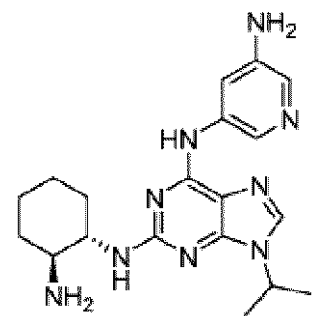
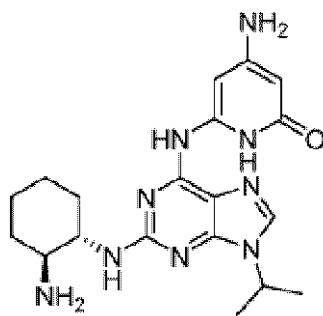
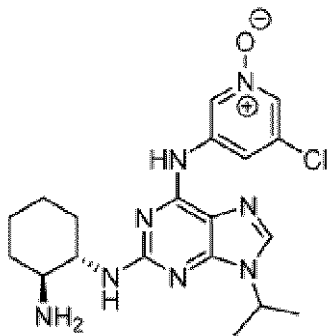
【0221】

3. 仮説例

次の化合物例は仮説例であり、本明細書で上記した合成方法及び当業者が知っているような必要な他の一般方法を使用して調製することができる。仮説化合物はPanKアンタゴニストとして活性であり、そのような活性は本明細書に記載のアッセイ方法を使用して決定できると予想される。

【0222】

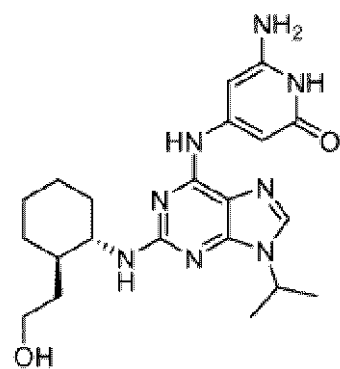
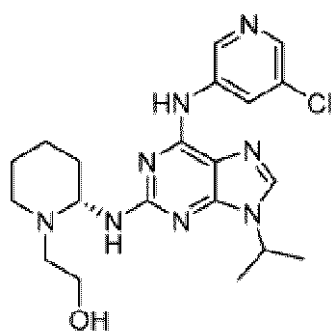
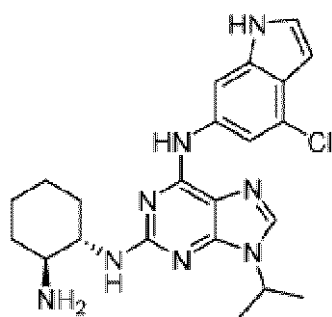
一態様では、化合物を、



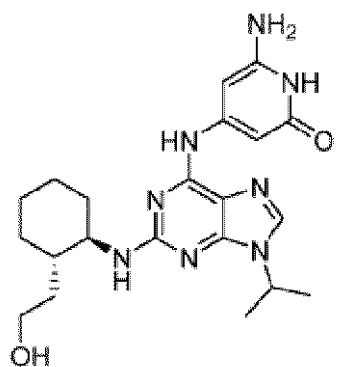
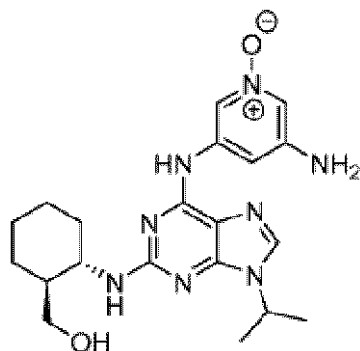
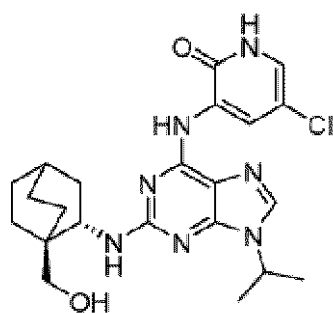
10

20

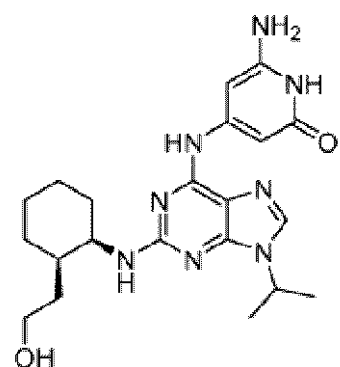
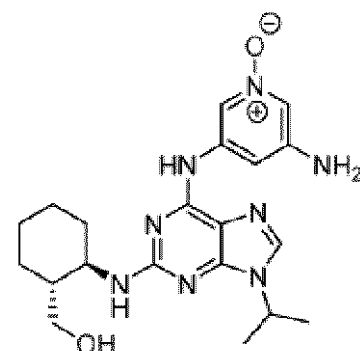
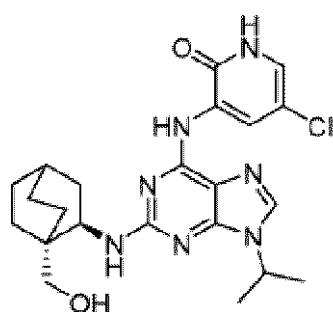
30



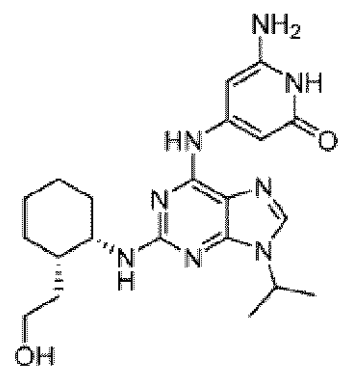
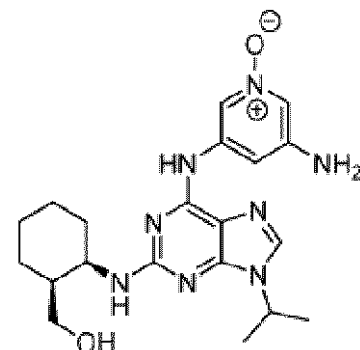
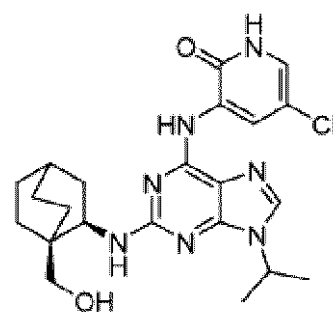
10



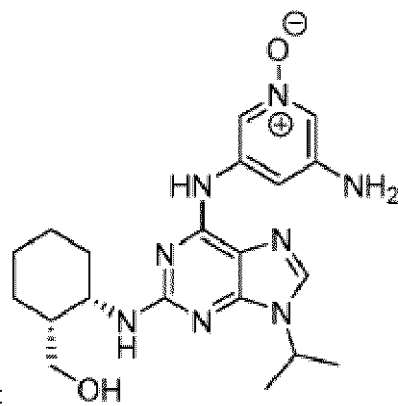
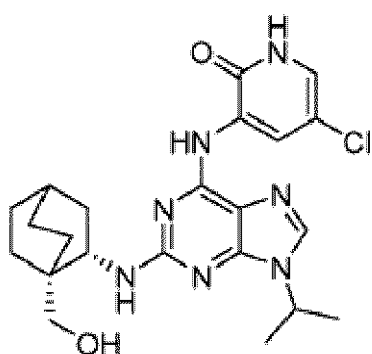
20



30



40



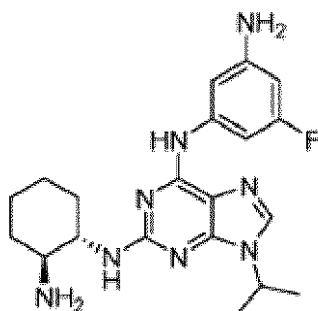
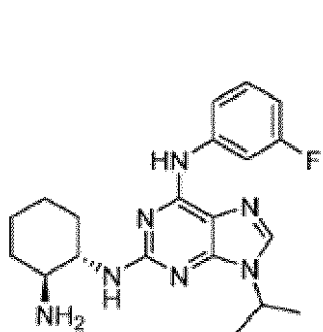
及び

10

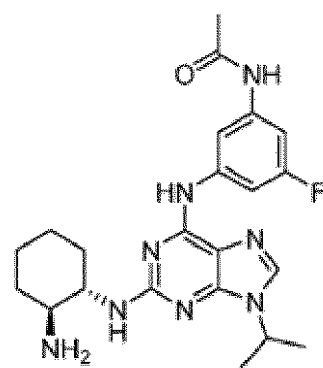
またはその薬学的に許容される塩から選択することができる。

【0223】

一態様では、化合物を、



及び



20

またはその薬学的に許容される塩から選択することができる。

【0224】

C. 化合物を作製する方法

本発明の化合物は、文献に公知であるか、実験のセクションに例示されているか、または当業者に明らかである他の標準的な操作に加えて、次のスキームに示されている反応を用いることによって調製することができる。明確にするために、本明細書に開示の定義下では複数の置換基が許容される場合でも、単一の置換基を有する例が示されている。

30

【0225】

本発明の化合物を生成するために使用される反応物を、下に記載及び例示するとおり、次の反応スキームに示されるような反応を用いることによって調製する。本発明がより十分に理解されるように、次の例を提供するが、これは、例示に過ぎず、制限と解釈されるべきではない。

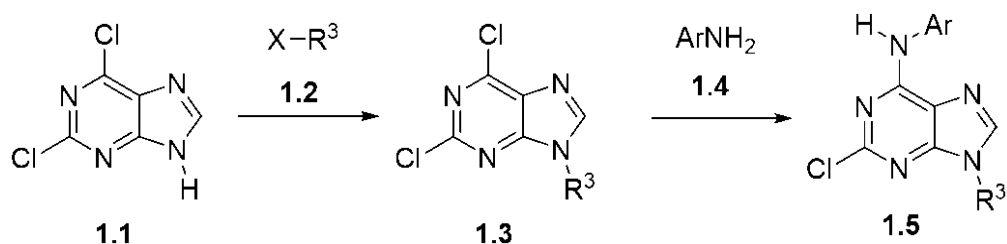
【0226】

1. 経路 I

一態様では、置換プリン誘導体を、下に示すとおりに調製することができる。

40

スキーム 1 A.

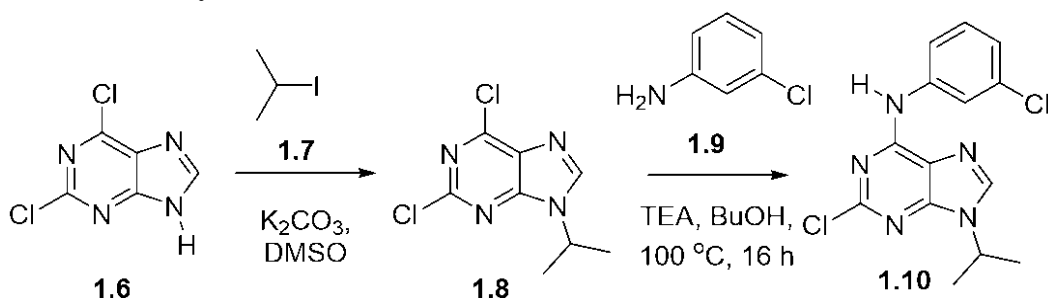


【0227】

50

化合物は、一般的な形態で、本明細書の他の箇所において化合物の説明で記述したとおりの置換基を伴って表されており；式中、X は、ハロゲンであり、Ar は、Ar¹またはAr²である。より具体的な例を下に示す。

スキーム 1 B。



10

【0228】

一態様では、1.5型の化合物、及び同様の化合物は、上の反応スキーム1Bに従って調製することができる。したがって、1.8型の化合物は、適切なアミン、例えば上に示したとおりの1.6、及び適切なアルキルハロゲン化物、例えば上に示したとおりの1.7のアルキル化反応によって調製することができる。適切なアミン及び適切なアルキルハロゲン化物は、市販されているか、または当業者に知られている方法によって調製される。アルキル化反応を、適切な塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で、適切な溶媒、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)中で実施する。1.10型の化合物は、適切なプリン、例えば上に示したとおりの1.8と、適切な求核試薬、例えば上に示したとおりの1.9との間の芳香族求核性置換反応によって調製することができる。適切な求核試薬は、市販されているか、または当業者に知られている方法によって調製される。求核性芳香族置換反応を適切な塩基、例えばトリエチルアミン(TEA)の存在下で、適切な溶媒、例えばn-ブタノール中で、適切な温度、例えば100で、適切な期間、例えば16時間にわたって実施する。当業者には分かり得るとおり、上の反応は、一般化アプローチの一例を提示しており、構造において上の具体的な反応物と同様の化合物(1.1、1.2、1.3、及び1.4型の化合物と同様の化合物)をこの反応において代わりに用いて、式1.5と同様のプリン誘導体を得ることができる。

20

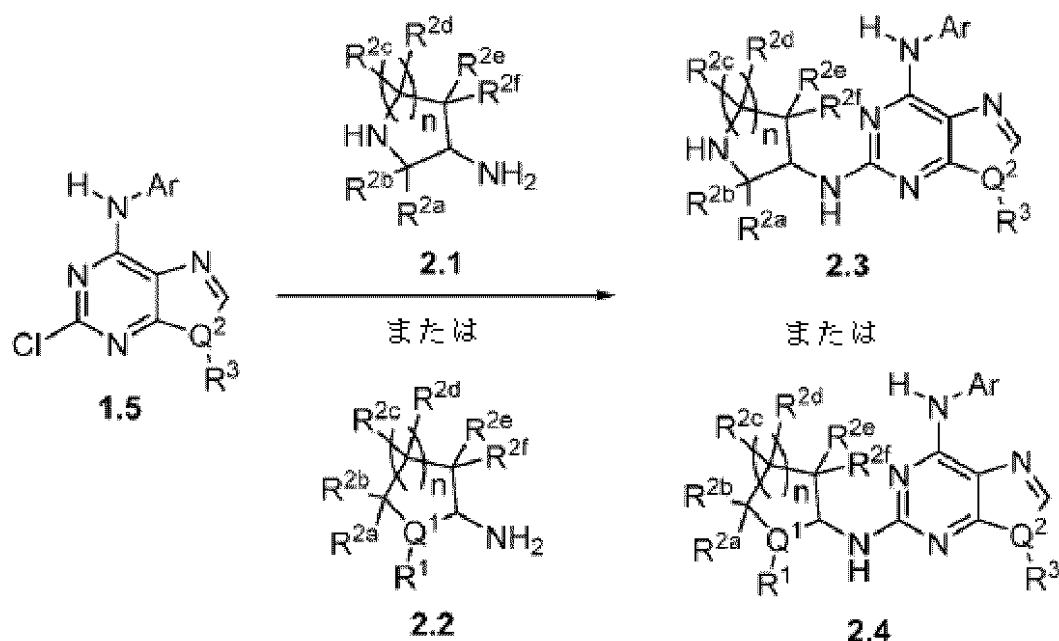
【0229】

2. 経路II

一態様では、置換プリン及び置換ピロロピリミジン誘導体は、下に示すとおりに調製することができる。

スキーム2A。

30



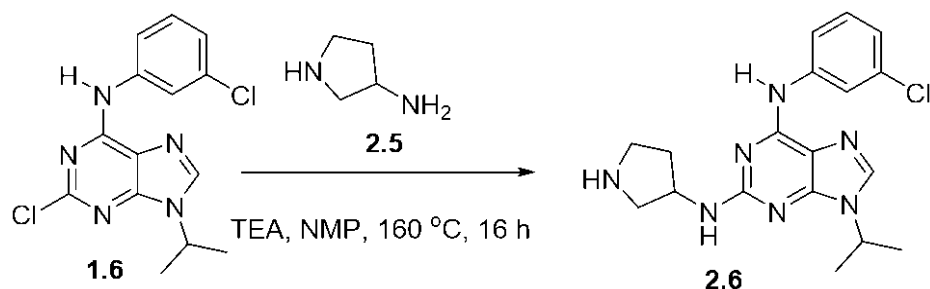
10

【 0 2 3 0 】

化合物は、一般的な形態で、本明細書の他の箇所において化合物の説明で記述したとおりの置換基を伴って表されている；式中、 $A r$ は、 $A r^1$ または $A r^2$ である。より具体的な例を下に示す。

20

スキーム 2 B。



30

【 0 2 3 1 】

一態様では、2 . 3 または 2 . 4 型の化合物、及び同様の化合物は、上の反応スキーム 2 B に従って調製することができる。したがって、2 . 6 型の化合物は、適切なプリンまたはピロロピリミジン、例えば上に示したとおりの 1 . 6、及び適切なアミン、例えば上に示したとおりの 2 . 5 の芳香族求核性置換反応によって調製することができる。適切なアミンは、市販されているか、または当業者に知られている方法によって調製される。芳香族求核性置換反応を、適切な塩基、例えばトリエチルアミン (TEA) の存在下で、適切な溶媒、例えば N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) 中で、適切な温度、例えば 160 で、適切な期間、例えば 16 時間にわたって実施する。当業者には分かり得るとおり、上の反応は、一般化アプローチの一例を提示しており、構造において上の具体的な反応物と同様の化合物 (1 . 5、2 . 1、及び 2 . 2 型の化合物と同様の化合物) をこの反応において代わりに用いて、式 2 . 3 または 2 . 4 と同様のプリン及びピロロピリミジン誘導体を得ることができる。

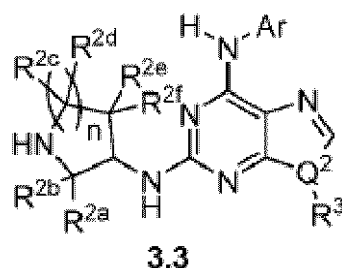
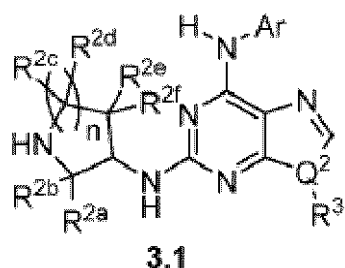
40

【 0 2 3 2 】

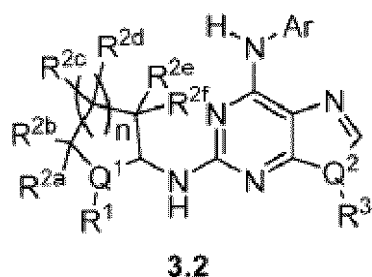
3 . 経路 I I I

一態様では、置換プリン及び置換ピロロピリミジンを、下に示すとおりに調製することができる。

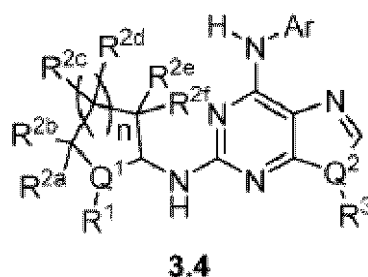
スキーム 3 A。



または



または



式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のうちの1個または複数はNHFGである

式中、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のうちの1個または複数は NH_2 である

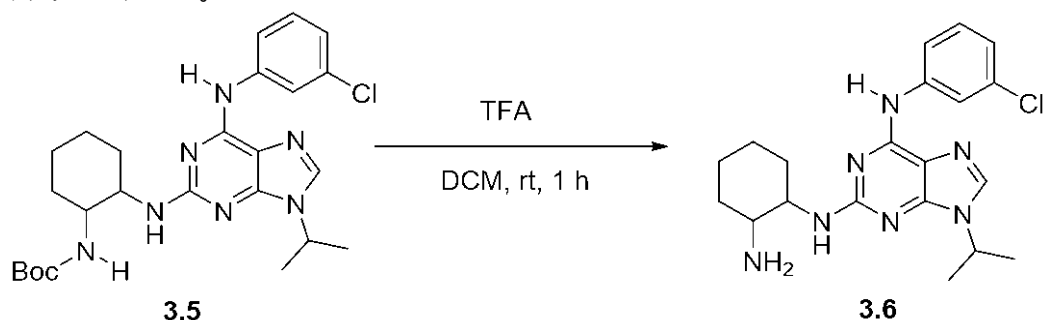
10

20

【0233】

化合物は、一般的な形態で、本明細書の他の箇所において化合物の説明で記述したとおりの置換基を伴って表されており；式中、Arは、 Ar^1 または Ar^2 である。より具体的な例を下に示す。

スキーム3B。



30

【0234】

一態様では、3.3または3.4型の化合物、及び同様の化合物は、上の反応スキーム3Bに従って調製することができる。したがって、3.6型の化合物は、適切なアミン、例えば上に示したとおりの3.5の脱保護反応によって調製することができる。脱保護反応を適切な脱保護剤、例えばトリフルオロ酢酸（TFA）の存在下で、適切な溶媒、例えばジクロロメタン（DCM）中で、適切な期間、例えば1時間にわたって実施する。当業者には分かり得るとおり、上の反応は、一般化アプローチの一例を提示しており、構造において上の具体的な反応物と同様の化合物（3.1及び3.2型の化合物と同様の化合物）をこの反応において代わりに用いて、式3.3または3.4と同様のプリン及びピロロピリミジン誘導体を得ることができる。

40

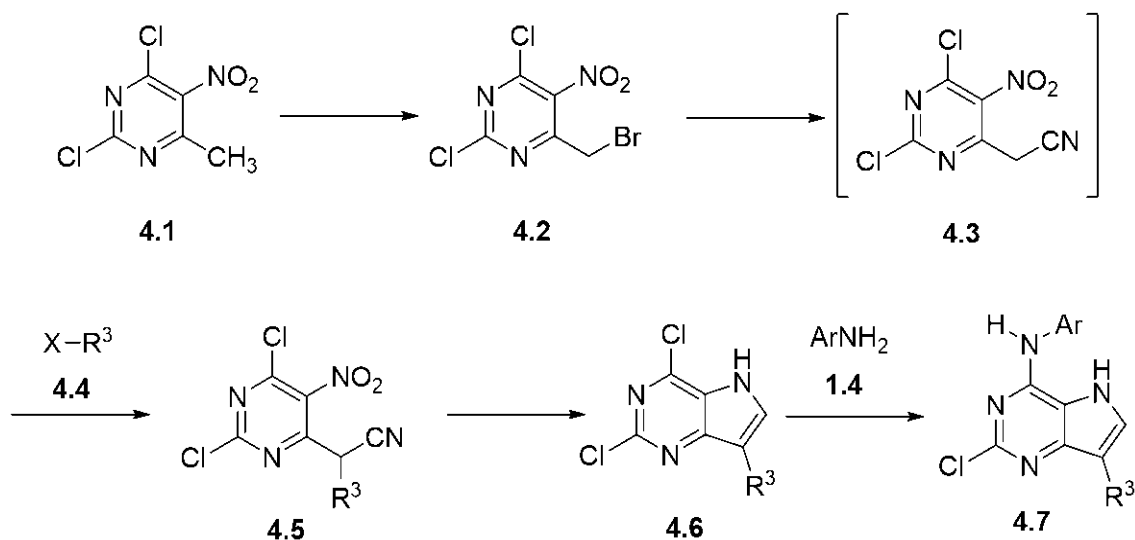
【0235】

4. 経路IV

一態様では、置換ピロロピリミジン誘導体は、下に示すとおりに調製することができる。

50

スキーム 4 A。



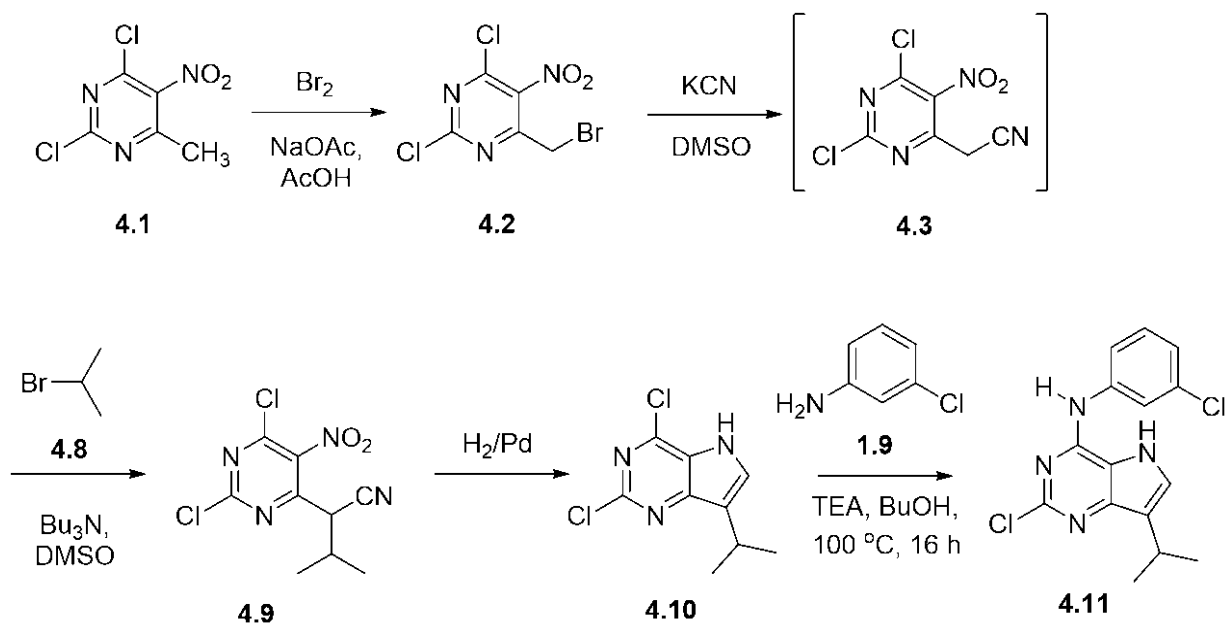
10

20

【 0 2 3 6 】

化合物は、一般的な形態で、本明細書の他の箇所において化合物の説明で記述したとおりの置換基を伴って表されており；式中、Xは、ハロゲンであり、Arは、Ar¹またはAr²である。より具体的な例を下に示す。

スキーム 4 B。



30

40

50

【 0 2 3 7 】

一態様では、1.5型の化合物、及び同様の化合物は、上の反応スキーム4Bに従って調製することができる。したがって、4.2型の化合物は、適切なピリミジン、例えば上に示したとおりの4.1のハロゲン化反応によって調製することができる。適切なピリミジンは、市販されているか、または当業者に知られている方法によって調製される。ハロゲン化反応を、適切なハライド、例えば臭素、及び適切な塩、例えば酢酸ナトリウムの存在下で、適切な溶媒、例えば酢酸中で実施する。4.3型の化合物は、適切なハライド、例えば上に示したとおりの4.2と、適切な求核試薬、例えば上に示したとおりのシアン化カリウムとの間の求核性置換反応によって調製することができる。求核性置換反応を適切な溶媒、例えばn-ジメチルスルホキシド(DMSO)中で実施する。4.9型の化合物は、適切なピリミジン、例えば上に示したとおりの4.3のアルキル化によって調製することができる。アルキル化を、適切なアルキルハロゲン化物、例えば上に示したとおり

