(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-536663
(P2022-536663A)
(43)公表日　令和4年8月18日(2022.8.18)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 215/22 (2006.01)* | | C07D | 215/22 | 4B064 |
| *A61K 31/4709(2006.01)* | | A61K | 31/4709 | 4B065 |
| *A61K 31/496 (2006.01)* | | A61K | 31/496 | 4C086 |
| *A61P 25/28 (2006.01)* | | A61P | 25/28 | 4H011 |
| *A61P 29/00 (2006.01)* | | A61P | 29/00 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全120頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-573326(P2021-573326)
(86)(22)出願日　令和2年6月11日(2020.6.11)
(85)翻訳文提出日　令和4年2月9日(2022.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/037311
(87)国際公開番号　WO2020/252207
(87)国際公開日　令和2年12月17日(2020.12.17)
(31)優先権主張番号　62/860,683
(32)優先日　令和1年6月12日(2019.6.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520209727
プラクシス バイオテック エルエルシー
アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート ５１５，オーウェンズ ストリート １７００
(74)代理人　110002572
特許業務法人平木国際特許事務所
(72)発明者　デルガド オヤルゾ，ルース マリーナ
チリ国 サンティアゴ，アベニーダ ザニャルトゥ １４８２，メルケン バイオテック エスピーエー
(72)発明者　ウレタ ディアズ，ゴンザロ アンドレ
チリ国 サンティアゴ，アベニーダ ザニャルトゥ １４８２，メルケン バイオテ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　統合的ストレス応答経路のモジュレーター

(57)【要約】
本開示は一般的に統合的ストレス応答(ISR)経路のモジュレーターとして有用となり得る治療剤に関する。
【選択図】図１

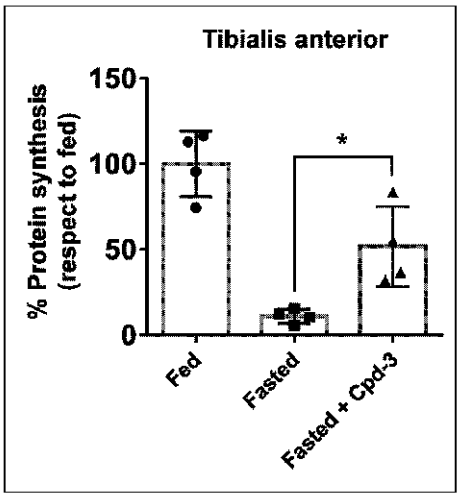
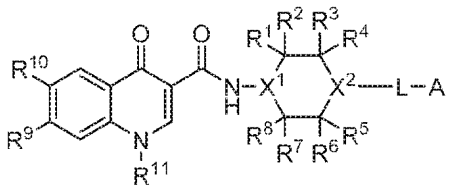



*FIG. 1*

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)の化合物:
【化１】



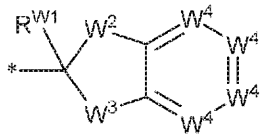
(I)

又はその塩
[式中、
$X^1$はN又は$CR^{X1}$であり、
$X^2$はN又は$CR^{X2}$であり、
存在する場合、$R^{X1}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、
存在する場合、$R^{X2}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$は、互いに独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、又は、
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの別の1つが一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成するか、又は、
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$からなる群から選択される2個のジェミナル置換基が一緒になって、オキソ基を形成するか、又は、
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに存在する場合$R^{X1}$が、一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成し、
$R^9$及び$R^{10}$は、互いに独立して、水素、ハロゲン、$NO_2$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-C(O)NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、$-S(O)_2OH$、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-S(O)_2NH_2$、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-S(O)_2NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロ

アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)
からなる群から選択され、$R^{B-a}$及び$R^{B-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
$R^{11}$は、1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている$C_3$～$C_{10}$シクロアルキル及び1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている3～10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
$R^{12}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{C-a}R^{C-b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)$NR^{C-a}R^{C-b}$、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$$NH_2$、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-S(O)$_2$$NR^{C-a}R^{C-b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)
からなる群から選択され、$R^{C-a}$及び$R^{C-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
Lは、@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーであり、
@は$X^2$への結合点を表し、#はAへの結合点を表し、
@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#のそれぞれの$C_1$～$C_6$アルキレン部分は、1～12個の$R^{13}$で場合により置換されており、
$R^N$は、各出現において独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、及び$C_1$～$C_6$ハロアルキルからなる群から選択され、
$R^{13}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{L-a}R^{L-b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-

C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)N$R^{L-a}R^{L-b}$、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$NH$_2$、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-S(O)$_2$N$R^{L-a}R^{L-b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)
からなる群から選択され、$R^{L-a}$及び$R^{L-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、

Aは、
式(A-1)の置換基
【化２】



(A-1)

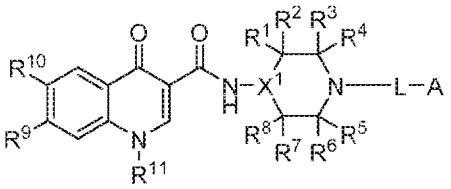
($W^2$は、-C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-N($R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)N($R^{W2-2}$)-、-N($R^{W2-1}$)C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}$)=N-、-N=C($R^{W2-1}$)-、-O-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)O-、-OC($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-S-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)S-、-SC($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、及び-C$R^{W2-1}$=C$R^{W2-1}$-、
からなる群から選択され、$R^{W2-1}$はH又は$R^A$であり、$R^{W2-2}$はH又は$R^A$であり、
$W^3$は、-C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-N($R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)N($R^{W3-2}$)-、-N($R^{W3-1}$)C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}$)=N-、-N=C($R^{W3-1}$)-、-O-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)O-、-OC($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-S-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)S-、-SC($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、及び-C$R^{W3-1}$=C$R^{W3-1}$-
からなる群から選択され、$R^{W3-1}$はH又は$R^A$であり、$R^{W3-2}$はH又は$R^A$であり、
$W^4$は、各出現において独立して、C$R^{W4}$又はNであり、$R^{W4}$はH又は$R^A$であり、
$R^{W1}$は水素若しくは$R^A$であるか、又は$R^{W1}$及び$R^{W2-2}$は一緒になって、$R^{W1}$を有する炭素原子と$R^{W2-2}$を有する原子との間で二重結合を形成するか、若しくは$R^{W1}$及び$R^{W3-2}$は一緒になって、$R^{W1}$を有する炭素原子と$R^{W3-2}$を有する原子との間で二重結合を形成する)、
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個の$R^A$置換基で場合により置換されている$C_6$～$C_{14}$アリール、及び
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個の$R^A$置換基で場合により置換されている5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、
$R^A$は、各出現において独立して、ハロゲン、$NO_2$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-NH$_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-N$R^{A-a}R^{A-b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)NH$_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)

NH(C1～C6ハロアルキル)、-C(O)N(C1～C6アルキル)2、-C(O)N(C1～C6ハロアルキル)2、-C(O)NRA-aRA-b、-S(O)2OH、-S(O)2O(C1～C6アルキル)、-S(O)2O(C1～C6ハロアルキル)、-S(O)2NH2、-S(O)2NH(C1～C6アルキル)、-S(O)2NH(C1～C6ハロアルキル)、-S(O)2N(C1～C6アルキル)2、-S(O)2N(C1～C6ハロアルキル)2、-S(O)2NRA-aRA-b、-OC(O)H、-OC(O)(C1～C6アルキル)、-OC(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(H)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)H、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)H、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-OS(O)2(C1～C6アルキル)、-OS(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、及び-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)
からなる群から選択され、RA-a及びRA-bは、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
ただし、X2がNである場合、Lは@-C1～C6アルキレン-#、@-NRN-(C1～C6アルキレン)-#、@-NRN-(C1～C6アルキレン)-O-#、及び@-(C1～C6アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【請求項２】

式(I)の化合物が式(II)の化合物:

【化３】



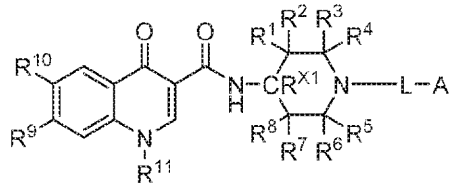
(II)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、X1、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。

【請求項３】

式(I)の化合物が式(III)の化合物:

【化４】



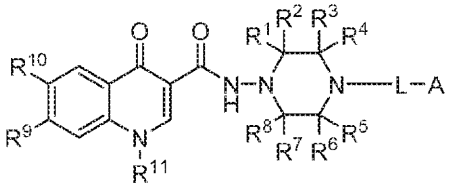
(III)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、CRX1、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。

【請求項４】

式(I)の化合物が式(IV)の化合物:

【化５】



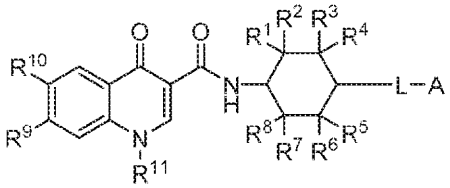
(IV)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。

【請求項５】

式(I)の化合物が式(V)の化合物:

【化６】



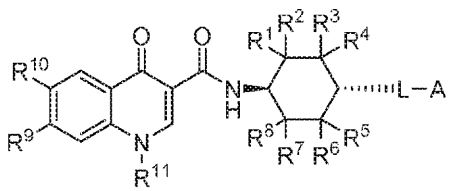
(V)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。

【請求項６】

式(I)の化合物が式(VI)の化合物:

【化７】



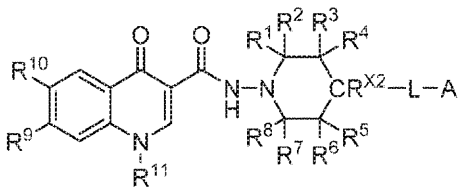
(VI)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。

【請求項７】

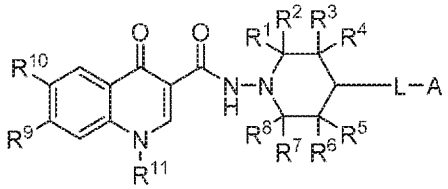
式(I)の化合物が式(VII)の化合物:

【化８】



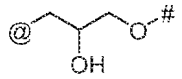
(VII)

又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、$CR^{X2}$、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。
【請求項８】
式(I)の化合物が式(VIII)の化合物:
【化９】

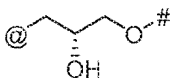


(VIII)

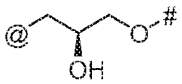
又はその塩である、請求項1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは請求項1で定義された通りである]。
【請求項９】
Lが、
【化１０】



である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１０】
Lが、
【化１１】

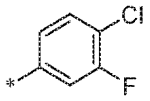


である、請求項9に記載の化合物又はその塩。
【請求項１１】
Lが、
【化１２】



である、請求項9に記載の化合物又はその塩。
【請求項１２】
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$がそれぞれ水素である、請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１３】
$R^9$及び$R^{10}$がそれぞれハロゲンである、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１４】
$R^9$がクロロであり、$R^{10}$がフルオロである、請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。
【請求項１５】
Aが、

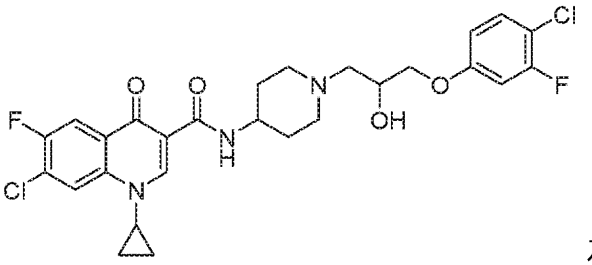
【化１３】



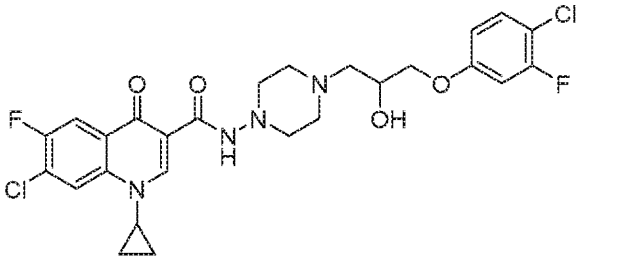
であり、*が分子の残りへの結合点を表す、請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又はその塩。

【請求項１６】

【化１４】



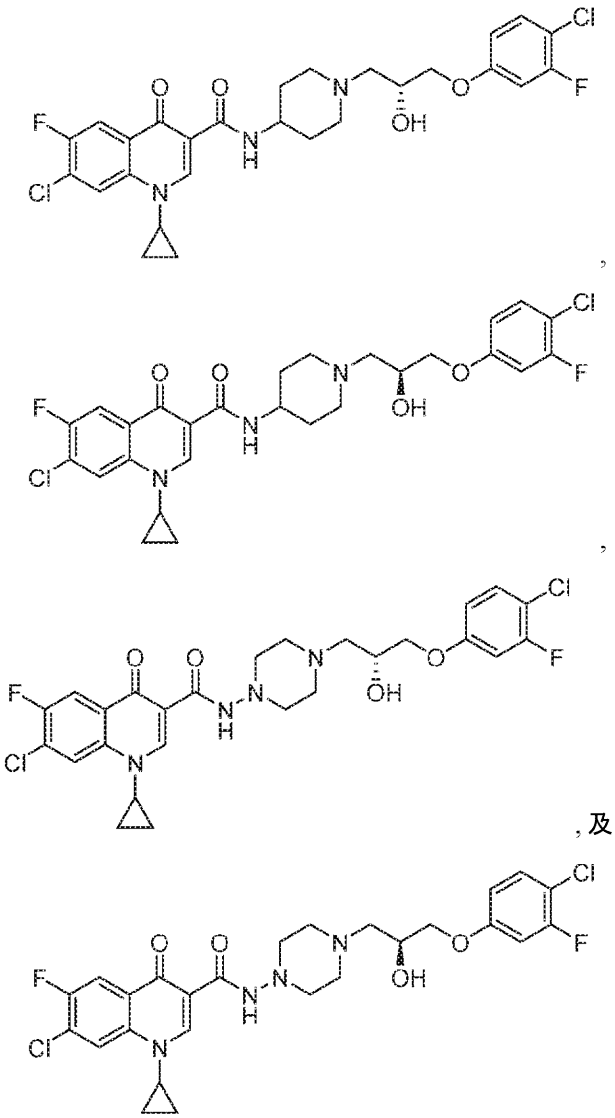
及び



からなる群から選択される化合物又はその塩。

【請求項１７】

【化１５】



からなる群から選択される化合物又はその塩。

【請求項１８】

表1の化合物からなる群から選択される化合物又はその塩。

【請求項１９】

請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項２０】

生命体においてタンパク質合成を増強する方法であって、有効量の請求項1から13のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を生命体に投与することを含む方法。

【請求項２１】

植物の成長を加速する方法であって、有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法。

【請求項２２】

植物においてタンパク質の収率又は品質を改善する方法であって、有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法。

【請求項２３】

植物が、ダイズ、ヒマワリ、穀粒マメ科植物、米、小麦胚芽、トウモロコシ、タバコ、穀物、及びルピナス作物から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項２４】

それを必要とする個体において統合的ストレス応答(ISR)経路により媒介される疾患又は障害を処置する方法であって、治療有効量の請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は治療有効量の請求項10に記載の医薬組成物を個体に投与することを含む方法。

【請求項２５】

化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が、治療有効量の1種以上の追加の抗がん剤と併用して投与される、請求項24に記載の方法。

【請求項２６】

疾患又は障害が、eIF2αのリン酸化及び/又はeIF2Bのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性により媒介される、請求項24に記載の方法。

【請求項２７】

疾患又は障害が、タンパク質合成の低減により媒介される、請求項24から26のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

疾患又は障害が、ATF4、CHOP又はBACE-1の発現により媒介される、請求項25から27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】

疾患又は障害が、神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、メタボリックシンドローム、がん、血管系疾患、眼疾患、筋骨格疾患、又は遺伝的障害である、請求項24から28のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

疾患が、消失性白質疾患、CNS低髄鞘形成を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)疾患、認知機能障害、前頭側頭認知症(FTD)、外傷性脳傷害、手術後の認知機能障害(PCD)、神経耳科学的症候群、聴覚損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症又は認知機能障害、関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎又は炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、急性膵炎、慢性膵炎、アルコール性脂肪肝、肥満、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、2型糖尿病、膵臓がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、食道がん、消化管間質腫瘍(GIST)、多発性骨髄腫、分泌細胞のがん、甲状腺がん、消化管癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸がん、黒色腫、悪性神経膠種、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣細胞腫、髄芽腫、管腺癌、腺扁平上皮癌、腎芽細胞腫、腺房細胞癌、肺がん、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ペリツェウスメルツバッハー病、アテローム動脈硬化症、腹部大動脈動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、末梢血管拡張症又はリンパ浮腫、緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管系疾患、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、酒さ、シェーグレン症候群又は増殖性網膜症における新血管新生、高ホモシステイン血症、骨格筋萎縮、ミオパシー、筋ジストロフィー、筋肉消耗、筋肉減少症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、ベッカー型疾患、筋緊張性ジストロフィー、X連鎖性拡張型心筋症、脊髄性筋萎縮症(SMA)、ダウン症候群、MEHMO症候群、骨幹端軟骨異形成症、シュミット型(MCDS)、うつ病、又は社会的行動の機能障害である、請求項29に記載の方法。

【請求項３１】

タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を、請求項1から18のいずれか一項に記

載の化合物又は塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法。
【請求項３２】
化合物又は塩を含むin vitro培地内で細胞を培養することを含む、請求項31に記載の方法。
【請求項３３】
タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を培養する方法であって、真核細胞を、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又は塩を含むin vitro培地と接触させることを含む方法。
【請求項３４】
タンパク質をコードする核酸が組換え核酸である、請求項31から33のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
細胞がヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、請求項31から34のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードする核酸を含む無細胞タンパク質合成(CFPS)系を、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又は塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法。
【請求項３７】
タンパク質が抗体又はその断片である、請求項31から36のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
タンパク質を精製することを含む、請求項31から37のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又は塩及び細胞成長のための栄養素を含む、in vitro細胞培養培地。
【請求項４０】
タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を含む、請求項39に記載の細胞培養培地。
【請求項４１】
タンパク質発現を誘発させるための化合物をさらに含む、請求項39又は40に記載の細胞培養培地。
【請求項４２】
タンパク質をコードする核酸が組換え核酸である、請求項39から41のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項４３】
タンパク質が抗体又はその断片である、請求項39から42のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項４４】
真核細胞がヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、請求項39から43のいずれか一項に記載の細胞培養培地。
【請求項４５】
真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードする核酸を、請求項1から18のいずれか一項に記載の化合物又は塩と共に含む、無細胞タンパク質合成(CFPS)系。
【請求項４６】
eIF2を含む真核細胞抽出物を含む、請求項45に記載のCFPS系。
【請求項４７】
eIF2Bをさらに含む、請求項45又は46に記載のCFPS系。
【請求項４８】
タンパク質が抗体又はその断片である、請求項45から47のいずれか一項に記載のCFPS系。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１９年6月１２日に出願した米国仮特許出願第62/860,683号の優先権を主張し、その開示は、その全体において、本明細書により参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、統合的ストレス応答(ISR)経路のモジュレーターとして有用となり得る治療剤に一般的に関する。
【背景技術】
【０００３】
異種性タンパク質を発現させる又は内因性タンパク質の発現を増加させるために、植物の遺伝子組換えを行うことは、多くの事業に対する重要なツールとなった。植物を改変することによって、より多量の必須アミノ酸を発現させる、植物若しくはその中で発現するタンパク質のより高い収率を達成する、又は組換えタンパク質、例えば、バイオポリマー、工業用タンパク質/酵素、及び治療用タンパク質を生成することができる。しかし、植物タンパク質の発現をさらに増加させるための必要性が存在し、これは遺伝子組換え以外の方法を必要とし得る。
【０００４】
加えて、遺伝子組換え植物に対する一部の人々の抵抗感を考慮すると、他の方法を使用して植物のタンパク質産生を増加させることが望ましいこともある。植物によるタンパク質産生の増加は、変化する環境条件下で、増加する世界の人口を養うために十分なタンパク質を確実に入手するために恐らく必要不可欠である。さらに、植物におけるタンパク質産生の増加は植物の成長を促進する。これは、追加のタンパク質が根を介して周辺の領域に放出されて、微生物、例えば、細菌などを誘引し、ひいてはこれが植物の発育を改善することができるからである。
【０００５】
植物におけるタンパク質産生の増加の1つの潜在的な方法は、統合的ストレス応答(ISR)経路をモジュレートすることによる方法である。多様な細胞状態及びストレスは、この広く受け継がれてきたシグナル伝達経路を活性化する。ISR経路は、内因性及び外因性ストレス、例えば、ウイルス感染、低酸素、グルコース及びアミノ酸欠乏、がん遺伝子活性化、UV放射線、並びに小胞体ストレスに応答して活性化する。これらの要因のうちの1種以上によるISRの活性化により、真核生物開始因子2(eIF2、3つのサブユニット、α、β及びγで構成される)は、そのα-サブユニットにおいてリン酸化し、eIF2B複合体への結合により全体的なタンパク質翻訳を急速に減少させる。このリン酸化はGDPのGTPへのeIF2B媒介性交換(すなわち、グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性)を阻害し、eIF2BをeIF2との複合体内に隔離し、細胞内の大部分のmRNAの全般的なタンパク質翻訳を減少させる。逆説的ではあるが、eIF2αのリン酸化はまた、これらの5'の非翻訳領域(UTR)における1種以上のアップストリーム読み取り枠(uORF)を含有するmRNAのサブセットの翻訳を増加させる。これらの転写は、転写因子4(ATF4)、転写因子CHOP、成長停止及びDNA損傷誘導性タンパク質GADD34及びβ-セクレターゼBACE-1を活性化する転写モジュレーターを含む。
【０００６】
さらに、ISR経路をモジュレートするのに有用な化合物は、多くの疾患を処置するのに有用ともなり得る。動物において、ISR経路は、多様なプロセス、中でも例えば、学習記憶、免疫、中間代謝、インスリン産生及び小胞体内のアンフォールディング型タンパク質ストレスに対する抵抗に関与している広範な翻訳及び転写プログラムをモジュレートする。ISR経路の活性化はまた、がん、神経変性疾患、代謝性疾患(メタボリックシンドローム)、自己免疫疾患、炎症性疾患、筋骨格疾患(例えば、ミオパシー)、血管系疾患、眼疾

