

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6692798号
(P6692798)

(45) 発行日 令和2年5月13日 (2020.5.13)

(24) 登録日 令和2年4月17日 (2020.4.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 498/18 (2006.01)
C 1 2 N 9/99 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 498/18 C S P
 C 1 2 N 9/99 Z N A
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 38 (全 190 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-513748 (P2017-513748)
 (86) (22) 出願日 平成27年9月11日 (2015.9.11)
 (65) 公表番号 特表2017-531624 (P2017-531624A)
 (43) 公表日 平成29年10月26日 (2017.10.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/049693
 (87) 国際公開番号 W02016/040806
 (87) 国際公開日 平成28年3月17日 (2016.3.17)
 審査請求日 平成30年9月11日 (2018.9.11)
 (31) 優先権主張番号 62/049,186
 (32) 優先日 平成26年9月11日 (2014.9.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 303022617
 ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシ
 ティ・オブ・カリフォルニア
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9460
 7-5200オークランド・トエルフスフ
 ロア・フランクリンストリート1111
 110001173
 (74) 代理人 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ショカット、ケバン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・941
 21、サン・フランシスコ、サーティフ
 イフス・アベニュー・783
 (72) 発明者 岡庭 正格
 神奈川県藤沢市村岡東4丁目22-7 1
 02

最終頁に続く

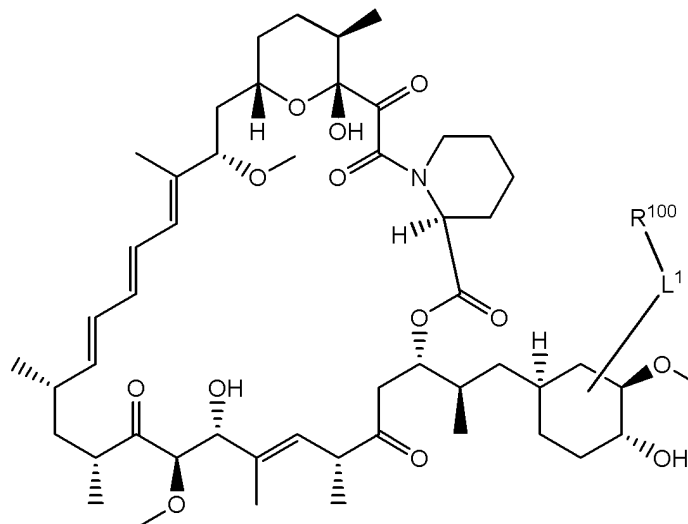
(54) 【発明の名称】 mTORC1阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式を有する化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化1】



10

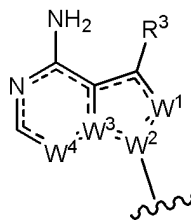
(式中、

20

L^1 は、二価のリンカーであり、

R^{100} は、

【化 2】



10

であるか、または、INK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin1、Torin2、WYE687、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349もしくはPKI-587の一価の形態であり、

W^1 は、Nまたは CR^{11} であり、

W^2 はNでありかつ W^3 はCであるか、または、 W^2 はCでありかつ W^3 はNであり、

W^4 は、Nまたは CR^{12} であり、

R^3 は、置換もしくは無置換の縮合環ヘテロアリールであり、並びに

R^{11} 及び R^{12} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC=(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである)。

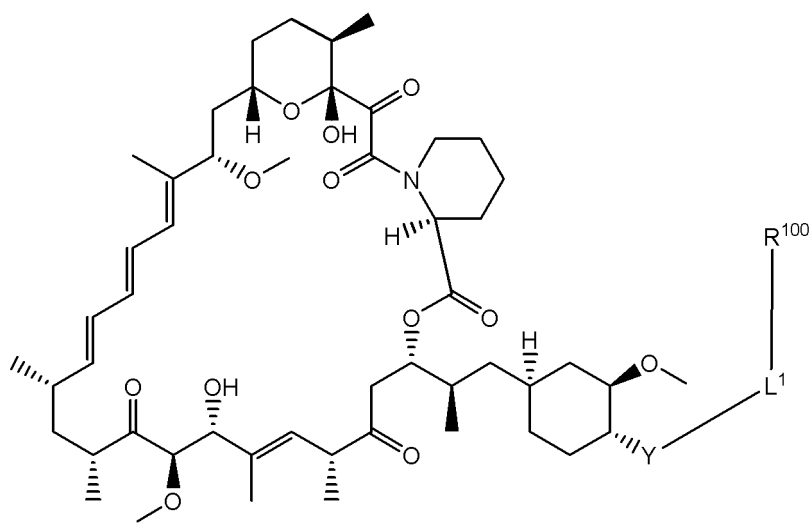
20

【請求項 2】

以下の式を有する化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化 3】

30



(Ia)

40

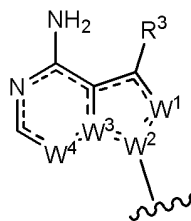
(式中、

Yは、Oまたは NR^{13} であり、

L^1 は、二価のリンカーであり、

R^{100} は、

【化 4】



であるか、または、INK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin1、Torin2、WYE687、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349もしくはPKI-587の一価の形態であり、

W^1 は、Nまたは CR^{11} であり、

W^2 はNでありかつ W^3 はCであるか、または、 W^2 はCでありかつ W^3 はNであり、

W^4 は、Nまたは CR^{12} であり、

R^3 は、置換もしくは無置換の縮合環ヘテロアリールであり、並びに

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC=(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである)。

【請求項3】

R^{11} が独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{50} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{50} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{51} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{51} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{52} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{52} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{52} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{52} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{52} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{52} —置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{12} が独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{53} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{53} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{53} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{53} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 10
 SO_2H 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{54} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{54} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{54} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{54} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 20
 SO_2H 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{55} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{55} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{55} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、及び

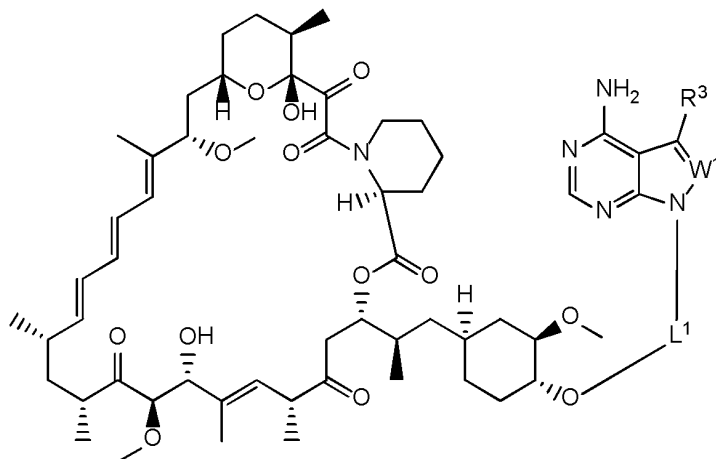
R^{52} 及び R^{53} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 30
 SO_2H 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリールまたは無置換のヘテロアリールである、

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

以下の式を有する、請求項2に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化5】



(I)

(式中、 W^1 は、NまたはCHである)。

10

20

30

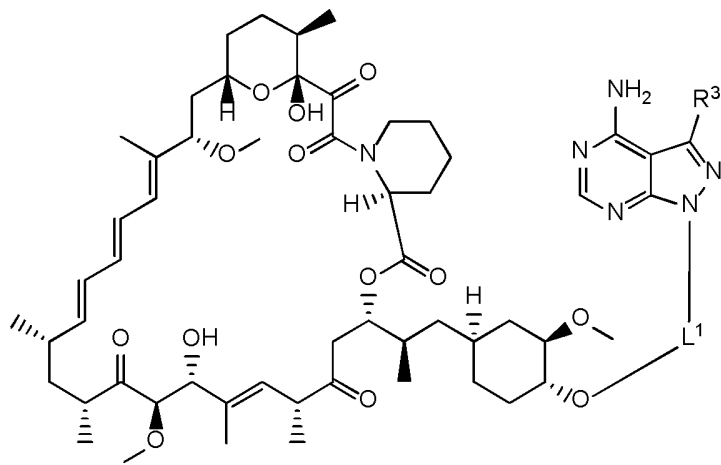
40

50

【請求項 5】

以下の式を有する、請求項 2 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【化 6】



10

【請求項 6】

R^3 が、置換ベンゾオキサゾリル、置換インドリル、置換ベンゾオキサジアゾリル、置換ベンゾジオキサソリル、置換ベンゾジオキサニル、置換チアナフサニル、置換ピロロピリジニル、置換インダゾリル、置換キノリニル、置換キノキサリニル、置換ピリドピラジニル、置換キナゾリノニル、置換ベンゾイソオキサゾリル、置換イミダゾピリジニル、置換ベンゾフラニル、置換ベンゾチオフェニル、置換フリルチエニル、置換ベンゾチアゾリル、置換プリニル、置換ベンズイミダゾリル、置換イソキノリル、置換ベンゾチアジアゾリル、置換ピラゾロピリミジニル、置換ピロロピリミジニル、置換ベンゾトリアゾリルまたは置換キノリルである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R^3 が、 R^{20} - 置換もしくは無置換の縮合環ヘテロアリールであり、

R^{20} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{21} - 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{21} - 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

30

R^{21} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{22} - 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{22} - 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{22} - 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{22} - 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{22} - 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{22} - 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、並びに

40

R^{22} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリールまたは無置換のヘテロアリールである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 8】

R^3 が、 R^{20} －置換ベンゾオキサゾリル、 R^{20} －置換インドリル、 R^{20} －置換ベンゾオキサジアゾリル、 R^{20} －置換ベンゾジオキサソリル、 R^{20} －置換ベンゾジオキサニル、 R^{20} －置換チアナフサニル、 R^{20} －置換ピロロピリジニル、 R^{20} －置換インダゾリル、 R^{20} －置換キノリニル、 R^{20} －置換キノキサリニル、 R^{20} －置換ピリドピラジニル、 R^{20} －置換キナゾリノニル、 R^{20} －置換ベンゾイソオキサゾリル、 R^{20} －置換イミダゾピリジニル、 R^{20} －置換ベンゾフラニル、 R^{20} －置換ベンゾチオフェニル、 R^{20} －置換フリルチエニル、 R^{20} －置換ベンゾチアゾリル、 R^{20} －置換プリニル、 R^{20} －置換ベンズイミダゾリル、 R^{20} －置換イソキノリル、 R^{20} －置換ベンゾチアジアゾリル、 R^{20} －置換ピラゾロピリミジニル、 R^{20} －置換ピロロピリミジニル、 R^{20} －置換ベンゾトリアゾリルまたは R^{20} －置換キノリルである、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

L^1 が、 $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、

L^2 が、前記一価のラパマイシンまたは前記一価のラパマイシン類似体に直接的に結合し、

L^2 が、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり；

20

L^3 が、結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり；

L^4 が、結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、及び

L^5 が、結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 10】

L^2 が、置換または無置換の 3～8 員ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、置換または無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンであり、

L^4 が、置換または無置換の 2～32 員ヘテロアルキレンであり、及び

L^5 が、置換または無置換の 2～32 員ヘテロアルキレンである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

L^2 が、置換または無置換の 3～8 員ヘテロアルキレンであり、

40

L^3 が、置換または無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンであり、及び

$L^4 - L^5$ が、6～36 員の置換ヘテロアルキレンである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

L^2 が置換または無置換の 3～8 員ヘテロアルキレンであり、

L^3 が置換または無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンであり、

L^4 が置換または無置換の 2～12 員ヘテロアルキレンであり、及び

L^5 が置換または無置換の 2～12 員ヘテロアルキレンである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 13】

各アルキレンが、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、

50

各ヘテロアルキレンが、2～20員ヘテロアルキレンであり、
 各シクロアルキレンが、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、
 各ヘテロシクロアルキレンが、3～8員ヘテロシクロアルキレンであり、
 各アリーレンが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び
 各ヘテロアリーレンが、5～10員ヘテロアリーレンである、

請求項9に記載の化合物。

【請求項14】

各アルキレンが、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、
 各ヘテロアルキレンが、2～8員ヘテロアルキレンであり、
 各シクロアルキレンが、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、
 各ヘテロシクロアルキレンが、3～7員ヘテロシクロアルキレンであり、
 各アリーレンが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び
 各ヘテロアリーレンが、5～9員ヘテロアリーレンである、

請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

L^1 が、 $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、

L^2 が、前記一価のラパマイシンまたは前記一価のラパマイシン類似体に直接的に結合し、

L^2 が結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{2,6}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のアルキレン、 $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のアリーレンまたは $R^{2,6}$ -置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、

$R^{2,6}$ が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{2,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

$R^{2,7}$ が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{2,8}$ -置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

L^3 が結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{2,9}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のアルキレン、 $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のアリーレンまたは $R^{2,9}$ -置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、

$R^{2,9}$ が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$

10

20

30

40

50

$R^{3\ 0}$ が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{3\ 1}$ －置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

R^{3,6}が独立に、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-N

HNH_2 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のアルキル、 $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のアリールまたは $\text{R}^{3,7}$ -置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

$\text{R}^{2,8}$ 、 $\text{R}^{3,1}$ 、 $\text{R}^{3,4}$ 及び $\text{R}^{3,7}$ が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリールまたは無置換のヘテロアリールである、

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

L^2 が、 $\text{R}^{2,6}$ -置換または無置換の2～8員ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、 $\text{R}^{2,9}$ -置換または無置換の5～10員ヘテロアリーレンであり、

L^4 が、 $\text{R}^{3,2}$ -置換または無置換の2～20員ヘテロアルキレンであり、及び

L^5 が、 $\text{R}^{3,5}$ -置換または無置換の2～20員ヘテロアルキレンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

L^2 が、 $\text{R}^{2,6}$ -置換または無置換の2～8員ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、 $\text{R}^{2,9}$ -置換または無置換の5～10員ヘテロアリーレンであり、

L^4 が、 $\text{R}^{3,2}$ -置換または無置換の2～15員ヘテロアルキレンであり、及び

L^5 が、 $\text{R}^{3,5}$ -置換または無置換の2～15員ヘテロアルキレンである、請求項15に記載の化合物。

【請求項18】

各アルキレンが、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキレンであり、

各ヘテロアルキレンが、2～20員ヘテロアルキレンであり、

各シクロアルキレンが、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキレンであり、

各ヘテロシクロアルキレンが、3～8員ヘテロシクロアルキレンであり、

各アリーレンが、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリーレンであり、及び

各ヘテロアリーレンが、5～10員ヘテロアリーレンである、

請求項15に記載の化合物。

【請求項19】

各アルキレンが、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキレンであり、

各ヘテロアルキレンが、2～8員ヘテロアルキレンであり、

各シクロアルキレンが、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキレンであり、

各ヘテロシクロアルキレンが、3～7員ヘテロシクロアルキレンであり、

各アリーレンが、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリーレンであり、及び

各ヘテロアリーレンが、5～9員ヘテロアリーレンである、

請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

L^1 が、 $\text{L}^2-\text{L}^3-\text{L}^4-\text{L}^5$ であり、

L^2 が、少なくとも1つのNHまたはOを含む2～8員ヘテロアルキレンであり、

L^3 が、5～10員ヘテロアリーレンであり、

L^4 が、 $-\text{[(CH}_2\text{)}_{b11}\text{O]}_{b12}-$ であり、

L^5 が、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{b10}$ であり、

$b10$ が、1～6の整数であり、

$b11$ が、1～3の整数であり、及び

10

20

30

40

50

b 1 2 が、1～8の整数である、
請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

L^1 が、 $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、

L^2 が、 $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、

L^3 が、トリアゾリレンであり、

L^4 が、 $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、

L^5 が、 $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_4$ であり、及び

b が、4～8の整数である、

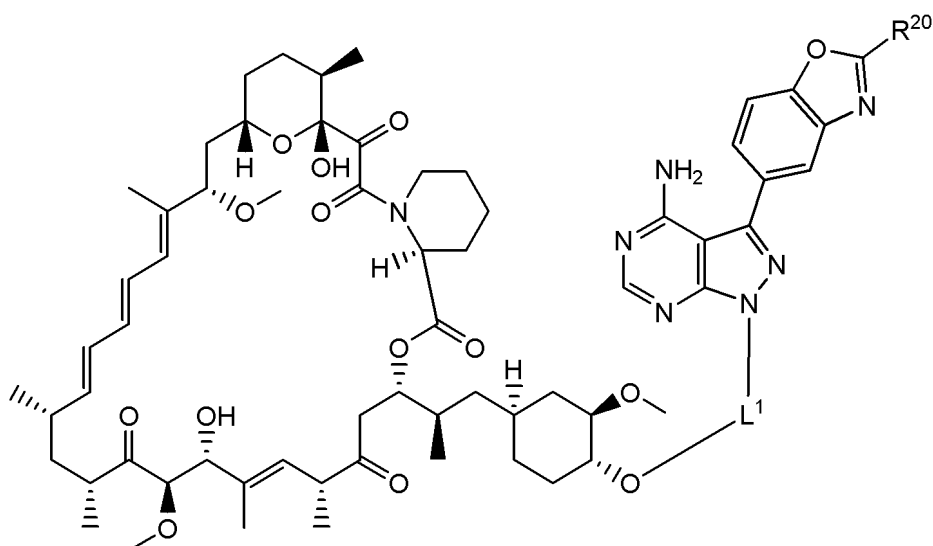
請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項22】

以下の式を有する、請求項2～21のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化7】



20

30

(式中、

R^{20} が独立に、 $-NH_2$ 、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{21} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{21} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{21} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{21} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{21} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{21} 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

R^{21} が独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{22} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{22} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{22} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{22} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{22} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{22} 置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、

40

R^{22} が独立に、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、

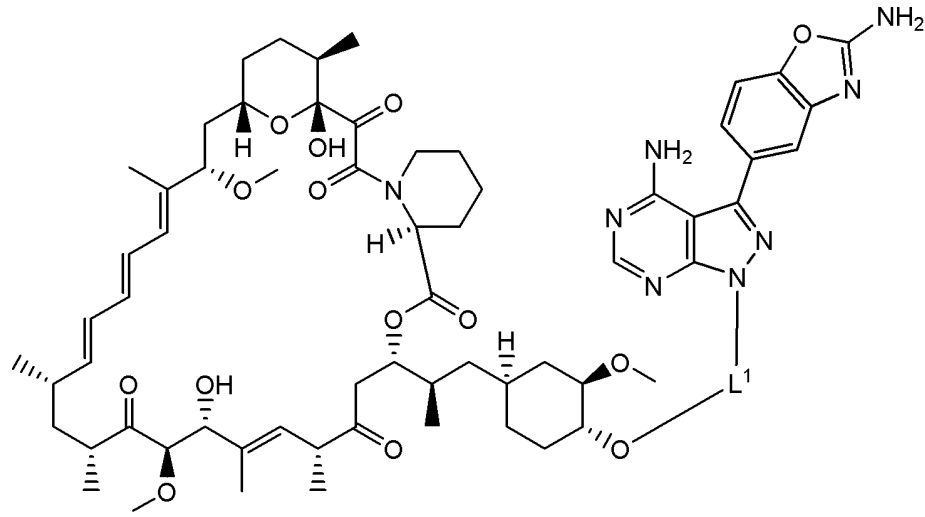
50

—NHSO₂H、—NHC(=O)H、—NHC(O)—OH、—NHOH、—OCF₃、—OCHF₂、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリールまたは無置換のヘテロアリールである)。

【請求項 23】

以下の式を有する、請求項 2 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化 8】



【請求項 24】

各アルキルが、C₁～C₂₀ アルキルであり、
 各ヘテロアルキルが、2～20 員ヘテロアルキルであり、
 各シクロアルキルが、C₃～C₈ シクロアルキルであり、
 各ヘテロシクロアルキルが、3～8 員ヘテロシクロアルキルであり、
 各アリールが、C₆～C₁₀ アリールであり、及び
 各ヘテロアリールが、5～10 員ヘテロアリールである、
 請求項 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物。

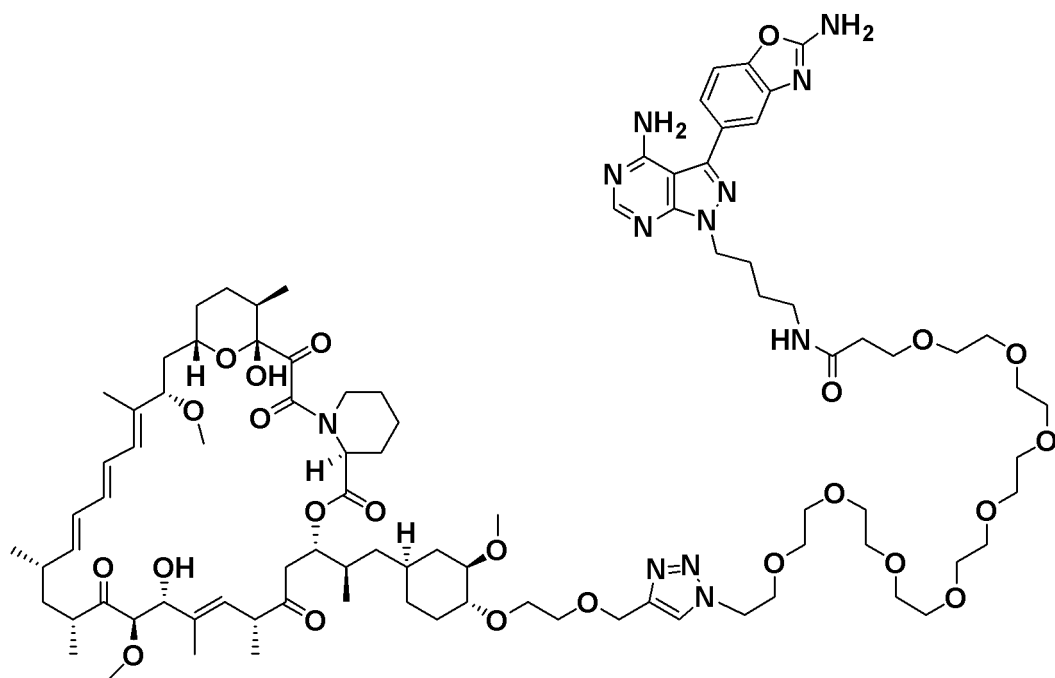
【請求項 25】

各アルキルが、C₁～C₈ アルキルであり、
 各ヘテロアルキルが、2～8 員ヘテロアルキルであり、
 各シクロアルキルが、C₃～C₇ シクロアルキルであり、
 各ヘテロシクロアルキルが、3～7 員ヘテロシクロアルキルであり、
 各アリールが、C₆～C₁₀ アリールであり、及び
 各ヘテロアリールが、5～9 員ヘテロアリールである、
 請求項 1 ～ 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

以下の式を有する、請求項 2 に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化 9】



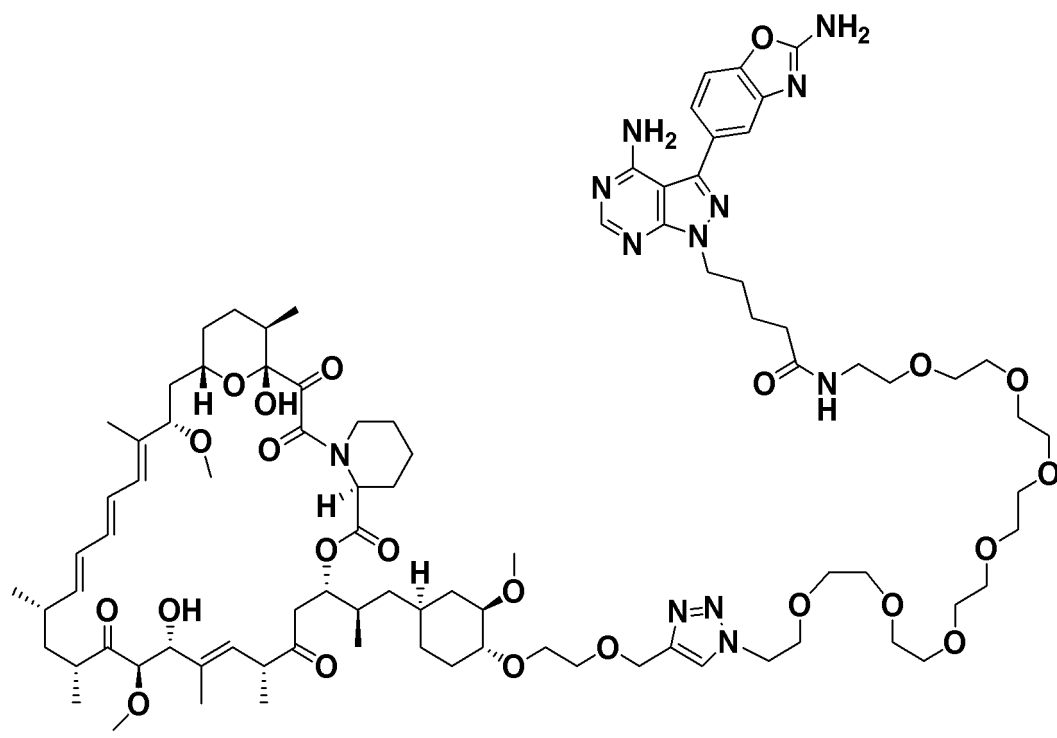
10

20

【請求項 27】

以下の式を有する、請求項2に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩：

【化 10】



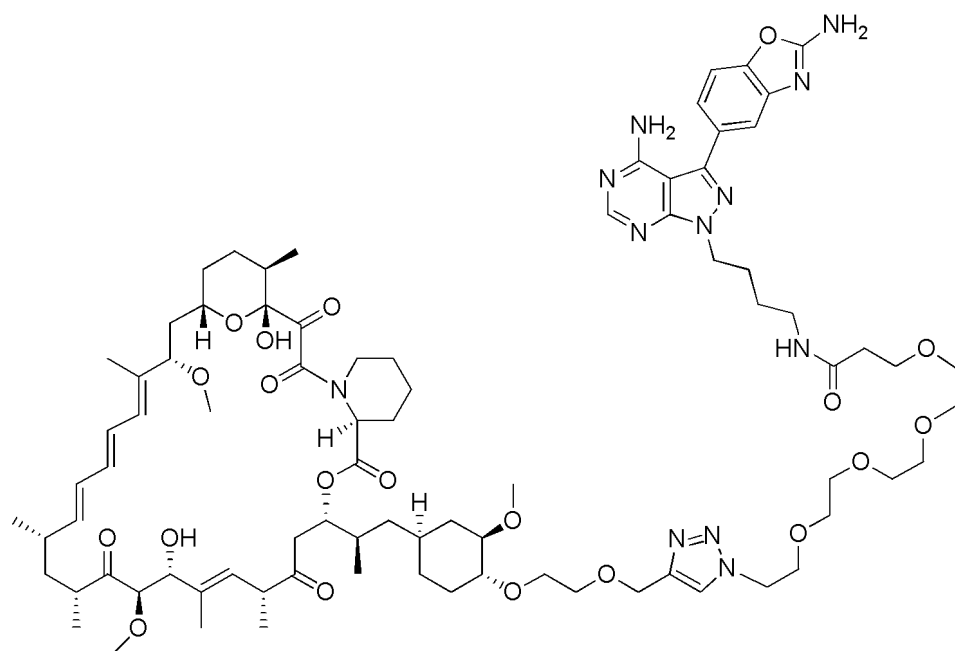
30

40

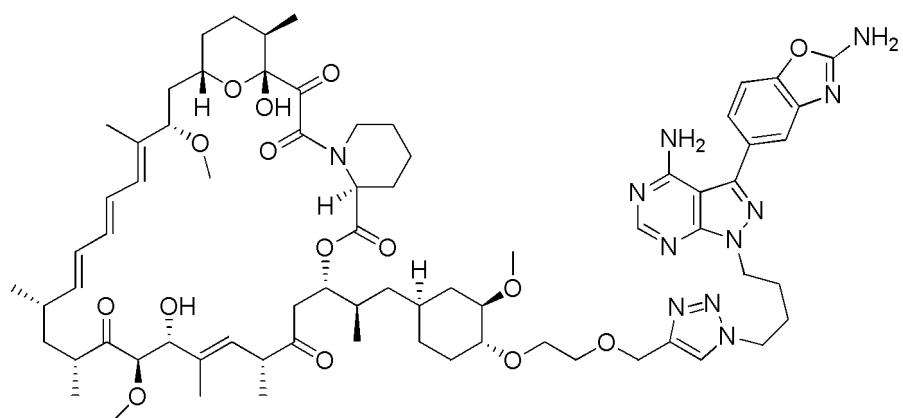
【請求項 28】

以下の式：

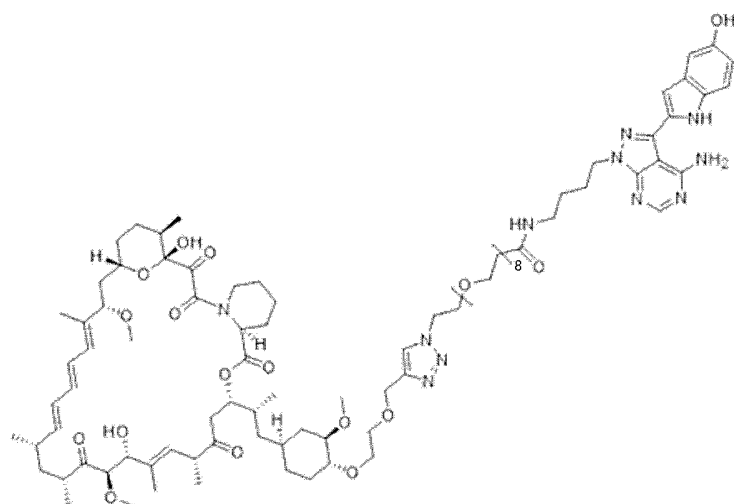
【化 1 1】



10

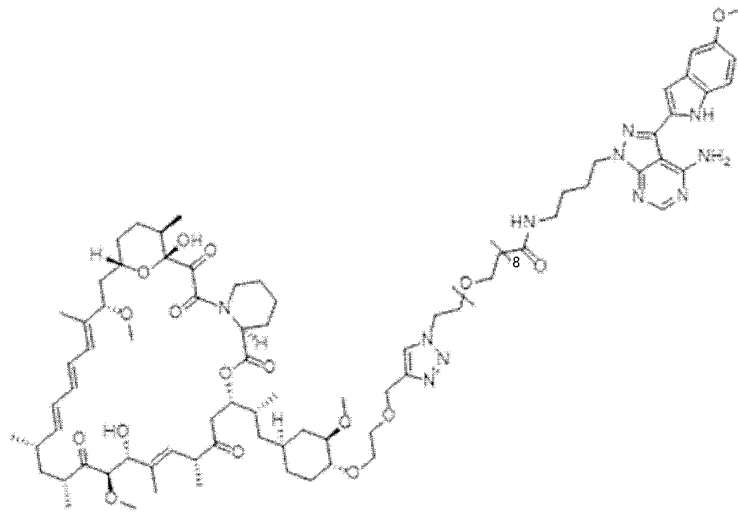


20



40

、または



10

を有する、請求項2に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩。

【請求項 29】

前記化合物がmTORC1特異的阻害剤である、請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

医薬的に許容可能な賦形剤及び請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 31】

患者においてmTORC1の活性を阻害するのに使用するための請求項30に記載の医薬組成物であって、前記使用が有効量の前記医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 32】

前記化合物が、TORC2の活性レベルの阻害の少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、1000、10000または100000倍、mTORC1の活性レベルを阻害する、請求項31に記載の医薬組成物。

30

【請求項 33】

異常なmTORC1活性と関連する疾患を治療することを、そうした治療を必要としている患者において行うのに使用するための請求項30に記載の医薬組成物であって、前記使用が治療有効量の前記医薬組成物を前記患者に投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 34】

前記疾患が癌である、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

対象において疾患を治療するのに使用するための請求項30に記載の医薬組成物であって、前記使用が前記医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記疾患が、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、真菌感染症、移植拒絶反応、加齢、狭窄症、新生内膜増殖、心血管疾患または多発性嚢胞疾患である、前記医薬組成物。

40

【請求項 36】

前記狭窄症が再狭窄症である、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

前記多発性嚢胞疾患が多発性嚢胞腎疾患である、請求項35に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記投与が薬物溶出ステントを介する、請求項35に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年9月11日に出願された米国特許仮出願第62,049,186号の利益を主張し、その内容は、すべての目的のためにその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

ASCIIテキストファイルとして提出される、「配列表」、表、またはコンピュータプログラムリストの付属資料への参照

2015年9月7日に作成された、40,375バイト、IBM-PC、MS-Windowsオペレーティングシステムマシンフォーマットの、ファイル48536-551001WO-ST25.TXTに書かれた配列表は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0003】

ラパマイシン(mTOR)の哺乳類の標的は、脂質キナーゼのホスホイノシチド3キナーゼ(PI3K)ファミリーに関係するセリンスレオニンキナーゼである。mTORは2つの複合体、すなわちmTORC1^{1,2}及びmTORC2^{3,4}で存在し、これらの複合体は、差次的に調節され、異なる基質特異性を有し、ラパマイシンへの感受性が異なる。mTORC1は、増殖因子受容体からのシグナルを細胞の栄養状態と統合し、且つキャップ結合タンパク質及び癌遺伝子eIF4E⁵などの重要な翻訳成分の活性を調節することによって、キャップ依存性mRNA翻訳のレベルを制御する。

20

【0004】

最近、mTORシグナリングはますます詳細に解読されている。mTOR阻害剤の異なる薬理学が特に情報価値があった。最初に報告されたmTOR阻害剤であるラパマイシンは、現在、不完全なmTORC1阻害剤であると理解されている⁶。ラパマイシンは、FK506結合タンパク質12(FKBP12)と協力してmTORキナーゼのFK506ラパマイシン結合(FRB)ドメインへ結合することを介する、選択的mTORC1阻害剤である。mTORのFRBドメインは、mTORC1複合体中ではアクセスしやすいが、mTORC2複合体中ではアクセスしにくい。興味深いことに、ラパマイシン処理による、mTORC1の下流の基質に対する阻害活性の効力は、mTORC1の基質の間でまちまちであることが知られている。例えば、ラパマイシンは、S6Kのリン酸化、及びリボソームの生合成を制御する下流のリボソームタンパク質S6のリン酸化を強く阻害する。その一方で、ラパマイシンは、キャップ依存性翻訳の開始を制御するeIF4Eの主要な調節因子である4E-BP1のリン酸化に対して、部分的な阻害活性しかを示さない。その結果、より完全なmTORC1シグナリング阻害剤に、関心が持たれている⁷。

30

【0005】

最近、第2のクラスの、mTORキナーゼの「ATP部位」阻害剤が報告された^{6,8}。そのような阻害剤は、いくつかの名称(トルキニブ(Torkinib)⁶、Torin⁸、asTORi⁹など)で呼ばれている。このクラスのmTOR阻害剤は、asTORi(ATP部位TOR阻害剤)と呼ばれる。これらの分子は、mTORキナーゼの活性部位(したがって、mTOR阻害剤の活性部位でもある)において、キナーゼ反応の基質であるATPと競合する。その結果、これらの分子は、より広い範囲の基質に対する下流のリン酸化を阻害する¹⁰。asTORiは、ラパマイシンによって阻害されないmTORC2も阻害し、これは、前者が、mTORC2を結合及び阻害するのにFRBドメインを必要としないからである。化合物INK128(現在、MLN0128と呼ばれる)は、PP242と関連しており^{6,11}、多数の抗癌第I相及び第II相臨床試験にある。MLN0128は、4E-BP1のリン酸化をブロックする効果がある。

40

【0006】

asTORiは4E-BP1のリン酸化をブロックする効果があり得るが、これらの薬

50

剤はmTORC2も阻害する可能性があり、これは、Akt S473のリン酸化の結果、Aktの活性化をブロックする。4EBP1-P及びAkt-Pへのこの二重作用は、より広範な作用剤をもたらす。例えば、臨床試験におけるMLN0128の用量制限毒性は、グレード3以上の高血糖である^{1,2}。

【0007】

とりわけmTORC1阻害剤が本明細書に開示され、それによって、当技術分野におけるこれら及び他の問題への解決策を提供する。

【発明の概要】

【0008】

一態様では、一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に共有結合した、一価の活性部位mTOR阻害剤を含む化合物が提供される。

10

【0009】

別の態様では、（例えば、一態様、実施形態、実施例、図、表または特許請求の範囲における）実施形態を含めた本明細書に記載の医薬的に許容可能な賦形剤及び化合物または医薬的に許容可能なその塩を含む医薬組成物が提供される。

【0010】

一態様では、異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患を、そうした治療を必要としている対象において治療する方法が提供される。

【0011】

別の態様では、mTORC1活性関連疾患を、そうした治療を必要としている対象において治療する方法が提供され、この方法は、実施形態（例えば、特許請求の範囲、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を投与することを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】エキスピボにおいてPP242（2.5 μ M）で処理してから24時間後の生存AKT^T及びAKT^T；4EBP1^M腫瘍細胞の、（ビヒクル対照に対する）倍数変化を示すヒストグラム（n=3）（* p<0.001；n.s.：統計的有意性なし）である。平均±標準誤差としてデータを示す。処理：左側のビン：DMSO；中央及び右側のビン：PP242。

30

【図2A】設計概念を示す図である。PP242を伴うmTOR触媒ドメインの共結晶構造（mTORにおいてMLN0128は結晶化されていないが、PP242がMLN0128のプロトタイプであったので、これをモデルとして扱った）とラパマイシンを伴うmTOR FRBDドメインとのオーバーラップモデリングを示す。点線は、PP242のイソプロピル基とラパマイシンのC40-ヒドロキシ基の間の距離を示す。

【図2B】設計概念を示す図である。asTORiとコンジュゲートしたラパマイシン誘導体の一般構造を示す。

【図3A】mTORシグナリング阻害のモデルを示す図である。ラパログ及びmTOR触媒阻害剤（asTORi）などの既知の阻害剤を示す。

【図3B】mTORシグナリング阻害のモデルを示す図である。asTORiとコンジュゲートした新規なラパマイシン誘導体を示す。

40

【図4A】設計概念を示す図である。活性部位阻害剤PP242（4JT5）を有するmTOR触媒ドメインの共結晶構造とmTOR FRBDドメイン／ラパマイシン／FKBP12（1FAP）とのオーバーラップモデリングを示す。数を伴う点線は、PP242のイソプロピル基とラパマイシンのC40-ヒドロキシ基の間の距離（Å）を示す。

【図4B】設計概念を示す図である。様々なクロスリンカー（L=メチレン）長の化合物の化合物設計及び位置エネルギーのコンピューター計算を示す。

【図5A】M-1115、ラパマイシン、M-1071、M-1111及びMLN0128の組み合わせで処理したSNU-449細胞の細胞生存率アッセイを示す図である。凡例：M-1115（四角）；ラパマイシン（丸）；M-1071（三角）；M-1111

50

(四角) ; MLN0128 (丸)。

【図5B】MLN0128、M-1071またはラパマイシン+MLN0128の組み合わせで処理したSNU-449細胞の細胞生存率アッセイを示す図である。凡例：MLN0128 (丸) ; MLN0128+ラパマイシン (1:1) (丸) ; M-1071 (三角)。

【図6A】M-1115、ラパマイシン、M-1071、M-1111及びMLN0128で処理した786-O細胞の細胞生存率アッセイを示す図である。凡例：M-1115 (四角) ; ラパマイシン (丸) ; M-1071 (三角) ; M-1111 (四角) ; MLN0128 (丸)。

【図6B】M-1115、ラパマイシン、M-1071、M-1111及びMLN0128で処理したHCT-15細胞の細胞生存率アッセイを示す図である。凡例：ラパマイシン (丸) ; M-1115 (四角) ; M-1071 (三角) ; M-1111 (四角) ; MLN0128 (丸)。

【図7】HCT-15細胞における、(左) M-1071、(中央) M-1111及び(右) M-1115についてのTORC1及びTORC2のアウトプットに対する用量依存的効果を示す図である。

【図8A】SNU-449細胞における、MLN0128、ラパマイシン、M-1071、M-1111及びM-1115についてのTORC1及びTORC2のアウトプットに対する用量依存的効果を示す図である。

【図8B】SNU-449細胞における、MLN0128 (用量)、M-1071 (用量) 及びラパマイシン (用量) の時間依存的なシグナリング効果を示す図である。

【図9】単一または複数日投薬後の786-O腫瘍担持マウスに対するM-1071のインビボでの効果を示す図である。

【図10】マウスにおける薬物処理後の平均血中グルコースレベル (n=3) を示す図である。凡例：M-1071 1mg/kg (点線中の三角) ; M-1071 3mg/kg (破線中の丸) ; M-1071 5mg/kg (実線中の四角) ; ラパマイシン 5mg/kg (実線中のばつ印) ; MLN0128 1mg/kg (点線中の三角) ; MLN0128 3mg/kg (破線中の丸) ; MLN0128 5mg/kg (実線中の四角) ; ビヒクル (実線中の菱形)。

【図11】SNU-449細胞における、(左) M-1071、(中央) MLN0128 及び(右) ラパマイシンに関するウォッシュアウト後の時間でのTORC1及びTORC2のアウトプットを示す図である。

【図12】アロステリックな阻害剤、すなわちラパマイシンをASi、すなわちMLN-0128と結合しているRapalink阻害剤のM1071を示す化学図である。化合物E1035及びE1010は、示されるように、それぞれ、ラパマイシンを既知のASi、すなわちPP242及びPP242誘導体のMEO-PP242と結合した。

【図13A】MCF-7細胞をE1035及びM1071で4時間処理してから採取したことを示す図である。細胞を溶解し、指定のタンパク質についてプロットした。M1071は、mTORC1とmTORC2の阻害の間に最も狭い濃度範囲を有する。E1035に関しては、mTORC1とmTORC2の阻害の間の濃度範囲が拡大する。

【図13B】SNU-449細胞をE1010で3時間処理してから採取したことを示す図である。細胞を溶解し、指定のタンパク質についてプロットした。極端に弱いASiを含むE1010は、mTORC1を部分的に阻害するだけである。

【図14A】786-O細胞を指定の薬物で72時間処理してから細胞生存率を測定したことを示す図である。凡例：E1010 (四角) ; MLN0128 (丸) ; ラパマイシン (三角)。

【図14B】MCF-7細胞を指定の薬物で72時間処理してから細胞生存率を測定したことを示す図である。凡例：E1035 (丸) ; M1071 (四角) ; ラパマイシン (頂点が上の三角) ; PP242 (頂点が下の三角)。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

【0013】

A. 定義

本明細書で使用される略語は、化学及び生物学分野におけるその従来の意味を有する。本明細書に記載される化学構造及び式は、化学分野で知られている化学原子価の標準的な規則に従って構成される。

【0014】

置換基が、左から右に書かれたその従来の化学式によって特定される場合、これは、その構造を右から左に書くことから生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は OCH_2- と等しい。

【0015】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、直鎖状（すなわち、分枝していない）もしくは分枝状の非環状炭素鎖（もしくは炭素）またはそれらの組み合わせを意味し、これは、完全飽和でも一価不飽和でも多価不飽和でもよく、二価基及び多価基を含むことができ、これは、指定された炭素原子数を有する（すなわち、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ は1～10個の炭素を意味する）。飽和炭化水素基の例としては、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体及び異性体などの基が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニルならびにさらに高級の同族体及び異性体が挙げられる。アルコキシは、酸素リンカー（ $-\text{O}-$ ）を介して分子の残部に結合したアルキルである。アルキル部分はアルケニル部分でもよい。アルキル部分はアルキニル部分でもよい。アルキル部分は完全に飽和していてもよい。

【0016】

「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、限定されないが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ によって例示されるような、アルキルに由来する2価の基を意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は1～24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基が本発明では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は短鎖のアルキル基またはアルキレン基であり、一般に、8個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、アルケンに由来する2価の基を意味する。

【0017】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、少なくとも1つの炭素原子ならびにO、N、P、Si及びSから成る群から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含み、窒素及び硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で4級化されていてもよい、安定な直鎖状もしくは分枝状の非環状鎖またはそれらの組み合わせを意味する。ヘテロ原子（複数可）のO、N、P、S及びSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてもよいし、アルキル基が分子の残部に結合している位置に配置されてもよい。例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CN}$ 。2つまたは3つまでのヘテロ原子が連続していてもよく、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などである。ヘテロアルキル部分は、1つのヘテロ原

10

20

30

40

50

子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる2つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる3つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる4つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる5つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる8つまでのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。

【0018】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、限定されないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示されるような、ヘテロアルキルに由来する2価の基を意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が鎖末端のいずれかまたは両方を占有することもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。さらにまた、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基については、連結基の配向は、連結基の式が書かれている方向によって示されない。例えば、式 $-C(O)_2R'-$ は $-C(O)_2R'-$ と $R'C(O)_2-$ の両方を意味する。上記のように、本明細書で使用する場合、ヘテロアルキル基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基、例えば、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 及び/または $-SO_2R'$ を含む。「ヘテロアルキル」が記載され、続いて特定のヘテロアルキル基、例えば $-NR'R''$ などが記載される場合、ヘテロアルキル及び $-NR'R''$ という用語は重複的にも相互排他的でもないことを理解されたい。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確さを加えるために記載される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、特定のヘテロアルキル基、例えば $NR'R''$ などを除外するものとして解釈されるべきでない。

【0019】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それら自体でまたは他の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、それぞれ、非芳香族環状型の「アルキル」及び「ヘテロアルキル」を意味し、ここでは、環または複数の環を構成する炭素は、すべての炭素原子価が非水素原子との結合に関与するため、必ずしも水素に結合する必要がない。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合している位置を占有することができる。シクロアルキルの例としては、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、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、3-ヒドロキシシクロブター3-エニル-1,2, ジオン、1H-1,2,4-トリアゾリル-5(4H)-オン、4H-1,2,4-トリアゾリルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例は、限定されないが、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられる。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する2価の基を意味する。ヘテロシクロアルキル部分は、1つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる2つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる3つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる4つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる5つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。

ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる 8 つまでの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si または P）を含んでいてもよい。

【0020】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それら自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、フッ素原子、塩素原子、ヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」等の用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことが意図される。例えば、「ハロ（C₁～C₄）アルキル」という用語としては、限定はされないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどが挙げられる。

【0021】

「アシル」という用語は、別段の記載がない限り、R が、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである、-C(O)R を意味する。

【0022】

「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、一緒に縮合している（すなわち、縮合環アリール）または共有結合的に連結している単環または多環（好ましくは 1～3 環）であり得る、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも 1 つがアリール環である、一緒に縮合している多環を指す。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも 1 つのヘテロ原子、例えば、N、O または S を含み、窒素及び硫黄原子が任意で酸化され、窒素原子（複数可）が任意で 4 級化される、アリール基（または環）を指す。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環の少なくとも 1 つが芳香族複素環である、一緒に縮合している多環）を含む。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が 5 員を有し、他方の環が 6 員を有し、少なくとも 1 つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している 2 つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が 6 員を有し、他方の環が 6 員を有し、少なくとも 1 つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している 2 つの環を指す。そして、6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が 6 員を有し、他方の環が 5 員を有し、少なくとも 1 つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している 2 つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合することができる。アリール及びヘテロアリール基の非限定例としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル及び 6-キノリルが挙げられる。上記のアリール及びヘテロアリール環系のそれぞれに対する置換基は、以下に記載の許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価の基を意味する。アリール及びヘテロアリール基の非限定例としては、ピリジニル、ピリミジニル、チオフエニル、チエニル、フラニル、インドリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、チアナフタニル、ピロロピリジニル、インダゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ピリドピラジニル、キナゾリノニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、フェニル、ナフチル、ビフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリルチエニル、ピリジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル

10

20

30

40

50

、イソキノリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはキノリルが挙げられる。上記の例は、置換されていてもよいし、無置換でもよく、上記の各ヘテロアリアル例の二価の基は、ヘテロアリーレンの非限定例である。ヘテロアリアル部分は、1つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる2つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる3つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる4つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる5つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。アリアル部分は、単環を有していてもよい。アリアル部分は、任意で異なる2つの環を有していてもよい。アリアル部分は、任意で異なる3つの環を有していてもよい。アリアル部分は、任意で異なる4つの環を有していてもよい。ヘテロアリアル部分は、1つの環を有していてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる2つの環を有していてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる3つの環を有していてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる4つの環を有していてもよい。ヘテロアリアル部分は、任意で異なる5つの環を有していてもよい。

10

【0023】

縮合環ヘテロシクロアルキルアリアルは、ヘテロシクロアルキルと縮合したアリアルである。縮合環ヘテロシクロアルキルヘテロアリアルは、ヘテロシクロアルキルと縮合したヘテロアリアルである。縮合環ヘテロシクロアルキルシクロアルキルは、シクロアルキルと縮合したヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキルヘテロシクロアルキルは、別のヘテロシクロアルキルと縮合したヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキルアリアル、縮合環ヘテロシクロアルキルヘテロアリアル、縮合環ヘテロシクロアルキルシクロアルキルまたは縮合環ヘテロシクロアルキルヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、無置換でもよいし、本明細書に記載の置換基の1つまたは複数で置換されていてもよい。

20

【0024】

本明細書で使用する場合、「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

30

【0025】

本明細書で使用する場合、「アルキルスルホニル」という用語は、式 $-S(O_2)-R'$ （式中、 R' は上記で定義された置換または無置換のアルキル基である）を有する部分を意味する。 R' は、指定された数の炭素を有していてもよい（例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル」）。

【0026】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリアル」及び「ヘテロアリアル」）のそれぞれは、示される基の置換形態及び無置換形態の両方を含む。各タイプの基に関する好ましい置換基を以下に提供する。

40

【0027】

アルキル及びヘテロアルキル基（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルとしばしば呼ばれる基を含める）に対する置換基は、限定されないが、ゼロから $(2m' + 1)$ （式中、 m' はそのような基の総炭素原子数である）に及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、

50

$-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ から選択される様々な基の1つまたは複数であり得る。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 及び R''''' はそれぞれ、好ましくは独立に、水素、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール（例えば、1つから3つのハロゲンで置換されたアリール）、置換もしくは無置換のヘテロアリール、置換もしくは無置換のアルキル、アルコキシ、またはチオアルコキシ基またはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1つを超えるR基を含む場合は、例えば、R基のそれぞれは独立に選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 及び R''''' 基も、これらの基のうちの1つより多くが存在する場合は、同様である。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合する場合は、これらは窒素原子と結合して、4、5、6または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ としては、限定はされないが、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが挙げられる。置換基に関する上記の考察から、「アルキル」という用語は、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）及びアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）のような、水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことが意図されることを、当業者なら理解するであろう。

【0028】

アルキル基について述べた置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基に関する置換基も多様であり、例えば、ゼロから芳香族環系の開放原子価（open valences）の総数に及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''R''''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルコキシ及びフルオロ（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキルから選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 及び R''''' は、好ましくは、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のヘテロアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のヘテロシクロアルキル、置換または無置換のアリール及び置換または無置換のヘテロアリールから独立に選択される。本発明の化合物が1つを超えるR基を含む場合は、例えば、R基のそれぞれは独立に選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 及び R''''' 基も、これらの基のうちの1つより多くが存在する場合は、同様である。