の 4 . 8、及び適切な塩基、例えば N , N - ジブチルブタン - 1 - アミン、適切な溶媒、例えば n - ジメチルスルホキシドの存在下で実施する。4 . 1 0 型の化合物は、適切なピリミジン、例えば上に示したとおりの 4 . 9 の環化によって調製することができる。環化を適切な還元剤、例えば水素ガス、及び適切な触媒、例えばパラジウムの存在下で実施する。4 . 1 1 型の化合物は、適切なピロロピリミジン、例えば上に示したとおりの 4 . 1 0 と、適切な求核試薬、例えば上に示したとおりの 1 . 9 との間の芳香族求核性置換反応によって調製することができる。適切な求核試薬は、市販されているか、または当業者に知られている方法によって調製される。求核性芳香族置換反応を、適切な塩基、例えばトリエチルアミン (T E A) の存在下で、適切な溶媒、例えば n - ブタノール中で、適切な温度、例えば 1 0 0 で、適切な期間、例えば 1 6 時間にわたって実施する。当業者には分かり得るとおり、上の反応は、一般化アプローチの一例を提示しており、構造において上の具体的な反応物と同様の化合物 (1 . 4、4 . 1、4 . 2、4 . 3、4 . 4、4 . 5、及び 4 . 6 型の化合物と同様の化合物) をこの反応において代わりに用いて、式 4 . 7 と同様のピロロピリミジン誘導体を得ることができる。

【 0 2 3 8 】

D . 医薬組成物

一態様では、少なくとも 1 つの開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を開示する。

【 0 2 3 9 】

様々な態様では、本発明の化合物及び組成物を、意図されている投与方法に従って製剤化されている医薬組成物で投与することができる。本明細書に記載の化合物及び組成物を、従来の手法で、1 種または複数の生理学的に許容される担体または添加剤を使用して製剤化することができる。例えば、医薬組成物を、局所または全身投与、例えば耳への点薬または注射による投与、(耳などへの) 吹送、静脈内、局所、または経口投与のために製剤化することができる。

【 0 2 4 0 】

投与するための医薬組成物の性質は、投与様式に左右され、当業者であれば容易に決定することができる。さまざまな態様で、医薬組成物は、滅菌されているか、または滅菌可能である。本発明において取り上げる治療用組成物は、担体または添加剤を含有してよく、その多くは、当業者に公知である。使用することができる添加剤には、緩衝剤 (例えばクエン酸塩緩衝剤、リン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、及び炭酸水素緩衝剤)、アミノ酸、尿素、アルコール、アスコルビン酸、リン脂質、ポリペプチド (例えば血清アルブミン)、E D T A、塩化ナトリウム、リボソーム、マンニトール、ソルビトール、水、及びグリセロールが含まれる。核酸、ポリペプチド、小分子、及び本発明で取り上げる他の調整化合物を、任意の標準投与経路によって投与することができる。例えば、投与は、非経口、静脈内、皮下、または経口であってよい。調整化合物は、対応する投与経路に従って、様々な方法で製剤化することができる。例えば、耳への点薬による投与、注射、または摂取のためには溶液を作製することができ、摂取または局所適用のためにはゲルまたは粉末を作製することができる。そのような製剤を作製するための方法は周知であり、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA., 1990 において見出すことができる。

【 0 2 4 1 】

様々な態様では、開示の医薬組成物は、活性成分としての開示の化合物 (その薬学的に許容される塩 (複数可) を含む)、薬学的に許容される担体、及び任意選択で他の治療成分または補助薬を含む。本組成物は、経口、直腸、局所、及び非経口 (皮下、筋肉内、及び静脈内を含む) 投与に適したものが含まれるが、任意の所与の症例において最も適切な経路は、特定のホスト、ならびに活性成分が投与されている状態の性質及び重症度に依存している。医薬組成物は、好都合に単位剤形で提供することもできるし、薬学の分野でよく知られている方法のいずれかによって調製することもできる。

10

20

30

40

50

【0242】

様々な態様では、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体及び本発明の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩を含み得る。本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、1種または複数の他の治療活性な化合物との組み合わせで、医薬組成物に含まれ得る。

【0243】

用いられる薬学的担体は、例えば固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例には、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、及びステアリン酸が含まれる。液体担体の例は、シュガーシロップ、ラッカセイ油、オリーブ油、及び水である。ガス状担体の例には、二酸化炭素及び窒素が含まれる。

10

【0244】

経口剤形用の組成物の調製において、任意の都合がよい薬学的媒体を用いることができる。例えば水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤などを、経口液体剤、例えば懸濁剤、エリキシル剤、及び液剤を形成するために使用することができる一方；担体、例えばデンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを、散剤、カプセル剤、及び錠剤などの経口固体剤を形成するために使用することができる。投与が容易であるので、錠剤及びカプセル剤が好ましい経口投薬単位であり、それによって、固体薬学的担体が用いられる。任意選択で、錠剤を、標準的な水性または非水性技法によってコーティングすることができる。

20

【0245】

本発明の組成物を含有する錠剤は、任意選択で1種または複数の補助成分または補助薬と共に、圧縮または成形によって調製することができる。圧縮された錠剤は、適切な機械で圧縮することによって調製することができ、散剤または顆粒剤などの自由流動形態の活性成分を、任意選択で結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散剤と混合する。成形された錠剤は、適切な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作製することができる。

【0246】

本発明の医薬組成物は、活性成分としての本発明の化合物（またはその薬学的に許容される塩）、薬学的に許容される担体、及び任意選択で1種または複数の追加の治療薬または補助薬を含む。本組成物には、経口、直腸、局所、及び非経口（皮下、筋肉内、及び静脈内を含む）投与に適した組成物が含まれるが、任意の所与の症例において最も適切な経路は、特定のホスト、ならびに活性成分が投与されている状態の性質及び重症度に依存している。医薬組成物は、好都合に単位剤形で提供することもできるし、薬学の分野でよく知られている方法のいずれかによって調製することもできる。

30

【0247】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。適切な界面活性剤、例えばヒドロキシプロピルセルロースを含めることができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、及び油中のそれらの混合物中でさらに調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を防ぐために防腐剤を含めることができる。

40

【0248】

注射での使用に適した本発明の医薬組成物は、滅菌水溶液または分散液を含む。さらに、組成物は、このような滅菌注射用液剤または分散剤の即時調製のために、滅菌粉末の形態であってよい。全ての場合に、最終の注射形態は、無菌でなければならず、注射針通過性（*syringability*）を容易にするために有効な流体でなければならない。医薬組成物は、製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず；したがって好ましくは細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対し保護されているべきである。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、植物油、ならびにそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散

50

媒であってよい。

【0249】

本発明の医薬組成物は、例えばエアロゾル剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、散布剤、マウスウォッシュ剤、含嗽剤などの局所使用に適した形態であってよい。さらに、組成物は、経皮デバイスでの使用に適した形態であってよい。これらの製剤は、従来の処理方法で、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を利用して調製することができる。一例として、クリーム剤または軟膏剤は、所望の粘度を有するクリーム剤または軟膏剤を生成するために、約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に親水性材料及び水を混合することによって調製される。

【0250】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である、直腸投与に適した形態であってよい。混合物は単位用量の坐剤を形成することが好ましい。適切な担体には、カカオバター及び当技術分野で一般に使用される他の物質が含まれる。坐剤は、最初に軟化または融解した担体（複数可）と組成物を混合し、続いて型の中で冷却及び成形することによって、好都合に形成することができる。

【0251】

上述の担体成分に加えて、上記医薬製剤は適宜、1種または複数の追加の担体成分、例えば希釈剤、緩衝剤、香味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、（酸化防止剤を含む）防腐剤などを含むことができる。さらに、製剤を目的のレシビエントの血液と等張にするために他の補助剤を含めることができる。本発明の化合物及び/またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物をまた、散剤または液体濃縮形態でさらに調製することができる。

【0252】

さらなる一態様では、有効量は、治療有効量である。いっそうさらなる一態様では、有効量は、予防有効量である。

【0253】

さらなる一態様では、医薬組成物を哺乳類に投与する。いっそうさらなる一態様では、哺乳類はヒトである。なおさらなる一態様では、ヒトは患者である。

【0254】

さらなる一態様では、医薬組成物を、例えば網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1型、及びがんなどのCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害を処置するために使用する。

【0255】

開示の組成物を、開示の化合物から調製することができることが理解される。開示の組成物を開示の使用方法で用いることができることも理解される。

【0256】

e. 対象において障害を処置するための方法

様々な態様で、本明細書に開示の化合物及び組成物は、例えば網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1型、及びがんを含む、CLK2及び/またはCDK1活性と関連する様々な障害を処置する、予防する、改良させる、制御する、またはそのリスクを低下させるために有用である。したがって、一態様では、対象においてCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害を処置する方法であって、有効量の、少なくとも1種の開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を開示する。

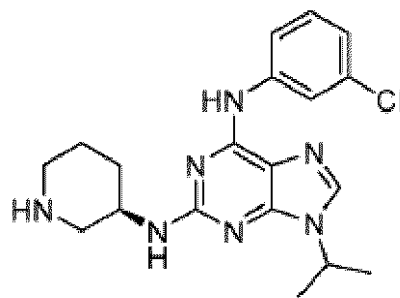
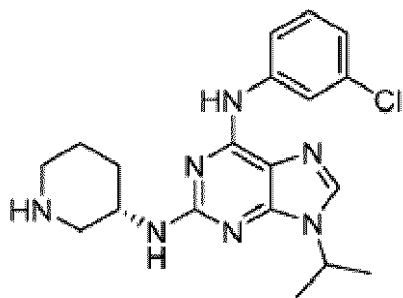
【0257】

一態様では、対象において異常な胚様変異を有する障害を処置するための方法であって、CLK2及びCDK1の両方を阻害する、治療有効量の少なくとも1種の化合物を対象に投与するステップを含む方法を開示する。

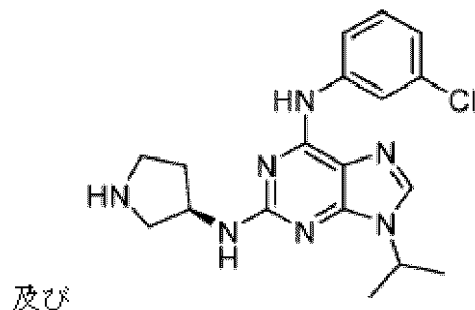
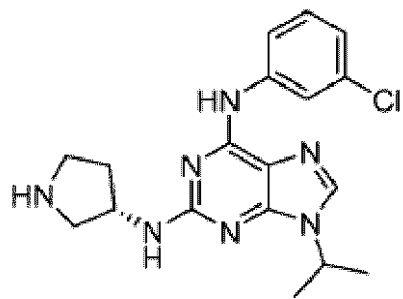
【0258】

一態様では、対象において異常な胚様変異を有する障害を処置するための方法であって

、治療有効量の、



10



及び

20

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される誘導体を対象に投与するステップを含む方法を開示する。

【0259】

3個だけキラル中心を含有するFR類似体(スデマイシン)(Lagisettti et al. (2013) J Med Chem 56:10033-44; Lagisettti et al. (2008) J Med Chem 51:6220-4; Lagisettti et al. (2009) J Med Chem 52:6979-90; Fan et al. (2011) ACS Chem Biol 6:582-9)、プラジエノライド類似体(Gundluru et al. (2011) Medchem comm 2:904-908)、及び最近では数種のヘルボキシジエン類似体(Lagisettti et al. (2014) ACS Chem Biol 9:643-8)(これらはすべて、選択的スプライシングを効果的に調節する活性化合物である(Fan et al. (2011) ACS Chem Biol 6:582-9))の設計及び合成が最近報告されている。しかしながら、さらに最近では、SF3B1標的薬の作用機序に関する詳細が明らかになっている(Effenberger et al. (2016) RNA 22:350-9)。加えて、これらの結果は、スデマイシン処置された腫瘍細胞のゲノムワイドアレイ分析でも報告されており、これは、スデマイシンが選択的プレmRNAスプライシングの急速で広範な変化をもたらすこと、及びピオチン標識スデマイシンプローブがSF3B1タンパク質と直接的に相互作用することを示している(Converitini et al. (2014) Nucleic Acids Res 42:4947-61)。この共同プロジェクトが最終的に、スデマイシンD6(SD6)へとつながり(Lagisettti et al. (2013) J Med Chem 56:10033-44)、これは現在、抗がん薬として非臨床試験中である(図1を参照されたい)。他のグループも独立に、一連のスクリーニングストラテジーを使用して、プレmRNAスプライシングを行う新たな多様な小分子構造群を発見している(図1を参照されたい)。これらの化合物には、KH-CB19(Fedorov et al. (2011) Chem Biol 18:67-76)、Ariki Cpd-2(Araki et al. (2015) PLoS One 10:e0116929)、及びMadrasin(Pawellek et al. (2014) J Biol Chem 289:34683-98)が含まれる(図1を参照されたい)。化合物KH-C

30

40

50

B 1 9 及び A r a k i C p d - 2 は、c d c 2 様キナーゼ (C L K) ファミリーの高度に選択的な阻害薬であると報告されている一方で (F e d o r o v e t a l . (2 0 1 1) C h e m B i o l 1 8 : 6 7 - 7 6 ; A r a k i e t a l . (2 0 1 5) P L o S O n e 1 0 : e 0 1 1 6 9 2 9)、マドラシン (M a d r a s i n) の分子標的は、報告されていない (P a w e l l e k e t a l . (2 0 1 4) J B i o l C h e m 2 8 9 : 3 4 6 8 3 - 9 8)。

【 0 2 6 0 】

上記の研究と平行して、強力な証拠が、プレmRNAの異常なスプライシングが腫瘍形成を促進すること (D a v i d a n d M a n l e y (2 0 1 0) G e n e s D e v 2 4 : 2 3 4 3 - 6 4) 及びスプライソソームががん治療のための有効な標的であること (W e b b e t a l . (2 0 1 3) D r u g D i s c o v e r y T o d a y 1 8 : 4 3 - 4 9 ; B o n n a l e t a l . (2 0 1 2) N a t R e v D r u g D i s c o v 1 1 : 8 4 7 - 8 5 9) を裏付け続けている。最近の革新的な発見は、骨髄異形成症候群 (M D S) (Y o s h i d a e t a l . (2 0 1 1) N a t u r e 4 7 8 : 6 4 - 9 ; O g a w a , S . (2 0 1 2) I n t J H e m a t o l 9 6 : 4 3 8 - 4 2)、慢性リンパ球性白血病 (C L L) (D a m m e t a l . (2 0 1 2) L e u k e m i a 2 6 : 2 0 2 7 - 3 1)、急性骨髄性白血病 (A M L) (M u r a t i e t a l . (2 0 1 2) B M C C a n c e r 1 2 : 3 0 4 ; C a n c e r G e n o m e A t l a s R e s e a r c h (2 0 1 3) N E n g l J M e d 3 6 8 : 2 0 5 9 - 7 4)、乳癌 (C a n c e r G e n o m e A t l a s (2 0 1 2) N a t u r e 4 9 0 : 6 1 - 7 0 ; M a g u i r e e t a l . (2 0 1 5) J P a t h o l 2 3 5 : 5 7 1 - 8 0)、肺腺肉腫 (l u n g a d e n o s a r c o m a) (I m i e l i n s k i e t a l . (2 0 1 2) C e l l 1 5 0 : 1 1 0 7 - 2 0)、及びブドウ膜黒色腫 (H a r b o u r , J . W . (2 0 1 3) A m S o c C l i n O n c o l E d u c B o o k p g s . 3 8 8 - 9 1) を含む多数のがん形態における S F 3 B 1 (及び / または他のスプライシング因子) の反復変異を特定している。これらの遺伝子研究も、スプライソソーム反復変異の治療上の重要性の補足的研究を刺激している。ごく最近では、S F 3 B 1 を標的とする薬剤に対する腫瘍の選択的感受性も関連付けられている (N a t u r e 5 2 5 : 3 8 4 - 8)。天然産物のスクリーニング、標的の特定、スプライソソーム関連医薬品化学、及びハイスループットトランスクリプトームシーケンシングの総体的な進歩が、独立した研究分野の優れた集束をもたらしている。

【 0 2 6 1 】

スプライソソームの異常な生殖細胞系列変異を有するヒト疾患を表 1 に列挙し、がんで特定されている体細胞変異を表 2 に列挙する。ヒト疾患及び選択的スプライシングの調節のさらなる記載は、K . O h e a n d M . H a g h w a r a , " M o d u l a t i o n o f A l t e r n a t i v e S p l i c i n g w i t h C h e m i c a l C o m p o u n d s i n N e w T h e r a p e u t i c s f o r H u m a n D i s e a s e s " (2 0 1 5) A C S C h e m . B i o l . 1 0 : 9 1 4 - 9 2 4 に於いて見出されることができ、これは、その全体で参照によって本明細書に援用される。表 1。

遺伝子	機能	疾患	参考文献
PRP3 U4/U6 SnRNP 90KDaタンパク質	U4/U5/U6トリ- snRNPの一部	網膜色素変性症	Chakarova et al. (2002) Hum. Mol. Genet. 11:87-92.
PRP6 U5 SnRNP関連102KDaタンパク質	U4/U5/U6トリ- snRNPの一部	網膜色素変性症	Tanackovic et al. (2011) Am. J. Hum. Genet. 88:643-649.
PRP8 U5 SnRNP特異的タンパク質 (220KD)	スプライシング反応中の snRNPのためのスキ ャフォールド	網膜色素変性症	Boon et al. (2007) Nat. Struct. Mol. Biol. 14:1077-1083.
Brp2 U5 SnRNP特異的200KDa	RNAヘリカーゼ	網膜色素変性症	Liu et al. (2012) PLoS One 7:e45464.
PRP31	U4/U6 SnRNP 61Kdaタンパク質	網膜色素変性症	Vithana et al. (2001) Mol. Cell 118:375-381.
U4atac	マイナースプライソソーム中のsnRNA	小頭性骨異形成性原発性小人症 (MOPD) I型	He et al. (2011) Science 332:238-240.

10

20

30

表 2。

遺伝子	機能	疾患	参考文献
SF3B1	U2構成成分、3' スプライス部位の認識	慢性リンパ球性白血病	Quesada et al. (2012) Nature genetics 44:47-52.

40

		骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
SF3A1	U2構成成分、3' スプライス部位の認識	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
PRPF40B	U1及びU2構成成分	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
SF1	分岐点、3' スプライス部位の認識	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
U2AF35	3' スプライス部位の認識	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
U2AF65	3' スプライス部位の認識	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
ZRSR2 亜鉛フィンガー (CCH型)、RNA結合モチーフ及びセリン/アルギニンリッチ2	メジャースプライソソームにおけるスプライシングの第2ステップ;マイナースプライソソームにおける3' スプライス部位の認識	骨髓異形成	Yoshida et al. (2011) Nature 478 : 64-69.
SRSF2 (SC35)	エクソン包含を促進	骨髓異形成症候群	Makishima et al. (2012) Blood 119 : 3203-3210.

10

20

30

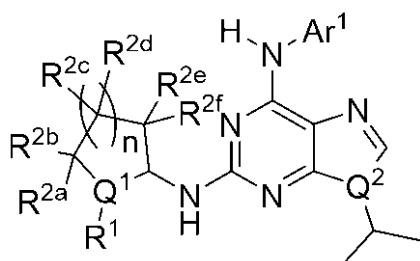
40

【0262】

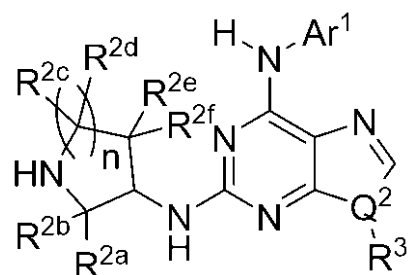
したがって、一態様では、種々のファーマコフォア仮説を試験及び調査するためのフォーカスライブラリ化合物を開示する(例えば図6A~Hを参照されたい)。これらの類似体の合成は、例えば報告されている文献の方法(Popowycz et al. (2009) Journal of medicinal chemistry 52 : 655 - 663)を使用して行うことができる。

【0263】

さらなる一態様では、化合物は、



及び

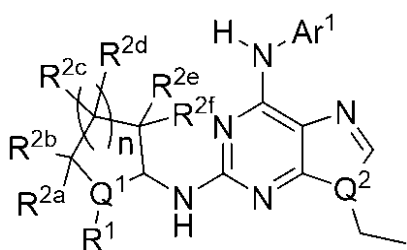


から選択される式によって表される構造

[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹ 及び Q² のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され；R¹ は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され；R⁴ は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され；R³ は、エチル及びイソプロピルから選択され；Ar¹ は、単環式アリール、6 員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている]、またはその薬学的に許容される誘導体を有する。

【 0 2 6 4 】

さらなる一態様では、化合物は、式：



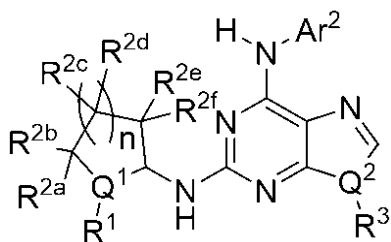
によって表される構造

[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹ 及び Q² のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され；R¹ は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され；R⁴ は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され；Ar¹ は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されるか；または Ar¹ は、- C 1 でメタ置換されているフェニルである]、またはその薬学的に許容される誘導体を有する。

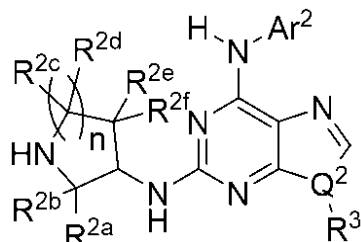
。

【 0 2 6 5 】

さらなる一態様では、化合物は、



及び



から選択される式によって表される構造

[式中、n は、1 及び 2 から選択され；Q¹ 及び Q² のそれぞれは、N 及び CH から独立に選択され；R¹ は、- OH、- NHR⁴、- (C 1 ~ C 4 アルキル) OH、及び - (C 1 ~ C 4 アルキル) NHR⁴ から選択され；R⁴ は、存在する場合、水素及び C 1 ~ C 4 アルキルから選択され；R²ᵃ、R²ᵇ、R²ᶜ、R²ᵈ、R²ᵉ、及び R²ᶠ のそれぞれの各出現は、水素及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され；R³ は、エチル及びイソプロピルから選択され；Ar² は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び (C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4) ジアルキルアミノから独立に選択される 0 ~ 4 個の基で置換されている]、またはその薬学的に許容される誘導体を有する。

【 0 2 6 6 】

様々な態様では、開示の化合物を、開示の化合物または他の薬物が有用性を有し得る C L K 2 及び / または C D K 1 活性と関連する障害を処置する、予防する、制御する、改良させる、またはそのリスクを低下させる際に 1 種または複数の他の薬物と組み合わせて使用することができ、その場合、薬物の組合せは一緒になって、いずれかの薬物のみよりも安全か、またはより有効である。そのような他の薬物 (複数可) を、そのために一般に使用される経路及び量で、本発明の化合物と同時に、または連続して投与することができる。本発明の化合物を 1 種または複数の他の薬物と同時に使用する場合、そのような他の薬物及び開示の化合物を含有する単位剤形での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法は、開示の化合物及び 1 種または複数の他の薬物を別々の重複スケジュールで投与する治療も含み得る。1 種または複数の他の活性成分と組み合わせて使用する場合、開示の化合物及び他の活性成分を、それぞれを単独で使用する場合よりも低い用量で使用するこ

【 0 2 6 7 】

さらなる一態様では、化合物は、C L K 2 及び / または C D K 1 活性の阻害を示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、C L K 2 及び C D K 1 活性の阻害を示す。またさらなる一態様では、化合物は、C L K 2 活性の阻害を示す。なおさらなる一態様では、化合物は、C D K 1 活性の阻害を示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、C L K 2 または C D K 1 活性の阻害を示す。

【 0 2 6 8 】

さらなる一態様では、化合物は、C L K 2 及び / または C D K 1 活性の低下を示す。い

【 0 2 6 9 】

【 0 2 7 0 】

さらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 15 μM の IC₅₀ で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 10 μM の IC₅₀ で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 5 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 1 μM の IC₅₀ で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 0.5 μM の IC₅₀ で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 0.1 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 0.05 μM の IC₅₀ で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 0.01 μM の IC₅₀ で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.001 μM ~ 約 0.005 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.005 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.01 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.05 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.1 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 0.5 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1 活性の阻害を約 1 μM ~ 約 25 μM の IC₅₀ で示す。いっそうさらなる一態様

様では、化合物は、CDK1活性の阻害を約 $5\mu\text{M}$ ～約 $25\mu\text{M}$ の IC_{50} で示す。またさらなる一態様では、化合物は、CDK1活性の阻害を約 $10\mu\text{M}$ ～約 $25\mu\text{M}$ の IC_{50} で示す。なおさらなる一態様では、化合物は、CDK1活性の阻害を約 $15\mu\text{M}$ ～約 $25\mu\text{M}$ の IC_{50} で示す。

【0271】

さらなる一態様では、障害は、網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症(MOPD)1型、及びがんから選択される。いっそうさらなる一態様では、障害は、網膜色素変性症である。またさらなる一態様では、障害は、MOPD1型である。なおさらなる一態様では、障害はがんである。いっそうさらなる一態様では、がんは、慢性リンパ球性白血病(CLL)、骨髄異形成、骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)、乳癌、肺腺肉腫、及びブドウ膜黒色腫から選択される。

10

【0272】

さらなる一態様では、対象は、哺乳類である。いっそうさらなる一態様では、対象は、ヒトである。

【0273】

さらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、異常な生殖細胞系列変異を有する障害の処置を必要とすると診断されている。いっそうさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、障害を発生させるリスクを有する。

【0274】

さらなる一態様では、方法は、異常な生殖細胞系列変異を有する障害の処置を必要とする対象を特定するステップをさらに含む。

20

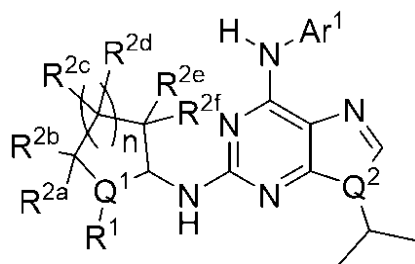
【0275】

F. 少なくとも1つの細胞においてCLK2及び/またはCDK1を阻害するための方法
一態様では、少なくとも1つの細胞においてCLK2及び/またはCDK1活性を阻害する方法であって、有効量の、少なくとも1つの細胞を少なくとも1種の開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む方法を開示する。

【0276】

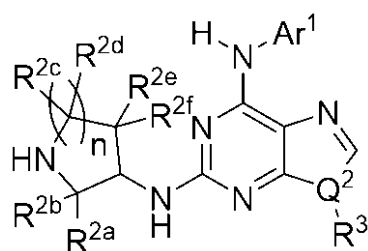
一態様では、対象においてCLK2及び/またはCDK1を阻害するための方法であって、有効量の、

30



及び

40



から選択される式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物

[式中、nは、1及び2から選択され；Q¹及びQ²のそれぞれは、N及びCHから独立に選択され；R¹は、-OH、-NHR⁴、-(C1～C4アルキル)OH、及び-(C1～C4アルキル)NHR⁴から選択され；R⁴は、存在する場合、水素及びC1～C4アルキルから選択され；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、及びR^{2f}のそれぞれの各出現は、水素