患、及び遺伝的障害を含む多くの病理学的状態にも関連している。eIF2αリン酸化を介した異常なタンパク質合成はまた、いくつかの他のヒト遺伝的障害、嚢胞性線維症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病及びプリオン病の特徴でもある。

【発明の概要】

【０００７】

統合的ストレス応答(ISR)経路のモジュレーターが記載され、また、化合物、又はその塩を作製する及び使用する方法も記載されている。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】ビヒクル又は化合物3で処置した、摂食状態又は絶食状態の動物から得た各マウスの前脛骨筋におけるタンパク質合成のパーセントを示すグラフである。

【図２】無細胞発現系におけるビヒクル又は化合物3のいずれかで処置したGFPの相対的蛍光強度(RFU)を示すグラフである。

【図３】ビヒクル又は化合物1若しくは3で処置したARH細胞により分泌されたIgカッパ軽鎖のパーセントを示すグラフである。

【図４】ビヒクル又は1μMの化合物1、2、又は3のいずれかで処置した、組換えヒトEGFタンパク質を安定して発現するサッカロミセス・セレビジアエ(Saccharomyces cerevisiae)により分泌されたヒトEGFタンパク質の量を示すグラフである。

【図５Ａ】ビヒクル又は1μM若しくは5μMの化合物2若しくは3で処置した、一時的にトランスフェクトしたCHO細胞におけるGFP発現を示す画像である。

【図５Ｂ】ビヒクル又は1μM若しくは5μMの化合物2若しくは3で処置した、一時的にトランスフェクトしたCHO細胞におけるGFP発現のパーセントを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

定義

本明細書での使用に関して、他に明確に示されていない限り、「a」、「an」などの用語の使用は1つ以上を指す。

【００１０】

本明細書での「約」値又はパラメーターという言及は、その値又はパラメーターそれ自体を対象とする実施形態を含む(及び実施形態について記載している)。例えば、「約X」と言及している記載は、「X」についての記載を含む。

【００１１】

「アルキル」とは、本明細書で使用される場合、特に述べられていない限り、指定された数の炭素原子(すなわち、$C_1$～$C_{10}$は1～10個の炭素原子を意味する)を有する、飽和した直鎖(すなわち、非分枝)又は分枝の一価炭化水素鎖又はその組合せを指す、及び含む。特定のアルキル基は、1～20個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_{20}$アルキル」)、1～10個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_{10}$アルキル」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルキル」)、1～6個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_6$アルキル」)、2～6個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_6$アルキル」)、又は1～4個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_4$アルキル」)基である。アルキル基の例として、これらに限定されないが、基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。

【００１２】

「アルキレン」とは、本明細書で使用される場合、アルキルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。特定のアルキレン基は、1～20個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_{20}$アルキレン」)、1～10個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_{10}$アルキレン」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルキレン」)、1～6個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_6$アルキレン」)、1～5個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_5$アルキレン」)、1～4個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_4$アルキレン」)又は1～3個の炭素原子を有する(「$C_1$～$C_3$アルキレ

ン」)基である。アルキレンの例として、これらに限定されないが、基、例えば、メチレン(-$CH_2$-)、エチレン(-$CH_2CH_2$-)、プロピレン(-$CH_2CH_2CH_2$-)、イソプロピレン(-$CH_2CH(CH_3)$-)、ブチレン(-$CH_2(CH_2)_2CH_2$-)、イソブチレン(-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-)、ペンチレン(-$CH_2(CH_2)_3CH_2$-)、ヘキシレン(-$CH_2(CH_2)_4CH_2$-)、ヘプチレン(-$CH_2(CH_2)_5CH_2$-)、オクチレン(-$CH_2(CH_2)_6CH_2$-)などが挙げられる。

【００１３】

「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、特に述べられていない限り、少なくとも1つのオレフィン不飽和部位を有し(すなわち、少なくとも1つの式C=Cの部分を有する)、指定された数の炭素原子(すなわち、$C_2$～$C_{10}$は2～10個の炭素原子を意味する)を有する不飽和の直鎖(すなわち、非分枝)又は分枝の一価炭化水素鎖又はこれらの組合せを指す、及び含む。アルケニル基は、「cis」又は「trans」立体配置を有してもよいし、又は代わりに「E」又は「Z」立体配置を有してもよい。特定のアルケニル基は、2～20個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{20}$アルケニル」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルケニル」)、2～8個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_8$アルケニル」)、2～6個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_6$アルケニル」)、又は2～4個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_4$アルケニル」)基である。アルケニル基の例として、これらに限定されないが、基、例えば、エテニル(又はビニル)、プロパ-1-エニル、プロパ-2-エニル(又はアリル)、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-2-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニルなどが挙げられる。

【００１４】

「アルケニレン」は、本明細書で使用される場合、アルケニルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。特定のアルケニレン基は、2～20個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{20}$アルケニレン」)、2～10個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{10}$アルケニレン」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルケニレン」)、2～6個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_6$アルケニレン」)、2～4個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_4$アルケニレン」)又は2～3個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_3$アルケニレン」)基である。アルケニレンの例として、これらに限定されないが、基、例えば、エテニレン(又はビニレン)(-CH=CH-)、プロペニレン(-CH=CHCH$_2$-)、1,4-ブタ-1-エニレン(-CH=CH-$CH_2CH_2$-)、1,4-ブタ-2-エニレン(-$CH_2$CH=CHCH$_2$-)、1,6-ヘキサ-1-エニレン(-CH=CH-$(CH_2)_3CH_2$-)などが挙げられる。

【００１５】

「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、特に述べられていない限り、少なくとも1つのアセチレン不飽和部位を有し(すなわち、少なくとも1つの式C≡Cの部分を有する)、指定された数の炭素原子(すなわち、$C_2$～$C_{10}$は2～10個の炭素原子を意味する)を有する、不飽和の直鎖(すなわち、非分枝の)又は分枝の一価炭化水素鎖又はその組合せを指す、及び含む。特定のアルキニル基は、2～20個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{20}$アルキニル」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルキニル」)、2～8個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_8$アルキニル」)、2～6個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_6$アルキニル」)、又は2～4個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_4$アルキニル」)基である。アルキニル基の例として、これらに限定されないが、基、例えば、エチニル(又はアセチレニル)、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル(又はプロパルギル)、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニルなどが挙げられる。

【００１６】

「アルキニレン」は、本明細書で使用される場合、アルキニルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。特定のアルキニレン基は、2～20個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{20}$アルキニレン」)、2～10個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_{10}$アルキニレン」)、6～10個の炭素原子を有する(「$C_6$～$C_{10}$アルキニレン」)、2～6個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_6$アルキニレン」)、2～4個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_4$アルキニレン」)又は2～3個の炭素原子を有する(「$C_2$～$C_3$アルキニレン」)基である。アルキニレンの例として

、これらに限定されないが、基、例えば、エチニレン(又はアセチレニレン)(-C≡C-)、プロピニレン(-C≡CCH$_2$-)などが挙げられる。

【００１７】

「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、特に述べられていない限り、指定された数の炭素原子(すなわち、C$_3$～C$_{10}$は3～10個の炭素原子を意味する)を有する飽和した環式の一価炭化水素構造を指す、及び含む。シクロアルキルは、1個の環、例えば、シクロヘキシル、又は多環、例えば、アダマンチルからなることができる。1個より多くの環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロ若しくは架橋していてもよいし、又はこれらの組合せであってもよい。特定のシクロアルキル基は3～12個の環炭素原子を有する基である。好ましいシクロアルキルは3～8個の環炭素原子を有する(「C$_3$～C$_8$シクロアルキル」)、3～6個の炭素原子を有する(「C$_3$～C$_6$シクロアルキル」)、又は3～4個の環炭素原子を有する(「C$_3$～C$_4$シクロアルキル」)環式炭化水素である。シクロアルキルの例として、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニルなどが挙げられる。

【００１８】

「シクロアルキレン」は、本明細書で使用される場合、シクロアルキルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。シクロアルキレンは、縮合、スピロ若しくは架橋していてもよいし、又はこれらの組合せであってもよい1個の環又は多環からなることができる。特定のシクロアルキレン基は3～12個の環炭素原子を有する基である。好ましいシクロアルキレンは、3～8個の環炭素原子を有する(「C$_3$～C$_8$シクロアルキレン」)、3～6個の炭素原子を有する(「C$_3$～C$_6$シクロアルキレン」)、又は3～4個の環炭素原子を有する(「C$_3$～C$_4$シクロアルキレン」)環式炭化水素である。シクロアルキレンの例として、これらに限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、ノルボルニレンなどが挙げられる。シクロアルキレンは、同じ環炭素原子又は異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合していてもよい。シクロアルキレンが2個の異なる環炭素原子を介して残りの構造に結合している場合、連結する結合は互いにcis-又はtrans-であってよい。例えば、シクロプロピレンは、1,1-シクロプロピレン及び1,2-シクロプロピレン(例えば、cis-1,2-シクロプロピレン又はtrans-1,2-シクロプロピレン)、又はこれらの混合物を含み得る。

【００１９】

「シクロアルケニル」は、特に述べられていない限り、少なくとも1つのオレフィン不飽和部位を有し(すなわち、少なくとも1つの式C=Cの部分を有する)、指定された数の炭素原子(すなわち、C$_2$～C$_{10}$は2～10個の炭素原子を意味する)を有する不飽和の環式非芳香族一価炭化水素構造を指す、及び含む。シクロアルケニルは、1個の環、例えば、シクロヘキセニル、又は多環、例えば、ノルボルネニルからなることができる。好ましいシクロアルケニルは、3～8個の環状の炭素原子(「C$_3$～C$_8$シクロアルケニル」)を有する不飽和の環式炭化水素である。シクロアルケニル基の例として、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ノルボルネニルなどが挙げられる。

【００２０】

「シクロアルケニレン」は、本明細書で使用される場合、シクロアルケニルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。

【００２１】

「アリール」又は「Ar」は、本明細書で使用される場合、縮合環が芳香族であってもなくてもよい、単環(例えば、フェニル)又は多重縮合環(例えば、ナフチル又はアントリル)を有する不飽和の芳香族炭素環式基を指す。特定のアリール基は6～14個の環炭素原子(「C$_6$～C$_{14}$アリール」)を有する基である。1個より多くの環を有し、そのうちの少なくとも1個の環が非芳香族であるアリール基は、芳香族環の位置又は非芳香族環の位置のいずれかで親構造に連結していてもよい。1つの変化形では、1個より多くの環を有し、そのうちの少なくとも1個の環が非芳香族であるアリール基は、芳香族環の位置におい

て親構造に連結している。

【００２２】

「アリーレン」は、本明細書で使用される場合、アリールと同じ残基であるが、二価性のものを指す。特定のアリーレン基は、6～14個の環炭素原子(「$C_{6}$～$C_{14}$アリーレン」)を有する基である。

【００２３】

「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、1～14個の環炭素原子及び少なくとも1個の環ヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、及び硫黄などのヘテロ原子を含むがこれらに限定されない環ヘテロ原子を有する不飽和の芳香族環式基を指す。ヘテロアリール基は、縮合環が芳香族であってもなくてもよい、単環(例えば、ピリジル、フリル)又は多重縮合環(例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル)を有することができる。特定のヘテロアリール基は、1～12個の環炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する5～14員環、1～8個の環炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する5～10員環、又は1～5個の環炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する5、6若しくは7員環である。1つの変化形では、特定のヘテロアリール基は、1～6個の環炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する単環式芳香族5、6又は7員環である。別の変化形では、特定のヘテロアリール基は、1～12個の環炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する多環式芳香族環である。1個より多くの環を有し、そのうちの少なくとも1個の環が非芳香族であるヘテロアリール基は、芳香族環の位置又は非芳香族環の位置のいずれかにおいて親構造に連結していてもよい。1つの変化形では、1個より多くの環を有し、そのうちの少なくとも1個の環が非芳香族であるヘテロアリール基は、芳香族環位置において親構造に連結している。ヘテロアリール基は、環炭素原子又は環ヘテロ原子において親構造に連結していてもよい。

【００２４】

「ヘテロアリーレン」は、本明細書で使用される場合、ヘテロアリールと同じ残基であるが、二価性のものを指す。

【００２５】

「複素環」、「複素環式」、又は「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、単環又は多重縮合環を有し、1～14個の環炭素原子及び1～6個の環ヘテロ原子、例えば、窒素、硫黄又は酸素などを有する飽和又は不飽和の非芳香族環式基を指す。1個より多くの環を含む複素環は、縮合、架橋若しくはスピロしていてもよいし、又はこれらの任意の組合せであってもよいが、ただしヘテロアリールは除く。ヘテロシクリル基は、本明細書に記載されている1個以上の置換基で独立して場合により置換されていてもよい。特定のヘテロシクリル基は、1～13個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する3～14員環、1～11個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する3～12員環、1～9個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～10員環、1～7個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～8員環、又は1～5個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環ヘテロ原子を有する3～6員環である。1つの変化形では、ヘテロシクリルは、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、又は1～6個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個、1～3個、又は1～4個の環ヘテロ原子を有する単環式3、4、5、6又は7員環を含む。別の変化形では、ヘテロシクリルは、1～12個の環炭素原子並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環ヘテロ原子を有する多環式非芳香族環を含む。

【００２６】

「ヘテロシクリレン」は、本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルと同じ残基であるが、二価性のものを指す。

【００２７】
「ハロ」又は「ハロゲン」は、原子番号９～８５を有する第１７族シリーズの元素を指す。好ましいハロ基として、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素の基が挙げられる。残基が１個より多くのハロゲンで置換されている場合、これは、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭語を使用することによって、例えば、必ずしも同じハロゲンであってもなくてもよい２個(「ジ」)又は３個(「トリ」)のハロ基で置換されているアリール及びアルキルを指す、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどと呼ぶことができ、よって、４-クロロ-３-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。各水素がハロ基で置き換えられているアルキル基は、「パーハロアルキル」と呼ばれる。好ましいパーハロアルキル基はトリフルオロメチル(-$CF_3$)である。同様に、「パーハロアルコキシ」は、アルコキシ基のアルキル部分を構成している炭化水素内で、ハロゲンが各Ｈに取って代わっているアルコキシ基を指す。パーハロアルコキシ基の例はトリフルオロメトキシ(-$OCF_3$)である。
【００２８】
「カルボニル」は基Ｃ＝Ｏを指す。
【００２９】
「チオカルボニル」は基Ｃ＝Ｓを指す。
【００３０】
「オキソ」は部分＝Ｏを指す。
【００３１】
「場合により置換されている」は、特に明記しない限り、基が非置換であっても、又はその基に対して列挙された１個以上(例えば、１、２、３、４又は５個)の置換基(この置換基は同じでも異なってもよい)で置換されていてもよいことを意味する。一実施形態では、場合により置換されている基は１個の置換基を有する。別の実施形態では、場合により置換されている基は２個の置換基を有する。別の実施形態では、場合により置換されている基は３個の置換基を有する。別の実施形態では、場合により置換されている基は４個の置換基を有する。一部の実施形態では、場合により置換されている基は１～２個、１～３個、１～４個、１～５個、２～３個、２～４個、又は２～５個の置換基を有する。一実施形態では、場合により置換されている基は非置換である。
【００３２】
他に明確に示されていない限り、「個体」とは、本明細書で使用される場合、これらに限定されないが、霊長類、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、又はげっ歯類を含む哺乳動物を意図する。１つの変化形では、個体はヒトである。
【００３３】
本明細書で使用される場合、「処置」又は「処置する」とは、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るための手法である。本開示の目的のため、有益な又は所望の結果は、これらに限定されないが、以下のうちの１つ以上を含む:疾患から生じるもう１種の症状を低減させる、疾患の範囲を減退させる、疾患を安定化させる(例えば、疾患の悪化を防ぐ又は遅らせる)、疾患の拡散を防ぐ若しくは遅らせる、疾患の発症若しくは再発を遅らせる、疾患の進行を遅らせる若しくは減速させる、病態を回復させる、疾患の緩解をもたらす(部分的であるか又は完全であるかに関わらず)、疾患を処置するのに必要とされる１種以上の他の薬物の用量を低減させる、別の薬物の作用を増強する、疾患の進行を遅らせる、生活の質を上げる、及び/又は延命する。本開示の方法は、処置のこれらの態様のうちのいずれか１つ以上を企図している。
【００３４】
本明細書で使用される場合、「農業用としての有効量」という用語は、植物において所望の農業用としての結果をもたらすのに十分な化合物又はその塩の量を指す。したがって、一部の実施形態では、農業用としての有効量は、タンパク質発現を増加させ、成長を増加させ、及び/又は植物に隣接する微生物環境を変化させることができる。
【００３５】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、所与の治療形態で有効であるべき量の本発明の化合物を意図する。当技術分野で理解されているように、有効量は1つ以上の用量であってよい、すなわち、所望の処置エンドポイントを達成するためには単回用量又は複数回用量が必要とされ得る。有効量は、1種以上の治療剤(例えば、化合物、又は薬学的に許容されるその塩)を投与するという文脈で考えることができ、望ましい又は有益な結果が、1種以上の他の薬剤と併用して、達成され得る又は達成された場合、単剤は有効量で付与されたと考えることができる。共投与される化合物のうちのいずれかの適切な用量は、化合物の総合作用(例えば、相加効果又は相乗効果)により場合によって低下し得る。

【００３６】

「治療有効量」は、所望の治療結果をもたらすのに十分な化合物又はその塩の量を指す。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「単位剤形」とは単位投薬量として適切な、物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体と共同で所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性成分を含有する。単位剤形は単独療法又は併用療法を含有し得る。

【００３８】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」又は「薬理学的に許容される」とは、生物学的に又は他の点から望ましくない材料、例えば、材料は、任意の有意な望ましくない生物学的作用を引き起こすことなく、又はそれが含有されている組成物中の他の構成成分のいずれかと有害な方式で相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物に組み込むことができる材料を意味する。薬学的に許容される担体又は賦形剤は、好ましくは毒性試験及び製造試験の必要基準に適合し、並びに/又は米国食品医薬品局により作成された不活性成分ガイド(Inactive Ingredient Guide)に含まれている。

【００３９】

「薬学的に許容される塩」とは、遊離(非塩)化合物の生物学的活性の少なくとも一部を有し、薬物又は医薬品として個体に投与することができるような塩である。このような塩は、例えば、以下を含む:(1)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など共に形成される酸付加塩;又は有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などと共に形成される酸付加塩;(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンで置き換えられている場合、又は有機塩基と配位結合する場合に形成される塩。許容可能な有機塩基として、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。許容可能な無機塩基として、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に許容される塩は、製造プロセスの中でin situで調製することもできるし、或いはその遊離酸又は遊離塩基形態の本開示の精製された化合物を、それぞれ適切な有機塩基若しくは無機塩基又は有機酸若しくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩をその後の精製の間に単離することによって調製することもできる。

【００４０】

「農業上許容される塩」という用語は、遊離(非塩)化合物の生物学的活性の少なくとも一部を有し、植物に投与することができる塩を指す。このような塩は、例えば、以下を含む:(1)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など共に形成される酸付加塩;又は有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸などと共に形成される酸付加塩;(2)親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンで置き換えられている場合、又は有機塩基と配位結合する場合に形成される塩。許容可能な有機塩基として、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。許容可能な無機塩基として、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水

酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。農業上許容される塩は、製造プロセスの中でin situで調製することもできるし、或いはその遊離酸又は遊離塩基形態の本開示の精製された化合物を、それぞれ適切な有機塩基若しくは無機塩基又は有機酸若しくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩をその後の精製の間に単離することによって調製することもできる。