【0029】

2つ以上の置換基を任意で結合させて、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成することができる。そのようないわゆる環形成置換基は、典型的には、必ずではないが、環状基礎構造物に結合していることが見られる。一実施形態では、環形成置換基は、基礎構造物の隣接構成員に結合している。例えば、環状基礎構造物の隣接構成員に結合した2つの環形成置換基は、縮合環構造を作る。別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造物の単一の構成員に結合している。例えば、環状基礎構造物の単一の構成員に結合した2つの環形成置換基はスピロ環状構造を作る。さらに別の実施形態では、環形成置換基は、基礎構造物の非隣接構成員に結合している。

【0030】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、任意で、式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ の環を形成することができ、式中、T及びUは独立に、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ または単結合であり、qは0～3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを、任意で、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基で置き換えることができ、式中、A及び

10

20

30

40

50

Bは独立に、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ または単結合であり、 r は1～4の整数である。そのようにして形成された新規の環の単結合のうちの1つを、任意で、二重結合で置き換えることができる。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを、任意で、式 $-(CRR')_s-X'-(C'R'R'R')_d-$ の置換基で置き換えることができ、式中、 s 及び d は独立に、0～3の整数であり、 X' は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2NR'-$ である。置換基 R 、 R' 、 R'' 及び R''' は、好ましくは、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のヘテロアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のヘテロシクロアルキル、置換または無置換のアリール及び置換または無置換のヘテロアリールから独立に選択される。

10

【0031】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)及びケイ素(Si)を含むことが意図される。

【0032】

本明細書で使用する場合、置換基は、以下の部分から選択される基でもよい：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリール、無置換のヘテロアリール、ならびに

20

(B) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリール、無置換のヘテロアリール、ならびに

30

(ii) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリール、無置換のヘテロアリール、及び

(b) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換される、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、無置換のアルキル、無置換のヘテロアルキル、無置換のシクロアルキル、無置換のヘテロシクロアルキル、無置換のアリール、無置換のヘテロアリール。

40

【0033】

本明細書で使用する場合、「サイズ限定置換基(size-limited substituent)」または「サイズ限定置換基(size-limited subst

50

「i t u e n t g r o u p）」は、「置換基」に関して上で記載されたすべての置換基から選択される基を意味し、ここでは、各置換または無置換のアルキルは、置換または無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換または無置換のヘテロアルキルは、置換または無置換の2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または無置換のシクロアルキルは、置換または無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換または無置換のヘテロシクロアルキルは、置換または無置換の3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または無置換のアリールは、置換または無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換または無置換のヘテロアリールは、置換または無置換の5～10員ヘテロアリールである。

【0034】

本明細書で使用する場合、「低級置換基 (lower substituent)」または「低級置換基 (lower substituent group)」は、「置換基」に関して上で記載されたすべての置換基から選択される基を意味し、ここでは、各置換または無置換のアルキルは、置換または無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換または無置換のヘテロアルキルは、置換または無置換の2～8員ヘテロアルキルであり、各置換または無置換のシクロアルキルは、置換または無置換の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換または無置換のヘテロシクロアルキルは、置換または無置換の3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または無置換のアリールは、置換または無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換または無置換のヘテロアリールは、置換または無置換の5～9員ヘテロアリールである。

【0035】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載される各置換される基は少なくとも1つの置換基で置換される。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び／または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたはすべては、少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたはすべては、少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0036】

本明細書の化合物の他の実施形態では、各置換もしくは無置換のアルキルは、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり得、各置換もしくは無置換のヘテロアルキルは、置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは無置換のシクロアルキルは、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルは、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは無置換のアリールは、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、及び／または各置換もしくは無置換のヘテロアリールは、置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである。本明細書の化合物のいくつかの実施形態では、各置換もしくは無置換のアルキレンは、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換もしくは無置換のヘテロアルキレンは、置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のシクロアルキレンは、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のアリーレンは、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び／または各置換もしくは無置換のヘテロアリーレンは、置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。

【0037】

いくつかの実施形態では、各置換もしくは無置換のアルキルは、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換もしくは無置換のヘテロアルキルは、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは無置換のシクロアルキルは、置換

もしくは無置換の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルは、置換もしくは無置換の3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換もしくは無置換のアリールは、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、及び／または各置換もしくは無置換のヘテロアリールは、置換もしくは無置換の5～9員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、各置換もしくは無置換のアルキレンは、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、各置換もしくは無置換のヘテロアルキレンは、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のシクロアルキレンは、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは無置換の3～7員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換もしくは無置換のアリーレンは、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、及び／または各置換もしくは無置換のヘテロアリーレンは、置換もしくは無置換の5～9員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、化合物は、以下の実施例セクション、図または表に記載される化学種である。

【0038】

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的無毒の酸または塩基を用いて調製される、活性化合物の塩を含むことが意図される。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合は、無希釈でまたは適切な不活性溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩もしくはマグネシウム塩または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合、無希釈でまたは適切な不活性溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の酸と接触させることによって、酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な酸付加塩の例としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などから得られるもの、及び比較的無毒の有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などから得られる塩が挙げられる。アミノ酸の塩、例えばアルギン酸塩など、及び有機酸の塩、例えばグルクロン酸またはガラクトン酸（galactonic）酸なども挙げられる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)を参照されたい）。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換できるようにする、塩基性官能性と酸性官能性の両方を含む。当業者に既知の他の医薬的に許容可能な担体が、本発明に適する。塩は、水溶液または他のプロトン性溶媒に、対応する遊離塩基形態よりも溶けやすい傾向がある。他の場合では、調製物は、使用前に緩衝液と組み合わされる、4.5～5.5のpH範囲の1mM～50mMのヒスチジン、0.1%～2%のショ糖、2%～7%のマニトール中の凍結乾燥粉末でもよい。

【0039】

したがって、本発明の化合物は、例えば医薬的に許容可能な酸との塩として存在することができる。本発明はそのような塩を含む。そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（+）-酒石酸塩、（-）-酒石酸塩、またはラセミ混合物を含めたそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知の方法によって調製することができる。

【0040】

中性型の化合物は、好ましくは、塩を塩基または酸と接触させ、従来方式で親化合物を単離することによって、再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度などのある特定の物理的性状の点で、様々な塩形態と異なる。

【0041】

プロドラッグ形態であり得る薬剤（例えば、化合物、薬物、治療剤）が本明細書で提供される。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、選択された生理的条件下で化学変化を容易に受けて、最終の薬剤（例えば、化合物、薬物、治療剤）を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、エキスビボ環境における化学的または生化学的な方法によって、薬剤（例えば、化合物、薬物、治療剤）に変換することができる。本明細書に記載のプロドラッグは、選択された生理的条件下で化学変化を容易に受けて、（例えば、対象において、細胞において、細胞近くの細胞外間隙において）生体システムに薬剤（例えば、化合物、薬物、治療剤）を提供する化合物を含む。

【0042】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態（水和形態を含める）で存在することができる。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と均等であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非結晶形態で存在することができる。一般に、すべての物理的形態は、本発明が企図する使用に関して均等であり、本発明の範囲内にあることが意図される。

【0043】

本明細書で使用する場合、「塩」という用語は、本発明の方法で使用される化合物の酸塩または塩基塩を指す。許容可能な塩の実例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、4級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。

【0044】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心またはキラル中心）または二重結合を持ち、（R）－もしくは（S）－として、またはアミノ酸に関して（D）－もしくは（L）－として、絶対立体化学の点から定義され得る、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体、及び個々の異性体は、本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、不安定すぎて合成及び／または単離できないことが当分野で知られているものは含まない。本発明は、ラセミ形態及び光学的に純粋な形態の化合物を含むことが意図される。光学活性な（R）－及び（S）－または（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製することができ、または従来の技法を使用して分割することができる。本明細書に記載の化合物がオレフィン結合または他の幾何不斉中心を含む場合は、特に明記しない限り、化合物がE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0045】

本明細書で使用する場合、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子を、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造的配列または配置に関して異なる化合物を指す。

【0046】

本明細書で使用する場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。本発明のある特定の化合物は互変異性型で存在することができ、化合物のすべてのそのような互変異性型が本発明の範囲内にあることは、当業者には明らかであろう。

【0047】

別段の記載がない限り、本明細書に示す構造は、構造のすべての立体化学形態、すなわち、各不斉中心に対するR及びS配置を含むことも意図される。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体ならびに鏡像異性混合物及びジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内にある。

【0048】

別段の記載がない限り、本明細書に示す構造は、1つまたは複数の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、ジュウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置き換えまたは ^{13}C －もしくは ^{14}C －濃縮炭素による炭素の置き換え以外は本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0049】

本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子の1つまたは複数において、不自然な比率の原子同位体も含むことができる。例えば、化合物を、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) または炭素14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射標識することができる。放射性であろうとなかろうと、本発明の化合物のすべての同位体的変形が、本発明の範囲内に包含される。

【0050】

記号

【0051】

【化1】

10

「」

は、分子または化学式の残部への化学部分の結合点を示す。

【0052】

本明細書で使用する場合、「a」または「an」という用語は、1つまたは複数意味する。さらに、本明細書で使用する場合、「substituted with a [n]」（で置換される）」は、特定の基が、指定された置換基のいずれかまたはすべてのうちの1つまたは複数で置換され得ることを意味する。例えば、アルキルまたはヘテロアリール基などの基が「無置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキルまたは無置換の 2～20 員ヘテロアルキルで置換される」場合は、その基は、1つもしくは複数の無置換の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル、及び／または1つもしくは複数の無置換の 2～20 員ヘテロアルキルを含むことができる。さらに、ある部分が R 置換基で置換される場合は、その基は、「R-置換される」と呼ばれ得る。ある部分が R-置換される場合は、その部分は少なくとも1つの R 置換基で置換され、各 R 置換基は任意で異なる。

20

【0053】

本発明の化合物の説明は、当業者に既知の化学結合の原理によって制限される。したがって、ある基がいくつかの置換基の1つまたは複数によって置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、ならびに本質的に不安定でない、ならびに／または水性、中性及びいくつかの既知の生理的条件などの周囲条件下で不安定である可能性が高いと当業者に既知となる化合物をもたらすように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合の原理に従い、環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

30

【0054】

「治療すること」または「治療」という用語は、任意の客観的または主観的パラメーター、例えば、症状の緩和、寛解、軽減、または損傷、病態もしくは状態を患者にとってより許容できるようにすること、変性または減退の速度を緩徐化すること；変性の最終点をより衰弱しないようにすること、患者の身体的または精神的健康を向上することを含めた、損傷、疾患、病態または状態の治療または改善における成功の任意の兆候を指す。症状の治療または改善は、身体検査、精神神経的検査及び／または精神医学的評価の結果を含めた、客観的または主観的パラメーターに基づき得る。例えば、本明細書のある特定の方法は、mTORC1 活性と関連する疾患を治療する。本明細書に記載のある特定の方法は、mTORC1 活性を阻害することによって、mTORC1 活性と関連する疾患を治療することができる。本明細書に記載のある特定の方法は、mTORC1 活性を阻害することによって、mTORC2 活性を阻害するよりも大きな程度まで、mTORC1 と関連する疾患を治療することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、癌を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、癌の症状を低下させることによって癌を治療する。癌の症状は、当業者に既知となるか、当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、自己免疫疾患を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、自己免疫疾患の症状を低下させることによって、自己免疫疾患を治療する。自己免疫疾

40

50

患の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、炎症性疾患を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、炎症性疾患の症状を低下させることによって、炎症性疾患を治療する。炎症性疾患の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、神経変性疾患を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、神経変性疾患の症状を低下させることによって、神経変性疾患を治療する。神経変性疾患の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、代謝疾患を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、代謝疾患の症状を低下させることによって、代謝疾患を治療する。代謝疾患の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、移植拒絶反応を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、移植拒絶反応の症状を低下させることによって、移植拒絶反応を治療する。移植拒絶反応の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、真菌感染症を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、真菌感染症の症状を低下させることによって、真菌感染症を治療する。真菌感染症の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。例えば、本明細書のある特定の方法は、心血管疾患を治療する。例えば、本明細書のある特定の方法は、心血管疾患の症状を低下させることによって、心血管疾患を治療する。心血管疾患の症状は当業者に既知となるか、または当業者によって決定することができる。用語「治療すること」という用語及びその活用形は、損傷、病態、状態または疾患の予防を含む。

【0055】

「有効量」は、定められた目的を果たす（例えば、それが投与される趣旨を達成する、疾患を治療する、酵素活性を低減させる、酵素活性を増大させる、タンパク質の機能を低減させる、疾患または状態の1つまたは複数の症状を低減させる）のに十分な量である。

「有効量」の例は、疾患の1つの症状または複数の症状の治療、予防または低下に寄与するのに十分な量であり、これは、「治療有効」と呼ぶこともできる。1つの症状または複数の症状（及びこの表現の文法的均等物）の「低減」は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の低下、または症状（複数可）の消失を意味する。薬物またはプロドラッグの「予防的有効量」は、対象に投与される場合に、意図された予防効果、例えば、損傷、疾患、病態もしくは状態の発症（もしくは再発）を予防するもしくは遅らせること、または損傷、疾患、病態もしくは状態もしくはそれらの症状の発症（もしくは再発）の可能性を低減させることを有する、薬物またはプロドラッグの量である。完全な予防効果が1用量の投与によって必ずしも生じるとは限らず、一連の用量を投与した後でのみ生じ可能性がある。したがって、予防的有効量は、1または複数の投与で投与され得る。正確な量は治療の目的に依存し、既知の技法を使用して当業者が確認可能である（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい)。

【0056】

疾患（例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、真菌感染症、心血管疾患または移植拒絶反応）と関連する物質または物質の活性もしくは機能の文脈における、用語「関連する」または「と関連する」は、疾患、が物質もしくは物質の活性もしくは機能によって（全体もしくは部分的に）引き起こされる、または疾患の症状が、物質もしくは物質の活性もしくは機能によって（全体もしくは部分的に）引き起こされることを意味する。本明細書で使用する場合、疾患と関連すると記載されることは、原因因子であるならば、疾患の治療の標的であり得る。例えば、mTORC1活性と関連する疾

患を、mT O R C 1 活性のレベルを低下させるのに有効な薬剤（例えば、本明細書に記載の化合物）で治療することができる。

【0057】

「対照」または「対照実験」または「標準対照」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が、実験の手順、試薬または可変因子の省略を除いては、並行した実験と同様に処理される実験を指す。場合によっては、対照は、実験の効果を評価する際の比較の標準として使用される。

【0058】

「接触させること」は、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの異なる種（例えば、生体分子または細胞を含めた化学化合物）が、反応する、相互作用するまたは物理的に接するのに十分なほど近位になることを可能にするプロセスを指す。しかし、生成される反応生成物は、添加した試薬間の反応から、または反応混合物中で生成され得る、添加した試薬の1つまたは複数からの中間体から、直接的に生成することができることを理解されたい。「接触させること」という用語は、2つの種が反応する、相互作用する、または物理的に接すること（ここでは、2つの種は、本明細書に記載の化合物及びタンパク質または酵素でもよい）を可能にするを含むことができる。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物がタンパク質または酵素と相互作用することを可能にするを含む。

【0059】

本明細書で定義されるように、「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などは、タンパク質—阻害剤（例えば、アンタゴニスト）相互作用に関連して、阻害剤非存在下のタンパク質の活性または機能のレベルと比較して、タンパク質の活性または機能のレベルに負に影響を及ぼす（例えば、低下させる）ことを意味する。いくつかの実施形態では、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。したがって、阻害は、少なくとも部分的に、部分的にまたは完全に、刺激をブロックすること、活性化を低下させる、防止するもしくは遅らせること、またはシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質量を不活性化する、減感させる、またはダウンレギュレートすることを含むことができる。

【0060】

本明細書で定義されるように、用語「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などは、タンパク質—アクチベーター（例えば、アゴニスト）相互作用に関連して、アクチベーター（例えば、本明細書に記載の化合物）非存在のタンパク質の活性または機能と比較して、タンパク質の活性または機能に正に影響を及ぼす（例えば、増大させる）ことを意味する。したがって、活性化は、少なくとも部分的に、部分的にもしくは完全に刺激を増大させること、活性化を増大させるもしくは可能にすること、または疾患で低下したシグナル伝達もしくは酵素活性もしくはタンパク質量を活性化する、増感させる、またはアップレギュレートすることを含むことができる。活性化は、少なくとも部分的に、部分的にまたは完全に、刺激を増大させること、活性化を増大させるもしくは可能にすること、またはシグナル伝達または酵素活性またはタンパク質量を活性化する、増感させる、もしくはアップレギュレートすることを含むことができる。

【0061】

「モジュレーター」という用語は、標的分子のレベルまたは標的分子の機能を増大または低下させる組成物を指す。実施形態では、モジュレーターは抗癌剤である。実施形態では、モジュレーターは抗自己免疫疾患剤である。実施形態では、モジュレーターは抗炎症性疾患剤である。実施形態では、モジュレーターは抗神経変性疾患剤である。実施形態では、モジュレーターは抗代謝疾患剤である。実施形態では、モジュレーターは抗移植拒絶反応剤である。実施形態では、モジュレーターは抗真菌感染症剤である。実施形態では、モジュレーターは抗心血管疾患剤である。実施形態では、モジュレーターは長寿剤である。実施形態では、モジュレーターはmT O R C 1 活性のモジュレーターである。実施形態では、モジュレーターはmT O R C 1 活性の阻害剤である。実施形態では、モジュレーターはmT O

10

20

30

40

50

RC1を含むシグナリング経路のモジュレーターである。

【0062】

「抗癌剤」または「抗癌薬」は、その平易な通常の意味に従って使用され、抗新生物性
 状または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば、化合物、薬物、
 アンタゴニスト、阻害剤、モジュレーター）を指す。いくつかの実施形態では、抗癌剤
 は化学療法剤である。いくつかの実施形態では、抗癌剤は、癌を治療するための、FDA
 またはUSA以外の国の同様の規制当局によって認可された薬剤である。抗癌剤の例とし
 ては、限定されないが、ラパマイシン、ラパマイシン類似体、ベパシズマブ、PP242、
 INK128、MLN0128、抗アンドロゲン（例えば、カソデックス、フルタミド、MDV3100
 またはARN-509）、MEK（例えば、MEK1、MEK2またはMEK1及びMEK2）阻害剤（例
 えば、XL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ/AZD6244、GSK1120212/トラ
 メチニブ、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、
 PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY869766）、アルキル化剤（例
 えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メル
 ファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、ナイトロジェ
 ンマスタード（例えば、メクロロエタミン（mechloretamine）、シクロホスファミド、
 クロラムブシル、メイファラン（meiphalan））、エチレンイミン及びメチルメラミ
 ン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブ
 スルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ス
 トレプトゾシン）、トリアゼン（デカルバジン）、代謝拮抗薬（例えば、5-アザチ
 オプリン、ロイコボリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメト
 レキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、ピリミジ
 ン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクソウリジン（flouxouridine）、シタ
 ラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチ
 ン）など）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ピノレ
 ルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、
 トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エ
 トポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例
 えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アク
 チノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイ
 シンなど）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキザロプラチン（oxaloplatin）、
 カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素
 （例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、
 副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）、エピポドフィロトキ
 シン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシ
 ン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、マイトジェン活性化
 タンパク質キナーゼシグナリングの阻害剤（例えば、U0126、PD98059、PD184352、
 PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ウォルトマ
 ニンまたはLY294002）、mTOR阻害剤、抗体（例えば、リツキサン）、5-アザ-2'-
 デオキシシチジン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビ
 ン、イマチニブ（Gleevec、登録商標）、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミ
 ノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、
 アナストロゾール；血管新生阻害剤；抗アンドロゲン、抗エストロゲン；アンチセ
 ンスオリゴヌクレオチド；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシスレ
 グレーター；アルギニンデアミナーゼ；BCR/ABLアンタゴニスト；ベータラクタム
 誘導体；bFGF阻害剤；ビカルタミド；カンパトテシン誘導体；カゼインキナーゼ
 阻害剤（ICOS）；クロミフェン類似体；シタラビンダクリキシマブ；デキサメ
 タゾン；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；
 リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；フィナス

10

20

30

40

50

テリド；フルダラビン；フルオロダウノルニシンヒドロクロリド（fluorodaunorubicin hydrochloride）；ガドリニウムテクキサフィリン；硝酸ガリウム；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；免疫刺激ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；レトロゾール；白血病抑制因子；白血球アルファインターフェロン；リユープロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リユープロレリン；マトリリシン阻害剤；マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミスマッチ二本鎖RNA；モノクローナル抗体；マイコバクテリア細胞壁抽出物；一酸化窒素モジュレーター；オキサリプラチン；パノミフェン；ペントロゾール（pentrozole）；ホスファターゼ阻害剤；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；プレドニゾン；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベースの免疫モジュレーター；タンパク質キナーゼC阻害剤；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンスクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；リボザイム；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；幹細胞阻害剤；幹細胞分裂阻害剤；ストロメリシン阻害剤；合成グリコサミノグリカン；タモキシフェンメチオジド；テロメラゼ阻害剤；甲状腺刺激ホルモン；翻訳阻害剤；チロシンキナーゼ阻害剤；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；ステロイド（例えば、デキサメタゾン）、フィナステリド、アロマトラーゼ阻害剤、性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト（GnRH）、例えばゴセリリンまたはリユープロリド、副腎皮質ステロイド（例えば、プレドニゾン）、プロゲスチン（例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メドロキシプロゲステロンアセテート）、エストロゲン（例えば、ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（例えば、タモキシフェン）、アンドロゲン（例えば、テストステロンプロピオネート、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド）、免疫刺激剤（例えば、カルメットーゲラン桿菌（BCG）、レバミソール、インターロイキン-2、アルファインターフェロンなど）、モノクローナル抗体（例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及び抗VEGFモノクローナル抗体）、免疫毒素（例えば、抗CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシンコンジュゲート、抗CD22モノクローナル抗体-シュードモナス外毒素コンジュゲートなど）、放射免疫療法（例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y または ^{131}I などにコンジュゲートした抗CD20モノクローナル抗体）、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、トポテカン、イトラコナゾール、ビンデシン、セリバスタチン、ビンクリスチン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジミン、5-ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、EGFR阻害剤、上皮増殖因子受容体（EGFR）標的療法または治療剤（例えば、ゲフィチニブ（Iressa（商標））、エルロチニブ（Tarceva（商標））、セツキシマブ（Erbix（商標））、ラパチニブ（Tykerb（商標））、パニツムマブ（Vectibix（商標））、バンデタニブ（Caprelsa（商標））、アフアチニブ/BIBW2992、CI-1033/カネルチニブ、ネラチニブ/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、ダコミチニブ/PF299804、OSI-420/デスメチルエルロチニブ、AZD8931、AEE788、ペリチニブ/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626）、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブ、ピロロベンゾジアゼピン（例えば、トメイマイシン）、カルボプラチン、CC-1065及びアミノ-CBIを含むCC-1065類似体、ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル及びメルファラン）、ドラスタチン及びドラスタチン類似体（オーリスタチンを含む：例えばモノメチルオーリスタチンE）、アントラサイクリン抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシンなど）、デュオカルマイシン及びデュオカ

10

20

30

40

50

ルマイシン類似体、エンジイン（例えば、ネオカルチノスタチン及びカリケアマイシン）、レプトマイシン誘導体、マイタンシノイド及びマイタンシノイド類似体（例えば、メルタンシン）、メトトレキサート、マイトマイシンC、タキソイド、ビンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン及びビンクリスチン）、エポチロン（例えば、エポチロンB）、カンプトテシンならびにその臨床的類似体トポテカン及びイリノテカン、INK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin1、Torin2、WYE687、WYE687の塩（例えば、塩酸塩）、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349、PKI-587、ラパマイシン、デフォロリムス（AP23573、MK-8669、リダフォロリムス）、テムシロリムス（CCI-779）、ABT478、エベロリムス（RAD001）などが挙げられる。

10

【0063】

「化学療法薬」または「化学療法剤」は、その平易な通常の意味に従って使用され、抗新生物性状または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。

【0064】

「患者」または「それらを必要とする対象」または「対象」は、本明細書で提供される、化合物もしくは医薬組成物の投与によって、または方法によって治療することができる疾患または状態を罹患しているか、それらに罹りやすい、生きている生物を指す。非限定例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ属の動物、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、雌ウシ、シカ及び他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者はヒトである。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

20

【0065】

「疾患」または「状態」は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物または方法で治療を受けることができる患者または対象の生命の状況または健康状況を指す。いくつかの実施形態では、疾患は、細胞過剰増殖の症状を有する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、異常なレベルのmTORC1活性の症状を有する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、異常なレベルのmTORC1経路活性の症状を有する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、mTORC1活性と関連する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、mTORC1経路活性と関連する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は癌である。いくつかの実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は神経変性疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は代謝疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は移植拒絶反応である。いくつかの実施形態では、疾患は真菌感染症である。いくつかの実施形態では、疾患は心血管疾患である。いくつかのさらなる例では、「癌」は、ヒトの癌及び癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病などを指し、これには、固形及びリンパ性癌、腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、膵臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、精巣、神経膠腫、食道及び肝臓の癌（肝臓癌腫を含める）、リンパ腫、例えば、B-急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞及び大細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（AML、ALL及びCMLを含める）または多発性骨髄腫が含まれる。実施形態では、疾患は多発性骨髄腫である。実施形態では、疾患は乳癌である。実施形態では、疾患はトリプルネガティブ乳癌である。実施形態では、本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる疾患は、器官または組織の移植拒絶反応（例えば、心臓、肺、心臓-肺の組み合わせ、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚または角膜の移植；移植片対宿主病）、再狭窄症、過誤腫症候群（例えば、結節性硬化症またはカウデン病）、リンパ脈管筋腫症、色素性網膜炎（Retinitis pigmentosa）、脳脊髄炎、インスリン依存性真性糖尿病、狼瘡、皮膚筋炎、関節炎、リウマチ性疾患、ステロイド抵抗性急性リンパ性白血病、線維症、強皮症、肺線維症、腎線維症、嚢胞性線維症、肺高血圧症、多発性硬化症、VHL症候群、カーニー複合

30

40

50

、家族性腺腫性ポリポージス、若年性ポリポージス症候群、バート・ホッグ・デュケ（Birt-Hogg-Duke）症候群、家族性肥大型心筋症、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、パーキンソン病、ハンチンチン病（Huntingtin's disease）、アルツハイマー病、タウ変異に起因する認知症、脊髄小脳失調症3型、SOD1変異に起因する運動ニューロン疾患、神経セロイドリポフスチン症／バッテン病（小児神経変性）、ウェット型黄斑変性症、ドライ型黄斑変性症、筋消耗（萎縮、悪液質）、ミオパシー（例えば、ダノン病）、細菌感染症、ウイルス感染症、M. tuberculosis、A群streptococcus、I型HSV、HIV感染症、神経線維腫症（例えば、1型神経線維腫症）またはポイツ・ジェガース症候群である。

【0066】

本明細書で使用する場合、「癌」という用語は、白血病、癌腫及び肉腫を含めた、哺乳動物（例えば、ヒト）に見られるすべてのタイプの癌、新生物または悪性腫瘍を指す。本明細書で提供される化合物または方法で治療することができる例示的癌としては、前立腺、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、頸、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、髄芽腫の癌、結腸直腸癌、膵臓癌が挙げられる。さらなる例としては、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣癌、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、悪性膵臓インスラノーマ（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱癌、前悪性皮膚病変、精巣癌、リンパ腫、甲状腺癌、神経芽腫、食道癌、尿生殖路癌、悪性高カルシウム血症、子宮内膜癌、副腎皮質癌、内分泌腺または膵臓外分泌腺の新生物、甲状腺髄様癌、甲状腺髄様癌腫、黒色腫、結腸直腸癌、甲状腺乳頭癌、肝細胞癌腫または前立腺癌を挙げることができる。

【0067】

「白血病」という用語は、造血器官の進行性悪性疾患を広く指し、一般に、血液及び骨髄における白血球及びその前駆体の歪められた増殖及び発達を特徴とする。白血病は、一般に、（1）疾患の持続期間及び性質、すなわち急性または慢性、（2）関与する細胞のタイプ：骨髄様（骨髄性）、リンパ性（リンパ行性）または単球性、ならびに（3）血中の異常細胞数の増加または非増加、すなわち白血性または非白血性（亜白血性）に基づいて、臨床的に分類される。本明細書で提供される化合物または方法で治療することができる例示的白血病としては、例えば、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、非白血性白血病、白血球血症性白血病（leukocythemic leukemia）、好塩基球性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎児性白血病（embryonal leukemia）、好酸球性白血病、グロス白血病、ヘアリーセル白血病、血芽球性白血病（hemoblastic leukemia）、血球芽細胞性白血病（hemocytoblastic leukemia）、組織球白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽細胞性白血病、リンパ球性白血病、リンパ行性白血病、リンパ性白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥胖細胞性白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球白血病（myeloid granulocytic leukemia）、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病または未分化細胞白血病が挙げられる。

【0068】

「肉腫」という用語は、一般に、胎生結合組織のような物質で構成され、一般に、原線維物質または同質な物質に包埋された密に詰まった細胞から成る、腫瘍を指す。本明細書で提供される化合物または方法で治療することができる肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー（Abemethy's）肉腫、脂肪肉腫（adipose sarcoma）、脂肪肉腫（liposarcoma）、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛膜癌腫、胎児性

10

20

30

40

50

肉腫、ウィルムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素沈着出血性肉腫 (idiopathic multiple pigmented hemorrhagic sarcoma)、B細胞の免疫芽球肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽球肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー星細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性骨肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫または毛細血管拡張性肉腫が挙げられる。

【0069】

「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると解釈される。本明細書で提供される化合物または方法で治療することができる黒色腫としては、例えば、末端黒子型黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディング・パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫または表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【0070】

「癌腫」という用語は、周辺組織に浸潤し、転移を起こす傾向がある上皮細胞で構成されている悪性新生物を指す。本明細書で提供される化合物または方法で治療することができる例示的癌腫としては、例えば、甲状腺髄様癌腫、家族性甲状腺髄様癌腫、腺房癌腫、小葉癌腫、腺嚢癌腫、腺様嚢胞癌腫、腺腫性癌腫 (carcinoma adenomatousum)、副腎皮質の癌腫、肺腺癌腫、肺胞上皮細胞癌腫、基底細胞癌腫 (basal cell carcinoma)、基底細胞癌腫 (carcinoma basocellulare)、類基底細胞癌腫、基底扁平細胞癌腫、気管支肺胞上皮癌腫、細気管支癌腫、気管支原性癌腫、大脳様癌腫、胆管細胞癌腫、絨毛癌腫 (chorionic carcinoma)、コロイド癌腫、面皰癌腫、子宮体癌腫 (corpus carcinoma)、篩状癌腫、鑑状癌腫癌、皮膚癌腫、円柱癌腫、円柱細胞癌腫、腺管癌腫、硬性癌腫、胎生期癌腫、脳様癌腫、類表皮癌腫、上皮性腺様癌腫 (carcinoma epitheliale adenoides)、外向発育癌腫、潰瘍癌腫、線維性癌腫、膠様癌腫 (gelatiniform carcinoma)、膠様癌腫 (gelatinous carcinoma)、巨細胞癌腫 (giant cell carcinoma)、巨細胞癌腫 (carcinoma gigantocellulare)、腺癌腫、顆粒膜細胞癌腫、毛母癌腫、血液様癌 (hematoid carcinoma)、肝細胞癌腫、ヒュルトレ細胞癌腫、ヒアリン癌腫、副腎様癌腫、乳児胎生期癌腫、カルチノーマ・イン・サイチュウ、表皮内癌腫、上皮内癌腫、クロンペッカー (Krompecher) 癌腫、クルチツキー (Kulchitzky) 細胞癌腫、大細胞癌腫、レンズ状癌腫 (lenticular carcinoma)、レンズ状癌腫 (carcinoma lenticulare)、脂肪腫性癌腫、リンパ上皮癌腫、髄様癌腫 (carcinoma medullare)、髄様癌腫 (medullary carcinoma)、黒色癌、軟性癌腫 (carcinoma molle)、粘液性癌腫 (mucinous carcinoma)、粘液分泌癌腫 (carcinoma muciparum)、粘液細胞癌腫 (carcinoma mucocellulare)、粘膜表皮癌腫、粘液癌腫、粘液性癌腫 (mucous carcinoma)、粘液腫様癌腫、上咽頭癌腫、燕麦細胞癌腫、骨化性癌腫、類骨癌腫、乳頭癌腫、門脈周囲癌腫、前浸潤癌腫、有棘細胞癌腫、髄質様癌腫 (pultaceous carcinoma)、腎臓の腎細胞癌腫、予備細胞癌腫、肉腫性癌腫、シュナイダー癌腫、スキルス癌腫、陰嚢癌腫、印環細胞癌腫、単純癌腫、小細胞癌腫、ソラノイド (solanoïd) 癌腫、回転椅円面細胞癌腫、紡錘細胞癌腫、海綿様癌腫、扁平上皮癌腫、扁平上皮細胞癌腫、ストリング (string) 癌腫、血管拡張性癌腫、毛細血管拡張性癌腫、移行上皮癌腫、結節癌腫 (carcinoma tuberosum)、結節癌腫 (tuberous carcinoma)、疣状癌腫または絨毛癌腫 (carcinoma villosum) が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0071】

本明細書で使用する場合、「自己免疫疾患」という用語は、対象の免疫系が、健常な対象において通常は免疫応答を誘発しない物質に対して異常な免疫応答を有する、疾患または状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる自己免疫疾患の例としては、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜炎、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ATP）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索または神経細胞のニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、慢性再発性多巣性骨髄炎（CRMO）、チャグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、ヘルペス状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験のアレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞隔炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（以前はウェゲナー肉芽腫症と呼ばれた）、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠ヘルペス、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎症、IgG4関連硬化疾患、免疫調節性リボタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病（LAD）、狼瘡（SLE）、ライム病、慢性メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病）、好中球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回歸性リウマチ、PANDAS（Streptococcusと関連する小児自己免疫性神経精神障害）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、ペイリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、毛様体扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫症候群I型、II型、III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、不穏下肢症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子&精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（UCTD）、ブドウ膜炎、血管炎、水疱性皮膚病、白斑またはウェゲナー肉芽腫症（すなわち、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）が挙げられる。

【0072】

本明細書で使用する場合、「神経変性疾患」という用語は、対象の神経系の機能が損なわれる疾患または状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる神経変性疾患の例としては、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（シュピールマ

10

20

30

40

50

イヤー・フォークトーシェーグレン・バッテン病としても知られる)、ウシ海綿状脳症(BSE)、カナバン病、コケーン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クールー病、レビー小体型認知症、マシヤド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調症(様々な特性を有する複数のタイプ)、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー疾患または脊髄癆を挙げることができる。

10

【0073】

本明細書で使用する場合、「代謝疾患」という用語は、対象の代謝または代謝系(例えば、エネルギーを貯えるまたは利用する機能)が損なわれる疾患または状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる代謝疾患の例としては、糖尿病(例えば、I型またはII型)、肥満、メタボリックシンドロームまたはミトコンドリア性疾患(例えば、ミトコンドリアの機能障害または異常なミトコンドリア機能)が挙げられる。

【0074】

本明細書で使用する場合、「真菌症」という用語は、対象の真菌感染と関連する疾患または状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる真菌症の例としては、数ある中で、*Mucor circinelloides*、*zygomycetes*、*Cryptococcus neoformans*、*Candida albicans*、酵母及び*Saccharomyces cerevisiae*による感染症が挙げられる。

20

【0075】

本明細書で使用する場合、「炎症性疾患」という用語は、異常な炎症(例えば、疾患を罹患していない健常人などの対照と比較した際の炎症レベルの増大)を特徴とする疾患または状態を指す。炎症性疾患の例としては、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス(SLE)、重症筋無力症、若年型糖尿病、1型真性糖尿病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流障害、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症及びアトピー性皮膚炎が挙げられる。

30

【0076】

本明細書で使用する場合、「心血管疾患」という用語は、対象の心血管系の機能が損なわれる疾患または状態を指す。本明細書に記載の化合物、医薬組成物または方法で治療することができる心血管疾患の例としては、うっ血性心不全；催不整脈性症候群(例えば、発作性頻拍、遅延後脱分極、心室頻拍、突発性頻拍、運動誘発性不整脈、QT延長症候群もしくは両方向性頻拍)；血栓塞栓障害(例えば、動脈性心血管血栓塞栓障害、静脈性心血管血栓塞栓障害もしくは心腔内血栓塞栓障害)；アテローム性動脈硬化症；再狭窄症；末梢動脈疾患；冠動脈バイパス移植手術；頸動脈疾患；動脈炎；心筋炎；心血管炎症；血管炎症；冠動脈心疾患(CHD)；不安定狭心症(UA)；不安定難治性狭心症；安定狭心症(SA)；慢性安定狭心症；急性冠動脈症候群(ACS)；心筋梗塞(初発もしくは再発)；急性心筋梗塞(AMI)；心筋梗塞；非Q波心筋梗塞；非STE心筋梗塞；冠動脈疾患；虚血性心疾患；心臓虚血；虚血；虚血性突然死；一過性脳虚血発作；卒中；末梢閉塞性動脈疾患；静脈血栓症；深部静脈血栓症；血栓性静脈炎；動脈塞栓症；冠動脈血栓症；大脳動脈血栓症、脳塞栓症；腎塞栓症；肺塞栓症；血栓症(例えば、人工弁もしくはは

40

50

他の埋植体、留置カテーテル、ステント、心肺バイパス、血液透析と関連する)；血栓症（例えば、アテローム性動脈硬化症、手術、長期の固定化、動脈細動、先天性栓友病、癌、糖尿病、ホルモンもしくは妊娠と関連する)；または不整脈（例えば、上室性不整脈、心房性不整脈、心房粗動もしくは心房細動）が挙げられる。

【0077】

本明細書で使用する場合、「シグナリング経路」という用語は、1つの成分の変化を1つまたは複数の他の成分に伝え、それらが次に、さらなる成分に変化を伝えることができ、これが、任意で他のシグナリング経路成分に伝播される、細胞成分及び任意で細胞外成分（例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質）間の一連の相互作用を指す。

【0078】

本明細書で使用する場合、「異常な」という用語は、正常とは異なることを指す。酵素活性を説明するのに使用される場合、異常なは、正常な対照または正常な非病的対照試料の平均より高いまたは低い活性を指す。異常な活性は、疾患をもたらす活性の量を指すことができ、ここでは、（例えば、本明細書に記載のように、化合物を投与することまたは方法を使用することによって）異常な活性を正常な量または非疾患に関連する量に回復させることにより、疾患または1つもしくは複数の疾患症状の低減がもたらされる。

【0079】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸ならびに天然に存在するアミノ酸と同じように機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣物を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝暗号によりコードされるもの、及び後に修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸及び α -ホスホセリンである。アミノ酸類似体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基及びR基に結合している α 炭素を有する化合物、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを指す。そのような類似体は、修飾されたR基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造を保持する。アミノ酸模倣物は、アミノ酸の通常の化学構造と異なる構造を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じように機能する化学化合物を指す。「天然に存在しないアミノ酸」及び「非天然アミノ酸」という用語は、天然に見られない、アミノ酸類似体、合成アミノ酸及びアミノ酸模倣物を指す。アミノ酸模倣物及びポリペプチド模倣物の例としては、ペプトイド、D-ペプチド及び β -ペプチドが挙げられる。アミノ酸は、さらなる部分、例えば、機能部分、治療的部分または検出可能部分を含む、修飾アミノ酸（天然または模倣物）でもよい。修飾アミノ酸は、さらなる部分を付加することによって、側鎖で修飾されてもよい。

【0080】

アミノ酸は、本明細書において、IUPAC-IUB生化学命名委員会が推奨する、一般に知られているそれらの3文字記号または1文字記号のいずれかによって言及され得る。同様に、ヌクレオチドは、一般に認められた1文字コードで言及され得る。

【0081】

20種のアミノ酸が、通常、タンパク質中に見出される。これらのアミノ酸を、その側鎖の化学的性質に基づいて、9つのクラスまたは群に分けることができる。あるアミノ酸残基で、同じクラスまたは群内の別のものを置換することは、本明細書で「保存的」置換と呼ばれる。保存的アミノ酸置換は、タンパク質のコンフォメーションまたは機能を顕著に変化させることなく、タンパク質においてしばしば行われ得る。あるアミノ酸残基で、異なるクラスまたは群由来の別のものを置換することは、本明細書で「非保存的」置換と呼ばれる。対照的に、非保存的アミノ酸置換はタンパク質のコンフォメーション及び機能を改変する傾向がある。

【0082】

10

20

30

40

【表 1】

アミノ酸分類の例

小型／脂肪族残基：	G l y、A l a、V a l、L e u、 I l e	
環状イミノ酸：	P r o	
ヒドロキシル含有残基：	S e r、T h r	10
酸性残基：	A s p、G l u	
アミド残基：	A s n、G l n	
塩基性残基：	L y s、A r g	
イミダゾール残基：	H i s	
芳香族残基：	P h e、T y r、T r p	20
硫黄含有残基：	M e t、C y s	

【0083】

いくつかの実施形態では、保存的アミノ酸置換は、グリシン（G）、アラニン（A）、イソロイシン（I）、バリン（V）及びロイシン（L）のうちのいずれかでこれらの脂肪族アミノ酸の任意の他のものを置換すること；セリン（S）でスレオニン（T）を置換すること、及びその逆；アスパラギン酸（D）でグルタミン酸（E）を置換すること、及びその逆；グルタミン（Q）でアスパラギン（N）を置換すること、及びその逆；リジン（K）でアルギニン（R）を置換すること、及びその逆；フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）及びトリプトファン（W）でこれらの芳香族アミノ酸の任意の他のものを置換すること；ならびにメチオニン（M）でシステイン（C）を置換すること、及びその逆を含む。タンパク質の3次元構造における特定のアミノ酸の環境及びその役割に応じて、他の置換も保存的と考えることができる。例えば、グリシン（G）とアラニン（A）はしばしば交換可能であり、アラニン（A）とバリン（V）も同様である。比較的疎水性であるメチオニン（M）は、しばしばロイシン及びイソロイシンと交換され得、時にはバリンと交換され得る。リジン（K）及びアルギニン（R）は、アミノ酸残基の重要な特色がその電荷であり、これら2つのアミノ酸残基の異なるpKが重要でない位置において、しばしば交換可能である。さらに他の変化は、特定の環境において「保存的」と考えることができる（例えば、BIOCHEMISTRY at pp. 13-15, 2nd ed. L u b e r t S t r y e r e d. (S t a n f o r d U n i v e r s i t y) ; H e n i k o f f e t a l. , P r o c. N a t ' l A c a d. S c i. U S A (1992) 89:10915-10919; L e i e t a l. , J. B i o l. C h e m. (1995) 270(20):11882-11886を参照されたい)。

【0084】

「ポリペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は、本明細書で互換的に使用され、長さまたは翻訳後修飾を問わず、アミノ酸の任意のペプチド結合鎖を意味する。以下に述べるように、本明細書に記載のポリペプチドは、例えば、野生型タンパク質、野生型タンパク質の生物学的に活性な断片または野生型タンパク質もしくは断片の変異体であり得る。本開示による変異体は、アミノ酸の置換、欠失または挿入を含むことができる。置換は、保存的でも非保存的でもよい。これらの用語は、1つまたは複数のアミノ酸残基が対

応する天然に存在するアミノ酸の人工的化学模倣物であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに適用される。ポリペプチドがアミノ酸模倣物または修飾アミノ酸を含む場合、モノマーは、ペプチド結合と異なる結合、またはペプチド結合の誘導型である結合を介して結合され得る。

【0085】

発現に続いて、タンパク質を単離することができる。本明細書に記載のタンパク質のいずれかに適用される場合、「精製された」または「単離された」という用語は、ポリペプチドに天然に付随する成分（例えば、タンパク質または他の天然に存在する生体分子または有機分子）（例えば、タンパク質を発現する細胞中の他のタンパク質、脂質及び核酸）から分離または精製されたポリペプチドを指す。典型的には、ポリペプチドは、それが、
10 試料中の全タンパク質の少なくとも60（例えば、少なくとも65、70、75、80、85、90、92、95、97または99）重量%を構成する場合に、精製されている。

【0086】

タンパク質のアミノ酸残基は、それが、所与の残基と同じ、タンパク質内の基本的な構造的位置を占める場合、所与の残基に「対応する」。例えば、選択されたタンパク質の選択された残基は、タンパク質の残部と比較して、選択された残基が指定の残基と同じ基本的な空間的または他の構造的な関連性にある場合、残基に対応する。

【0087】

「医薬的に許容可能な賦形剤」及び「医薬的に許容可能な担体」は、活性薬剤の対象への投与及び対象による吸収を支援する物質を指し、著しい有害な毒物学的影響を患者に起こすことなく、本発明の組成物に含まれ得る。医薬的に許容可能な賦形剤の非限定例としては、水、NaCl、通常の生理食塩水、乳酸リンゲル液、通常のショ糖、通常のグルコース、結合剤、フィラー、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、甘味剤、香料、塩溶液（例えばリンゲル溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチセルロース（hydroxymethylcellulose）、ポリビニルピロリジン及び着色料などが挙げられる。そのような調製物は、無菌化することができ、必要に応じて、本発明の化合物と有害に反応しない補助剤、例えば、滑沢剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝液、着色剤及び／または芳香物質など混合することができる。他の医薬品賦形剤が本発明で有用であることを当業者なら認識するであろう。
20
30

【0088】

「調製物」という用語は、活性化合物と、他の担体の有無にかかわらず、活性成分が担体に取り囲まれている、したがって担体と一緒にいるカプセル剤をもたらし担体としてのカプセル化材との製剤を含むことが意図される。同様に、カシェ剤及びロゼンジ剤も含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤及びロゼンジ剤は、経口投与に適した固形剤型として使用することができる。

【0089】

本明細書で使用する場合、「投与すること」という用語は、対象への、経口投与、坐剤としての投与、局所接触投与、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、頭蓋内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与または徐放性装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔、直腸または経皮）を含めた任意の経路による。非経口投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内（intraventricular）及び頭蓋内が挙げられる。他の送達様式としては、限定されないが、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が挙げられる。「同時投与する」は、本明細書に記載の組成物が、1種または複数のさらなる療法剤（例えば、抗癌剤、抗自己免疫疾患剤、抗炎症性疾患剤、抗神経変性疾患剤、抗代謝疾患薬剤、抗移植拒絶反応剤、抗真菌感染剤または長寿剤）の投与と同時に、それらの投与の直前にまたは直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与してもよいし、同時投与してもよい。同時投与は、個々または組み合わせ（1つを超える化合物または
40
50

薬剤)での、化合物の同時または順次投与を含むことが意図される。したがって、調製物は、(例えば、代謝的分解を低減させるため、プロドラッグの分解及び薬物、検出可能な薬剤の放出を増大させるために)、必要に応じて、他の活性物質と組み合わせることもできる。本発明の組成物は、経皮によって、局所的経路によって送達することができ、アプリケーションスティック、溶液剤、懸濁剤、乳濁液、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゼリー剤、塗布剤、粉末剤及びエアロゾル剤として製剤化することができる。経口調製物としては、患者による経口摂取に適した、錠剤、丸剤、粉末剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー、懸濁剤などが挙げられる。固体形態の調製物としては、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が挙げられる。液体形態の調製物としては、溶液剤、懸濁剤及び乳濁液、例えば、水または水/プロピレングリコール溶液剤が挙げられる。本発明の組成物は、持続性放出及び/または快適さをもたらすような成分をさらに含むことができる。そのような成分としては、高分子量のアニオン性粘液模倣 (m u c o m i m e t i c) ポリマー、ゲル化多糖及び微細化薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号及び第4,861,760号でより詳細に論じられている。これらの特許の全内容は、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本発明の組成物は、体内での徐放用のマイクロスフェアとして送達することもできる。例えば、マイクロスフェアは、皮下で緩徐に放出する薬物含有マイクロスフェアの皮内注射によって (R a o, J. B i o m a t e r S c i. P o l y m. E d. 7:623-645, 1995を参照されたい;生分解可能な及び注射可能なゲル剤として(例えば、G a o P h a r m. R e s. 12:857-863, 1995を参照されたい);または、経口投与用のマイクロスフェアとして(例えば、E y l e s, J. P h a r m. P h a r m a c o l. 49:669-674, 1997を参照されたい)投与することができる。別の実施形態では、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するか、またはエンドサイトーシスされるリポソームの使用によって、すなわち、エンドサイトーシスを生じさせる細胞の表面膜タンパク質受容体に結合する、リポソームに結合した受容体リガンドを用いることによって、送達することができる。リポソームを使用することによって、特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを保有するか、そうでなければ、特定の器官に優先的に指向される場合、インビボにおいて、本発明の組成物の送達を標的細胞に集中させることができる(例えば、A l - M u h a m m e d, J. M i c r o e n c a p s u l. 13:293-306, 1996; C h o n n, C u r r. O p i n. B i o t e c h n o l. 6:698-708, 1995; O s t r o, A m. J. H o s p. P h a r m. 46:1576-1587, 1989を参照されたい)。本発明の組成物は、ナノ粒子として送達することもできる。

【0090】

本発明によって提供される医薬組成物は、治療有効量で、すなわち、その意図された目的を達成するのに有効な量で活性成分(例えば、実施形態または実施例を含めた本明細書に記載の化合物)が含まれる組成物を含む。特定の用途に有効な実際の量は、特に、治療を受ける状態に依存する。疾患を治療するための方法で投与される場合、そのような組成物は、所望の結果、例えば、疾患症状(例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、真菌感染症または移植拒絶反応の症状)を低減させること、排除することまたは疾患症状の進行を緩徐化することを達成するのに有効な活性成分量を含む。本発明の化合物の治療有効量の決定は、特に本明細書の詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力内である。

【0091】

哺乳動物に投与される投薬量及び頻度(単回または複数回用量)は、様々な因子、例えば、哺乳動物が別の疾患を罹患しているかどうか、及びその投与経路;受容者のサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満指数及び食事;治療を受ける疾患の症状(例えば、癌もしくは神経変性疾患の症状)の性質及び程度、併用療法の種類、治療を受ける疾患由来の合併症または他の健康関連問題によって変動し得る。出願者等の発明の方法及び化合物

と併せて、他の治療レジメンまたは薬剤を使用することができる。確立された投薬量の調整及び操作（例えば、頻度及び継続期間）は十分に当業者の範囲内である。

【0092】

本明細書に記載の任意の化合物について、治療有効量を細胞培養アッセイから最初に決定することができる。標的濃度は、本明細書に記載のまたは当技術分野で既知の方法を使用して測定した場合の、本明細書に記載の方法を達成することができる活性化合物（複数可）の濃度である。

【0093】

当技術分野で周知のように、ヒトで使用するための治療有効量は、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒトに対する用量を、動物で有効であることが分かった濃度を達成するように製剤化することができる。ヒトにおける投薬量は、上記のように、化合物の有効性をモニターし、投薬量を上方または下方に調整することによって、調整することができる。上記の方法及び他の方法に基づいて、ヒトにおいて最大限の効力を達成するように用量を調整することは、十分に当業者の能力内である。

10

【0094】

投薬量は、患者の要求及び用いられる化合物によって変動し得る。本発明において、患者に投与される用量は、患者において時間と共に有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量サイズも任意の有害な副作用の存在、性質及び程度によって決定される。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、医師の技能内である。一般に、治療は、化合物の最適用量より少ない、より少ない投薬量で開始される。その後、状況下で最適な効果に達するまで少しずつ増やすことによって、投薬量が増大される。