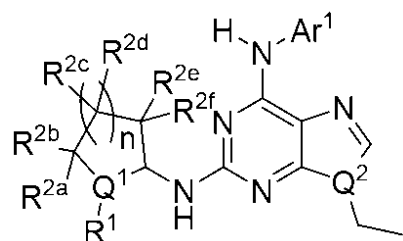
50

及び C 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され； R^3 は、エチル及びイソプロピルから選択され； Ar^1 は、単環式アリール、6員ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、 $-NHC(O)(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})$ 、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び(C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4)ジアルキルアミノから独立に選択される0 ~ 4個の基で置換されている]

またはその薬学的に許容される誘導体を対象に投与するステップを含む方法を開示する。

【0277】

一態様では、対象においてCLK2及び/またはCDK1を阻害するための方法であって、有効量の、式：



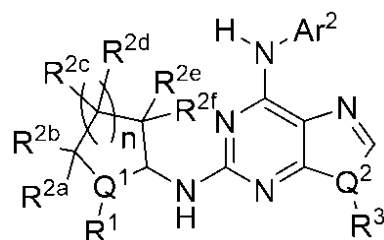
によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物

[式中、nは、1及び2から選択され； Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N及びCHから独立に選択され； R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})OH$ 、及び $-(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})NHR^4$ から選択され； R^4 は、存在する場合、水素及びC 1 ~ C 4 アルキルから選択され； R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、及び R^{2f} のそれぞれの各出現は、水素及びC 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され； Ar^1 は、6員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、 $-NHC(O)(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})$ 、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び(C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4)ジアルキルアミノから独立に選択される0 ~ 4個の基で置換されているか；または Ar^1 は、 $-C 1$ でメタ置換されているフェニルである]

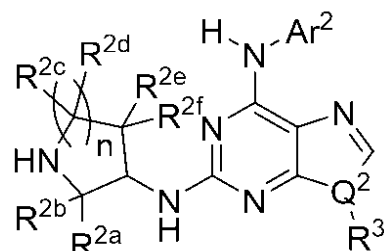
またはその薬学的に許容される誘導体を対象に投与するステップを含む方法を開示する。

【0278】

一態様では、対象においてCLK2及び/またはCDK1を阻害するための方法であって、有効量の、



及び



から選択される式によって表される構造を有する少なくとも1種の化合物

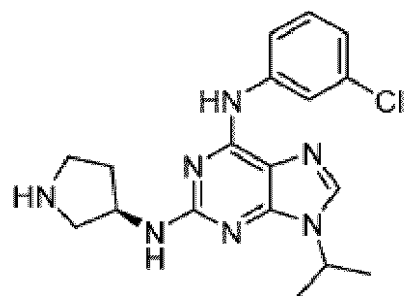
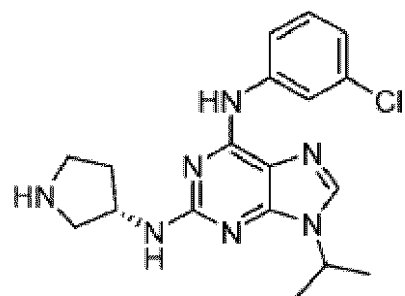
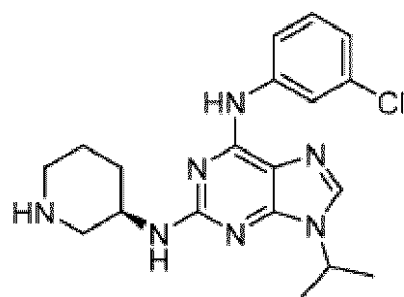
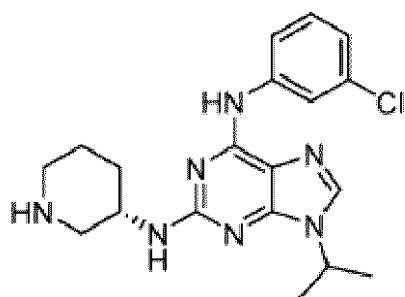
[式中、nは、1及び2から選択され； Q^1 及び Q^2 のそれぞれは、N及びCHから独立に選択され； R^1 は、 $-OH$ 、 $-NHR^4$ 、 $-(C 1 \sim C 4 \text{ アルキル})OH$ 、及び $-(C 1 \sim$

C 4 アルキル) NHR⁴から選択され; R⁴は、存在する場合、水素及びC 1 ~ C 4 アルキルから選択され; R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}、及びR^{2f}のそれぞれの各出現は、水素及びC 1 ~ C 8 アルキルから独立に選択され; R³は、エチル及びイソプロピルから選択され; Ar²は、6 員ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールから選択され、ハロゲン、- OH、- NH₂、- CN、- NO₂、C 1 ~ C 4 アルキル、C 1 ~ C 4 ハロアルキル、C 1 ~ C 4 アルコキシ、- NHC(O)(C 1 ~ C 4 アルキル)、C 1 ~ C 4 アルキルアミノ、及び(C 1 ~ C 4)(C 1 ~ C 4)ジアルキルアミノから独立に選択される0 ~ 4 個の基で置換されている]

またはその薬学的に許容される誘導体を対象に投与するステップを含む方法を開示する。

【0279】

一態様では、少なくとも1つの細胞においてCLK 2 及び/またはCDK 1 を阻害する方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の、



及び

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させて、それによって、少なくとも1つの細胞においてCLK 2 及び/またはCDK 1 を阻害するステップを含む方法を開示する。

【0280】

さらなる一態様では、CLK 2 及びCDK 1 のそれぞれが阻害される。いっそうさらなる一態様では、CLK 2 及びCDK 1 のうち的一方が阻害される。またさらなる一態様では、CLK 2 が阻害される。なおさらなる一態様では、CDK 1 が阻害される。

【0281】

さらなる一態様では、細胞は、哺乳類である。いっそうさらなる一態様では、細胞は、ヒトである。またさらなる一態様では、細胞は、投与ステップの前に、ヒトから単離されている。なおさらなる一態様では、細胞は、がん細胞である。

【0282】

さらなる一態様では、接触は、対象への投与を介する。

【0283】

さらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、CLK 2 及び/またはCDK 1 の阻害を必要とすると診断されている。いっそうさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、CLK 2 及びCDK 1 の阻害を必要とすると診断されている。またさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、CLK 2 の阻害を必要とすると診断されている。なおさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、CDK 1 の阻害を必要とする

10

20

30

40

50

と診断されている。いっそうさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C L K 2 または C D K 1 の阻害を必要とすると診断されている。

【 0 2 8 4 】

さらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C L K 2 及び / または C D K 1 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている。いっそうさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C L K 2 及び C D K 1 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている。またさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C L K 2 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている。なおさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C D K 1 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている。いっそうさらなる一態様では、対象は、投与ステップの前に、C L K 2 または C D K 1 の活性化と関連する障害の処置を必要とすると診断されている。

10

【 0 2 8 5 】

G . 化合物及び組成物を使用する方法

開示の組成物または医薬品を使用する方法を提供する。一態様では、使用方法は、障害の処置に関する。さらなる一態様では、開示の化合物を、化合物または他の薬物が有用性を有し得る上述の疾患、障害及び状態を処置する、予防する、制御する、改良させる、またはそのリスクを低下させる際に、単一の薬剤として、または1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて使用することができ、その場合、薬物の組み合わせは一緒になって、いずれかの薬物のみよりも安全か、またはより有効である。他の薬物（複数可）を、そのために一般に使用される経路及び量で、開示の化合物と同時に、または連続して投与することができる。開示の化合物を1種または複数の他の薬物と同時に使用する場合、そのような薬物及び開示の化合物を含有する単位剤形での医薬組成物が好ましい。しかしながら、併用療法を、重複スケジュールで投与してもよい。1種または複数の活性成分及び開示の化合物の組合せが、いずれかの単一の薬剤としてよりも有効であり得ることも企図される。

20

【 0 2 8 6 】

本発明の医薬組成物及び方法は、上述の病的状態の処置で通常適用される本明細書に記載されているような他の治療活性化合物をさらに含んでよい。

【 0 2 8 7 】

30

1 . 医薬品の製造

一態様では、哺乳類においてC L K 2 及び / またはC D K 1 機能障害と関連する障害を処置するための医薬品を製造するための方法であって、治療有効量の、開示の化合物または開示の方法の生成物を薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む方法を開示する。

【 0 2 8 8 】

これらの用途に関して、本方法は、タンパク質、特にC L K 2 及び / またはC D K 1 の阻害に有効な治療有効量の化合物を動物、詳細には哺乳類、さらに詳細にはヒトに投与することを含む。本発明の文脈において動物、詳細にはヒトに投与する用量は、その動物において、合理的な時間フレームにわたって治療反応をもたらすために十分であるべきである。当業者であれば、投薬量が動物の状態、動物の体重、さらには障害の重症度及び段階を含む様々な因子に依存することは認識されるであろう。

40

【 0 2 8 9 】

したがって、一態様では、本発明は、開示の化合物または開示の作製方法の生成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む、医薬品の製造に関する。

【 0 2 9 0 】

2 . 化合物及び組成物の使用

開示の化合物及び組成物の使用も提供する。したがって、一態様では、本発明は、C L K 2 及び / またはC D K 1 の阻害薬の使用に関する。

50

【0291】

さらなる一態様では、本発明は、例えば網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1型、及びがんなどのCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害を処置するための医薬品の製造における、開示の化合物または開示の方法の生成物の使用に関する。

【0292】

さらなる一態様では、使用は、医薬品として使用するために、治療有効量の、開示の化合物または開示の方法の生成物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を調製するプロセスに関する。

【0293】

さらなる一態様では、使用は、治療有効量の、開示の化合物または開示の方法の生成物を含み、治療有効量の、薬学的に許容される担体が開示の化合物または開示の方法の生成物と密接混合されている医薬組成物を調製するプロセスに関する。

【0294】

様々な態様では、使用は、網膜色素変性症の処置に関する。さらなる一態様では、使用は、脊椎動物における網膜色素変性症の処置に関する。さらなる一態様では、使用は、ヒト対象において網膜色素変性症の処置に関する。

【0295】

様々な態様では、使用は、MOPD1型の処置に関する。さらなる一態様では、使用は、脊椎動物におけるMOPD1型の処置に関する。さらなる一態様では、使用は、ヒト対象におけるMOPD1型の処置に関する。

【0296】

様々な態様では、使用は、がんの処置に関する。さらなる一態様では、使用は、脊椎動物におけるがんの処置に関する。さらなる一態様では、使用は、ヒト対象におけるがんの処置に関する。本化合物及び組成物が処置において有用であり得るがんの例には、これに限定されないが、白血病、急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキン病、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、固形腫瘍、肉腫及び癌腫、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮細胞肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛上皮腫、精上皮腫、胎生癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、膠腫、神経膠芽細胞腫、骨肉腫、結腸直腸癌、神経膠星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣細胞腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫が含まれる。

【0297】

開示の使用は、開示の化合物、方法、組成物、及びキットと組み合わせて用いることができることが理解される。さらなる一態様では、本発明は、哺乳類においてCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害を処置するための、開示の化合物または医薬品の組成物の使用に関する。

【0298】

さらなる一態様では、本発明は、網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症（MOPD）1型、及びがんから選択されるCLK2及び/またはCDK1活性と関連する障害を処置するための医薬品の製造における、開示の化合物または組成物の使用に関する。

【0299】

3. キット

一態様では、有効量の、開示の化合物、ならびに（a）異常な胚様変異を有する障害を

10

20

30

40

50

処置することが知られている少なくとも1種の薬剤；(b) C L K 2 及び / または C D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤；(c) C L K 2 及び / または C D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤；及び (d) 異常な胚様変異を有する障害を処置するための取扱説明書のうちの1つまたは複数を含むキットを開示する。

【0300】

様々な態様では、本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物をキットで提供することができる。キットは、本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物の組合せも含んでよい。

【0301】

様々な態様では、情報材料は、本明細書に記載の方法及び / または本明細書に記載の方法のための薬剤の使用に関連する記述材料、取扱上の材料、宣伝材料または他の材料であってよい。例えば、情報材料は、C L K 2 及び / または C D K 1 活性と関連する障害を有するか、またはそれを発症するリスクを有する対象を処置するための本明細書の薬剤の使用に関してよい。キットは、本発明の薬剤を細胞 (培養中または *i n v i v o* で) に投与するための、及び / または細胞を患者に投与するための装備を含んでもよい。

10

【0302】

様々な態様で、情報材料は、ヒトを処置するために適切な手法で、例えば適切な用量、剤形、または投与様式 (例えば本明細書に記載の用量、剤形、または投与様式) で医薬組成物及び / または細胞 (複数可) を投与するための取扱説明書を含んでよい。さらなる一態様では、情報材料は、医薬組成物を適切な対象、例えば C L K 2 及び / または C D K 1 活性と関連する障害を有するか、またはそれを発症するリスクを有するヒトに投与するための取扱説明書を含んでよい。

20

【0303】

様々な態様では、キットの組成物は、他の成分、例えば溶媒または緩衝剤、安定剤、防腐剤、香料または他の化粧品成分を含んでもよい。そのような態様では、キットは、薬剤及び他の成分を混合するための、または1種または複数の化合物を他の成分と一緒に使用するための取扱説明書を含んでもよい。

【0304】

さらなる一態様では、異常な胚様変異を有する障害は、網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症 (M O P D) 1 型、及びがんから選択される。

30

【0305】

さらなる一態様では、化合物及び異常な胚様変異を有する障害を処置することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。いっそうさらなる一態様では、化合物及び異常な胚様変異を有する障害を処置することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。

【0306】

さらなる一態様では、化合物及び C L K 2 及び / または C D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。いっそうさらなる一態様では、化合物及び C L K 2 及び / または C D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。

40

【0307】

さらなる一態様では、化合物及び C L K 2 及び / または C D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。いっそうさらなる一態様では、化合物及び C L K 2 及び / または C D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。

【0308】

さらなる一態様では、異常な胚様変異を有する障害は、網膜色素変性症、小頭性骨異形成性原発性小人症 (M O P D) 1 型、及びがんから選択される。

【0309】

さらなる一態様では、がんを処置することが知られている少なくとも1種の薬剤は、ア

50

ルキル化薬、代謝拮抗薬、抗新生物抗生薬、有糸分裂阻害薬、mT o r 阻害薬もしくは他の化学療法薬、またはその薬学的に許容される塩からなる群の1種または複数から選択される。またさらなる一態様では、抗新生物抗生薬は、ドキソルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、プリカマイシン、マイトマイシン、ペントスタチン、及びバルルビシン、またはその薬学的に許容される塩からなる群の1種または複数から選択される。なおさらなる一態様では、代謝拮抗薬は、ゲムシタビン、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、ペメトレキセド、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、プララトレキサート、フロクスウリジン、メトトレキサート、及びチオグアニン、またはその薬学的に許容される塩からなる群の1種または複数から選択される。いっそうさらなる一態様では、アルキル化薬は、カルボプラチン、シスプラチン、シクロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン、ブスルファン、ロムスチン、ダカルバジン、オキサリプラチン、イホスファミド、メクロレタミン、テモゾロミド、チオテバ、ベンダムスチン、及びストレプトゾシン、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、もしくは多形体からなる群の1種または複数から選択される。またさらなる一態様では、有糸分裂阻害薬は、イリノテカン、トポテカン、ルビテカン、カバジタキセル、ドセタキセル、バクリタキセル、エトプシド、ビンクリスチン、イキソペピロン、ビノレルビン、ピンブラスチン、及びテニボシド、またはその薬学的に許容される塩からなる群の1種または複数から選択される。なおさらなる一態様では、mT o r 阻害薬は、エベロリムス、シロリウムス (s i r o l i u m u s) 、及びテムシロリムス、またはその薬学的に許容される塩からなる群の1種または複数から選択される。

10

20

30

40

50

【0310】

さらなる一態様では、キットは、1つまたは複数の用量を含む複数の剤形をさらに含み；ここで、各用量は、有効量の、化合物及び異常な胚様変異を有する障害を処置することが知られている少なくとも1種の薬剤を含む。いっそうさらなる一態様では、有効量は、治療有効量である。またさらなる一態様では、有効量は、予防有効量である。なおさらなる一態様では、各用量の、化合物及び異常な胚様変異を有する障害を処置することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。いっそうさらなる一態様では、各用量の、化合物及び異常な胚様変異を有する障害を処置することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。

【0311】

さらなる一態様では、キットは、1つまたは複数の用量を含む複数の剤形をさらに含み；ここで、各用量は、有効量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤を含む。いっそうさらなる一態様では、有効量は、治療有効量である。またさらなる一態様では、有効量は、予防有効量である。なおさらなる一態様では、各用量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。いっそうさらなる一態様では、各用量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を活性化することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。

【0312】

さらなる一態様では、キットは、1つまたは複数の用量を含む複数の剤形をさらに含み；ここで、各用量は、有効量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤を含む。いっそうさらなる一態様では、有効量は、治療有効量である。またさらなる一態様では、有効量は、予防有効量である。なおさらなる一態様では、各用量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時包装する。いっそうさらなる一態様では、各用量の、化合物及びC L K 2 及び / またはC D K 1 を阻害することが知られている少なくとも1種の薬剤を同時製剤化する。

【0313】

4. 対象

様々な態様では、本明細書に開示の方法の対象は、脊椎動物、例えば哺乳類である。したがって、本明細書に開示の方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモットまたはげっ歯類であってよい。この用語は、特定の年齢または性別を示すものではない。したがって、成体及び新生対象、さらには胎児が、雌雄に関わらず、カバーされることが意図される。患者は、疾患または障害に罹患している対象を指す。用語「患者」には、ヒト及び獣医学的対象が含まれる。

【0314】

開示の方法の一部の態様では、対象は、投与ステップの前に、処置が必要であると診断されている。開示の方法の一部の態様では、対象は、投与ステップの前に、Pank活性と関連する障害を有すると診断されている。開示の方法の一部の態様では、対象は、投与ステップの前に、処置を必要とすると特定されている。一態様では、対象は、本明細書において他の箇所で論述したとおり、本明細書に開示の化合物または組成物で予防的に処置されていてもよい。

10

【0315】

a. 投薬量

本明細書に記載の薬剤及び医薬組成物の毒性及び治療効力は、標準的な薬学的手順によってLD₅₀（個体群の50%に対して致命的な用量）及びED₅₀（個体群の50%において治療上有効な用量）を決定するために培養中の細胞または実験動物を使用して決定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比が治療指数であり、これは、比LD₅₀/ED₅₀として表すことができる。大きな治療指数を示すポリペプチドまたは他の化合物が好ましい。

20

【0316】

細胞培養アッセイ及びさらなる動物研究から得られるデータを、ヒトで使用するための投薬量範囲の調整で使うことができる。そのような化合物の投薬量は好ましくは、毒性がほとんどないか、または全くなく、かつヒトの聴力に対して有害作用がほとんどないか、または全くないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる剤形及び用いられる投与経路に応じてこの範囲内で変動してよい。本明細書に記載の方法で使われるいずれの薬剤についても、治療上有効な用量を、初めは細胞培養アッセイから推定することができる。用量を、動物モデルにおいて、細胞培養において決定されるように、IC₅₀を含む循環血漿中濃度範囲（すなわち、症状の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を達成するように調整することができる。そのような情報を使用して、ヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。分化作用薬の例示的な投薬量は、少なくとも約0.01~3000mg/日であり、例えば少なくとも約0.00001、0.0001、0.001、0.01、0.1、1、2、5、10、25、50、100、200、500、1000、2000、もしくは3000mg/kg/日、またはそれ以上である。

30

【0317】

製剤及び投与経路を、処置されている疾患または障害に対して、かつ処置されている特定のヒトに対して調整することができる。例えば、対象は、1週間、1ヶ月、6ヶ月、1年、またはそれ以上にわたって1日1回もしくは2回、またはそれ以上、1用量の薬剤を受けることができる。処置は、ヒトの生涯を通じてなど、無制限に継続することができる。処置を、定期的または不定期的な間隔で投与することができ（1日おきに1回または1週間に2回）、投薬量及び投与のタイミングを、処置の経過を通じて調節することができる。投薬量は、処置レジメンの経過に渡って一貫していてもよいし、または処置の経過にわたって減少または増加させることもできる。

40

【0318】

様々な態様で、投薬量は、望ましくない副作用、例えば毒性、刺激、またはアレルギー反応を伴うことなく、予防及び処置の両方に対して意図されている目的を助長する。個別のニーズは異なり得るが、製剤の有効量に関する最適範囲の決定は、当技術分野の技能の

50

範囲内である。ヒトの用量は、動物研究から容易に推定することができる。(Kato et al., (1990) Chapter 27 in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA)。一般に、有効量の製剤を提供するために必要な投薬量は、当業者が調節することができ、受益者の年齢、健康、身体状態、体重、疾患または障害の種類及び程度、処置頻度、同時療法の性質を含む複数の因子、ならびに必要なに応じて、所望の効果（複数可）の性質及び範囲に応じて変動する(Nies et al., (1996) Chapter 3, In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., Hardman et al., eds., McGraw-Hill, New York, NY)。

10

【0319】

b. 投与経路

開示の化合物及び組成物を投与する経路も提供する。本発明の化合物及び組成物は、全身投与及び/または局所投与を使用する直接療法によって投与することができる。様々な態様では、投与経路は、患者の医療従事者または臨床医によって、例えば患者の評価に従って決定することができる。様々な態様では、個々の患者の療法をカスタマイズしてもよく、例えば使用する薬剤の種類、投与経路、投与頻度を個人化することができる。別法では、治療を、標準的な処置経過を使用して、例えば事前選択した薬剤ならびに事前選択した投与経路及び投与頻度を用いて行ってもよい。

20

【0320】

全身投与経路には、これに限定されないが、非経口投与経路、例えば静脈内注射、筋肉内注射、及び腹腔内注射；腸内投与経路、例えば経口経路、ロゼンジ剤、圧縮錠剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、滴剤（例えば点耳薬）、シロップ剤、懸濁剤及び乳剤による投与；直腸投与、例えば直腸坐剤または浣腸剤；膣坐剤；尿道坐剤；経皮投与経路；ならびに吸入（例えば鼻スプレー）が含まれ得る。

【0321】

様々な態様では、上記の投与モードを、任意の順序で組み合わせてよい。

【実施例】

【0322】

H. 実施例

次の実施例は、本明細書で請求される化合物、組成物、物品、デバイス、及び/または方法がいかに作製及び評価されるかの、完全な開示及び説明を当業者に提供するために記載し、またこれらは、本発明の単なる例示であることを意図したものであり、本発明者らがその発明とみなすものの範囲を制限することを意図したものではない。数字（例えば量、温度など）に関して確度を保証するための努力が成されているが、多少の誤差及び偏差は考慮されるべきである。他に示されていない限り、部分は重量部であり、温度は または周囲温度であり、圧力は大気圧またはその付近である。

【0323】

本明細書において、本発明を例示するために実施例を提供するが、これは決して、本発明を制限するものと解釈されるべきではない。本明細書において、本発明を例示するために実施例を提供するが、これは決して、本発明を制限するものと解釈されるべきではない。

40

【0324】

1. 化学実験

a. 一般

他に特記されていない限り、市販の試薬はすべて、市販の供給源から得て、精製せずに使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Biota[®] SP-1クロマトグラフィーシステムで行った。TLCプレートは、紫外線（254 nm）に曝露することによって可視化した。¹H及び¹³Cスペクトルを、400 MHz、及び300 MHzを使

50

用して、それぞれ溶媒として CDCl_3 、 CD_3OD 、または $\text{DMSO}-d_6$ を使用して記録した。化学シフトは、残留溶媒に対する百万分率(ppm)で報告されている(クロロホルムでは、 ^1H NMRで 7.24 ppm及び炭素NMRで 77.02 ppm。 DMSO では、 ^1H NMRで 2.47 ppm。 CD_3OD では、 ^{13}C NMRで 49.00)。結合定数は、ヘルツ(Hz)で報告されている。次の略語が多重度を示すために使用されている：s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、q = 四重項、m = 多重項。エレクトロスプレーイオン化(ESI)での質量スペクトルは、Finnigan Surveyor Plus HPLC System(Thermo Scientific)に連結されたLCQ Fleet Ion Trap Mass Spectrometer(Thermo Scientific)に記録された。高分解能質量スペクトルは、スタティックナノエレクトロスプレーイオン化を使用してポジティブイオンプロファイルモードで100,000の公称解像度設定でLTQ-Orbitrap XL(Thermo Scientific)に記録された。約50回のスキャンを各サンプルで平均し、得られたフーリエ変換周波数領域スペクトルを、外部校正混合からの校正定数を用いて質量決定させた。実測質量及び同位体分布を理論値と比較した。HPLC(Waters XBridge C18、ID 250 mm × 4.6 mm、5 μm カラム；注入 10 μL ；15分かけて10~100% MeCN / H_2O + 0.1% TFAの勾配；流速 1 mL / 分；ESI；陽イオンモード；310 nMまたは340 nMでUV検出)によって判断したところ、報告されたすべての化合物が、少なくとも95%の純度であった。旋光は、自動式Autopol(登録商標)IV旋光計から、Na Dライン($\lambda = 589\text{ nm}$)で1 dmセルを使用して測定した。適用可能な場合には、鏡像異性体の分離を、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)(Jasco PU-2088 Plusシステム及びChiralpak(登録商標)キラルカラム(AD-H) 21 × 250 mm、5 μm)によって、移動相として CO_2 及びHPLCグレードのMeOHを使用して行った。

10

20

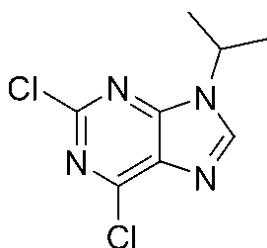
【0325】

追加の略語：CLK、cdc2様キナーゼ。MDM2、mouse double minute 2 homolog。Luc、ルシフェラーゼ。TEA、トリエチルアミン。DIPEA、ジイソプロピルエチルアミン。EtOAc、酢酸エチル。

【0326】

b. 2, 6 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリンの合成

30



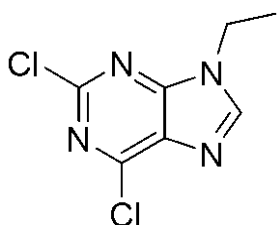
DMSO 75 mL中の2, 6 - ジクロロ - 9H - プリン(12.5 g、66.1 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(27.4 g、198 mmol)、及び2 - ヨードプロパン(33 mL、330 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で5日間にわたって攪拌し、水でクエンチし、EtOAc(4 × 500 mL)で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン - EtOAc：20~60%勾配)によって精製して、標題化合物(10.6 g、70%)を白色の固体として得た。mp 153~156； ^1H NMR(399 MHz, CDCl_3) 8.16 (s, 1H), 4.91 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 6.8, 1 Hz, 8H)； ^{13}C NMR(75 MHz, CDCl_3) 152.7, 152.6, 151.6, 143.5, 131.0, 48.4, 22.5； $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$ (M+H)⁺でのHRMS(ESI) m/z 計算値 231.0199；実測値 231.0199。