【００４１】

「賦形剤」という用語は、本明細書で使用される場合、薬物又は医薬品、例えば、本開示の化合物を活性成分として含有する錠剤の生産に使用することができる非活動性又は不活性な物質を意味する。賦形剤という用語には様々な物質が包含されていてもよく、これには、制限なしで、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、加圧/封入補助剤、クリーム剤若しくはローション剤、滑沢剤、非経口投与用溶液剤、咀嚼錠用材料、甘味剤若しくは香味剤、懸濁化剤/ゲル化剤、又は湿式造粒剤として使用される任意の物質が挙げられる。結合剤として、例えば、カルボマー、ポビドン、キサンタンガムなどが挙げられ、コーティングとして、例えば、酢酸フタル酸セルロース、エチルセルロース、ジェランガム、マルトデキストリン、腸溶コーティングなどが挙げられ、加圧/封入補助剤として、例えば、炭酸カルシウム、ブドウ糖、フルクトースdc(dc=「直接圧縮性」)、蜂蜜dc、ラクトース(無水物又は一水和物、場合によってアスパルテーム、セルロース、又は微結晶性セルロースと組み合わせる)、デンプンdc、スクロースなどが挙げられ、崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、デンプングリコール酸ナトリウムなどが挙げられ、クリーム剤又はローション剤として、例えば、マルトデキストリン、カラギーナンなどが挙げられ、滑沢剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウムなどが挙げられ咀嚼錠用材料として、例えば、ブドウ糖、フルクトースdc、ラクトース(一水和物、場合によってアスパルテーム又はセルロースと組み合わせる)などが挙げられ、懸濁化剤/ゲル化剤として、例えば、カラギーナン、デンプングリコール酸ナトリウム、キサンタンガムなどが挙げられ、甘味剤として、例えば、アスパルテーム、ブドウ糖、フルクトースdc、ソルビトール、スクロースdcなどが挙げられ、湿式造粒法薬剤として、例えば、炭酸カルシウム、マルトデキストリン、微結晶性のセルロースなどが挙げられる。

【００４２】

「含む(comprising)」として本明細書に記載されている態様及び実施形態は、「からなる」及び「から本質的になる」の実施形態を含むと理解されている。

【００４３】

組成物が列挙された構成成分「から本質的になる」と記載されている場合、組成物は明示的に列挙された構成成分を含有し、処置を受けている疾患又は状態に実質的に影響を与えない他の構成成分、例えば、微量の不純物を含有してもよい。しかし、組成物は、明示的に列挙されたような構成成分以外の、処置を受けている疾患若しくは状態に実質的に影響を与える任意の他の構成成分を含有しないか、又は組成物が処置を受けている疾患若しくは状態に実質的に影響を与える、列挙されたもの以外の余分な構成成分を含有する場合には、組成物は処置を受けている疾患又は状態に実質的に影響を与えるような余分な構成成分を十分な濃度若しくは量で含有しない。方法が列挙されたステップ「から本質的なる」と記載されている場合、本方法は列挙されたステップを含有し、処置を受けている疾患又は状態に実質的に影響を与えない他のステップを含有してもよいが、本方法は、明示的に列挙されたステップ以外の、処置を受けている疾患又は状態に実質的に影響を与える任意の他のステップを含有しない。

【００４４】

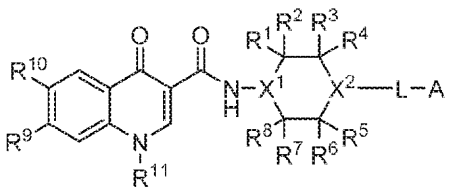
ある部分が「少なくとも1個の」置換基で置換されていると示されている場合、これはぴったり1個の置換基の開示も包含する。

【００４５】

化合物

一態様では、式(I)の化合物:

【００４６】
【化１】

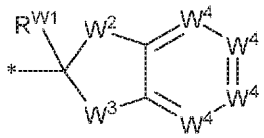


(I)

又はその塩が提供される
[式中、
$X^1$はN又は$CR^{X1}$であり、
$X^2$はN又は$CR^{X2}$であり、
存在する場合、$R^{X1}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、
存在する場合、$R^{X2}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、
$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$は、互いに独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択されるか、
又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの別の1つが一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成するか、
又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$からなる群から選択される2個のジェミナル置換基が一緒になって、オキソ基を形成するか、
又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに存在する場合$R^{X1}$が、一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成し、
$R^9$及び$R^{10}$は、互いに独立して、水素、ハロゲン、$NO_2$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-C(O)NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2O$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-S(O)_2O$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-S(O)_2N$($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、$-S(O)_2N$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-S(O)_2NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-OS(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-OS(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-N(H)S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-N(H)S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル);

からなる群から選択され、$R^{B-a}$及び$R^{B-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
$R^{11}$は、1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている$C_3$～$C_{10}$シクロアルキル及び1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている3～10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
$R^{12}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{C-a}R^{C-b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)$NR^{C-a}R^{C-b}$、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$$NH_2$、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-S(O)$_2$N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-S(O)$_2$$NR^{C-a}R^{C-b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-OS(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)S(O)$_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル);
からなる群から選択され、$R^{C-a}$及び$R^{C-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
Lは、@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーであり、
@は$X^2$への結合点を表し、#はAへの結合点を表し、
@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#のそれぞれの$C_1$～$C_6$アルキレン部分は、1～12個の$R^{13}$で場合により置換されており、
$R^N$は、各出現において独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、及び$C_1$～$C_6$ハロアルキルからなる群から選択され、
$R^{13}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{L-a}R^{L-b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)$NR^{L-a}R^{L-b}$、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2$O($C_1$～$C_6$アルキル)、-S(O)$_2$O

(C1～C6ハロアルキル)、-S(O)2NH2、-S(O)2NH(C1～C6アルキル)、-S(O)2NH(C1～C6ハロアルキル)、-S(O)2N(C1～C6アルキル)2、-S(O)2N(C1～C6ハロアルキル)2、-S(O)2NRL-aRL-b、-OC(O)H、-OC(O)(C1～C6アルキル)、-OC(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(H)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)H、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)H、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-OS(O)2(C1～C6アルキル)、-OS(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、及び-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル);
からなる群から選択され、RL-a及びRL-bは、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
Aは、
式(A-1)の置換基
【００４７】
【化２】



(A-1)

(W2は、-C(RW2-1RW2-2)-、-N(RW2-2)-、-C(RW2-1RW2-1)N(RW2-2)-、-N(RW2-1)C(RW2-1RW2-2)-、-C(RW2-1)=N-、-N=C(RW2-1)-、-O-、-C(RW2-1RW2-1)O-、-OC(RW2-1RW2-2)-、-S-、-C(RW2-1RW2-1)S-、-SC(RW2-1RW2-2)-、-C(RW2-1RW2-1)C(RW2-1RW2-2)-、及び-CRW2-1=CRW2-1-、
からなる群から選択され、RW2-1はH又はRAであり、RW2-2はH又はRAであり、
W3は、-C(RW3-1RW3-2)-、-N(RW3-2)-、-C(RW3-1RW3-1)N(RW3-2)-、-N(RW3-1)C(RW3-1RW3-2)-、-C(RW3-1)=N-、-N=C(RW3-1)-、-O-、-C(RW3-1RW3-1)O-、-OC(RW3-1RW3-2)-、-S-、-C(RW3-1RW3-1)S-、-SC(RW3-1RW3-2)-、-C(RW3-1RW3-1)C(RW3-1RW3-2)-、及び-CRW3-1=CRW3-1-、
からなる群から選択され、RW3-1はH又はRAであり、RW3-2はH又はRAであり、
W4は、各出現において独立して、CRW4又はNであり、RW4はH又はRAであり、
RW1は水素若しくはRAであるか、又はRW1及びRW2-2は一緒になって、RW1を有する炭素原子とRW2-2を有する原子との間で二重結合を形成するか、若しくはRW1及びRW3-2は一緒になって、RW1を有する炭素原子とRW3-2を有する原子との間で二重結合を形成する)、
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個のRA置換基で場合により置換されているC6～C14アリール、及び
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個のRA置換基で場合により置換されている5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、
RAは、各出現において独立して、ハロゲン、NO2、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C1～C6ハロアルキル、-OH、-O(C1～C6アルキル)、-O(C1～C6ハロアルキル)、-SH、-S(C1～C6アルキル)、-S(C1～C6ハロアルキル)、-NH2、-NH(C1～C6アルキル)、-NH(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)2、-N(C1～C6ハロアルキル)2、-NRA-aRA-b、-CN、-C(O)OH、-C(O)O(C1～C6アルキル)、-C(O)O(C1～C6ハロアルキル)、-C(O)NH2、-C(O)NH(C1～C6アルキル)、-C(O)NH(C1～C6ハロアルキル)、-C(O)N(C1～C6アルキル)2、-C(O)N(C1～C6ハロアル

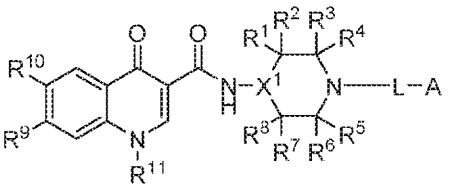
キル)$_2$、-C(O)NR$^{A-a}$R$^{A-b}$、-S(O)$_2$OH、-S(O)$_2$O(C$_1$～C$_6$アルキル)、-S(O)$_2$O(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$NH$_2$、-S(O)$_2$NH(C$_1$～C$_6$アルキル)、-S(O)$_2$NH(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-S(O)$_2$N(C$_1$～C$_6$アルキル)$_2$、-S(O)$_2$N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)$_2$、-S(O)$_2$NR$^{A-a}$R$^{A-b}$、-OC(O)H、-OC(O)(C$_1$～C$_6$アルキル)、-OC(O)(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)(C$_1$～C$_6$アルキル)、-N(H)C(O)(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(C$_1$～C$_6$アルキル)C(O)H、-N(C$_1$～C$_6$アルキル)C(O)(C$_1$～C$_6$アルキル)、-N(C$_1$～C$_6$アルキル)C(O)(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)C(O)H、-N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)C(O)(C$_1$～C$_6$アルキル)、-N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)C(O)(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-OS(O)$_2$(C$_1$～C$_6$アルキル)、-OS(O)$_2$(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(H)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$アルキル)、-N(H)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(C$_1$～C$_6$アルキル)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$アルキル)、-N(C$_1$～C$_6$アルキル)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)、-N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$アルキル)、及び-N(C$_1$～C$_6$ハロアルキル)S(O)$_2$(C$_1$～C$_6$ハロアルキル);
からなる群から選択され、R$^{A-a}$及びR$^{A-b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
ただし、X$^2$がNである場合、Lは@-C$_1$～C$_6$アルキレン-#、@-NR$^N$-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-#、@-NR$^N$-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-O-#、及び@-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【００４８】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(II)の化合物:

【００４９】

【化３】



(II),

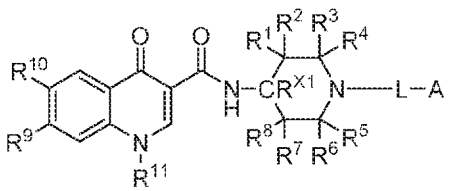
又はその塩である
[式中、R$^1$、R$^2$、R$^3$、R$^4$、R$^5$、R$^6$、R$^7$、R$^8$、R$^9$、R$^{10}$、R$^{11}$、X$^1$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りであり、ただし、Lは、@-C$_1$～C$_6$アルキレン-#、@-NR$^N$-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-#、@-NR$^N$-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-O-#、及び@-(C$_1$～C$_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【００５０】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(III)の化合物:

【００５１】

【化４】



(III),

又はその塩である
[式中、R$^1$、R$^2$、R$^3$、R$^4$、R$^5$、R$^6$、R$^7$、R$^8$、R$^9$、R$^{10}$、R$^{11}$、R$^{X1}$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りであり、ただし、Lは、@-C$_1$～C$_6$アルキレン-#

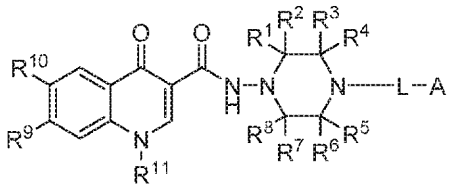
、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【００５２】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(IV)の化合物:

【００５３】

【化５】



(IV),

又はその塩である

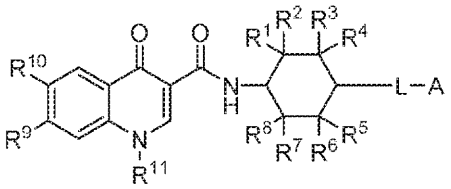
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは式(I)の化合物で定義されている通りであり、ただし、Lは、@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【００５４】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(V)の化合物:

【００５５】

【化６】



(V),

又はその塩である

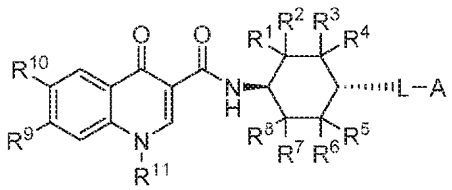
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りである]。

【００５６】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(V)の化合物:

【００５７】

【化７】



(VI),

又はその塩である

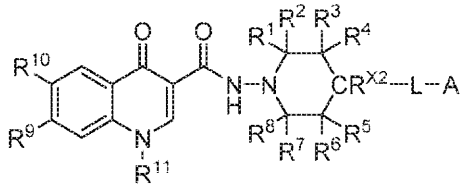
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りである]。

【００５８】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(VII)の化合物:

【００５９】

【化８】



(VII),

又はその塩である

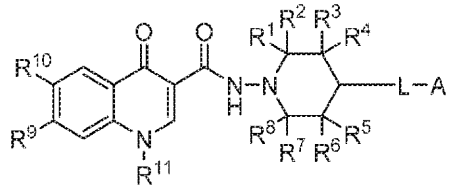
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、$R^{X2}$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りである]。

【００６０】

一部の実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(VIII)の化合物:

【００６１】

【化９】



(VIII),

又はその塩である

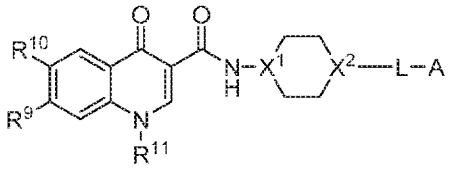
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、式(I)の化合物で定義されている通りである]。

【００６２】

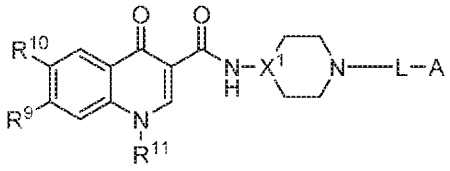
式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、及び(VIII)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$はそれぞれ水素である。このような実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(IX)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(II)の化合物又はその塩は、式(X)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(III)の化合物又はその塩は、式(XI)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IV)の化合物又はその塩は、式(XII)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(V)の化合物又はその塩は、式(XIII)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VI)の化合物又はその塩は、式(XIV)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VII)の化合物又はその塩は、式(XV)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VIII)の化合物又はその塩は、式(XVI)の化合物又はその塩である。

【００６３】

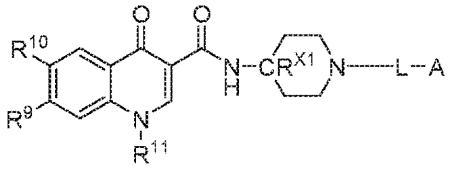
【化１０】



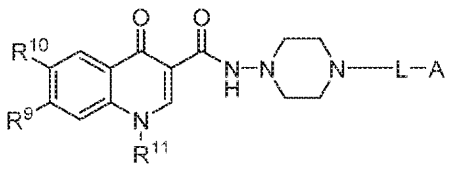
(IX)



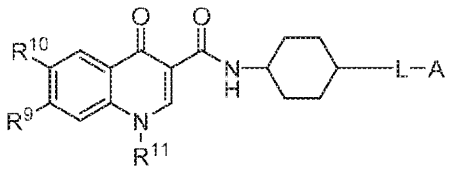
(X)



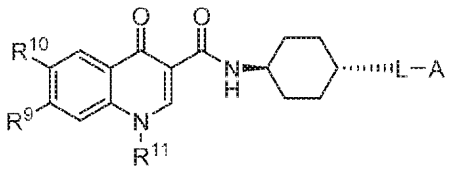
(XI)



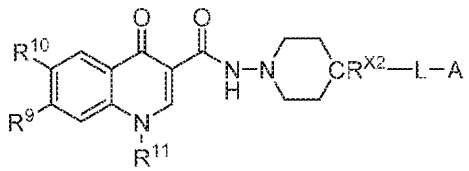
(XII)



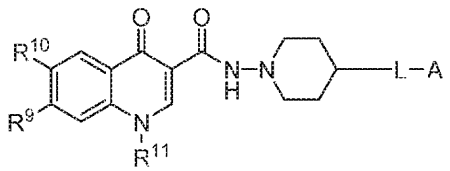
(XIII)



(XIV)



(XV)



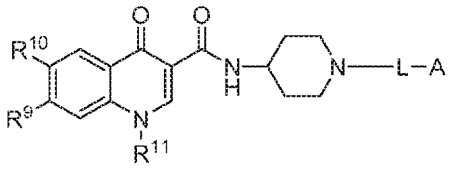
(XVI)

【００６４】

式(XI)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、式(XI)の化合物又はその塩は、式(XV)の化合物:

【００６５】

【化１１】



(XVII)

又はその塩である

[式中、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、式(XI)の化合物で定義されている通りである]。

【００６６】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、及び(XV)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、$R^{11}$はからなる群から選択され、$R^{11}$は1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている$C_3$～$C_{10}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は非置換の$C_3$～$C_{10}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は1～17個の$R^{12}$置換基で置換されている$C_3$～$C_{10}$シクロアルキルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルからなる群から選択され、このシクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルのそれぞれは1～4個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている。一部の実施形態では、$R^{11}$は、1～4個の$R^{12}$置換基で場合により置換されているシクロプロピ

ルである。一部の実施形態では、$R^{11}$はシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は1～4個の$R^{12}$置換基で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は-$NH_2$で置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は1-アミノシクロプロパ-1-イルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は-CH=$CH_2$で場合により置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は2-ビニルシクロプロパ-1-イルである。一部の実施形態では、$R^{11}$はハロゲン置換基で場合により置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$はフルオロ置換基で場合により置換されているシクロプロピルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は2-フルオロシクロプロパ-1-イルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は1～4個の$R^{12}$置換基で場合により置換されているシクロブチルである。一部の実施形態では、$R^{11}$は1～4個の$R^{12}$置換基で場合により置換されているシクロペンチルである。

【００６７】

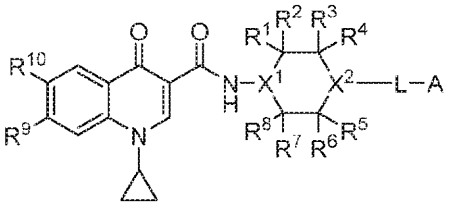
式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、及び(XV)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、$R^{11}$はからなる群から選択され、$R^{11}$は1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている3～10員ヘテロシクロアルキルである。

【００６８】

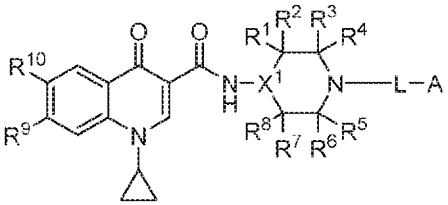
式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、及び(XVII)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、$R^{11}$はシクロプロピルである。このような実施形態では、式(I)の化合物又はその塩は、式(I-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(III)の化合物は、式(III-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IV)の化合物又はその塩は、式(IV-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(V)の化合物又はその塩は、式(V-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VI)の化合物又はその塩は、式(VI-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VII)の化合物又はその塩は、式(VII-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VIII)の化合物又はその塩は、式(VIII-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IX)の化合物又はその塩は、式(IX-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(X)の化合物又はその塩は、式(X-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XI)の化合物又はその塩は、式(XI-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XII)の化合物又はその塩は、式(XII-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIII)の化合物又はその塩は、式(XIII-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIV)の化合物又はその塩は、式(XIV-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XV)の化合物又はその塩は、式(XV-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVI)の化合物又はその塩は、式(XVI-1)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVII)の化合物又はその塩は、式(XVII-1)の化合物又はその塩である。

【００６９】

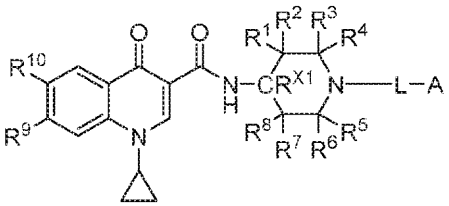
【化１２】



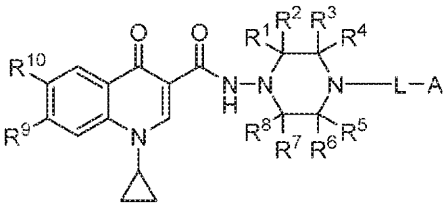
(I-1)