20

【0095】

投薬の量及び間隔は、治療を受ける特定の臨床徴候に有効な投与化合物レベルを提供するように個々に調整することができる。これは、個体の病態の重症度にふさわしい治療レジメンを提供する。

【0096】

本明細書で提供される教示を利用して、実質的な毒性を引き起こさず、その上、特定の患者で示される臨床症状を治療するのに有効な、予防的または治療的な有効な治療レジメンを計画することができる。この計画は、化合物の効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、選択される薬剤の好ましい投与様式及び毒性プロファイルなどの因子を考慮することによる、活性化合物の慎重な選択を含むべきである。

30

【0097】

本明細書に記載の化合物は、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、真菌感染症または移植拒絶反応を治療するのに有用であると知られている他の活性薬剤と、または単独では有効でない可能性があるが、活性薬剤の効力に寄与することができる補助的薬剤と、互いに組み合わせて使用することができる。本明細書に記載の化合物は、長寿剤または抗加齢剤であると知られている他の活性薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0098】

いくつかの実施形態では、同時投与は、一つの活性薬剤を、第2の活性薬剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20または24時間以内に投与することを含む。同時投与は、2つの活性薬剤を同時に、ほぼ同時に（例えば、互いに約1、5、10、15、20もしくは30分以内）または任意の順序で順次投与することを含む。いくつかの実施形態では、同時投与は、共製剤、すなわち、両方の活性薬剤を含む単一の医薬組成物を調製することによって、果たされ得る。他の実施形態では、活性薬剤を別々に製剤化することができる。別の実施形態では、活性薬剤及び／または補助的薬剤を互いに結合またはコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物を、放射線照射または手術などの癌治療と組み合わせることができる。

40

【0099】

「に特異的に（または有意にもしくは選択的に）結合する」という用語は、タンパク質

50

または複合体（例えば、mTORC1）に結合する本明細書に記載の化合物に言及する場合、タンパク質及び他の生物学的物質の不均一な集団の存在下で、タンパク質または複合体の存在を決定する結合反応を指す。したがって、指定されたアッセイ条件下で、指定の化合物は特定のタンパク質（mTOR）または複合体（例えば、mTORC1）に結合し、試料に存在する他のタンパク質または複合体（例えば、mTORC2）に有意な量で結合しない。mTORC2ではなくmTORC1への、化合物の特異的なまたは有意なまたは選択的な結合は、同一のアッセイ条件下におけるmTORC2への同一の化合物の結合よりも少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、200000、300000、400000、500000、600000、700000、800000、900000、1000000、2000000、3000000、4000000、5000000、6000000、7000000、8000000、9000000または10000000倍大きい親和性を有する、mTORC1への結合であり得る。

【0100】

「mTOR」という用語は、タンパク質の「ラパマイシンの機構的標的（セリン／スレオニンキナーゼ）」または「ラパマイシンの哺乳類標的」を指す。「mTOR」という用語は、ヒトmTORのヌクレオチド配列またはタンパク質配列（例えば、Entrez2475、Uniprot P42345、RefSeq NM_004958またはRefSeq NP_004949）（配列番号1）を指すことができる。「mTOR」という用語は、野生型形態のヌクレオチド配列またはタンパク質とそれらの任意の突然変異体の両方を含む。いくつかの実施形態では、「mTOR」は野生型mTORである。いくつかの実施形態では、「mTOR」は1種または複数の突然変異型である。「mTOR」XYZという用語は、通常は野生型においてXアミノ酸を有するY番目のmTORのアミノ酸が、代わりに突然変異体においてZアミノ酸を有する、突然変異体mTORのヌクレオチド配列またはタンパク質を指す。実施形態では、mTORはヒトmTORである。実施形態では、mTORは、参照番号GI:206725550（配列番号2）に対応するヌクレオチド配列を有する。実施形態では、mTORは、RefSeq NM_004958.3（配列番号2）に対応するヌクレオチド配列を有する。実施形態では、mTORは、参照番号GI:4826730（配列番号1）に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、mTORは、RefSeq NP_004949.1（配列番号1）に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、mTORは、以下のアミノ酸配列を有する。

【0101】

【化 2】

MLGTGPAAATTAATTSSNVSVLQQFASGLKSRNEETRAKAAKELQHYYVTMELREMSQEESTRFYDQLNHH
 IFELVSSSDANERKGGILAIASLIGVEGGNATRIGRFANYLRNLLPSNDPVVEMASKAIGRLAMAGDTF
 TAEYVEFEVKRALEWLGAADRNEGRRHA AVLVLRELAI SVPTFFFQQVQPFFDNIFVAVWDPKQAI REGAV
 AALRACLILTQREPKE MQKPQWYRHTFEEAEKGFDETLAKEKGMNRDDRIHGALLILNELVRISSEGE
 RLREEMEEITQQQLVHDKYCKDLMGFGTKPRHITPFTSFQAVQPQQSNALVGLLGYS SHQGLMGFGTSPS
 PAKSTLVESRCCRDLMEEKFDQVCQWVLKCRNSKNSLIQM TILNLLPRLAAFRPSAFTDTQYLQDTMNHV
 LSCVKKEKERTAAFQALGLLSVAVRSEFKVYLPRVLDIIRAALPPKDFAHKRQKAMQVDATVFTCISMLA
 RAMGPGIQQDIKELLEPM LAVGLSPALTAVLYDL SRQIPQLKKDIQDGLLKMLS LVLMMHKPLRHPGMPKG
 LAHQ LASPGLTTLPEASDVGSITLALRTLGSFEFEGHSLTQFVRHCADHFLNSEHKEIRMEAARTCSRL
 TPSIHLISGHAHVVSQTAVQV VADVLSKLLVVGITDPDPDIRYCVLASLDERFDAHLAQAENLQALFVAL
 NDQVFEIRELAICTVGR LSSMNP AFVMPFLRKMLIQILTELEHSGIGRIKEQSARMLGHLVSNAPRLIRP
 YMEPILKALILKLD PDPDPNPGVINNVLATIGELAQVSGLEMRKWVDELFIIMDMLQDSSLLAKRQVA
 LWTGLQLVASTGYVVEPYRKYPTLLEVLLNFKLTEQNQGTREAIRVLGGLGALDPYKHKVNIGMIDQSR
 DASAVSLSESKSSQDSSDYSTSEMLVNMGNLPLDEFYPAVSMVALMRIFRDQSLSHHHTMVVQAITFIFK
 SLGLKCVQFLPQVMPTFLNVIRVCDGAIREFLFQQGLMVSFVKSHIRPYMDEIVTLMREFVWMNTSIQS
 TIILLIEQIVVALGGEFKLYLPQLIPHMLRVFMHDNSPGRIVSIKLLAAIQLFGANLDDYLHLLLPIVK
 LFDAPEAPLPSRKAAL ETVDRLTESLDFTDYASRIIHPIVRTLDQSPELRSTAMDTLSSLVFQLGKKYQI
 FIPMVNKVLRHRINHQR YDVLICRIVKGYTLADEEEDPLIYQHRMLRSGQGDALASGPVETGPMKKLHV
 STINLQKAWGAARRVSKDDWLEWLRRLSLELLKDSSPSLRSCWALAQA YNPMARDLFNAAFVSCWSELN
 EDQQDELIRSIELALTSQDIAEVTQTLLNLAEFMEHSDKGPLPLRDDNGIVLLGERAAKCRAYAKALHYK
 ELEFQKGPTPAILES LISINNKLQQPEAAAGVLEYAMKHFGELEIQATWYEKLHEWEDALVAYDKKMDTN
 KDDPELMLGRMRCLEALGEWGQLHQQCCEKWTLVNDETQAKMARMAAAAAWGLGQWDSMEEYTCMIPRDT
 HDGAFYRAVLALHQDLFSLAQQCIDKARDLLDAELTAMAGESYSRAYGAMV SCHMLSELEEVIQYKLVPE
 RREIIRQIWWERLQGCQRIVEDWQKILMVRS LVVSPHEDMRTWLKYASLCGKSGRLALAHKTLVLLLGV D
 PSRQLDHPLPTVHPQV TYAYMKNMWKSARKIDAFQHMQHVFQTMQQQAQHA IATEDQQHKQELHKLMARC
 FLKLGEWQLNLQGINESTIPKVLQYYSAATEHDRSWYKAWHAWVMNFEAVLHYKHQ NQARDEKKLRHA
 SGANITNATTAATTAATATTTASTE GSNSESEAE STENSPTPSPLQKKVTE DLSKTLMYTPAVQGFFR
 SISLSRGNLQDTLRVLT LWFDYGHWPDVNEALVEGVKAIQIDTWLQVIPQLIARIDTPRPLVGRLIHQL
 LTDIGRYHPQALIYPLTVASKSTTTARHNAANKILKNMCEHSNTLVQQAMMVSEELIRVAILWHEMWHEG
 LEEASRLYFGERNVKG MFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAEWCRKYMKSGNVKDLTQA
 WDLYYHVFRISKQLPQLTSLELQYVSPKLLMCRDLELAVPGTYDPNQPIIRIQSIAPSLQVITSKQRP
 KLTLMGSGNHEFVFL LKGHEDLRQDERVMQLFGLVNTLLANDPTSLRKNLSIQRYAVIPLSTNSGLIGWV
 PHCDTLHALIRDYREKKKILLNIEHRIMLRMAPDYDHLTLMQKVEVFEHAVNNTAGDDLAKLLWLKSPSS
 EVWFDRRTNYTRSLAVMSMVGYILGLDRHPSNLMLDRLSGKILHIDFGDCFEVAMTREKFPEKIPFRLT
 RMLTNAMEVTGLDGN YRITCHTVMEVLREHKDSVM AVLEAFVYDPLLNWRLMDTNTKG NKRSTRTRTDSYS
 AGQSVEILDGVELGEPAHKKTGTTVPESIHSFIGDGLVKPEALNKKAIQI INVRDKLTGRDFSHDDTLD
 VPTQVELLIKQATSHENLCQCYIGWCPFW

10

20

30

40

(配列番号 1)

【0102】

実施形態では、mTORは突然変異体mTORである。実施形態では、突然変異体mTORは、野生型mTORと関連しない疾患と関連する。実施形態では、mTORは、上記の配列と比較して、少なくとも1つのアミノ酸変異（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個の変異）を含む。

【0103】

「mTORC1」という用語は、mTOR及びRaptor (mTORの調節関連タンパク質 (regulatory-associated protein of mTOR

50

R))を含むタンパク質複合体を指す。mTORC1は、MLST8 (SEC13タンパク質8を有する哺乳類致死性 (mammalian lethal with SEC13 protein 8))、PRAS40及び/またはDEPTORを含むこともできる。mTORC1は、栄養素/エネルギー/レッドックスセンサー及びタンパク質合成のレギュレーターとして機能することができる。「mTORC1経路」または「mTORC1シグナル伝達経路」という用語は、mTORC1を含む細胞経路を指す。mTORC1経路は、mTORC1から上流及び下流の経路成分を含む。mTORC1経路は、mTORC1活性の調節によって調節されるシグナリング経路である。実施形態では、mTORC1経路は、mTORC1活性の調節によって調節されるが、mTORC2活性の調節では調節されないシグナリング経路である。実施形態では、mTORC1経路は、mTORC2活性の調節によるよりも、mTORC1活性の調節によって、より大きく調節されるシグナリング経路である。

10

【0104】

「mTORC2」という用語は、mTOR及びRICTOR (mTORのラパマイシン非感受性コンパニオン (rapamycin-insensitive companion of mTOR))を含むタンパク質複合体を指す。mTORC2は、GβL、mSIN1 (哺乳類ストレス活性化タンパク質キナーゼ相互作用タンパク質1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1))、Protor1/2、DEPTOR、TTI1及び/またはTEL2を含むこともできる。mTORC2は、細胞代謝及び細胞骨格を調節することができる。用語「mTORC2経路」または「mTORC2シグナル伝達経路」という用語は、mTORC2を含む細胞経路を指す。mTORC2経路は、mTORC2から上流及び下流の経路成分を含む。mTORC2経路は、mTORC2活性の調節によって調節されるシグナリング経路である。実施形態では、mTORC2経路は、mTORC2活性の調節によって調節されるが、mTORC1活性の調節によって調節されないシグナリング経路である。実施形態では、mTORC2経路は、mTORC1活性の調節によるよりも、mTORC2活性の調節によってより大きな程度に調節される、シグナリング経路である。

20

【0105】

用語「ラパマイシン」または「シロリムス」は、細菌の*Streptomyces hygroscopicus*によって生成されるマクロライドを指す。ラパマイシンは、T細胞及びB細胞の活性化を防止することができる。ラパマイシンは、IUPAC名(3S, 6R, 7E, 9R, 10R, 12R, 14S, 15E, 17E, 19E, 21S, 23S, 26R, 27R, 34aS)−9, 10, 12, 13, 14, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 33, 34, 34a−ヘキサデカヒドロ−9, 27−ジヒドロキシ−3−[(1R)−2−[(1S, 3R, 4R)−4−ヒドロキシ−3−メトキシシクロヘキシル]−1−メチルエチル]−10, 21−ジメトキシ−6, 8, 12, 14, 20, 26−ヘキサメチル−23, 27−エポキシ−3H−ピリド[2, 1−c][1, 4]−オキサアザシクロヘントリアコンチン−1, 5, 11, 28, 29(4H, 6H, 31H)−ペントンを有する。ラパマイシンはCAS番号53123−88−9を有する。ラパマイシンは、合成的に(例えば、化学合成によって)生成することができ、または*Streptomyces hygroscopicus*の使用を含まない生成方法の使用によって、生成することができる。

30

40

【0106】

「類似体」は、化学及び生物学内のその平易な通常の意味に従って使用され、別の化合物(すなわち、いわゆる「参照」化合物)と構造的に類似しているが、組成、例えば、異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、または特定の官能基の存在、または別の官能基による1つの官能基の置き換え、または参照化合物の1つまたは複数のキラル中心の絶対立体化学が異なる化学化合物(それらの異性体を含む)を指す。したがって、類似体は、参照化合物に対して機能及び外観は類似または匹敵するが、構造または起源はそうで

50

はない化合物である。

【0107】

「ラパマイシン類似体」または「ラパログ」という用語は、ラパマイシンの類似体または誘導体（例えば、プロドラッグ）を指す。ラパマイシン類似体の例としては、限定されないが、デフォロリムス（AP23573、MK-8669、リダフォロリムス）、テムシロリムス（CCI-779）、ABT478及びエベロリムス（RAD001）が挙げられる。実施形態では、ラパマイシン類似体は、ラパマイシンのエステル、エーテル、アミド、カーボネート、カルバメート、スルホネート、オキシム、ヒドラゾンまたはヒドロキシアミンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、（例えば、還元または酸化、求核試薬との置き換えによって）ラパマイシンの官能基が修飾されたラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、ラパマイシンの代謝物（例えば、デスメチルラパマイシン誘導体または直鎖状ラパマイシン（例えば、米国特許第5,252,579号に記載されているようなセコラパマイシン）を含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、（例えば、WO2006/095185、米国特許第6,358,969号に記載されているような）O-デスメチルラパマイシン、デスメチルラパマイシンまたはデスメトキシラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、ラパマイシンのエステル誘導体またはエーテル誘導体を含み、これには、アルキルエステル（米国特許第4,316,885号）；アミノアルキルエステル（米国特許第4,650,803号）；フッ素化エステル（米国特許第5,100,883号）；アミドエステル（米国特許第5,118,677号）；カルバミン酸エステル（米国特許第5,118,678号；第5,411,967号；第5,480,989号；第5,480,988号；第5,489,680号）；アミノカルバミン酸エステル（米国特許第5,463,048号）；シリルエーテル（米国特許第5,120,842号）；アミノエステル（米国特許第5,130,307号）；アセタール；アミノジエステル（米国特許第5,162,333号）；スルホン酸及び硫酸エステル（米国特許第5,177,203号）；エステル（米国特許第5,221,670号）；アルコキシエステル（米国特許第5,233,036号）；O-アリール、-アルキル、-アルケニル及び-アルキニルエーテル（米国特許第5,258,389号）；炭酸エステル（米国特許第5,260,300号）；アリールカルボニル及びアルコキシカルボニルカルバミン酸エステル（米国特許第5,262,423号）；カルバミン酸エステル（米国特許第5,302,584号）；ヒドロキシエステル（米国特許第5,362,718号）；ヒンダードエステル（米国特許第5,385,908号）；複素環エステル（米国特許第5,385,909号）；gem-二置換エステル（米国特許第5,385,910号）；アミノアルカンエステル（米国特許第5,389,639号）；ホスホリルカルバミン酸エステル（米国特許第5,391,730号）；ヒンダードN-オキシドエステル（米国特許第5,491,231号）；ビオチンエステル（米国特許第5,504,091号）；O-アルキルエーテル（米国特許第5,665,772号）；及びPEGエステル（米国特許第5,780,462号）；すべてのラパマイシンが含まれる。実施形態では、ラパマイシン類似体は、ラパマイシンのエステル、オキシム、ヒドラゾン、エーテルまたはヒドロキシルアミン誘導体を含み、これには、米国特許第5,256,790号、第5,373,014号、第5,378,836号、第5,023,264号、第5,563,145号及び第5,023,263号に記載されているものが含まれる。実施形態では、ラパマイシン類似体は、3-ヒドロキシー-2-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロピオン酸を有するラパマイシン42-エステル（米国特許第5,362,718号）、42-Q-（2-ヒドロキシ）エチルラパマイシン（米国特許第5,665,772号）及び42-エピーテトラゾリルラパマイシンまたは米国特許第3,929,992号、第5,362,718号及び第6,277,983号に記載されているもの（例えば、実施例の表に示す位置40に対応する位置42）を含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、例えば、US5,258,389、WO94/09010、WO92/05179、US5,118,677、US5,118,678、US5,100,883、US5,151,413、US5,120,842、WO93/1

10

20

30

40

50

1130、WO94/02136、WO94/02485またはWO95/14023に記載されているような、置換ラパマイシン、例えば、40-O-置換ラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、WO94/02136、WO95/16691またはWO96/41807に開示されているような、16-O-置換ラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、例えば、WO96/41807またはUS5256790に記載されているような、32-水素添加ラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、32-デオキソラパマイシン、16-ペンター2-イニルオキシ-32-デオキソラパマイシン、16-ペンター2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシン、16-ペンター2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロ-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンまたは40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンを含む。実施形態では、ラパマイシン類似体は、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、40-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパノエート]-ラパマイシン(CCI779とも呼ばれる)、40-エピ-(テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT578とも呼ばれる)、32-デオキソラパマイシン、16-ペンター2-イニルオキシ-32(S)-ジヒドロラパマイシンまたはTFA-93を含む。上記の刊行物、特許及び出願は、すべての目的のためにそれらの全体が参照により組み込まれる。

10

【0108】

「活性部位mTOR阻害剤」という用語は、mTORの活性(例えば、キナーゼ活性)を阻害し、mTORの活性部位(例えば、ATP結合部位、ATP結合部位とオーバーラップし、mTORのATP結合部位へATPがアクセスするのをブロックする)に結合する化合物を指す。活性部位mTOR阻害剤の例は、限定されないが、INK128、PP242、PP121、MLN0128、AZD8055、AZD2014、NVP-BEZ235、BGT226、SF1126、Torin1、Torin2、WYE687、WYE687の塩(例えば、塩酸塩)、PF04691502、PI-103、CC-223、OSI-027、XL388、KU-0063794、GDC-0349及びPKI-587が挙げられる。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はasTORiである。

20

【0109】

「FKBP」という用語は、タンパク質のペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼを指す。FKBPの非限定例については、Cell Mol Life Sci. 2013 Sep; 70(18): 3243-75を参照されたい。実施形態では、「FKBP」は、「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」を指す。実施形態では、「FKBP」は、ヒトタンパク質を指す。「FKBP」という用語には、野生型及び突然変異型のタンパク質が含まれる。実施形態では、「FKBP」は、野生型ヒトタンパク質を指す。実施形態では、「FKBP」は、野生型ヒト核酸を指す。実施形態では、FKBPは突然変異体FKBPである。実施形態では、突然変異体FKBPは、野生型FKBPと関連しない疾患と関連する。実施形態では、FKBPは、野生型FKBPと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変異(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個の変異)を含む。

30

40

【0110】

「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」という用語は、タンパク質の「ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼFKBP1A」を指す。実施形態では、「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」は、ヒトタンパク質を指す。「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」という用語には、野生型及び突然変異型のタンパク質が含まれる。実施形態では、「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」は、Entrez Gene2280、OMIM186945、Uniprot P62942及び/またはRefSeq(タンパク質)NP_000792(配列番号3)と関連するタンパク質を指

50

す。実施形態では、直前の参照番号は、本出願の出願日において知られるタンパク質及び関連する核酸を指す。実施形態では、「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」は、野生型ヒトタンパク質を指す。実施形態では、「FKBP-12」または「FKBP12」または「FKBP1A」は、野生型ヒト核酸を指す。実施形態では、FKBP-12は突然変異体FKBP-12である。実施形態では、突然変異体FKBP-12は、野生型FKBP-12と関連しない疾患と関連する。実施形態では、FKBP-12は、野生型FKBP-12と比較して、少なくとも1つのアミノ酸変異（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個の変異）を含む。実施形態では、FKBP-12は、参照番号GI:206725550に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、FKBP-12は、RefSeq NP_000792.1（配列番号3）に対応するタンパク質配列を有する。
【0111】

「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」という用語は、タンパク質の「真核生物翻訳開始因子4E-結合タンパク質1（Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1）」を指す。実施形態では、「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」は、ヒトタンパク質を指す。「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」という用語には、野生型及び突然変異型のタンパク質が含まれる。実施形態では、「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」は、Entrez Gene 1978、OMIM602223、Uniprot Q13541及び／またはRefSeq（タンパク質）NP_004086（配列番号4）と関連するタンパク質を指す。実施形態では、直前の参照番号は、本出願の出願日において知られるタンパク質及び関連する核酸を指す。実施形態では、「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」は野生型ヒトタンパク質を指す。実施形態では、「4E-BP1」または「4EBP1」または「EIF4EBP1」は野生型ヒト核酸を指す。実施形態では、4EBP1は突然変異体4EBP1である。実施形態では、突然変異体4EBP1は、野生型4EBP1と関連しない疾患と関連する。実施形態では、4EBP1は、野生型4EBP1と比較して、少なくとも1つのアミノ酸変異（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個の変異）を含む。実施形態では、4EBP1は、参照番号GI:4758258に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、4EBP1は、RefSeq NP_004086.1（配列番号4）に対応するタンパク質配列を有する。

【0112】

「Akt」という用語は、グルコース代謝、アポトーシス、増殖及び他の機能などの細胞プロセスに関与するセリン／スレオニン特異的タンパク質キナーゼを指し、「タンパク質キナーゼB」（PKB）または「Akt1」としても知られる。実施形態では、「Akt」または「Akt1」または「PKB」はヒトタンパク質を指す。「Akt」または「Akt1」または「PKB」という用語には、野生型及び突然変異型のタンパク質が含まれる。実施形態では、「Akt」または「Akt1」または「PKB」は、Entrez Gene 207、OMIM164730、Uniprot P31749及び／またはRefSeq（タンパク質）NP_005154（配列番号5）と関連するタンパク質を指す。実施形態では、直前の参照番号は、本出願の出願日において知られるタンパク質及び関連する核酸を指す。実施形態では、「Akt」または「Akt1」または「PKB」は野生型ヒトタンパク質を指す。実施形態では、「Akt」または「Akt1」または「PKB」は野生型ヒト核酸を指す。実施形態では、Aktは突然変異体Aktである。実施形態では、突然変異体Aktは、野生型Aktと関連しない疾患と関連する。実施形態では、Aktは、野生型Aktと比較して、少なくとも1つのアミノ酸変異（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、1

7、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30個の変異)を含む。実施形態では、Aktは、参照番号GI:62241011に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、Aktは、RefSeq NP_005154.2(配列番号5)に対応するタンパク質配列を有する。

【0113】

「長寿」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、長命または平均余命を超える余命の延びを指す。「長寿剤」は、薬剤を欠く対象の余命と比較して、対象の余命を延ばすことができる薬剤(例えば、本明細書に記載の組成物)である(Lammington, D. W., et al. (2012). Science (New York, NY), 335(6076), 1638-1643., McCormick, M. A., et al. (2011). Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 366(1561))。長寿剤は、対象において1つまたは複数の抗加齢作用を誘導することができ得、ここでは、加齢作用は、同様の対象に通常は見られる加齢の状態または症状である。

10

【0114】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、当業者が指定の値と類似していると当然考えるであろう、指定の値を含む値の範囲を意味する。実施形態では、約は、当技術分野で一般に許容可能な測定値を使用する1標準偏差内を意味する。実施形態では、約は、指定の値の+/-10%まで延びる範囲を意味する。実施形態では、約は指定の値を意味する。

20

【0115】

A. 化合物及び組成物

一態様では、一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に共有結合している一価の活性部位mTOR阻害剤を含む化合物が提供される。

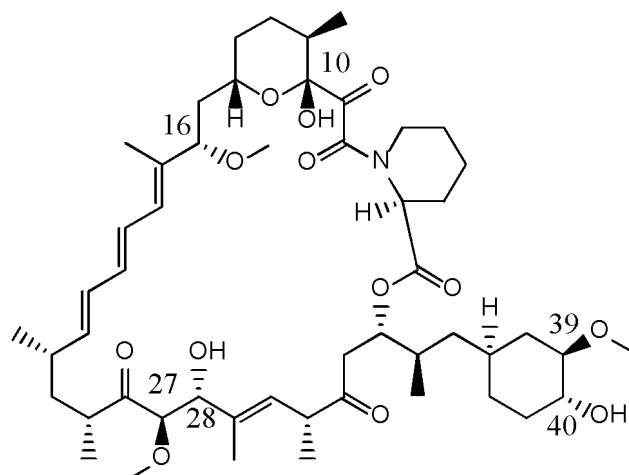
【0116】

実施形態では、二価のリンカーは、一価の活性部位mTOR阻害剤(活性部位mTOR阻害剤部分)を一価のラパマイシン(ラパマイシン部分)または一価のラパマイシン類似体(ラパマイシン類似体部分)に結合させる。二価のリンカーは、リンカーを含むように修飾することができる位置で、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体に結合することができる。例えば、リンカーは、(直下の図に示すように)、数ある中で、位置10、16、27、28、39または40で、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体に結合することができる。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置10に結合する。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置16に結合する。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置27に結合する。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置28に結合する。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置39に結合する。実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体の位置40に結合する。

30

【0117】

【化 3】



10

【0118】

実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 5 Å の長さ（例えば、少なくとも約または約 5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100 Å の長さ）である。実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 5 個のメチレン基（例えば、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50個のメチレン基）の長さである。実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 11 個のメチレン基（例えば、少なくとも約または約 11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50個のメチレン基）の長さである。実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 27 個のメチレン基（例えば、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50個のメチレン基）の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 6～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 7～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 9～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 11～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 13～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 15～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 20～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 24～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 28～54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5～50 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは

20

30

40

50

約 5 ~ 46 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 42 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 38 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 34 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 30 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 26 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 22 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 5 ~ 39 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 7 ~ 37 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 9 ~ 35 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 11 ~ 33 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 13 ~ 31 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 15 ~ 29 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 15 ~ 25 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 15 ~ 23 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 32 Å の長さ（例えば、少なくとも約または約 32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99 または 100 Å の長さ）である。実施形態では、二価のリンカーは少なくとも約または約 27 個のメチレン基の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 33 ~ 53 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 34 ~ 52 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 35 ~ 51 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 36 ~ 50 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 37 ~ 49 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 38 ~ 48 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 39 ~ 47 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 40 ~ 46 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 41 ~ 45 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 42 ~ 44 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 52 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 50 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 48 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 46 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 44 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 42 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 40 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 38 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 32 ~ 36 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 34 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 36 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 38 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 40 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 42 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 44 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 46 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 48 ~ 54 Å の長さである。実施形態では、二価のリンカーは約 50 ~ 54 Å の長さである。

【0119】

リンカーの指定の長さは、リンカーの端（すなわち、リンカーによって結合している分子の2つの部分に結合している端または末端）と端の間の通しの空間距離であり、ここでは、リンカーの長は、リンカーが完全に延びている場合に測定され、ここでは、リンカー末端が最も遠く離れており、リンカーが溶液中に天然に存在していてもよい（すなわち、リンカーが化学の原理に従って許容可能なコンフォメーション、結合長、及び結合角度を採る、リンカーの端と端の間の最長距離）、（例えば、リンカーの様々な成分の、非天然の結合長、許容されないもしくは好ましくない結合角度、または高エネルギーの好ましくないもしくは非天然の相互作用を採ることなしに）。実施形態では、リンカーの長さは、本明細書（例えば、態様、実施形態、実施例、図、表、特許請求の範囲）に記載の化合物に含まれる場合に測定される。リンカーは、（例えば、溶液中で、mTORG1に結合し

10

20

30

40

50

た場合に、mTORに結合した場合に)、リンカー長を定義するのに使用される完全に延びたコンフォメーションより短い通しの空間距離を採り得ることを理解されたい。

【0120】

実施形態では、リンカーは、(例えば、溶液中で)加水分解可能なリンカーである。実施形態では、リンカーは、(例えば、溶液中で)加水分解不可能なリンカーである。実施形態では、リンカーは酵素(例えば、ヒドロラーゼ、プロテアーゼ、チトクロム)によって切断され得る。実施形態では、リンカーは、(例えば、通常の細胞条件下で)酵素によって切断可能でない。実施形態では、リンカーはポリエチレングリコールリンカーである。実施形態では、リンカーは親水性である。実施形態では、リンカーは疎水性である。実施形態では、リンカーはジスルフィド結合を含む。実施形態では、リンカーはヒドラゾン結合を含む。実施形態では、リンカーはエステルを含む。実施形態では、リンカーはスルホニルを含む。実施形態では、リンカーはチオエーテルを含む。実施形態では、リンカーはホスフィネートを含む。実施形態では、リンカーはアルキルオキシム結合を含む。実施形態では、リンカーは1つまたは複数のアミノ酸を含む。実施形態では、リンカーはアミノ酸から成る。実施形態では、リンカーはアミノ酸類似体を含む。実施形態では、リンカーはアミノ酸模倣物を含む。実施形態では、リンカーは、薬剤への抗体の結合(例えば、抗体薬物コンジュゲート)での使用について当技術分野で既知のリンカーである。実施形態では、リンカーは、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれるBioconjugate Techniques (Second Edition) by Greg T. Hermanson (2008)に記載されているようなリンカーである。実施形態では、リンカーは、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれるFlygare JA, Pillow TH, Aristoff P., Antibody-drug conjugates for the treatment of cancer. Chemical Biology and Drug Design. 2013 Jan; 81(1): 113-21に記載されているようなリンカーである。実施形態では、リンカーは、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれるDrachman JG, Senter PD., Antibody-drug conjugates: the chemistry behind empowering antibodies to fight cancer. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013; 2013: 306-10に記載されているようなリンカーである。

【0121】

実施形態では、化合物は、一価の活性部位mTOR阻害剤及び一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に共有結合している二価のリンカーを含む。実施形態では、化合物は、一価の活性部位mTOR阻害剤に直接的に、及び一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に直接的に共有結合している二価のリンカーを含む。

【0122】

実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はasTORiである。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はINK128である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はPP242である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はPP121である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はMLN0128である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はAZD8055である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はAZD2014である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はNVP-BEZ235である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はBGT226である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はSF1126である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はTorin1である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はTorin2である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はWYE687である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はWYE687の塩(例えば、塩酸塩)である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はPF04691502である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はPI-103、CC-223である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤はOSI-027、X

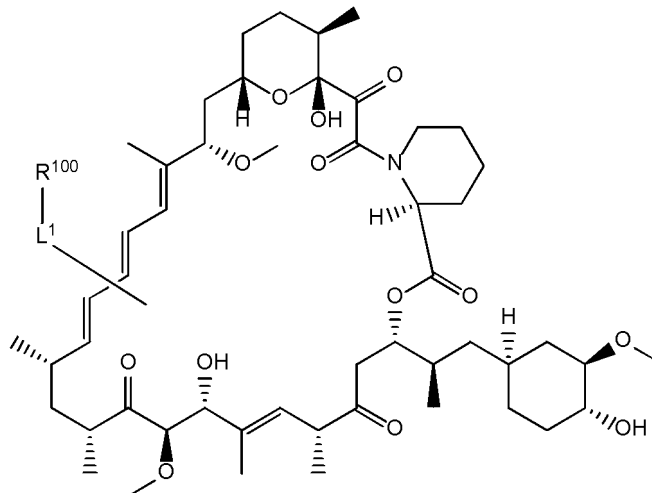
L 3 8 8である。実施形態では、活性部位m T O R阻害剤はK U－0 0 6 3 7 9 4である。実施形態では、活性部位m T O R阻害剤はG D C－0 3 4 9である。実施形態では、活性部位m T O R阻害剤はP K I－5 8 7である。本明細書に記載の化合物に含まれる場合は、本明細書の上及び他の個所で記載される活性部位m T O R阻害剤は、記載される活性部位m T O R阻害剤の一価の形態であると理解される。

【0 1 2 3】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0 1 2 4】

【化 4】



10

20

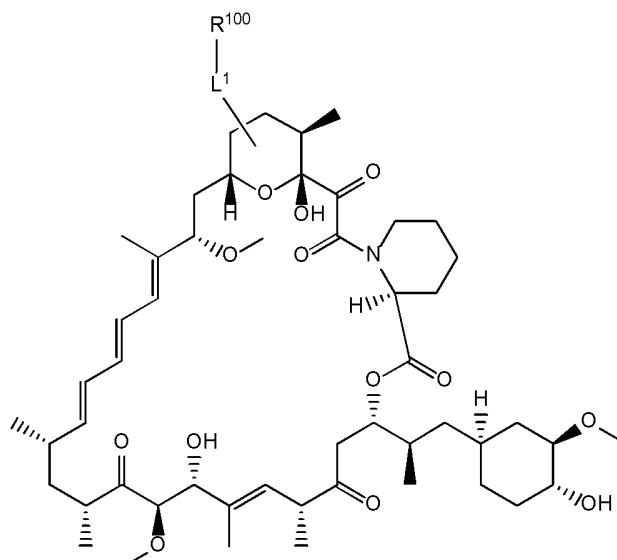
式中、 L^1 は本明細書に記載の通りであり、環の任意の原子に結合していてもよく (L^1 は浮遊置換基である)、 R^{100} は一価の活性部位m T O R阻害剤である。

【0 1 2 5】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0 1 2 6】

【化 5】



30

40

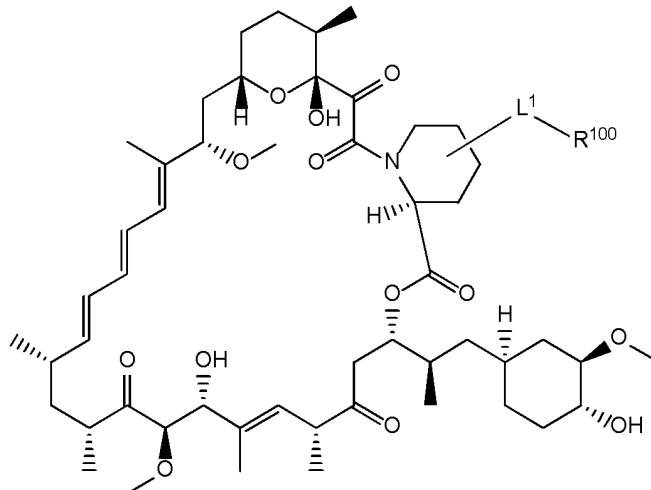
式中、 L^1 は本明細書に記載の通りであり、環の任意の原子に結合していてもよく (L^1 は浮遊置換基である)、 R^{100} は一価の活性部位m T O R阻害剤である。

【0 1 2 7】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0 1 2 8】

【化 6】



10

式中、 L^1 は本明細書に記載の通りであり、環の任意の原子に結合していてもよく (L^1 は浮遊置換基である)、 R^{100} は一価の活性部位 m T O R 阻害剤である。

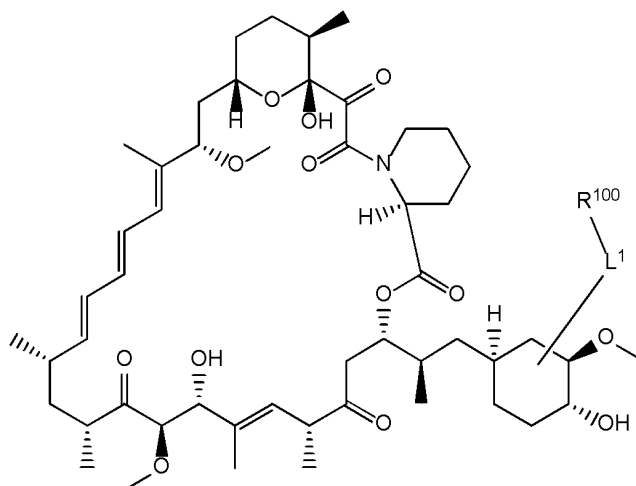
【0129】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0130】

20

【化 7】



30

式中、 L^1 は本明細書に記載の通りであり、環の任意の原子に結合していてもよく (L^1 は浮遊置換基である)、 R^{100} は一価の活性部位 m T O R 阻害剤である。

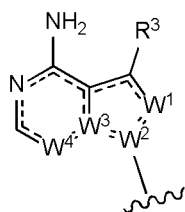
【0131】

R^{100} は一価の活性部位 m T O R 阻害剤である。実施形態では、 R^{100} は

【0132】

40

【化 8】

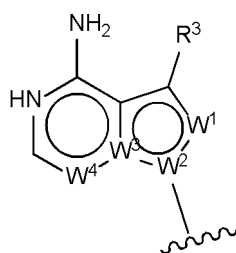


であり、式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 及び R^3 は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

50

【 0 1 3 3 】

【化 9】

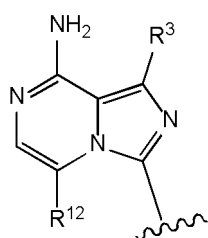


10

であり、式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 及び R^3 は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

【 0 1 3 4 】

【化 10】

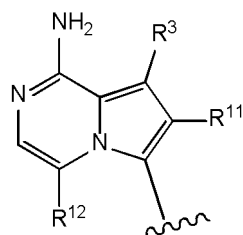


20

であり、式中、 R^3 及び R^{12} は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

【 0 1 3 5 】

【化 11】

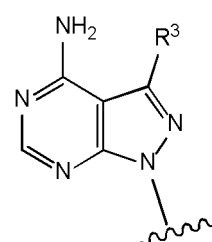


30

であり、式中、 R^3 、 R^{11} 及び R^{12} は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

【 0 1 3 6 】

【化 12】

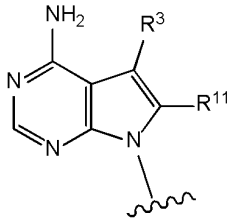


40

であり、式中、 R^3 は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

【 0 1 3 7 】

【化 1 3】

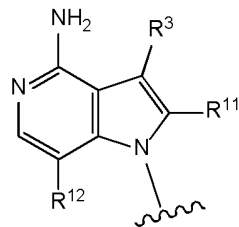


であり、式中、 R^3 及び R^{11} は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

10

【0138】

【化 1 4】

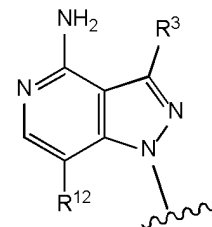


であり、式中、 R^3 、 R^{11} 及び R^{12} は本明細書に記載の通りである。実施形態では、 R^{100} は

20

【0139】

【化 1 5】



30

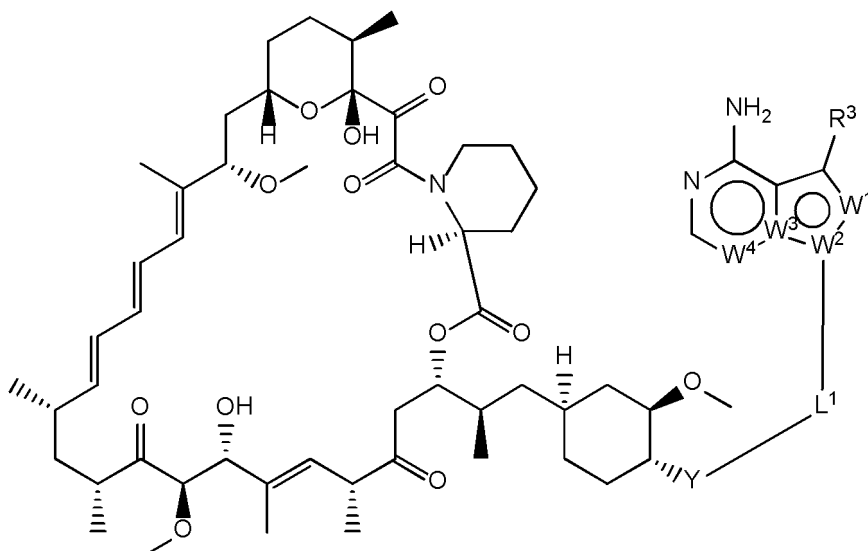
であり、式中、 R^3 及び R^{12} は本明細書に記載の通りである。

【0140】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0141】

【化 1 6】



40

(1)

50

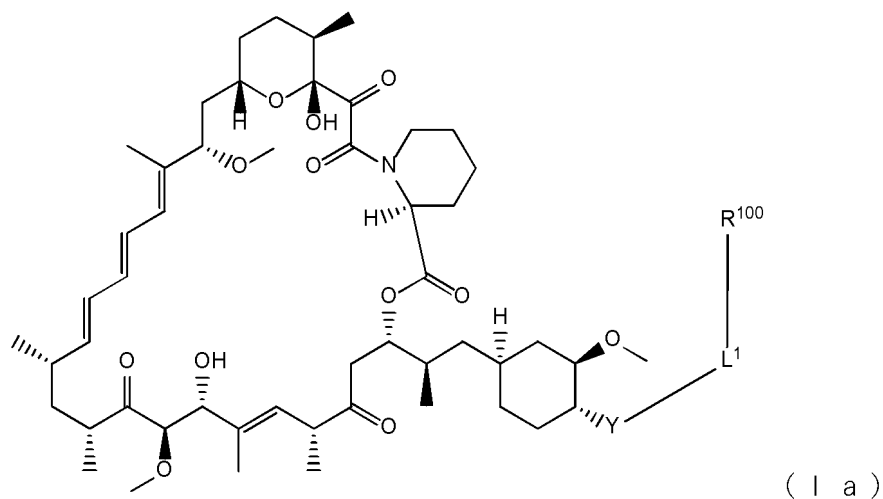
式中、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 L^1 、Y及び R^3 は本明細書に記載の通りである。

【0142】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0143】

【化17】



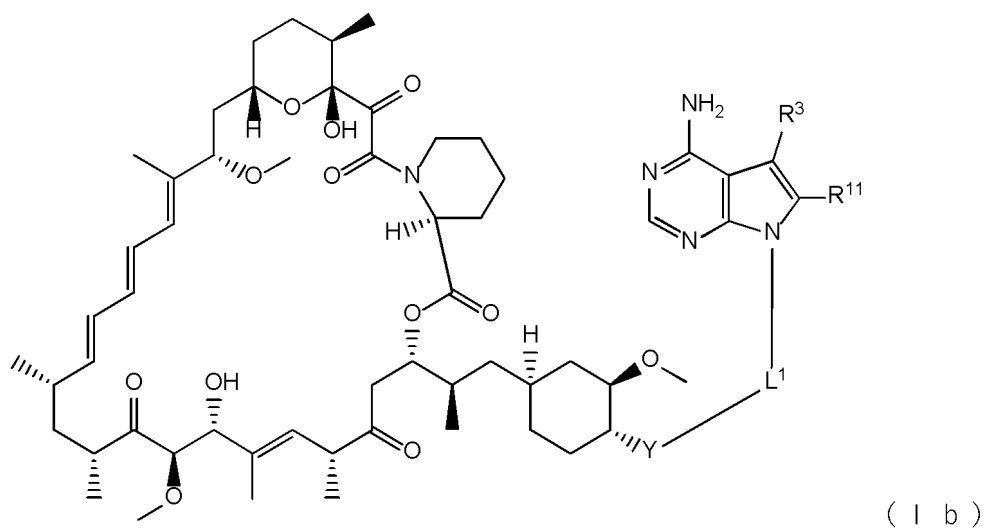
式中、 L^1 、Y及び R^{100} は本明細書に記載の通りである。

【0144】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0145】

【化18】



式中、 L^1 、Y、 R^3 及び R^{11} は本明細書に記載の通りである。

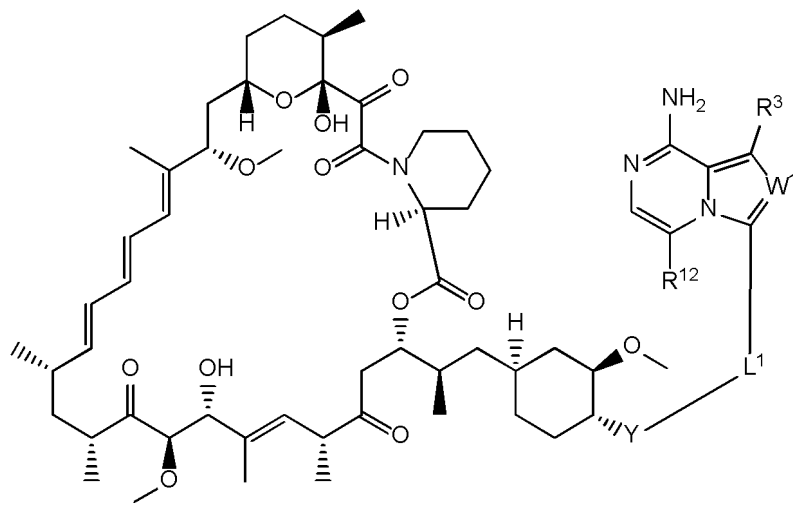
【0146】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0147】

40

【化 1 9】



(1 c)

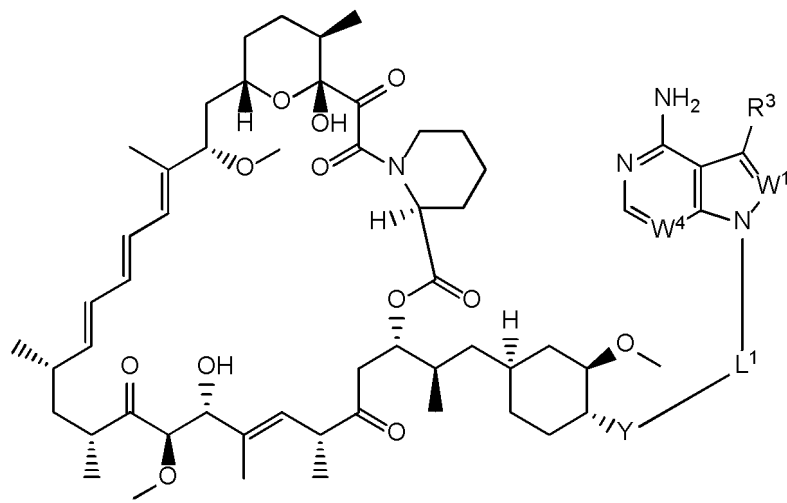
式中、 L^1 、 Y 、 R^3 、 W^1 及び R^{12} は本明細書に記載の通りである。

【0148】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0149】

【化 2 0】



(1 d)

式中、 L^1 、 Y 、 R^3 、 W^1 及び W^4 は本明細書に記載の通りである。

【0150】

L^1 は本明細書に記載の二価のリンカーである。 W^1 は N または CR^{11} である。 W^2 は N であり、 W^3 は C であり、あるいは、 W^2 は C であり、 W^3 は N である。 W^4 は N または CR^{12} である。 Y は O または NR^{13} である。 R^3 は水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_nR^{10}$ 、 $-SO_vNR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである。 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC$

10

20

30

40

50

= (O)H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである。同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意で結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成することができる。可変因子の m 及び v は独立に、1または2である。可変因子 n は独立に、0～4の整数である。可変因子 X は独立に、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ または $-\text{F}$ である。実施形態では、 L^1 は1つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^1 はアミノ酸から成る二価のリンカー（すなわち、ペプチジルリンカー）である。実施形態では、 L^1 はアミノ酸類似体を含む二価のリンカー（例えば、ペプチジルリンカー）である。実施形態では、 L^1 はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカー（例えば、ペプチジルリンカー）である。実施形態では、 L^1 はアミノ酸類似体から成る二価のリンカー（本明細書では、ペプチジル類似体リンカーとも呼ばれる）である。実施形態では、 L^1 はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカー（本明細書では、ペプチジル模倣物リンカーとも呼ばれる）である。

10

【0151】

実施形態では、 W^1 はNである。実施形態では、 W^1 は CR^{11} である。実施形態では、 W^2 はNであり、 W^3 はCである。実施形態では、 W^2 はCであり、 W^3 はNである。実施形態では、 W^4 はNである。実施形態では、 W^4 は CR^{12} である。実施形態では、 Y はOである。実施形態では、 Y は NR^{13} である。実施形態では、 W^1 はCHである。実施形態では、 W^4 はCHである。実施形態では、 Y はNHである。

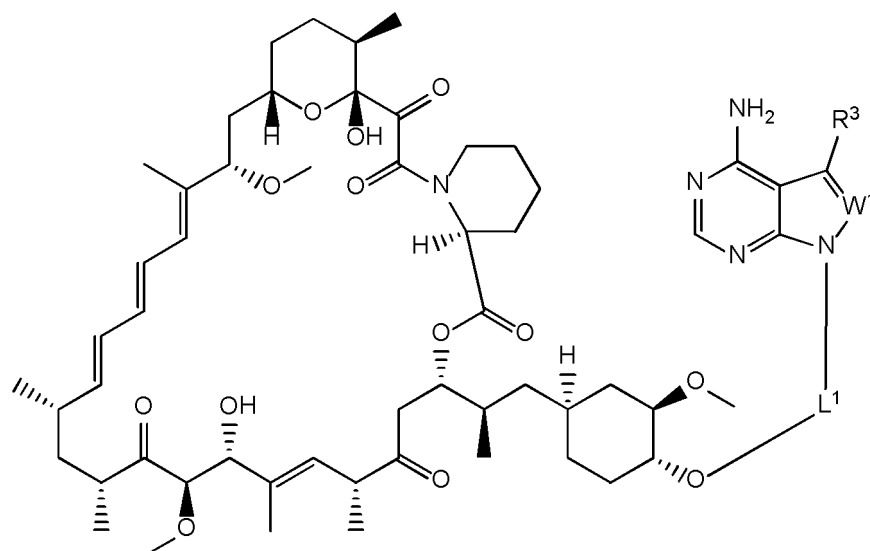
20

【0152】

実施形態では、化合物は以下の式を有し：

【0153】

【化21】



30

(11)