40

【0327】

50

c. 2, 6 - ジクロロ - 9 - エチル - 9 H - プリンの合成

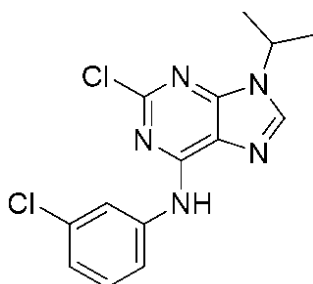


標題化合物を、2, 6 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリンについての方法と同様の方法で、アルキル化の際にプロモエタンを使用して調製した。収率 69%、白色の固体。mp 105 ~ 106 ; ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) 8.12 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 153.0, 152.9, 151.7, 145.3, 130.8, 39.7, 15.3; $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ での HRMS (ESI) m/z 計算値 217.0042; 実測値 217.0040。

10

【0328】

d. 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - アミンの合成



20

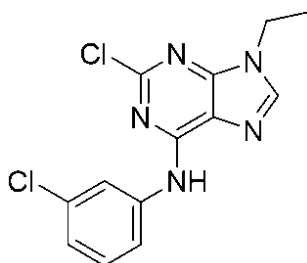
n - ブタノール 8.4 mL 中の 2, 6 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン (1.30 g、5.63 mmol) の溶液を TEA (1.30 mL、9.01 mmol)、及び 3 - クロロアニリン (0.71 mL、6.75 mmol) で室温で処理した。反応混合物を 100 で 18 時間にわたって攪拌し、室温に冷却し、及び濃縮した。残渣を水に分散させ、EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc: 20 ~ 60% 勾配) によって精製して、標題化合物 (1.47 g、81%) を黄色の固体として得た。融点 134 ~ 136 ; ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) 7.93 (s, 1H), 7.88 (2s, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.3, 2.9$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.87 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 153.8, 151.9, 150.4, 139.4, 138.5, 134.6, 130.0, 123.8, 120.1, 119.1, 118.1, 47.5, 22.7; $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ での HRMS (ESI) m/z 計算値 322.0621; 実測値 322.0621。

30

40

【0329】

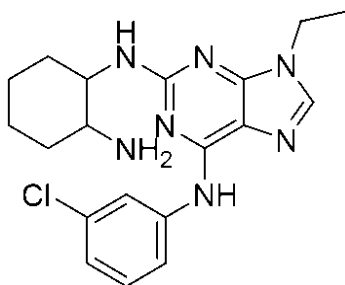
e. 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 6 - アミンの合成



標題化合物を、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - アミンについての方法と同様の方法で、2 , 6 - ジクロロ - 9 - エチル - 9 H - プリンから調製した。収率 66 %、黄色の固体。mp 134 ~ 136 ; ^1H NMR (CDCl_3) 7.95 - 7.85 (m , 1 H) , 7.83 (s , 1 H) , 7.71 - 7.60 (m , 1 H) , 7.31 (t , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.10 (d d , J = 7.9 , 2.0 , 1.0 Hz , 1 H) , 4.27 (q , J = 7.3 Hz , 2 H) , 1.55 (t , J = 7.3 Hz , 3 H) ; ^{13}C NMR (75 MHz , CDCl_3) 154.1 , 151.9 , 150.7 , 140.5 , 139.3 , 134.6 , 130.0 , 123.9 , 120.1 , 118.9 , 118.2 , 39.2 , 15.5 ; $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (M + H) $^+$ でのHRMS (ESI) m / z 計算値 308.0464 ; 実測値 308.0464。

【 0330 】

f . 実施例の一般手順 : ラセミ N^2 - (cis - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン (1) の合成

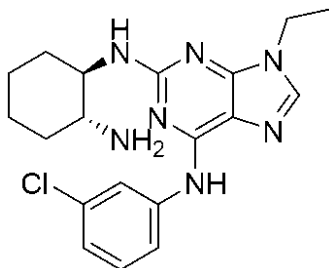


NMP 6.0 mL 中の 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 6 - アミン (0.360 g、1.17 mmol) の溶液に、TEA (0.33 mL、2.3 mmol)、及び cis - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン (0.400 g、3.50 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 160 で 12 時間にわたって攪拌し、室温に冷却し、次いで、水とジクロロメタンとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、最後に自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン - 10 % NH_4OH を含むメタノール : 0 ~ 10 % 勾配) によって精製して、1 (0.244 g、54 %) を茶色がかった固体として得た。mp 90 ~ 91 ; ^1H NMR (399 MHz , CDCl_3) ^1H NMR (399 MHz , CDCl_3) 8.11 (br s , 1 H) , 7.59 (br s , 1 H) , 7.46 (s , 1 H) , 7.35 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.17 (t , J = 8.2 Hz , 1 H) , 6.89 - 6.98 (m , 1 H) , 5.23 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 3.83 - 4.11 (m , 3 H) , 3.21 (br s , 1 H) , 1.69 (br s , 5 H) , 1.46 - 1.66 (m , 5 H) , 1.42 (t , J = 7.2 Hz , 3 H) ; ^{13}C NMR (75 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) 158.7 , 152.4 , 152.1 , 142.4 , 138.7 , 133.1 , 130.3 , 121.7 , 119.6 , 118.7 , 114.4 , 52.7 , 49.7 , 38.0 , 31.3 , 27.1 , 23.9 , 20.5 , 15.7 ; $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_7$ (M + H) $^+$ でのHRMS (ESI) m / z 計算値 386.1855 ; 実測値 386.1855。

【 0331 】

g . N^2 - ((1 R , 2 R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル

) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン (5) の合成



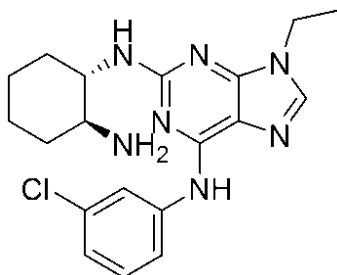
標題化合物を、1 についての方法と同様の方法で、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 6 - アミン及び光学的に純粋な (1 R , 2 R) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンから調製した。収率 4 1 %、オフホワイト色の固体。mp 9 0 ~ 9 1 ; $[\alpha]_D^{24} = -23.2^\circ$ (c 1 . 0 , CHCl_3) ; $^1\text{H NMR}$ (3 9 9 MHz , CDCl_3) 8 . 2 5 (b r s , 1 H) , 7 . 5 9 (b r s , 1 H) , 7 . 5 4 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (d , J = 8 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 7 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 8 1 (d , J = 9 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 1 0 (q , J = 7 . 3 \text{ Hz} , 2 H) , 3 . 7 5 (d , J = 8 . 6 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 5 2 (d , J = 9 . 4 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 1 8 (d , J = 1 2 . 5 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 0 4 (b r s , 2 H) , 1 . 7 7 (m , 4 H) , 1 . 5 0 (t , J = 7 . 3 \text{ Hz} , 3 H) , 1 . 1 2 - 1 . 4 0 (m , 4 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 MHz , CDCl_3) 1 5 9 . 6 , 1 5 1 . 8 , 1 4 0 . 6 , 1 3 7 . 3 , 1 3 4 . 3 , 1 2 9 . 6 , 1 2 2 . 4 , 1 1 9 . 7 , 1 1 7 . 4 , 1 1 4 . 7 , 5 8 . 2 , 5 6 . 0 , 3 8 . 2 , 3 5 . 0 , 3 2 . 9 , 2 5 . 3 , 2 5 . 2 , 1 5 . 3 ; $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_7$ (M + H) $^+$ でのHRMS (ESI) m / z 計算値 3 8 6 . 1 8 5 5 ; 実測値 3 8 6 . 1 8 5 5 。

10

20

【 0 3 3 2 】

h . N² - ((1 S , 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N⁶ - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン (6) の合成



30

標題化合物を、1 についての方法と同様の方法で、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - エチル - 9 H - プリン - 6 - アミン及び光学的に純粋な (1 S , 2 S) - シクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミンから調製した。収率 4 2 %、茶色がかった固体。mp 9 0 ~ 9 1 ; $[\alpha]_D^{24} = +25.6^\circ$ (c 1 . 0 , CHCl_3) ; $^1\text{H NMR}$ (3 9 9 MHz , CDCl_3) 8 . 2 5 (b r s , 1 H) , 7 . 6 4 (b r s , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 3 7 (d , J = 7 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 1 9 - 7 . 2 4 (m , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 6 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 8 0 (d , J = 9 . 0 \text{ Hz} , 1 H) , 4 . 1 0 (q , J = 7 . 2 \text{ Hz} , 2 H) , 3 . 7 4 (d d , J = 9 . 6 , 5 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 5 2 (d , J = 4 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 1 8 (d , J = 1 2 . 9 \text{ Hz} , 1 H) , 2 . 0 5 (b r s , 2 H) , 1 . 7 7 (b r s , 3 H) , 1 . 4 9 (q , J = 6 . 8 \text{ Hz} , 4 H) , 1 . 0 9 - 1 . 3 5 (m , 4 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 MHz , CDCl_3) 1 5 9 . 6 , 1 5 1 . 8 , 1 5 1 . 7 , 1 4 0 . 6 , 1 3 7 . 3 , 1 3 4 . 3 , 1 2 9 . 6 , 1 2 2 . 4 , 1 1 9 . 7 , 1 1 7 . 5 , 1 1 4 . 7 , 5 8 . 1 , 5 6 . 1 , 3 8 . 3 , 3 4 . 9 , 3 2 . 9 , 2

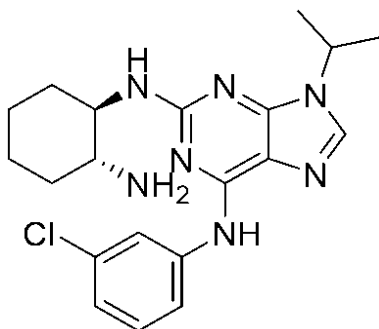
40

50

5.3, 25.1, 15.3; $C_{19}H_{24}ClN_7(M+H)^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 386.1855; 実測値 386.1858。

【0333】

i. N^2 - ((1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (7) の合成



10

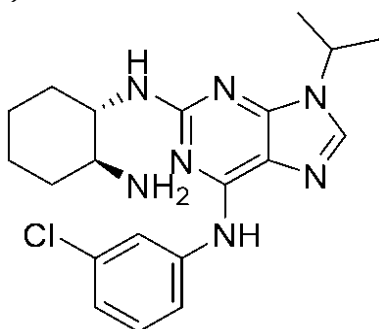
標題化合物を、1 についての方法と同様の方法で、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - アミン及び光学的に純粋な (1R, 2R) - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンから調製した。収率 48%、茶色がかった固体。mp 106 ~ 108 ; $[\alpha]_D^{24} = -22.7^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) 8.21 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.04 - 4.16 (m, 1H), 3.68 - 3.81 (m, 1H), 2.52 - 2.63 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.03 - 2.13 (m, 2H), 1.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.56 (dd, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 6H), 1.19 - 1.49 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 159.2, 151.9, 140.5, 135.5, 134.3, 129.7, 122.6, 119.8, 117.7, 115.0, 111.0, 57.2, 56.3, 46.4, 33.8, 32.7, 25.1, 24.9, 22.6; $C_{20}H_{26}ClN_7(M+H)^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 400.2011; 実測値 400.2011。

20

30

【0334】

j. N^2 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (8) の合成



40

標題化合物を、1 についての方法と同様の方法で、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - アミン及び光学的に純粋な (1S, 2S) - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンから調製した。収率 45%、オフホワイト色の固体。mp 103 ~ 105 ; $[\alpha]_D^{24} = +26.5^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) 8.24 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.37 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J =$

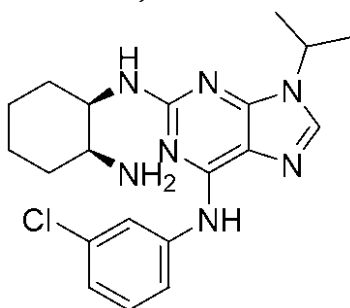
50

9.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.73 (br s, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.04 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.47 (br s, 1H), 1.12 - 1.39 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 169.4, 159.4, 151.9, 151.4, 140.6, 135.4, 134.3, 129.6, 122.4, 119.7, 117.5, 58.2, 56.0, 46.3, 35.0, 32.8, 25.3, 25.1, 22.6; $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_7$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 400.2011、実測値 400.2013。

【0335】

10

k. 方法1: N^2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (9) の合成



20

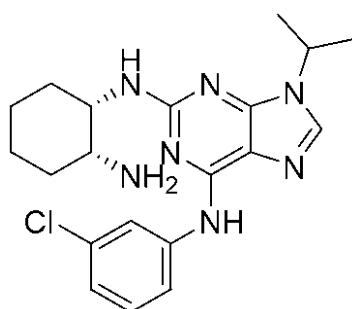
DIPEAO 0.75 mL 中の 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - アミン (247 mg、0.77 mmol) 及び tert - ブチル ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) カルバマート (328 mg、1.53 mmol) の混合物を添加し、110 で5日間にわたって攪拌し、室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、有機相を真空下で濃縮し、残渣を自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - EtOAc: 0 ~ 100 % 勾配) によって精製して、出発物質及び生成物の混合物を得、これを TFA 1 mL と、ジクロロメタン 5 mL 中で17時間にわたって反応させ、次いで、濃縮した。残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、自動フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン - 10 % NH_4OH を含むメタノール: 0 ~ 10 % 勾配) によって精製して、9 (81 mg、26 %) をオフホワイト色の固体として得た。mp 100 ~ 102 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +3.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (399 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 7.9, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.10 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 6H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 158.9, 151.9, 151.4, 140.5, 135.4, 134.4, 129.7, 122.5, 119.6, 117.6, 115.1, 52.4, 50.0, 46.4, 30.1, 27.3, 23.4, 22.6, 20.6; $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_7$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 400.2011; 実測値 400.2007。

30

40

【0336】

l. 方法1: N^2 - ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (10) の合成



標題化合物を、9 についての方法と同様の方法で、tert - ブチル 2,4 - ((1*S*, 2*R*) - 2 - アミノシクロヘキシル)カルバマートから調製した。収率 21%、オフホワイト色の固体。mp 100 ~ 102 ; $[\alpha]_D^{24} = -2.4^\circ$ (c 1.0、CHCl₃) ; ¹H NMR (DMSO - d₆) 9.61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.0, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 6H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.30 (m, 2H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158.9, 151.9, 151.6, 140.7, 135.4, 134.3, 129.6, 122.3, 119.6, 117.4, 114.8, 52.8, 49.8, 46.2, 31.9, 27.6, 23.4, 22.6, 21.0 ; C₂₀H₂₆ClN₇ (M + H)⁺での HRMS (ESI) *m/z* 計算値 400.2011 ; 実測値 400.2011

10

20

【0337】

m. 9 及び 10 を調製するための方法 2

(1) ステップ 1

標題化合物を、1 についての方法と同様の方法で、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9*H* - プリン - 6 - アミン及び cis - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミンから調製した。収率 52%、茶色がかった固体。mp 102 ~ 104 ; ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) 8.17 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67 (dt, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 4.00 - 4.18 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 6H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.36 - 1.52 (m, 4H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 158.9, 151.9, 151.5, 140.7, 135.3, 134.4, 129.6, 122.4, 119.6, 117.4, 114.8, 52.9, 49.8, 46.3, 32.0, 27.7, 23.4, 22.6, 21.0 ; C₂₀H₂₆ClN₇ (M + H)⁺での HRMS (ESI) *m/z* 計算値 400.2011 ; 実測値 400.2010。

30

【0338】

(2) ステップ 2

THF 5.2 mL 中の N² - (cis - 2 - アミノシクロヘキシル) - N⁶ - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9*H* - プリン - 2, 6 - ジアミン (0.105 g、0.263 mmol) の溶液を TEA (0.092 mL、0.66 mmol) 及び二炭酸ジ - tert - ブチル (0.069 g、0.32 mmol) で室温で処理した。反応混合物を室温で 16 時間にわたって攪拌し、濃縮した。粗製物の精製をフラッシュカラムクロマトグラフィーによってヘキサン - EtOAc (10 ~ 80% 勾配) を使用して行って、ラセミ tert - ブチル (cis - 2 - ((6 - ((3 - クロロフェニル)アミノ) - 9 - イソプロピル - 9*H* - プリン - 2 - イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバマート (0.102 g、78%) を茶色がかった固体として得た。mp 160 ~ 161 ; ¹H NMR

40

50

(399 MHz, DMSO- d_6) 9.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (dddd, $J = 8.0, 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.56 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 4H), 1.46 (dd, $J = 6.8, 5.3$ Hz, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.15 - 1.04 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 158.8, 155.7, 151.9, 151.1, 140.5, 135.4, 134.3, 129.7, 122.6, 119.8, 117.7, 114.9, 79.0, 51.4, 51.0, 47.2, 46.6, 46.5, 45.9, 29.4, 28.8, 28.3, 22.8, 22.6, 22.5, 21.8; $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 500.2535; 実測値 500.2534。

10

【0339】

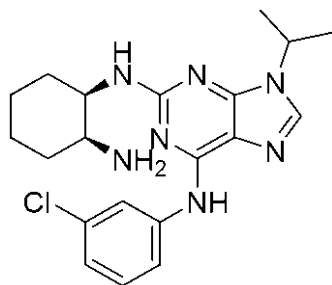
(3) ステップ3

ステップ2から調製されたラセミ混合物をSFC (Jasco PU-2088 Plus システム、Chiralpak (登録商標) AD-H19445、 21×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ 、10% MeOH / CO_2 、流速: 50 mL / 分) によって分離して、PEAK 1 ($R_t = 12$ 分) 及びPEAK 2 ($R_t = 13.3$ 分) を得た。PEAK 1 及びPEAK 2 の立体化学を、 R_t を方法1のキラル生成物と比較することによって決定した。

20

【0340】

(4) ステップ4: N^2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (9) の合成



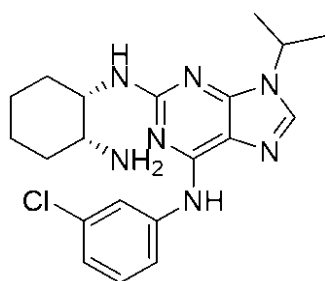
30

ジクロロメタン 2 mL 中のステップ3から調製されたPEAK 1 (6.0 mg、0.01 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を室温で添加した。反応混合物を室温で20時間にわたって攪拌し、濃縮した。残渣をエチルエーテルで洗浄し、デカンテーションし、高真空下で乾燥させて、9のトリフルオロ酢酸塩 (5.0 mg、81%) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) 9.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.9, 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.61 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.47 (dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz, 6H), 1.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 400.33 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

40

【0341】

(5) ステップ4: N^2 - ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - N^6 - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (10) の合成



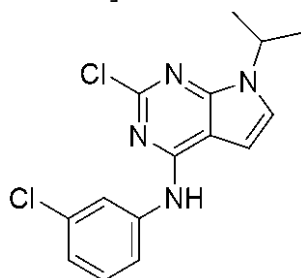
標題化合物をトリフルオロ酢酸塩として、9 についての方法と同様の方法で、ステップ 3 から調製された P E A K 2 から調製した。収率 78%、オフホワイト色の固体。¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) 9.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.28 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.9, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.61 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 400.35 (M+H)⁺。

10

【0342】

n. 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 7 - イソプロピル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - アミンの合成。

20



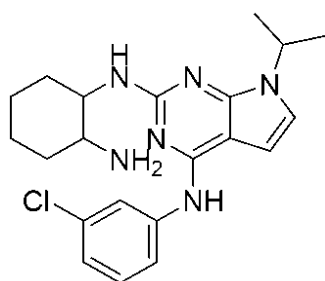
標題化合物を、2, 4 - ジクロロ - 7 - イソプロピル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (500 mg、2.0 mmol) 及び 3 - クロロアニリン (329 mg、2.5 mmol) から、化合物 2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - アミンについての手順に従って調製した。収量：標題化合物を固体として 382 mg (55%)。¹H NMR (CDCl₃) 7.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 1H), 7.00 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H); C₁₅H₁₄Cl₂N₄ (M+H)⁺での HRMS (ESI) m/z 計算値 321.0668; 実測値 321.0672。

30

【0343】

o. ラセミン² - cis ((2 - アミノシクロヘキシル) - N4 - (3 - クロロフェニル) - 7 - イソプロピル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (11) の合成

40



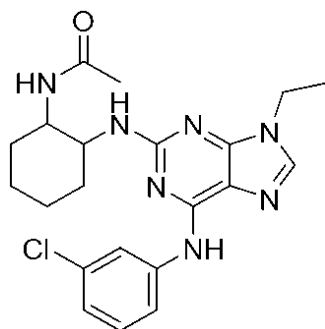
標題化合物を、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 7 - イソプロピル - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン (120 mg、0.37 mmol) 及び c
 i s - 1 , 2 - シクロヘキサンジアミン (255 mg、2.24 mmol) から、化合物
 1 での手順に従って調製した。収量：11 を固体として 60 mg (40 %)。mp 96 ~
 98 ; ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) 7.46 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1
 H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.84 (d, J = 3.7 Hz, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 4.78
 (hept, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.29 (s, 1 H), 3.55 - 3.5
 0 (m, 1 H), 2.02 - 1.59 (m, 6 H), 1.55 - 1.44 (m, 2 H
), 1.36 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 6 H); ^{13}C NMR (75 MHz
 , CDCl_3) 157.7, 154.0, 140.2, 134.3, 129.8, 12
 4.2, 122.6, 120.7, 118.5, 99.7, 97.8, 53.0, 50.
 6, 45.5, 29.1, 26.2, 22.8, 22.6, 22.6, 20.7; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_6$ (M + H)⁺での HRMS (ESI) m/z 計算値、399.2059; 実測値
 399.2059。

10

20

【 0344 】

p . ラセミン - c i s (2 - ((6 - ((3 - クロロフェニル) アミノ) - 9 - エチル -
 9 H - プリン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) アセトアミド (12) の合成



30

EtOAc (0.2 mL) 中の CGP - 74514 A (1) (20 mg、0.05 mm
 ol) の攪拌溶液を室温で、無水酢酸 (6.3 μL 、0.06 mmol) で処理した。溶
 液を 0 に冷却し、10 % NaHCO_3 水溶液 (120 μL 、0.15 mmol) で処理
 した。得られた懸濁液を 0 で 1 時間にわたって攪拌すると、その時点で、TLC 及び L
 C / MS は、出発物質が消費されたことを示した。反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、
 生成物を EtOAc (2 x 4 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 mL) で
 洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカカラム (ジクロロメタン中 1
 ~ 10 % メタノール (10 % NH_4OH)) で精製して、12 を固体として 7 mg、収率
 31 % で得た。mp 75 ~ 77 ; ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3) 7.9
 8 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.50 (d, J =
 8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.21 (m, 1 H), 7.01 (d, J = 8 Hz
 , 1 H), 6.37 (br d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 8.
 7 Hz, 1 H), 4.46 - 4.38 (m, 1 H), 4.14 - 4.06 (m, 3
 H), 1.86 - 1.80 (m, 2 H), 1.78 (s, 3 H), 1.62 - 1.5

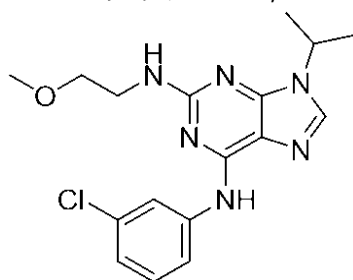
40

50

8 (m, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 6H); $C_{21}H_{26}ClN_7O$ (M+H)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 428.1960; 実測値 428.1960。

【0345】

q. N⁶ - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - N² - (2 - メトキシエチル) - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (13) の合成



10

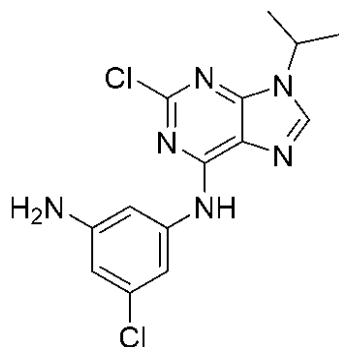
標題化合物を、2 - クロロ - N - (3 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - アミン (75 mg、0.23 mmol) 及び 2 - メトキシエタン - 1 - アミン (167 mg、0.23 mmol) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量: 13 を白色の固体として 35 mg (42%)。mp 101 ~ 103 ; ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (dddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.68 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 159.1, 151.7, 140.5, 135.1, 135.0, 134.4, 129.7, 122.6, 119.8, 119.8, 117.6, 71.5, 58.7, 46.7, 41.8, 22.5, 22.5; $C_{17}H_{21}ClN_6O$ (M+H)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 361.1538; 実測値 361.1538。

20

【0346】

r. 5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミンの合成

30



n - ブタノール (21 mL) 中の 2, 6 - ジクロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン (3.0 g、12 mmol) 及び 5 - クロロ m - フェニルエチレンジアミン (1.8 g、12 mmol) の懸濁液を、DIPEA (4.1 mL、24 mmol) を滴下添加しながら室温で攪拌した。得られた懸濁液を 100 で攪拌したところ、懸濁液は透明な溶液になった。8 時間の加熱後に、溶液は懸濁液になった。この懸濁液を室温に冷却し、濾過した。固体を EtOAc (2 x 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。標題化合物 (3.6 g) を固体として収率 83% で回収した。¹H NMR (399 MHz, DMSO - d₆) 10.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.10 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.71 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO - d₆)

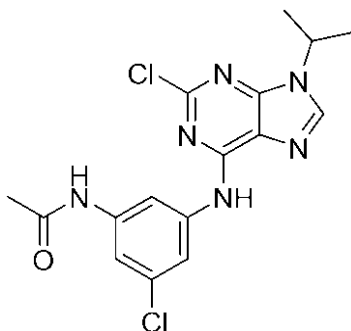
40

50

) 152.7, 152.3, 150.7, 150.6, 141.0, 140.9, 133.4, 119.6, 109.2, 108.9, 105.4, 47.4, 22.6, 22.5; $C_{14}H_{14}Cl_2N_6$ ($M+H$)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 337.0730; 実測値 337.0727。

【0347】

s. N-(3-クロロ-5-(2-クロロ-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)アセトアミドの合成



10

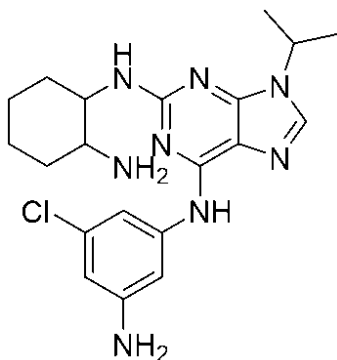
DMF (1.5 mL) 中の 5-クロロ-N¹-(2-クロロ-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン (100 mg、0.29 mmol) 及びピリジン (0.2 mL) の攪拌溶液を室温で、無水酢酸 (90 mg、0.89 mmol) で処理した。溶液を室温で1時間にわたって攪拌し、氷冷水に注ぎ入れた。得られた固体を濾過し、ジクロロメタン及びヘキサンで洗浄した。標題化合物を固体 (78 mg) として収率 70% で得た。¹H NMR (399 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.87 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.73 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) 169.1, 152.6, 152.2, 151.0, 141.2, 141.1, 141.0, 133.1, 119.7, 115.9, 114.1, 110.6, 47.4, 24.5, 22.6, 22.5; $C_{16}H_{16}Cl_2N_6O$ ($M+H$)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 379.0835; 実測値 379.0834。