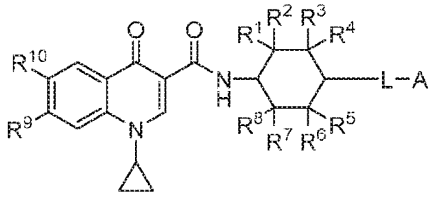
(II-1)



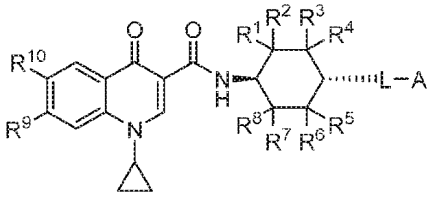
(III-1)



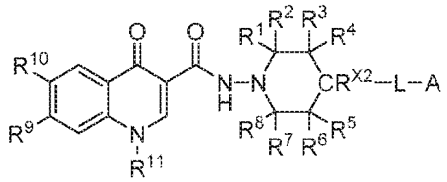
(IV-1)



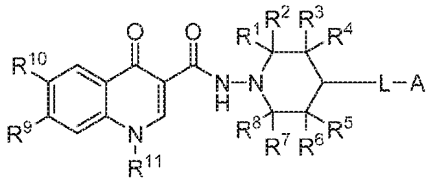
(V-1)



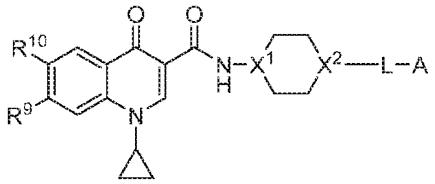
(VI-1)



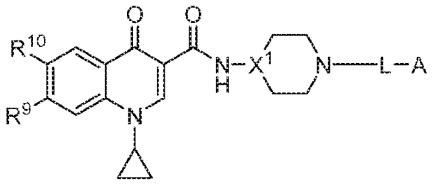
(VII-1)



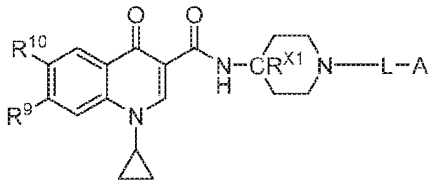
(VIII-1)



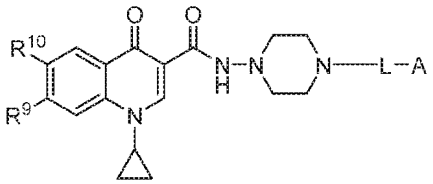
(IX-1)



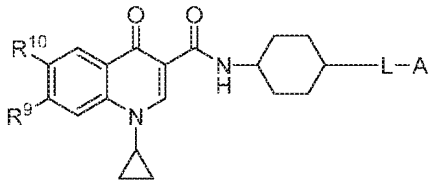
(X-1)



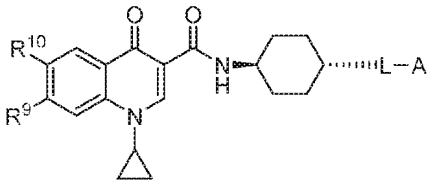
(XI-1)



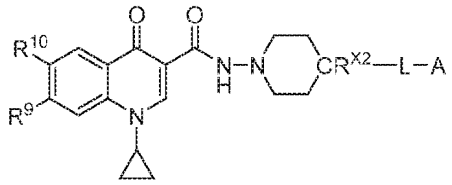
(XII-1)



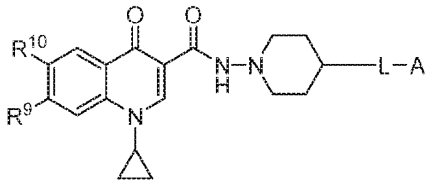
(XIII-1)



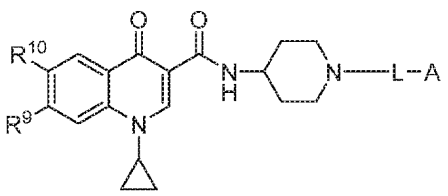
(XIV-1)



(XV-1)



(XVI-1)



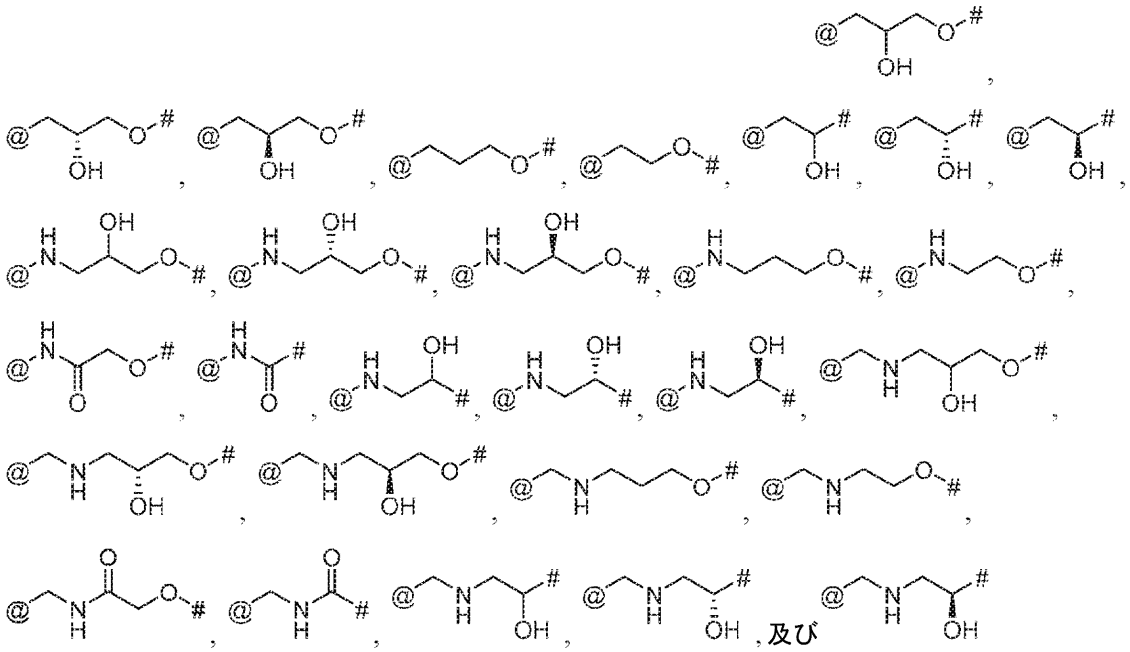
(XVII-1)

【００７０】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、及び(XVII-1)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Lは、

【００７１】

【化１３】



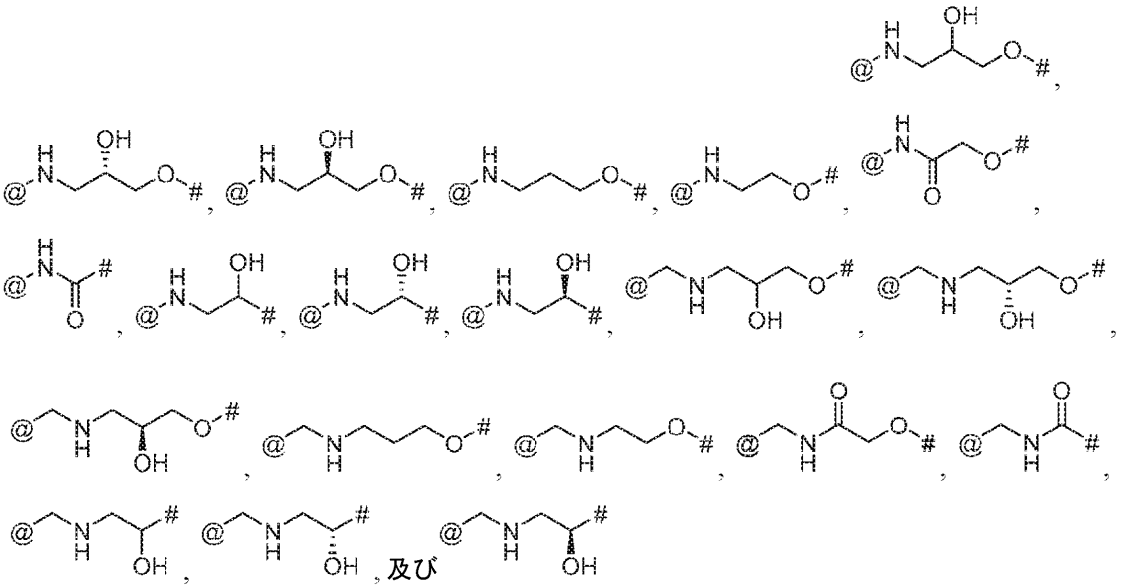

からなる群から選択され、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。

【００７２】

式(I)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(I-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、及び(XVI-1)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Lは、

【００７３】

【化１４】



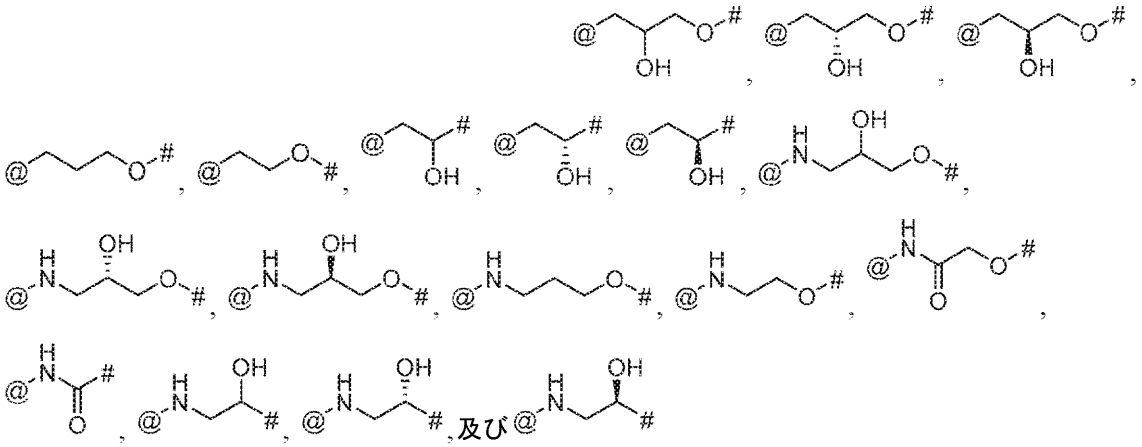
からなる群から選択され、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。

【００７４】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、及び(XVII-1)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Lは、

【００７５】

【化１５】



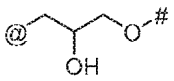
からなる群から選択され、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。

【００７６】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、及び(XVII-1)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Lは、

【００７７】

【化１６】

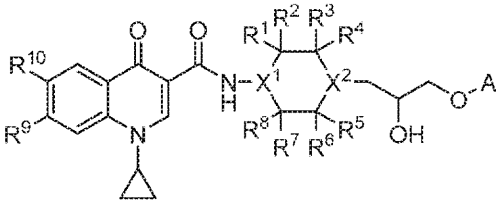


であり、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。このような実施形態では、式(I-1)の化合物又はその塩は、式(I-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(II-1)の化合物は、式(II-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(III-1)の化合物は、式(III-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IV-1)の化合物又はその塩は、式(IV-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(V-1)の化合物又はその塩は、式(V-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VI-1)の化合物又はその塩は、式(VI-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VII-1)の化合物又はその塩は、式(VII-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VIII-1)の化合物又はその塩は、式(VIII-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IX-1)の化合物又はその塩は、式(IX-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(X-1)の化合物又はその塩は、式(X-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XI-1)の化合物又はその塩は、式(XI-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XII-1)の化合物又はその塩は、式(XII-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIII-1)の化合物又はその塩は、式(XIII-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIV-1)の化合物又はその塩は、式(XIV-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XV-1)の化合物又はその塩は、式(XV-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVI-1)の化

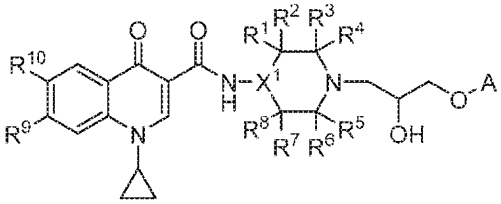
合物又はその塩は、式(XVI-2)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVII-1)の化合物又はその塩は、式(XVII-2)の化合物又はその塩である。

【００７８】

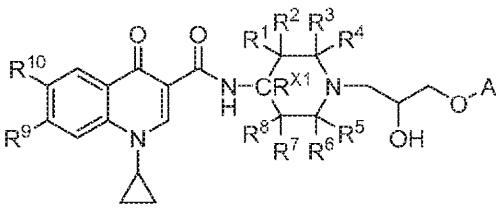
【化１７】



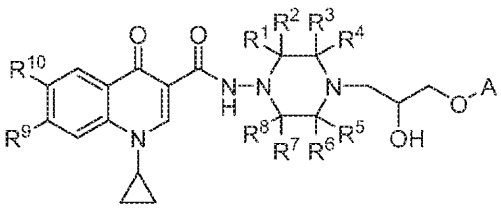
(I-2)



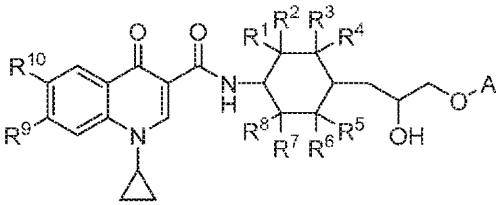
(II-2)



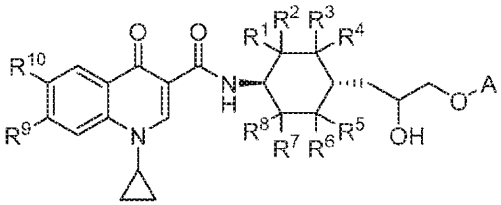
(III-2)



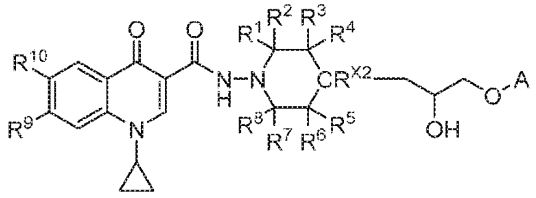
(IV-2)



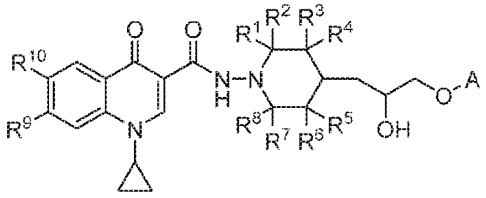
(V-2)



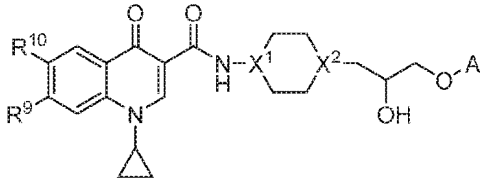
(VI-2)



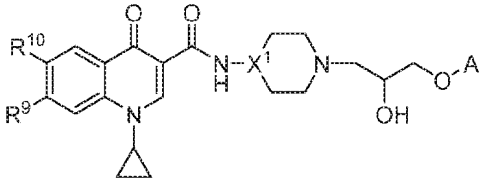
(VII-2)



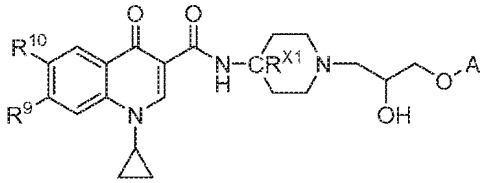
(VIII-2)



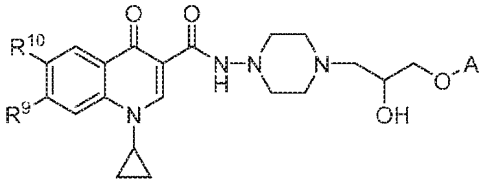
(IX-2)



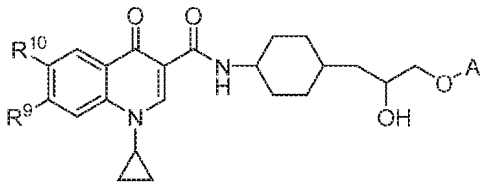
(X-2)



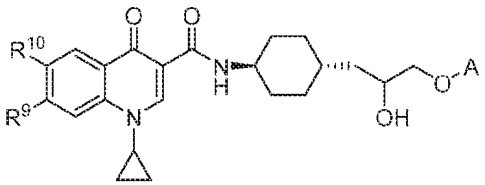
(XI-2)



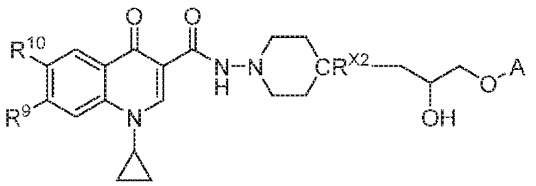
(XII-2)



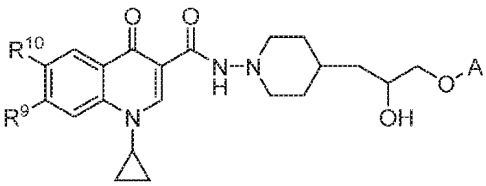
(XIII-2)



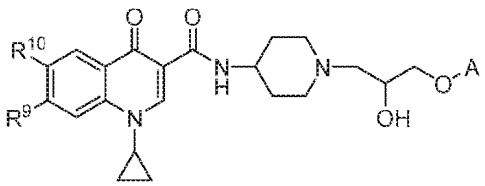
(XIV-2)



(XV-2)



(XVI-2)



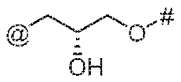
(XVII-2)

【００７９】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、及び(XVII-1)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Lは、

【００８０】

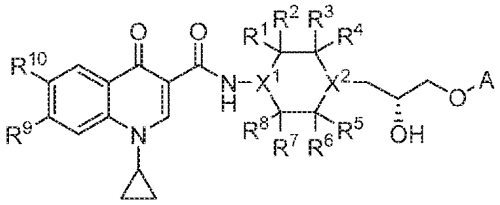
【化１８】



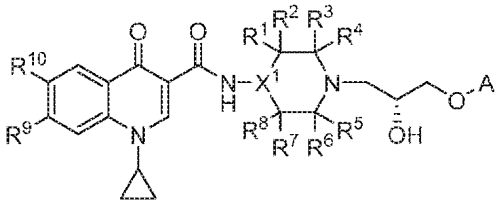
であり、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。このような実施形態では、式(I-1)の化合物又はその塩は、式(I-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(II-1)の化合物は、式(II-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(III-1)の化合物は、式(III-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IV-1)の化合物又はその塩は、式(IV-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(V-1)の化合物又はその塩は、式(V-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VI-1)の化合物又はその塩は、式(VI-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VII-1)の化合物又はその塩は、式(VII-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VIII-1)の化合物又はその塩は、式(VIII-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IX-1)の化合物又はその塩は、式(IX-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(X-1)の化合物又はその塩は、式(X-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XI-1)の化合物又はその塩は、式(XI-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XII-1)の化合物又はその塩は、式(XII-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIII-1)の化合物又はその塩は、式(XIII-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIV-1)の化合物又はその塩は、式(XIV-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XV-1)の化合物又はその塩は、式(XV-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVI-1)の化合物又はその塩は、式(XVI-3)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVII-1)の化合物又はその塩は、式(XVII-3)の化合物又はその塩である。

【００８１】

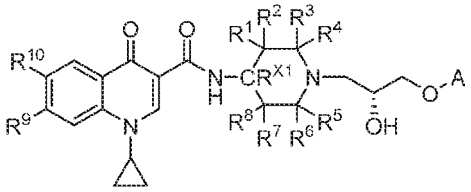
【化１９】



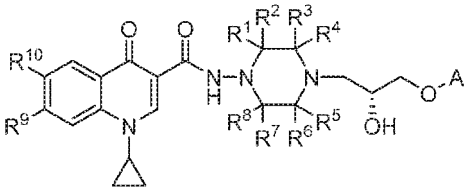
(I-3)



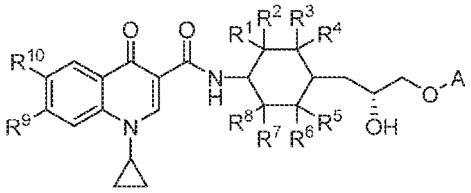
(II-3)



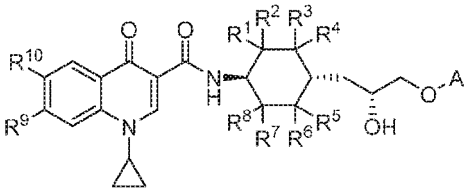
(III-3)