40

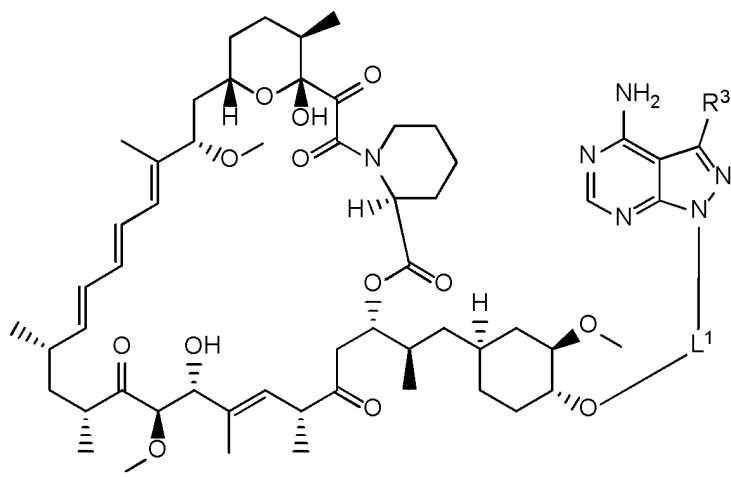
式中、 W^1 はNまたはCHである。実施形態では、 W^1 はNである。実施形態では、 W^1 はCHである。

【0154】

実施形態では、化合物は以下の式を有する：

【0155】

【化 2 2】



10

【0156】

実施形態では、 R^3 は独立に、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換もしくは無置換の縮合環アリールまたは置換もしくは無置換の縮合環ヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換または無置換の縮合環ヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換された縮合環ヘテロアリールである。

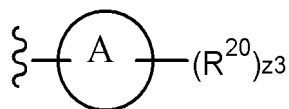
20

【0157】

実施形態では、 R^3 は

【0158】

【化 2 3】



30

である。 R^{20} は本明細書に記載の通りである。環 A はアリール（例えば、フェニル、ジフェニルもしくは縮合環アリール）またはヘテロアリール（例えば、単環式ヘテロアリールもしくは縮合環ヘテロアリール）である。環 A は、本明細書に記載の R^3 の実施形態におけるアリールまたはヘテロアリール環のうちのいずれか（例えば、ベンゾオキサゾリル、インドリル、フェニルまたはナフチル）でもよい。記号 $z3$ は 0～7 の整数である。実施形態では、 $z3$ は 0 である。実施形態では、 $z3$ は 1 である。実施形態では、 $z3$ は 2 である。実施形態では、 $z3$ は 3 である。実施形態では、 $z3$ は 4 である。実施形態では、 $z3$ は 5 である。実施形態では、 $z3$ は 6 である。実施形態では、 $z3$ は 7 である。

40

【0159】

実施形態では、 R^3 は独立に、置換ベンゾオキサゾリル、置換ピリミジニル、置換チオフェニル、置換フラニル、置換インドリル、置換ベンゾオキサジアゾリル、置換ベンゾジオキサソリル、置換ベンゾジオキサニル、置換チアナフサニル、置換ピロロピリジニル、置換インダゾリル、置換キノリニル、置換キノキサリニル、置換ピリドピラジニル、置換キナゾリノニル、置換ベンゾイソオキサゾリル、置換イミダゾピリジニル、置換ベンゾフラニル、置換ベンゾチオフェニル、置換フェニル、置換ナフチル、置換ビフェニル、置換ピロリル、置換ピラゾリル、置換イミダゾリル、置換ピラジニル、置換オキサゾリル、置換

50

イソオキサゾリル、置換チアゾリル、置換フリルチエニル、置換ピリジル、置換ピリミジル、置換ベンゾチアゾリル、置換プリニル、置換ベンズイミダゾリル、置換イソキノリル、置換チアジアゾリル、置換オキサジアゾリル、置換ピロリル、置換ジアゾリル、置換トリアゾリル、置換テトラゾリル、置換ベンゾチアジアゾリル、置換イソチアゾリル、置換ピラゾロピリミジニル、置換ピロロピリミジニル、置換ベンゾトリアゾリルまたは置換キノリルである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換ベンゾオキサゾリルである。

【0160】

実施形態では、 R^3 は独立に、置換ベンゾオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は置換チオフエニルである。実施形態では、 R^3 は置換フラニルである。実施形態では、 R^3 は置換インドリルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾオキサジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾジオキサニルである。実施形態では、 R^3 は置換チアナフサニルである。実施形態では、 R^3 は置換ピロロピリジニルである。実施形態では、 R^3 は置換インダゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換キノリニルである。実施形態では、 R^3 は置換キノキサリニルである。実施形態では、 R^3 は置換ピリドピラジニルである。実施形態では、 R^3 は置換キナゾリノニルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾイソオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換イミダゾピリジニルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾフラニルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾチオフエニルである。実施形態では、 R^3 は置換フェニルである。実施形態では、 R^3 は置換ナフチルである。実施形態では、 R^3 は置換ビフェニルである。実施形態では、 R^3 は置換ピロリルである。実施形態では、 R^3 は置換ピラゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換イミダゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ピラジニルである。実施形態では、 R^3 は置換オキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換イソオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換チアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換フリルチエニルである。実施形態では、 R^3 は置換ピリジルである。実施形態では、 R^3 は置換ピリミジルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾチアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換プリニルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンズイミダゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換イソキノリルである。実施形態では、 R^3 は置換チアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換オキサジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ピロリルである。実施形態では、 R^3 は置換ジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換トリアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換テトラゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾチアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換イソチアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換ピラゾロピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は置換ピロロピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は置換ベンゾトリアゾリルである。実施形態では、 R^3 は置換キノリルである。実施形態では、 R^3 は独立に、置換ベンゾオキサゾリルである。

【0161】

実施形態では、 R^3 は独立に、無置換のベンゾオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は無置換のピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のチオフエニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のフラニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のインドリルである。実施形態では、 R^3 は無置換のベンゾオキサジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は無置換のベンゾジオキサニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のチアナフサニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のピロロピリジニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のインダゾリルである。実施形態では、 R^3 は無置換のキノリニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のキノキサリニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のピリドピラジニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のキナゾリノニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のベンゾイソオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は無置換のイミダゾピリジニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のベンゾフラニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のベンゾチオフエニルである。実施形態では、 R^3 は無置換のフェニルである。実施形態では、 R

³は無置換のナフチルである。実施形態では、R³は無置換のビフェニルである。実施形態では、R³は無置換のピロリルである。実施形態では、R³は無置換のピラゾリルである。実施形態では、R³は無置換のイミダゾリルである。実施形態では、R³は無置換のピラジニルである。実施形態では、R³は無置換のオキサゾリルである。実施形態では、R³は無置換のイソオキサゾリルである。実施形態では、R³は無置換のチアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のフリルチエニルである。実施形態では、R³は無置換のピリジニルである。実施形態では、R³は無置換のピリミジニルである。実施形態では、R³は無置換のベンゾチアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のプリニルである。実施形態では、R³は無置換のベンズイミダゾリルである。実施形態では、R³は無置換のイソキノリルである。実施形態では、R³は無置換のチアジアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のオキサジアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のピロリルである。実施形態では、R³は無置換のジアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のトリアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のテトラゾリルである。実施形態では、R³は無置換のベンゾチアジアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のイソチアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のピラゾロピリミジニルである。実施形態では、R³は無置換のピロロピリミジニルである。実施形態では、R³は無置換のベンゾトリアゾリルである。実施形態では、R³は無置換のキノリルである。実施形態では、R³は独立に、無置換のベンゾオキサゾリルである。

10

【0162】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、R³は独立に、水素、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R²⁰-置換もしくは無置換のアルキル、R²⁰-置換もしくは無置換のヘテロアルキル、R²⁰-置換もしくは無置換のシクロアルキル、R²⁰-置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、R²⁰-置換もしくは無置換のアリールまたはR²⁰-置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

20

【0163】

いくつかの実施形態では、R³は、ハロゲン、-CF₃、-OH及び-NH₂から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、R³は置換ヘテロアリール、例えば、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである。いくつかの実施形態では、R³はヘテロアリール、例えば、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルであり、これは、ハロゲン、-CF₃、-OH及び-NH₂から独立に選択される1つまたは複数の置換基で置換される。

30

【0164】

実施形態では、R³は独立に、R²⁰-置換ベンゾオキサゾリル、R²⁰-置換ピリミジニル、R²⁰-置換チオフエニル、R²⁰-置換フラニル、R²⁰-置換インドリル、R²⁰-置換ベンゾオキサジアゾリル、R²⁰-置換ベンゾジオキサニル、R²⁰-置換チアナフサニル、R²⁰-置換ピロロピリジニル、R²⁰-置換インダゾリル、R²⁰-置換キノリニル、R²⁰-置換キノキサリニル、R²⁰-置換ピリドピラジニル、R²⁰-置換キナゾリノニル、R²⁰-置換ベンゾイソオキサゾリル、R²⁰-置換イミダゾピリジニル、R²⁰-置換ベンゾフラニル、R²⁰-置換ベンゾチオフエニル、R²⁰-置換フェニル、R²⁰-置換ナフチル、R²⁰-置換ビフェニル、R²⁰-置換ピロリル、R²⁰-置換ピラゾリル、R²⁰-置換イミダゾリル、R²⁰-置換ピラジニル、R²⁰-置換オキサゾリル、R²⁰-置換イソオキサゾリル、R²⁰-置換チアゾリル、R²⁰-置換フリルチエニル、R²⁰-置換ピリジニル、R²⁰-置換ピリミジニル、R²⁰-置換ベンゾチアゾリル、R²⁰-置換プリニル、R²⁰-置換ベンズイミダゾリル、R²⁰-置換イソキノリル、R²⁰-置換チアジアゾリル、R²⁰-置換オキサジアゾリル、R²⁰-置換ピロリル、R²⁰-置換ジアゾリル、R²⁰

40

50

ー置換トリアゾリル、 $R^{2,0}$ ー置換テトラゾリル、 $R^{2,0}$ ー置換ベンゾチアジアゾリル、 $R^{2,0}$ ー置換イソチアジアゾリル、 $R^{2,0}$ ー置換ピラゾロピリミジニル、 $R^{2,0}$ ー置換ピロロピリミジニル、 $R^{2,0}$ ー置換ベンゾトリアゾリルまたは $R^{2,0}$ ー置換キノリルである。実施形態では、 R^3 は独立に、 $R^{2,0}$ ー置換ベンゾオキサゾリルである。

【0165】

実施形態では、 R^3 は独立に、 $R^{2,0}$ ー置換ベンゾオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換チオフエニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換フラニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換インドリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾオキサジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾジオキサニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾジオキサニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換チアナフサニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピロロピリジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換インダゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換キノリニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換キノキサリニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピリドピラジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換キナゾリノニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾイソオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換イミダゾピリジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾフラニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾチオフエニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換フェニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ナフチルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ビフェニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピロリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピラゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換イミダゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピラジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換オキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換イソオキサゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換チアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換フリルチエニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピリジルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピリミジルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾチアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換プリニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンズイミダゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換イソキノリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換チアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換オキサジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピロリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換トリアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換テトラゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾチアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換イソチアジアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピラゾロピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ピロロピリミジニルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換ベンゾトリアゾリルである。実施形態では、 R^3 は $R^{2,0}$ ー置換キノリルである。実施形態では、 R^3 は独立に、 $R^{2,0}$ ー置換ベンゾオキサゾリルである。

【0166】

$R^{2,0}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{2,1}$ ー置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0167】

実施形態では、 $R^{2,0}$ は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,0}$ は独立に $-OH$

である。実施形態では、 R^{20} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{20} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の2~8員ヘテロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の3~8員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは R^{21} -置換もしくは無置換の5~10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の2~4員ヘテロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の3~6員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{21} -置換もしくは無置換の5~6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは無置換の2~4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソプロピル、無置換のメトキシ、または無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-I$ である。

【0168】

R^{21} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{22} -置換もしくは無置換のアルキル、 R^{22} -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{22} -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{22} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{22} -置換もしくは無置換のアリールまたは R^{22} -置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0169】

実施形態では、 R^{21} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{21} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{21} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{21} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{21} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{21} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{21} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{21} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{21} は独立に $-NO_2$ である。実

30

40

50

実施形態では、 R^7 は独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^7 は独立に、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換のフェニルまたは $R^{3,8}$ 置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換

換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、無置換の 2～4 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、無置換の 3～6 員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の 5～6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 R^7 は独立に、無置換の *tert*-ブチルである。実施形態では、 R^7 は独立に水素である。

【0172】

R^{38} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 10
 SO_2H 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{39} -置換もしくは無置換のアルキル、 R^{39} -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{39} -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{39} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{39} -置換もしくは無置換のアリールまたは R^{39} -置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0173】

実施形態では、 R^{38} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{38} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{38} は独立に 20
 $-CN$ である。実施形態では、 R^{38} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{38} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NH$ 30
 SO_2H である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換された 2～4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換された 3～6 40
員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、 R^{39} -置換された 5～6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換の 2～4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換の 3～6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{38} は独立に、無置換の 5～6 員ヘテロアリールである。

【0174】

R^{39} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N$ 50

HNH_2 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CHCH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CHCH}_2$ 、 R^{40} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{40} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{40} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{40} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{40} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{40} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0175】

実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{SO}_4\text{H}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{ONH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{NHOH}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{OCF}_3$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{OCHF}_2$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CCl}_3$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CBr}_3$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{CI}_3$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{F}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{Cl}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{Br}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に $-\text{I}$ である。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、 R^{40} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{39} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0176】

実施形態では、 R^8 は独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 R^{41} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{41} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0177】

実施形態では、 R^8 は独立に、水素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 R^{41} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{41} —置換もしくは無置換のヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^8 は独立に、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換のフェニルまたは $R^{4,1}$ —置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^8 は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、無置換の2～4員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^8 は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^8 は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^8 は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 R^8 は独立に、無置換のtert-ブチルである。実施形態では、 R^8 は独立に水素である。

【0178】

$R^{4,1}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のアルキル、 $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{4,2}$ —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0179】

実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-OH$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立にハロゲンである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CN$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立にオキソである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-SH$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-F$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-Br$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に $-I$ である。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換されたフェニルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、 $R^{4,2}$ —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $R^{4,1}$ は独

立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{41} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{41} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0180】

R^{42} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{43} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{43} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{43} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{43} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{43} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{43} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0181】

実施形態では、 R^{42} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{42} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{42} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、 R^{43} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{42} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

20

30

40

【0182】

実施形態では、 R^9 は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{44} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{44} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{44} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{44} —置換も

50

しくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{44} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0183】

実施形態では、 R^9 は独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{44} －置換もしくは無置換のアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{44} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^9 は独立に、 R^{44} －置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{44} －置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{44} －置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、無置換の2～4員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 R^9 は独立に、無置換のtert-ブチルである。実施形態では、 R^9 は独立に水素である。

【0184】

R^{44} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{45} －置換もしくは無置換のアルキル、 R^{45} －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{45} －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{45} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{45} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{45} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0185】

実施形態では、 R^{44} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{44} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{44} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} －置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} －置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} －置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} －置換された3～

6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、 R^{45} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{44} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0186】

R^{45} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{46} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{46} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{46} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{46} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{46} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{46} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0187】

実施形態では、 R^{45} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{45} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{45} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、 R^{46} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{45} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0188】

実施形態では、 R^{10} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2$

10

20

30

40

50

NH_2 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のアリールまたは $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0189】

実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、水素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のアリールまたは $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換のフェニルまたは $\text{R}^{4,7}$ —置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、無置換の2～4員ヘテロアルキル、無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に、無置換のtert-ブチルである。実施形態では、 $\text{R}^{1,0}$ は独立に水素である。

【0190】

$\text{R}^{4,7}$ は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のアルキル、 $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のアリールまたは $\text{R}^{4,8}$ —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0191】

実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立にハロゲンである。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立にオキソである。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{SO}_4\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{ONH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{NHOH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{OCF}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{OCHF}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CCl}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CBr}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{CI}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{F}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{Cl}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{4,7}$ は独立に $-\text{Br}$ である。実施

形態では、 R^{47} は独立に—Iである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、 R^{48} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{47} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

10

【0192】

R^{48} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{49} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{49} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{49} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{49} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{49} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{49} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

20

【0193】

実施形態では、 R^{48} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{48} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{48} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NH-SO_2H$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{48} は独立に—Iである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、 R^{49} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{48} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

30

40

50

ールである。

【0194】

実施形態では、 R^{11} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{50} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0195】

実施形態では、 R^{11} は独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{50} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{50} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{50} —置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{50} —置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、無置換の2～4員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換のtert-ブチルである。実施形態では、 R^{11} は独立に水素である。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、 R^{50} —置換または無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{11} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

20

30

【0196】

R^{50} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{51} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{51} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{51} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

40

【0197】

R^{51} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N$

50

【 0 1 9 8 】

10

20

30

40

50

換のヘテロシクロアルキル、 R^{54} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{54} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0201】

R^{54} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{55} －置換もしくは無置換のアルキル、 R^{55} －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{55} －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{55} －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{55} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{55} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0202】

実施形態では、 R^{13} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{56} －置換もしくは無置換のアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

20

【0203】

実施形態では、 R^{13} は独立に、水素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 R^{56} －置換もしくは無置換のアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のアリールまたは R^{56} －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{56} －置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{56} －置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、無置換の2～4員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニルまたは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換のイソプロピルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換のtert-ブチルである。実施形態では、 R^{13} は独立に水素である。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、 R^{56} －置換または無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{13} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

30

40

【0204】

R^{56} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COO$

50

【 0 2 0 5 】

10

20

30

40

50

3～7員ヘテロシクロアルキル、無置換のC₆～C₁₀アリールまたは無置換の5～9員ヘテロアリールである。

【0207】

実施形態では、L¹は結合、-NH-、-NR^{2 3}-、-S-、-O-、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L¹は置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L¹はL²-L³-L⁴-L⁵である。L²は、一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に直接的に結合する。L²は結合、-NH-、-NR^{2 6}-、-S-、-O-、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。L³は結合、-NH-、-NR^{2 9}-、-S-、-O-、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。L⁴は結合、-NH-、-NR^{3 2}-、-S-、-O-、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。L⁵は結合、-NH-、-NR^{3 5}-、-S-、-O-、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L²は置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L³は結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L⁴は結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L⁵は結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。実施形態では、L¹は1つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、L¹はアミノ酸から成る二価のリンカーである。実施形態では、L¹はアミノ酸類似体を含む二価のリンカーである。実施形態では、L¹はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカーである。実施形態では、L¹はアミノ酸類似体から成る二価のリンカーである。実施形態では、L¹はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカーである。

【0208】

実施形態では、L²は置換もしくは無置換のC₁～C₂₀アルキレン、置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のC₃～C₈シクロアルキレン、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のC₆～C₁₀アリーレンまたは置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。実施形態では、L²は置換または無置換の3～8員ヘテロアルキレンである。実施形態では、

L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ である。実施形態では、 L^2 は無置換の 3～8 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の 3～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の 3～5 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^2 は 1 つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^2 はアミノ酸から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^2 はアミノ酸類似体を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^2 はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^2 はアミノ酸類似体から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^2 はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカーである。

【0209】

実施形態では、 L^3 は結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2～20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3～8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^3 は置換または無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^3 は結合である。実施形態では、 L^3 は置換または無置換の 5～6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^3 は無置換の 5～6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^3 は無置換の二価のトリアゾールである。実施形態では、 L^3 は無置換の二価の 1H-1, 2, 3-トリアゾールである。実施形態では、 L^3 は無置換の二価の 2H-1, 2, 3-トリアゾールである。実施形態では、 L^3 は 1 つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^3 はアミノ酸から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^3 はアミノ酸類似体を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^3 はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^3 はアミノ酸類似体から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^3 はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカーである。

【0210】

実施形態では、 L^4 は結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2～20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3～8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^4 は置換または無置換の 2～12 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^4 は置換または無置換の 2～32 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^4 は結合である。実施形態では、 L^4 は 1 つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^4 はアミノ酸から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^4 はアミノ酸類似体を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^4 はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^4 はアミノ酸類似体から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^4 はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカーである。

【0211】

実施形態では、 L^5 は結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2～20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3～8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は置換または無置換の 2～12 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は置換または無置換の 2～32 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は結合である。実施形態では、 L^5 は 1 つまたは複数のアミノ酸を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^5 はアミノ酸から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^5 はアミノ酸類似体を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^5 はアミノ酸模倣物を含む二価のリンカーである。実施形態では、 L^5 はアミノ酸類似体から成る二価のリンカーである。実施形態では、 L^5 はアミノ酸模倣物から成る二価のリンカーである。

【0212】

実施形態では、 L^5 はエチレンオキシドの二価のオリゴマーである。実施形態では、 L

⁵ は二価のポリエチレングリコールである。実施形態では、 L^5 は化合物の残部に結合する2つの末端の間に2～30個の直鎖状の原子（炭素及び酸素）を有する、エチレンオキシドの二価のオリゴマーである。実施形態では、 L^5 は $-(CH_2)_4C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^5 は2～8員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は3～6員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は5～6員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は5～7員のオキシ置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。

【0213】

実施形態では、 L^4 はエチレンオキシドの二価のオリゴマーである。実施形態では、 L^4 は二価のポリエチレングリコールである。実施形態では、 L^4 は化合物の残部に結合する2つの末端の間に2～30個の直鎖状の原子（炭素及び酸素）を有する、エチレンオキシドの二価のオリゴマーである。実施形態では、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_bCH_2CH_2-$ であり、 b は1～16の整数である。実施形態では、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_bCH_2$ であり、 b は1～16の整数である。実施形態では、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b$ であり、 b は1～16の整数である。実施形態では、 b は2～15の整数である。実施形態では、 b は3～14の整数である。実施形態では、 b は4～12の整数である。実施形態では、 b は5～10の整数である。実施形態では、 b は5～8の整数である。実施形態では、 b は6～7の整数である。

【0214】

実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～34員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～32員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～30員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～28員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～24員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～30員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～22員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～20員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～18員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～16員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～14員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は2～12員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は4～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は6～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は8～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は10～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は12～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は14～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は16～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は18～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は20～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は22～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は24～36員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は4～32員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は4～28員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は8～26員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は12～26員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は16～26員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は20～26員の置換ヘテロアルキレンである。実施形態では、 $L^4 - L^5$ は22～26員の置換ヘテロアルキレンである。

【0215】

実施形態では、リンカーは、ラパマイシンまたはラパマイシン類似体に共有結合した第1反応物部分と活性部位mTOR阻害剤に共有結合した第2反応物部分とを結合させるコンジュゲーションまたはバイオコンジュゲーション反応によって形成される。そのような実施形態では、（本明細書に記載の化合物を含めた）、そのようなコンジュゲーションま

10

20

30

40

50

たはバイオコンジュゲーション反応によって形成される化合物は、コンジュゲートと呼ばれ得る。

【0216】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり； L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は 5～10 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は 2～8 の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は 1～6 の整数である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、 L^2 は少なくとも 1 つの NH または O を含む 2～8 員ヘテロアルキレンであり、 L^3 は 5～10 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2)_{b11}O]_{b12}-$ であり、 $b11$ は 1～3 の整数であり、 $b12$ は 1～8 の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は 1～6 の整数である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は 5 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は 4～8 の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_4$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は トリアゾリレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり； b は 4～8 の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_4$ である。いくつかの実施形態では、 L^1 は $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は 5～10 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2)_b-$ であり、 b は 2～8 の整数であり、 L^5 は結合である。

【0217】

本明細書に記載のコンジュゲートは、バイオコンジュゲートまたはコンジュゲート化学を使用して合成することができる。コンジュゲート化学は、2 つの分子を一緒にカップリングして、付加物を形成することを含む。コンジュゲーションは共有結合的修飾でもよい。反応性の既知の反応基とともに利用可能な、コンジュゲート化学反応の現在支持されるクラスは、比較的穏やかな条件下で進行するものである。これらとしては、限定されないが、求核性置換（例えば、アミン及びアルコールとハロゲン化アシル、活性エステルとの反応）、求電子性置換（例えば、エナミン反応）ならびに炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス・アルダー付加）が挙げられる。これら及び他の有用な反応は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; and Feeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D. C., 1982 に述べられている。実施形態では、バイオコンジュゲーション反応はクリック化学反応 (Angewandte Chemie International Edition 40 (11): 2004-2021) である。実施形態では、バイオコンジュゲーション反応はアジドのヒュスゲン環化である。実施形態では、バイオコンジュゲーション反応はアジドの銅触媒ヒュスゲン環化である。

【0218】

本明細書においてコンジュゲート化学で使用する有用な反応性官能基としては、例えば以下が挙げられる。

【0219】

(a) カルボキシル基及びその様々な誘導体（限定されないが、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシベントリアゾール (hydroxybenzotriazole) エステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、p-ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニル及び芳香族エステルが含まれる）。

10

20

30

40

50

【0220】

(b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することができるヒドロキシル基。

【0221】

(c) ハロゲン化物が後に、例えば、アミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルボアニオンまたはアルコキシドイオンなどの求核基に取って代わられ、それによって、ハロゲン原子部位で新しい基の共有結合が生じ得る、ハロアルキル基。

【0222】

(d) ディールス・アルダー反応に関与することができるジエノフィル基、例えば、マレイミド基など。

【0223】

(e) 例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾンもしくはオキシムなどのカルボニル誘導体の形成を介して、またはグリニャール付加もしくはアルキルリチウム付加のようなメカニズムを介してその後の誘導体化が可能であるような、アルデヒドまたはケトン基。

【0224】

(f) アミンと後続反応して、例えばスルホンアミドを形成するための、ハロゲン化スルホニル基。

【0225】

(g) ジスルフィドに変換され得る、ハロゲン化アシルと反応し得る、または金などの金属に結合し得る、チオール基。

【0226】

(h) 例えば、アシル化、アルキル化または酸化され得る、アミンまたはスルフヒドリル基。

【0227】

(i) 例えば、環状付加、アシル化、マイケル付加などを受けることができる、アルケン。

【0228】

(j) 例えば、アミン及びヒドロキシル化合物と反応することができる、エポキシド。

【0229】

(k) 核酸合成に有用な、ホスホラミダイト及び他の標準的な官能基。

(l) 金属酸化ケイ素結合、ならびに

(m) 例えば、リン酸ジエステル結合を形成するための反応性リン基（例えば、ホスフィン）への金属結合。

(n) 銅触媒環状付加クリック化学を使用してアルキンに結合したアジド。

【0230】

反応性官能基は、本明細書に記載のコンジュゲートの化学的安定性に関与しない、干渉しないように選択することができる。あるいは、反応性官能基は、保護基の存在によって、架橋反応への関与から保護することができる。

【0231】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は独立に、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のアリーレンまたは $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。

【0232】

実施形態では、 L^1 は結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{2,3}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換の 2 ~ 20 員ヘテロアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $R^{2,3}$ - 置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレン

10

20

30

40

50

50

、 L^1 は無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の2～8員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の5～6員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の6員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の2～6員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の $C_6 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^1 は無置換の6～20員ヘテロアルキレンである。

【0233】

R^{23} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 10
 SO_2H 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{24} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{24} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{24} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{24} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{24} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{24} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0234】

実施形態では、 R^{23} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{23} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{23} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NH$ 20
 SO_2H である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-OCF_3$ 30
 である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、 R^{24} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{23} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。 40

【0235】

R^{24} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$ 50

SO_2H 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のアルキル、 $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のシクロアルキル、 $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のアリールまたは $\text{R}^{2,5}$ －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0236】

実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立にハロゲンである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立にオキソである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{SO}_4\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{ONH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{NHOH}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{OCF}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{OCHF}_2$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CCl}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CBr}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{CI}_3$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{F}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{Cl}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{Br}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に $-\text{I}$ である。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換されたフェニルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、 $\text{R}^{2,5}$ －置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 $\text{R}^{2,4}$ は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0237】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、 L^2 は独立に、結合、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のアリーレンまたは $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。

【0238】

実施形態では、 L^2 は結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^{2,6}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレン、 $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリーレンまたは $\text{R}^{2,6}$ －置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^2 は結合である。実施形態では、 L^2 は $-\text{NH}-$ である。実施形態では、 L^2 は $-\text{NR}^{2,6}-$ である。実施形態では

50

では、 L^2 は無置換の6員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の2～6員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の $C_6 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^2 は無置換の6～20員ヘテロアルキレンである。

【0239】

R^{26} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{27} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{27} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{27} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{27} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{27} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{27} 置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0240】

実施形態では、 R^{26} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{26} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{26} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、 R^{27} 置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{26} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

20

30

40

【0241】

R^{27} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{28} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{28} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{28} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{28} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{28} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{28} 置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

50

換のヘテロシクロアルキル、 $R^{2,8}$ －置換もしくは無置換のアリールまたは $R^{2,8}$ －置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0242】

実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-OH$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立にハロゲンである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CN$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立にオキソである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-SH$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-F$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-Br$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に $-I$ である。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換されたフェニルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、 $R^{2,8}$ －置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 $R^{2,7}$ は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0243】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、 L^3 は独立に、結合、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のアリーレンまたは $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。

【0244】

実施形態では、 L^3 は結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{2,9}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレン、 $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは $R^{2,9}$ －置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^3 は結合である。実施形態では、 L^3 は $-NH-$ である。実施形態では、 L^3 は $-NR^{2,9}-$ である。実施形態では、 L^3 は $-S-$ である。実施形態では、 L^3 は $-O-$ である。実施形態では、 L^3 は $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^3 は $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L^3 は $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^3 は $-NHC(O)NH-$ である。実施形態

50

は無置換の6～20員ヘテロアルキレンである。

【0245】

R^{29} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{30} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0246】

実施形態では、 R^{29} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{29} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{29} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NH-SO_2H$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換された $C_1\sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換された $C_3\sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、 R^{30} 置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換の $C_1\sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換の $C_3\sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{29} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

20

30

40

【0247】

R^{30} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{31} 置換もしくは無置換のアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換のアリールまたは R^{31} 置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0248】

50

実施形態では、 R^{30} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{30} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{30} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、 R^{31} -置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{30} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0249】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、 L^4 は独立に、結合、 R^{32} -置換もしくは無置換のアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換のアリーレンまたは R^{32} -置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。

【0250】

実施形態では、 L^4 は結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 R^{32} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレン、 R^{32} -置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは R^{32} -置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^4 は結合である。実施形態では、 L^4 は $-NH-$ である。実施形態では、 L^4 は $-NR^{32}-$ である。実施形態では、 L^4 は $-S-$ である。実施形態では、 L^4 は $-O-$ である。実施形態では、 L^4 は $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^4 は $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L^4 は $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^4 は $-NHC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^4 は $-NHC(NH)NH-$ である。実施形態では、 L^4 は $-C(S)-$ である。実施形態では、 L^4 は R^{32} -置換または無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^4 は R^{32} -置換または無置換の2～20員ヘテロアルキレンである。実

40

50

H、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 R^{33} -置換もしくは無置換のアルキル、 R^{33} -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{33} -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{33} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{33} -置換もしくは無置換のアリールまたは R^{33} -置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0252】

実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{SO}_4\text{H}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に、 $-\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{ONH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{NHOH}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{OCF}_3$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{OCHF}_2$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CCl}_3$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CBr}_3$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{CI}_3$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{F}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{Cl}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{Br}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に $-\text{I}$ である。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、 R^{33} -置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{32} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0253】

R^{33} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 R^{34} -置換もしくは無置換のアルキル、 R^{34} -置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{34} -置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{34} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{34} -置換もしくは無置換のアリールもしくは R^{34} -置換または無置換のヘテロアリールである。

【0254】

実施形態では、 R^{33} は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{33} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{33} は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 R^{33} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{33} は独

10

20

30

40

50

立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、 R^{34} -置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{33} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0255】

本明細書で提供される化合物のいくつかの実施形態では、 L^5 は独立に、結合、 R^{35} -置換もしくは無置換のアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換のシクロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換のアリーレンまたは R^{35} -置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである。

【0256】

実施形態では、 L^5 は結合、 $-NH-$ 、 $-NR^{35}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 R^{35} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換の2～20員ヘテロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレン、 R^{35} -置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは R^{35} -置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は結合である。実施形態では、 L^5 は $-NH-$ である。実施形態では、 L^5 は $-NR^{35}-$ である。実施形態では、 L^5 は $-S-$ である。実施形態では、 L^5 は $-O-$ である。実施形態では、 L^5 は $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^5 は $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L^5 は $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^5 は $-NHC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^5 は $-NHC(NH)NH-$ である。実施形態では、 L^5 は $-C(S)-$ である。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の2～20員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の3～8員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである。実

施形態では、 L^5 は R^{35} -置換または無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 2～20 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 3～8 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 2～20 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 3～8 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 5～10 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_1 \sim C_{15}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 2～15 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 3～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換されたフェニレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 5～6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_{15}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 2～15 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 3～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換のフェニレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 5～6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 2～10 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_4 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 4～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換されたフェニレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 5 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 2～8 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 5～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 2～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された $C_6 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は R^{35} -置換された 6～20 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 2～10 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_4 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 4～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換のフェニレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 5 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 2～8 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 5～6 員ヘテロシクロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 6 員ヘテロアリーレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 2～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の $C_6 \sim C_{20}$ アルキレンである。実施形態では、 L^5 は無置換の 6～20 員ヘテロアルキレンである。

【0257】

R^{35} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$

CHF_2 、 R^{36} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{36} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{36} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{36} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{36} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{36} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0258】

実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{SO}_4\text{H}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{ONH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{NHOH}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{OCF}_3$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{OCHF}_2$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CCl}_3$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CBr}_3$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{CI}_3$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{F}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{Cl}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{Br}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に $-\text{I}$ である。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換された $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、 R^{36} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換の $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{35} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0259】

R^{36} は独立に、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 R^{37} —置換もしくは無置換のアルキル、 R^{37} —置換もしくは無置換のヘテロアルキル、 R^{37} —置換もしくは無置換のシクロアルキル、 R^{37} —置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、 R^{37} —置換もしくは無置換のアリールまたは R^{37} —置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0260】

実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{NH}_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{OH}$ である。実施形態では、 R^{36} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{CN}$ である。実施形態では、 R^{36} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{CF}_3$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{COOH}$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{CONH}_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{NO}_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{SH}$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-\text{SO}_3\text{H}$ で

ある。実施形態では、 R^{36} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHC=(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHC=(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHC=(O)H$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換された2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換された3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換されたフェニルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、 R^{37} —置換された5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{36} は独立に、無置換の5～6員ヘテロアリールである。

【0261】

いくつかの実施形態では、 R^3 は置換ヘテロアリールであり、 L^1 は $L^2-L^3-L^4-L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は5～10員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は2～8の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は1～6の整数である。いくつかの実施形態では、 R^3 は置換された二環式ヘテロアリールであり、 L^1 は $L^2-L^3-L^4-L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は5～10員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は2～8の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は1～6の整数である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-NH_2$ または $-OH$ で置換されたヘテロアリールであり、 L^1 は $L^2-L^3-L^4-L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は5～10員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は2～8の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は1～6の整数である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-NH_2$ または $-OH$ で置換されたベンゾオキサゾリルであり、 L^1 は $L^2-L^3-L^4-L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 は5～10員ヘテロアリーレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は2～8の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_{b10}-$ であり、 $b10$ は1～6の整数である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-NH_2$ または $-OH$ で置換されたベンゾオキサゾリルであり、 L^1 は $L^2-L^3-L^4-L^5$ であり、 L^2 は $-CH_2CH_2OCH_2-$ であり、 L^3 はトリアゾリレンであり、 L^4 は $-(CH_2CH_2O)_b-$ であり、 b は4～8の整数であり、 L^5 は $-CH_2CH_2C=(O)NH(CH_2)_4$ である。

【0262】

R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び R^{58} は独立に、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NH$

【 0 2 6 3 】

50

R^0 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に $-I$ である。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換の 2～4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換の 3～6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{22} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{43} 、 R^{46} 、 R^{49} 、 R^{52} 、 R^{55} 及び／または R^{58} は独立に、無置換の 5～6 員ヘテロアリールである。

【0264】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 m 、 n 、 v 及び／または他の可変因子の複数の例を含むことができる。そのような実施形態では、各可変因子は、任意で異なってもよく、各基をより明確に区別するために適切に標識されてもよい。例えば、各 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 m 、 n 及び／または v が異なる場合、これらは、それぞれ、例えば、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 4}$ 、 $R^{3 \cdot 5}$ 、 $R^{3 \cdot 6}$ 、 $R^{3 \cdot 7}$ 、 $R^{7 \cdot 1}$ 、 $R^{7 \cdot 2}$ 、 $R^{7 \cdot 3}$ 、 $R^{7 \cdot 4}$ 、 $R^{7 \cdot 5}$ 、 $R^{7 \cdot 6}$ 、 $R^{7 \cdot 7}$ 、 $R^{8 \cdot 1}$ 、 $R^{8 \cdot 2}$ 、 $R^{8 \cdot 3}$ 、 $R^{8 \cdot 4}$ 、 $R^{8 \cdot 5}$ 、 $R^{8 \cdot 6}$ 、 $R^{8 \cdot 7}$ 、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、 $R^{9 \cdot 3}$ 、 $R^{9 \cdot 4}$ 、 $R^{9 \cdot 5}$ 、 $R^{9 \cdot 6}$ 、 $R^{9 \cdot 7}$ 、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、 $R^{10 \cdot 3}$ 、 $R^{10 \cdot 4}$ 、 $R^{10 \cdot 5}$ 、 $R^{10 \cdot 6}$ 、 $R^{10 \cdot 7}$ 、 $X \cdot 1$ 、 $X \cdot 2$ 、 $X \cdot 3$ 、 $X \cdot 4$ 、 $X \cdot 5$ 、 $X \cdot 6$ 、 $X \cdot 7$ 、 $m \cdot 1$ 、 $m \cdot 2$ 、 $m \cdot 3$ 、 $m \cdot 4$ 、 $m \cdot 5$ 、 $m \cdot 6$ 、 $m \cdot 7$ 、 $n \cdot 1$ 、 $n \cdot 2$ 、 $n \cdot 3$ 、 $n \cdot 4$ 、 $n \cdot 5$ 、 $n \cdot 6$ 、 $n \cdot 7$ 、 $v \cdot 1$ 、 $v \cdot 2$ 、 $v \cdot 3$ 、 $v \cdot 4$ 、 $v \cdot 5$ 、 $v \cdot 6$ 、 $v \cdot 7$ と言及され得、ここでは、 R^3 の定義は、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 4}$ 、 $R^{3 \cdot 5}$ 、 $R^{3 \cdot 6}$ 、 $R^{3 \cdot 7}$ によって呈され、 R^7 の定義は、 $R^{7 \cdot 1}$ 、 $R^{7 \cdot 2}$ 、 $R^{7 \cdot 3}$ 、 $R^{7 \cdot 4}$ 、 $R^{7 \cdot 5}$ 、 $R^{7 \cdot 6}$ 、 $R^{7 \cdot 7}$ によって呈され、 R^8 の定義は、 $R^{8 \cdot 1}$ 、 $R^{8 \cdot 2}$ 、 $R^{8 \cdot 3}$ 、 $R^{8 \cdot 4}$ 、 $R^{8 \cdot 5}$ 、 $R^{8 \cdot 6}$ 、 $R^{8 \cdot 7}$ によって呈され、 R^9 の定義は、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、 $R^{9 \cdot 3}$ 、 $R^{9 \cdot 4}$ 、 $R^{9 \cdot 5}$ 、 $R^{9 \cdot 6}$ 、 $R^{9 \cdot 7}$ によって呈され、 R^{10} の定義は、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、 $R^{10 \cdot 3}$ 、 $R^{10 \cdot 4}$ 、 $R^{10 \cdot 5}$ 、 $R^{10 \cdot 6}$ 、 $R^{10 \cdot 7}$ によって呈され、 X の定義は、 $X \cdot 1$ 、 $X \cdot 2$ 、 $X \cdot 3$ 、 $X \cdot 4$ 、 $X \cdot 5$ 、 $X \cdot 6$ 、 $X \cdot 7$ によって呈され、 m の定義は、 $m \cdot 1$ 、 $m \cdot 2$ 、 $m \cdot 3$ 、 $m \cdot 4$ 、 $m \cdot 5$ 、 $m \cdot 6$ 、 $m \cdot 7$ によって呈され、 n の定義は、 $n \cdot 1$ 、 $n \cdot 2$ 、 $n \cdot 3$ 、 $n \cdot 4$ 、 $n \cdot 5$ 、 $n \cdot 6$ 、 $n \cdot 7$ によって呈され、 v の定義は、 $v \cdot 1$ 、 $v \cdot 2$ 、 $v \cdot 3$ 、 $v \cdot 4$ 、 $v \cdot 5$ 、 $v \cdot 6$ 、 $v \cdot 7$ によって呈される。

【0265】

R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 X 、 m 、 n 、 v の定義内で使用される可変因子及び／または複数の例で現れ且つ異なる他の可変因子は、同様に、各基を明確に区別するために適切に標識され得る。

【0266】

実施形態では、化合物はmTORC1への結合についてラパマイシンと競合する。実施形態では、化合物は、ラパマイシンの結合領域とオーバーラップするmTORC1領域に結合する。実施形態では、化合物はmTORへの結合についてATPと競合する。実施形態では、化合物はmTORC1への結合についてATPと競合する。実施形態では、化合物はmTORC1への結合についてラパマイシン及びATPと競合する。

10

【0267】

実施形態では、化合物はmTORC1特異的阻害剤である。実施形態では、化合物はmTORC1からの遅いオフ速度を有する。実施形態では、化合物は毎分0.1より遅いオフ速度を有する。実施形態では、化合物は毎分0.01より遅いオフ速度を有する。実施形態では、化合物は毎分0.001より遅いオフ速度を有する。実施形態では、化合物は毎分0.0001より遅いオフ速度を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも10分の半減期を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも100分の半減期を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも300分の半減期を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも1000分の半減期を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも3000分の半減期を有する。実施形態では、化合物-mTORC1複合体は少なくとも10000分の半減期を有する。

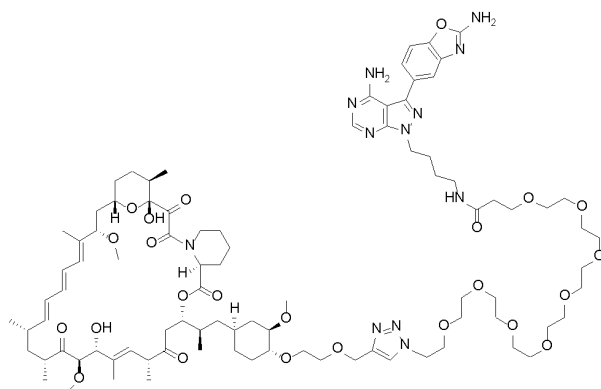
20

【0268】

実施形態では、化合物は

【0269】

【化24】

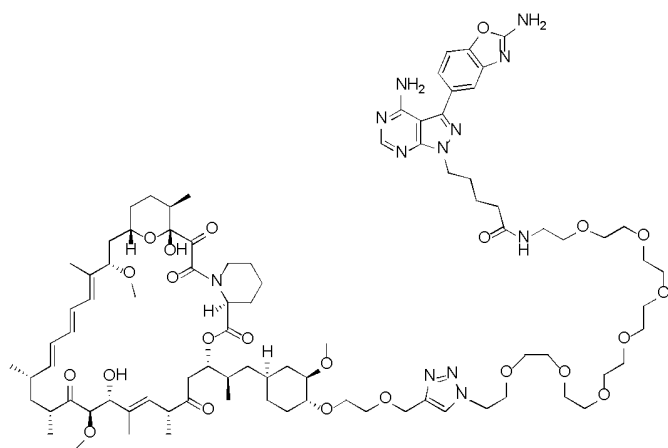


30

である。実施形態では、化合物は

【0270】

【化 2 5】

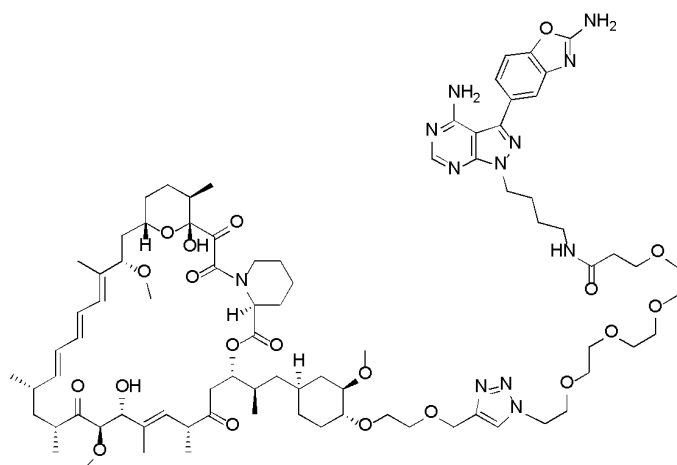


10

である。実施形態では、化合物は

【 0 2 7 1】

【化 2 6】

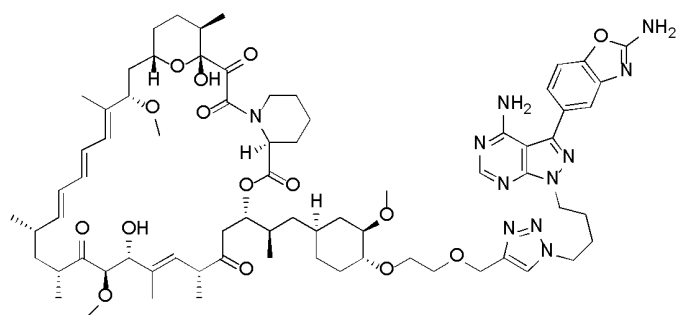


20

である。実施形態では、化合物は

【 0 2 7 2】

【化 2 7】



40

である。実施形態では、化合物はM-1071である。実施形態では、化合物はM-1111である。実施形態では、化合物はM-3059である。実施形態では、化合物はM-1115である。実施形態では、化合物はM-1115ではない。実施形態では、化合物はE1010である。実施形態では、化合物はE1035である。

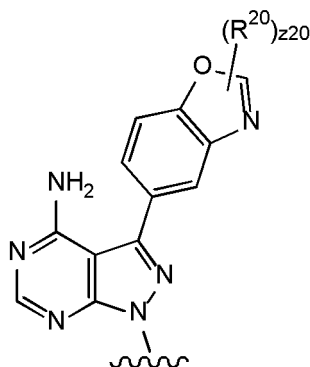
【 0 2 7 3】

実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は一価のMLN0128である。

【 0 2 7 4】

50

実施形態では、活性部位 m T O R 阻害剤は
【 0 2 7 5 】
【 化 2 8 】



10

であり、式中、 R^{20} は実施形態中を含めた本明細書に記載の通りである。実施形態では、 $z20$ は 0 ～ 4 の整数である。実施形態では、 $z20$ は 0 である。実施形態では、 $z20$ は 1 である。実施形態では、 $z20$ は 2 である。実施形態では、 $z20$ は 3 である。実施形態では、 $z20$ は 4 である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{20} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHCH_2OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 R^{21} - 置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の 2 ～ 8 員ヘテロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは R^{21} - 置換もしくは無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 R^{21} - 置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の 2 ～ 4 員ヘテロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換の 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} - 置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{21} - 置換もしくは無置換の 5 ～ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは無置換の 2 ～ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソプロピル、無置換のメトキシ、または無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に

20

30

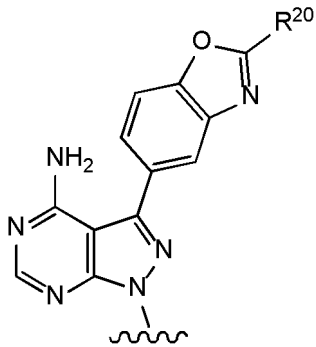
40

50

—CBr₃である。実施形態では、R²⁰は独立に—CI₃である。実施形態では、R²⁰は独立に—Fである。実施形態では、R²⁰は独立に—Clである。実施形態では、R²⁰は独立に—Brである。実施形態では、R²⁰は独立に—Iである。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0276】

【化29】

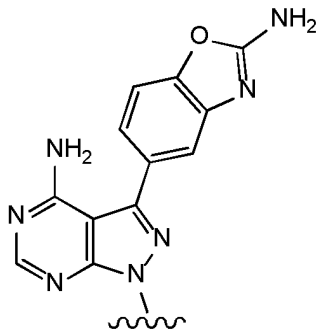


10

であり、式中、R²⁰は実施形態中を含めた本明細書に記載の通りである。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0277】

【化30】

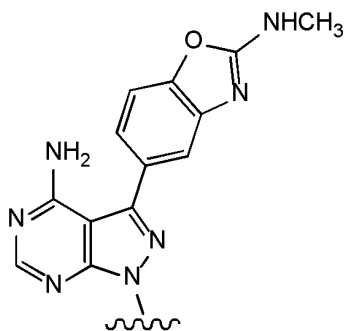


20

である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0278】

【化31】



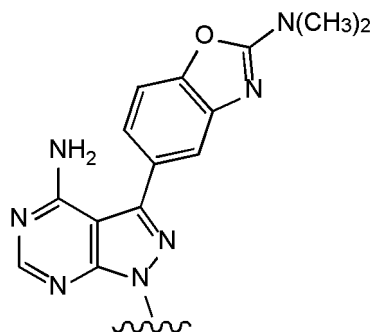
30

である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0279】

40

【化 3 2】

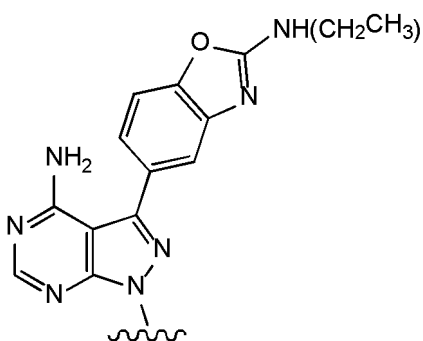


10

である。実施形態では、活性部位 m T O R 阻害剤は

【 0 2 8 0】

【化 3 3】

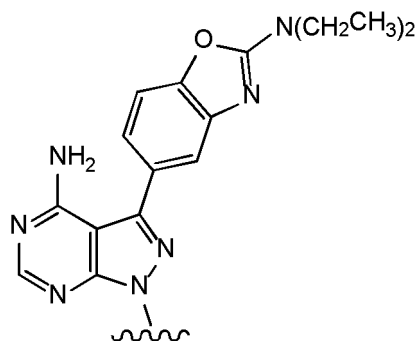


20

である。実施形態では、活性部位 m T O R 阻害剤は

【 0 2 8 1】

【化 3 4】

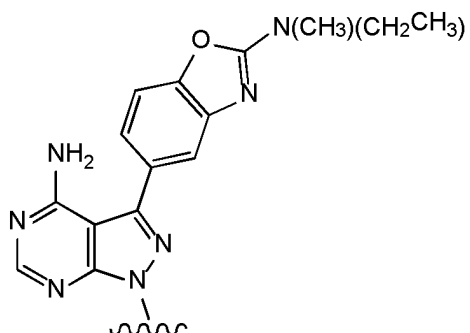


30

である。実施形態では、活性部位 m T O R 阻害剤は

【 0 2 8 2】

【化 3 5】



40

50

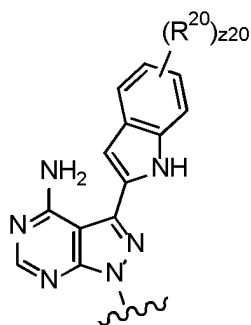
である。

【0283】

実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0284】

【化36】



10

であり、式中、 R^{20} は実施形態中を含めた本明細書に記載の通りである。 z_{20} は0～5の整数である。実施形態では、 z_{20} は0である。実施形態では、 z_{20} は1である。実施形態では、 z_{20} は2である。実施形態では、 z_{20} は3である。実施形態では、 z_{20} は4である。実施形態では、 z_{20} は5である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立にハロゲンである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CN$ である。実施形態では、 R^{20} は独立にオキソである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-COOH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NO_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_4H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)NH_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(=O)H$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-NHOH$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_8$ アルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは R^{21} -置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは無置換のフェニルまたは R^{21} -置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、ハロゲン、 $-CF_3$ 、無置換のメチル、無置換のエチル、無置換のイソプロピル、無置換のメトキシまたは無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエチルである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のメトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に、無置換のエトキシである。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CCl_3$ である。実施形態では