20

30

【0348】

t. ラセミン⁶-cis-(3-アミノ-5-クロロフェニル)-N²-(2-アミノシクロヘキシル)-9-イソプロピル-9H-プリン-2,6-ジアミン (14) の合成



40

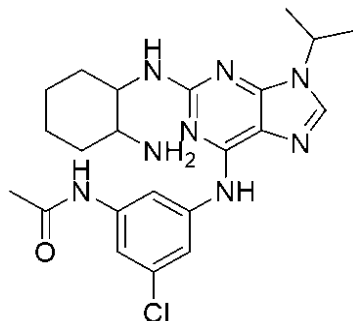
標題化合物を、5-クロロ-N¹-(2-クロロ-9-イソプロピル-9H-プリン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン (100 mg、0.21 mmol) 及び cis-1,2-シクロヘキサジアミン (169 mg、1.2 mmol) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量: 14 を茶色の固体として 43 mg (35%)。mp 115~117; ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) 7.55 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.35 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (h, J = 6.8 Hz,

50

1 H), 4.09 (tt, J = 7.9, 3.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 2 H), 3.25 (dt, J = 6.9, 3.7 Hz, 1 H), 1.84 - 1.58 (m, 8 H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.45 (s, 2 H); $C_{20}H_{27}ClN_8 (M+H)^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 415.2120; 実測値 415.2120。

【0349】

u. ラセミン - cis (3 - ((2 - (2 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 5 - クロロフェニル) アセトアミド (15) の合成



10

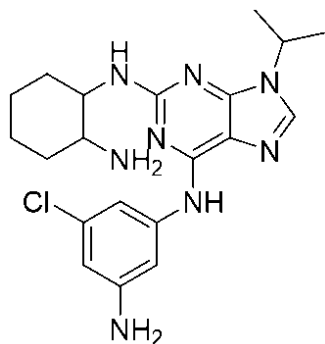
標題化合物を、N - (3 - クロロ - 5 - ((2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) アセトアミド (60 mg、0.15 mmol) 及び cis - 1, 2 - シクロヘキサジアミン (90 mg、0.78 mmol) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量: 15 を固体として 25 mg (35%)。mp 142 ~ 144; 1H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) 7.98 (br s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.58 - 7.55 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 5.24 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.64 (p, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.20 - 4.12 (m, 1 H), 3.24 - 3.16 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.84 - 1.58 (m, 8 H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 1.47 - 1.42 (m, 2 H); $C_{22}H_{29}ClN_8O (M+H)^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 457.2226; 実測値 457.2227。

20

30

【0350】

v. N^6 - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - N^2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 2, 6 - ジアミン (16) の合成



40

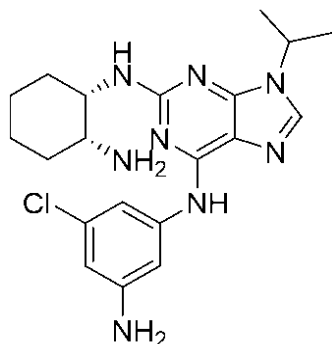
標題化合物を、5 - クロロ - N^1 - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミン及び tert - ブチル ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) カルバマートから、化合物 9 についての手順に従って調製した。収率 2.3%、茶色の固体。mp 120 ~ 122; $[α]_D^{24} = +3.5^\circ$ (c 0.18, $CHCl_3$); 1H NMR (399 MHz, $CDCl_3$) 7.57 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.28 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.70 - 4.61 (m, 1 H), 4.14 - 4.05 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.30 - 3.25 (

50

m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 6H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 2H); $C_{20}H_{27}ClN_8$ (M+H)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 415.2120; 実測値 415.2119。

【0351】

w. N⁶ - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - N² - ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (17) の合成



10

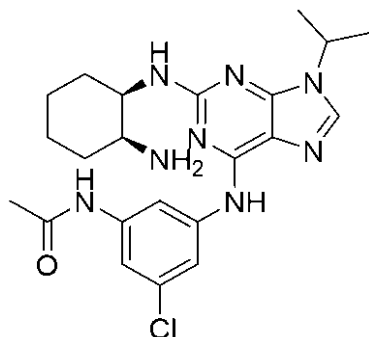
標題化合物を、5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミン及び tert - ブチル ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) カルバマートから、化合物 9 のための手順に従って調製した。収率 3 %、茶色の固体。mp 113 ~ 116 ; [α]_D²⁴ = -5.2° (c 0.2, CHCl₃); ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) 7.62 (br s, J = 4.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.37 (td, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.10 (tt, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.26 (dt, J = 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.58 (m, 8H), 1.55 (dd, J = 6.7, 1.0 Hz, 6H), 1.50 - 1.38 (m, 2H); $C_{20}H_{27}ClN_8$ (M+H)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 415.2120; 実測値 415.2119。

20

【0352】

x. N - (3 - ((2 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 5 - クロロフェニル) アセトアミド (18) の合成

30



40

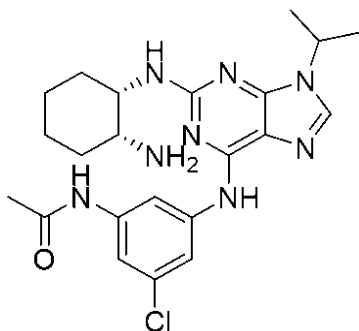
標題化合物を、N - (3 - クロロ - 5 - ((2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) アセトアミド及び tert - ブチル ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) カルバマートから、化合物 9 についての手順に従って調製した。収率 2.5 %、茶色の固体。mp = 145 ~ 146 ; [α]_D²⁴ = +1.6° (c 0.25, CHCl₃); ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃) 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.64 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 3H), 1.56 (d

50

, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H), $1.50 - 1.40 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$; $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値、 457.2226 ; 実測値 457.2224 。

【0353】

y. N - (3 - ((2 - ((1S, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) - 5 - クロロフェニル) アセトアミド (19) の合成



10

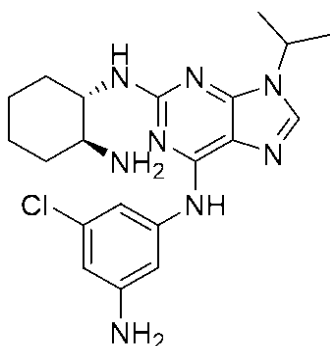
標題化合物を、N - (3 - クロロ - 5 - ((2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) アセトアミド及びtert - ブチル ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) カルバマートから、化合物9についての手順に従って調製した。収率3.3%、茶色の固体。mp = $148 \sim 150$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -2.2^\circ$ (c 0.35, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (399 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.66 (p, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.74 - 1.67 (m, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 3H), 1.55 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値 457.2226 ; 実測値 457.2225 。

20

【0354】

z. N⁶ - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - N² - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (20) の合成

30



40

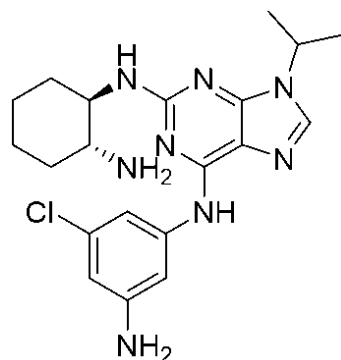
標題化合物を5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミン (169 mg、0.500 mmol) 及び (1S, 2S) - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (171 mg、1.50 mmol) から、化合物1についての手順に従って調製した。収量: 20をオフホワイト色の固体として103 mg (50%)。mp $142 \sim 144$; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = 26.8^\circ$ (c 1.0, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (399 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 - 6.80 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (t, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.54 (hept, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (q, $J = 11.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.88 - 1.

50

7.7 (m, 1H), 1.62 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.39 - 1.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 160.8, 153.3, 152.5, 150.8, 142.7, 137.4, 135.6, 115.2, 110.3, 110.1, 105.3, 58.0, 55.9, 47.9, 34.5, 33.3, 26.3, 25.9, 22.6, 22.6; $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_8$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値 415.2120; 実測値 415.2119。

【0355】

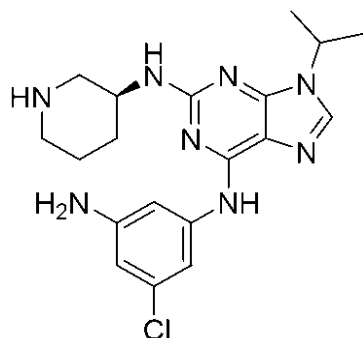
aa. N^6 - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - N^2 - ((1R, 2R) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (21) の合成



標題化合物を、5 - クロロ - N^1 - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1, 3 - ジアミン (169 mg、0.500 mmol) 及び (1R, 2R) - シクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (171 mg、1.50 mmol) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量: 21 を茶色がかった固体として 114 mg (55%)。mp 142 ~ 144 ; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -31.9^\circ$ (c 1.0, MeOH); ^1H NMR (399 MHz, DMSO- d_6) 9.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 - 6.80 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.43 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.62 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.39 - 1.01 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) 160.9, 153.3, 152.5, 150.8, 142.7, 137.3, 135.6, 115.2, 110.4, 110.1, 105.3, 58.2, 55.9, 48.0, 34.6, 33.4, 26.3, 26.0, 22.6, 22.6; $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_8$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ でのHRMS (ESI) m/z 計算値、415.2120; 実測値 415.2120。

【0356】

bb. (S) - N^6 - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - N^2 - (ピペリジン - 3 - イル) - 9H - プリン - 2, 6 - ジアミン (22) の合成



標題化合物を、5 - クロロ - N^1 - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9H - プリン -

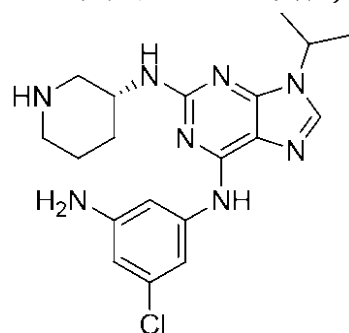
6 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (1 0 2 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) 及び (S) - ピペリジン - 3 - アミンジヒドロクロリド (1 0 5 m g 、 0 . 6 0 4 m m o l) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量 : 2 2 をオフホワイト色の固体として 4 5 m g (3 7 %) 。 mp 1 0 4 ~ 1 0 6 ; $[\alpha]_D^{24} = 26.7^\circ$ (c 1 . 0 、 Me O H) ; $^1\text{H NMR}$ (3 9 9 M H z , D M S O - d₆) 9 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 2 2 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 4 . 5 8 (h , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 7 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 4 . 4 0 (d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 0 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 5 8 (m , 4 H) , 1 . 9 0 - 1 . 8 1 (m , 1 H) , 1 . 7 0 - 1 . 6 1 (m , 1 H) , 1 . 4 7 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 2 - 1 . 3 6 (m , 1 H) , 1 . 3 0 - 1 . 1 6 (m , 1 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 M H z , C D₃ O D) 1 6 0 . 0 , 1 5 2 . 8 , 1 5 2 . 7 , 1 5 0 . 7 , 1 4 2 . 8 , 1 3 7 . 8 , 1 3 7 . 6 , 1 3 5 . 6 , 1 1 4 . 8 , 1 1 0 . 3 , 1 0 5 . 2 , 5 7 . 6 , 5 2 . 1 , 4 8 . 1 , 4 6 . 0 , 3 3 . 3 , 2 4 . 4 , 2 2 . 5 ; C₁₉H₂₅ClN₈ (M + H)⁺での HRMS (E S I) m / z 計算値 4 0 1 . 1 9 6 4 ; 実測値 4 0 1 . 1 9 6 3 。

10

20

【 0 3 5 7 】

c c . (R) - N⁶ - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - N² - (ピペリジン - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン (2 3) の合成



標題化合物を、5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (9 7 m g 、 0 . 2 9 m m o l) 及び (R) - ピペリジン - 3 - アミンジヒドロクロリド (1 0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量 : 2 3 をオフホワイト色の固体として 3 0 m g (2 6 %) 。 mp 1 0 4 ~ 1 0 6 ; $[\alpha]_D^{24} = -31.9^\circ$ (c 1 . 0 、 Me O H) ; $^1\text{H NMR}$ (3 9 9 M H z , D M S O - d₆) p p m (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 2 2 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 2 9 (s , 2 H) , 4 . 5 9 (p , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 4 . 4 7 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 1 (d , J = 1 3 . 0 H z , 1 H) , 2 . 8 3 (t , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 2 . 7 0 - 2 . 4 9 (m , 4 H) , 1 . 8 5 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 1 . 6 5 (d , J = 1 3 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 6 (d , J = 6 . 8 H z , 6 H) , 1 . 4 3 - 1 . 3 2 (m , 1 H) , 1 . 2 1 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) ; $^{13}\text{C NMR}$ (7 5 M H z , C D C l₃) 1 5 8 . 7 , 1 5 1 . 6 , 1 5 1 . 4 , 1 4 7 . 9 , 1 4 1 . 3 , 1 3 5 . 5 , 1 3 4 . 6 , 1 1 4 . 2 , 1 0 9 . 8 , 1 0 9 . 1 , 1 0 4 . 1 , 5 2 . 8 , 4 7 . 6 , 4 6 . 4 , 4 4 . 9 , 3 4 . 1 , 2 3 . 5 , 2 2 . 5 ; C₁₉H₂₅ClN₈ (M + H)⁺での HRMS (E S I) m / z 計算値 4 0 1 . 1 9 6 4 ; 実測値 4 0 1 . 1 9 6 3 。

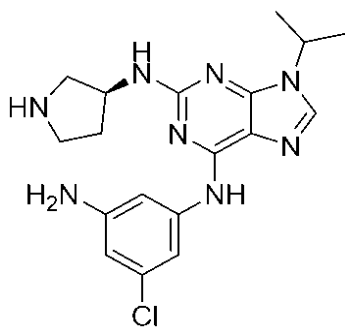
30

40

【 0 3 5 8 】

d d . (S) - N⁶ - (3 - アミノ - 5 - クロロフェニル) - 9 - イソプロピル - N² - (ピロリジン - 3 - イル) - 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン (2 4) の合成

50

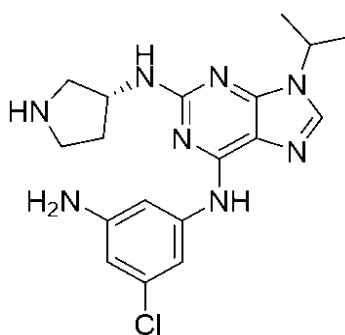


標題化合物を、5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (1 5 0 m g 、 0 . 4 4 9 m m o l) 及び (S) - ピロリジン - 3 - アミンジヒドロクロリド (1 4 3 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量 : 2 4 をオフホワイト色の固体として 6 3 m g (3 6 %) 。 mp 1 4 3 ~ 1 4 5 ; [α]_D²⁴ = 4 . 6 ° (c 1 . 0 、 Me O H) ; ¹H NMR (3 9 9 M H z , D M S O - d₆) 9 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 0 2 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (q , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (s , 2 H) , 4 . 6 0 (p , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 3 . 6 6 (d d , J = 1 1 . 0 , 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 5 5 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 2 2 (d , J = 1 0 . 5 H z , 1 H) , 2 . 0 3 (d t , J = 1 3 . 2 , 6 . 4 H z , 1 H) , 1 . 6 9 (d q , J = 1 2 . 6 , 6 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 9 (d d , J = 6 . 8 , 1 . 4 H z , 6 H) ; ¹³C NMR (7 5 M H z , C D₃O D) 1 5 8 . 8 , 1 5 2 . 8 , 1 5 2 . 7 , 1 5 0 . 6 , 1 4 3 . 1 , 1 3 6 . 9 , 1 3 5 . 6 , 1 1 4 . 3 , 1 0 9 . 9 , 1 0 9 . 8 , 1 0 4 . 7 , 5 5 . 7 , 5 2 . 1 , 4 8 . 0 , 4 6 . 4 , 3 4 . 9 , 2 2 . 5 ; C₁₈H₂₃ClN₈ (M + H)⁺での HRMS (ESI) m / z 計算値 3 8 7 . 1 8 0 7 ; 実測値 3 8 7 . 1 8 0 6 。

10

20

30



標題化合物を、5 - クロロ - N¹ - (2 - クロロ - 9 - イソプロピル - 9 H - プリン - 6 - イル) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン (1 5 0 m g 、 0 . 4 4 9 m m o l) 及び (R) - ピロリジン - 3 - アミンジヒドロクロリド (1 4 3 m g 、 0 . 8 9 8 m m o l) から、化合物 1 についての手順に従って調製した。収量 : 2 5 をオフホワイト色の固体として 6 5 m g (3 7 %) 。 mp 1 4 5 ~ 1 4 7 ; [α]_D²⁴ = - 4 . 6 ° (c 1 . 0 、 Me O H) ; ¹H NMR (3 9 9 M H z , D M S O - d₆) 9 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 7 . 4 2 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (t , J = 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 2 1 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (s , 2 H) , 4 . 6 0 (p , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 3 . 7 4 - 3 . 6 0 (m , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 4 6 (m , 2 H) , 3 . 2 4 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 2 . 0 4 (d t , J = 1 3 . 1 , 6 . 4 H z , 1 H) , 1 . 7 1 (d d , J = 1 2 . 2 , 6 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 9 (d d , J = 6 . 8 , 1 . 8 H z , 6 H) ; ¹³C

40

50

NMR (75 MHz, CD₃OD) 158.9, 152.8, 152.7, 150.6, 143.2, 136.9, 135.6, 114.3, 109.9, 109.8, 104.7, 55.7, 52.1, 48.0, 46.4, 34.9, 22.5; C₁₈H₂₃ClN₈ (M+H)⁺でのHRMS (ESI) m/z 計算値、387.1807; 実測値387.1807。

【0360】

2. in vitro キナーゼアッセイ

酵素生化学的活性を、放射プロテインキナーゼアッセイ (Eurofins, Dundee, Scotland) で評価した。キナーゼを緩衝液、基質及び [- ³³P] - ATP (特異的活性、約500 cpm/pmol、必要に応じた濃度) と共にインキュベートする。Mg ATP 混合物を添加することによって、反応を開始する。40分間にわたって室温でインキュベートした後に、3%リン酸溶液の添加によって、反応を停止する。次いで、反応物10 μLをP30フィルターマット上にスポットし、5分間にわたって75 mMリン酸中で3回、メタノール中で1回洗浄し、その後、乾燥させ、シンチレーションカウンタした。

10

【0361】

すべての化合物を100% DMSO中で50倍最終アッセイ濃度に調製する。陽性対照ウェルは、反応のすべての成分を2% DMSOと共に含有する。ブランクウェルは、反応のすべての成分を、目的の化合物の代わりに基準阻害薬と共に含有する。各キナーゼに、その見掛けKMの20 μM以内のATPの標準的なアッセイ濃度を割り当てる。化合物を、1 μMで2連でスクリーニングするか、または10 μMから始まる半log希釈の10の濃度で1連で試験した。用量反応曲線を4パラメーターロジスティック曲線とフィットさせてIC₅₀値を得た。行ったアッセイの平均変動係数(CV)は、4.4%である。

20

【0362】

3. 細胞ベースのエクソンスキッピングレポーターアッセイ

SK-MEL-2/MDM2-Luc安定細胞を、アール塩及びL-グルタミンを含み、1 mMピルビン酸ナトリウム、10% FCS及び10 mM Hepesを含有するMEM培地中で培養し、10,000/ウェルの密度で96ウェルプレートにプレATINGし、終夜、37 °Cで5% CO₂中でインキュベートした。翌日、細胞を化合物の系列希釈物で4時間にわたって処理し、ONE-Glo (商標) 試薬 (Promega) を添加して、ルシフェラーゼ活性をEnVision (商標) プレートリーダーによって測定した。スデマイシンD6及び0.5% DMSOをそれぞれ陽性及び陰性対照として使用した。相対発光単位を対応する薬物濃度に対してプロットし、GraphPad Prism (登録商標) プログラムを用いて標準4パラメーターS字状曲線とフィットさせた。

30

【0363】

4. HTSの確立、当初スクリーニング、及びヒットの評価

新規のLuc-MDM2構築物及びエクソン-スキッピングルシフェラーゼレポーターアッセイの開発が以前に報告された (Shiet al. (2015) Pharmacol. Res. Perspect. 3: e00158)。レポーターアッセイが成功裏に開発された後に、SK-MEL2へのトランスフェクションを伴うレポータープラスミドを使用して、スクリーニングを実施した。スプライシングレポーター活性は、4時間時点で、1 μMの一定のスデマイシンD1用量でSK-MEL-2細胞において強いシグナルを示すことが決定された。Luc-MDM2スプライシングレポーターは、一貫したレベルのルシフェラーゼを発現し、1%までのDMSO濃度を許容し得ることも見出された (図2Aを参照されたい)。次に、HTSアッセイ検証手順を、Luc-MDM2レポーターについて、一過性トランスフェクションされたSK-MEL-2細胞で、3つの異なるスデマイシンD1用量 (高対照では4 μM、中間対照では400 nM、及び低対照ではDMSO) を使用して、4時間のインキュベーションで行った (図2B及びCを参照されたい)。これを、384ウェルフォーマットで、Wellmate及びBiomek液体取扱システムを用いて行った。HTS手順を、プレート均一性及びシグナル変動性の評価に

40

50

よって検証した。計算された Z' 因子はすべて、0.5 を超えた。次いで、このアッセイを、St. Jude Bioactive Small Molecule Library (830 種の既知の薬物及び 4,359 種の特有の生理活性化合物から構成される (Walters et al. (2014) PLoS One 9:e91173)) を単一濃度 ($10 \mu\text{M}$) で 3 連でスクリーニングするために使用した (図 3 を参照されたい)。12 種の「ヒット」が初めに、スクリーニングから特定され、8 種の「ヒット」を検証したところ、良好な用量反応曲線を示した。より興味深いことに、この当初のスクリーニングから、同様の構造を有する 2 つの「ヒット」が特定された。

【0364】

図 2 A に関して、SK-MEL-2 細胞を Luc-MDM-2 レポーターで一過性にトランスフェクションした。次いで、示されているとおり、トランスフェクションされた細胞を、異なる濃度の DMSO のみと共に、または漸増濃度の DMSO (1% まで) を含む $1 \mu\text{M}$ のステマイシン D1 と共に 4 時間にわたってインキュベートした。次いで、ONE-Glo (商標) 試薬を添加し、発光シグナルを EnVision (登録商標) プレートリーダー上で測定した。

【0365】

図 2 B 及び図 2 C に関して、2 つの HTS 検証プレートにおける活性値の散布図が示されている。細胞を、Luc-MDM-2 レポーターで一過性にトランスフェクションし、 $4 \mu\text{M}$ (Max)、 400 nM (Mid) のステマイシン D1、または DMSO (Min) で処理した。

【0366】

図 3 に関して、細胞を陽性対照 ($4 \mu\text{M}$) としてのステマイシン D1 及び陰性対照 (0.1%) としての DMSO で処理した。アッセイを 384 ウェルフォーマットにおいて BioMek 液体取扱システムで、単一濃度 ($10 \mu\text{M}$) で 2 連で、4 時間のインキュベーション時間を用いて行った。活性のためのカットオフ値を陽性対照の 10% に設定して 12 種のヒットを得たが、そのうちの 2 種は、同じ薬物の異なるバッチである。SJ Bioactive Library は、同じ化合物の重複を多く含有する (Walters et al. (2014) PLoS One 9:e91173)。

【0367】

5. Luc-MDM2 レポーターを発現する安定細胞系の確立及び HTS Luc-MDM2 レポーター安定細胞系アッセイの検証

フルスケールの HTS において新たなスプライシング調節薬物の発見を促進するために、以前に記載されたとおりに (Shi et al. (2015) Pharmacol. Res. Perspect. 3:e00158)、Luc-MDM2 レポーターを発現する安定 SK-MEL-2 細胞系 (SK-MEL-2 / Luc-MDM2) を確立した。理論に束縛されることは望まないが、トリプルエクソン - スキッピングレポーターを発現するこの安定細胞系の確立は、スプライシング調節薬を HTS スクリーニング及び評価するための価値あるツールを提供する。安定細胞系において HTS のためのアッセイを検証するために、プレート統計値を、高対照としての $10 \mu\text{M}$ ステマイシン D6 及び低対照としての 0.1% DMSO を使用して測定した。平均、標準偏差、変異係数 (%CV)、 Z' 因子、シグナル：バックグラウンド (S/B) の測定基準を決定し、プレート均一性、日ごとの、及びプレートごとの変動性を含むアッセイ性能パラメーターを評価した。アッセイから得られた Z' 因子はすべて > 0.5 であり、これは、HTS アッセイ検証のための基準を満たし、このスクリーニングアッセイが十分に確固たるものであることを保証している。3 つのサンプルプレート統計値データは、表 3 及び図 4 A ~ C に示されているとおりである。

表 3。

10

20

30

40

	統計値	低対照	高対照
プレート1	ウェルの数	192	192
	平均	2798.5	57036.0
	S. D.	1668.9	5992.9
	C v	60%	11%
	Z'	0.58	
プレート2	ウェルの数	192	192
	平均	2258.5	50431.5
	S. D.	1490.6	4741.8
	C v	66%	9%
	Z'	0.61	
プレート3	ウェルの数	192	192
	平均	2900.4	80639.0
	S. D.	1330.5	11058.3
	C v	46%	14%
	Z'	0.52	

10

【0368】

20

図4A～Cに関して、細胞（4000/ウェル）を、Wellmateによって384ウェルプレートに播種し、終夜、37℃で培養した。細胞に高対照としての10μMスデマイシンD6及び低対照としての0.1%DMSOを投与し、4時間にわたって培養した。ONE-Glo試薬を添加し、発光シグナルをEnVisionプレートリーダーで測定した。表3にまとめた統計データをプレートから得、散布図を図4A～Cに示しており、その際、プレート1は図4Aに対応し、プレート2は図4Bに対応し、プレート3は図4Cに対応する。

【0369】

30

6. 直交二次アッセイ

当初は確認されなかったヒットのうちの8種が、初期用量応答を示した（下の図5を参照されたい）。次いで、これらのヒットを、Rh-18 MDM2 RT-PCRゲルベースアッセイにおいて10μMの濃度で確認アッセイに掛けた。2つのヒット、CGP-74514A及びアミノプルバラノールAが、この確認アッセイにおいて明らかな活性を示した。このアッセイでは、スデマイシンを陽性対照として使用する（Fan et al. (2011) ACS Chem. Biol. 6:582-9; Lagisetty et al. (2013) J. Med. Chem. 56:10033-44）。内因性MDM2遺伝子発現が豊富で、調査した他の細胞系においてよりもRh-18がかなり高かったので、Rh-18細胞をRT-PCRゲルベースアッセイのために選択した。2種の構造的に関連する「ヒット」が、この二次スクリーニングにおいて活性を示し、その活性はスデマイシンの活性と同様であるが、効力は低い。これら2種のヒットのうち最も効力のあるもの（CGP-74514A）の確認の結果が下の図6に示されている。図7は、類似体14及び15での確認を示している。