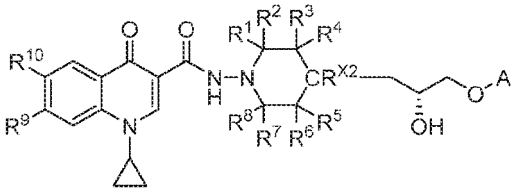
(IV-3)



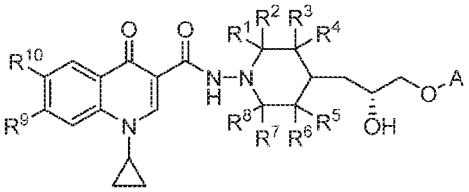
(V-3)



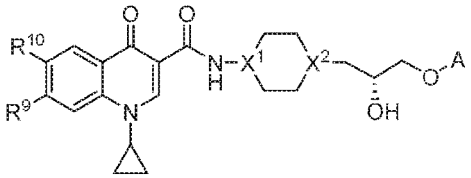
(VI-3)



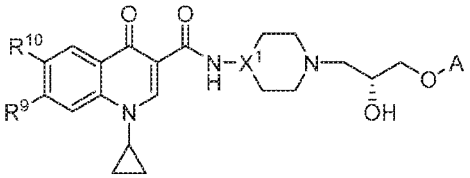
(VII-3)



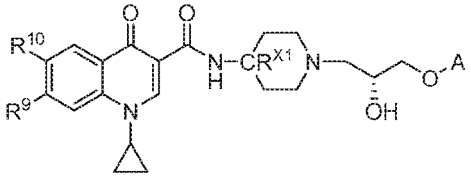
(VIII-3)



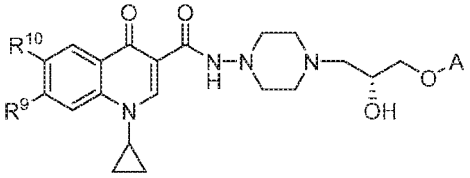
(IX-3)



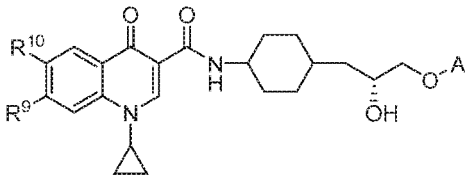
(X-3)



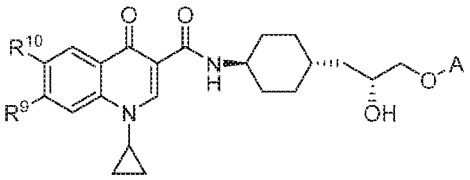
(XI-3)



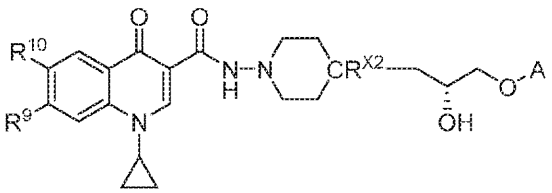
(XII-3)



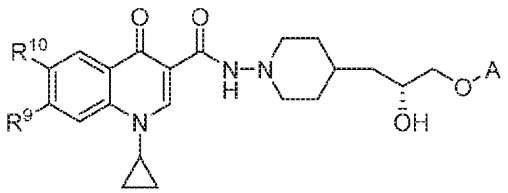
(XIII-3)



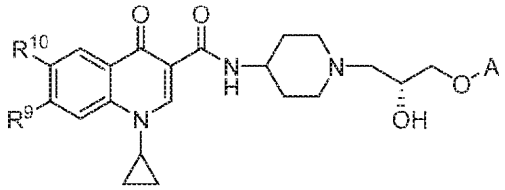
(XIV-3)



(XV-3)



(XVI-3)



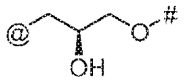
(XVII-3)

【００８２】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、及び(XVII-1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の一部の実施形態では、Lは、

【００８３】

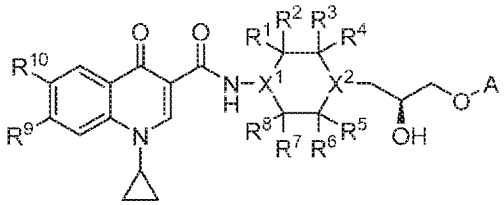
【化２０】



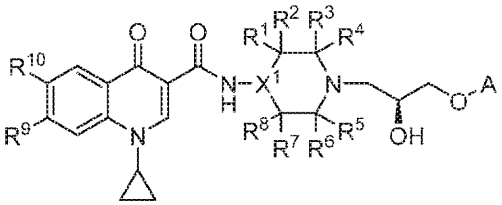
であり、#はAへの結合点を表し、@は分子の残りへの結合点を表す。このような実施形態では、式(I-1)の化合物又はその塩は、式(I-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(II-1)の化合物は、式(II-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(III-1)の化合物は、式(III-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IV-1)の化合物又はその塩は、式(IV-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(V-1)の化合物又はその塩は、式(V-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、(VI-1)の化合物又はその塩は、式(VI-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VII-1)の化合物又はその塩は、式(VII-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(VIII-1)の化合物又はその塩は、式(VIII-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(IX-1)の化合物又はその塩は、式(IX-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(X-1)の化合物又はその塩は、式(X-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XI-1)の化合物又はその塩は、式(XI-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XII-1)の化合物又はその塩は、式(XII-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIII-1)の化合物又はその塩は、式(XIII-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XIV-1)の化合物又はその塩は、式(XIV-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XV-1)の化合物又はその塩は、式(XV-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVI-1)の化合物又はその塩は、式(XVI-4)の化合物又はその塩である。このような実施形態では、式(XVII-1)の化合物又はその塩は、式(XVII-4)の化合物又はその塩である。

【００８４】

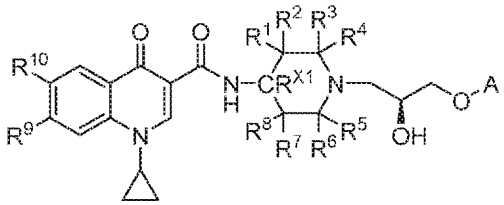
【化２１】



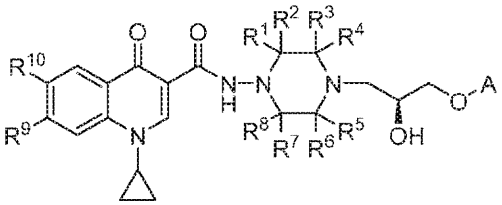
(I-4)



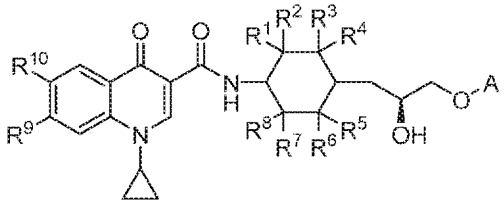
(II-4)



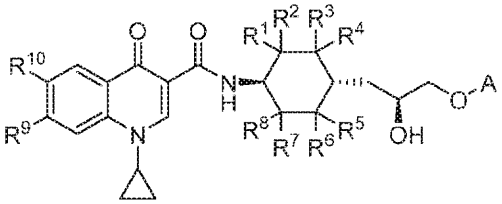
(III-4)



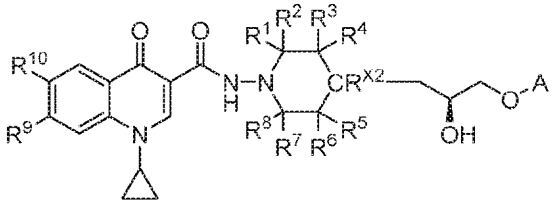
(IV-4)



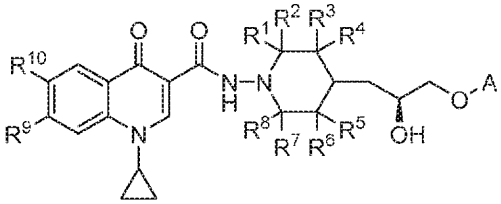
(V-4)



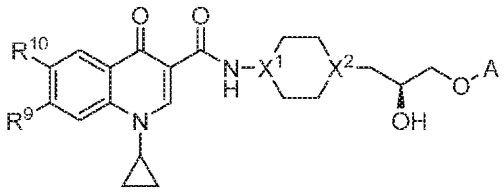
(VI-4)



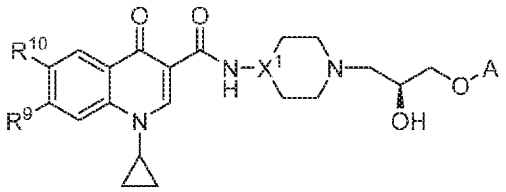
(VII-4)



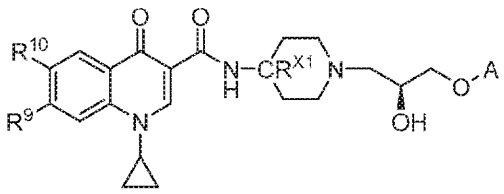
(VIII-4)



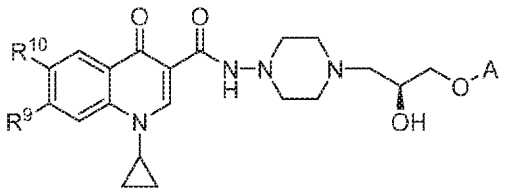
(IX-4)



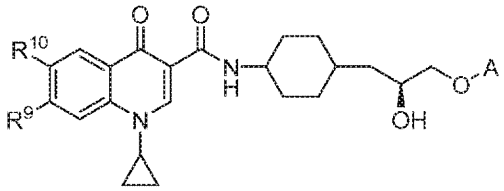
(X-4)



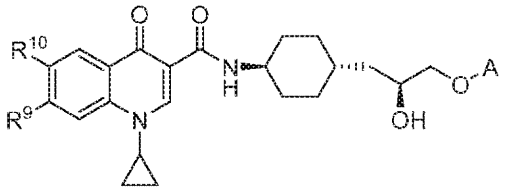
(XI-4)



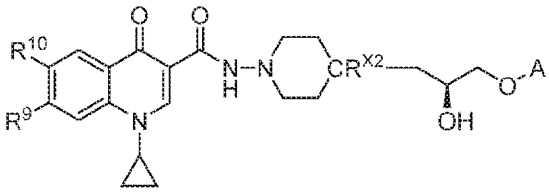
(XII-4)



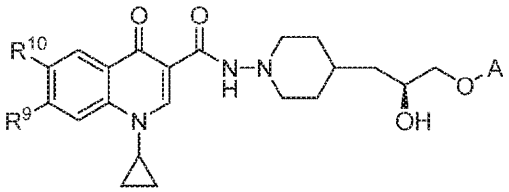
(XIII-4)



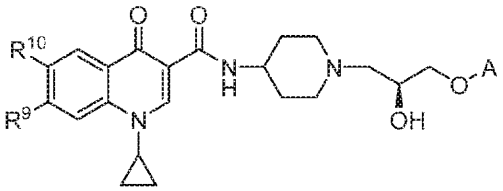
(XIV-4)



(XV-4)



(XVI-4)



(XVII-4)

【００８５】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、$R^9$及び$R^{10}$はそれぞれハロゲンである。一部の実施形態では、$R^9$は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードからなる群から選択される。一部の実施形態では、$R^9$はフルオロである。一部の実施形

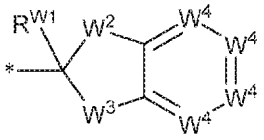
態では、$R^9$はクロロである。一部の実施形態では、$R^9$はブロモである。一部の実施形態では、$R^9$はヨードである。一部の実施形態では、$R^{10}$は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードからなる群から選択される。一部の実施形態では、$R^{10}$はフルオロである。一部の実施形態では、$R^{10}$はクロロである。一部の実施形態では、$R^{10}$はブロモである。一部の実施形態では、$R^{10}$はヨードである。一部の実施形態では、$R^9$及び$R^{10}$は、互いに独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードからなる群から選択される。一部の実施形態では、$R^9$はクロロであり、$R^{10}$はフルオロである。

【００８６】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Aは式(A-1)の置換基

【００８７】

【化２２】



(A-1)

であり、$W^2$は、-C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-N($R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)N($R^{W2-2}$)-、-N($R^{W2-1}$)C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}$)=N-、-N=C($R^{W2-1}$)-、-O-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)O-、-OC($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-S-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)S-、-SC($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、-C($R^{W2-1}R^{W2-1}$)C($R^{W2-1}R^{W2-2}$)-、及び-C$R^{W2-1}$=C$R^{W2-1}$-、からなる群から選択され、$R^{W2-1}$はH又は$R^A$であり、$R^{W2-2}$はH又は$R^A$であり、

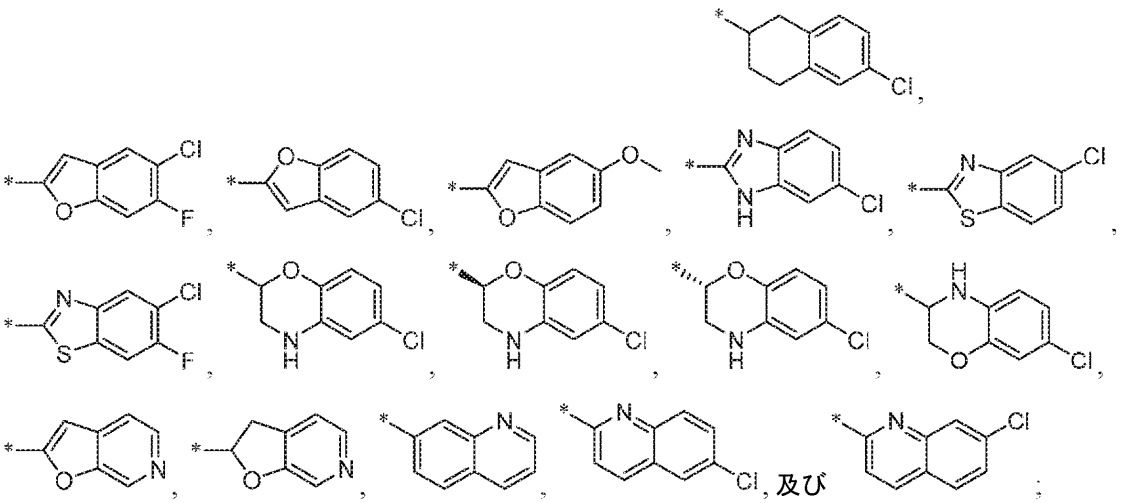
$W^3$は、-C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-N($R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)N($R^{W3-2}$)-、-N($R^{W3-1}$)C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}$)=N-、-N=C($R^{W3-1}$)-、-O-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)O-、-OC($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-S-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)S-、-SC($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、-C($R^{W3-1}R^{W3-1}$)C($R^{W3-1}R^{W3-2}$)-、及び-C$R^{W3-1}$=C$R^{W3-1}$-、からなる群から選択され、$R^{W3-1}$はH又は$R^A$であり、$R^{W3-2}$はH又は$R^A$であり、

$W^4$は、各出現において独立して、C$R^{W4}$又はNであり、$R^{W4}$はH又は$R^A$であり、

$R^{W1}$は水素若しくは$R^A$であるか、又は$R^{W1}$及び$R^{W2-2}$は一緒になって、$R^{W1}$を有する炭素原子と$R^{W2-2}$を有する原子との間で二重結合を形成するか、若しくは$R^{W1}$及び$R^{W3-2}$は一緒になって、$R^{W1}$を有する炭素原子と$R^{W3-2}$を有する原子との間で二重結合を形成する。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００８８】

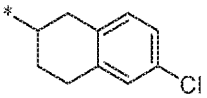
【化２３】



からなる群から選択され、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００８９】

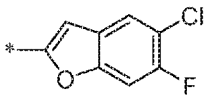
【化２４】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９０】

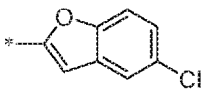
【化２５】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９１】

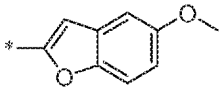
【化２６】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９２】

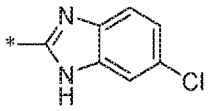
【化２７】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９３】

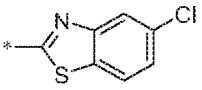
【化２８】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９４】

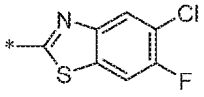
【化２９】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９５】

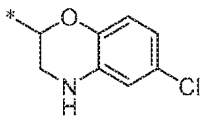
【化３０】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９６】

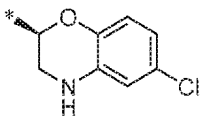
【化３１】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９７】

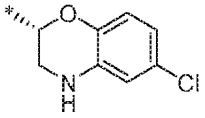
【化３２】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９８】

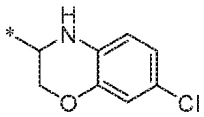
【化３３】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【００９９】

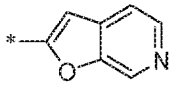
【化３４】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【０１００】

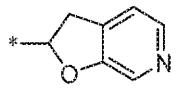
【化３５】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【０１０１】

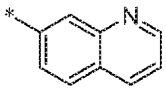
【化３６】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【０１０２】

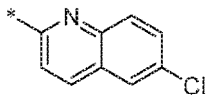
【化３７】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【０１０３】

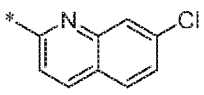
【化３８】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-1)は、

【０１０４】

【化３９】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。

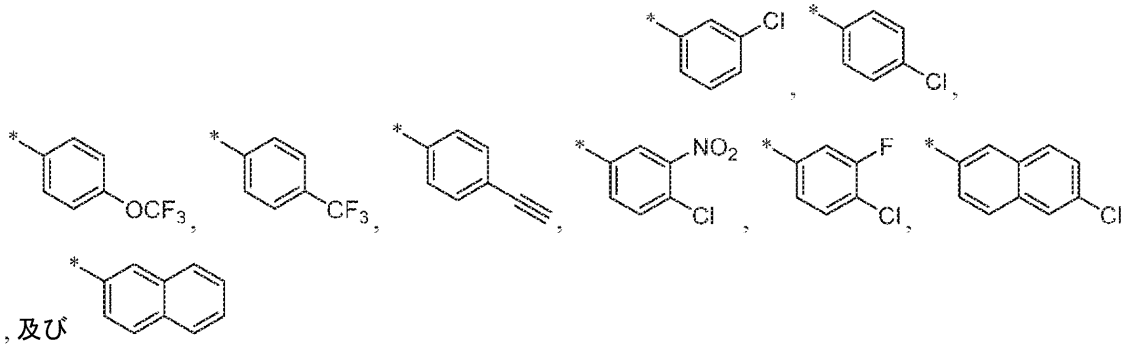
【０１０５】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Aは、1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個の$R^A$置換基で場合により置換されている$C_6$～$C_{14}$アリールである。一部の実施形態では、Aは、1、2、3、4、又は5個の$R^A$置換基で場合により置換されているフェニルである。一部の実施形態では、Aは、2個の$R^A$置換基で置換されているフェニルである。一部の実施形態では、Aは、2個の$R^A$置換基で置換されているフェニルであり、$R^A$は、各出現において独立して、ハロゲンである。実施形態では、Aは2個の$R^A$置

換基で置換されているフェニルであり、$R^A$は、各出現において独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードからなる群から選択される。一部の実施形態では、Aは2個の$R^A$置換基で置換されているフェニルであり、一方の$R^A$はフルオロであり、他方の$R^A$はクロロである。一部の実施形態では、Aは1-クロロ-2-フルオロ-ベンズ-4-イルである。一部の実施形態では、Aは、

【０１０６】

【化４０】

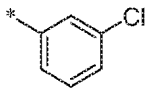


, 及び

からなる群から選択され、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１０７】

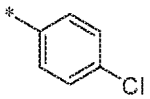
【化４１】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１０８】

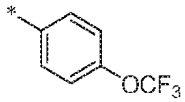
【化４２】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１０９】

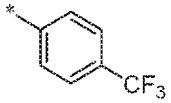
【化４３】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１０】

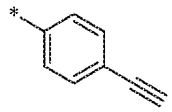
【化４４】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１１】

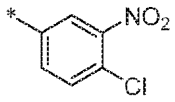
【化４５】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１２】

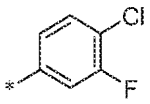
【化４６】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１３】

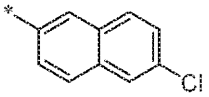
【化４７】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１４】

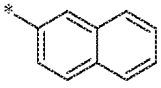
【化４８】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１１５】

【化４９】



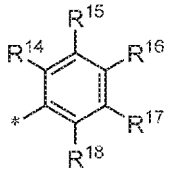
であり、*は分子の残りへの結合点を表す。

【０１１６】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、Aは(A-2)