20

30

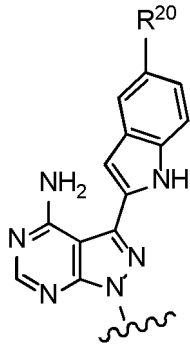
40

50

、 R^{20} は独立に $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-F$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-Cl$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-Br$ である。実施形態では、 R^{20} は独立に $-I$ である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0285】

【化37】

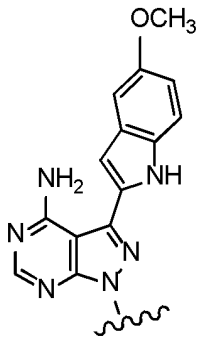


10

であり、式中、 R^{20} は本明細書に記載の通りである。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0286】

【化38】

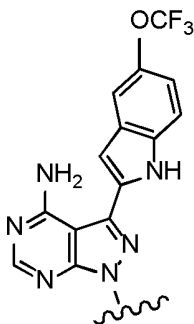


20

である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

【0287】

【化39】



30

である。実施形態では、活性部位mTOR阻害剤は

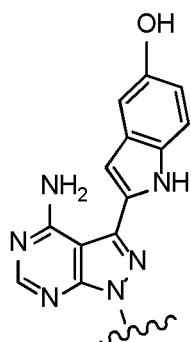
【0288】

40

CCOC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C3=C(N)N=CN=C3N4C(=N)N=CC=C4N5C(=N)N=CC=C5

10

【化 4 1】



20

【 0 2 9 0 】

30

40

50

0、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、100000、200000、300000、400000、500000、600000、700000、800000、900000または1000000倍)という、mTORC2よりもmTORC1の優先的な阻害をもたらす、活性部位mTOR阻害剤を含むことができる。

【0291】

実施形態では、化合物は薬物溶出ステント中に含まれる。

【0292】

実施形態では、化合物は本明細書に記載の化合物である。

【0293】

一態様では、本明細書に記載の化合物を含む薬物溶出ステントが提供される。

【0294】

B. 医薬組成物

別の態様では、(例えば、一態様、実施形態、実施例、図、表または特許請求の範囲における)実施形態を含めた本明細書に記載の医薬的に許容可能な賦形剤及び化合物または医薬的に許容可能なその塩を含む医薬組成物が提供される。

【0295】

医薬組成物の実施形態では、化合物または医薬的に許容可能なその塩は治療有効量で含まれる。医薬組成物の実施形態では、化合物は薬物溶出ステント中に含まれる。

【0296】

医薬組成物の実施形態では、医薬組成物は第2の薬剤(例えば、治療剤)を含む。医薬組成物の実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の第2の薬剤(例えば、治療剤)を含む。実施形態では、第2の薬剤は抗癌剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗自己免疫疾患剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗炎症性疾患剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗神経変性疾患剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗代謝疾患剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗心血管疾患剤である。実施形態では、第2の薬剤は抗加齢剤である。実施形態では、第2の薬剤は長寿剤である。実施形態では、第2の薬剤は移植拒絶反応を治療または予防するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は真菌感染症を治療または予防するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は免疫系抑制剤である。実施形態では、第2の薬剤はmTORモジュレーターである。実施形態では、第2の薬剤はmTOR阻害剤である。実施形態では、第2の薬剤は活性部位mTOR阻害剤である。実施形態では、第2の薬剤はラパマイシンである。実施形態では、第2の薬剤はラパマイシン類似体である。実施形態では、第2の薬剤はmTORC1経路阻害剤である。

【0297】

C. 治療方法

一態様では、異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行うが提供される。疾患は、異常に高いmTORC1活性(例えば、mTORC1の過剰活性またはmTORC1活性レベルの増大またはmTORC1量の増大またはmTOR変異)に起因し得る。この方法は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、上記のmTORC1モジュレーター(例えば、阻害剤))を対象に投与することを含むことができる。

【0298】

一態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は異常に高いmTORC1活性(例えば、mTORC1の過剰活性または増大したmTORC1活性レベルまたは増大した量のmTORC1)に起因する疾患を治療するのに有用である。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。使用は、治療有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、上記のmTORC1モジュレーター(例えば、阻害剤))を対象に投与することを含むことができる。

【0299】

一態様では、異常なレベルのmTORC1活性に起因する疾患の治療をそうした治療を必要としている対象において行うことにおいて使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。疾患は、異常に高いmTORC1活性（例えば、過剰活性のmTORC1または増大したmTORC1活性レベルまたは増大した量のmTORC1）に起因し得る。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。使用は、治療有効量の明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

【0300】

mTORC1の過剰活性は、特定の対象または健常な対象集団におけるmTORC1活性の正常レベルと比較して増大したTORC1活性量である。増大したTORC1活性量は、例えば、過剰な量の細胞増殖をもたらし、それによって、病態を引き起こし得る。

10

【0301】

疾患治療の対象は、典型的には哺乳動物である。化合物（例えば、本明細書に記載の化合物、mTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））で治療される哺乳動物は、ヒト、非ヒト霊長類及び／またはヒト以外の哺乳動物（例えば、げっ歯類、イヌ科の動物）でもよい。

【0302】

別の態様では、mTORC1活性関連疾患を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行う方法が提供され、この方法は、実施形態（例えば、特許請求の範囲、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含む。

20

【0303】

別の態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は、mTORC1活性関連疾患を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行うのに有用であり得る。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

【0304】

別の態様では、mTORC1活性関連疾患を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行うことにおいて使用するための化合物が提供される。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

30

【0305】

実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は癌である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は自己免疫疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は炎症性疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は神経変性疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は代謝疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は移植拒絶反応である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は真菌感染症である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は炎症性疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は心血管疾患である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は加齢である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は加齢性疾患での死亡である。実施形態では、mTORC1活性関連疾患または異常なレベルのmTORC1活性と関連する疾患は、

40

50

癌（例えば、癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病、固形癌、リンパ性癌；腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、脾臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、食道、肝臓の癌；精巣癌、神経膠腫、肝臓癌腫、リンパ腫、例えば、B－急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞及び大細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（AML、ALL及びCMLを含める）、多発性骨髄腫、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌））、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ATP）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索もしくは神経細胞のニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、慢性再発性多巣性骨髄炎（CRMO）、チャグ・ストラウス症候群、癬痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、ヘルペス状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞隔炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（以前はウェゲナー肉芽腫症と呼ばれた）、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠ヘルペス、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎症、IgG4関連硬化疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病（LAD）、狼瘡（SLE）、ライム病、慢性メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病）、好中球減少症、眼部癬痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、PANDAS（Streptococcusと関連する小児自己免疫性神経精神障害）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、ペイリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、毛様体扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫症候群I型、II型、III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、不穏下肢症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子&精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（UCTD）、ブドウ膜炎、血管炎、水疱性皮膚病、白斑、ウェゲナー肉芽腫症（すなわち、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、若年型糖尿病、1型真性糖尿病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病

10

20

30

40

50

、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流障害、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（シュピールマイヤー・フォークト・シェーグレン・バッテン病としても知られる）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケーン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クーラー病、レビー小体型認知症、マシヤド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症3型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調症（様々な特性を有する複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー疾患、脊髄癆、糖尿病（例えば、I型もしくはII型）、肥満、メタボリックシンドローム、ミトコンドリア性疾患（例えば、ミトコンドリアの機能障害もしくは異常なミトコンドリア機能）、真菌感染症、移植拒絶反応もしくは心血管疾患（例えば、うっ血性心不全；催不整脈性症候群（例えば、発作性頻拍、遅延後脱分極、心室頻拍、突発性頻拍、運動誘発性不整脈、QT延長症候群もしくは両方向性頻拍）；血栓塞栓障害（例えば、動脈性心血管血栓塞栓障害、静脈性心血管血栓塞栓障害もしくは心腔内血栓塞栓障害）；アテローム性動脈硬化症；再狭窄症；末梢動脈疾患；冠動脈バイパス移植手術；頸動脈疾患；動脈炎；心筋炎；心血管炎症；血管炎症；冠動脈心疾患（CHD）；不安定狭心症（UA）；不安定難治性狭心症；安定狭心症（SA）；慢性安定狭心症；急性冠動脈症候群（ACS）；心筋梗塞（初発もしくは再発）；急性心筋梗塞（AMI）；心筋梗塞；非Q波心筋梗塞；非ST段心筋梗塞；冠動脈疾患；虚血性心疾患；心臓虚血；虚血；虚血性突然死；一過性脳虚血発作；卒中；末梢性閉塞性動脈疾患；静脈血栓症；深部静脈血栓症；血栓性静脈炎；動脈塞栓症；冠動脈血栓症；大脳動脈血栓症、脳塞栓症；腎塞栓症；肺塞栓症；血栓症（例えば、人工弁もしくは他の埋植体、留置カテーテル、ステント、心肺バイパス、血液透析と関連する）；血栓症（例えば、アテローム性動脈硬化症、手術、長期の固定化、動脈細動、先天性栓友病、癌、糖尿病、ホルモンもしくは妊娠と関連する）；または不整脈（例えば、上室性不整脈、心房性不整脈、心房粗動もしくは心房細動）である。

【0306】

一態様では、有効量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む、疾患を治療する方法が提供される。一態様では、（例えば、疾患治療のために）医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。一態様では、（例えば、有効量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む）疾患治療で使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、疾患は癌である。実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。実施形態では、疾患は炎症性疾患である。実施形態では、疾患は神経変性疾患である。実施形態では、疾患は代謝疾患である。実施形態では、疾患は真菌感染症である。実施形態では、疾患は移植拒絶反応である。実施形態では、疾患は炎症性疾患である。実施形態では、疾患は心血管疾患である。実施形態では、疾患は、癌（例えば、癌腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病、固形癌、リンパ性癌；腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、膵臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、食道、肝臓の癌；精巣癌、神経膠腫、肝臓癌腫、リンパ腫、例えば、B-急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞及び大細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（AML、ALL及びCMLを含める）、多発性骨髄腫、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌））、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイド症、強直性脊椎炎、抗GBM／抗TBM腎炎、抗リン脂質抗体症候群（APS）、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（AIED）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性膵炎、自

己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ATP）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索もしくは神経細胞のニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、慢性再発性多巣性骨髄炎（CRMO）、チャグ・スト劳斯症候群、癩痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、ヘルペス状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞隔炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）（以前はウェゲナー肉芽腫症と呼ばれた）、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、妊娠ヘルペス、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、IgA腎症、IgG4関連硬化疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（1型糖尿病）、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病（LAD）、狼瘡（SLE）、ライム病、慢性メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（MCTD）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック病）、好中球減少症、眼部癩痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、PANDAS（Streptococcusと関連する小児自己免疫性神経精神障害）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、ペイリー・ロンベルグ症候群、パーソネージ・ターナー症候群、毛様体扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、POEMS症候群、結節性多発動脈炎、多腺性自己免疫症候群I型、II型、III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、不穏下肢症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子&精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（TTP）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（UCTD）、ブドウ膜炎、血管炎、水疱性皮膚病、白斑、ウェゲナー肉芽腫症（すなわち、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、外傷性脳損傷、関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性特発性関節炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、若年性糖尿病、1型真性糖尿病、ギランバレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、強直性脊椎炎、乾癬、シェーグレン症候群、血管炎、糸球体腎炎、自己免疫性甲状腺炎、ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、魚鱗癬、グレーブス眼症、炎症性腸疾患、アジソン病、白斑、喘息、アレルギー性喘息、尋常性ざ瘡、セリアック病、慢性前立腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流障害、サルコイドーシス、移植拒絶反応、間質性膀胱炎、アテローム性動脈硬化症、アトピー性皮膚炎、アレキサンダー病、アルパース病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（シュピールマイヤー・フォークト・シェーグレン・バッテン病としても知られる）、ウシ海綿状脳症（BSE）、カナバン病、コケーン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、前頭側頭型認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、クーラー病、レビー小体型認知症、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症3型）、多発性硬化症、多系統萎縮症、ナルコレプシー、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症

10

20

30

40

50

、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調症（様々な特性を有する複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー疾患、脊髄癆、糖尿病（例えば、I型もしくはII型）、肥満、メタボリックシンドローム、ミトコンドリア性疾患（例えば、ミトコンドリアの機能障害もしくは異常なミトコンドリア機能）、真菌感染症、移植拒絶反応もしくは心血管疾患（例えば、うっ血性心不全；催不整脈性症候群（例えば、発作性頻拍、遅延後脱分極、心室頻拍、突発性頻拍、運動誘発性不整脈、QT延長症候群もしくは両方向性頻拍）；血栓塞栓障害（例えば、動脈性心血管血栓塞栓障害、静脈性心血管血栓塞栓障害もしくは心腔内血栓塞栓障害）；アテローム性動脈硬化症；再狭窄症；末梢動脈疾患；冠動脈バイパス移植手術；頸動脈疾患；動脈炎；心筋炎；心血管炎症；血管炎症；冠動脈心疾患（CHD）；不安定狭心症（UA）；不安定難治性狭心症；安定狭心症（SA）；慢性安定狭心症；急性冠動脈症候群（ACS）；心筋梗塞（初発もしくは再発）；急性心筋梗塞（AMI）；心筋梗塞；非Q波心筋梗塞；非ST段心筋梗塞；冠動脈疾患；虚血性心疾患；心臓虚血；虚血；虚血性突然死；一過性脳虚血発作；卒中；末梢性閉塞性動脈疾患；静脈血栓症；深部静脈血栓症；血栓性静脈炎；動脈塞栓症；冠動脈血栓症；大脳動脈血栓症、脳塞栓症；腎塞栓症；肺塞栓症；血栓症（例えば、人工弁もしくは他の埋植体、留置カテーテル、ステント、心肺バイパス、血液透析と関連する）；血栓症（例えば、アテローム性動脈硬化症、手術、長期の固定化、動脈細動、先天性栓友病、癌、糖尿病、ホルモンもしくは妊娠と関連する）；または不整脈（例えば、上室性不整脈、心房性不整脈、心房粗動もしくは心房細動）である。実施形態では、疾患は多発性嚢胞疾患である。実施形態では、疾患は多発性嚢胞腎疾患である。実施形態では、疾患は狭窄症である。実施形態では、疾患は再狭窄症である。実施形態では、疾患は新生内膜増殖である。実施形態では、疾患は新生内膜過形成である。

10

20

【0307】

別の態様では、加齢を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行う方法が提供され、この方法は、実施形態（例えば、特許請求の範囲、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含む。

【0308】

別の態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は、加齢を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行うのに有用であり得る。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

30

【0309】

別の態様では、加齢の治療を、そうした治療を必要としている対象において行うことにおいて使用するための化合物が提供される。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

【0310】

別の態様では、寿命を延ばすまたは長寿をもたらすことを、そうした治療を必要としている対象において行う方法が提供され、この方法は、実施形態（例えば、特許請求の範囲、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含む。

40

【0311】

別の態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は、寿命を延ばすまたは長寿をもたらすことを、そうした治療を必要としている対象において行うのに有用であり得る。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

50

【0312】

別の態様では、寿命を延ばすまたは長寿をもたらすことを、そうした治療を必要としている対象において行うのに使用するための化合物が提供される。実施形態では、使用は、実施形態（例えば、一態様、実施形態、実施例、表、図または特許請求の範囲）を含めた本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含むことができる。

【0313】

一態様では、多発生嚢胞疾患を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行う方法が提供される。多発生嚢胞疾患は多発性嚢胞腎疾患でもよい。この方法は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

10

【0314】

一態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は多発生嚢胞疾患を治療するのに有用である。多発生嚢胞疾患は多発性嚢胞腎疾患でもよい。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。使用は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

【0315】

一態様では、多発生嚢胞疾患の治療を、そうした治療を必要としている対象において行うことにおいて使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。多発生嚢胞疾患は多発性嚢胞腎疾患でもよい。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。使用は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

20

【0316】

一態様では、狭窄症を治療することを、そうした治療を必要としている対象において行う方法が提供される。狭窄症は再狭窄症でもよい。この方法は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。実施形態では、化合物は薬物溶出ステント中で投与される。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

30

【0317】

一態様では、医薬として使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。実施形態では、医薬は狭窄症を治療するのに有用である。狭窄症は再狭窄症でもよい。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。実施形態では、化合物は薬物溶出ステント中で投与される。使用は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

【0318】

一態様では、狭窄症の治療を、そうした治療を必要としている対象において行うことにおいて使用するための、本明細書に記載の化合物が提供される。狭窄症は再狭窄症でもよい。使用は、本明細書に記載の化合物を対象に投与することを含む。実施形態では、化合物は薬物溶出ステント中で投与される。使用は、治療有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、上記のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤））を対象に投与することを含むことができる。

40

【0319】

実施形態では、疾患は本明細書に記載の疾患であり、化合物は本明細書に記載の化合物である。

【0320】

D. mTORC1を調節する方法

別の態様では、mTORC1活性を調節することを、それを必要とする対象において行

50

う方法が提供され、これは、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含む。実施形態では、この方法は、mTORC1活性の阻害を含む。実施形態では、この方法は、mTORC1活性の阻害を含み、mTORC2活性の阻害を含まない。実施形態では、この方法は、mTORC2活性の阻害を上回るmTORC1活性の阻害を含む。実施形態では、この方法は、mTORC2活性の阻害の少なくとも1.1倍（例えば、少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、10000、20000、30000、40000、50000、60000、70000、80000、90000、100000、100000、200000、300000、400000、500000、600000、700000、800000、900000、1000000、1000000、2000000、3000000、4000000、5000000、6000000、7000000、8000000、9000000または10000000倍）のmTORC1活性の阻害を含む。

10

【0321】

いくつかの実施形態では、mTORC1は細胞内に存在する。いくつかの実施形態では、細胞はヒト細胞などの哺乳動物細胞である。細胞はインビトロで単離され得、インビトロで組織の一部を形成することができ、または生物体の一部を形成することができる。

【0322】

mTORC1活性を調節することは、mTORC1の1つもしくは複数の機能及び／またはmTORC1の1つもしくは複数の下流の作用を直接的または間接的に調節することを含む。言い換えれば、mTORC1の機能または作用が、モジュレーター（例えば、本明細書に記載の化合物）が存在しない場合のmTORC1の機能または作用と比較して変化する。

20

【0323】

実施形態では、mTORC1モジュレーター（例えば、実施形態中を含めた本明細書に記載の化合物）は、mTORC1の活性化、mTORC1による補助因子結合、mTORによる補助因子結合及び／または4EBP1のリン酸化の1つまたは複数を低下させるmTORC1阻害剤である。実施形態では、mTORC1モジュレーター（例えば、実施形態中を含めた本明細書に記載の化合物）は、S6及び／またはS6Kのリン酸化を低下させるmTORC1阻害剤である。別の実施形態では、有効量のmTORC1阻害剤は、（例えば、対象の）細胞中でmTORC1活性を低下させて、mTORC1阻害剤の非存在下での細胞増殖量と比較して細胞増殖を低減させるのに十分な量である。別の実施形態では、有効量のmTORC1モジュレーター（例えば、阻害剤）は、細胞死（例えば、アポトーシス）を増大させるに十分な量である。

30

【0324】

実施形態では、化合物はeIF4Eの活性化を低減させる。実施形態では、化合物は4E-BP1のリン酸化を阻害する。実施形態では、化合物はAktのリン酸化を低減させない。実施形態では、化合物は、Akt-473またはAkt-473に対応する残基のリン酸化を低減させない。実施形態では、化合物は高血糖を引き起こさない。

40

【0325】

一実施形態では、mTORC1活性の調節は、mTORへのmTORC1モジュレーターの直接結合を含む。別の実施形態では、mTORC1活性の調節は間接的に果たされる。

【0326】

E. 追加の実施形態

1. 一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に共有結合している一価の活性部位mTOR阻害剤を含む化合物。

【0327】

2. 二価のリンカーが前記一価の活性部位mTOR阻害剤を前記一価のラパマイシンまた

50

は前記一価のラパマイシン類似体に結合させる、実施形態 1 に記載の化合物。

【0328】

3. 前記二価のリンカーが少なくとも 5 Å の長さである、実施形態 2 に記載の化合物。

【0329】

4. 前記二価のリンカーが少なくとも 17 Å の長さである、実施形態 2 に記載の化合物。

【0330】

5. 前記二価のリンカーが少なくとも 32 Å の長さである、実施形態 2 に記載の化合物。

【0331】

6. 化合物が前記一価の活性部位 mTOR 阻害剤及び前記一価のラパマイシンまたは一価のラパマイシン類似体に共有結合している前記二価のリンカーを含む、実施形態 2～5 のいずれか一項に記載の化合物。

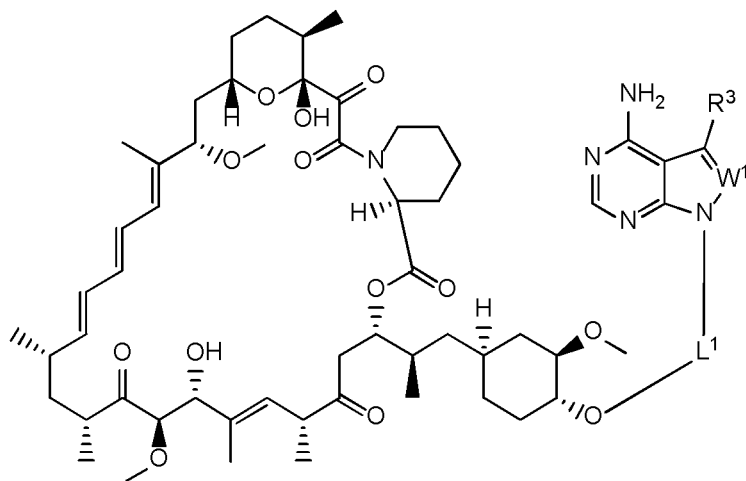
10

【0332】

7. 以下の式を有する、実施形態 1～6 のいずれか一項に記載の化合物：

【0333】

【化 4 2】



20

(I)

(式中、

30

L^1 は前記二価のリンカーであり、 R^3 は水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{10}$ 、 $-SO_vNR^7R^8$ 、 $-NHN R^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHN R^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は独立に、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意で結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成することができ、 W^1 は N または CH であり、 m 及び v は独立に、1 または 2 であり、 n は独立に、0～4 の整数であり、 X は独立に $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-F$ である)。

40

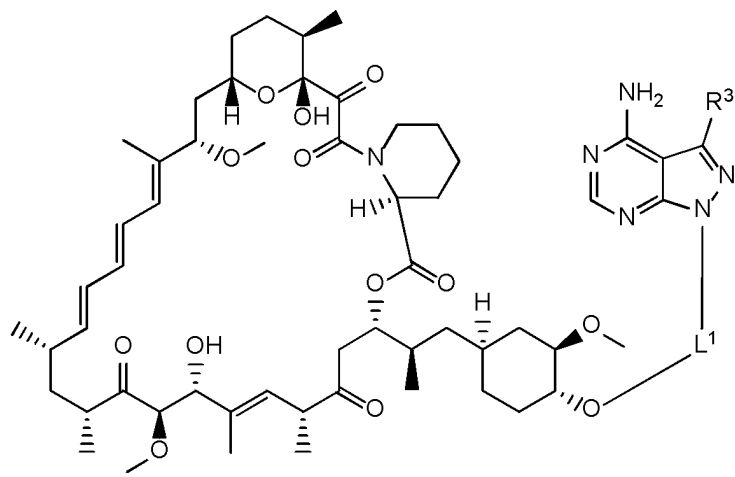
50

【0334】

8. 以下の式を有する、実施形態7に記載の化合物：

【0335】

【化43】



10

【0336】

9. R^3 が置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

20

【0337】

10. R^3 が置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

【0338】

11. R^3 が置換もしくは無置換のアリールまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

30

【0339】

12. R^3 が置換もしくは無置換の縮合環アリールまたは置換もしくは無置換の縮合環ヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

【0340】

13. R^3 が置換または無置換の縮合環ヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

【0341】

14. R^3 が置換された縮合環ヘテロアリールである、実施形態7または8に記載の化合物。

【0342】

15. R^3 が置換ベンゾオキサゾリル、置換ピリミジニル、置換チオフェニル、置換フランニル、置換インドリル、置換ベンゾオキサジアゾリル、置換ベンゾジオキサソリル、置換ベンゾジオキサニル、置換チアナフサニル、置換ピロロピリジニル、置換インダゾリル、置換キノリニル、置換キノキサリニル、置換ピリドピラジニル、置換キナゾリノニル、置換ベンゾイソオキサゾリル、置換イミダゾピリジニル、置換ベンゾフラニル、置換ベンゾチオフェニル、置換フェニル、置換ナフチル、置換ビフェニル、置換ピロリル、置換ピラゾリル、置換イミダゾリル、置換ピラジニル、置換オキサゾリル、置換イソオキサゾリル、置換チアゾリル、置換フリルチエニル、置換ピリジル、置換ピリミジル、置換ベンゾチアゾリル、置換プリニル、置換ベンズイミダゾリル、置換イソキノリル、置換チアジアゾリル、置換オキサジアゾリル、置換ピロリル、置換ジアゾリル、置換トリアゾリル、置換テ

40

50

トラゾリル、置換ベンゾチアジアゾリル、置換イソチアゾリル、置換ピラゾロピリミジニル、置換ピロロピリミジニル、置換ベンゾトリアゾリルまたは置換キノリルである、実施形態 7 または 8 に記載の化合物。

【0343】

16. L^1 が $L^2 - L^3 - L^4 - L^5$ であり、 L^2 が前記一価のラパマイシンまたは前記一価のラパマイシン類似体に直接的に結合し、 L^2 が置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、 L^3 が結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、 L^4 が結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンであり、 L^5 が結合、置換もしくは無置換のアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロアルキレン、置換もしくは無置換のシクロアルキレン、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換のアリーレンまたは置換もしくは無置換のヘテロアリーレンである、実施形態 7 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【0344】

17. L^2 が置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンであり、 L^3 が結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 が結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンであり、 L^5 が結合、置換もしくは無置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、置換もしくは無置換の 2 ～ 20 員ヘテロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、置換もしくは無置換の 3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンまたは置換もしくは無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンである、実施形態 16 に記載の化合物。

【0345】

18. L^2 が置換または無置換の 3 ～ 8 員ヘテロアルキレンであり、 L^3 が置換または無置換の 5 ～ 10 員ヘテロアリーレンであり、 L^4 が置換または無置換の 2 ～ 12 員ヘテロアルキレンであり、 L^5 が置換または無置換の 2 ～ 12 員ヘテロアルキレンである、実施形態 16 に記載の化合物。

【0346】

19. mTORC1 特異的阻害剤である、実施形態 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【0347】

20. 医薬的に許容可能な賦形剤及び実施形態 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【0348】

21. 有効量の、実施形態 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を患者に投与することを含む、患者における mTORC1 の活性の阻害方法。

【0349】

22. T O R C 2 の活性レベルの障害の少なくとも 1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、1000、10000 または 100000 倍、m T O R C 1 の活性レベルを障害することを含む、実施形態 21 に記載の方法。

【0350】

23. 異常な m T O R C 1 活性と関連する疾患の治療を、そうした治療を必要としている患者において行う方法であって、治療有効量の、実施形態 1～19 のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を前記患者に投与することを含む、前記治療方法。

10

【0351】

24. 前記疾患が癌である、実施形態 23 に記載の方法。

【0352】

25. 実施形態 1～19 のいずれか一項に記載の化合物または医薬的に許容可能なその塩を対象に投与することを含む、前記対象における疾患の治療方法であって、前記疾患が、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝疾患、神経変性疾患、真菌感染症、移植拒絶反応、加齢、狭窄症、新生内膜増殖、心血管疾患または多発生嚢胞疾患である、前記治療方法。

【0353】

26. 前記疾患が癌である、実施形態 25 に記載の方法。

20

【0354】

27. 前記疾患が自己免疫疾患である、実施形態 5 に記載の方法。

【0355】

28. 前記疾患が炎症性疾患である、実施形態 25 に記載の方法。

【0356】

29. 前記疾患が代謝疾患である、実施形態 25 に記載の方法。

【0357】

30. 前記疾患が神経変性疾患である、実施形態 25 に記載の方法。

【0358】

31. 前記疾患が真菌感染症である、実施形態 25 に記載の方法。

30

【0359】

32. 前記疾患が移植拒絶反応である、実施形態 25 に記載の方法。

【0360】

33. 前記疾患が加齢である、実施形態 25 に記載の方法。

【0361】

34. 前記疾患が狭窄症である、実施形態 25 に記載の方法。

【0362】

35. 前記狭窄症が再狭窄症である、実施形態 34 に記載の方法。

【0363】

36. 前記疾患が新生内膜増殖である、実施形態 25 に記載の方法。

40

【0364】

37. 前記疾患が多発生嚢胞疾患である、実施形態 25 に記載の方法。

【0365】

38. 前記多発生嚢胞疾患が多発性嚢胞腎疾患である、実施形態 37 に記載の方法。

【0366】

39. 前記化合物または医薬的に許容可能なその塩が薬物溶出ステント中で投与される、実施形態 25 に記載の方法。

F. 実施例

【0367】

A. 実施例 1

50

TORC2に対するMLN0128の作用は、その抗癌活性に必要であると考えられていない。これは、Akt駆動性リンパ腫形成の遺伝子改変マウスモデルにおいて解析された¹⁰。eIF4Eを構成的に阻害することができる4EBP1の非リン酸化性突然変異体は、Akt駆動性リンパ腫形成をブロックし、これによって、mTORのこの単一の基質が、癌細胞の増殖及び生存を支援するのに十分であることが示唆される。構成的活性型Akt及び構成的活性型4EBP1を持ついくつかの動物では、いくつかの腫瘍は、まだ4EBP1突然変異体(4EBP1^M)を発現する。おそらく、4EBP1^Mによって課せられたブロックを迂回する別の経路が活性化された。これらの細胞は、asTORiクラスの阻害剤の作用機構の遺伝子的試験を提供する。細胞に対するasTORiの作用が4EBP1のリン酸化によって媒介されるならば、4EBP1^Mを迂回する細胞に添加したときに、該薬物の効果はないはずである。asTORi、すなわちPP242は、そのような細胞において有意な効果がなく(図1)、これによって、asTORiの細胞死滅効果は、完全にではないにせよ、大部分が、eIF4Eの活性化につながる4EBP1のリン酸化によって媒介されることが確証される¹⁰。

【0368】

様々なmTOR阻害剤の作用機構に関するこの評価によって、4EBP1のリン酸化の阻害が強力な抗癌活性に必須であることが示唆される。さらに、Akt-473の脱リン酸化につながるTORC2の阻害は、MLN0128などのasTORiの臨床試験における高血糖の用量制限毒性への重要な寄与因子であり、腫瘍細胞の死滅に必ずしも必要でない。

【0369】

キナーゼ阻害剤の新たに現れた望ましい特色は、薬物ウォッシュアウト後にキナーゼ活性を阻害する能力である¹⁶。EGFR/HER2阻害剤のラパチニブは、EGFRからの遅いオフキネティクスを示し、これは、薬物が遊離されるのを可能にするために必要とされる、キナーゼのコンフォメーション変化に起因すると考えられる。メカニズムにかかわらず、遅いオフキネティクスを有するキナーゼ阻害剤は、腫瘍においてキナーゼシグナリングを強く阻害することがよりよくできると考えられる。24時間/日、血流中に高い薬物レベルを必要とするよりはむしろ、そのような遅いオフ薬物は、より一般的な急速に解離するキナーゼ阻害剤よりも優れた標的カバレッジを示し得る。

【0370】

B. 実施例2

第3のクラスのmTOR阻害剤-「Rapalink」の設計及び生成。昨年、Pavletich及び共同研究者によってmTORの一部の結晶構造が解明された¹⁷。この構造は、さらに早期の、単離されたFRB及びFKBPタンパク質に結合したラパマイシン構造¹⁸とともに、完全に新しいクラスのmTOR阻害剤を開発する機会を与える。ラパマイシンのTORC1選択的性質を利用すること、及び(FKBP12またはmTORのFRBドメインへのラパマイシンの結合を乱さない方法で)ラパマイシンをasTORi(例えば、MLN0128)に結合させることによって、本発明者らは、mTORを標的とするための新しいタイプの薬理的薬剤を開発することができ得ると予測した(図2A及び2B)。mTOR阻害剤を設計するためのこのアプローチは、以前に提案されておらず、且つmTORシグナリングをブロックする新規な薬理学的手段を提供する。本設計の重要な態様は、asTORi(例えば、MLN0128)をmTORC1の活性部位に「送達」して、pS6及び4EBP1の両方を効果的にブロックするために、ラパマイシンを使用することである。本設計の第二の態様は、ラパマイシンをasTORi(例えば、MLN0128)に結合させることが、細胞中でFKBP12への結合をもたらすことになると思われ、asTORi(例えば、MLN0128)-Rapalink/FKBP12というこの大きな複合体において、asTORi(例えば、MLN0128)は、mTORC2に結合するその能力が低下し、それによりAkt-S473に対する影響を低減させるであろうということである。

【0371】

新しいラパマイシン－a s T O R i（例えば、M L N 0 1 2 8）コンジュゲート分子（R a p a－L i n k）によるm T O R C 1の選択的阻害に対する根拠ならびにラパマイシン及びa s T O R i（例えば、M L N 0 1 2 8）とのその比較を図3 A及び3 Bに示す。

【0372】

C. 実施例3

ラパマイシンをa s T O R i（例えば、M L N 0 1 2 8）に結合させるための最適な位置化学及びクロスリンカー長を決定するために、m T O R（P D B：4 J T 5）¹⁷及びF R B：F K B P 1 2：ラパマイシン（1 F A P）¹⁸の2つの独立の結晶構造を、両方の構造に含まれる共通のF R Bドメインを使用してオーバーレイした（図4 A）。

【0373】

ハイブリッド化合物を設計するために、F K B P 1 2タンパク質及びM T O RのF R Bドメインへのその結合のかく乱を最小限にする方法で、ラパマイシンへの結合位置を設計した。同様に、a s T O R i（例えば、M L N 0 1 2 8）への連結基を、m T O Rの触媒ドメインへの活性部位阻害剤の結合を乱すことを回避するように設計した。ラパマイシン共結晶構造（1 F A P）¹⁸の解析によって、ラパマイシンのC 4 0位のヒドロキシル基が溶媒領域に曝露され、m T O Rの活性部位に向けられることが明らかになった（図4 A）。a s T O R i（例えば、M L N 0 1 2 8）については、結合位置は、モデルA T P部位リガンドとして、M L N 0 1 2 8と非常に関係があるP P 2 4 2を使用して、m T O Rの共結晶構造に基づいて選択した（図4 A）。1）M L N 0 1 2 8が、良好なm T O R選択性を有し、且つ十分な薬物様性状を持つ臨床的候補である；2）ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン類似体に関する本発明者らの構造活性相関（S A R）の知識が、クロスリンカーの合理的設計に適用可能であるという理由で、M L N 0 1 2 8をこの研究のためのa s T O R iとして選択した。

【0374】

適切なクロスリンカー（L）を設計するために、本発明者らは、モデリングプログラム、M o l e c u l a r O p e r a t i n g E n v i r o n m e n t（M O E）（2 0 1 3. 0 8 0 1）を使用して、ラパマイシンとa s T O R iの間の距離を別々の数の重原子に変換しようと試みた。ラパマイシンをP P 2 4 2（M L N 0 1 2 8の前駆体）の下部構造と結合させる、 $n = 10 \sim n = 40$ の長さのメチレンクロスリンカー、 $L: (CH_2)_n$ を最初に評価し、長いリンカー（ $n \geq 27$ ）が好ましいであろうと判断した（図4 B）。このコンピューター計算の結果に従って、以下の化合物（M－1 0 7 1、M－1 1 1 1、M－3 0 5 9及びM－1 1 1 5）を設計した（化学構造について図4 Bを参照されたい）。

【0375】

D. 実施例4

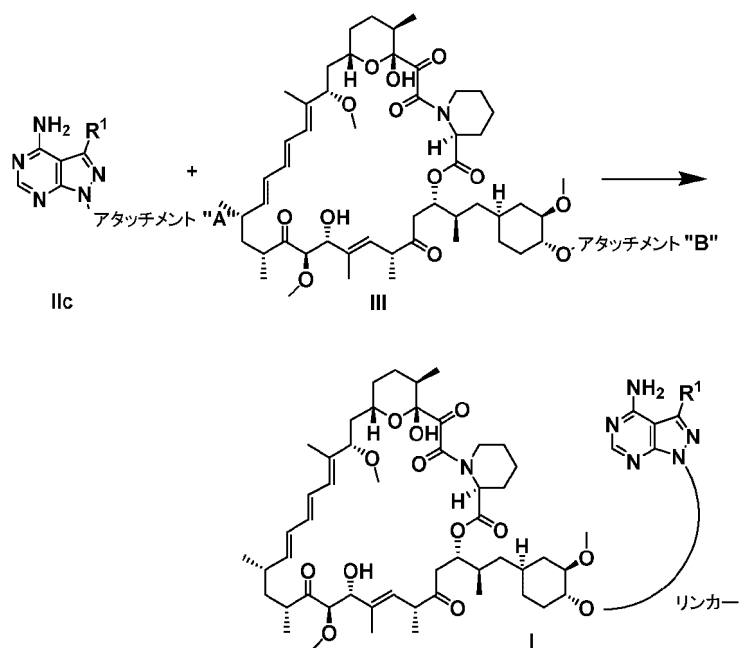
化学合成。分子の2つの部分をカップリングするための急速な手段（アジド／アルキン環化）を提供すると思われる薬物様クロスリンカー（ポリエチレングリコールベース）を持つR a p a－L i n k阻害剤（M－1 0 7 1、M－1 1 1 1、M－3 0 5 9、M－1 1 1 5など）を設計した。本発明者らは、ラパマイシンの構造的複雑性及びそのコストを考慮し、収束的合成経路（スキーム1－A）を適用することに決めた。したがって、前駆体としてプロパルギルエチレングリコール導入ラパマイシン（I I I－A）を合成した（スキーム3）。a s T O R i（スキーム2）については、アタッチメント「A」を有する2つのタイプの化合物（I I－C）を調製し、1）タイプAはアミノ基を末端の位置に有し、2）タイプBは末端の位置にカルボキシレート基を有する。こうした末端官能基は、アミド形成反応によって活性部位阻害剤をクロスリンカーに結合するのに使用される。様々な種類のクロスリンカーの中で、ポリエチレングリコール（P E G）リンカーを選択し、これは、このリンカーが多数の医薬品で見られるからである²⁰。アジドP E Gリンカーを使用してa s T O R i（I I c－A）を結合させ、続いて、ラパマイシンのプロパルギル誘導体（I I I－A）とトリアゾール形成反応を行った（スキーム1－A）。主要な中間体を使用することによって、m T O Rへの最適な二重結合を可能にするには短すぎると予

想されるリンカーを有するように設計されている陰性対照化合物（M-1115）も合成した（図4B）。

【0376】

【化44】

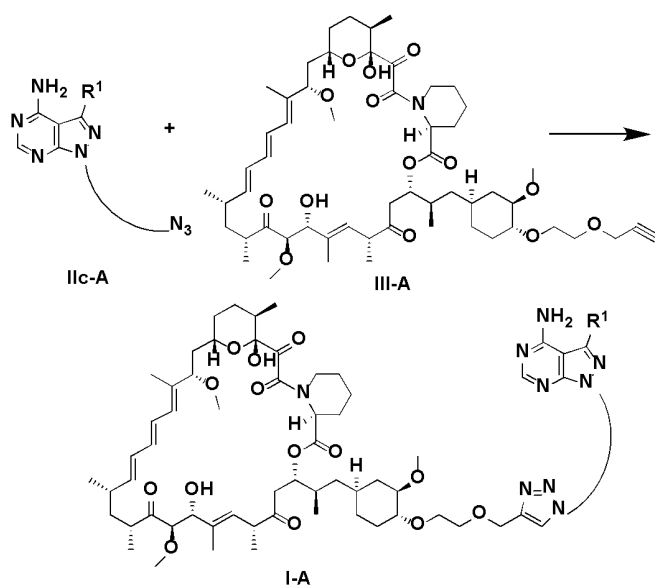
スキーム 1-A



【0377】

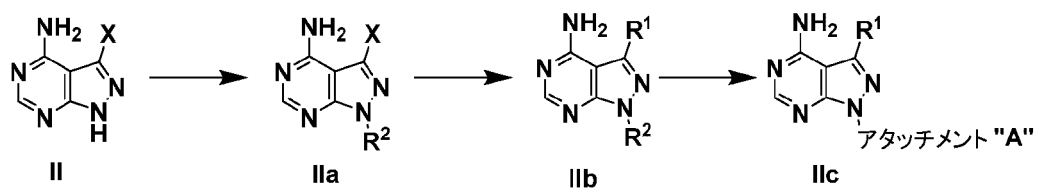
【化45】

スキーム 1-B



【0378】

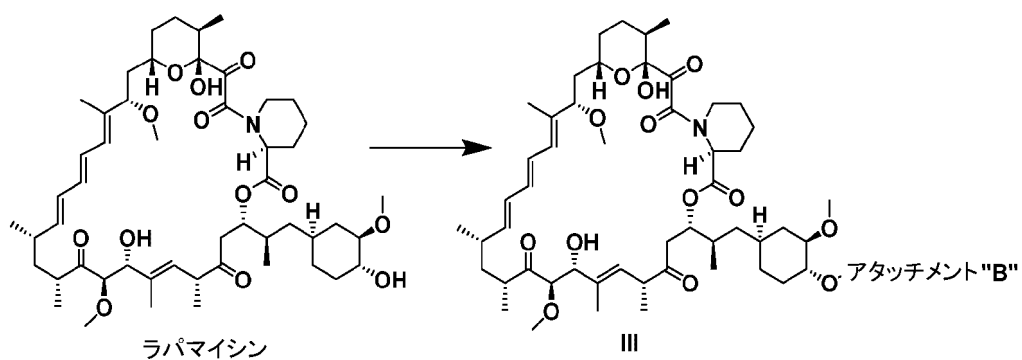
【化 4 6】
スキーム 2



【 0 3 7 9 】

【化 4 7】

スキーム 3



【 0 3 8 0 】

【表 2】

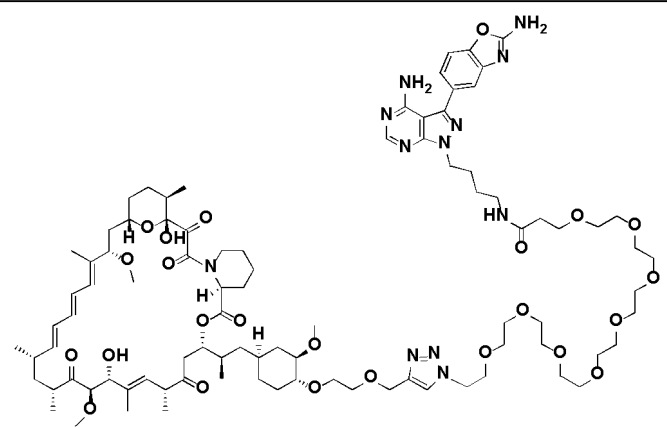
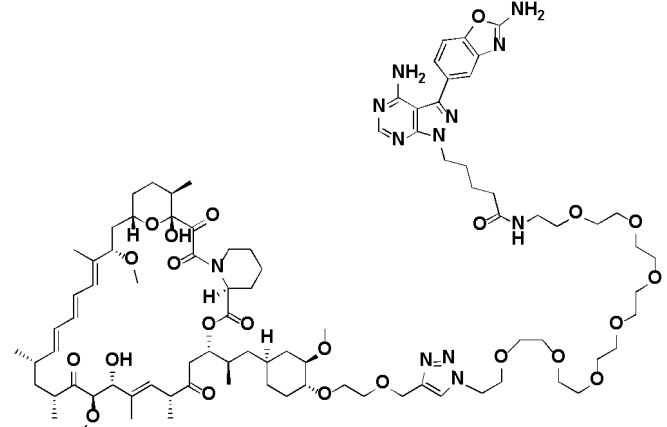
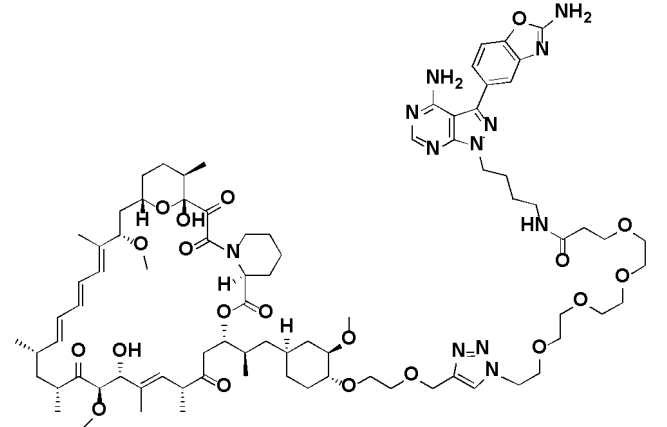
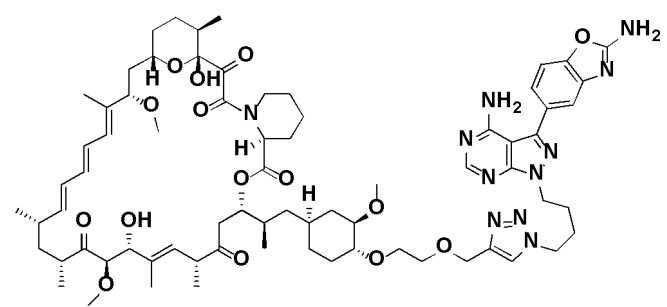
表 3 : R a p a - L i n k 分子

化合物	構造	塩	リンカ ー長 (重原 子)

10

20

30

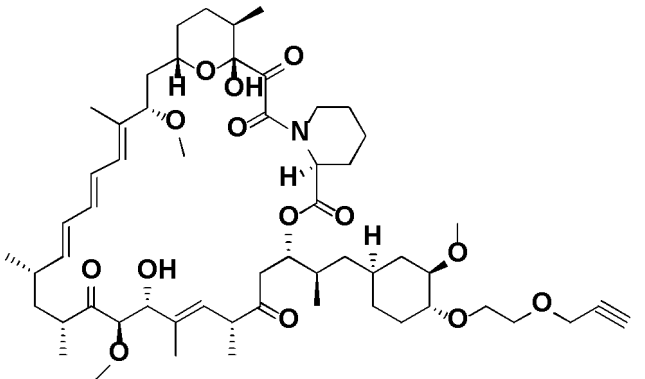
M-1071	 Chemical structure of compound M-1071, a large macrocyclic molecule. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a long side chain containing a triazole ring and a terminal amino group. The molecule is shown in a cyclic conformation.	2HCO ₂ H	39
M-1111	 Chemical structure of compound M-1111, a large macrocyclic molecule. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a long side chain containing a triazole ring and a terminal amino group. The molecule is shown in a cyclic conformation.	2HCO ₂ H	36
M-3059	 Chemical structure of compound M-3059, a large macrocyclic molecule. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a long side chain containing a triazole ring and a terminal amino group. The molecule is shown in a cyclic conformation.	2HCO ₂ H	27
M-1115	 Chemical structure of compound M-1115, a large macrocyclic molecule. It features a complex polycyclic core with multiple hydroxyl groups and a long side chain containing a triazole ring and a terminal amino group. The molecule is shown in a cyclic conformation.	2HCO ₂ H	11

10

20

30

40

対 照 : (M-1062)		遊 離 塩 基	N/A
-----------------------	--	------------	-----

10

【0381】

E. 実施例 5

合成の説明で使用される略語。AcOH：酢酸、DME：1, 2-ジメトキシエタン、DMF：N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、dPEG：ディスクリートポリマー（エチレングリコール）、EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ESI：エレクトロスプレーイオン化、EtOAc：酢酸エチル、HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、HPLC：高速液体クロマトグラフィー、HR-MS：高分解能質量分析、LC-MS：液体クロマトグラフィー-質量分析、LTQ-FT：リニアトラップ四重極型-フーリエ変換 (linear trap quadrupole-Fourier transform)、MeOH：メタノール、NHS：N-ヒドロキシスクシンイミド、NMR：核磁気共鳴、RP-HPLC：逆相-高速液体クロマトグラフィー、THF：テトラヒドロフラン、TLC：薄層クロマトグラフィー、TMS：テトラメチルシラン。

20

【0382】

反応のための出発材料、試薬及び溶媒は試薬グレードのものであり、購入したまま使用した。TLCは、Merck Kieselgel 60、63~200メッシュ、F254プレート、またはFuji Silysia Chemical Ltd.、100~200メッシュ、NHプレートを使用して行った。クロマトグラフィー精製は、シリカゲル (Merck、70~230メッシュ) または塩基性シリカゲル (Fuji Silysia Chemical Ltd.、DM1020、100~200メッシュ) を使用して行った。RP-HPLCは、分析モード用のAgilent Zorbax 300-SB C18カラム (5 µm、4.6×250mm)、または分取モード用のWaters XBridge Prep C18カラム (5 µm、30×250mm) を備えた、Waters Binary Gradient Module 2545システムで行った。CH₃CN/水/0.1%ギ酸 (グラジエントモード) でカラムを溶出し、これを、Waters フォトダイオードアレイ検出器 2998 (λ = 254 nmでのUV) でモニターした。収率は最適化しなかった。

30

【0383】

中間体の¹H NMRスペクトルをVarian Innova (400MHz) 分光計で記録した。最終化合物の¹H NMRスペクトル、¹H-¹H COSY、HSQC及びHMBCスペクトルをBruker Avance (800MHz) 分光計で記録した。¹³C NMRスペクトルをBruker Avance (500MHz) 分光計 (¹H用に500MHz、¹³C用に126MHz) で記録した。¹H化学シフトは、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブルダブルット)、m (マルチプレット) またはbr s (ブロードシングレット) としてδ (ppm) で報告し、内部標準としてTMSを基準とした。LC-MS (ESI-MS) スペクトルを、Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 µmカラムを使用してWaters 2695分離モジュールで記録し、各化合物の95%

40

50

超純度を確認するのに使用した。移動相Aは0.1%ギ酸の超純水溶液であった。移動相Bは0.1%ギ酸のアセトニトリル溶液であり、これを、1.8分にわたって5%~95%に直線的に増大させ、次の0.3分にわたって95%に増大した（流速：0.6 mL/分）。HR-MS解析は、UC BerkeleyのQB3/化学質量分析施設によって行われた。試料は、LTQ-FT機器を使用して、5 ppmの質量測定精度で、エレクトロスプレーイオン化により分析した。