30

40

【0370】

図5に関して、スクリーニングにおいて10μMの試験化合物で誘導された最大Lucシグナルの初期パーセンテージが、確認されなかったヒットで示されている。

【0371】

図6に関して、細胞を0.5%DMSO、0.2μMスデマイシンD6または10μM CGP-74514Aに8時間にわたって曝露した。全RNAをRNeasy Mini Kit (Qiagen)によって抽出した。高容量RNA-to-cDNAキット (Life technologies)を使用して、RNAをcDNAに変換した。全長

50

MDM2 (1604 bp、MDM2 - FL) 及び2つの主なMDM2 スプライシング選択肢 (1001 bp、MDM2 - A 及び767 bp、MDM2 - B) のPCR産物が矢印で示されている。

【0372】

図7に関して、細胞を0.5% DMSO (レーン1)、1 μ M スデマイシンD6 (レーン2)、10 μ M 化合物14 (レーン3)、及び10 μ M 化合物15 (レーン4) に8時間にわたって曝露した。全RNAをRNeasy Mini Kit (Qiagen) によって抽出した。高容量RNA-to-cDNAキット (Life technologies) を使用して、RNAをcDNAに変換した。PCR産物が (bpで) 矢印によって示されている。同じ細胞中のユビキチン転写物 (165 bp) を対照として使用した (Fan et al. (2011) ACS Chem. Biol. 6: 582-9)。

10

【0373】

7. 確認されたヒットでの用量反応曲線

活性が確認された化合物を、MDM2 - Lucエクソン - スキッピングアッセイを使用して濃度応答形式で試験した。SK-MEL-2 / Luc-MDM2細胞系を、各化合物の系列希釈物と共にインキュベートし、4時間にわたってインキュベートし、その後、下 (図8A-X) に示されているように、ルシフェラーゼ活性を測定した。図の解析を使用して、各化合物で最大半量ルシフェラーゼ誘導 (EC_{50}) をもたらした濃度を推定した。

【0374】

図8A-Xに関して、SK-MEL-2 / Luc-MDM2安定細胞を、アール塩及びL-グルタミンを含み、1 mMピルビン酸ナトリウム、10% FCS及び10 mM HEPESを含有するMEM培地中で培養し、10,000 / ウェルの密度で96ウェルプレートにプレATINGし、終夜、37 °Cで5% CO₂中でインキュベートした。翌日、細胞を化合物の系列希釈物で4時間にわたって処理し、ONE-Glo (商標) 試薬 (Promega) を添加して、発光シグナル (相対発光単位、RLU) をEnVisionプレートリーダーによって測定した。SK-MEL-2 / Luc-MDM2レポーターのルシフェラーゼ活性での EC_{50} をGraphPad Prismによって解析した。

20

【0375】

化合物8、9、及び14のキナーゼプロファイルを下の表4に示す。
表4。

30

%阻害	1 μ Mの化合物8	1 μ Mの化合物9	1 μ Mの化合物14
A b l (h) ^a	− 2	2	8
A L K (h) ^a	7	− 2	1 0
A u r o r a − A (h) ^a	4	− 5	1 3
A u r o r a − B (h) ^a	− 1 5	− 1 6	− 1 6
B − R a f (h) ^a	1 0	2 1	5
E G F R (h) ^a	− 6	3	− 1
E r b B 2 (h) ^a	2	0	3
F l t 3 (h) ^a	1 9	9 0	9 3
F m s (h) ^a	− 1	− 1 6	9
I K K β (h) ^a	− 2	− 5	− 9
J A K 2 (h) ^a	− 6	2	8
J A K 3 (h) ^a	0	4	0
J N K 1 α 1 (h) ^a	3	− 1	− 6
J N K 2 α 2 (h) ^a	1	4	− 6
K D R (h) ^a	1 6	− 6	4
M E K 1 (h) ^a	1 0	8	6
M E K K 2 (h) ^a	4 7	1 8	4 8
P l k 1 (h) ^a	4 9	9	6 0
S r c (1 − 5 3 0) (h) ^a	2 2	6 9	7 8
P I 3キナーゼ (p 1 1 0 β / p 8 5 α) (h) ^b	5	4	4
P I 3キナーゼ (p 1 1 0 β / p 8 5 α) (h) ^b	2	3	0
P I 3キナーゼ (p 1 1 0 β / p 8 5 α) (h) ^b	2	5	1

10

20

30

^a 放射アッセイを、実験セクションに記載したように行った。基準阻害薬（100%阻害）と共に、反応のすべての成分及び2% DMSOを含有する陽性対照ウェル（0%阻害）、さらには反応のすべての成分を含有するブランクウェルと比較することによって、阻害パーセントを計算した。A b l (h)（基準化合物としてのPKR阻害薬）、J N K 1 1 (h) 及びJ N K 1 2 (h)（基準化合物としてのK - 2 5 2 a）を除いて、すべての試験酵素について、スタウロスポリンを基準として使用する。

^b P I 3キナーゼを非放射H T R Fアッセイで検査し、酵素を含まない反応をブランク（100%阻害）として使用した。アッセイ緩衝液は、10 μ Mホスファチジルイノシトール4, 5 - ビスホスファート及びMg A T Pを含有する。A T Pによって反応を開始し、続いて、30分間にわたって室温でインキュベートし、次いで、E D T A及びビオチン化ホスファチジルイノシトール - 3, 4, 5 - トリスホスファートを含有する停止液によって停止した。最後に、ユウロピウム標識抗G S Tモノクローナル抗体、G S T標識G R P 1 P Hドメイン及びストレプトアビジン - アロフィコシアニンを含む検出緩衝液を添加する。次いで、プレートを経年分解蛍光モードで読み取り、均一時間分解蛍光（H T R F）シグナルを式H T R F = 10000 \times (E m 6 6 5 n m / E m 6 2 0 n m) に従って決定する。

40

【0376】

キナーゼアッセイ条件を下の表5に示す。

表5。

酵素 ^a	基質 (濃度)	ATP (μ M)	% C V
CLK1 (h) ^b	ERM R P K R Q G S V R R R V (200 μ M) (配列番号1)	10	6
CLK2 (h)	Y R R A A V P P S P S L S R H S S P H Q S (p) E D E E E (20 μ M) (配列番号2)	10	6
CLK3 (h) ^c	ERM R P K R Q G S V R R R V (250 μ M) (配列番号3)	90	3
CLK4 (h)	Y R R A A V P P S P S L S R H S S P H Q S (p) E D E E E (200 μ M) (配列番号4)	10	6
CDK1/サイクリンB (h)	ヒストンH1 (0.1 mg/mL)	45	5
CDK4/サイクリンD3 (h)	ヒストンH1 (0.1 mg/mL)	20	5
CDK6/サイクリンD3 (h)	ヒストンH1 (0.1 mg/mL)	20	6
Ab1 (h)	E A I Y A A P F A K K K (50 μ M) (配列番号5)	45	7
ALK (h)	カゼイン (2 mg/mL)	200	7
Aurora-A (h)	L R R A S L G (K e m p t i d e) (200 μ M) (配列番号6)	15	7
Aurora-B (h)	A K R R R L S S L R A (30 μ M) (配列番号7)	10	15
B-Raf (h) ^d	ミエリン塩基性タンパク質 (0.5 mg/mL)	120	8
EGFR (h) ^e	ポリ (G l u、T y r) 4 : 1 (0.1 mg/mL)	10	9
ErbB2 (h) ^f	ポリ (G l u、T y r) (0.1 mg/mL)	10	6
Flt3 (h)	E A I Y A A P F A K K K (50 μ M) (配列番号8)	200	7
Fms (h)	K K K S P G E Y V N I E F G (250 μ M) (配列番号9)	200	7
IKK β (h)	K K K K E R L L D D R H D S G L D S M K D E E (100 μ M) (配列番号10)	10	5
JAK2 (h)	K T F C G T P E Y L A P E V R R E P R I L S E E E Q E M F R D F D Y I A D W C (100 μ M) (配列番号11)	45	13
JAK3 (h)	G G E E E E Y F E L V K K K K (500 μ M) (配列番号12)	10	7

10

20

30

40

JNK1 α 1 (h) g	ATF2 (3 μ M)	45	6
JNK2 α 2 (h) g	ATF2 (3 μ M)	45	8
KDR (h)	ミエリン塩基性タンパク質 (0.33 mg/mL)	90	7
MEK1 (h) ^h	不活性MAPK2 (m) (1 μ M)	10	9
MEKK2 (h)	ミエリン塩基性タンパク質 (1 mg/mL)	11	15
Plk1 (h) ⁱ	カゼイン (1.25 mg/mL)	70	5
Src (1-530) (h)	GGEEEEYFELVKKKK (500 μ M) (配 列番号13)	45	10
PI3キナーゼ (p110 β /p85 α) (h) ^j	ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスホスファート (10 μ M)	200	0
PI3キナーゼ (p110 β /p85 α) (h) ^j	ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスホスファート (10 μ M)	200	1
PI3キナーゼ (p110 β /p85 α) (h) ^j	ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスホスファート (10 μ M)	200	2

10

20

^a 標準酵素反応緩衝液は、mM MOPS pH7.0、10 mM 酢酸Mg、0.2 mM EDTAを含有する。任意の特異的酵素の追加の成分をb~kに記載する。

^b CLK1 (h)のための酵素反応緩衝液は、1 mM オルトバナジン酸ナトリウム、5 mM 6-グリセロリン酸ナトリウムも含有する。

^c CLK3 (h)のための酵素反応緩衝液は、30 mM NaClも含有する。

^d B-Raf (h)のための酵素反応緩衝液は、0.2 mM EGTA、10 mM DTT、0.01% Triton X-100、0.5 mM オルトバナジン酸ナトリウム、0.5 mM 6-グリセロホスファート、1% グリセロール、34 nM 不活性MEK1、69 nM 不活性MAPK2も含有する。

^e EGFR (h)のための酵素反応緩衝液は、10 mM MnCl₂も含有する。

^f ErbB2 (h)のための酵素反応緩衝液は、5 mM MnCl₂も含有する。

^g JNK1 α 1 (h)またはJNK1 α 2 (h)のための酵素反応緩衝液は、0.1 mM EGTA (EDTA不含)、0.1% 6-メルカプトエタノールも含有する。

^h MEK1 (h)のための酵素反応緩衝液は、0.2 mM EGTA、0.1% 6-メルカプトエタノール、0.01% Brij-35も含有する。

ⁱ Plk1 (h)のための酵素反応緩衝液は、20 mM DTTも含有する。

^j PI3キナーゼのための酵素反応緩衝液は、補足の表1に記載されている。

【0377】

8. 阻害薬用ツール化合物の評価

SF3B1標的スプライシング調節薬は、MDM2プレmRNAにおいてエクソンスキッピングを強力に誘導することが以前に実証された (Fan et al. (2011) ACS Chem Biol 6:582-9; Lagiseti et al. (2014) ACS Chem Biol 9:643-8)。より具体的には、MDM2のスプライシングは、スデマイシン及び他のSF3B1活性薬剤での処置に応答して変化し、エクソン4~11がスキップされることとなる (Fan et al. (2011) ACS Chem Biol 6:582-9)。これらの観察に基づき、エクソン-スキッピングMDM2-Lucレポーターを設計した (図9を参照されたい) (Shi et al. (2015) Pharmacol Res Perspect 3:e0015

40

50

8)。このレポーターの設計における主な戦略は、発現された場合に、スプライシング調節薬の非存在下ではこの構築物中のルシフェラーゼ遺伝子を中断するMDM2カセットエクソン4、10、及び11の薬物誘導性スキッピングによって、細胞ルミネセンスが、正確にスプライシングされた全長ルシフェラーゼ転写物の産生に依存することである(図9を参照されたい)。in vivoで、安定レポーター細胞系を介するSF3B1標的薬のリアルタイム薬力学のためのレポーターとして、この構築物を使用することが最近報告された(Shi et al. (2015) Pharmacol Res Perspect 3:e00158)。このレポーターを発現する安定細胞系を使用すると、スプライシング調節(スデマイシン、ヘルボキシジエン及びブラジエノライドBなど)の存在下では、用量依存的に発光シグナルが生じる(Shi et al. (2015) Pharmacol Res Perspect 3:e00158)。このアッセイは、小分子ライブラリ(830種の既知の薬物及び4,359種の生理活性化合物から構成される)をスクリーニングするために以前に使用され(Walters et al. (2014) PLoS One 9:e91173)、数種の活性「ヒット」化合物を特定した。次いで、これらのヒットをMDM2-Lucエクソン-スキッピングアッセイにおいて用量反応アッセイに掛け、次いで、活性物質を直交PCRベースMDM2選択的スプライシングアッセイにおいてRh-18細胞で確認した(上記で詳述したとおり)(Fan et al. (2011) ACS Chem Biol 6:582-9)。2種の構造的に関連する「ヒット」は、これらのスクリーニングの両方において、SD6などのSF3B1標的薬剤で観察された活性と同様である(ただし効力は低い)活性を実証した(上記で詳述したとおり)。これらの確認されたヒットうちの最も効力のあるもの、CGP-7451A(1)及びアミノプルバラノールA(2)が、図10に示されている。

10

20

【0378】

これら2種の確認されたヒット、CGP-74514A(1)(Imbach et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9:91-6)及びアミノプルバラノールA(2)(Chang et al. (1999) Chem Biol 6:361-75)は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、特にCDK1を阻害することが知られている(Chang et al. (1999) Chem Biol 6:361-75)。化合物1は、多大なアナログング(analoging)の努力を介して選択的CDK1活性のために最適化されたということである(Imbach et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9:91-6)。しかしながら、構造的に同様の化合物は、非常に広域の生物学的活性を有すると報告されており(Chang et al. (1999) Chem Biol 6:361-75)、これは、この阻害薬群が他の重要なプロテインキナーゼも阻害し得ることを示している。アッセイにおいてエクソンスキッピングをもたらした標的群の潜在的な特定物質を絞り込むために、細胞ベースの活性を示している市販の選択的kinase阻害薬用ツール化合物を追加でスクリーニングした(Uitdehaag et al. (2012) Br J Pharmacol 166:858-76)。評価した化合物には、CDK選択的臨床用化合物ジナシクリブ(CDK1、CDK2、CDK5、及びCDK9のナノモル阻害薬)(Parry et al. (2010) Mol Cancer Ther 9:2344-53)、SRPIN340(選択的セリンアルギニンプロテインキナーゼ(SRPK)1阻害薬($K_i = 0.89 \mu\text{M}$; この化合物はSRPK1及びSRPK2を阻害するが、他のSRPK、例えばCLK1及びCLK4、または他の群のSRPKキナーゼは顕著に阻害しない)(Fukuhara et al. (2006) Proc Natl Acad Sci USA 103:11329-33)が含まれた。これらの化合物のすべてが、MDM2-Lucアッセイにおいて($10 \mu\text{M}$ で)不活性であることが見出されたが、このアッセイは、SRPK1、SRPK2、CDK1、CDK2、CDK5及びCDK9を、このMDM2-Luc細胞ベースアッセイにおいて観察される活性に關与する可能性のなる標的として排除した。

30

40

【0379】

50

上で論述したツール化合物に活性がないこととは対照的に、CLK 1 / 2 / 4 細胞活性阻害薬 KH - CB 19 は、MDM 2 - Luc アッセイ（上記で詳述したとおり）において中程度の活性を示した（Fedorov et al. (2011) Chem Biol 18 : 67 - 76）。理論に束縛されることは望まないが、これらの結果は、Araki 化合物 - 2 などの CLK 阻害薬化合物によるスプライシングの顕著な調節が最近観察されたことと併せて（図 1 を参照されたい）（Araki et al. (2015) PLoS One 10 : e0116929）、CLK 阻害が化合物 1 及び 2 で見られた選択的スプライシング効果に関与したことを示唆している。CLK を可能な標的として調査するために、かつ構造活性相関（SAR）をより良好に理解するために、関連 CLK 生化学阻害データと共に、追加の新たな構造的に関連した類似体が明らかに必要であった。

10

【0380】

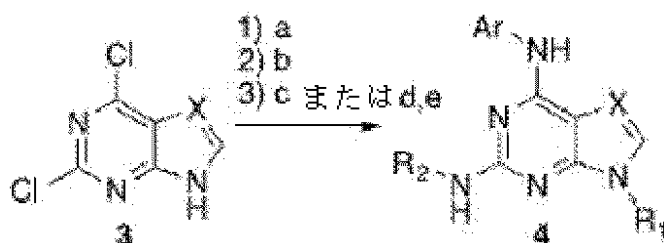
9. 新規の薬物様合成スプライソソーム調節薬の開発

このアッセイにおける三重エクソスキッピングの活性化の観察につながるファーマコフォアの性質を調査するために（Shi et al. (2015) Pharmacol Res Perspect 3 : e00158）、同様の類似体を作製するために使用されてきた十分に先例のある化学作用を使用して（Imbach et al. (1999) Bioorg Med Chem Lett 9 : 91 - 6 ; Chang et al. (1999) Chem Biol 6 : 361 - 75 ; Oumata et al. (2008) J Med Chem 51 : 5229 - 42）、1 及び / または 2 のファーマコフォアフィーチャーのいくつかを含む一連の類似体（スキーム 1 及び表 6 を参照されたい）を調製した。表 3 を詳しく調べれば分かり得るように、N7 窒素を CH に置き換えると、10 μ M でのすべての活性が完全に失われ（化合物 11）、塩基性第一級アミンのアセチル化も同様であり（化合物 12）、2 のパラノール基を非置換メチルエーテルに置き換えることによって活性は劇的に低下した（化合物 13）。シクロヘキサンジアミンの絶対及び相対立体化学も、活性に影響を及ぼした。1 及び 2 の両方からの潜在的相互作用の特徴を組み合わせることで化合物 14 及びアセトアニリド誘導体 15 にすることによって、強力な MDM 2 - Luc 活性が観察された（上記で詳述したとおり）。したがって、理論に束縛されることは望まないが、この一連の化合物は、MDM 2 - Luc アッセイにおいて活性化をもたらす重大な幾何学的及び相互作用ファーマコフォアフィーチャーのいくつかを特定している。

20

30

スキーム 1。

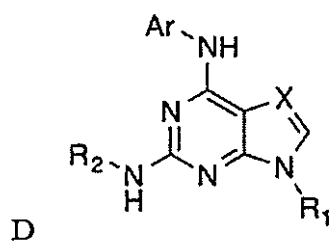


試薬及び条件:

(a) EtBr or *i*-PrI, K₂CO₃, DMSO; (b) ArNH₂, TEA, BuOH, 100 °C, 16 h; (c) R₂NH₂, TEA, NMP, 160 °C, 16 h; (d) Boc-R₂NH₂, DIPEA, 110 °C; (e) TFA, CH₂Cl₂, rt, 1 h.

40

表 6^a。

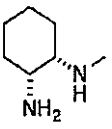
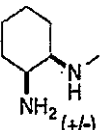
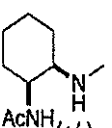
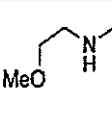
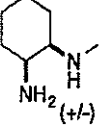
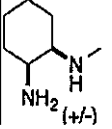


化合物	A r	X	R ₁	R ₂ -NH	MDM2 / L u c
CGP-74514A (1)	3-Cl-フェニル	N	Et		Active
5	3-Cl-フェニル	N	Et		Active
6	3-Cl-フェニル	N	Et		Active
7	3-Cl-フェニル	N	i-Pr		Active
8	3-Cl-フェニル	N	i-Pr		Active
9	3-Cl-フェニル	N	i-Pr		Active

10

20

30

化合物	A r	X	R ₁	R ₂ -NH	MDM2 / Luc
10	3-Cl-フェニル	N	i-Pr		Active
11	3-Cl-フェニル	CH	i-Pr		NA
12	3-Cl-フェニル	N	Et		NA
13	3-Cl-フェニル	N	i-Pr		NA
14	3-Cl-5-NH ₂ - フェニル	N	i-Pr		Active
15	3-Cl-5-AcNH -フェニル	N	i-Pr		Active

10

20

30

^a Activeは、3回の実験に基づき、ルシフェラーゼ活性化における有意なMDM2-Lucレポーター応答(Luc倍数=1.0と設定されているDMSO対照に対して統計学的に有意である概数よりも大きい)を意味する。スデマイシンD6は陽性対照として役立つ。略語: NA、不活性。さらなる詳細については実験セクションを参照されたい。

【0381】

1及び2に存在するファーマコフォアは、以前に報告された、SF3B1スプライシングタンパク質を標的とする薬剤でのコンセンサスファーマコフォアと適合しないので(Lagiseti et al. (2013) J Med Chem 56:10033-44; Lagiseti et al. (2008) J Med Chem 51:6220-4; Lagiseti et al. (2014) ACS Chem Biol 9:643-8)、1または2がSF3B1上のスデマイシンD6結合部位を標的とすることはありそうもないと考えられる。しかしながら、CLK阻害がプレmRNAスプライシングの調節をもたらし得ることが知られており(Araki et al. (2015) PLoS One 10:e0116929)、かつ弱細胞活性ではあるが選択的なCLK阻害薬KH-CB19がMDM2-Lucレポーターアッセイにおいて活性を示すことが観察されたので、CLK1~4の生化学阻害に関する1(及び活性類似体)の活性を調査することを決定した(表7)。表7にまとめた結果は、選択的CDK阻害薬と判断されているCGP-74514A(1)(Dai et al. (2002) Cell Cycle 1:143-52)が実際に、CLK1、2、及び4の顕著な阻害も示すので、二重CLK/CDK阻害薬と判断し得ることを明らかに示している。加えて、1

40

50

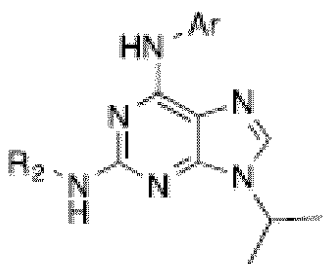
及び 2 の類似体のうちの数種も、4 種の CLK サブタイプのうちの 3 種について、より活性であり、全サブタイプでの CLK 阻害の効力の傾向は、MDM2 - Luc レポーターアッセイにおいて観察された傾向と同様であり、より効力のある CLK 阻害薬（化合物 9、10、14、15）が、より強力なルシフェラーゼ応答（Luc 倍数）を示した。興味深いことに、化合物 8 は、顕著な CDK1、4、6 活性を伴わずに、CLK1 及び CLK4 よりも CLK2 についてほぼ中程度（約 5 倍）の選択性を示し、最も強い Luc 活性化を示した化合物 9、10、14 及び 15 も、1、2 及び 4 サブタイプについて効力のある CLK 阻害を示す。これらのデータを考慮して、1 μ M の濃度で、各類似体で 2 連で、22 種の発がん性キナーゼに対してキナーゼプロファイリングするために（Uitdeh Haag et al. (2012) Br J Pharmacol 166: 858 - 76）、化合物 8、9、及び 14 を選択した（図 11、上で詳述したとおり）。このスクリーニングは、化合物 8 では、22 種すべての多様なキナーゼパネルに対して < 50 % 阻害を示し、9 では Flt3、Src (1 - 530) に対してのみ多少顕著なオフターゲット活性を有し、かつ 14 では Flt3、Plk1、及び Src (1 - 530) に対してオフターゲット活性を有した（上で詳述したとおり）。

表 7^a。

化合物	IC ₅₀ (nM)						
	CLK1	CLK2	CLK3	CLK4	CDK1	CDK4	CDK6
CGP-74514A (1)	148	111	>1000	104	382	573	>1000
5	868	498	>1000	>1000	546	>1000	>1000
6	371	190	>1000	498	>1000	>1000	>1000
7	400	120	>1000	634	>1000	>1000	>1000
SRI-29329 (8)	78	16	>1000	86	>1000	>1000	>1000
9	38	11	>1000	50	674	541	>1000
10	74	26	>1000	70	>1000	>1000	>1000
14	18	16	>1000	54	973	>1000	>1000
15	19	13	>1000	64	>1000	930	>1000

【0382】

表 8^a。



10

20

30

40

50

化合物	A r	R 2-NH
SR I-3 0 1 2 9 1 6	3-C 1- 5-NH ₂ - フェニル	
SR I-3 0 1 3 0 1 7	3-C 1- 5-NH ₂ - フェニル	
SR I-3 0 1 3 1 1 8	3-C 1- 5-Ac N H-フェニ ル	
SR I-3 0 1 3 2 1 9	3-C 1- 5-Ac N H-フェニ ル	
SR I-3 0 1 1 8 2 0	3-C 1- 5-NH ₂ - フェニル	
SR I-3 0 1 1 9 2 1	3-C 1- 5-NH ₂ - フェニル	
SR I-3 0 1 2 0 2 2	3-C 1- フェニル	
SR I-3 0 1 2 1 2 3	3-C 1- フェニル	
SR I-3 0 1 2 5 2 4	3-C 1- フェニル	
SR I-3 0 1 2 6 2 5	3-C 1- フェニル	

10

20

30

40

【 0 3 8 3 】
表 9^a。

化合物	I C ₅₀ (nM)						
	CLK 1	CLK 2	CLK 3	CLK 4	CDK 1	CDK 4	CDK 6
SRI-30 129 16	17	6	>1000	25	532	>1000	>1000
SRI-30 130 17	21	26	>1000	28	>1000	>1000	>1000
SRI-30 131 18	19	7	>1000	30	>1000	611	>1000
SRI-30 132 19	26	17	>1000	31	>1000	>1000	>1000
SRI-30 118 20	56	14	>1000	124	>1000	>1000	>1000
SRI-30 119 21	274	163	>1000	648	>1000	>1000	>1000
SRI-30 120 22	31	26	>1000	61	>1000	>1000	>1000
SRI-30 121 23	66	34	>1000	102	>1000	>1000	>1000
SRI-30 125 24	71	28	>1000	77	>1000	>1000	>1000
SRI-30 126 25	118	92	>1000	299	>1000	>1000	>1000

10

20

^a CLKサブタイプ1～4及びCDK1、4、及び6の酵素阻害

【0384】

CLK選択的阻害薬KH-CB19 (Nakajima et al. (1996) J Antibiot (Tokyo) 49:1196-203)、及び非特異的な (promiscuous) デプロモヒメニアルジシン (Hasegawa et al. (2011) ACS Chem Biol 6:229-33) の公開された共結晶構造は、ファーマコフォア仮説の展開に役立ち得る (図5A～B)。図5Aに示されているとおり、仮説の結合モードが、初期SARデータ、公開されたCLK1/デプロモヒメニアルジシン構造 (UCSF Chimeraを使用して調製 (Liu et al. (2012) PLoS one 7:e45464)) 及び推定オーバーレイに基づき提案されており、これらは一緒に、8、9、14、及び15などの活性な選択的化合物におけるCLK1 Asp-325と塩基性第一級アミンとの間の潜在的に重要な電荷-電荷水素結合相互作用を示唆している。図5Bは、表6からのCLK阻害薬14の構造 (灰色の底部/下部構造で示されていて、その上に上部オーバーレイが配置されている) の上にある、K0010からの水素結合ファーマコフォアフィーチャー (青色、上のオーバーレイ) の2Dオーバーレイを図示している。注釈「Asp-325?」は、オーバーレイが正確であることを推測して、CLK1におけるこの残基との仮説の相互作用を指している。

30

40

【0385】

開示の三重エクソンスキッピングアッセイを使用して、小分子ライブラリ (830種の既知の薬物及び4,359種の生理活性化合物から構成される (Walters et al. (2014) PLoS One 9:e91173)) をスクリーニングし、当初ヒットを特定している。一連の光学的に純粋な類似体を含む指向性化学作用を使用して、効力がある選択的CLK阻害薬及び関連構造活性相関を特定した。用量応答を、Rh-18細胞でのMDM2-Lucエクソン-スキッピングアッセイ及び直交PCR MDM2選択的スプライシングアッセイにおいて活性なヒット及び類似体を検証するために、なら

50

びにSARの開発におけるガイドとして使用した。新たな類似体のうちの数種は、MDM2-Lucアッセイにおいて顕著な活性を示し、CLKサブタイプ1、2及び4の効力のある生化学阻害薬である。これらの化合物のうちの数種は、合計29種のキナーゼ（CLK1～4；CDK1、4、及び6；ならびに22種の発がん性キナーゼのパネルに対するスクリーンを含む）からのデータに基づき、合理的な全キナーゼ選択性を示す。十分に研究されたツール化合物CGP-74514A（1）は、使用されたアッセイ条件下で、CDK1またはCDK2のいずれかよりもCLK1、2、及び4に対して顕著により高い生化学活性を示すことに注意する。加えて、CLK阻害は一般に、この一連の化合物におけるMDM2-Luc活性と関連したことが見出された。したがって、二重CLK2/CDK1阻害薬である化合物（1など）またはより特異的なCLK阻害薬（SRI-29329、8など）が特定された。これは、注目すべき結果であり、それというのも、CLK2（Yoshida et al. (2015) Cancer Res 75:1516-26）及びCDK1（Kang et al. (2014) BMC Cancer 14:32）は最近、乳癌のための有望な標的として独立に特定されたためである。したがって、理論に束縛されることは望まないが、これらの活性な類似体、SAR結果、及びMDM2-Lucアッセイは、乳癌及び他の疾患において有望な用途を有する新たなプローブ及びリード分子の開発を促進し得る。加えて、MDM2-Lucアッセイは、SF3B1以外の標的でスプライシング調節活性を有する化合物の特定におけるその有用性を証明している。三重エクソスキッピングスプライシング調節ファーマコフォアの独自性は、注目すべきものであり、FDA承認薬のいずれも、このアッセイにおいて10 µMでは、この活性を示さなかった。加えて、CGP-74514A（1）などの化合物に対する細胞またはin vivo応答に基づく生物学的結果を解釈するときには、CLK及びCDK（及び潜在的に関連するCDK阻害薬）での重複ファーマコフォアの観察を考慮すべきである。

10

20

【0386】

I. 参考文献

Shi, Y.; Joyner, A. S.; Shadrick, W.; Palacios, G.; Lagiseti, C.; Potter, P. M.; Sambucetti, L. C.; Stamm, S.; Webb, T. R. Pharmacodynamic assays to facilitate preclinical and clinical development of pre-mRNA splicing modulatory drug candidates. Pharmacol Res Perspect 2015, 3, e00158.