【０１１７】

【化５０】

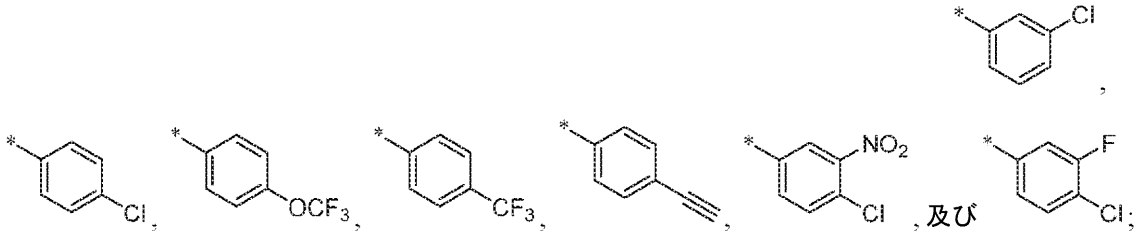


(A-2)

であり、*は分子の残りへの結合点を表し、R14、R15、R16、R17、及びR18のそれぞれは、互いに独立して、水素又はRAである。一部の実施形態では、R14、R15、R16、R17、及びR18のそれぞれは、互いに独立して、水素又はハロゲンである。一部の実施形態では、R14は水素であり、R15はハロゲンであり、R16はハロゲンであり、R17は水素であり、R18は水素である。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１１８】

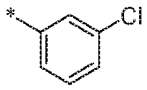
【化５１】



からなる群から選択され、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１１９】

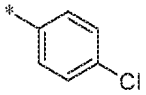
【化５２】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２０】

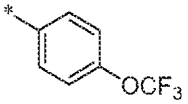
【化５３】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２１】

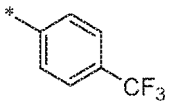
【化５４】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２２】

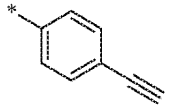
【化５５】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２３】

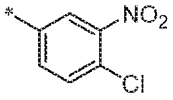
【化５６】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２４】

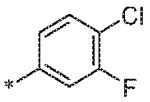
【化５７】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、(A-2)は、

【０１２５】

【化５８】



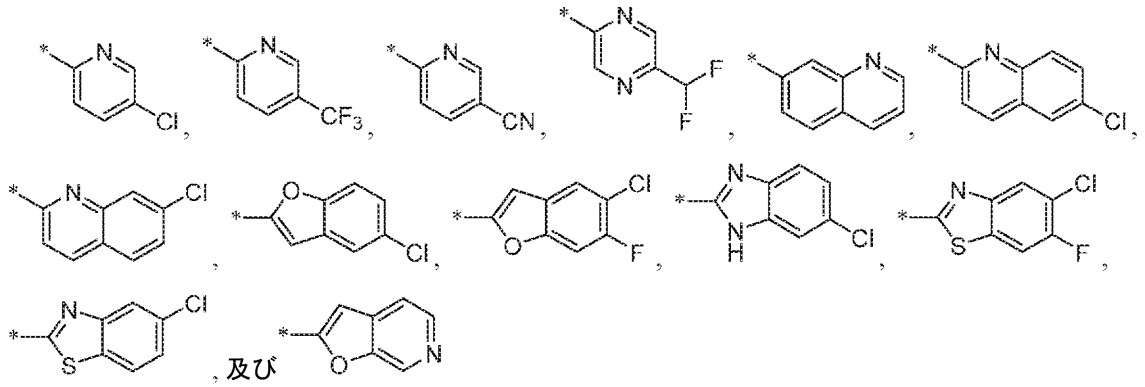
であり、*は分子の残りへの結合点を表す。

【０１２６】

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)の化合物又はその塩の一部の実施形態では、5～14員ヘテロアリールは1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個の$R^A$置換基で場合により置換されている。一部の実施形態では、Aは1、2、3、4、又は5個の$R^A$置換基で場合により置換されているピリジルである。一部の実施形態では、Aは1、2、3、4、又は5個の$R^A$置換基で場合により置換されているピラジニルである。一部の実施形態では、Aは1、2、3、4、又は5個の$R^A$置換基で場合により置換されているキノリニルである。一部の実施形態では、Aは、

【０１２７】

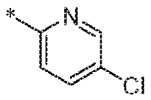
【化５９】



からなる群から選択され、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１２８】

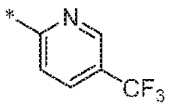
【化６０】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１２９】

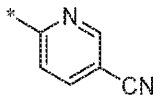
【化６１】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１３０】

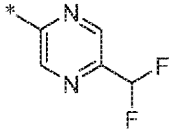
【化６２】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１３１】

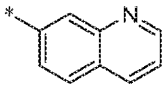
【化６３】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１３２】

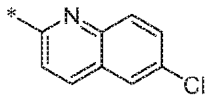
【化６４】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Aは、

【０１３３】

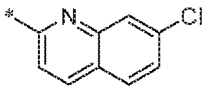
【化６５】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３４】

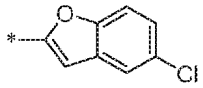
【化６６】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３５】

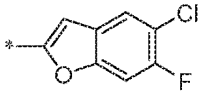
【化６７】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３６】

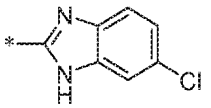
【化６８】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３７】

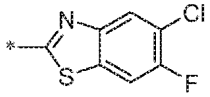
【化６９】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３８】

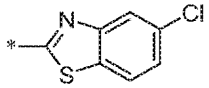
【化７０】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１３９】

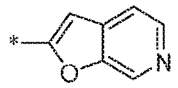
【化７１】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。一部の実施形態では、Ａは、

【０１４０】

【化７２】



であり、*は分子の残りへの結合点を表す。

【０１４１】

本明細書の記載において、ある部分のすべての記載、変化形、実施形態又は態様は、記載のありとあらゆる組合せが具体的に及び個々に列挙されているかのように、他の部分のすべての記載、変化形、実施形態又は態様と組み合わせることができることを理解されたい。例えば、式(I)のAに関して本明細書に提供されているすべての記載、変化形、実施形態又は態様は、ありとあらゆる組合せが具体的に及び個々に列挙されているかのように、$X^1$、$X^2$、L、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、及び$R^{11}$のすべての記載、変化形、実施形態又は態様と組み合わせることができる。式(I)のすべての記載、変化形、実施形態又は態様は、ありとあらゆる記載、変化形、実施形態又は態様がすべての式に対して別々に及び個々に列挙されているかのように、必要に応じて、本明細書で詳述された他の式に同等に適用され、同等に記載されることもまた理解されたい。例えば、式(I)のすべての記載、変化形、実施形態又は態様は、ありとあらゆる記載、変化形、実施形態又は態様がすべての式に対して別々に及び個々に列挙されているかのように、必要に応じて、本明細書で詳述された式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(I-1)、(II-1)、(III-1)、(IV-1)、(V-1)、(VI-1)、(VII-1)、(VIII-1)、(IX-1)、(X-1)、(XI-1)、(XII-1)、(XIII-1)、(XIV-1)、(XV-1)、(XVI-1)、(XVII-1)、(I-2)、(II-2)、(III-2)、(IV-2)、(V-2)、(VI-2)、(VII-2)、(VIII-2)、(IX-2)、(X-2)、(XI-2)、(XII-2)、(XIII-2)、(XIV-2)、(XV-2)、(XVI-2)、(XVII-2)、(I-3)、(II-3)、(III-3)、(IV-3)、(V-3)、(VI-3)、(VII-3)、(VIII-3)、(IX-3)、(X-3)、(XI-3)、(XII-3)、(XIII-3)、(XIV-3)、(XV-3)、(XVI-3)、(XVII-3)、(I-4)、(II-4)、(III-4)、(IV-4)、(V-4)、(VI-4)、(VII-4)、(VIII-4)、(IX-4)、(X-4)、(XI-4)、(XII-4)、(XIII-4)(XIV-4)、(XV-4)、(XVI-4)、及び(XVII-4)のいずれかに同等に適用され、同等に記載される。

【０１４２】

本明細書で言及された化合物の塩、例えば、薬学的に許容される塩及び農業上許容される塩もまた提供される。本開示はまた、記載されている化合物の任意のエナンチオマー形態又はジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体又は他の形態を含めた、任意又はすべての立体化学的形態を含む。よって、特定の立体化学的形態、例えば、特定のエナンチオマー形態又はジアステレオマー形態が所与の化合物に対して示されている場合、任意のエナンチオマー形態又はジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体又は同じ化合物のいずれかの他の形態を含めた、任意又はすべての立体化学的形態が本明細書に記載されており、本発明により包含されることを理解されたい。

【０１４３】

本明細書で詳述された化合物は、一態様では精製された形態であってよく、精製された形態で化合物を含む組成物は本明細書で詳述されている。本明細書で詳述された化合物又はその塩を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。一部の実施形態では、本明細書で詳述された化合物又はその塩を含有する組成物は実質的に純粋な形態である。特に述べられていない限り、「実質的に純粋」とは、35％以下の不純物を含有する組成物を意図し、この不純物とは、組成物又はその塩の大部分を構成する化合物以外の化合物を意味する。一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物又はその塩の組成物であって、25％、20％、15％、10％、又は5％以下の不純物を含有する組成物が提供される。一部の実施形態では、実質的に純粋な化合物又はその塩の組成物であって、3％、2％、1％、又は0.5％以下の不純物を含有する組成物が提供される。

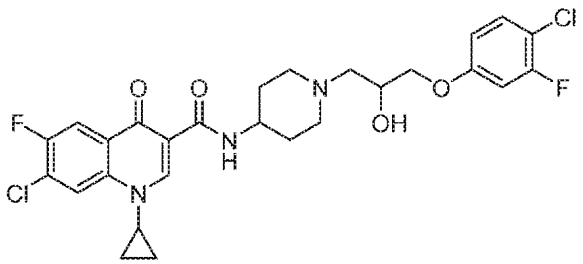
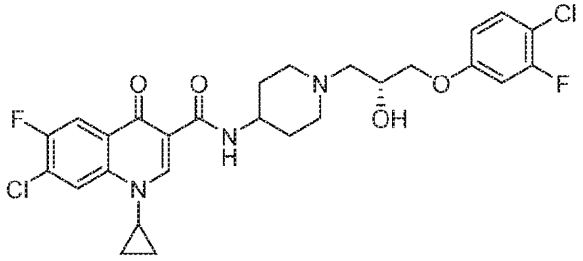
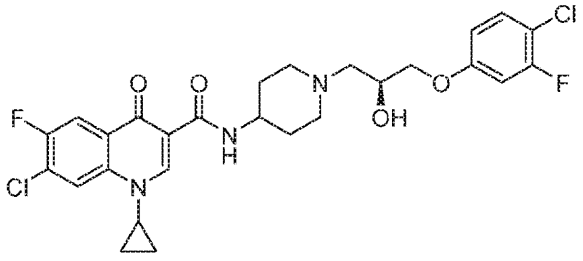
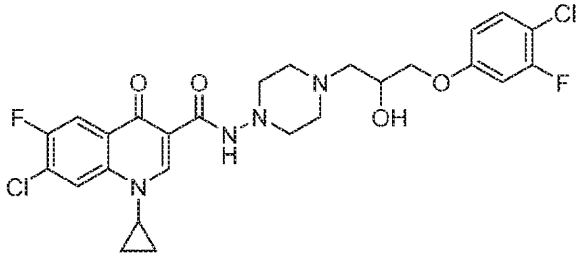
【０１４４】

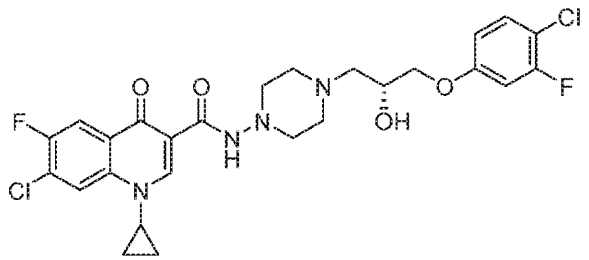
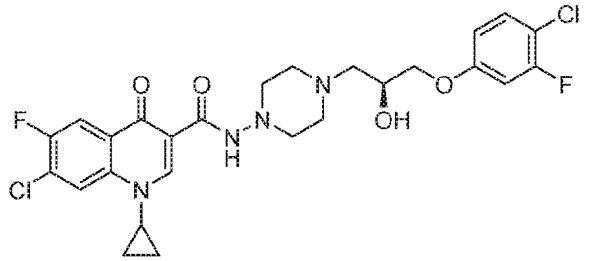
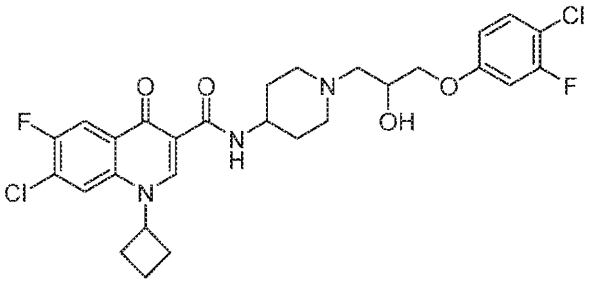
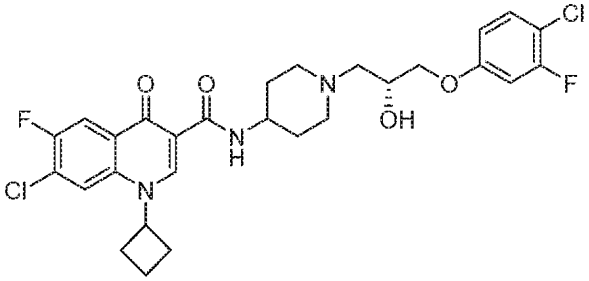
一部の実施形態では、表1の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、プロドラッグ若しくは塩から選択される化合物が提供される。表1に記載されているある化合物は特定の立体異性体及び/又は非立体化学的形態として提示されているが、任意のエナンチオマー形態又はジアステレオマー形態、及び任意の互変異性体又は表1の化合物のいずれかの他の形態を含めた、任意又はすべての立体化学的形態が本明細書に記載されていることを理解されたい。

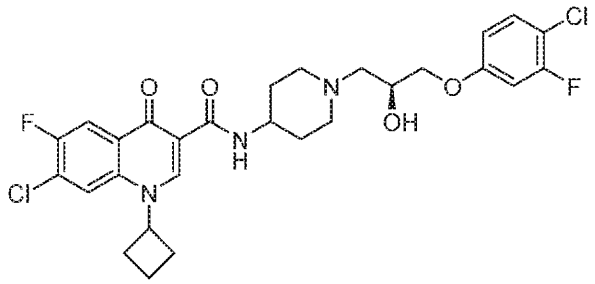
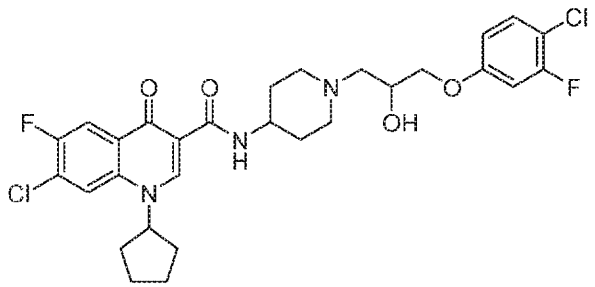
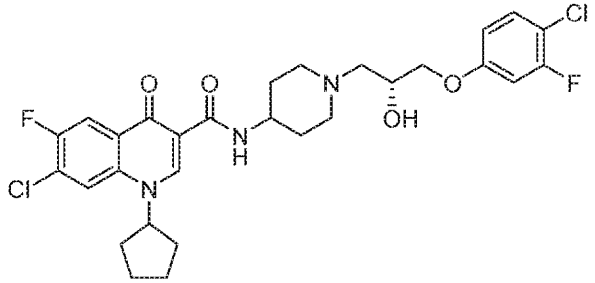
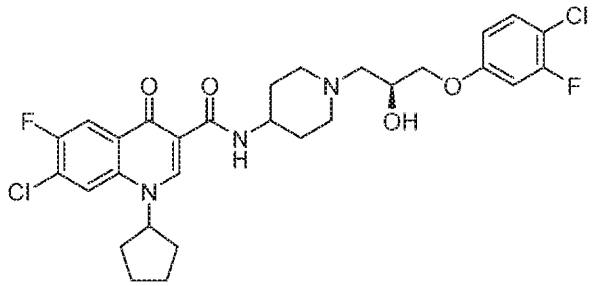
【０１４５】

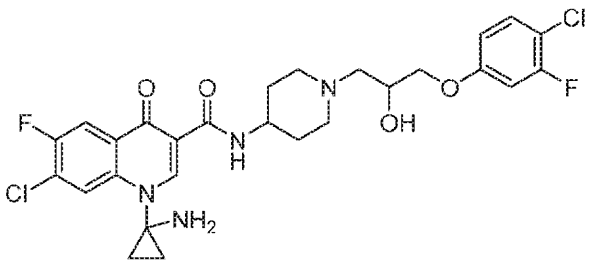
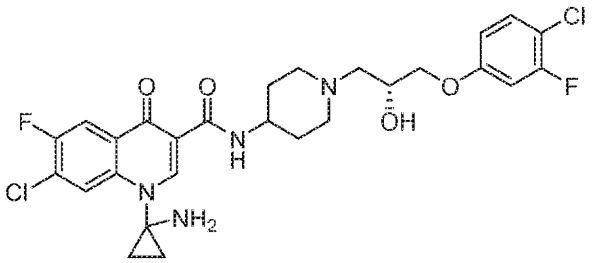
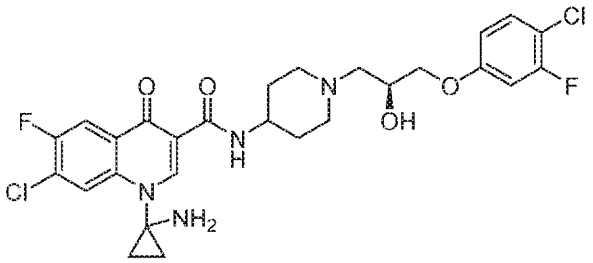
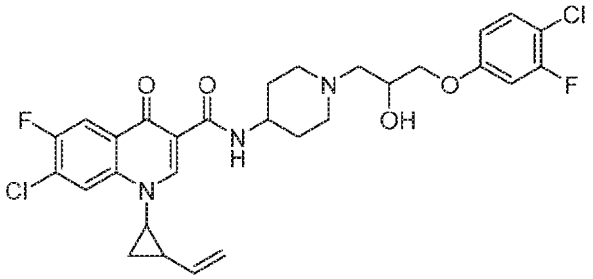
【表１】

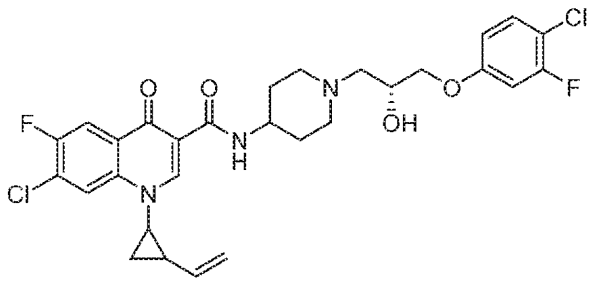
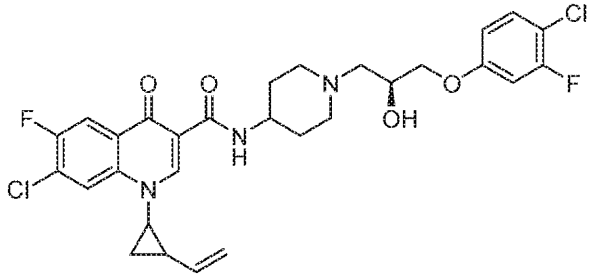
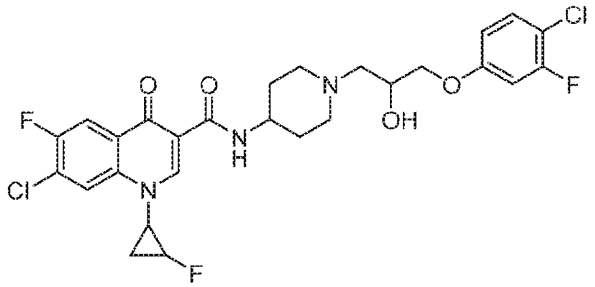
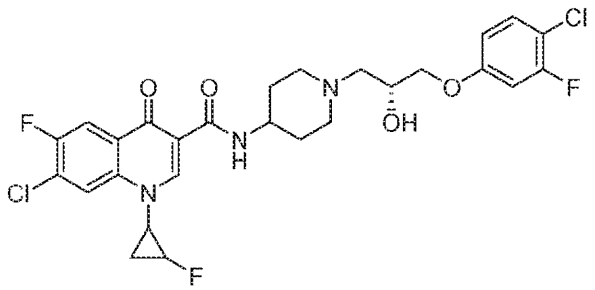
表1