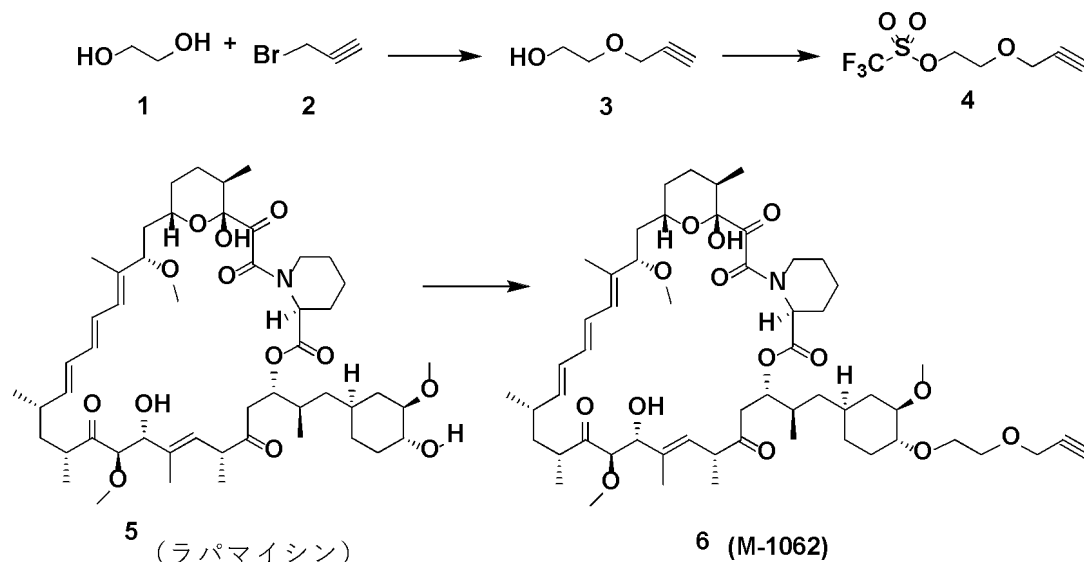
【0384】

化合物6 (M-1062) の調製

【0385】

【化48】

10



20

【0386】

2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エタノール3の調製。冷却したエタン-1, 2-ジオール(1) (150 mL)に、NaH油分散液(43.2 g)を-30℃で1時間かけて緩徐に加えた。この混合物を周囲温度でさらに1時間攪拌した。この反応混合物に、9.2 Mプロパルギルブロマイド(2)のトルエン溶液(45.47 g)を冷却浴(-10℃)下で30分かけて緩徐に加えた。この混合物を50℃で60時間攪拌した。次いで、これをEtOAc(400 mL)と水(200 mL)の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc(200 mL)で抽出した。有機層を混合し、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：800 g、溶媒：ヘキサン(2 L)、続いて50% EtOAcのヘキサン溶液(4 L))によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、黄色油として標記化合物を得た(9.63 g、31%)。この物質を、さらに精製することなく次の反応に使用した。

30

【0387】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19-4.22 (2H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 3.63-3.67 (2H, m), 2.45 (1H, t, J = 2.4 Hz), 1.96 (1H, t, J = 6.0 Hz)。

40

【0388】

2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチルトリフルオロメタンスルホン酸4の調製。2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エタノール(3) (1.50 g、15.0 mmol)のCH₂Cl₂溶液(20 mL)に、2,6-ルチジン(2.44 mL、21.0 mmol)を、続いてトリフルオロメタンスルホン無水物(3.15 mL、18.7 mmol)をアルゴン雰囲気下、-50℃で加えた。この混合物を-10℃で2時間

50

攪拌した。次いで、これを50% EtOAcのヘキサン溶液(150 mL)とブライン(15 mL)の間に分配した。有機層を分離し、ブライン(15 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物を濾過し、濾液を真空中で蒸発させた。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:50 g、溶媒10% EtOAcのヘキサン溶液(500 mL))によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、暗褐色油として標記化合物(2.49 g、72%)を得た。この物質を、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【0389】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64–4.66 (2 H, m), 4.22–4.25 (2 H, m), 3.85–3.88 (2 H, m), 2.48–2.49 (1 H, m)。 10

【0390】

40-O-(2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチル)-ラパマイシン6 (M-1062)の調製。ラパマイシン(5)(652 mg、0.714 mmol)のCHCl₃(1.5 mL)溶液に、2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチルトリフルオロメタンスルホン酸(4)(1.25 g、5.35 mmol)のCHCl₃(1.5 mL)溶液及びN,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン(6.2 mL、35.7 mmol)をアルゴン雰囲気下、-10℃で加えた。この混合物を60℃で30分間攪拌した。さらなる量の2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチルトリフルオロメタンスルホン酸(4)(1.25 g、5.35 mmol)のCHCl₃溶液(1.5 mL)を加えた。この混合物を60℃でさらに1時間攪拌した。次いで、これを冷却し、EtOAc(100 mL)と水(50 mL)の間に分配した。有機層を水(50 mL)及びブライン(2×25 mL)で、順次洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:25 g、溶媒:20~80% EtOAcのヘキサン溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させた。得られた物質を50% CH₃CNの水溶液に溶解し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物(277 mg、28%)を得た。 20

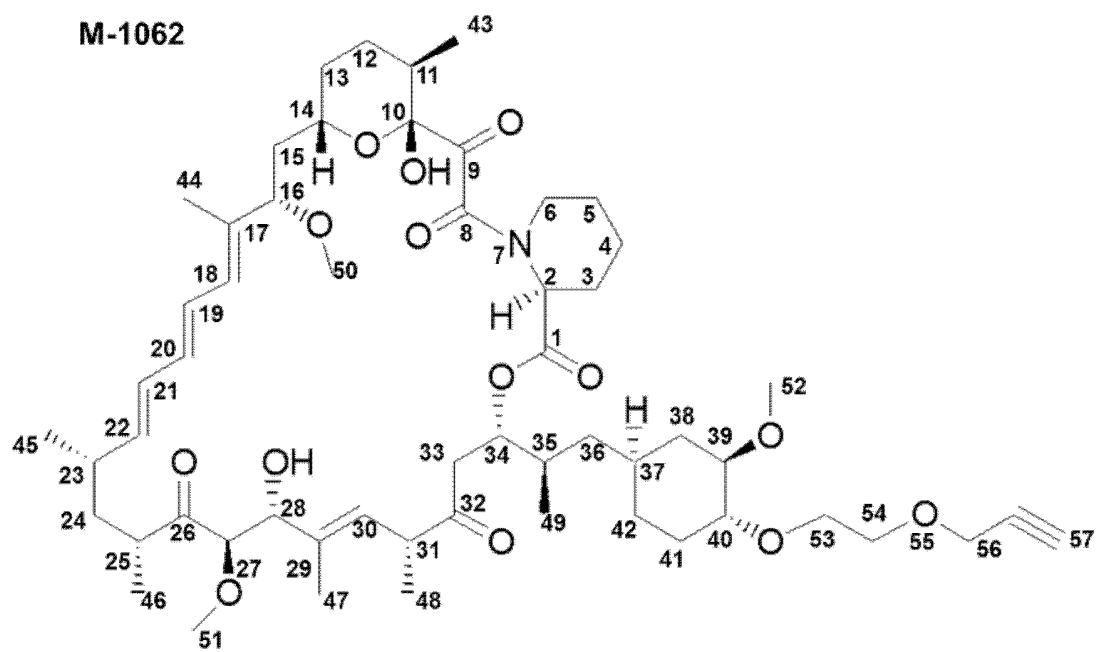
【0391】

HR-MS (ESI-) C₅₆H₈₄O₁₄N (M-H)⁻に対する計算値994.5897。実測値994.5885 (Δ -1.24 ppm)。 30

【0392】

【表 3】

表 4. M-1062 の NMR 解析



原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー(3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー(3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 1	• C=O		• 169.2	• 2	• N/A
• 2	• CH	• 5.28 (br d, 4.8 Hz)	• 51.2	• 4a, 6a	• 3a,b
• 3	• CH ₂	• a: 2.35 (m) • b: 1.74 (m)	• 27.1	• 2	• 3b, 2, 4b • 3a, 2, 4b
• 4	• CH ₂	• a: 1.77 (m) • b: 1.47 (m)	• 20.7	• 2	• 4b, 3a, 5b • 4a, 3a
• 5	• CH ₂	• a: 1.74 (m) • b: 1.49 (m)	• 25.3	• 3a, 6a	• 5b, 6b • 5a, 4a, 6a,b
• 6	• CH ₂	• a: 3.57 (m) • b: 3.44 (m)	• 44.2	• 2, 4a,b	• 6b, 5b • 6a, 5a,b
• 8	• C=O	• N/A	• 166.8	• 2, 6a	• N/A

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー(3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー(3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 9	• C=O	• N/A	• 192.5	• n.d.	• N/A
• 10	• O-C-OH	• N/A	• 98.5	• 12, 43	• N/A
• 11	• CH	• 1.97 (m)	• 33.7	• 12, 43	• 12, 13a, 43
• 12	• CH ₂	• 1.59 (2H, m)	• 27.3	• 43	• 11, 13b
• 13	• CH ₂	• a: 1.61 (m) • b: 1.31 (m)	• 31.3	• 12, 15a	• 11, 13b • 13a, 12, 14
• 14	• CH-OC	• 3.87 (m)	• 67.2	• 12, 15a	• 13b, 15a, b
• 15	• CH ₂	• a: 1.85 (m) • b: 1.52 (m)	• 38.8	• 16	• 15b, 14, 16 • 15a, 14, 16
• 16	• CH-OCH ₃	• 3.66 (m)	• 84.4	• 15a, 18, 50	• 15a, b
• 17	• -C=	• N/A	• 135.5	• 15a, 19, 44	• N/A
• 18	• CH=C	• 5.96 (d, 9.6 Hz)	• 129.7	• 16, 20, 44	• 19
• 19	• CH=C	• 6.38 (dd, 14.4, 10.8 Hz)	• 126.4	• 20, 21, 44	• 18, 20
• 20	• CH=C	• 6.35 (dd, 16.6, 10.2 Hz)	• 133.7	• 18, 19, 21, 22	• 19, 21
• 21	• CH=C	• 6.14 (dd, 15.2, 10.2 Hz)	• 130.2	• 19	• 20, 22
• 22	• CH=C	• 5.55 (dd, 14.8, 9.2 Hz)	• 140.2	• 20, 24b, 45	• 21, 23
• 23	• CH	• 2.33 (m)	• 35.2	• 21, 22, 24a, 45	• 22, 24a, 45
• 24	• CH ₂	• a: 1.49 (m) • b: 1.21 (m)	• 40.2	• 22, 25, 45, 46	• 24b, 23 24a, 25
• 25	• CH	• 2.74 (dd, 17.0, 5.8)	• 41.4	• 24a,b, 46	• 24b, 46
• 26	• C=O	• N/A	• 215.7	• n.d.	• N/A
• 27	• CH-OCH ₃	• 3.71 (m)	• 84.8	• 28, 51	• 28
• 28	• CH-OH	• 4.18 (m)	• 77.3	• 27, 30, 47	• 27
• 29	• C=C	• N/A	• 136.1	• 28, 31, 47	• N/A
• 30	• CH=C	• 5.41 (d, 10.0 Hz)	• 126.8	• 28, 31, 47, 48	• 31
• 31	• CH	• 3.34 (m)	• 46.6	• 30, 48	• 30, 48

10

20

30

40

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー(<u>3</u> :1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー(<u>3</u> :1)	HMBC C – H	^1H - ^1H COSY
• 32	• C=O	• N/A	• 208.2	• 31, 33a,b, 48	• N/A
• 33	• CH_2	• a: 2.73 (m) • b: 2.59 (m)	• 40.8	• n.d.	• 33b, 34 • 33a, 34
• 34	• CH-OCO	• 5.16 (dd, 10.0, 5.8 Hz)	• 75.7	• 33a,b, 49	• 33a,b, 35
• 35	• CH	• 1.95 (m)	• 33.2	• 33a,b, 36a,b, 49	• 34, 36a,b, 49
• 36	• CH_2	• a: 1.19 (m) • b: 1.11 (m)	• 38.3	• 34, 38b, 49	• 36b, 35, 37 • 36a, 35
• 37	• CH	• 1.33 (m)	• 33.1	• 36a,b, 38a,b, 42b	• 36a, 38b, 42b
• 38	• CH_2	• a: 2.03 (m) • b: 0.71 (m)	• 36.3	• 36a,b	• 38b, 39 • 38a, 37, 39
• 39	• CH-OCH_3	• 3.06 (m)	• 83.2	• 38a,b,40, 52	• 38a,b, 40
• 40	• CH-O-	• 3.13 (m)	• 83.3	• 38a,b, 39, 52, 53	• 39, 41b
• 41	• CH_2	• a: 2.05 (m) • b: 1.26 (m)	• 30.1	• 42b	• 41b • 41a, 40, 42b
• 42	• CH_2	• a: 1.69 (m) • b: 0.92 (m)	• 31.8	• 36a,b, 38a,b	• 42b • 42a, 37, 41b
• 43	• 11- CH_3	• 0.94 (3H, d, 6.4 Hz)	• 16.3	• 11, 12	• 11
• 44	• 17- CH_3	• 1.65 (3H, s)	• 10.2	• 16, 18	• n.d.
• 45	• 23- CH_3	• 1.05 (3H, d, 6.4 Hz)	• 21.6	• 22, 24a	• 23
• 46	• 25- CH_3	• 0.99 (3H, d, 6.4 Hz)	• 13.8	• 24a,b, 25	• 25
• 47	• 29- CH_3	• 1.74 (3H, s)	• 13.1	• 28, 30	• n.d.
• 48	• 31- CH_3	• 1.10 (3H, d, 6.8 Hz)	• 16.0	• 30, 31	• 31
• 49	• 35- CH_3	• 0.91 (3H, d, 6.8 Hz)	• 16.9	• 36b	• 35

10

20

30

40

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー (3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 50	• 16- OCH_3	• 3.14 (3H, s)	• 55.9	• 16	• n.d.
• 51	• 27- OCH_3	• 3.34 (3H, s)	• 59.5	• 27	• n.d.
• 52	• 39- OCH_3	• 3.46 (3H, s)	• 58.0	• 39	• n.d.
• 53	• 40- OCH_2 -	• 3.72-3.79 (2H, m)	• 69.3	• 54, 40	• 54
• 54	• $-\text{CH}_2\text{-O-}$	• 3.64-3.71 (2H, m)	• 69.6	• 53, 55	• 53, 55
• 55	• $-\text{O-CH}_2$	• 4.20-4.22 (2H, m)	• 58.6	• 54, 57	• 54, 57
• 56	• $-\text{C}\equiv$	• N/A	• 79.8	• 55, 57	• N/A
• 57	• $\equiv\text{CH}$	• 2.41 (t, 2.2 Hz)	• 74.4	• 55	• 55

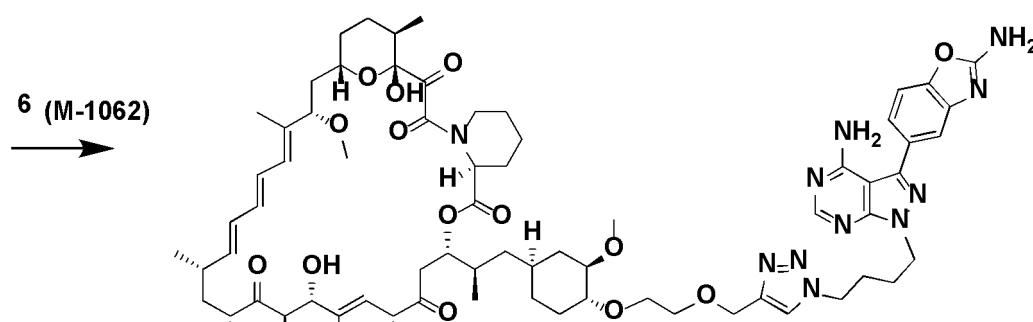
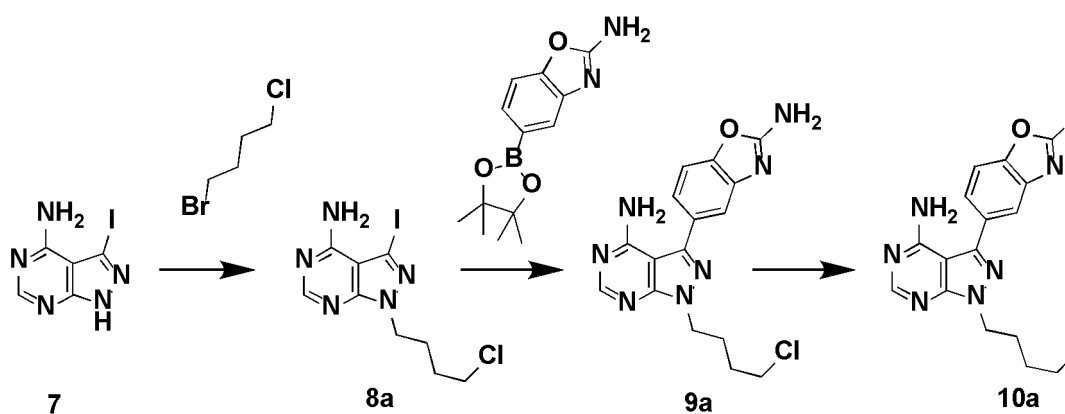
OHプロトンは同定されなかった。

【0393】

化合物11a (M-1115) の調製

【0394】

【化49】



【0395】

1-(4-クロロブチル)-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン8aの調製。3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(7)(2.11g、8.08mmol)(Nature Chemical Biology, 2008, 691-699に記載されているものと同様の方法で調製した)のDMF懸濁液(25mL)に、NaH油分散液(485mg、12.1mmol)を4℃で加えた。この混合物を4℃で30分間攪拌した。この反応混合物に1-ブロモ-4-

10

20

30

40

50

クロロブタン（1.45 g、8.46 mmol）を4℃で加えた。この混合物を室温で14時間攪拌した。この混合物に水（25 mL）を室温で加えた。この混合物を4℃に冷却し、30分間攪拌した。生成した沈殿物を濾過によって収集した。得られた粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：40 g、溶媒：20～100% EtOAcのヘキサン溶液、0～30% MeOHのEtOAc溶液、次いでDMF）によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させた。所望の物質を含む得られたDMF溶液（約100 mL）を水（150 mL）で希釈した。生成した懸濁液を4℃で30分間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、薄いベージュ色の固体として標記化合物（2.01 g、71%）を得た。

【0396】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.20（1H, s）, 4.30（2H, t, J = 6.8 Hz）, 3.65（2H, t, J = 6.8 Hz）, 1.85–1.95（2H, m）, 1.61–1.70（2H, m）, NH_2 プロトンは同定されなかった。

【0397】

LC-MS（ESI） m/z = 352.05（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【0398】

5-（4-アミノ-1-（4-クロロブチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン9aの調製。DME（30 mL）及び水（10 mL）中の1-（4-クロロブチル）-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン（8a）（703 mg、2.00 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン（780 mg、3.00 mmol）（WO2010/051042A1に記載されているものと同様の方法で調製した）及び飽和 Na_2CO_3 水溶液（10 mL）の二相性懸濁液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（232 mg、200 μmol ）をアルゴン雰囲気下において室温で加えた。この混合物を110℃で3時間攪拌した。次いで、これを冷却し、EtOAc（200 mL）と水（100 mL）の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc（100 mL）で抽出した。有機層を混合し、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。不溶物を濾過して取り除き、濾液を真空濃縮した。この粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩基性シリカゲル：25 g、溶媒：20% MeOHのEtOAc溶液（100 mL））によって精製した。所望の画分を混合し、得られた固体をEtOAc（50 mL）で30分間粉碎した。沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、薄いベージュ色の固体として標記化合物（445 mg、62%）を得た。

【0399】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.25（1H, s）, 7.53（2H, s）, 7.47（1H, d, J = 8.0 Hz）, 7.41（1H, br s）, 7.25（1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz）, 4.37（2H, t, J = 6.8 Hz）, 3.67（2H, t, J = 6.8 Hz）, 1.93–2.02（2H, m）, 1.67–1.76（2H, m）, NH_2 プロトンは同定されなかった。

【0400】

LC-MS（ESI） m/z = 358.20（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

【0401】

5-（4-アミノ-1-（4-アジドブチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン10aの調製。5-（4-アミノ-1-（4-クロロブチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン（9a）（140 mg、0.391 mmol）のDMF溶液（3 mL）に、アジ化ナトリウム（33.0 mg、0.507 mmol）及びヨウ化カリウム（12.0 mg、72.3 μmol ）を室温で加えた。この混合物を70

10

20

30

40

50

℃で6時間攪拌した。次いで、これを冷却し、EtOAc (100 mL) と水 (20 mL) の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を混合し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄ で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。得られた物質をEtOAc (5 mL) で15分間粉碎した。沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、薄いベージュ色の粉末として標記化合物 (121 mg、85%) を得た。

【0402】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (1H, s), 7.53 (2H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.86–1.95 (2H, m), 1.48–1.57 (2H, m), NH₂ プロトンは同定されなかった。

【0403】

LC-MS (ESI) m/z = 365.21 (M+H)⁺。

【0404】

40-O- (2- ((1- (4- (4-アミノ-3- (2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メトキシ) エチル) -ラパマイシン11a (M-1115) の調製。5- (4-アミノ-1- (4-アジドブチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-2-アミン (10a) (16 mg、43.9 μmol) のMeOH (8 mL) とCH₂Cl₂ (4 mL) の混合溶媒溶液に、40-O- (2- (プロパー-2-イン-1-イルオキシ) エチル) -ラパマイシン (6) (32.5 mg、32.6 μmol) を加えた。この混合物に1M CuSO₄ 水溶液 (100 μL、100 μmol) 及び1Mアスコルビン酸ナトリウム水溶液 (100 μL、100 μmol) を加えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、これを真空濃縮した。この粗製物質を20% THFのEtOAc溶液 (20 mL) と水 (5 mL) の間に分配した。水性層を分離し、20% THFのEtOAc溶液 (10 mL) で抽出した。有機層を混合し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄ で乾燥した。この混合物をDMSO (4 mL) 及び50% CH₃CNの水 (4 mL) に溶解し、この溶液をセライト (#545) のパッドを通過させた。濾液を分取RP-HPLC (0.1%ギ酸を含む、20~95%のCH₃CNの水溶液) によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物のギ酸塩 (9.1 mg、19%) を得た。

【0405】

LC-MS (ESI-) m/z = 1358.47 (M-H)⁻。

【0406】

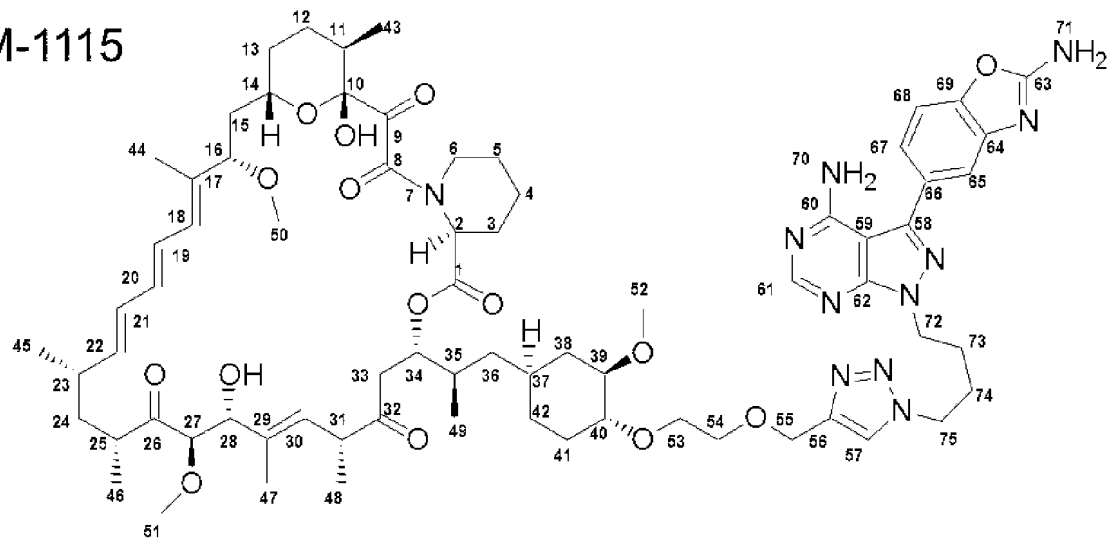
HR-MS (ESI-) C₇₂H₁₀₀O₁₅N₁₁ (M-H)⁻に対する計算値 1358.7406, 実測値 1358.7372 (Δ -2.49 ppm)

【0407】

【表 4】

表 5. M-1115 の NMR 解析

M-1115



原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (3:1)	δ ^{13}C メジャー (3:1)	HMBC C-H	^1H - ^1H COSY
• 1	• C=O	• N/A	• 169.3	• 2	• N/A
• 2	• CH	• 5.28 (d, 5.6 Hz)	• 51.3	• 4a, 6a	• 3b
• 3	• CH ₂	• a: 2.33 (m) • b: 1.73 (m)	• 27.0	• 2, 5a	• 3b, 4a,b • 3a, 2, 4a,b
• 4	• CH ₂	• a:1.78 (m) • b: 1.48 (m)	• 20.7	• 2, 6a,b	• 4b, 3a,b, 5a,b • 4a, 3a,b, 5a,b

原子	原子タイプ	δ ^1H ×ジ ャー (3:1)	δ ^{13}C ×ジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 5	• CH_2	• a: 1.72 (m) • b: 1.46 (m)	• 25.3	• 3a, 4a, 6a,b	• 5b, 4a,b • 5a, 4a,b, 6a,b
• 6	• CH_2	• a: 3.54 (m) • b: 3.41 (m)	• 44.2	• 2, 4a, 5b	• 6b, 5b • 6a, 5b
• 8	• $\text{C}=\text{O}$	• N/A	• 166.7	• 2, 6a,b	• N/A
• 9	• $\text{C}=\text{O}$	• N/A	• 193.3	• n.d.	• N/A
• 10	• $\text{O}-\text{C}-\text{OH}$	• N/A	• 98.6	• 11, 12, 43	• N/A
• 11	• CH	• 2.01 (m)	• 34.0	• 43	• 12, 43
• 12	• CH_2	• 1.60 (2H, m)	• 27.2	• 11, 43	• 11, 13a,b
• 13	• CH_2	• a: 1.66 (m) • b: 1.30 (m)	• 31.3	• 12, 15a	• 13b, 12 • 13a, 12, 14
• 14	• $\text{CH}-\text{OC}$	• 3.91 (m)	• 67.2	• 12, 15a, 16	• 13b, 15a,b

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 15	• CH_2	• a: 1.87 (m) • b: 1.44 (m)	• 39.2	• 16	• 15b, 14, 16 • 15a, 14, 16
• 16	• CH-OCH_3	• 3.65 (m)	• 84.1	• 15a,b, 18, 50	• 15a,b
• 17	• $-\text{C}=\text{}$	• N/A	• 136.2	• 15a, 19, 44	• N/A
• 18	• $\text{CH}=\text{C}$	• 5.98 (d, 10.8 Hz)	• 129.1	• 16, 20, 44	• 19
• 19	• $\text{CH}=\text{C}$	• 6.38 (dd, 14.2, 10.8 Hz)	• 126.6	• 20, 21	• 18, 20
• 20	• $\text{CH}=\text{C}$	• 6.30 (dd, 14.4, 10.2 Hz)	• 133.3	• 18, 19, 21, 22	• 19, 21
• 21	• $\text{CH}=\text{C}$	• 6.13 (dd, 14.8, 10.4 Hz)	• 130.3	• 19, 20	• 20, 22

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H ×ジ ャー (3:1)	δ ^{13}C ×ジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 22	• CH=C	• 5.53 (dd, 14.8, 8.8 Hz)	• 139.7	• 20, 24a,b, 45	• 21, 23
• 23	• CH	• 2.32 (m)	• 35.0	• 21, 22, 24a,b, 45	• 22, 24a, 45
• 24	• CH ₂	• a: 1.43 (m) • b: 1.20 (m)	• 40.3	• 22, 25, 45, 46	• 24b, 23 • 24a, 25
• 25	• CH	• 2.65 (m)	• 41.6	• 24a,b, 46	• 24b, 46
• 26	• C=O	• N/A	• 214.6	• n.d.	• N/A
• 27	• CH-OCH ₃	• 3.84 (d, 4.2 Hz)	• 85.0	• 28, 51	• 28
• 28	• CH-OH	• 4.24 (d, 4.0 Hz)	• 76.8	• 27, 30, 47	• 27
• 29	• C=C	• N/A	• 135.9	• 28, 30, 47	• N/A
• 30	• CH=C	• 5.45 (d, 9.6 Hz)	• 126.2	• 28, 31, 47, 48	• 31

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 31	• CH	• 3.30 (m)	• 46.6	• 30, 48	• 30, 48
• 32	• C=O	• N/A	• 208.3	• 31, 33a,b, 48	• N/A
• 33	• CH ₂	• a: 2.68 (m) • b: 2.55 (m)	• 40.5	• n.d.	• 33b, 34 • 33a, 34
• 34	• CH-OCO	• 5.16 (m)	• 75.6	• 33a,b, 36a,b, 49	• 33a,b, 35
• 35	• CH	• 1.91 (m)	• 33.3	• 33a,b, 36b, 49	• 34, 36b, 49
• 36	• CH ₂	• a: 1.16 (m) • b: 1.07 (m)	• 38.5	• 38b, 49	• 36b, 37 • 36a, 35
• 37	• CH	• 1.32 (m)	• 33.0	• 36b, 38a,b, 42b	• 36a, 38b, 42a,b

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 38	• CH_2	• a: 1.99 (m) • b: 0.69 (m)	• 36.4	• 36a,b	• 38b, 39 • 38a, 37, 39
• 39	• CH-OCH_3	• 3.02 (m)	• 83.0	• 38a,b, 40, 52	• 38a,b, 40
• 40	• CH-O-	• 3.09 (m)	• 83.1	• 38a,b, 39, 52, 53	• 39, 41a,b
• 41	• CH_2	• a: 2.00 (m) • b: 1.22 (m)	• 30.0	• 42b	• 41b, 40, 42a,b • 41a, 40, 42b
• 42	• CH_2	• a: 1.64 (m) • b: 0.88 (m)	• 31.6	• 36a,b, 38a,b	• 42b, 37, 41a • 42a, 37, 41a,b
• 43	• 11-CH_3	• 0.95 (3H, d, 6.6 Hz)	• 16.2	• 11, 12	• 11
• 44	• 17-CH_3	• 1.66 (3H, s)	• 10.2	• 16, 18	• n.d.

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 45	• 23-CH ₃	• 1.05 (3H, d, 6.6 Hz)	• 21.4	• 22, 24a,b	• 23
• 46	• 25-CH ₃	• 0.98 (3H, d, 6.4 Hz)	• 13.4	• 24a,b, 25	• 25
• 47	• 29-CH ₃	• 1.79 (3H, s)	• 13.7	• 28, 30	• n.d.
• 48	• 31-CH ₃	• 1.07 (3H, d, 6.6 Hz)	• 15.9	• 30, 31	• 31
• 49	• 35-CH ₃	• 0.89 (3H, d, 6.6 Hz)	• 15.7	• 34, 36b	• 35
• 50	• 16-OCH ₃	• 3.14 (3H, s)	• 55.9	• 16	• n.d.
• 51	• 27-OCH ₃	• 3.33 (3H, s)	• 58.9	• 27	• n.d.
• 52	• 39-OCH ₃	• 3.40 (3H, s)	• 57.8	• 39	• n.d.
• 53	• 40-OCH ₂	• 3.72 (2H, m)	• 69.2	• 40, 54	• 54

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 54	• $-\text{CH}_2-\text{O}-$	• 3.64 (2H, m)	• 70.2	• 53, 55	• 53
• 55	• $-\text{OCH}_2$ ト リアゾー ル	• 4.67 (2H, s)	• 64.7	• 54	• 57
• 56	• $-\text{C}=\text{}$	• N/A	• 145.4	• 55, 57	• N/A
• 57	• $=\text{CH}$	• 7.55 (s)	• 122.4	• 55, 57	• 55
• 58	• PP-C	• N/A	• 143.7	• 68	• N/A
• 59	• PP-C	• N/A	• 98.5	• 61	• N/A
• 60	• PP-C-NH ₂	• N/A	• 158.0	• 61	• N/A
• 61	• PP-CH	• 8.35 (s)	• 155.8	• n.d.	• n.d.
• 62	• PP-C	• N/A	• 154.4	• 61, 72	• N/A
• 63	• BO-C-NH ₂	• N/A	• 162.8	• n.d.	• N/A
• 64	• BO-C	• N/A	• 144.8	• 65, 67	• N/A
• 65	• BO-CH	• 7.63 (s)	• 116.2	• 67	• 67
• 66	• BO-C	• N/A	• 129.2	• 68	• N/A
• 67	• BO-CH	• 7.40 (br d, 7.8 Hz)	• 121.8	• 65	• 65, 68
• 68	• BO-CH	• 7.42 (d, 7.8 Hz)	• 109.8	• 65	• 67
• 69	• BO-C	• N/A	• 149.2	• 65, 67	• N/A

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジ ャー (3:1)	δ ^{13}C メジ ャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 72	• N-CH ₂	• 4.49 (2H, m)	• 46.1	• 73, 74	• 73
• 73	• CH ₂	• 2.01 (2H, m)	• 26.6	• 72, 74, 75	• 72, 74
• 74	• CH ₂	• 1.95 (2H, m)	• 27.4	• 72, 73, 75	• 73, 75
• 75	• CH ₂	• 4.41 (2H, t, 6.8 Hz)	• 49.6	• 57, 73, 74	• 74

10

20

P Pはピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンを表し、B Oはをベンゾ [d] オキサゾール表す。

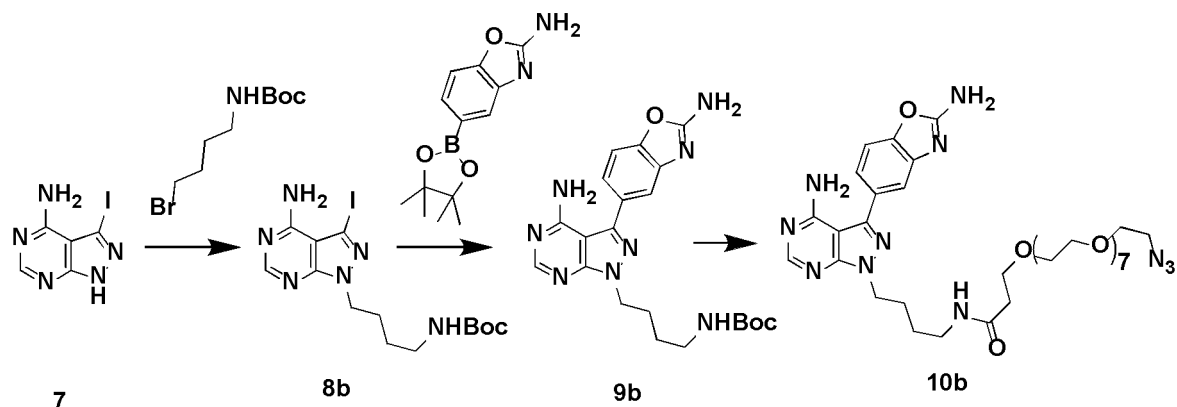
OHプロトン及びNHxプロトンは同定されなかった。

【0408】

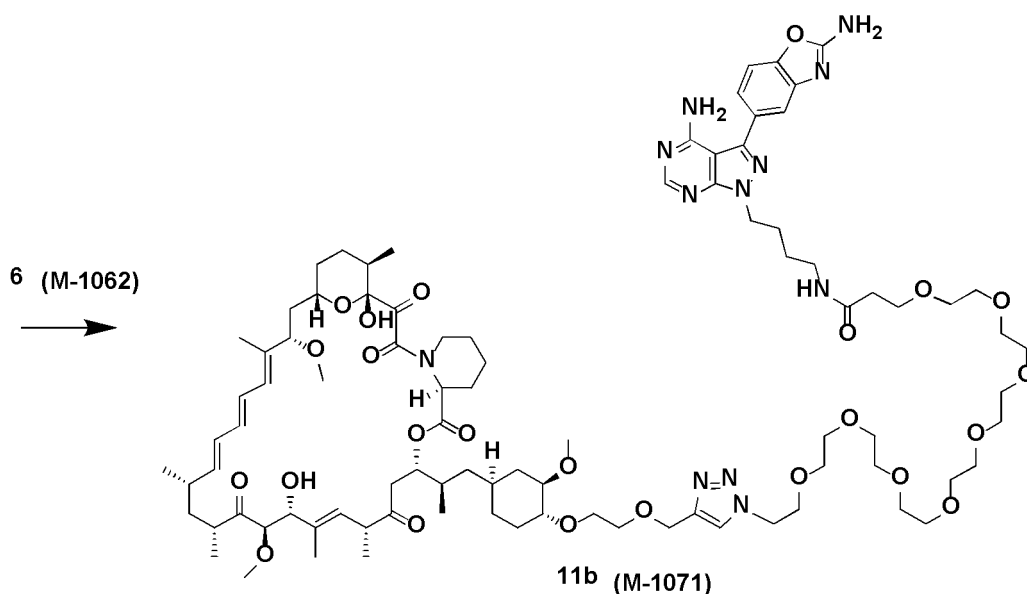
化合物11b (M-1071; 実施例1) の調製

【0409】

【化 5 0】



10



20

【0 4 1 0】

tert-ブチル (4- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート 8b の調製。3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-4-アミン (7) (2.11 g、8.08 mmol) の DMF 懸濁液 (25 mL) に、NaH 油分散液 (485 mg、12.1 mmol) を 4℃ で加えた。この混合物を 4℃ で 30 分間攪拌した。この反応混合物に、tert-ブチル (4-プロモブチル) カルバメート (2.50 g、8.92 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) を 4℃ で加えた。この混合物を室温で 14 時間攪拌した。この混合物に水 (100 mL) を室温で加えた。この混合物を 4℃ に冷却し、30 分間攪拌した。生成した沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、無色の粉末として標記化合物 (3.01 g、86%) を得た。

30

【0 4 1 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (1H, s), 5.86 (2H, br s), 4.61 (1H, br s), 4.39 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.05–3.25 (2H, br s), 1.90–1.98 (2H, m), 1.44–1.55 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

40

【0 4 1 2】

LC-MS (ESI) $m/z = 433.09$ ($M+H$) $^+$ 。

【0 4 1 3】

tert-ブチル (4- (4-アミノ-3- (2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート

50

ト 9 b の調製。DME (10 mL) 及び水 (5 mL) 中の tert-ブチル (4- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート (8 b) (435 mg、1.00 mmol)、5- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾ [d] オキサゾール-2-アミン (390 mg、1.50 mmol) 及び Na₂CO₃ (530 mg、5.00 mmol) の二相性懸濁液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg、100 μmol) をアルゴン雰囲気下において室温で加えた。この混合物を 110℃ で 3 時間攪拌した。次いで、これを冷却し、EtOAc (90 mL) と水 (30 mL) の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。有機層を混合し、ブライン (2×30 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 75 g、溶媒: 50% EtOAc のヘキサン溶液 (400 mL)、続いて 20% MeOH の EtOAc 溶液 (800 mL)) によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させた。得られた固体を MeOH/水から再結晶して、無色固体として標記化合物 (332 mg、76%) を得た。

10

【0414】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.79 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.26-3.33 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 1.35 (9H, s), NH₂ プロトンは同定されなかった。

20

【0415】

LC-MS (ESI) m/z = 439.28 (M+H)⁺。

【0416】

N- (4- (4-アミノ-3- (2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) -1-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド 10 b の調製。TFA の冷却液 (3 mL) に、tert-ブチル (4- (4-アミノ-3- (2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート (9 b) (300 mg、0.68 mmol) を 4℃ で加えた。この混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。次いで、これを真空中で蒸発させた。油性残留物を Et₂O で 10 分間粉碎した。上清を除去し、次いで、沈殿物を 2 M 塩酸塩の Et₂O 溶液 (3 mL) で 30 分間粉碎した。アルゴン雰囲気下で濾過して沈殿物を収集した。この固体を乾燥して、Boc 切断化合物の塩 (362 mg) を得た。得られた物質 (136 mg) を DMF (4 mL) に溶解した。この混合物に、トリエチルアミン (146 μL、1.05 mmol) を、続いてアジド-dPEG8-NHS エステル (カタログ番号 10503、Quanta BioDesign, Ltd.、Powell, OH USA) (200 mg、0.35 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) をアルゴン雰囲気下で加えた。この混合物を室温で 13 時間攪拌した。次いで、これを真空中で蒸発させた。残留物を 10% THF の EtOAc 溶液 (100 mL) とブライン (20 mL) の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を混合し、無水 MgSO₄ で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 25 g、2~25% MeOH の CH₂Cl₂ 溶液) によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、無色のワックス状物質として標記化合物 (2 ステップで 145 mg、72%) を得た。

30

40

【0417】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (1H, s),

50

7.63 (1H, s), 7.38–7.40 (2H, m), 6.74 (1H, br s), 5.73 (1H, s), 4.46–4.48 (2H, m), 3.58–3.67 (31H, m), 3.39–3.41 (2H, m), 3.28–3.30 (2H, m), 2.45 (2H, br s), 2.01 (2H, br s), 1.59 (2H, br s), 4Hプロトンは同定されなかった。

【0418】

LC-MS (ESI) $m/z = 786.34$ (M-H)⁻。

【0419】

40-O-(2-((1-(32-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-27-オキソ-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサ-28-アザドトリアコンチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エチル)-ラパマイシン11b (M-1071)の調製。N-(4-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブチル)-1-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド(10b) (25.6mg、32.5μmol)のMeOH溶液(9mL)に、40-O-(2-(プロパー-2-イン-1-イルオキシ)エチル)-ラパマイシン(6) (32.5mg、32.6μmol)を加えた。この混合物に1M

CuSO₄水溶液(120μL、120μmol)及び1Mアスコルビン酸ナトリウム水溶液(60.0μL、60.0μmol)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。さらなる量の(10b) (10.5mg、13.3μmol)を加えた。この混合物をさらに2時間攪拌した。次いで、これを真空濃縮した。この粗製物質を20%THFのEtOAc溶液(50mL)と水(20mL)の間に分配した。水性層を分離し、20%THFのEtOAc溶液(50mL)で抽出した。混合した有機層を無水MgSO₄で乾燥した。EtOAcを使用して、この混合物をセライト(#545)のパッドを通過させた。濾液を真空濃縮し、粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、20~95%のCH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物のギ酸塩(13.3mg、22%)を得た。

【0420】

LC-MS (ESI-) $m/z = 1781.79$ (M-H)⁻。

【0421】

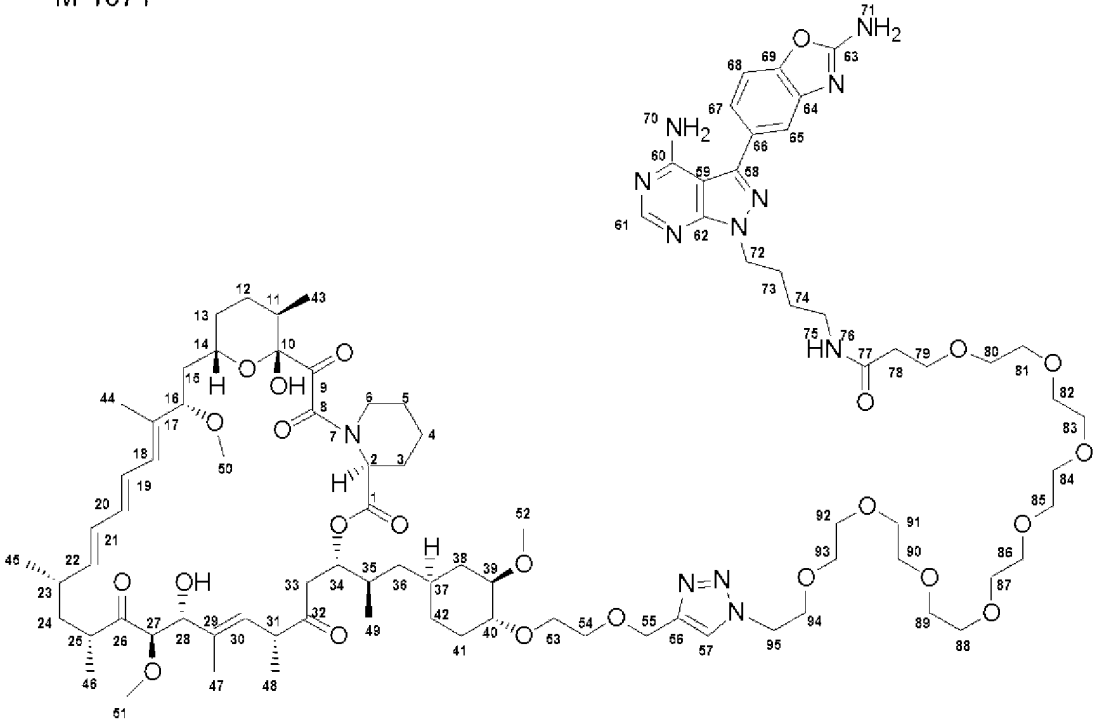
HR-MS (ESI-) C₉₁H₁₃₇O₂₄N₁₂ (M-H)⁻に対する計算値1781.9874, 実測値1781.9826 (Δ = 2.70ppm)。

【0422】

【表 5】

表 6 . M - 1 0 7 1 の N M R 解析

M-1071



原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (3:1)	δ ^{13}C メジャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 1	• C=O	• N/A	• 169.3	• 2	• N/A

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 2	• CH	• 5.28 (d, 5.6 Hz)	• 51.3	• 3a,b, 6a	• 3b
• 3	• CH ₂	• a: 2.34 (m) • b: 1.76 (m)	• 27.1	• 2, 5a	• 3b, 4b • 3a, 2
• 4	• CH ₂	• a: 1.78 (m) • b: 1.47 (m)	• 20.7	• 2, 6a,b	• 4b, 5a,b • 4a, 3a, 5a,b
• 5	• CH ₂	• a: 1.74 (m) • b: 1.47 (m)	• 25.3	• 3a, 4b	• 5b, 4a,b • 5a, 4a,b, 6b
• 6	• CH ₂	• a: 3.56 (m) • b: 3.43 (m)	• 44.2	• 2, 4a,b, 5b	• 6b • 6a, 5b
• 8	• C=O	• N/A	• 166.7	• 2, 6a	• N/A
• 9	• C=O	• N/A	• 196.3	• n.d.	• N/A
• 10	• O-C -OH	• N/A	• 98.5	• 11, 12, 43	• N/A
• 11	• CH	• 2.00 (m)	• 33.8	• 12, 43	• 12, 43
• 12	• CH ₂	• 1.60 (2H, m)	• 27.2	• 43	• 11, 13a,b
• 13	• CH ₂	• a: 1.64 (m) • b: 1.31 (m)	• 31.2	• 12, 15a	• 13b, 12 • 13a, 12, 14

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 14	• CH- OC	• 3.88 (m)	• 67.2	• 12, 15a	• 13b, 15a,b
• 15	• CH ₂	• a: 1.85 (m) • b: 1.49 (m)	• 38.9	• 16	• 15b, 14, 16 • 15a, 14, 16
• 16	• CH- OCH 3	• 3.65 (m)	• 84.3	• 15a, 18, 44, 50	• 15a,b
• 17	• -C=	• N/A	• 135.7	• 15a, 44	• N/A
• 18	• CH= C	• 5.98 (d, 11.2 Hz)	• 129.4	• 44	• 19
• 19	• CH= C	• 6.39 (dd, 14.8, 10.8 Hz)	• 126.5	• 20, 21	• 18, 20
• 20	• CH= C	• 6.31 (dd, 14.8, 10.4 Hz)	• 133.5	• 18, 19, 21, 22	• 19, 21
• 21	• CH= C	• 6.14 (dd, 14.8, 10.4 Hz)	• 130.2	• 19	• 20, 22

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 22	• CH= C	• 5.55 (dd, 15.4, 8.6 Hz)	• 140.0	• 20, 24a,b, 45	• 21, 23
• 23	• CH	• 2.32 (m)	• 35.0	• 21, 22, 24a,b, 25, 45	• 22, 24a, 45
• 24	• CH ₂	• a: 1.47 (m) • b: 1.21 (m)	• 40.3	• 22, 25, 45, 46	• 24b, 23 • 24a, 25
• 25	• CH	• 2.70 (m)	• 41.5	• 24a,b, 46	• 24b, 46
• 26	• C=O	• N/A	• n.d. (>210)	• n.d.	• N/A
• 27	• CH- OCH 3	• 3.78 (m)	• 84.9	• 28, 51	• 28
• 28	• CH- OH	• 4.20 (d, 4.8 Hz)	• 77.1	• 27, 30, 47	• 27
• 29	• -C=	• N/A	• 136.0	• 28, 31, 47	• N/A
• 30	• CH= C	• 5.42 (d,10.4 Hz)	• 126.5	• 28, 31, 47, 48	• 31
• 31	• CH	• 3.29 (d,10.4 Hz)	• 46.6	• 30, 48	• 30, 48

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 32	• C=O	• N/A	• 208.3	• 30, 31, 33a,b, 48	• N/A
• 33	• CH ₂	• a: 2.70 (m) • b: 2.58 (m)	• 40.7	• n.d.	• 33b, 34 • 33a, 34
• 34	• CH- OCO	• 5.16 (dd, 10.4,6.4 Hz)	• 75.6	• 33a,b, 49	• 33a,b, 35
• 35	• CH	• 1.93 (m)	• 33.2	• 33a,b, 49	• 34, 36a,b, 49
• 36	• CH ₂	• a: 1.17 (m) • b: 1.09 (m)	• 38.4	• 34, 38b, 49	• 36b, 35, 37 • 36a, 35, 37
• 37	• CH	• 1.33 (m)	• 33.0	• 36a,b, 38a,b, 42a,b	• 36a,b, 38b, 42a,b
• 38	• CH ₂	• a: 2.02 (m) • b: 0.69 (m)	• 36.3	• 36a,b, 42a	• 38b, 39 • 38a, 37, 39
• 39	• CH- OCH	• 3.05 (m)	• 83.0	• 38a,b, 40, 52	• 38a,b, 40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 40	• CH-O-	• 3.11 (m)	• 83.1	• 38a,b, 39, 52, 53	• 39, 41a,b
• 41	• CH ₂	• a: 2.01 (m) • b: 1.24 (m)	• 30.0	• 42b.	• 41b, 40, 42b • 41a, 40, 42b
• 42	• CH ₂	• a: 1.66 (m) • b: 0.89 (m)	• 31.7	• 36b, 38a,b	• 42b, 37 • 42a, 37, 41a,b
• 43	• 11-CH ₃	• 0.95 (3H, d, 6.7 Hz)	• 16.2	• 11, 12	• 11
• 44	• 17-CH ₃	• 1.65 (3H, s)	• 10.2	• 16, 18	• n.d.
• 45	• 23-CH ₃	• 1.05 (3H, d, 6.4 Hz)	• 21.5	• 22, 24a,b	• 23
• 46	• 25-CH ₃	• 0.99 (3H, d, 6.5 Hz)	• 13.6	• 24a,b, 25	• 25
• 47	• 29-CH ₃	• 1.76 (3H, s)	• 13.4	• 28, 30	• n.d.
• 48	• 31-CH ₃	• 1.09 (3H, d, 6.7 Hz)	• 16.0	• 30, 31	• 31