30

【0387】

Walters, B. J.; Lin, W.; Diao, S.; Brimble, M.; Iconaru, L. I.; Dearman, J.; Goktug, A.; Chen, T.; Zuo, J. High-throughput screening reveals alsterpaullone, 2-cyanoethyl as a potent p27Kip1 transcriptional inhibitor. PLoS One 2014, 9, e91173.

40

【0388】

Fan, L.; Lagiseti, C.; Edwards, C. C.; Webb, T. R.; Potter, P. M. Sudemycins, novel small molecule analogues of FR901464, induce alternative gene splicing. ACS Chem Biol 2011, 6, 582-9.

【0389】

Lagiseti, C.; Palacios, G.; Goronga, T.; Freeman, B.; Caufield, W.; Webb, T. R. Optimization of antitumor modulators of pre-mRNA spl

50

licing. J Med Chem 2013, 56, 10033 - 44.

【0390】

Kramer, A. The structure and function of proteins involved in mammalian pre-mRNA splicing. Annu Rev Biochem 1996, 65, 367 - 409.

【0391】

Wahl, M. C.; Will, C. L.; Luhrmann, R. The spliceosome: design principles of a dynamic RN P machine. Cell 2009, 136, 701 - 18.

10

【0392】

Hang, J.; Wan, R.; Yan, C.; Shi, Y. Structural basis of pre-mRNA splicing. Science 2015.

【0393】

Webb, T. R.; Joyner, A. S.; Potter, P. M. The development and application of small molecule modulators of SF3b as therapeutic agents for cancer. Drug Discovery Today 2013, 18, 43 - 49.

【0394】

20

Bonnal, S.; Vigevani, L.; Valcarcel, J. The spliceosome as a target of novel antitumor drugs. Nat Rev Drug Discov 2012, 11, 847 - 859.

【0395】

Kaida, D.; Motoyoshi, H.; Tashiro, E.; Nojima, T.; Hagiwara, M.; Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T.; Yoshida, T.; Nakajima, H.; Tani, T.; Horinouchi, S.; Yoshida, M. Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. Nat Chem Biol 2007, 3, 576 - 83.

30

【0396】

Kotake, Y.; Sagane, K.; Owa, T.; Mimori-Kiyosue, Y.; Shimizu, H.; Uesugi, M.; Ishihama, Y.; Iwata, M.; Mizui, Y. Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide. Nat Chem Biol 2007, 3, 570 - 5.

【0397】

40

Hasegawa, M.; Miura, T.; Kuzuya, K.; Inoue, A.; Won Ki, S.; Horinouchi, S.; Yoshida, T.; Kunoh, T.; Koseki, K.; Mino, K.; Sasaki, R.; Yoshida, M.; Mizukami, T. Identification of SAP155 as the target of GEX1A (Herboxidiene), an antitumor natural product. ACS Chem Biol 2011, 6, 229 - 33.

【0398】

Liu, X.; Biswas, S.; Berg, M. G.; Antapli, C. M.; Xie, F.; Wang, Q.; Tang, M. - C.; Tang, G. - L.; Zha

50

ng, L.; Dreyfuss, G.; Cheng, Y.-Q. Genomics - Guided Discovery of Thailandstatins A, B, and C As Pre-mRNA Splicing Inhibitors and Antiproliferative Agents from *Burkholderia thailandensis* MSMB43. *Journal of Natural Products* 2013, 76, 685 - 693.

【0399】

Nakajima, H.; Sato, B.; Fujita, T.; Takase, S.; Terano, H.; Okuhara, M. New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J Antibiot (Tokyo)* 1996, 49, 1196 - 203.

10

【0400】

Nakajima, H.; Hori, Y.; Terano, H.; Okuhara, M.; Manda, T.; Matsumoto, S.; Shimomura, K. New antitumor substances, FR901463, FR901464 and FR901465. II. Activities against experimental tumors in mice and mechanism of action. *J Antibiot (Tokyo)* 1996, 49, 1204 - 11.

20

【0401】

Mizui, Y.; Sakai, T.; Iwata, M.; Uenaka, T.; Okamoto, K.; Shimizu, H.; Yamori, T.; Yoshimatsu, K.; Asada, M. Pladienolides, new substances from culture of *Streptomyces platensis* Mer-11107. III. In vitro and in vivo antitumor activities. *J Antibiot (Tokyo)* 2004, 57, 188 - 96.

【0402】

Eskens, F. A.; Ramos, F. J.; Burger, H.; O'Brien, J. P.; Piera, A.; de Jonge, M. J.; Mizui, Y.; Wiemer, E. A.; Carreras, M. J.; Baselga, J.; Taberner, J. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the first-in-class spliceosome inhibitor E7107 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013, 19, 6296 - 304.

30

【0403】

Yoshida, K.; Sanada, M.; Shiraishi, Y.; Nowak, D.; Nagata, Y.; Yamamoto, R.; Sato, Y.; Sato-Otsubo, A.; Kon, A.; Nagasaki, M.; Chalkidis, G.; Suzuki, Y.; Shiosaka, M.; Kawahata, R.; Yamaguchi, T.; Otsu, M.; Obara, N.; Sakata-Yanagimoto, M.; Ishiyama, K.; Mori, H.; Nolte, F.; Hofmann, W. K.; Miyawaki, S.; Sugano, S.; Haferlach, C.; Koeffler, H. P.; Shih, L. Y.; Haferlach, T.; Chiba, S.; Nakauchi, H.; Miyano, S.; Ogawa, S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011, 478, 64 - 9.

40

50

【0404】

Lagisettti, C.; Palacios, G.; Goronga, T.; Freeman, B.; Caufield, W.; Webb, T. R. Optimization of antitumor modulators of pre-mRNA splicing. *J Med Chem* 2013, 56, 10033-44.

【0405】

Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. Specific CLK inhibitors from a novel chemotype for regulation of alternative splicing. *Chem Biol* 2011, 18, 67-76.

10

【0406】

Araki, S.; Dairiki, R.; Nakayama, Y.; Murai, A.; Miyashita, R.; Iwatani, M.; Nomura, T.; Nakanishi, O. Inhibitors of CLK protein kinases suppress cell growth and induce apoptosis by modulating pre-mRNA splicing. *PLoS One* 2015, 10, e0116929.

20

【0407】

Pawellek, A.; McElroy, S.; Samatov, T.; Mitchell, L.; Woodland, A.; Ryder, U.; Gray, D.; Luhrmann, R.; Lamond, A. I. Identification of small molecule inhibitors of pre-mRNA splicing. *J Biol Chem* 2014, 289, 34683-98.

【0408】

Lagisettti, C.; Pourpak, A.; Jiang, Q.; Cui, X.; Goronga, T.; Morris, S. W.; Webb, T. R. Antitumor compounds based on a natural product consensus pharmacophore. *J Med Chem* 2008, 51, 6220-4.

30

【0409】

Lagisettti, C.; Pourpak, A.; Goronga, T.; Jiang, Q.; Cui, X.; Hyle, J.; Lahti, J. M.; Morris, S. W.; Webb, T. R. Synthetic mRNA splicing modulator compounds with in vivo antitumor activity. *J Med Chem* 2009, 52, 6979-90.

【0410】

Fan, L.; Lagisettti, C.; Edwards, C. C.; Webb, T. R.; Potter, P. M. Sudemycins, novel small molecule analogues of FR901464, induce alternative gene splicing. *ACS Chem Biol* 2011, 6, 582-9.

40

【0411】

Gundluru, M. K.; Pourpak, A.; Cui, X.; Morris, S. W.; Webb, T. R. Design, synthesis and initial biological evaluation of a novel pladienolide analog scaffold. *Medchemcomm* 2011, 2, 904-908.

50

【0412】

Lagiseti, C.; Yermolina, M. V.; Sharma, L. K.; Palacios, G.; Prigaro, B. J.; Webb, T. R. Pre-mRNA splicing-modulatory pharmacophores: the total synthesis of herboxidiene, a pladienolide-herboxidiene hybrid analog and related derivatives. ACS Chem Biol 2014, 9, 643-8.

【0413】

Effenberger, K. A.; Urabe, V. K.; Prichard, B. E.; Ghosh, A. K.; Jurica, M. S. Interchangeable SF3B1 inhibitors interfere with pre-mRNA splicing at multiple stages. RNA 2016, 22, 350-9.

10

【0414】

Convertini, P.; Shen, M.; Potter, P. M.; Palacios, G.; Lagiseti, C.; de la Grange, P.; Horbinski, C.; Fondufe-Mittendorf, Y. N.; Webb, T. R.; Stamm, S. Sudemycin E influences alternative splicing and changes chromatin modifications. Nucleic Acids Res 2014, 42, 4947-61.

20

【0415】

David, C. J.; Manley, J. L. Alternative pre-mRNA splicing regulation in cancer: pathways and programs unhinged. Genes Dev 2010, 24, 2343-64.

【0416】

Ogawa, S. Splicing factor mutations in myelodysplasia. Int J Hematol 2012, 96, 438-42.

30

【0417】

Damm, F.; Nguyen-Khac, F.; Fontenay, M.; Bernard, O. A. Spliceosome and other novel mutations in chronic lymphocytic leukemia and myeloid malignancies. Leukemia 2012, 26, 2027-31.

【0418】

Murati, A.; Brecqueville, M.; Devillier, R.; Mozziconacci, M. J.; Gelsi-Boyer, V.; Birnbaum, D. Myeloid malignancies: mutations, models and management. BMC Cancer 2012, 12, 304.

40

【0419】

Cancer Genome Atlas Research, N. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013, 368, 2059-74.

【0420】

Cancer Genome Atlas, N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours.

50

Nature 2012, 490, 61 - 70.

【0421】

Maguire, S. L. ; Leonidou, A. ; Wai, P. ; Marchio, C. ; Ng, C. K. ; Sapino, A. ; Salomon, A. V. ; Reis-Filho, J. S. ; Weigel, B. ; Natrajan, R. C. SF3B1 mutations constitute a novel therapeutic target in breast cancer. J Pathol 2015, 235, 571 - 80.

【0422】

Imielinski, M. ; Berger, A. H. ; Hammerman, P. S. ; Hernandez, B. ; Pugh, T. J. ; Hodis, E. ; Cho, J. ; Suh, J. ; Capelletti, M. ; Sivachenko, A. ; Soung, C. ; Auclair, D. ; Lawrence, M. S. ; Stojanov, P. ; Cibulskis, K. ; Choi, K. ; de Waal, L. ; Shari, T. ; Brooks, A. ; Greulich, H. ; Banerji, S. ; Zander, T. ; Seidel, D. ; Leenders, F. ; Ansen, S. ; Ludwig, C. ; Engel-Riedel, W. ; Stoelben, E. ; Wolf, J. ; Goparaju, C. ; Thompson, K. ; Winckler, W. ; Kwiatkowski, D. ; Johnson, B. E. ; Janne, P. A. ; Miller, V. A. ; Pao, W. ; Travis, W. D. ; Pass, H. I. ; Gabriel, S. B. ; Landier, E. S. ; Thomas, R. K. ; Garraway, L. A. ; Getz, G. ; Meyerson, M. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing. Cell 2012, 150, 1107 - 20.

【0423】

Harbour, J. W. Genomic, prognostic, and cell-signaling advances in uveal melanoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013, 388 - 91.

【0424】

Hubert, C. G. ; Bradley, R. K. ; Ding, Y. ; Toledo, C. M. ; Herman, J. ; Skutt-Kakaria, K. ; Girard, E. J. ; Davison, J. ; Berndt, J. ; Corrin, P. ; Hardcastle, J. ; Basom, R. ; Delrow, J. J. ; Webb, T. ; Pollard, S. M. ; Lee, J. ; Olson, J. M. ; Paddison, P. J. Genome-wide RNAi screens in human brain tumor isolates reveal a novel viability requirement for PHF5A. Genes Dev 2013, 27, 1032 - 45.

【0425】

Hsu, T. Y. ; Simon, L. M. ; Neill, N. J. ; Marcotte, R. ; Sayad, A. ; Bland, C. S. ; Echeverria, G. V. ; Sun, T. ; Kurlley, S. J. ; Tyagi, S. ; Karlin, K. L. ; Dominguez-Vidana, R. ; Hartman, J. D. ; Renwick, A. ; Scorsone, K. ; Bernardi, R. J. ; Skinner, S. O. ; Jain, A. ; Orellana, M. ; Lagisetti, C. ; Golding, I. ; Jung, S. Y. ; Neilson, J. R. ; Zhang, X. H. ; Cooper, T. A. ; Webb, T. R. ; Neel, B. G. ; Shaw, C. A. ; Westbrook, T. F. The spliceosome is a therapeutic vulnerability in MYC-driven can

10

20

30

40

50

cer. Nature 2015.

【0426】

Shi, Y.; Joyner, A. S.; Shadrick, W.; Palacios, G.; Lagisetti, C.; Potter, P. M.; Sambucetti, L. C.; Stamm, S.; Webb, T. R. Pharmacodynamic assays to facilitate preclinical and clinical development of pre-mRNA splicing modulatory drug candidates. Pharmacol Res Perspect 2015, 3, e00158.

【0427】

Walters, B. J.; Lin, W.; Diao, S.; Brimble, M.; Iconaru, L. I.; Dearman, J.; Goktug, A.; Chen, T.; Zuo, J. High-throughput screening reveals alsterpaullone, 2-cyanoethyl as a potent p27Kip1 transcriptional inhibitor. PLoS One 2014, 9, e91173.

10

【0428】

Imbach, P.; Capraro, H. G.; Furet, P.; Mett, H.; Meyer, T.; Zimmermann, J. 2,6,9-trisubstituted purines: optimization towards highly potent and selective CDK1 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett 1999, 9, 91-6.

20

【0429】

Chang, Y. T.; Gray, N. S.; Rosania, G. R.; Sutherland, D. P.; Kwon, S.; Norman, T. C.; Sarohia, R.; Leost, M.; Meijer, L.; Schultz, P. G. Synthesis and application of functionally diverse 2,6,9-trisubstituted purine libraries as CDK inhibitors. Chem Biol 1999, 6, 361-75.

30

【0430】

Uitdehaag, J. C.; Verkaar, F.; Alwan, H.; de Man, J.; Buijsman, R. C.; Zaman, G. J. A guide to picking the most selective kinase inhibitor tool compounds for pharmacological validation of drug targets. Br J Pharmacol 2012, 166, 858-76.

【0431】

Parry, D.; Guzi, T.; Shanahan, F.; Davis, N.; Prabhavalakar, D.; Wiswell, D.; Seghezzi, W.; Paruch, K.; Dwyer, M. P.; Doll, R.; Nomeir, A.; Windsor, W.; Fischmann, T.; Wang, Y.; Oft, M.; Chen, T.; Kirschmeier, P.; Lees, E. M. Dinaciclib (SCH 727965), a novel and potent cyclin-dependent kinase inhibitor. Mol Cancer Ther 2010, 9, 2344-53.

40

【0432】

Fukuhara, T.; Hosoya, T.; Shimizu, S.; Sumi, K.; Oshiro, T.; Yoshinaka, Y.; Suzuki, M.; Yamamoto, N.; Herzenberg, L. A.; Herzenberg, L. A.; Ha

50

giwara, M. Utilization of host SR protein kinases and RNA-splicing machinery during viral replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, 11329-33.

【0433】

Oumata, N.; Bettayeb, K.; Ferandin, Y.; Demange, L.; Lopez-Giral, A.; Goddard, M. L.; Myriantopoulos, V.; Mikros, E.; Flajolet, M.; Greengard, P.; Meijer, L.; Galons, H. Roscovitine-derived, dual-specificity inhibitors of cyclin-dependent kinases and casein kinases 1. *J Med Chem* 2008, 51, 5229-42.

10

【0434】

Dai, Y.; Dent, P.; Grant, S. Induction of apoptosis in human leukemia cells by the CDK1 inhibitor CGP74514A. *Cell Cycle* 2002, 1, 143-52.

【0435】

Fabian, M. A.; Biggs, W. H., 3rd; Treiber, D. K.; Atteridge, C. E.; Azimioara, M. D.; Benedetti, M. G.; Carter, T. A.; Ciceri, P.; Edeen, P. T.; Floyd, M.; Ford, J. M.; Galvin, M.; Gerlach, J. L.; Grotzfeld, R. M.; Herrgard, S.; Insko, D. E.; Insko, M. A.; Lai, A. G.; Lelias, J. M.; Mehta, S. A.; Milanov, Z. V.; Velasco, A. M.; Wodicka, L. M.; Patel, H. K.; Zarrinkar, P. P.; Lockhart, D. J. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2005, 23, 329-36.

20

【0436】

Yoshida, T.; Kim, J. H.; Carver, K.; Su, Y.; Wermowicz, S.; Mulvey, L.; Yamamoto, S.; Brennan, C.; Mei, S.; Long, H.; Yao, J.; Polyak, K. CLK2 Is an Oncogenic Kinase and Splicing Regulator in Breast Cancer. *Cancer Res* 2015, 75, 1516-26.

30

【0437】

Kang, J.; Sergio, C. M.; Sutherland, R. L.; Musgrove, E. A. Targeting cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) but not CDK4/6 or CDK2 is selectively lethal to MYC-dependent human breast cancer cells. *BMC Cancer* 2014, 14, 32.

40

【0438】

Chakarova, C. F. et al. Mutations in HPRP3, a third member of pre-mRNA splicing factor genes, implicated in autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 11, 87-92 (2002).

【0439】

Tanackovic, G. et al. A missense mutation i

50

n PRPF6 causes impairment of pre-mRNA splicing and autosomal-dominant retinitis pigmentosa. *Am J Hum Genet* 88, 643-649, doi:10.1016/j.ajhg.2011.04.008 (2011).

【0440】

Boon, K. L. et al. prp8 mutations that cause human retinitis pigmentosa lead to a U5 snRNP maturation defect in yeast. *Nat Struct Mol Biol* 14, 1077-1083 (2007).

【0441】

Liu, T. et al. A novel missense SNRNP200 mutation associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa in a Chinese family. *PloS one* 7, e45464, doi:10.1371/journal.pone.0045464 (2012).

【0442】

Vithana, E. N. et al. A human homolog of yeast pre-mRNA splicing gene, PRP31, underlies autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 19q13.4 (RP11). *Mol Cell* 8, 375-381 (2001).

【0443】

He, H. et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science* 332, 238-240, doi:10.1126/science.1200587 (2011).

【0444】

Quesada, V. et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nature genetics* 44, 47-52, doi:10.1038/ng.1032 (2012).

【0445】

Makishima, H. et al. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. *Blood* 119, 3203-3210, doi:10.1182/blood-2011-12-399774 (2012).

【0446】

Popowycz, F. et al. Pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine as a Purine Bioisostere: Access to Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor (R)-Roscovitine Analogue. *Journal of medicinal chemistry* 52, 655-663, doi:10.1021/jm801340z (2009).

【0447】

様々な刊行物を本明細書では引用しており、それらの内容は、その全体で参照によって本明細書に援用される。

【0448】

10

20

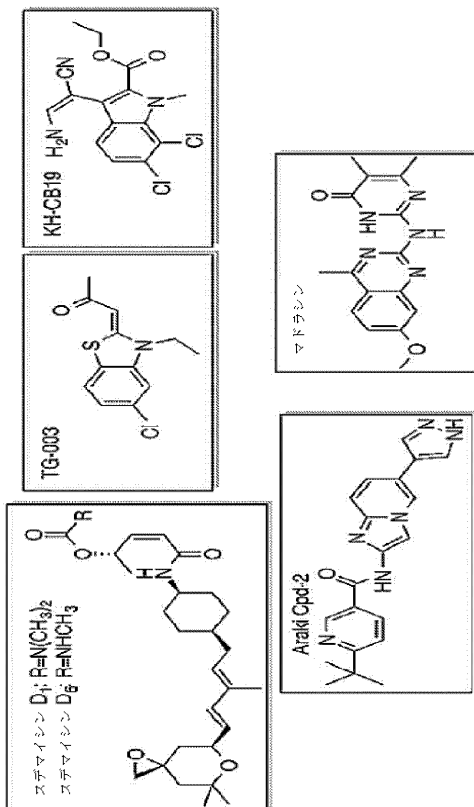
30

40

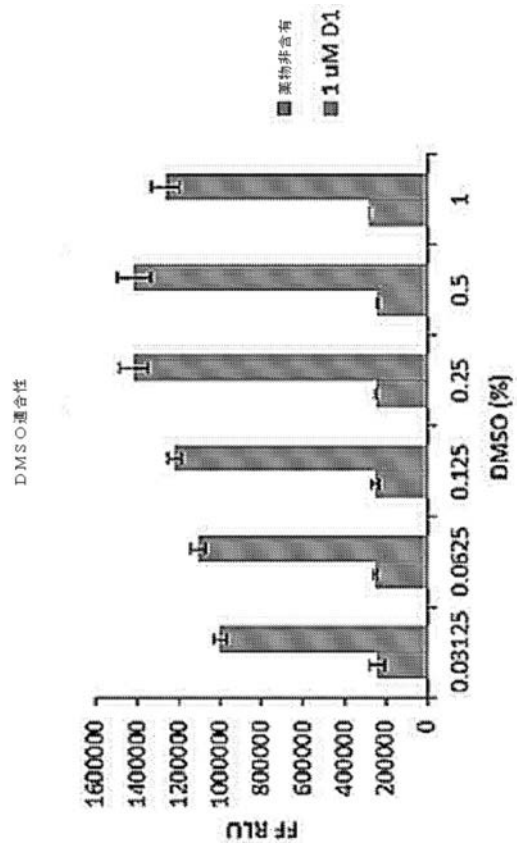
50

本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、本発明を様々に変更及び変化させることができることは、当業者には明らかであろう。本明細書の考察及び本明細書に開示の本発明の実施から、本発明の他の実施形態も、当業者には明らかであろう。明細書及び実施例は、単なる例示と考えられることが意図されており、本発明の真の範囲及び趣旨は次の特許請求の範囲によって示される。

【図 1】

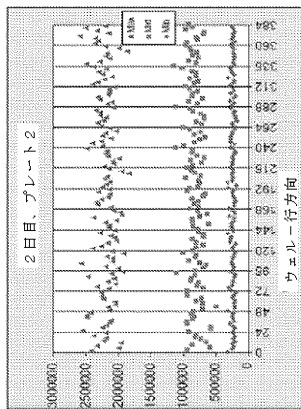
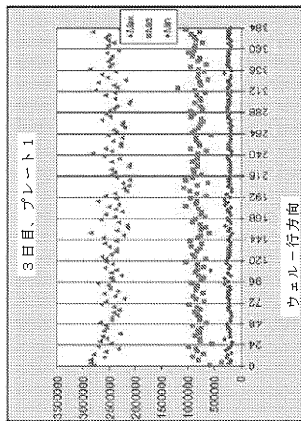