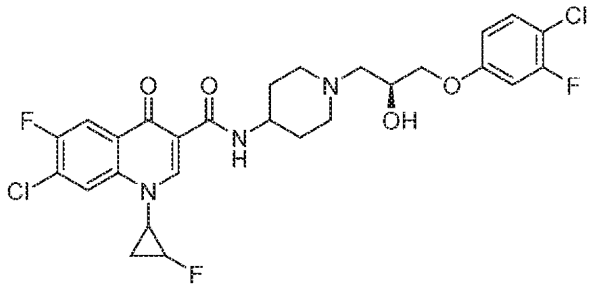
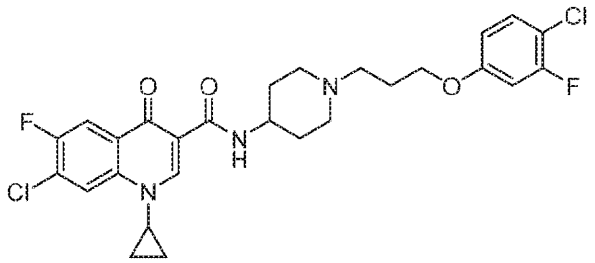
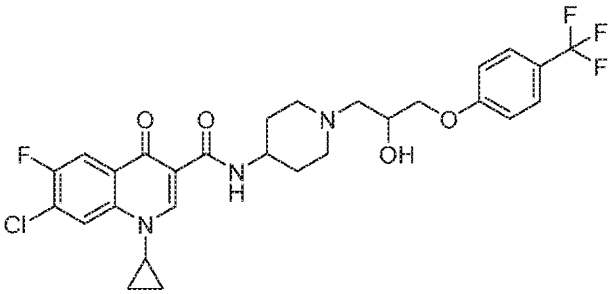
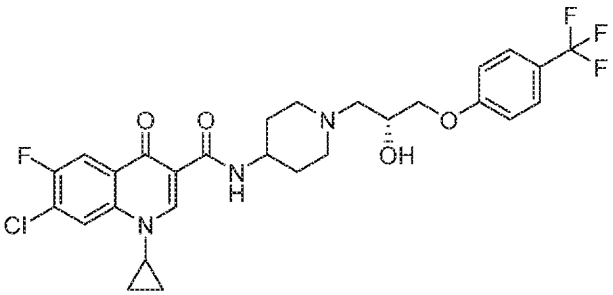
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |

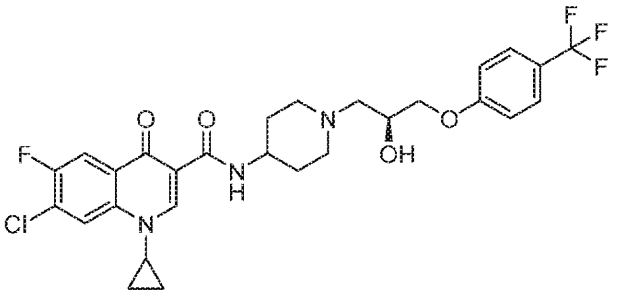
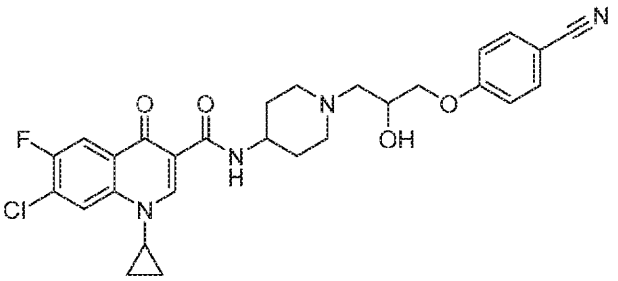
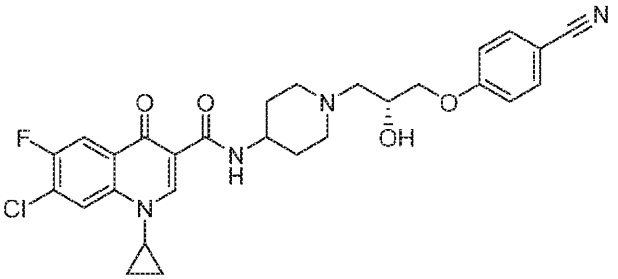
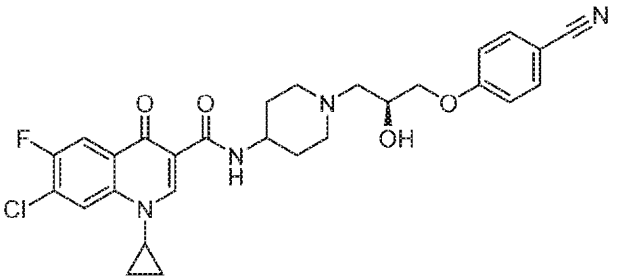
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |

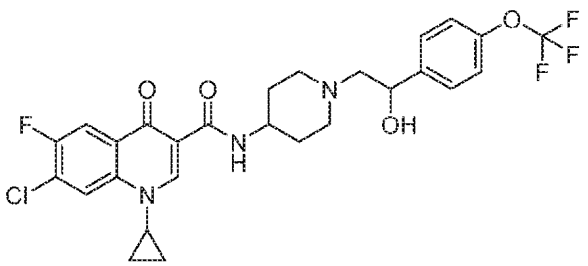
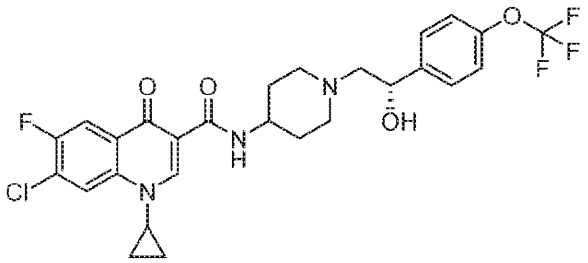
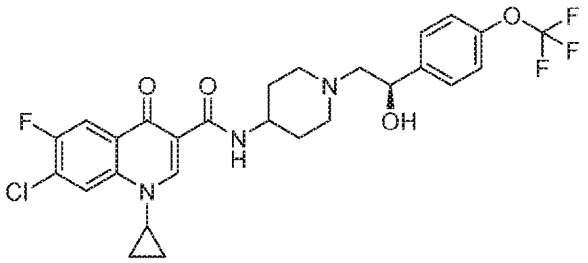
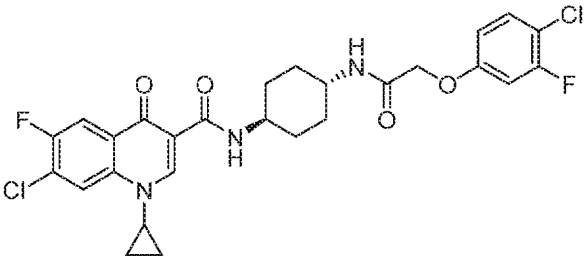
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |
| 12 |  |

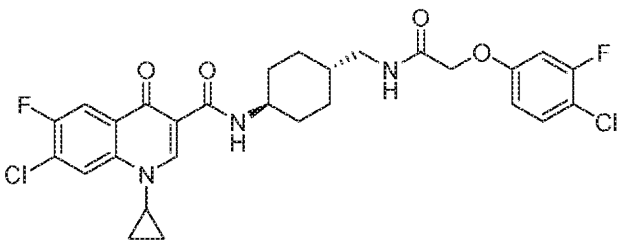
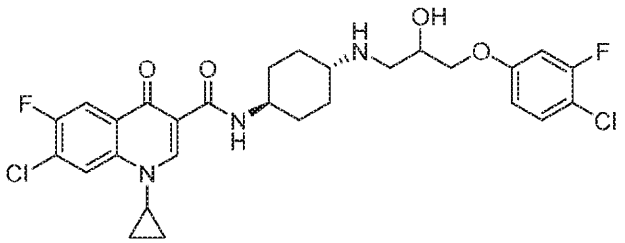
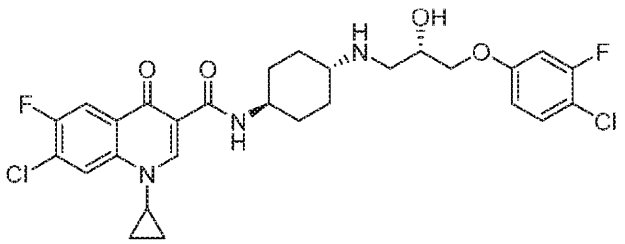
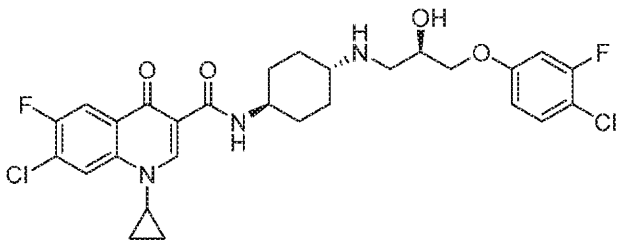
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 13 |  |
| 14 |  |
| 15 |  |
| 16 |  |

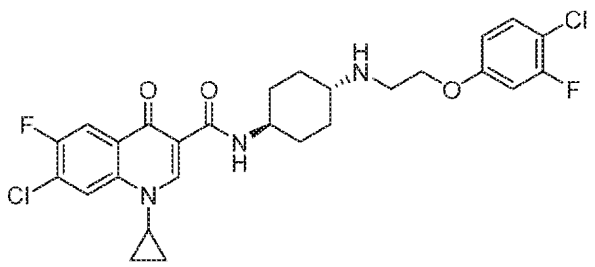
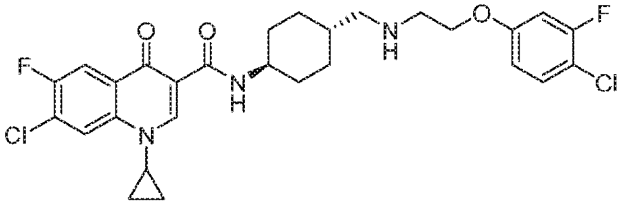
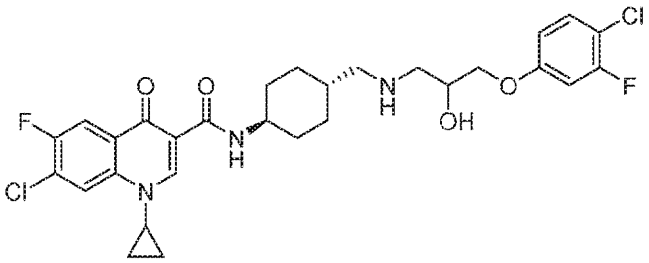
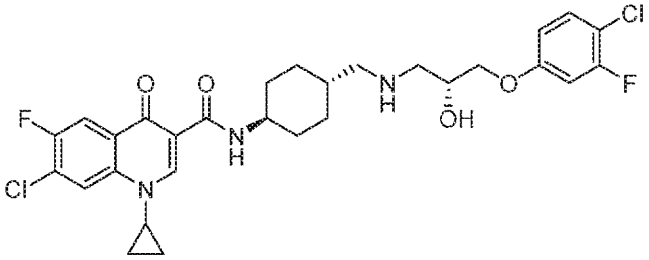
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 17 |  |
| 18 |  |
| 19 |  |
| 20 |  |

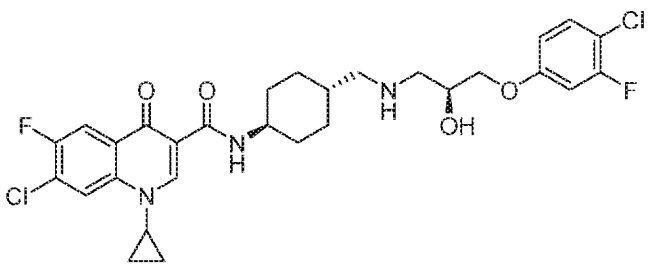
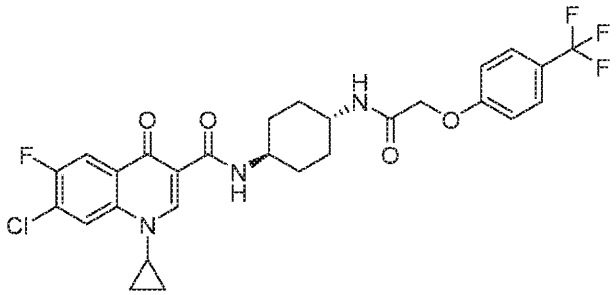
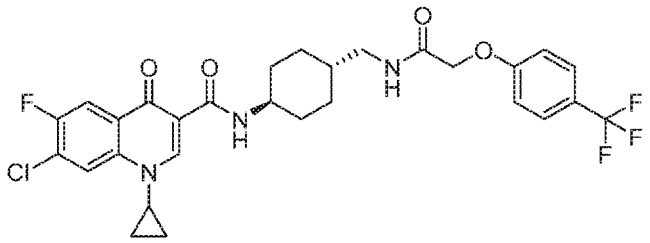
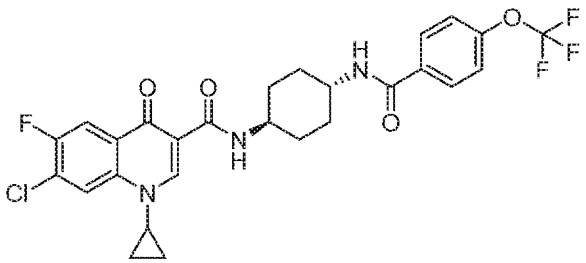
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |

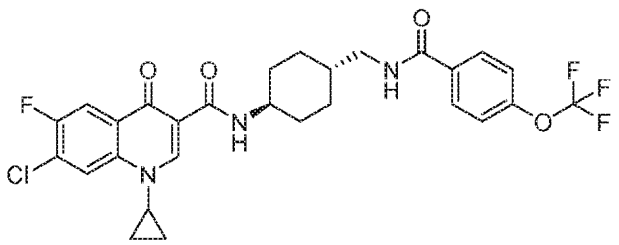
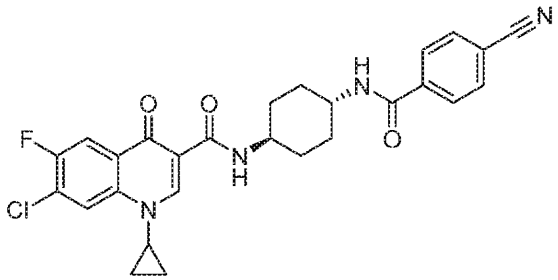
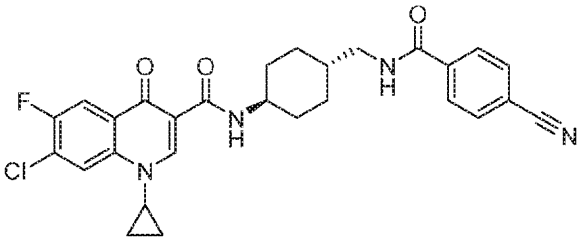
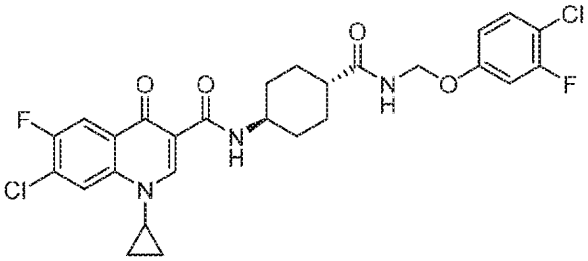
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 25 |  |
| 26 |  |
| 27 |  |
| 28 |  |

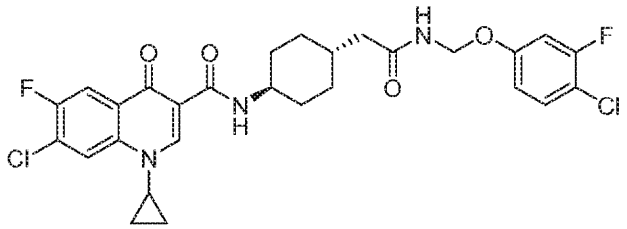
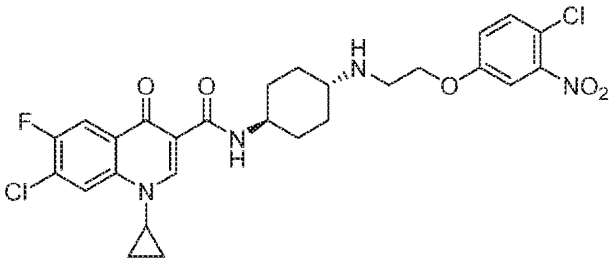
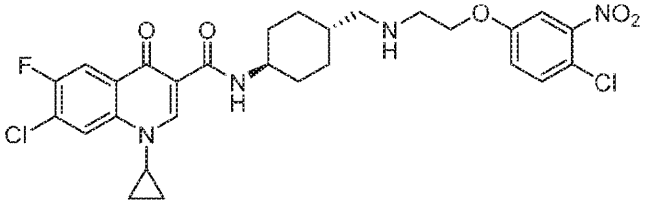
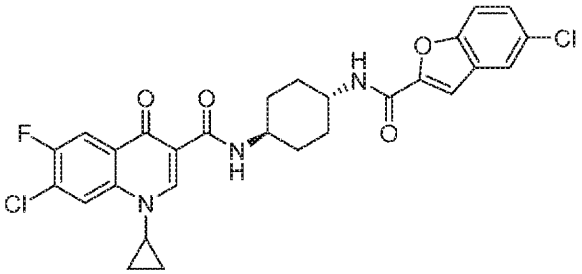
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 29 |  |
| 30 |  |
| 31 |  |
| 32 |  |

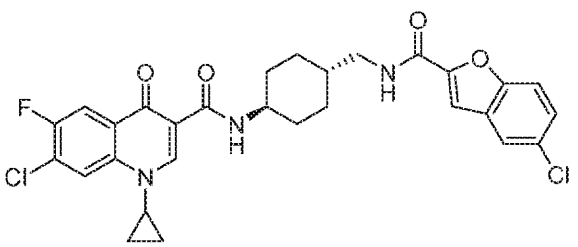
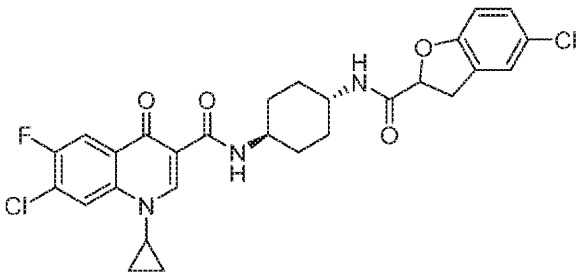
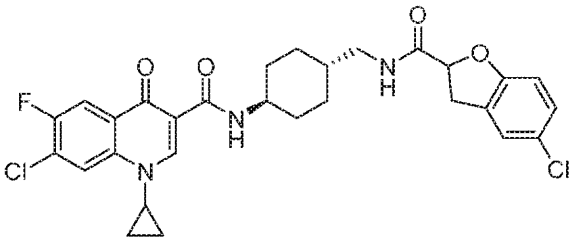
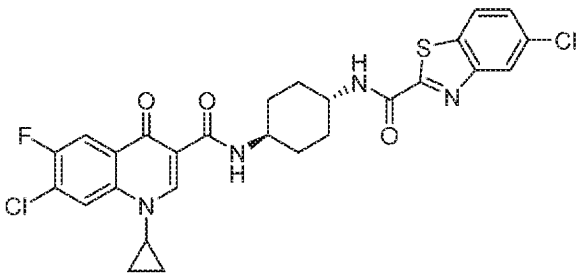
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 33 |  |
| 34 |  |
| 35 |  |
| 36 |  |

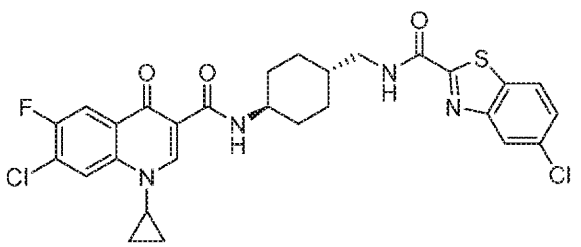
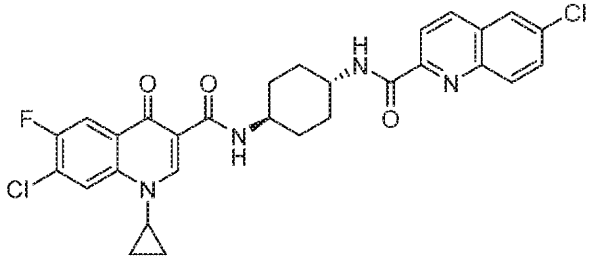
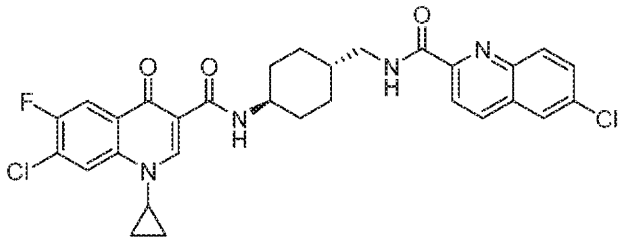
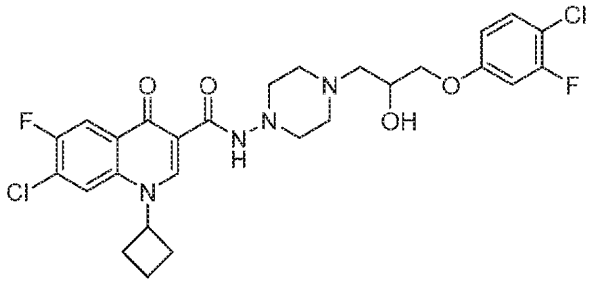
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 37 |  |
| 38 |  |
| 39 |  |
| 40 |  |