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 49	• 35- CH ₃	• 0.90 (3H, d, 6.8 Hz)	• 15.8	• 36a,b	• 35
• 50	• 16- OCH 3	• 3.13 (3H, s)	• 55.9	• 16	• n.d.
• 51	• 27- OCH 3	• 3.33 (3H, s)	• 59.2	• 27	• n.d.
• 52	• 39- OCH 3	• 3.43 (3H, s)	• 57.8	• 39	• n.d.
• 53	• 40- OCH 2	• 3.72 (2H, m)	• 69.2	• 40, 54	• 54
• 54	• -CH 2-O-	• 3.67 (2H, m)	• 70.2	• 53, 55	• 53
• 55	• -OC H ₂ ト リア ゾー ル	• 4.68 (2H, s)	• 64.6	• 54	• n.d.
• 56	• -C=	• N/A	• 145.0	• 55, 57	• N/A

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 57	• =CH	• 7.76 (s)	• 123.8	• 55, 95	• n.d.
• 58	• PP-C	• N/A	• 144.5	• 65, 67, 68	• N/A
• 59	• PP-C	• N/A	• 98.5	• 61	• N/A
• 60	• PP-C-N H ₂	• N/A	• 157.5	• n.d.	• N/A
• 61	• PP-CH	• 8.36 (s)	• 155.5	• n.d.	• n.d.
• 62	• PP-C	• N/A	• 154.1	• 61, 72	• N/A
• 63	• BO-C-N H ₂	• N/A	• 162.8	• n.d.	• N/A
• 64	• BO-C	• N/A	• 144.2	• 65, 68	• N/A
• 65	• BO-CH	• 7.62 (s)	• 116.3	• 67, 68	• 67
• 66	• BO-C	• N/A	• 129.1	• 68	• N/A

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 67	• BO-CH	• 7.38 (dd, 8.4, 1.4 Hz)	• 121.6	• 65	• 65, 68
• 68	• BO-CH	• 7.40 (d, 8.4 Hz)	• 109.6	• 65, 67	• 67
• 69	• BO-C	• N/A	• 149.3	• 65, 67, 68	• N/A
• 72	• N-CH ₂	• 4.47 (2H, t, 6.8 Hz)	• 46.6	• 73, 74	• 73
• 73	• CH ₂	• 2.01 (2H, m)	• 27.2	• 72, 74, 75	• 72, 74
• 74	• CH ₂	• 1.58 (2H, m)	• 26.5	• 72, 73, 75	• 73, 75
• 75	• CH ₂ -NH CO	• 3.30 (2H, m)	• 38.9	• 73, 74, 76	• 74
• 76	• NH	• 6.77 (t, 4.8 Hz)	• N/A	• N/A	• n.d.
• 77	• CO	• N/A	• 171.6	• 75, 76, 78, 79	• N/A
• 78	• CH ₂	• 2.44 (2H, t, 5.8 Hz)	• 37.0	• 79	• 79

10

20

30

40

原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (<u>3</u> :1)	δ ^{13}C メジャー (<u>3</u> :1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 79	• CH_2	• 3.69 (2H, t, 5.8 Hz)	• 67.4	• 78	• 78
• 80 -9 3	• O-(CH_2 CH_2 O) ₇	• 3.54-3.64 (28H, m)	• 70.3-70 .6	• マルチ	• マルチ-
• 94	• OCH 2	• 3.87 (2H, t, 4.8 Hz)	• 69.5	• 95	• 95
• 95	• CH_2 -ト リア ゾー ル	• 4.54 (2H, t, 4.8 Hz)	• 50.2	• 94	• 94

10

20

P Pはピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンを表し、B Oはをベンゾ [d] オキサゾール表す。

30

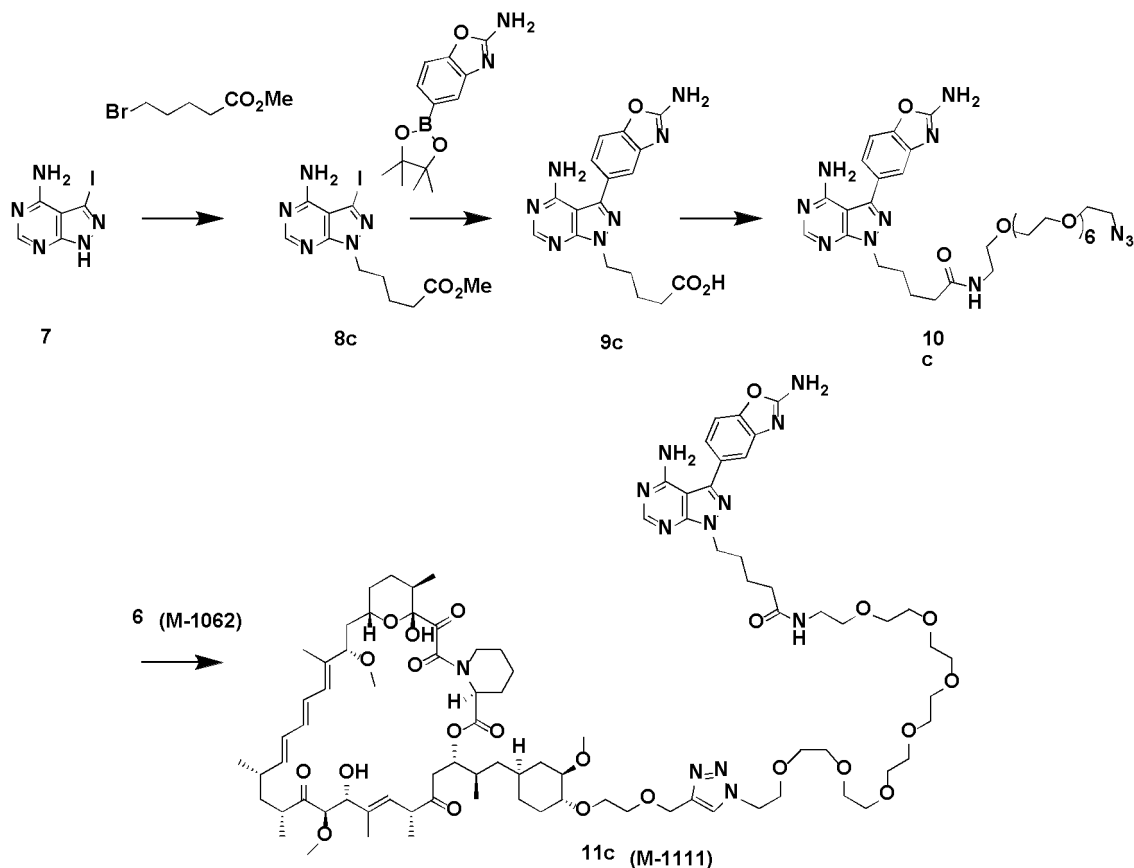
OHプロトン及びNHxプロトンは同定されなかった。

【0423】

化合物11c (M-1111; 実施例2) の調製

【0424】

【化 5 1】



【0425】

5-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ペンタン酸8cの調製。3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(7)(2.11g、8.08mmol)のDMF懸濁液(25mL)に、NaH油分散体(485mg、12.1mmol)を4℃で加えた。この混合物を4℃で30分間攪拌した。この反応混合物にメチル5-ブロモペンタノエート(1.79g、8.90mmol)のDMF溶液(5mL)を4℃で加えた。この混合物を室温で108時間攪拌した。次いで、これをEtOAc(200mL)と水(100mL)の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層を混合し、ブライン(50mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。得られた物質を20%EtOAcのヘキサン溶液(100mL)で15分間粉碎した。生成した沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、薄いベージュ色の粉末として標記化合物(1.94g、64%)を得た。

【0426】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (1H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.56 (3H, s), 2.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.74-1.84 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 2Hプロトンとは同定されなかった。

【0427】

LC-MS (ESI) m/z = 376.14 (M+H)⁺。

【0428】

5-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ペンタン酸9cの調製。DME(10mL)及び水(2.5mL)中の5-(4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ペンタン酸(8c)(375mg、1.00mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベン

ゾ [d] オキサゾール-2-アミン (390 mg、1.50 mmol) 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2.5 mL) の二相性懸濁液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (116 mg、100 μmol) をアルゴン雰囲気下において室温で加えた。この混合物を 110 °C で 3 時間攪拌した。この反応混合物を 60 °C に冷却し、 MeOH (10 mL) 及び THF (10 mL) で希釈した。この反応混合物に 4 M LiOH 水溶液 (5 mL) を加えた。この混合物を 60 °C でさらに 2 時間攪拌した。次いで、これを冷却し、 AcOH を使用して酸性化して、pH が 3 ~ 4 になるように調整した。この混合物を EtOAc (200 mL) と水 (10 mL) の間に分配した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 25 g、溶媒: 2 ~ 30 % MeOH の CH_2Cl_2 溶液) によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させた。得られた固体を 20 % EtOAc のヘキサン溶液で粉碎した。生成した沈殿物を濾過によって収集した。この固体を乾燥して、薄いピンク色の粉末として標記化合物 (207 mg、56 %) を得た。

【0429】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.00 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.25 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.82-1.91 (2H, m), 1.44-1.53 (2H, m), 2H プロTON は同定されなかった。

【0430】

LC-MS (ESI) $m/z = 368.22$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

【0431】

5-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-N-(23-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコシル) ペンタンアミ 10 c の調製。5-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ペンタン酸 (9c) (170 mg、0.46 mmol) の DMF 溶液 (4 mL) に、トリエチルアミン (193 μL 、1.39 mmol) を、続いてアジド-dPEG7-アミン (カタログ番号 10523、Quanta Bio Design, Ltd., Powell, OH, USA) (219 mg、0.56 mmol)、EDCI (133 mg、0.69 mmol) 及び HOBt (93.6 mg、0.693 mmol) を加えた。この混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで 40 °C で 13 時間攪拌した。次いで、これを EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) の間に分配した。水性層を分離し、 EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を混合し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 25 g、2 ~ 25 % MeOH の CH_2Cl_2 溶液) によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、薄い褐色のワックス状物質として標記化合物 (286 mg、83 %) を得た。この物質を、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【0432】

LC-MS (ESI) $m/z = 744.32$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

【0433】

40-O-(2-((1-(29-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-25-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサー-24-アザノナコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エチル)-ラパマイシン 11c (M-1111) の調製。5-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-N-(23-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコシル) ペンタンアミ 10 c の調製。5-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-N-(23-アジド-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-ヘプタオキサトリコシル) ペンタンアミ 10 c の調製。

ール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-N-(2,3-アジド-3,6,9,12,15,18,21-ヘプタオキサトリコシル)ペンタンアミ(10c)(32.0mg、43.0 μ mol)のMeOH(5mL)及びTHF(1mL)の溶液に、40-O-(2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチル)-ラパマイシン(6)(32.5mg、32.6 μ mol)を加えた。この混合物に1MのCuSO₄水溶液(100 μ L、100 μ mol)及び1Mのアスコルビン酸ナトリウム水溶液(50.0 μ L、50.0 μ mol)を加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、これを真空濃縮した。シリカゲルのパッドを通す濾過によって不溶性物質を除去した後、この粗製物質を20%THFのEtOAc溶液(50mL)とび水(5mL)の間に分配した。有機層を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、20~95%のCH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物のギ酸塩(7.6mg、13%)を得た。

【0434】

LC-MS (ESI-) m/z = 1737.69 (M-H)⁻

【0435】

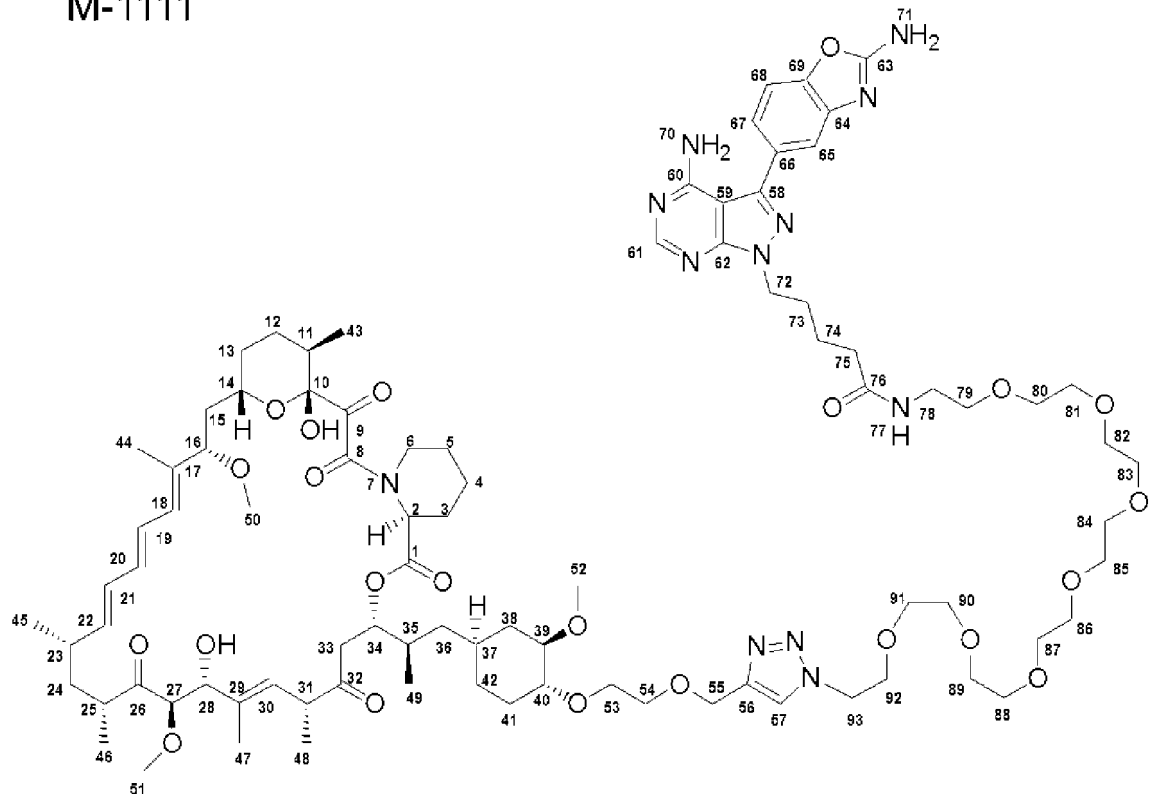
HR-MS (ESI-) C₈₉H₁₃₃O₂₃N₁₂ (M-H)⁻に対する計算値1737.9612, 実測値1737.9561 (Δ -2.94ppm)。

【0436】

【表6】

表7. M-1111のNMR解析

M-1111



原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー(<u>3</u> :1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー(<u>3</u> :1)	HMBC C – H	^1H - ^1H COSY
• 1	• C=O	• N/A	• 169.3	• 2	• N/A
• 2	• CH	• 5.27 (d, 4.8 Hz)	• 51.3	• 4a, 6a	• 3b
• 3	• CH ₂	• a: 2.33 (m) • b: 1.74 (m)	• 27.1	• 2	• 3b, 4a,b • 3a, 2, 4a,b
• 4	• CH ₂	• a: 1.78 (m) • b: 1.46 (m)	• 20.7	• 2, 6a	• 4b, 3a,b, 5a,b • 4a, 3a,b, 5a,b
• 5	• CH ₂	• a: 1.73 (m) • b: 1.45 (m)	• 25.3	• 3a, 6a	• 5b, 4a,b, 6a,b • 5a, 4a,b, 6a,b
• 6	• CH ₂	• a: 3.54 (m) • b: 3.41 (m)	• 44.2	• 2, 4a,b	• 6b, 5a,b • 6a, 5a,b
• 8	• C=O	• N/A	• 166.8	• 2, 6a	• N/A

10

20

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー (3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 9	• C=O	• N/A	• 197.2	• n.d.	• N/A
• 10	• O-C-OH	• N/A	• 98.5	• 11, 12, 43	• N/A
• 11	• CH	• 1.99 (m)	• 33.9	• 12, 43	• 12, 13a, 43
• 12	• CH ₂	• 1.60 (m)	• 27.2	• 43	• 11, 13b
• 13	• CH ₂	• a: 1.63 (m) • b: 1.32 (m)	• 31.2	• 12, 15a.	• 13b, 11 • 13a, 12, 14
• 14	• CH-OC	• 3.88 (m)	• 67.2	• 12, 15a, 16	• 13b, 15a,b
• 15	• CH ₂	• a: 1.85 (m) • b: 1.47 (m)	• 39.0	• 16	• 15b, 14, 16 • 15a, 14, 16
• 16	• CH-OCH ₃	• 3.66 (m)	• 84.3	• 15a, 18, 44, 50	• 15a,b
• 17	• -C=	• N/A	• 135.9	• 15a, 19, 44	• N/A
• 18	• CH=C	• 5.97 (d, 10.4 Hz)	• 129.4	• 20, 44	• 19
• 19	• CH=C	• 6.38 (dd, 14.4, 11.2 Hz)	• 126.5	• 18, 20, 21, 22, 44	• 18, 20
• 20	• CH=C	• 6.30 (dd, 14.4, 10.4 Hz)	• 133.5	• 18, 19, 21, 22	• 19, 21
• 21	• CH=C	• 6.13 (dd, 15.2, 10.4 Hz)	• 130.2	• 19, 20	• 20, 22
• 22	• CH=C	• 5.54 (dd, 15.2, 8.8 Hz)	• 140.0	• 20, 24a,b, 45	• 21, 23
• 23	• CH	• 2.32 (m)	• 35.0	• 21, 22, 24a,b, 25, 45	• 22, 24a, 45
• 24	• CH ₂	• a: 1.46 (m) • b: 1.20 (m)	• 40.3	• 22, 25, 45, 46	• 24b, 23 • 24a, 25
• 25	• CH	• 2.69 (m)	• 41.5	• 24a,b, 45, 46	• 24b, 46
• 26	• C=O	• N/A	• 213.4	• n.d.	• N/A
• 27	• CH-OCH ₃	• 3.78 (d, 5.6 Hz)	• 84.9	• 28, 51	• 28
• 28	• CH-OH	• 4.20 (d, 4.8 Hz)	• 77.0	• 27, 30, 47	• 27
• 29	• -C=	• N/A	• 136.0	• 28, 30, 31, 47	• N/A
• 30	• CH=C	• 5.43 (d, 10.4 Hz)	• 126.5	• 28, 31, 47, 48	• 31
• 31	• CH	• 3.32 (m)	• 46.6	• 30, 48	• 30, 48

10

20

30

40

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー (3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
• 32	• C=O	• N/A	• 208.3	• 30, 31, 33a,b, 48	• N/A
• 33	• CH ₂	• a: 2.69 (m) • b: 2.57 (m)	• 40.6	• n.d.	• 33b, 34 • 33a, 34
• 34	• CH-OCO	• 5.15 (dd, 10.4, 5.6 Hz)	• 75.6	• 33a,b, 49	• 33a,b, 35
• 35	• CH	• 1.92 (m)	• 33.2	• 33a,b, 36a,b, 49	• 34, 36a,b, 49
• 36	• CH ₂	• a: 1.16 (m) • b: 1.08 (m)	• 38.4	• 38b, 49	• 36b, 35, 37 • 36a, 35, 37
• 37	• CH	• 1.32 (m)	• 33.0	• 36a,b, 38a,b, 42b	• 36a,b, 38b, 42a,b
• 38	• CH ₂	• a: 2.01 (m) • b: 0.70 (m)	• 36.3	• 36a,b	• 38b, 39 • 38a, 37
• 39	• CH-OCH ₃	• 3.05 (m)	• 83.0	• 38a,b, 40, 52	• 38a, 41a
• 40	• CH-O-	• 3.11 (m)	• 83.1	• 38a,b, 39, 52	• 41b
• 41	• CH ₂	• a: 2.01 (m) • b: 1.23 (m)	• 30.0	• 42b	• 41b, 39, 42a • 41a, 40, 42b
• 42	• CH ₂	• a: 1.65 (m) • b: 0.90 (m)	• 31.7	• 36a,b, 38a,b	• 42b, 37, 41a • 42a, 37, 41b
• 43	• 11-CH ₃	• 0.94 (3H, d, 6.4 Hz)	• 16.2	• 11, 12	• 11
• 44	• 17-CH ₃	• 1.65 (3H, s)	• 10.2	• 16, 18	• n.d.
• 45	• 23-CH ₃	• 1.05 (3H, d, 7.2 Hz)	• 21.5	• 22, 23, 24a,b	• 23
• 46	• 25-CH ₃	• 0.98 (3H, d, 6.4 Hz)	• 13.6	• 24a,b, 25	• 25
• 47	• 29-CH ₃	• 1.75 (3H, s)	• 13.4	• 28, 30	• n.d.
• 48	• 31-CH ₃	• 1.09 (3H, d, 6.4 Hz)	• 16.0	• 30, 31	• 31
• 49	• 35-CH ₃	• 0.90 (3H, d, 6.4 Hz)	• 15.8	• 34, 36a,b	• 35
• 50	• 16-OCH ₃	• 3.14 (s)	• 55.9	• 16	• n.d.

10

20

30

40

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー (3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー (3:1)	HMBC C – H	^1H - ^1H COSY
• 51	• 27- OCH_3	• 3.33 (s)	• 59.2	• 27	• n.d.
• 52	• 39- OCH_3	• 3.43 (s)	• 57.8	• 39	• n.d.
• 53	• 40- OCH_2	• 3.74 (2H, m)	• 69.2	• 40, 54	• 54
• 54	• $-\text{CH}_2-\text{O}-$	• 3.67 (2H, m)	• 70.2	• 53, 55	• 53
• 55	• - OCH_2 トリアゾール	• 4.68 (2H, s)	• 64.6	• 54	• 57
• 56	• $-\text{C}=\text{}$	• N/A	• 145.0	• 55, 57	• N/A
• 57	• $=\text{CH}$	• 7.76 (s)	• 123.8	• 55, 93	• 55
• 58	• PP-C	• N/A	• 144.4	• 65, 67, 68	• N/A
• 59	• PP-C	• N/A	• 98.4	• 61	• N/A
• 60	• PP-C- NH_2	• N/A	• 157.9	• 61	• N/A
• 61	• PP-CH	• 8.36 (s)	• 155.8	• n.d.	• n.d.
• 62	• PP-C	• N/A	• 154.3	• 61, 72	• N/A
• 63	• BO-C- NH_2	• N/A	• 162.8	• n.d.	• N/A
• 64	• BO-C	• N/A	• 144.0	• 65, 68	• N/A
• 65	• BO-CH	• 7.62 (s)	• 116.3	• 67, 68	• 67
• 66	• BO-C	• N/A	• 129.3	• 68	• N/A
• 67	• BO-CH	• 7.38 (d, 8.0 Hz)	• 121.7	• 65	• 65, 68
• 68	• BO-CH	• 7.40 (d, 8.0 Hz)	• 109.6	• 65, 67	• 67
• 69	• BO-C	• N/A	• 149.2	• 65, 67, 68	• N/A
• 72	• N- CH_2	• 4.45 (2H, t, 6.8 Hz)	• 46.5	• 73, 74	• 73
• 73	• CH_2	• 2.01 (2H, m)	• 29.1	• 72, 74, 75	• 72, 74
• 74	• CH_2	• 1.70 (2H, m)	• 22.8	• 72, 73, 75	• 73, 75
• 75	• CH_2-CO	• 2.27 (2H, t, 7.6 Hz)	• 35.8	• 73, 74	• 74
• 76	• CO	• N/A	• 172.8	• 74, 75, 78	• N/A
• 77	• NH	• 6.55 (br)	• N/A	• N/A	• N/A
• 78	• CH_2	• 3.41 (2H, t, 5.0 Hz)	• 39.2	• 79	• 79

10

20

30

40

原子	原子タイプ	$\delta^1\text{H}$ メジャー (3:1)	$\delta^{13}\text{C}$ メジャー (3:1)	HMBC C – H	^1H - ^1H COSY
• 79	• CH_2	• 3.51 (2H, t, 5.0 Hz)	• 70.0	• 78	• 78
• 80-91	• O- (CH_2CH_2 O) ₆	• 3.54-3.64 (24H, m)	• 70.2-70.6	• マルチ	• マルチ
• 92	• OCH_2	• 3.87 (2H, t, 5.2 Hz)	• 69.5	• 93	• 93
• 93	• CH_2 - トリアゾール	• 4.53 (2H, t, 5.2 Hz)	• 50.2	• 92	• 92

10

P Pはピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンを表し、B Oはをベンゾ [d] オキサゾール表す。

O Hプロトン及びN H xプロトンは同定されなかった。

【0437】

化合物 11 d (M-3059; 実施例 3) の調製。40-O-(2-((1-(20-(4-アミノ-3-(2-アミノベンゾ [d] オキサゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル)-15-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサ-16-アザイコシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ)エチル)-ラパマイシン 11 dを、化合物 11 b (M-1071) の調製に記載されているものと同様の方法で合成した。

20

【0438】

標記化合物のギ酸塩 (41.6 mg; 無色の非結晶粉末)

【0439】

LC-MS (ESI-) $m/z = 1606.18$ (M-H)⁻

【0440】

HR-MS (ESI+) $\text{C}_{83}\text{H}_{122}\text{O}_{20}\text{N}_{12}\text{Na}$ (M+Na)⁺ に対する計算値 1629.8791, 実測値 1629.8791 (Δ 0.03 ppm)。

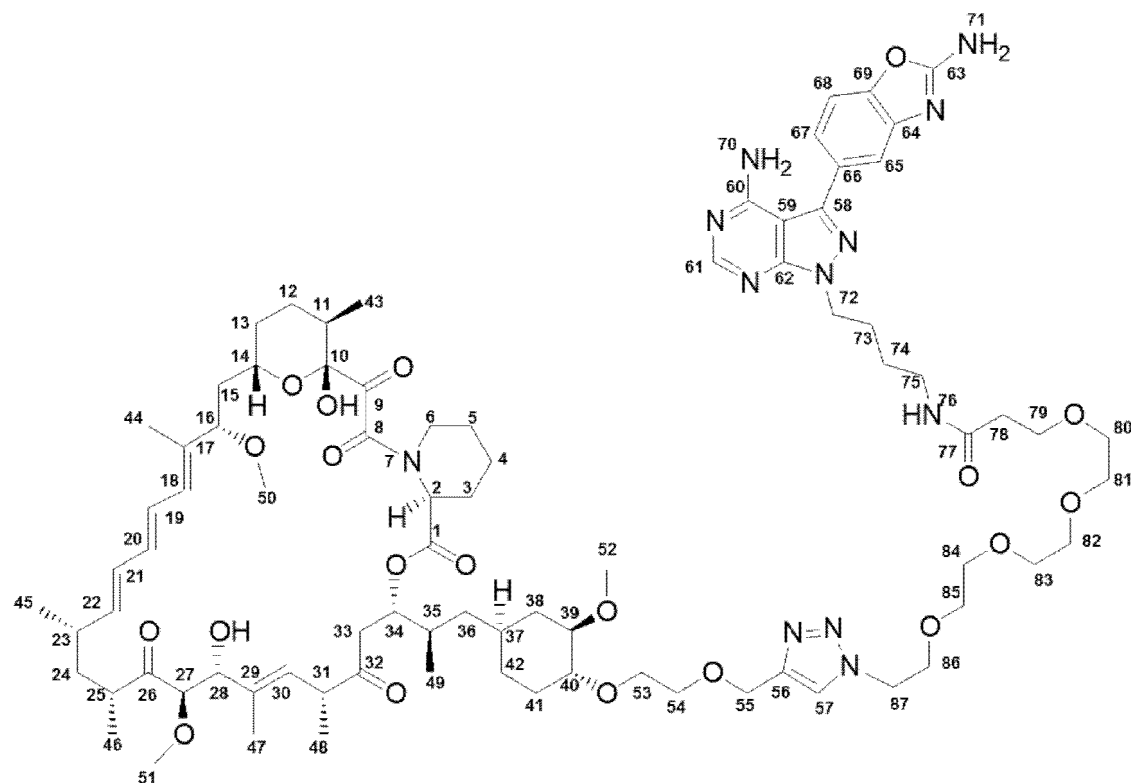
30

【0441】

【表 7】

表8. M-3059のNMR解析

M-3059



原子	原子タイプ	δ 1Hメジャー (3:1)	δ 13Cメジャー (3:1)	HMBC C – H	1H-1H COSY
• 1	• C=O	• N/A	• 169.3	• 2	• N/A
• 2	• CH	• 5.28 (d, 5.5 Hz)	• 51.3	• 3a,b, 6a	• 3b
• 3	• CH ₂	• a: 2.33 (m) • b: 1.76 (m)	• 27.1	• 2, 5a	• 3b, 4b • 3a, 2
• 4	• CH ₂	• a: 1.77 (m) • b: 1.47 (m)	• 20.7	• 2, 6a,b	• 4b, 5a,b • 4a, 3a, 5a,b
• 5	• CH ₂	• a: 1.73 (m) • b: 1.47 (m)	• 25.3	• 3a, 4a,b, 6a	• 5b, 4a,b • 5a, 4a,b, 6b
• 6	• CH ₂	• a: 3.56 (m) • b: 3.42 (m)	• 44.2	• 2, 4a,b, 5b	• 6b • 6a, 5b
• 8	• C=O	• N/A	• 166.7	• 2, 6a	• N/A
• 9	• C=O	• N/A	• 193.4	• 11	• N/A
• 10	• O-C-OH	• N/A	• 98.6	• 11, 12, 43	• N/A
• 11	• CH	• 2.02 (m)	• 33.9	• 12, 43	• 12, 43
• 12	• CH ₂	• 1.61 (2H, m)	• 27.2	• 43	• 11, 13a,b
• 13	• CH ₂	• a: 1.66 (m) • b: 1.31 (m)	• 31.2	• 12, 15a	• 13b, 12 • 13a, 12, 14

• 14	• CH-OC	• 3.90 (m)	• 67.2	• 12, 15a	• 13b, 15a,b
• 15	• CH ₂	• a: 1.88 (m) • b: 1.46 (m)	• 38.9	• 16	• 15b, 14, 16 • 15a, 14, 16
• 16	• CH-OCH ₃	• 3.59 (m)	• 84.3	• 15a, 18, 44, 50	• 15a,b
• 17	• -C=	• N/A	• 136.0	• 15a, 44	• N/A
• 18	• CH=C	• 5.96 (d, 11.3 Hz)	• 129.2	• 44, 20	• 19, 44
• 19	• CH=C	• 6.39 (dd, 15.0, 11.0 Hz)	• 126.6	• 20, 21	• 18, 20
• 20	• CH=C	• 6.30 (dd, 14.8, 10.5 Hz)	• 133.4	• 18, 19, 21, 22	• 19, 21
• 21	• CH=C	• 6.14 (dd, 15.3, 10.5 Hz)	• 130.3	• 19, 20	• 20, 22
• 22	• CH=C	• 5.53 (dd, 15.1, 8.8 Hz)	• 139.8	• 20, 24a,b, 45	• 21, 23
• 23	• CH	• 2.33 (m)	• 35.0	• 21, 22, 24a,b, 45	• 22, 24a, 45
• 24	• CH ₂	• a: 1.45 (m) • b: 1.22 (m)	• 40.3	• 22, 25, 45, 46	• 24b, 23 • 24a, 25
• 25	• CH	• 2.68 (m)	• 41.6	• 24a,b, 46	• 24b, 46
• 26	• C=O	• N/A	• n.d. (>210)	• n.d.	• N/A
• 27	• CH-OCH ₃	• 3.83 (m)	• 85.0	• 28, 51	• 28
• 28	• CH-OH	• 4.23 (d, 4.4 Hz)	• 76.7	• 27, 30, 47	• 27
• 29	• -C=	• N/A	• 136.3	• 28, 31, 47	• N/A
• 30	• CH=C	• 5.43 (d, 9.8 Hz)	• 126.3	• 28, 31, 47, 48	• 31, 47
• 31	• CH	• 3.31 (m)	• 46.6	• 30, 48	• 30, 48
• 32	• C=O	• N/A	• 208.3	• 30, 31, 33a,b, 48	• N/A
• 33	• CH ₂	• a: 2.69 (m) • b: 2.57 (m)	• 40.5	• n.d.	• 33b, 34 • 33a, 34
• 34	• CH-OCO	• 5.15 (dd, 10.8, 5.5 Hz)	• 75.6	• 33a,b, 49	• 33a,b, 35
• 35	• CH	• 1.92 (m)	• 33.3	• 33a,b, 49	• 34, 36a,b, 49
• 36	• CH ₂	• a: 1.17 (m) • b: 1.09 (m)	• 38.4	• 34, 38b, 49	• 36b, 35 • 36a, 35
• 37	• CH	• 1.33 (m)	• 33.0	• 36a,b, 38a,b, 42a,b	• 38b, 42a,b
• 38	• CH ₂	• a: 2.02 (m) • b: 0.70 (m)	• 36.2	• 36a,b, 42a	• 38b, 39 • 38a, 37, 39
• 39	• CH-OCH ₃	• 3.04 (m)	• 83.0	• 38a,b, 40, 41b, 52	• 38a,b, 40
• 40	• CH-O-	• 3.11 (m)	• 83.0	• 38a,b, 39, 52	• 39, 41a,b
• 41	• CH ₂	• a: 2.01 (m) • b: 1.22 (m)	• 30.0	• 42b.	• 41b, 40, 42b • 41a, 40, 42b

10

20

30

40

• 42	• CH_2	• a: 1.67 (m) • b: 0.88 (m)	• 31.6	• 38a,b	• 42b, 37 • 42a, 37, 41a,b
• 43	• 11- CH_3	• 0.95 (3H, d, 6.6 Hz)	• 16.1	• 11, 12	• 11
• 44	• 17- CH_3	• 1.66 (3H, s)	• 10.2	• 16, 18	• 18
• 45	• 23- CH_3	• 1.05 (3H, d, 6.6 Hz)	• 21.4	• 22, 24a,b	• 23
• 46	• 25- CH_3	• 0.98 (3H, d, 6.3 Hz)	• 13.5	• 24a,b, 25	• 25
• 47	• 29- CH_3	• 1.77 (3H, s)	• 13.5	• 28, 30	• 30
• 48	• 31- CH_3	• 1.07 (3H, d, 6.8 Hz)	• 15.9	• 30, 31	• 31
• 49	• 35- CH_3	• 0.89 (3H, d, 6.8 Hz)	• 15.7	• 36a	• 35
• 50	• 16- OCH_3	• 3.14 (3H, s)	• 55.9	• 16	• n.d.
• 51	• 27- OCH_3	• 3.34 (3H, s)	• 59.0	• 27	• n.d.
• 52	• 39- OCH_3	• 3.42 (3H, s)	• 57.7	• 39	• n.d.
• 53	• 40- OCH_2	• 3.73 (2H, m)	• 69.1	• 40, 54	• 54
• 54	• - CH_2 -O-	• 3.66 (2H, m)	• 70.1	• 53, 55	• 53
• 55	• - OCH ₂ トリアゾール	• 4.68 (2H, s)	• 64.5	• 54	• 57
• 56	• -C=	• N/A	• 145.0	• 55, 57	• N/A
• 57	• =CH	• 7.77 (s)	• 123.9	• 55, 95	• 55
• 58	• PP-C	• N/A	• 144.6	• 65, 67, 68	• N/A
• 59	• PP-C	• N/A	• 98.8	• 61	• N/A
• 60	• PP-C-NH ₂	• N/A	• 157.9	• 61	• N/A
• 61	• PP-CH	• 8.33 (s)	• 155.5	• n.d.	• n.d.
• 62	• PP-C	• N/A	• 154.2	• 61, 72	• N/A
• 63	• BO-C-NH ₂	• N/A	• 165.8	• n.d.	• N/A
• 64	• BO-C	• N/A	• 144.6	• 65, 68	• N/A
• 65	• BO-CH	• 7.61 (s)	• 116.1	• 67, 68	• 67
• 66	• BO-C	• N/A	• 129.2	• 68	• N/A
• 67	• BO-CH	• 7.37 (d, 8.4 Hz)	• 121.6	• 65	• 65, 68
• 68	• BO-CH	• 7.39 (d, 8.4 Hz)	• 109.7	• 65, 67	• 67
• 69	• BO-C	• N/A	• 149.1	• 65, 67, 68	• N/A
• 72	• N- CH_2	• 4.45 (2H, t, 7.0 Hz)	• 46.6	• 73, 74	• 73
• 73	• CH_2	• 2.01 (2H, m)	• 27.3	• 72, 74, 75	• 72, 74
• 74	• CH_2	• 1.58 (2H, m)	• 26.5	• 72, 73, 75	• 73, 75
• 75	• CH_2 -NHCO	• 3.31 (2H, m)	• 38.9	• 73, 74, 76	• 74
• 76	• NH	• 6.86 (t, 5.5 Hz)	• N/A	• N/A	• n.d.
• 77	• CO	• N/A	• 171.6	• 75, 76, 78, 79	• N/A
• 78	• CH_2	• 2.45 (2H, t, 6.0 Hz)	• 37.0	• 79	• 79
• 79	• CH_2	• 3.70 (2H, t, 6.0 Hz)	• 67.4	• 78	• 78

10

20

30

40

• 80 - 85	• O- (CH ₂ CH ₂ O) ₇	• 3.54-3.64 (12H, m)	• 70.2-70.6	• マルチ	• マルチ
• 86	• OCH ₂	• 3.85 (2H, t, 5.0 Hz)	• 69.5	• 95	• 95
• 87	• CH ₂ - トリアゾール	• 4.52 (2H, t, 5.1 Hz)	• 50.2	• 94	• 94

P Pはピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンを表し、B Oはをベンゾ [d] オキサゾール表す。

O Hプロトン及びN H xプロトンは同定されなかった。

【0442】

F. 実施例6

3クラスのmTOR阻害剤（ラパマイシンークラスI、MLN0128ークラスII及びRapalinkークラスIII）の比較。ヒト結腸直腸癌細胞株HCT-15、ヒト肝細胞癌細胞株SNU-449、ヒト腎臓癌細胞株786-O、L6筋芽細胞及び3T3-L細胞をアメリカ培養細胞系統保存機関（ATCC）（Manassas, VA USA）から購入した。これらの細胞を、5%CO₂及び95%空気の雰囲気下において37℃で維持される加湿インキュベーター中に設置した組織培養ディッシュにおいて、10%の熱失活ウシ胎仔血清（FBS）を補充した（供給業者推奨の）適切な培地中で生育させた。

【0443】

細胞生存率アッセイ。細胞を、FBS含有培地においてウェルあたり3000~4000細胞で96-マルチウェルプレートに播種し、37℃で一晩インキュベートした。18~20時間後、10×DMSO溶液中の化合物（n=3）を細胞に加え、5%CO₂及び95%空気の雰囲気下の加湿インキュベーター中でさらに3日間インキュベートした。Cell Titer-Glo（登録商標）発光細胞生存率アッセイ試薬（Promega Corporation, Madison, WI USA）で処理した後、SpectraMax M5マルチモードマイクロプレートリーダー（Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA USA）を使用して発光値を記録した。DMSO対照と比較して、化合物処理した試料における発光値の減少を計算することによって、GraphPad Prism（GraphPad Software, La Jolla, CA USA）で濃度反応曲線を作成した。

【0444】

ヒト結腸直腸癌HCT-15細胞（変異：KRAS、PIK3CA）、ヒト肝細胞癌SNU-449（変異：TP53、CDKN2A）、SNU-398（変異：CTNNB1）、SNU-182（変異：TP53）及び腎臓癌786-O（変異：VHL、PTEN、TP53、CDKN2A）において、化合物の抗増殖効果を、化合物処理してから72時間評価した。Rapalink阻害剤のM-1071及びM-1111は、強力な成長阻害活性を示した（表9）。MLN0128 [EC₅₀ (nM) : +++ (SNU-398)、+++ (SNU-449)、++ (786-O)、++ (HCT-15)、++ (SNU-182)]と比較して、より強い抗増殖活性 [EC₅₀ (nM) : M-1071 ; ++++ (SNU-398)、++++ (SNU-449)、++++ (786-O)、++++ (HCT-15)、++++ (SNU-182) 及びM-1111 ; ++++ (SNU-398)、++++ (SNU-449)、+++ (786-O)、+++ (HCT-15)、++++ (SNU-182)] が観察された。対照的に、より短いバージョンのRapalink M-1115は、より弱い抗増殖活性 [EC₅₀ (nM) : +++ (SNU-182)、+++ (SNU-398)、+ (HCT-15)、+ (SNU-449及び786-O)] を示す。

【0445】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 9. R a p a - L i n k 阻害剤の E C ₅₀ (n M) 値 (対 a s T O R i)

	SNU-398	SNU-449	786-O	HCT-15	SNU-182
M-1071	++++	++++	++++	++++	++++
M-1111	++++	++++	+++	+++	++++
M-1115	+++	+	+	+	+++
MLN0128	+++	+++	++	++	++

(++++=<10 nM、10 nM<+++<50 nM、50 nM<++<100 nM、100 nM<+)

【0446】

表10は10 μMのR a p a - L i n k 阻害剤での阻害% (対ラパマイシン)を示す。R a p a - L i n k 阻害剤は、ラパマイシンと比較してより強力な細胞増殖阻害を示した。

【0447】

【表 9】

表 10. 10 μM の R a p a - L i n k 阻害剤での % 阻害 (対ラパマイシン)

	SNU-398	SNU-449	786-O	HCT-15	SNU-182
M-1071	+++	++	++	+++	++
M-1111	+++	++	+++	+++	++
M-3059	+++	+	n.d.	n.d.	+
ラパマイシン	++	+	+	++	+

(n. d. : 未決定、+=≤25%、25%<++≤50%、50%<+++≤100%)

【0448】

R a p a - L i n k 化合物は2クラスのmTOR阻害剤を含むので、本発明者らは、他の者²¹によって報告されているように、M-1071の優れた効力がこれら2つの薬剤の「リンカー非依存性」相乗作用に起因するのではないかと考えた。本発明者らは、M-1071の効果をラパマイシンとMLN0128の組み合わせと比較した(図5B)。ラパマイシンとMLN0128の両方を組み合わせた場合でさえ、それらの効力はM-1071より劣っていた。これらの結果は、クラスI II mTOR阻害剤、M-1071の抗増殖効果の増強は、単一の「結合」分子であるという特有の性状に由来し、単にa s T O R i とラパマイシンとの混合物には由来しないことを示唆する。

【0449】

G. 実施例 7

クラスI II - I II mTOR阻害剤の細胞シグナリング効果。細胞を60 mmの細胞培養ディッシュに播種し、70~90%の培養密度まで、1~2日インキュベートした。細胞をDMSO中の化合物溶液(1000×)で処理し、5%CO₂の加湿インキュベーター中で所与の時間37℃でインキュベートした。全細胞可溶化物を、ホスファター

ゼ阻害剤カクテル錠剤 Phos Stop とプロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤 cOmplete Mini (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) とを含む RIPA 緩衝液 (R3792) (TEKNOVA, Hollister, CA USA) を使用して調製した。細胞可溶化物 (Pierce BCA プロテインアッセイキット (PI-23225) (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA USA) によって決定した一定量のタンパク質に基づく) を Criterion Tris-HCl ゲル 4~20% (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA USA) を使用して電気泳動し、ニトロセルロース膜 (162-0115) (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA USA) にトランスファーした。ブロッキングバッファーとともに室温で 1 時間超インキュベーションした後、4℃で一晩インキュベーションすることによって一次抗体で膜を標識し、続いて、これを、西洋ワサビペルオキシダーゼ-コンジュゲート化 (HRP-コンジュゲート化) 二次抗体とともに室温で 1 時間インキュベーションした。以下の抗体を免疫ブロットに使用した: ホスホ-Akt (S473) (#9271)、ホスホ-Akt (T308) (#2965)、総-Akt (#9272)、ホスホ-S6 (Ser240/Ser244) (#2215L)、S6 リボソームタンパク質 (#2217)、ホスホ-4E-BP1 (T37/T46) (#2855)、総 4E-BP1 (#9644) (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA USA)、FKBP12 (sc-28814) マウス β -アクチン (sc-8432) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Dallas, Texas USA)、西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) とコンジュゲートした抗ウサギ IgG (#7074) 及び HRP とコンジュゲートした抗マウス IgG (#7076) (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA USA)。ニトロセルロース膜を SuperSignal (登録商標) West Pico Chemiluminescent Substrate または Femto Maximum Sensitivity Substrate (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA USA) にさらし、シグナルを CL-Xposure フィルム (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA USA) で記録した。

【0450】

化合物処理してから 3 時間後に、免疫ブロット法によって mTOR の下流のシグナリングを試験した。活性部位阻害剤 MLN0128 は、HCT-15 及び SNU-449 細胞の両方において、汎 mTORC1/2 下流阻害 (pS6、p4E-BP1 及び pAkt S473) を示すが (図 7 及び図 8A)、ハイブリッド阻害剤の M-1071 及び M-1111 は、mTORC2 下流の Akt S473 リン酸化と比較して、mTORC1 シグナリングのより強い阻害 (pS6 及び p4E-BP1) を示した。興味深いことに、M-1071 及び M-1111 は、pAkt S473 が阻害されない薬物濃度で完全な p4E-BP1 阻害を示した。mTORC2 に対する mTORC1 のこうした選択的調節は、asTORi によって達成されなかった。その一方で、短いクロスリンカーを有する M-1115 は、より弱い p4E-BP1 阻害を示した。これらの構造活性相関は、強力な抗増殖活性が mTORC1 の完全な阻害 (p4E-BP1 及び pS6) に由来すること、ならびに TORC2 の阻害 (pAkt) が、これらの細胞株において抗増殖活性を増強することができないことを説明するものである。

【0451】

短期間のラパマイシン処理は mTORC1 の選択的阻害を示すが、長期のラパマイシン処理は様々な細胞において mTORC2 も阻害することが報告された²²。本発明者らは、mTORC1 及び mTORC2 シグナリングに対する Rapalink 阻害剤の時間経過の影響を SNU-449 において調べた (図 8B)。MLN0128 処理は、pAkt S473 のリン酸化を 0.33~24 時間の間継続的にブロックした。M-1071

10

20

30

40

50

処理またはラパマイシン処理は、1時間及び3時間でAkt S473に対して一過的なフィードバック活性化を受け、次いで24時間でわずかな阻害が観察された。ラパマイシン処理後のフィードバック活性化は、Rosen及び共同研究者^{2 3}によって報告されている。pS6は、3時間～24時間後にすべての阻害剤によって一貫して阻害された。興味深いことに、p4E-BP1阻害の反応は阻害剤の間で様々であった。MLN0128の処理は、p4E-BP1を開始初期(0.33～1時間)に完全に阻害し、次いで、3時間～24時間後に4E-BP1の部分的リン酸化が観察された。これは、Rosen及び共同研究者^{2 4}によって報告されたように、Akt-mTOR経路のフィードバック再活性化によって媒介される可能性がある。対照的に、M-1071処理は、3～24時間内のTORC1のアウトプットの継続的な完全阻害をもたらした。ラパマイシン処理は、p4E-BP1に対して中程度の阻害活性を示し、その効力は、時間依存的様式でわずかに増大した。本発明者らは、M-1071の継続的且つ強い細胞活性(例えば、p4E-BP1の阻害)は、mTORのFRBドメイン及びATP部位の両方に結合する能力に由来し得ると結論する。

10

【0452】

H. 実施例8

マウスのヒト腎臓癌786-O異種移植腫瘍におけるM1071の薬力学的研究。M-1071を、クレモフォルE L-エタノール[2/1w/w]を使用すること、及びこれをビヒクルとしての5%w/vグルコース水溶液で1:5希釈することによって、腫瘍移植マウスに腹腔内投与した。薬物を投与してから3時間後に腫瘍試料を収集した。MW F群については、M-1071を1日1回隔日で投与した。最後に投与してから4時間後に、腫瘍試料を収集した。腫瘍試料を凍らせた後、それをホモジナイズし、ホスファターゼ阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤を含むRIPA緩衝液で処理した。次のウェスタンブロット解析を前述の方法と同様の方法で行った。

20

【0453】

薬剤処置群では、ホスホ-4E-BP1に対する用量依存的阻害が観察された(図9)。M-1071処置によってS6のリン酸化も阻害された。その一方で、Aktのホスホ-S473の阻害は、pS6及びp4E-BP1の完全阻害を示した最も高い投薬量の5mg/kgであっても、わずかであった。

【0454】

30

I. 実施例9

血中グルコースレベルへの影響。M-1071、ラパマイシン及びMLN0128を、クレモフォルE L-エタノール[2/1w/w]を使用すること、及びこれをビヒクルとしての5%w/vグルコース水溶液で1:5希釈することによって、マウス(n=3)に腹腔内投与した。血中グルコースレベル(mg/dL)をモニターした。

【0455】

Akt阻害剤で処理することによるAktの阻害は、マウスにおいて血中グルコースの一過的な増大をもたらすことが報告された^{2 5}。mTORC2は、AktのS473のリン酸化を介して、Aktの完全な活性化において中心的役割を果たすので、血中グルコースレベルのモニタリングは、mTOR阻害剤によるmTORC2阻害についての良好な読む読み出しと考えられる。おそらくグルコース含有ビヒクルの注射が原因で、15分で血中グルコースのわずかな増大を示したビヒクル処理群と比較して、MLN0128処理群(1、3、5mg/kg)は、30分で血中グルコースレベルの一過的な増大を示した(図10)。対照的に、M-1071処理群(5mg/kg)は、30分で血中グルコースレベルの増大が有意に低いことを示した。さらに、M-1071(1、3mg/kg)及びラパマイシン処理群は、血中グルコースレベルが増大しないことを示した。

40

【0456】

前述のインビボでの薬力学的研究の結果と併せて、これらの結果は、M-1071が、mTORC1阻害の有効な用量で、マウスモデルにおいて、mTORC2に対するmTORC1の選択性を実証することを示す。

50

【0457】

J. 実施例10

薬物ウォッシュアウト実験。SNU-449細胞を30nMの化合物で3時間処理した。培地を吸引除去し、新鮮な10%FBSのRPMI1640培地で細胞を洗浄した。次いで、細胞を新鮮な10%FBSのRPMI1640培地とともに37℃で記載の時間にわたってインキュベートした。

【0458】

阻害効果が1時間以内に急速に消失したMLN0128ウォッシュアウトと対照的に、M-1071処理は、p4E-BP1（少なくとも2時間）及びpS6（少なくとも4時間）の両方で持続的阻害効果を示した。これらの結果に基づいて、本発明者らは、asTORiが高濃度の細胞性ATPと競合するので、MLN0128にともなう効果は濃度依存的であると仮定した。対照的に、ラパマイシンの効果は、ラパマイシンが触媒部位に結合していないので、asTORiと比較して、ウォッシュアウト後により長く維持される傾向がある。ラパマイシンのアロステリック特性を利用することによって、Rapalink化合物のATP部位阻害剤部分は、ATP部位にとどまることができる可能性が最も高く、高濃度の細胞性ATPとの競合に打ち勝つ。