【図 2 - 1】



A

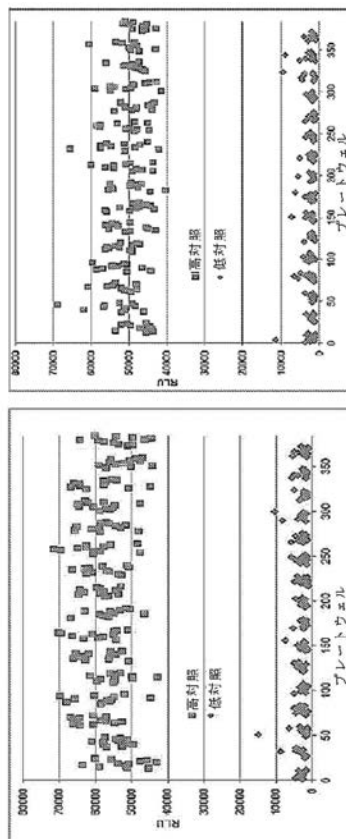
【図 2 - 2】



C

B

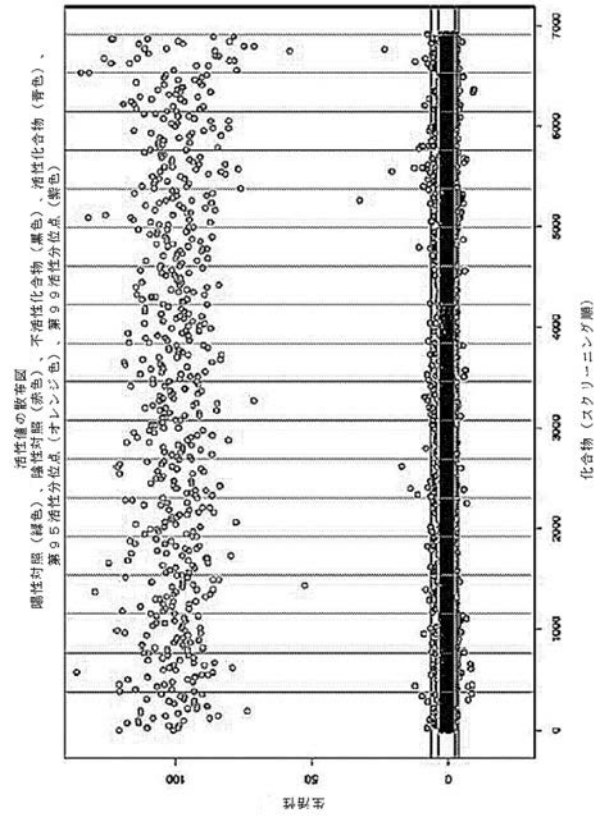
【図 4 - 1】



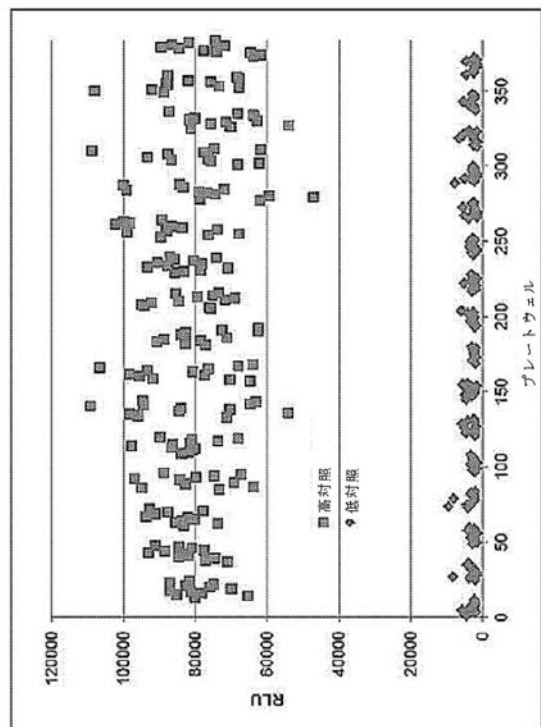
B

A

【図 3】

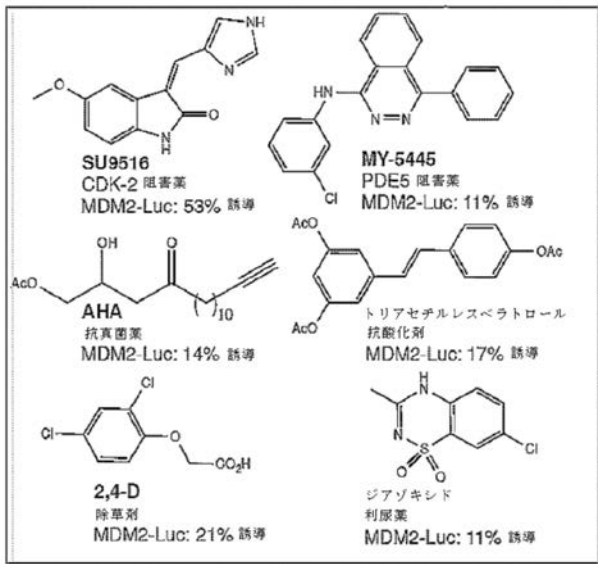


【図 4 - 2】

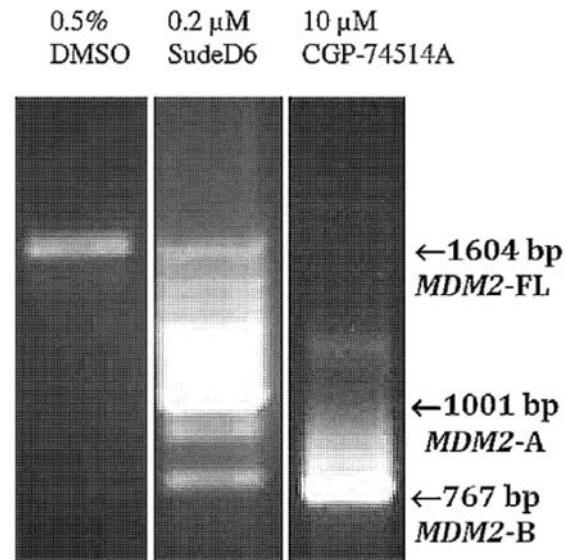


C

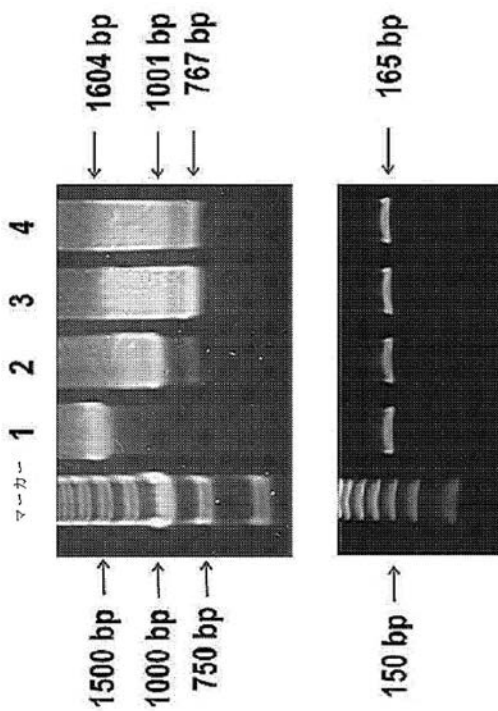
【図 5】



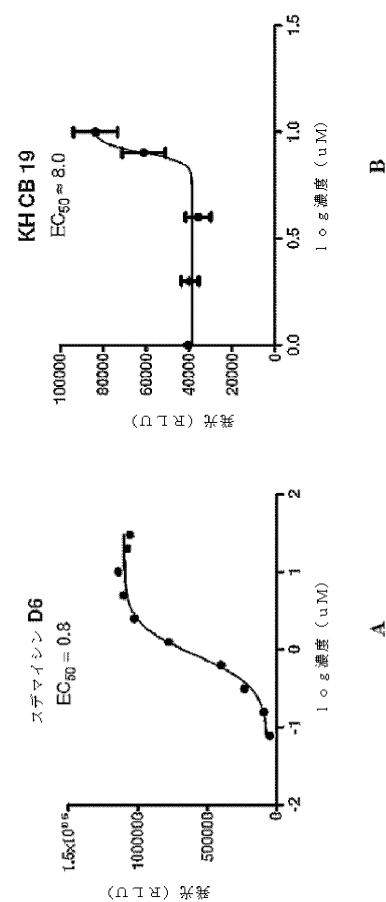
【図 6】



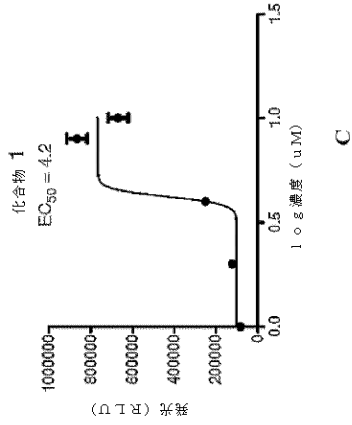
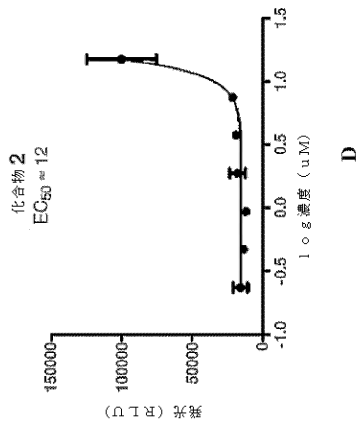
【図 7】



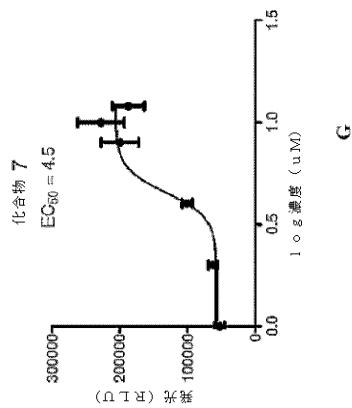
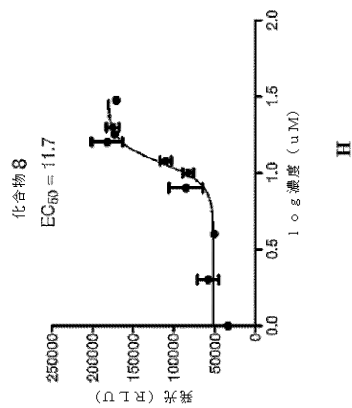
【図 8 - 1】



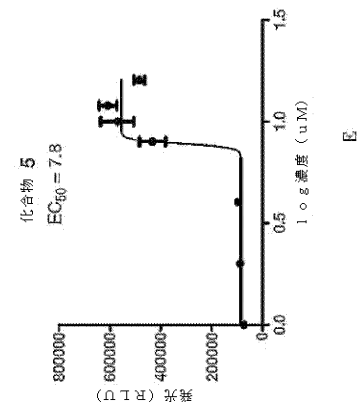
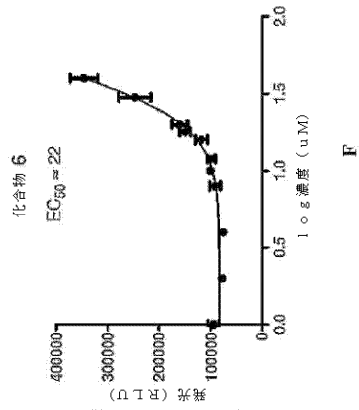
【図 8 - 2】



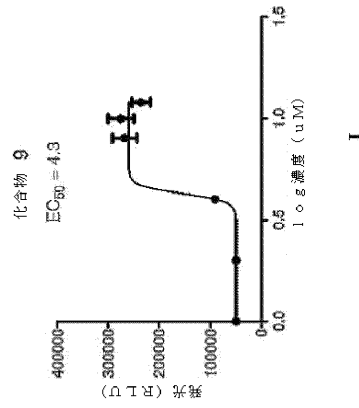
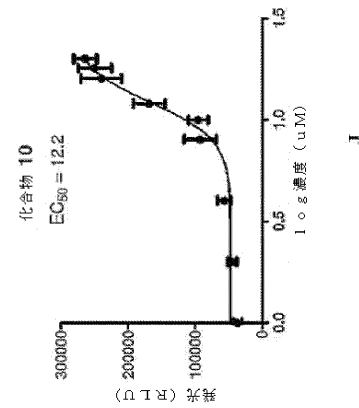
【図 8 - 4】



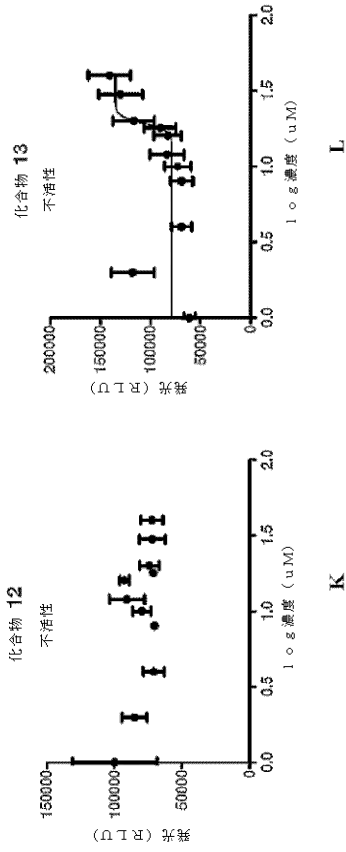
【図 8 - 3】



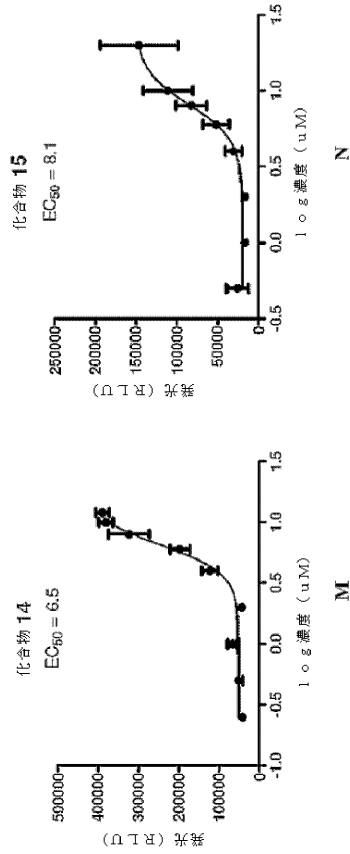
【図 8 - 5】



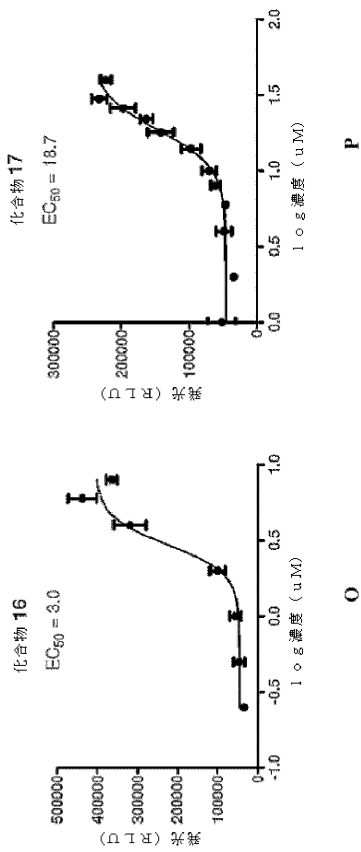
【図 8 - 6】



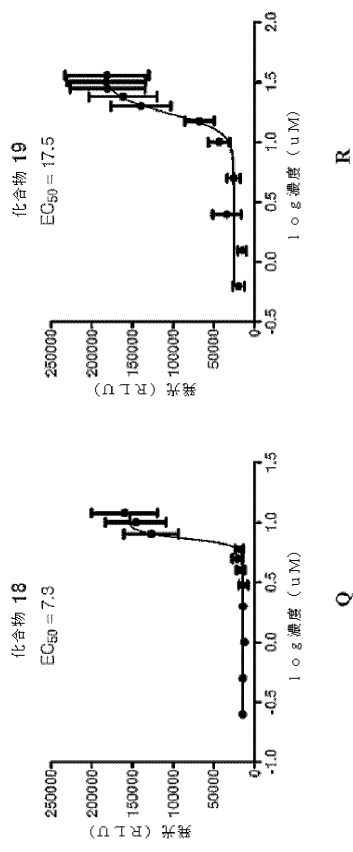
【図 8 - 7】



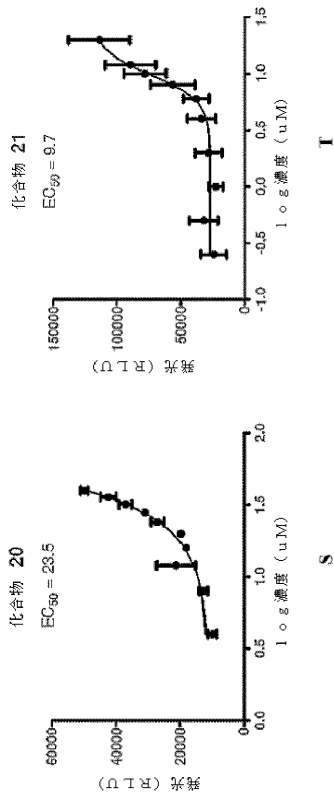
【図 8 - 8】



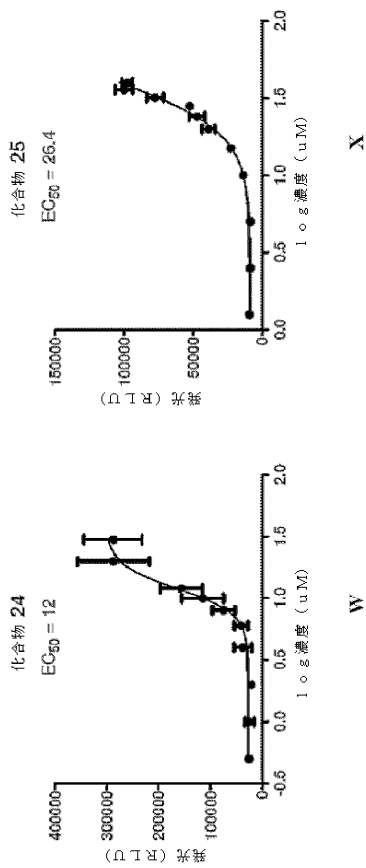
【図 8 - 9】



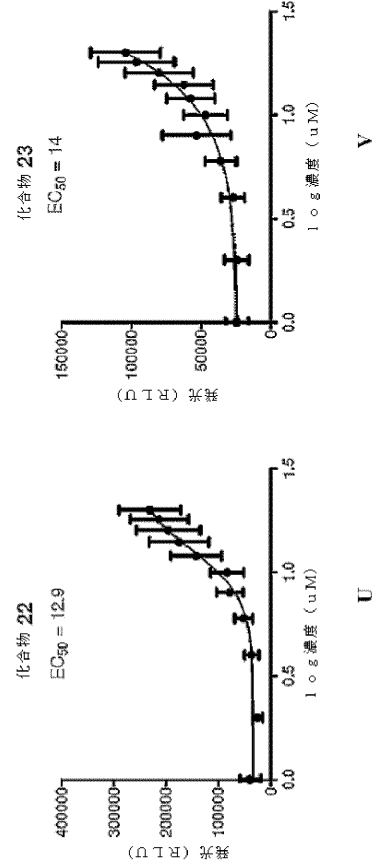
【図 8 - 10】



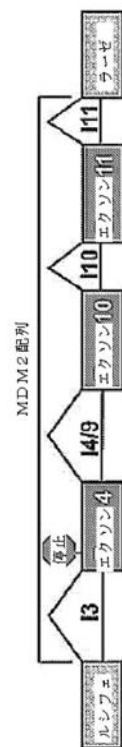
【図 8 - 12】



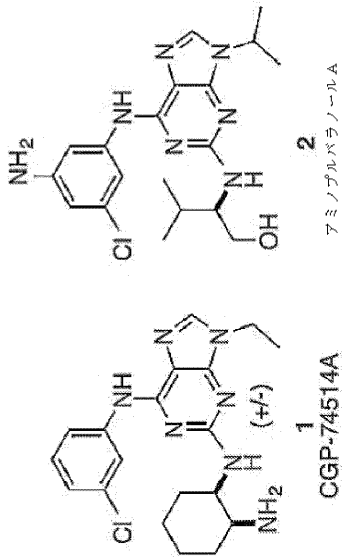
【図 8 - 11】



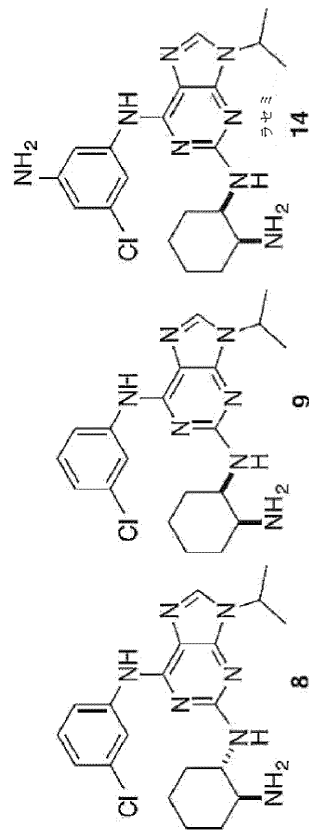
【図 9】



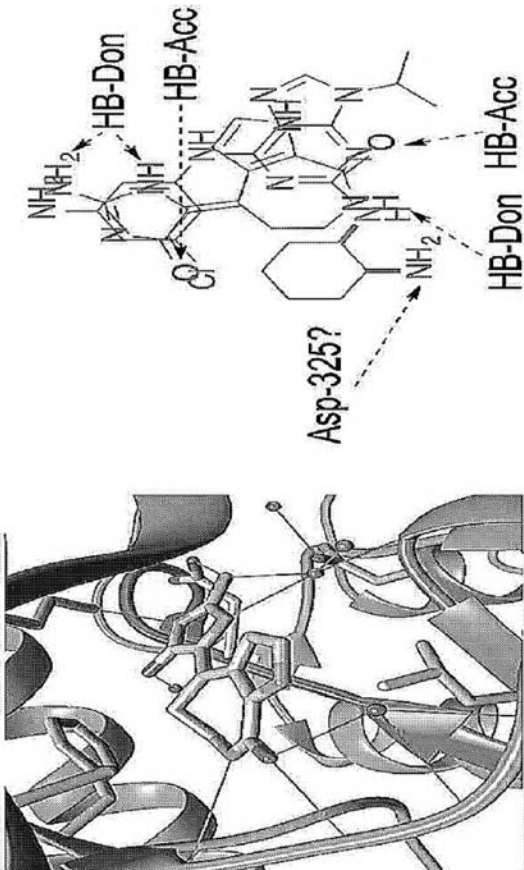
【図10】



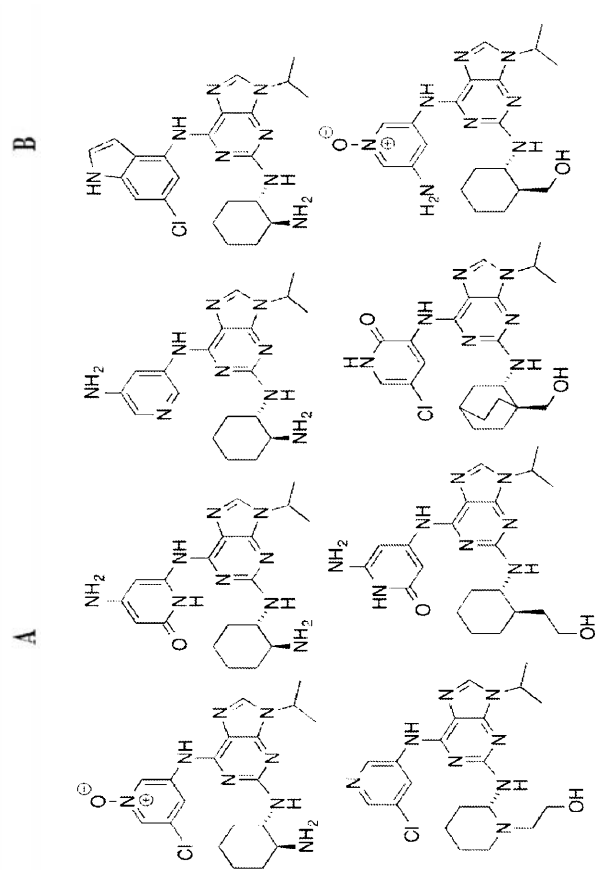
【図11】



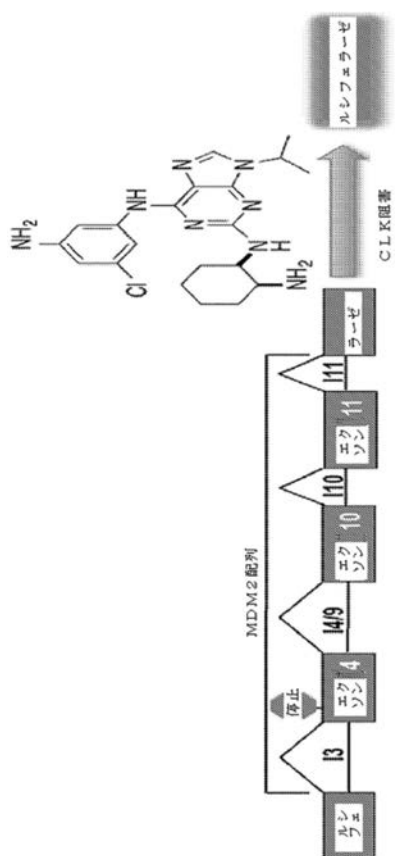
【図12】



【図13】



【 図 1 4 】



【 配 列 表 】

2019533652000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/54442

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed:
☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter. 1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter. 1(a)).
☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter. 1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/54442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/437, C07D 519/00, A61K 31/52 (2017.01) CPC - A61K 45/06, A61K 31/437, C07D 487/04, A61K 31/506		
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.
Y	✓ CHANG et al. Synthesis and application of functionally diverse 2,6,9-trisubstituted purine libraries as CDK inhibitors in Chemistry and Biology, 1999, Vol. 6, pp. 361-375. abstract; pg 368, Figure 11; pg 370, Col 1, para 1 to Col 2, para 2, Table 1	1-20
Y	✓ KELSO et al. Cyclin-Dependent Kinase 7 Controls mRNA Synthesis by Affecting Stability of Preinitiation Complexes, Leading to Altered Gene Expression, Cell Cycle Progression, and Survival of Tumor Cells In Molecular and Cellular Biology, 2014, Vol. 34, pp. 3675-3688. pg 3675, Col 2, para 2; pg 3677, Figure 1	1-20
Y	US 2015/0164933 A1 (CYCLACEL LIMITED) 18 June 2015 (18.06.2015) para [0005];[0008];[0030];[0032];[0098];[0099];[0103];[0104];[0119];[0125];[0133]	4-11
Y	✓ DELEHOUZE et al. CDK/CK1 inhibitors roscovtine and CR8 downregulate amplified MYCN in neuroblastoma cells in Oncogene, 2014, Vol. 33, pp. 5675-5687. pg 5677, Col 2, para 2, Table 2; pg 5679, Table 3	13
Y	WO 2013/144532 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 03 October 2013 (03.10.2013) Entire Document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "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 "I" 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
07 DECEMBER 2017		26 DEC 2017
Name and mailing address of the ISA/US		Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Lee W. Young
		PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02		
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N	9/99		

(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,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

2 . B r i j

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74)代理人 100162422

弁理士 志村 将

(72)発明者 ウェブ トーマス アール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 4 3 マウンテン ヴュー ピーコック アベニュー
1 8 8 6

(72)発明者 パク ジェヒョン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 7 サニーヴェイル サウス バーナード アベ
ニュー 9 4 5

(72)発明者 ラジセッティ チャンドライアー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 0 1 4 クパチーノ パーク サークル ウェスト 1
0 1 9 5 # 4

F ターム(参考) 4B063 QA20 QQ08 QQ61 QR77

4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 NA14 ZA33 ZA51 ZA96 ZB26 ZB27

ZC20 ZC80