【0459】

参考文献。Kim, D. -H. et al. Cell 110, 163-175 (2002). 2. Hara, K. et al. Cell 110, 177-189 (2002). 3. Sarbassov, D. D. et al. Curr Biol 14, 1296-1302 (2004). 4. Jacinto, E. et al. Nat Cell Biol 6, 1122-1128 (2004). 5. Ruggero, D. et al. Nature Medicine 10, 484-486 (2004). 6. Feldman, M. E. et al. PLoS Biol 7, e38 (2009). 7. Neasta, J., et al. Journal of Neurochemistry (2014). doi:10.1111/jnc.127258. Thoreen, C. C. et al. J Biol Chem 284, 8023-8032 (2009). 9. Liu, Y., et al. Science (2010). 10. Hsieh, A. C. et al. Cancer Cell 17, 249-261 (2010). 11. Hsieh, A. C. et al. Nature 485, 55-61 (2012). 12. Infante, J. R. et al. Abstract C252: A phase 1, dose-escalation study of MLN0128, an investigational oral mammalian target of rapamycin complex 1/2 (mTORC1/2) catalytic inhibitor, in patients (pts) with advanced non-hematologic malignancies. Mol. Cancer Ther., 12;C252, (2013). 13. Shih, K. C. et al. J Clin Oncol 30, (2012). 14. Naing, A. et al. Br J Cancer 107, 1093-1099 (2012). 15. O'Donnell, A. et al. J Clin Oncol 26, 1588-1595 (2008). 16. Wood, E. R. et al. Cancer Res 64, 6652-6659 (2004). 17. Yang, H. et al. Nature 1-8 (2013). doi:10.1038/nature1212218. Choi, J., et al. Science 273, 239-242 (1996). 19. Ayral-Kaloustian, S. et al. J Med Chem 53, 452-459 (2010). 20. Banerjee, S. S., et al. J Drug Deliv 2012, 103973 (2012). 21. Xu, C. -X. et al. PLoS ONE 6, e20899 (2011). 22. Hsu, P. P., et al. Mol Cell (2006). 23. O'Reilly, K. E. et al. Cancer Res 66, 1500-1508 (2006). 24. Rodrik-Out

10

20

30

40

50

mezguine, V. S. et al. Cancer Discovery 1, 248–259 (2011). 25. Rhodes, N. et al. Cancer Res 68, 2366–2374 (2008)。

【0460】

K. 実施例11

さらなるRapa-Link化合物。mTORのATP部位へのより弱い結合剤の効果を探るために、さらなる2つのRapa-Link化合物、E1010及びE1035を合成した。

【0461】

最初のRapa-Link阻害剤、M1071は、アロステリックな阻害剤、すなわちラパマイシンをASi、すなわちMLN-0128と組み合わせた。E1035及びE1010は、それぞれ、ラパマイシンを既知のASi、すなわちPP242及びPP242誘導体のMeO-PP242と組み合わせた(図12)。

【0462】

Rapa-Link化合物におけるASi mTOR阻害の効力は、以下のように最強から最弱まで並べる: MLN0128 (<1nM)、PP242 (IC50=8nM Feldman, M. E., et al. (2009). PLoS Biology, 7 (2), e38)、MeO-PP242 (>10µM)。M1071中にある最強のASi、MLN0128は、強力なmTORC1阻害(10~25nM)をもたらす(図13A)。この濃度範囲では、M1071はmTORC2も阻害する。しかし、ASiとしてPP242を使用するE1035は、同様のmTORC1阻害濃度範囲(10~25nM)を示すが、mTORC2阻害についてはより高い濃度範囲必要とする(50nMで部分的な阻害)(図13A)。最後に、E1010中にある最弱のASi、MeO-PP242は、pS6(S240/244)の阻害をもたらすが、ほとんどまたは全くP-4EBP1の阻害をもたらさない(図13B)。この阻害パターンは、E1010処理後にS6のリン酸化のみをとまなうラパマイシン誘導性リン酸化の変化と類似している(図8A及び図13B)。したがって、ASiの効力が低下するに従って、Rapa-Link化合物の特異性はよりmTORC1の方に移行する。

【0463】

細胞増殖に対する、Rapa-Link化合物によるmTORC1阻害の効果を評価した。E1010及びラパマイシンは、786-O細胞における細胞増殖に対して同様の効果を有していた(図14A)。これは、図13A~13Bに見られるE1010ラパマイシン様mTOR阻害プロファイルと一致する。より強力なRapa-Link化合物の細胞増殖効果の測定において、E1035及びM1071は両方とも細胞増殖に対して強力な効果を有する(図13B)。E1035及びM1071の細胞増殖効果はよく似ているが、前者がTORC1とTORC2の阻害の間により大きなウィンドウを示す。このデータは、上述のように、抗増殖効果はTORC2の阻害よりはむしろTORC1に依拠するという見解を支援する。

【0464】

方法

【0465】

化学合成。すべての化合物は、市販の出発材料から合成し、RP-HPLCによって精製した。

【0466】

細胞培養及びウェスタンブロット解析。細胞を6ウェルプレート中で生育させ、指定の濃度の阻害剤またはビヒクル(0.1%DMSO)で処理した。処理した細胞を溶解し、可溶化液をSDS-PAGEで分離して、ニトロセルロースに移し、プロットした。すべての抗体は、Cell Signaling Technologyから購入した。

【0467】

細胞増殖アッセイ。96ウェルプレートで生育させた細胞を3連の阻害剤またはビヒク

10

20

30

40

50

ル (0.1% DMSO) で処理した。72 時間後、CELL TITER-GLO (登録商標) 発光細胞生存率アッセイ (Promega) で細胞生存率を評価した。Prism を使用して細胞増殖曲線を作成した。

【0468】

補足情報

【0469】

略語。AcOH: 酢酸、DCM: ジクロロメタン、DME: 1, 2-ジメトキシエタン、DMF: N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO: ジメチルスルホキシド、dPEG: ディスクリートポリマー (エチレングリコール)、ESI: エレクトロスプレーイオン化、EtOAc: 酢酸エチル、HPLC: 高速液体クロマトグラフィー、HR-MS: 高分解能質量分析、LC-MS: 液体クロマトグラフィー-質量分析、LTQ-FT: リニアトラップ四重極型-フーリエ変換、MeOH: メタノール、NHS: N-ヒドロキシスクシンイミド、NMR: 核磁気共鳴、RP-HPLC: 逆相-高速液体クロマトグラフィー、THF: テトラヒドロフラン、TLC: 薄層クロマトグラフィー、TMS: テトラメチルシラン。

【0470】

材料及び方法。反応のための出発材料、試薬及び溶媒は試薬グレードのものであり、購入したまま使用した。クロマトグラフィー精製は、シリカゲル (Merck、70~230 メッシュ) を使用して行った。RP-HPLC は、分析モード用の Agilent Zorbax 300-SB C18 カラム (5 μ m、4.6 $\times$ 250 mm) または分取モード用の Waters XBridge Prep C18 カラム (5 μ m、30 $\times$ 250 mm) を備えた、Waters Binary Gradient Module 2545 システムで行った。CH₃CN/水/0.1% ギ酸 (グラジエントモード) でカラムを溶出し、これを、Waters フォトダイオードアレイ検出器 2998 (λ = 254 nm) の UV でモニターした。収率は最適化しなかった。

【0471】

中間体の ¹H NMR スペクトルを Varian INOVA (商標) (400 MHz) 分光計で記録した。最終化合物の ¹H NMR スペクトル、¹H-¹H COSY、HSQC 及び HMBSC スペクトルを Bruker AVANCE (商標) (800 MHz) 分光計で記録した。¹³C NMR スペクトルを Bruker AVANCE (商標) (500 MHz) 分光計 (¹H 用に 500 MHz、¹³C 用に 126 MHz) で記録した。¹H 化学シフトは、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、dd (ダブルダブルット)、m (マルチプレット) または br s (ブロードシングレット) として δ (ppm) で報告し、内部標準として TMS (トリメチルシラン) を基準とした。LC-MS (ESI-MS) スペクトルを Waters ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C₁₈ 1.7 μ m カラムを使用して Waters 2695 分離モジュールで記録し、各化合物の $\geq$ 95% 純度を確認するのに使用した。移動相 A は 0.1% ギ酸の超純水溶液であった。移動相 B は 0.1% ギ酸のアセトニトリル溶液であった (流速: 0.6 mL/分)。HR-MS 解析は、UC Berkeley の QB3/化学質量分析施設によって行われた。試料は、LTQ-FT 機器を使用して、5 ppm の質量測定精度で、エレクトロスプレーイオン化により分析した。

【0472】

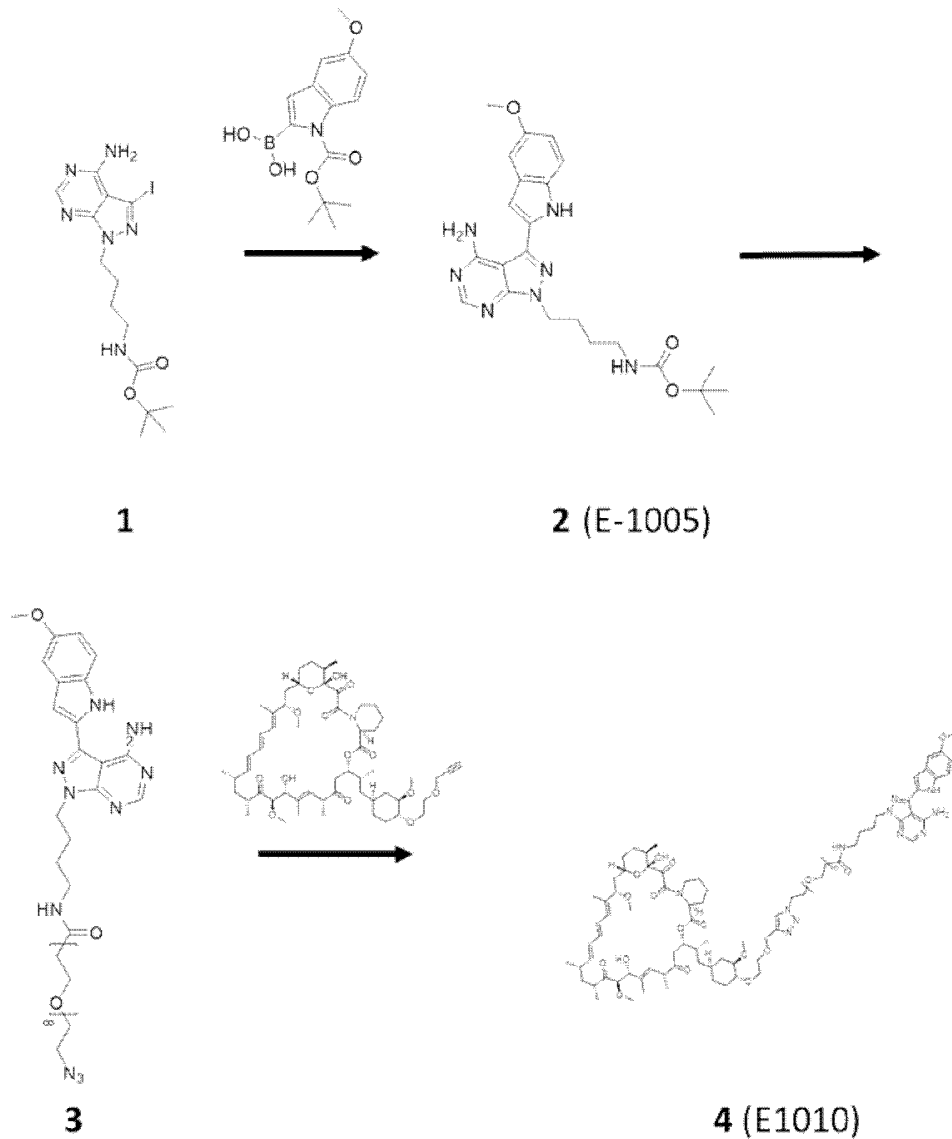
実験手順

【0473】

化合物 (E1010) の調製。

【0474】

【化 5 2】



【0475】

tert-ブチル (4- (4-アミノ-3- (5-メトキシ-1H-インドール-2-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート 2 の調製。DME (10 mL) 中の tert-ブチル (4- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) ブチル) カルバメート (1) (260 mg、0.604 mmol)、(2) ならびに 1-BOC-5-メトキシインドール-2-ボロン酸 (444 mg、1.52 mmol) 及び飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2 mL) の二相性懸濁液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (69.3 mg、60 μmol) をアルゴン雰囲気下において室温で加えた。この混合物を 85℃で 20 時間攪拌した。次いで、これを冷却し、EtOAc (50 mL) と水 (50 mL) の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を混合し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 125 g、溶媒: 100% EtOAc、続いて 30% MeOH の EtOAc 溶液) によって精製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (1H, br s), 8.36 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.43 (

10

20

30

40

50

2 H, t, br s), 4.82 (1 H, br s), 4.43 (2 H, t), 3.86 (3 H, s), 1.44 (9 H, s)、6 Hプロトンは同定されなかった。LC-MS (ESI) m/z = 452.79 (M+H)⁺。

【0476】

N-(4-(4-アミノ-3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブチル)-1-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド3の調製。一定量のTFA(2 mL)にtert-ブチル(4-(4-アミノ-3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブチル)カルバメート(2)(205 mg、0.454 mmol)を4℃で加えた。この混合物を周囲温度で30分間攪拌した。次いで、これを真空中で蒸発させた。この固体を乾燥して、Boc切断化合物の塩を得た。得られた物質をDMF(4 mL)に溶解した。この混合物にトリエチルアミン(144 μ L、1.03 mmol)を、続いて、アジド-dPEG8-NHSエステル(175 mg、0.310 mmol)のDMF溶液(1 mL)をアルゴン雰囲気下で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、これを真空中で蒸発させた。残留物を10%THFのEtOAc溶液(100 mL)とブライン(70 mL)の間に分配した。水性層を分離し、EtOAc(70 mL)で抽出した。有機層を混合し、無水MgSO₄で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 25 g、0~15% MeOHのDCM溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、ワックス状物質として標記化合物(2ステップで123 mg、59.3%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (1 H, br s), 8.37 (1 H, s), 7.40 (1 H, d, J = 8.9 Hz), 7.11 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 6.92 (1 H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.79 (1 H, s), 6.06 (2 H, br s), 4.48 (2 H, m), 3.88 (3 H, s), 3.70 (2 H, m), 3.61 (30 H, m), 3.37 (2 H, m), 3.32 (2 H, m), 2.44 (2 H, m), 2.01 (4 H, m)。LC-MS (ESI) m/z = 802.08 (M+H)⁺。

【0477】

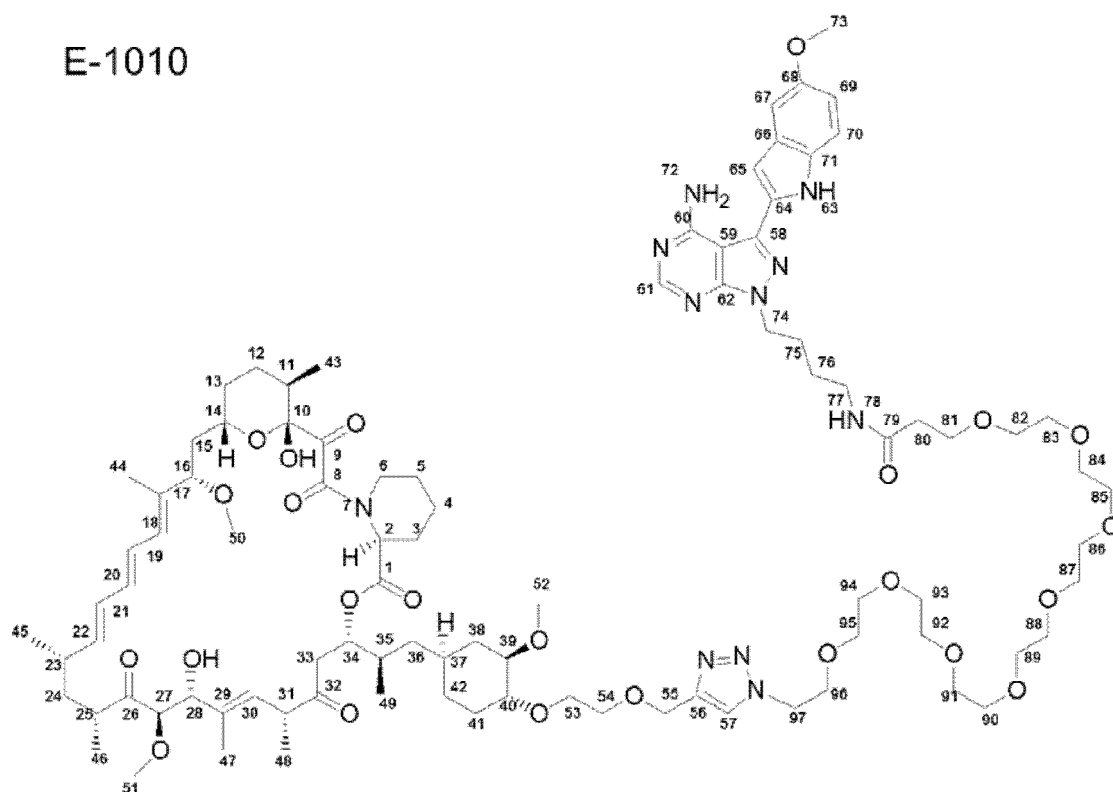
E10104の調製。3(32.0 mg、43.0 μ mol)のMeOH溶液(4 mL)に40-O-(2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチル)-ラパマイシン(32.5 mg、32.6 μ mol)を加えた。この混合物に1 MのCuSO₄水溶液(100 μ L、100 μ mol)及び1 Mのアスコルビン酸水溶液(50.0 μ L、50.0 μ mol)を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した。次いで、これを真空濃縮した。得られた物質を10%THFのEtOAc溶液(10 mL)で10分間粉碎した。Celite filter-aidを通す濾過によって不溶性物質を除去した後、溶液を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、40~85%CH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物のギ酸塩(2.6 mg、4%)を得た。LC-MS (ESI-) m/z = 1796.51 (M-H)⁻。HR-MS (ESI-) C₉₃H₁₄₁O₂₄N₁₁ (M-Na)⁺に対する計算値1819.0043, 実測値1819.0034 (Δ = 0.50 ppm)。

【0478】

【表 10】

表 11. E-1010 の NMR の結果。

E-1010



原子	原子タイプ	δ ^1H メジャー (3:1)	δ ^{13}C メ ジャー (3:1)	HMBC C - H	^1H - ^1H COSY
1	C=O	N/A	169.2	2	N/A
2	CH	5.28 (d, 5.7 Hz)	51.3	3a,b, 6a	3b
3	CH ₂	a: 2.33 (s) b: 1.75 (m)	27.1	2, 5a	3b, 4b 3a, 2
4	CH ₂	a: 1.78 (m) b: 1.47 (m)	20.7	2, 6a,b	4b, 5a,b 4a, 3a, 5a,b
5	CH ₂	a: 1.74 (m) b: 1.47 (m)	25.3	3a, 4b	5b, 4a,b 5a, 4a,b, 6b

6	CH ₂	a: 3.56 (m) b: 3.43 (m)	44.2	2, 4b, 5b	6b 6a, 5b
8	C=O	N/A	166.7	2, 6a	N/A
9	C=O	N/A	196.2	n.d.	N/A
10	O-C-OH	N/A	98.5	12, 43	N/A
11	CH	2.00 (m)	33.8	12, 43	12, 43
12	CH ₂	1.60 (2H, m)	27.2	43	11, 13a,b
13	CH ₂	a: 1.63 (m) b: 1.31 (m)	31.2	12, 15a	13b, 12 13a, 12, 14
14	CH-OC	3.88 (m)	67.3	12, 15a	13b, 15a,b
15	CH ₂	a: 1.85 (m) b: 1.49 (m)	38.9	16	15b, 14, 16 15a, 14, 16
16	CH-OCH ₃	3.65 (m)	84.3	15a, 18, 44, 50	15a,b
17	-C=	N/A	135.7	15a, 44	N/A
18	CH=C	5.97 (d, 10.9 Hz)	129.4	44	19
19	CH=C	6.38 (dd, 14.5, 11.6 Hz)	126.6	20, 21	18, 20
20	CH=C	6.31 (dd, 14.8, 10.4 Hz)	133.5	18, 19, 21, 22	19, 21
21	CH=C	6.14 (dd, 14.8, 10.4 Hz)	130.2	19	20, 22

10

20

30

40

22	CH=C	5.55 (dd, 15.1, 8.9 Hz)	140.0	20, 24a,b, 45	21, 23
23	CH	2.32 (m)	35.0	21, 22, 24a,b, 25, 45	22, 24a, 45
24	CH ₂	a: 1.47 (m) b: 1.21 (m)	40.3	22, 25, 45, 46	24b, 23 24a, 25
25	CH	2.70 (m)	40.8	24a,b, 46	24b, 46
26	C=O	N/A	n.d. (>210)	n.d.	N/A
27	CH-OCH ₃	3.78 (m)	84.9	28, 51	28
28	CH-OH	4.19 (d, 5.24 Hz)	77.1	27, 30, 47	27
29	-C=	N/A	136.0	28, 31, 47	N/A
30	CH=C	5.42 (d, 9.9 Hz)	126.6	28, 31, 47, 48	31
31	CH	3.29 (d, 10.4 Hz)	46.6	30, 48	30, 48
32	C=O	N/A	208.3	30, 31, 33a,b, 48	N/A
33	CH ₂	a: 2.70 (m) b: 2.58 (dd, 15.7, 8.6 Hz)	40.7	n.d.	33b, 34 33a, 34

10

20

30

40

34	CH-OCO	5.16 (dd, 10.7, 5.9 Hz)	75.8	33a,b, 49	33a,b, 35
35	CH	1.93 (m)	33.2	33a,b, 49	34, 36a,b, 49
36	CH ₂	a: 1.17 (m) b: 1.09 (m)	38.3	38b, 49	36b, 35, 37 36a, 35, 37
37	CH	1.33 (m)	33.1	36a,b, 38b, 42b	36a,b, 38b, 42a,b
38	CH ₂	a: 2.02 (m) b: 0.70 (m)	36.3	36a,b, 42a	38b, 39 38a, 37, 39
39	CH-OCH 3	3.04 (m)	83.2	38a,b, 40, 52	38a,b, 40
40	CH-O-	3.10 (m)	83.2	38a,b, 39, 52, 53	39, 41a,b
41	CH ₂	a: 2.01 (m) b: 1.24 (m)	30.1	n.d.	41b, 40, 42b 41a, 40, 42b
42	CH ₂	a: 1.66 (m) b: 0.90 (m)	31.8	36b, 38a	42b, 37 42a, 37, 41a,b
43	11-CH ₃	0.95 (3H, d, 6.7 Hz)	16.2	n.d.	11
44	17-CH ₃	1.65 (3H, s)	10.2	16, 18	n.d.
45	23-CH ₃	1.05 (3H, d, 6.4 Hz)	21.5	22, 24a,b	23

10

20

30

40

46	25-CH ₃	0.99 (3H, d, 6.4 Hz)	13.7	24a,b, 25	25
47	29-CH ₃	1.75 (3H, s)	13.2	28, 30	n.d.
48	31-CH ₃	1.09 (3H, d, 6.9 Hz)	16.0	30, 31	31
49	35-CH ₃	0.90 (3H, d, 6.4 Hz)	15.9	36a,b	35
50	16-OCH ₃	3.14 (3H, s)	55.9	16	n.d.
51	27-OCH ₃	3.33 (3H, s)	59.3	27	n.d.
52	39-OCH ₃	3.43 (3H, s)	57.9	39	n.d.
53	40-OCH ₂	3.70 (2H, m)	69.3	40, 54	54
54	-CH ₂ -O-	3.66 (2H, m)	70.1	53, 55	53
55	-OCH ₂ ト リアゾ ール	4.68 (2H, d, 4.9 Hz)	64.6	54	n.d.
56	-C=	N/A	145.0	55, 57	N/A
57	=CH	7.71 (s)	123.8	55, 97	n.d.
58	PP-C	N/A	144.5	65	N/A
59	PP-C	N/A	98.5	61	N/A
60	PP-C-N H ₂	N/A	157.5	n.d.	N/A
61	PP-CH	8.36 (s)	156.0	n.d.	n.d.
62	PP-C	N/A	154.1	61, 74	N/A
63	Ind-NH	9.99 (s, br)	N/A	N/A	n.d.

10

20

30

40

64	Ind-C	N/A	131.1	63, 65	N/A
65	Ind-CH	6.80 (s)	101.7	n.d.	n. d.
66	Ind-C	N/A	101.7	65, 67, 70	N/A
67	Ind-CH	7.11 (d, 1.3 Hz)	102.0	n. d.	69
68	Ind-C	N/A	113.7	67, 69	N/A
69	Ind-CH	6.92 (dd, 2.1, 9.1 Hz)	113.7	n. d.	67, 70
70	Ind-CH	7.40 (d, 8.0 Hz)	112.5	n. d.	69
71	Ind-C	N/A	130.0	63, 70	N/A
73	Ind-O-C H ₃	3.87 (3H, s)	55.9	n.d.	n. d
74	N-CH ₂	4.48 (2H, t, 6.7 Hz)	46.6	75, 76	75
75	CH ₂	2.01 (2H, m)	26.8	74, 75, 76	74, 75
76	CH ₂	1.56 (2H, m)	26.4	74, 75, 77	75, 77
77	CH ₂ -NH CO	3.32 (2H, m)	38.8	75, 76	76
78	NH	6.83 (s)	N/A	N/A	n.d.
79	CO	N/A	171.6	77, 80, 81	N/A
80	CH ₂	2.45 (2H, t, 5.3 Hz)	37.1	81	81

10

20

30

40

81	CH ₂	3.74 (2H, t, 4.4 Hz)	67.4	80	80
82-9 5	O-(CH ₂ C H ₂ O) ₇	3.56-3.60 (28H, m)	70.4-70.5	マルチ	マルチ
96	OCH ₂	3.84 (2H, t, 5.3 Hz)	69.5	97	97
97	CH ₂ -ト リアゾ ール	4.51 (2H, t, 5.1 Hz)	50.2	96	96

10

PPはピラゾロ [3, 4-d] ピリミジンを表し、Indは1H-インドールを表す。
 OHプロトンは10-OHまたは28-OHについて4.81 (1H, s)で観察さ
 れた。別のOHプロトンは同定されなかった。

20

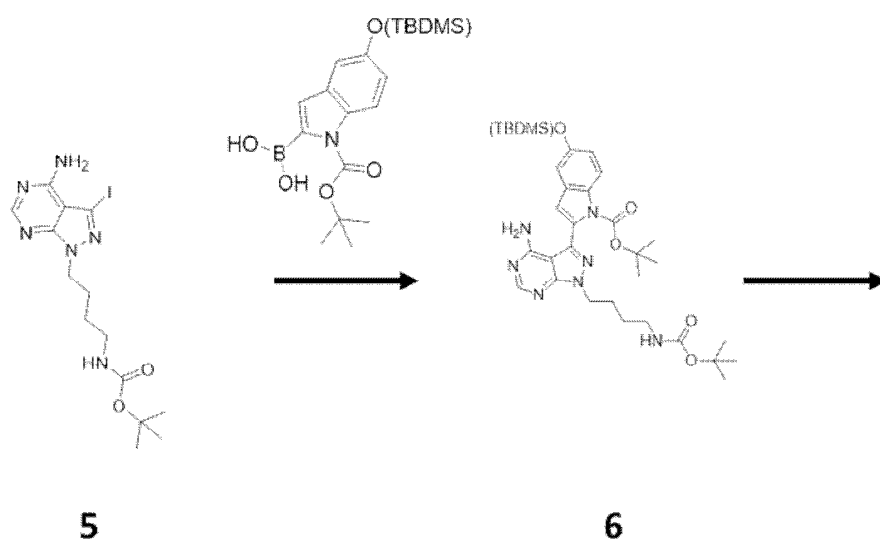
NHxプロトンはPP-NH₂について6.08 (br)で観察された。

【0479】

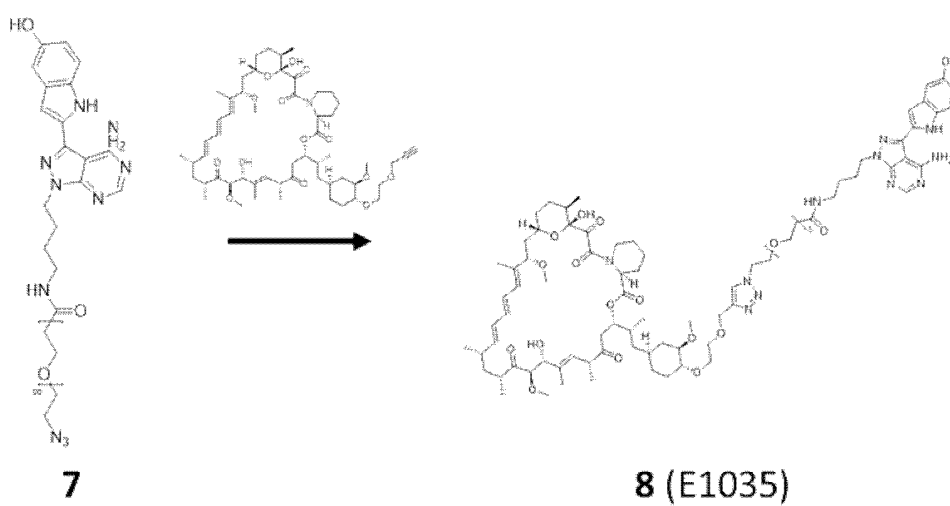
E1035 8の調製。

【0480】

【化 5 3】

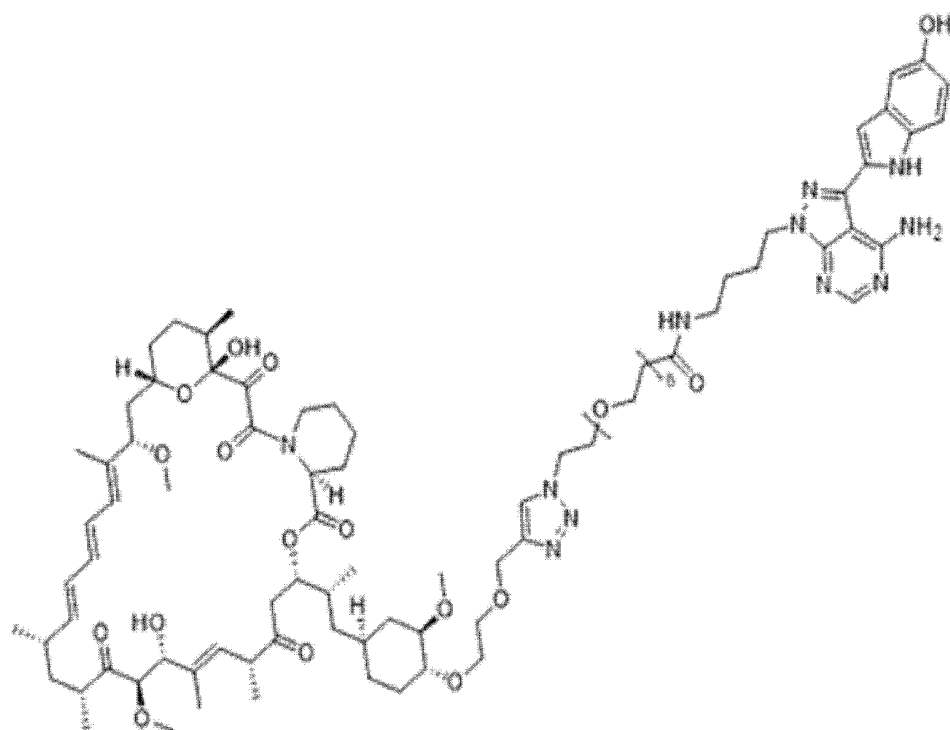


10



20

30



8 (E1035)

【0481】

tert-ブチル 2-(4-アミノ-1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート 6 の調製。

一定分量のジオキサン： H_2O (3:1) (1 mL) に 1-Boc-5-TBDMS-O-インドール-2-ボロン酸 (5) (以前に合成した) (50 mg、0.12 mmol)、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1H-インドール-2-イル)ボロン酸 (135 mg、0.35 mmol)、 K_3PO_4 (34 mg、0.35 mmol)、SPhos (10.2 mg、24.8 μ mol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (12.2 mg、13.3 μ mol) をアルゴン雰囲気下において室温で加えた。この混合物をマイクロ波によって 150℃ で 20 分間加熱した。次いで、これを冷却し、 H_2O (5 mL) と DCM (5 mL) の間に分配した。水性層を分離し、DCM (5 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を混合し、無水 $MgSO_4$ で乾燥した。不溶性物を濾過して取り除き、濾液を真空濃縮した。粗製物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：125 g、溶媒：100% DCM、続いて 0~10% MeOH の DCM 溶液) によって精製した。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.43 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (2H, br s), 6.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz), 6.68 (1H, br s), 4.38 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.58 (2H, br s), 2.76 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.92 (2H, m), 1.50 (2H, m)。LC-MS

(ESI) $m/z = 550.81$ (M-H) -。

【0482】

N-(4-(4-アミノ-3-(5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ブチル)-1-アジド-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド7の調製。一定分量のTFA(4mL)にtert-ブチル-2-(4-アミノ-1-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-5-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート(2)(60mg、0.092mmol)を加えた。この混合物を周囲温度で1時間攪拌した。次いで、これを真空中で蒸発させた。生成した粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、40~85%CH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として該物質のギ酸塩を得た。得られた物質(29mg、0.067mmol)をDMF(1mL)に溶解した。この混合物にトリエチルアミン(37.38μL、0.268mmol)を、続いてアジド-dPEG8-NHSEステル(46mg、0.081mmol)のDMF溶液(0.5mL)をアルゴン雰囲気下で加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。生成した粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、40~85%CH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、真空中で蒸発させて、オレンジ色の油として標記化合物(2ステップで40mg、75.9%)を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.96 (1H, br s), 8.31 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.85 (1H, br s), 6.81 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.64 (1H, s), 6.28 (2H, br s), 4.39 (2H, t, J = 6.85 Hz), 3.57 (32H, m), 3.24 (2H, m), 3.22 (2H, m), 2.39 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.47 (2H, m), NHは同定されなかった。LC-MS (ESI) $m/z = 788.03$ (M+H) +。

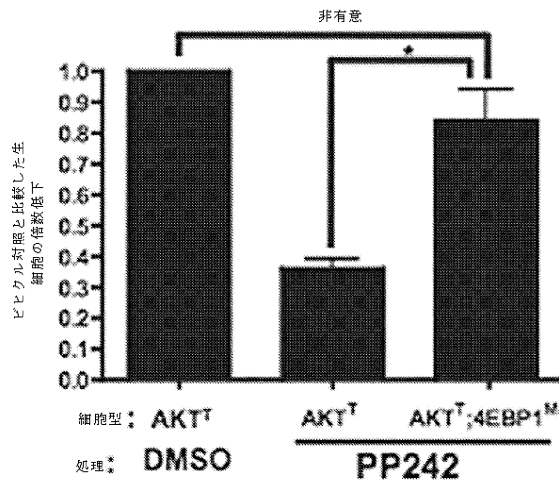
【0483】

E1035 8の調製。3(25mg、32.6μmol)のMeOH溶液(2mL)に、40-O-(2-(プロパー2-イン-1-イルオキシ)エチル)-ラパマイシン(24.8mg、24.9μmol)を加えた。この混合物に1MのCuSO₄水溶液(37.7μL、37.7μmol)及び1Mのアスコルビン酸水溶液(42.7μL、42.7μmol)を加えた。この混合物を室温で1.5時間攪拌した。次いで、これを真空濃縮した。得られた物質を10%THFのEtOAc溶液(10mL)で10分間粉碎した。Celite filter-aidを通す濾過によって不溶性物質を除去した後、溶液を真空中で蒸発させた。生成した粗製物質を分取RP-HPLC(0.1%ギ酸を含む、40~85%CH₃CNの水溶液)によって精製した。所望の画分を混合し、凍結乾燥して、無色の非結晶粉末として標記化合物のギ酸塩(1.9mg、4%)を得た。LC-MS (ESI) $m/z = 1781.45$ (M-H) -。

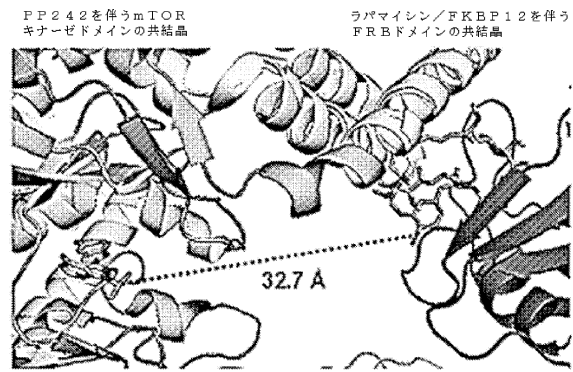
【0484】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示目的のためのみであること、ならびにそれらを鑑みて様々な改変または変更が当業者に示唆され、そのような様々な改変または変更が本出願の趣旨及び範囲内及び添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが理解されよう。本明細書で引用されるすべての刊行物、特許及び特許出願は、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図 1】



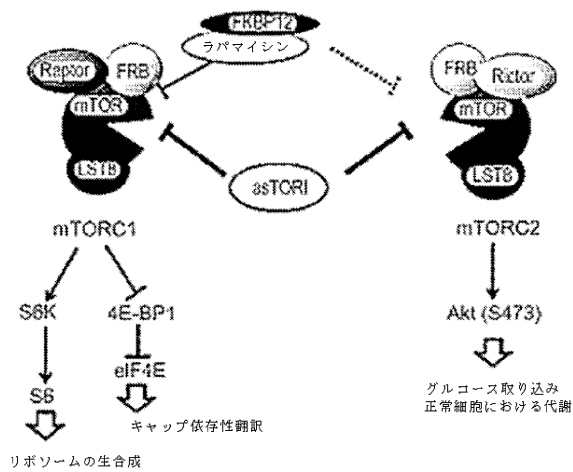
【図 2 A】



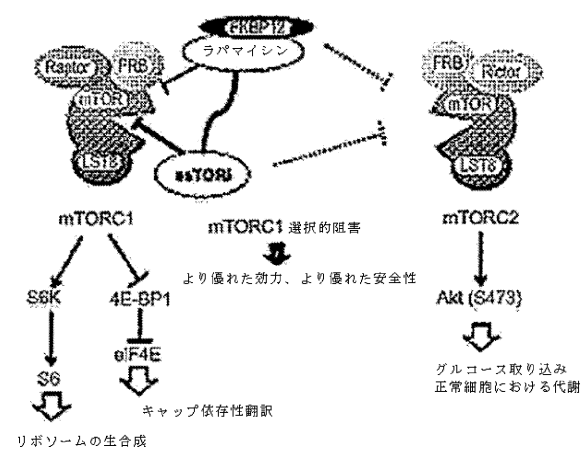
【図 2 B】



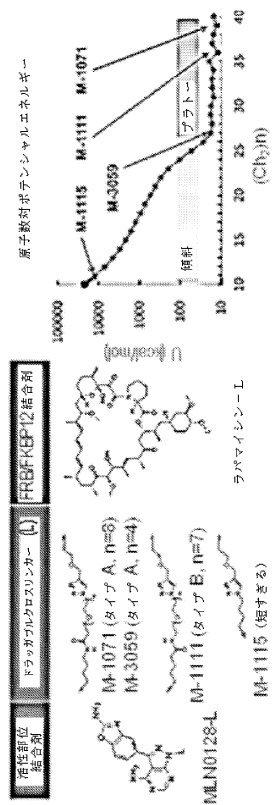
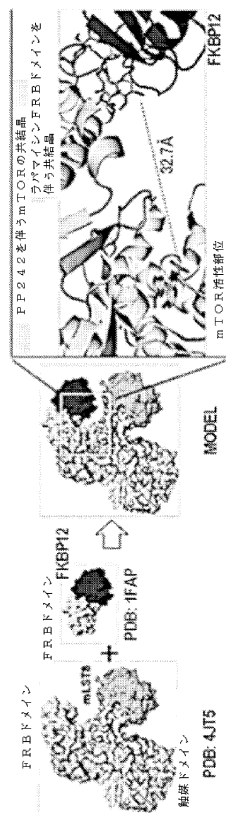
【図 3 A】



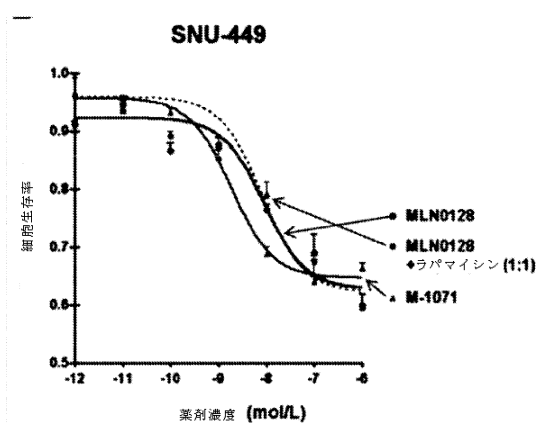
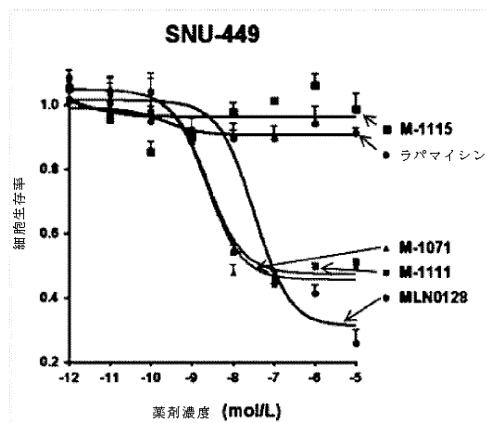
【図 3 B】



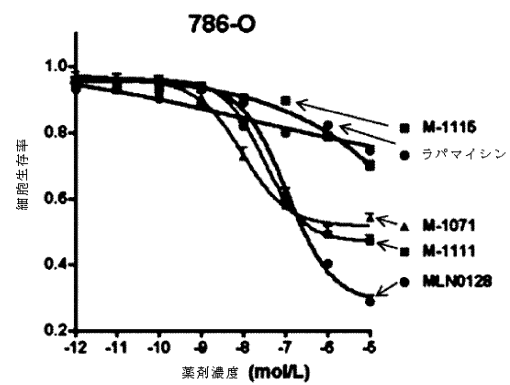
【図 4 B】



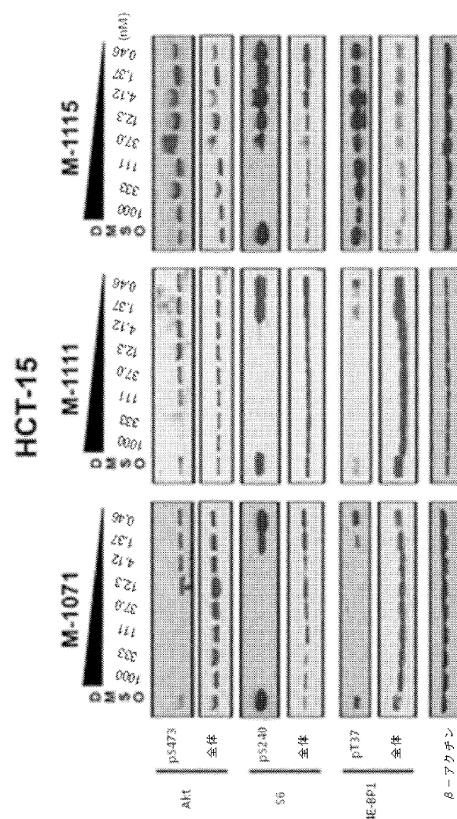
【図 5 B】



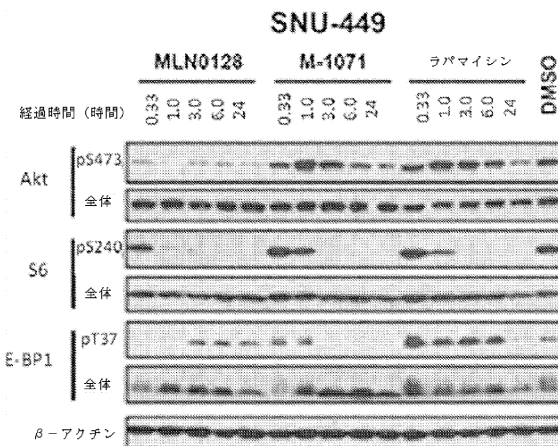
【図 6 A】



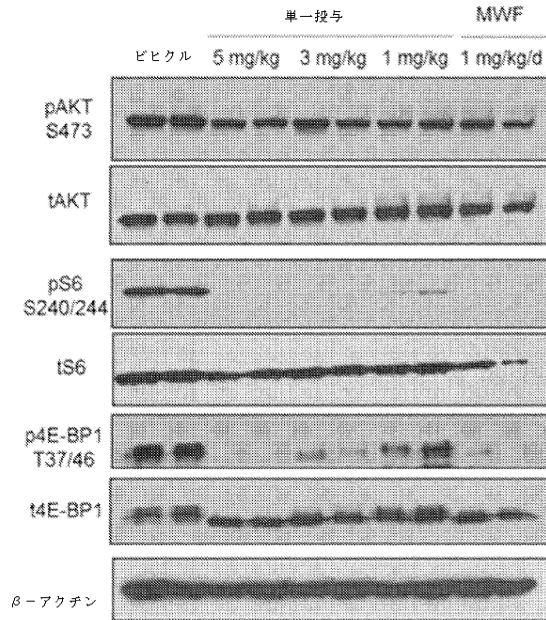
【図 7】



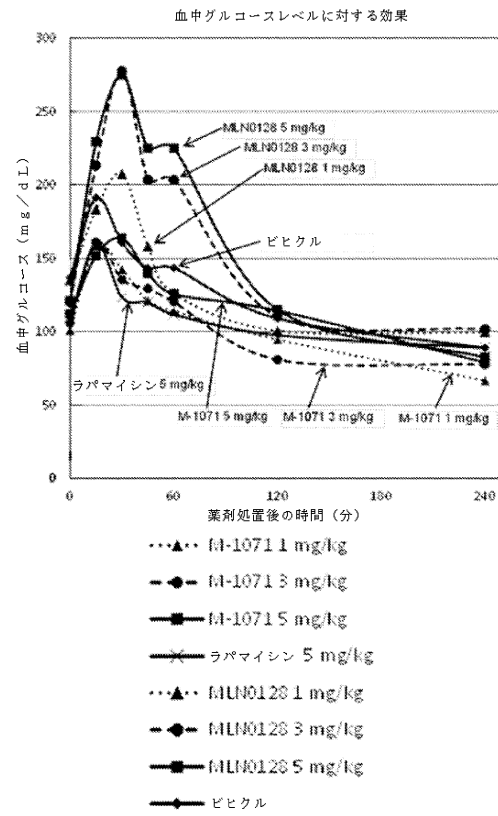
【図 8 B】



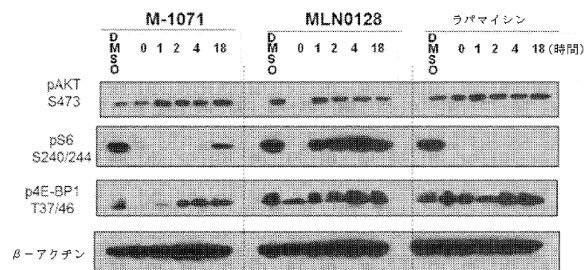
【図 9】



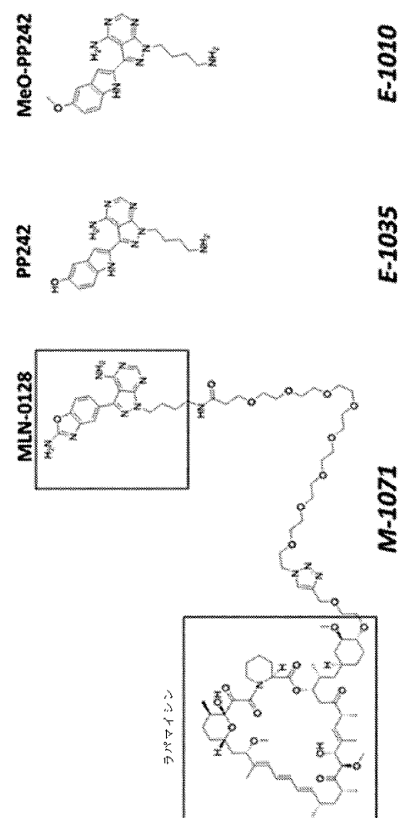
【図 10】



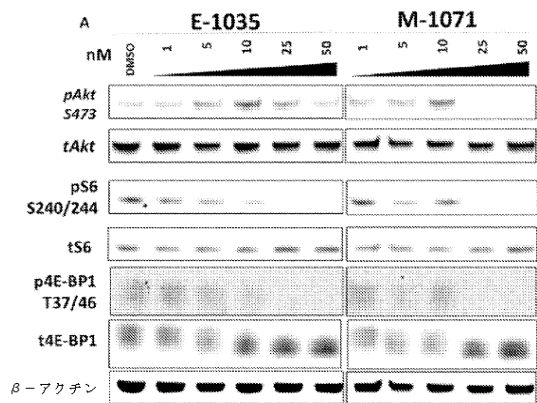
【図 11】



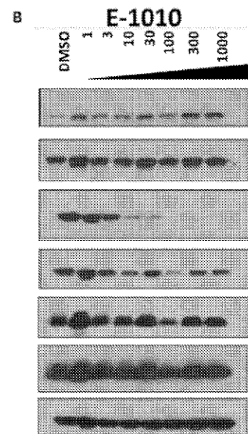
【図 12】



【図 1 3 A】



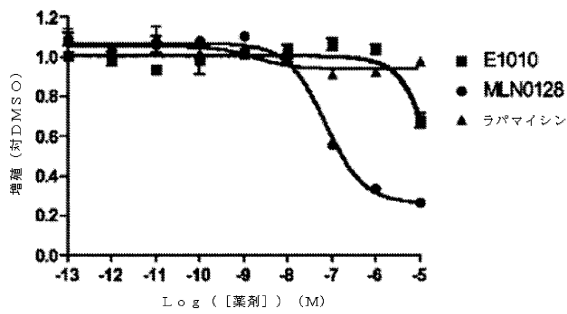
【図 1 3 B】



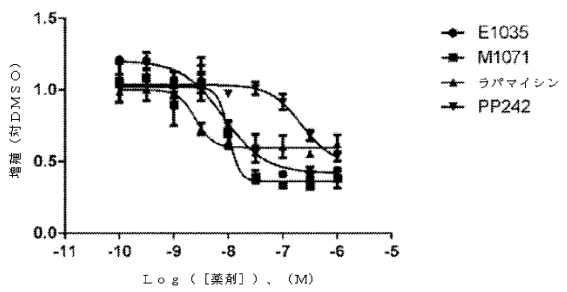
【配列表】

0006692798000001.app

【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10
A 6 1 P 9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2012/024558 (WO, A2)

特表2009-507234 (JP, A)

特表2014-513102 (JP, A)

特表2014-513138 (JP, A)

DA0, K. ET AL, Design, Synthesis, and Initial Biological Evaluation of a Steroidal Anti-Estrogen-Doxorubicin Bioconjugate for Targeting Estrogen, Bioconjugate Chemistry, 2012年, 23(4), 785-795

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D201/00-521/00

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAPLUS/REGISTRY (STN)