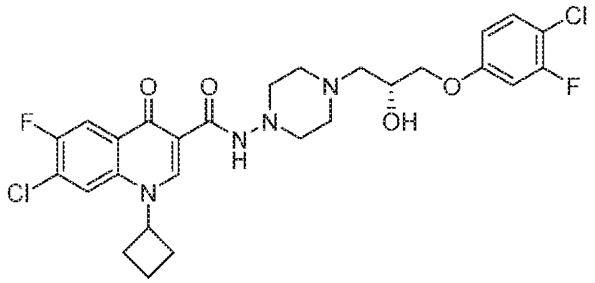
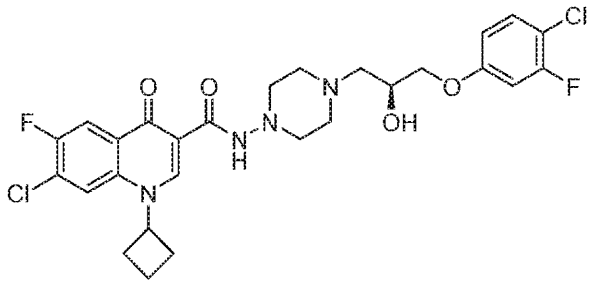
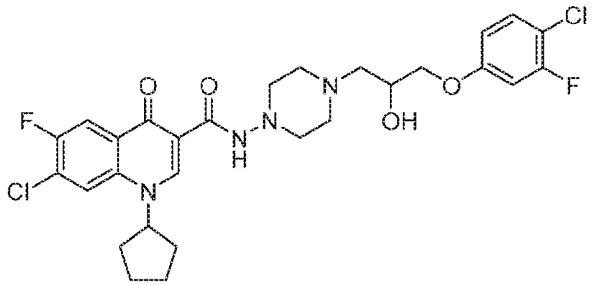
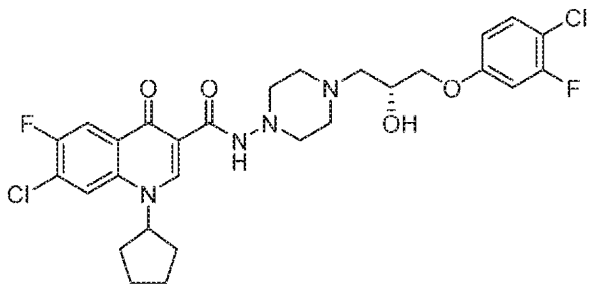
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 41 |  |
| 42 |  |
| 43 |  |
| 44 |  |

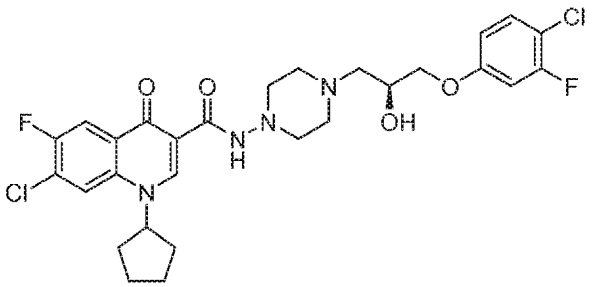
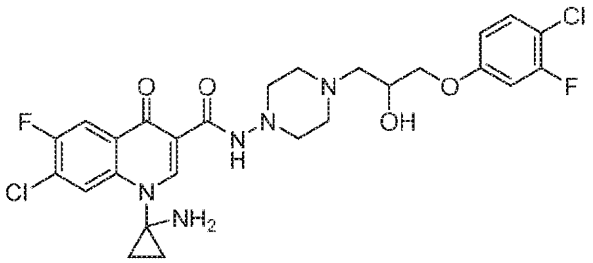
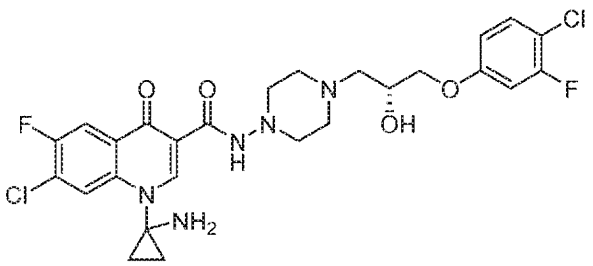
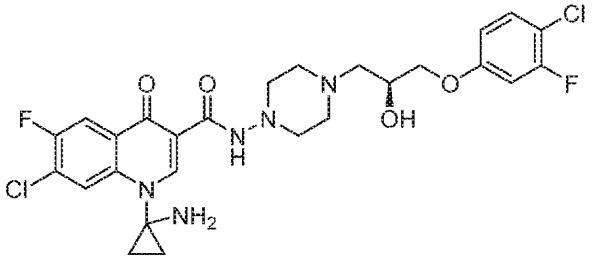
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 45 |  |
| 46 |  |
| 47 |  |
| 48 |  |

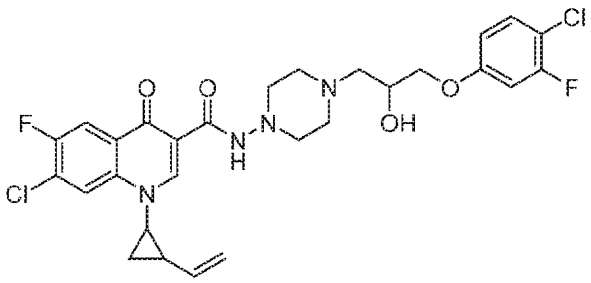
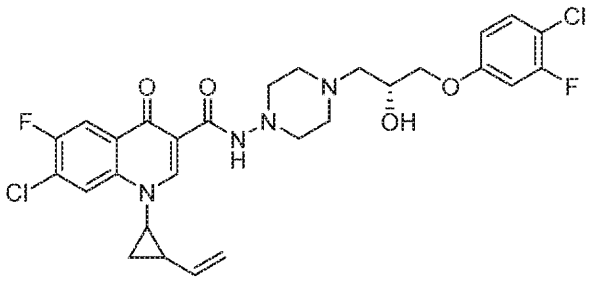
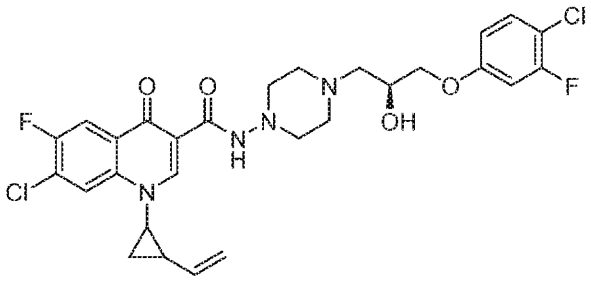
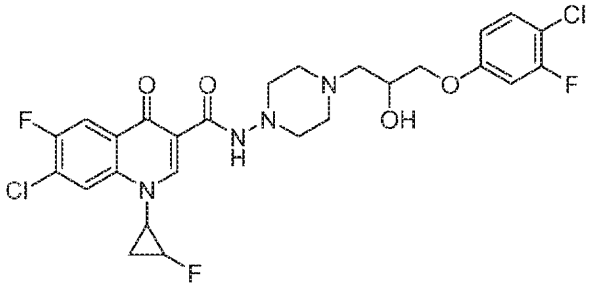
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 49 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |
| 52 |  |

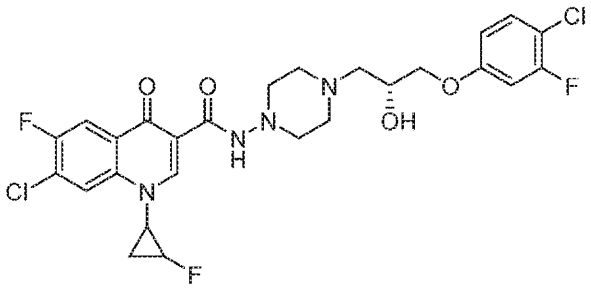
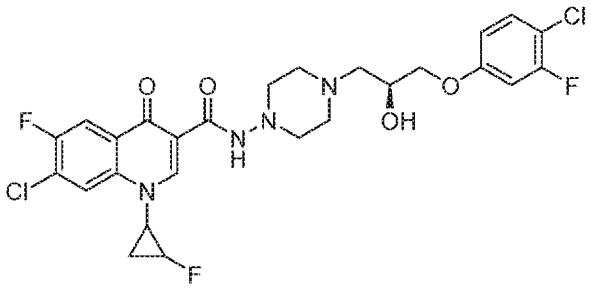
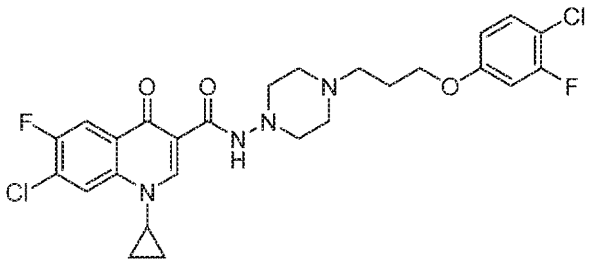
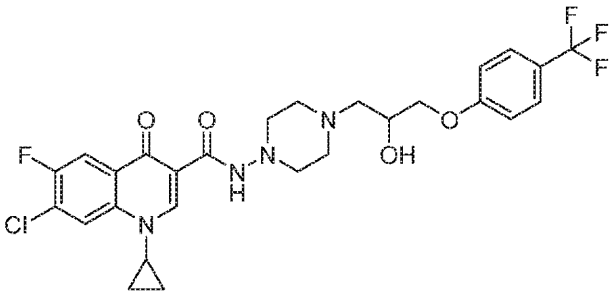
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 53 |  |
| 54 |  |
| 55 |  |
| 56 |  |

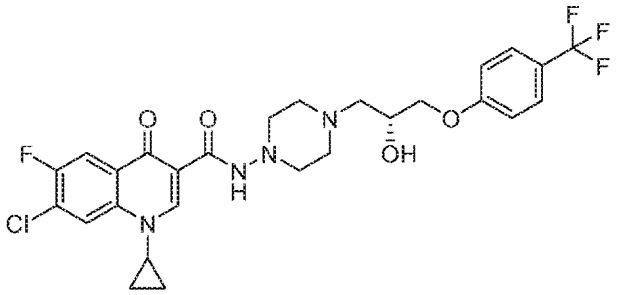
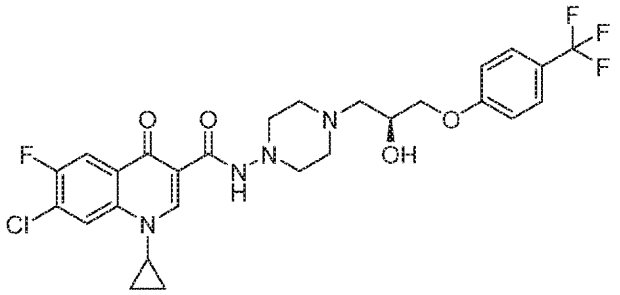
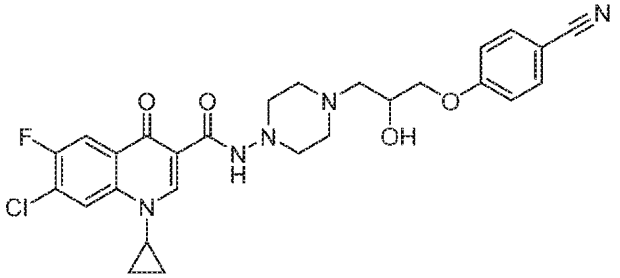
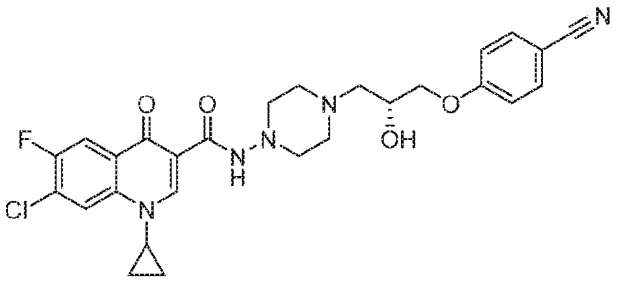
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 57 |  |
| 58 |  |
| 59 |  |
| 60 |  |

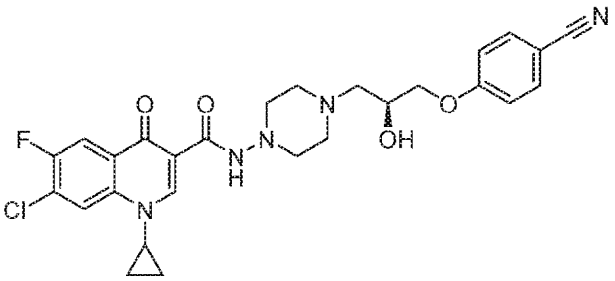
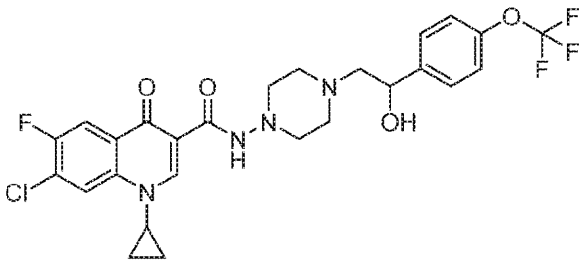
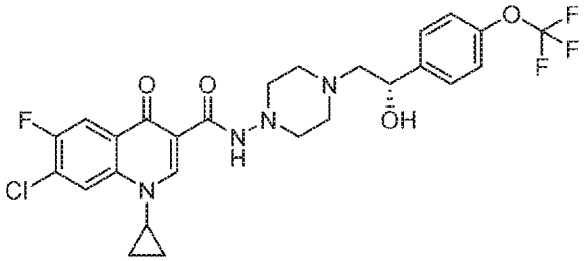
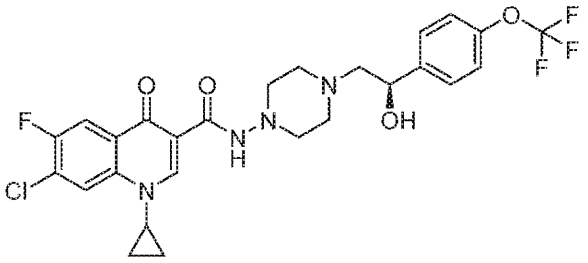
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 61 |  |
| 62 |  |
| 63 |  |
| 64 |  |

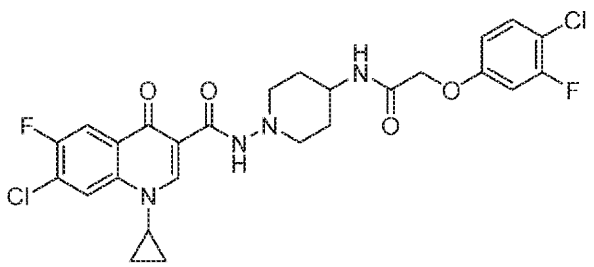
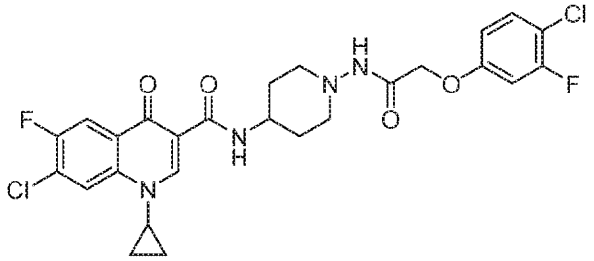
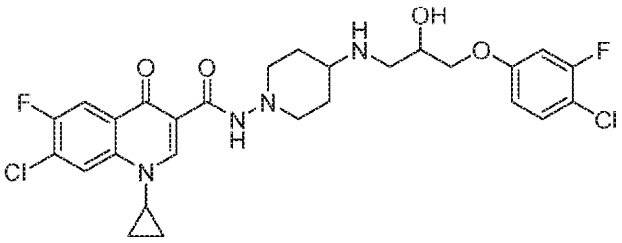
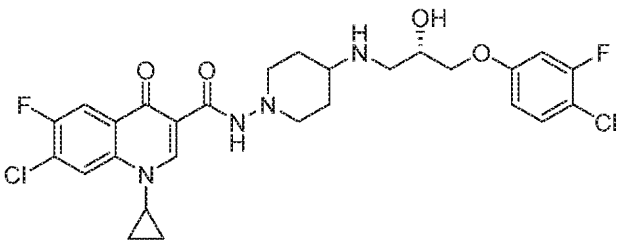
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 65 |  |
| 66 |  |
| 67 |  |
| 68 |  |

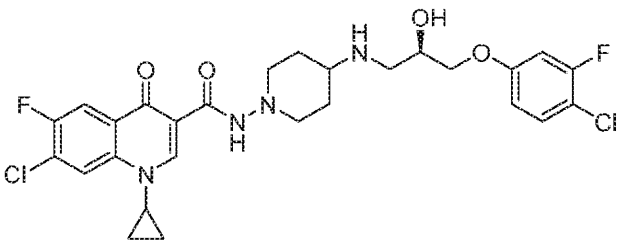
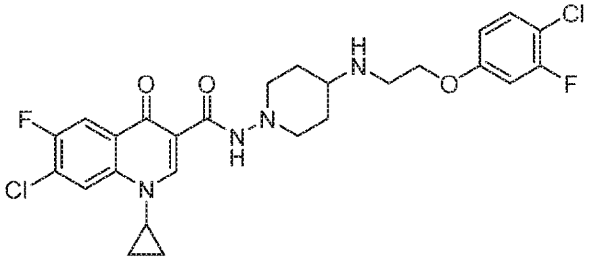
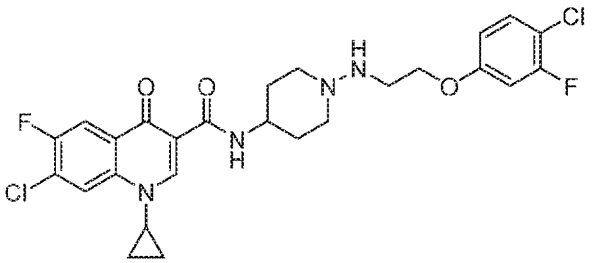
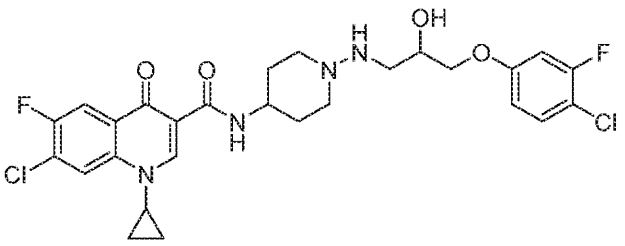
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 69 |  |
| 70 |  |
| 71 |  |
| 72 |  |

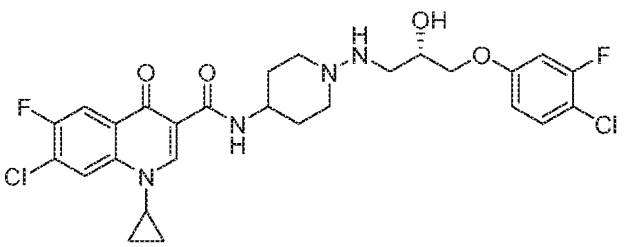
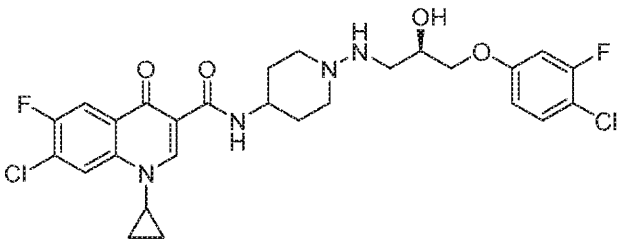
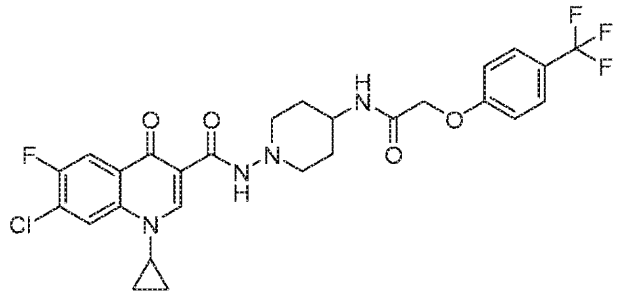
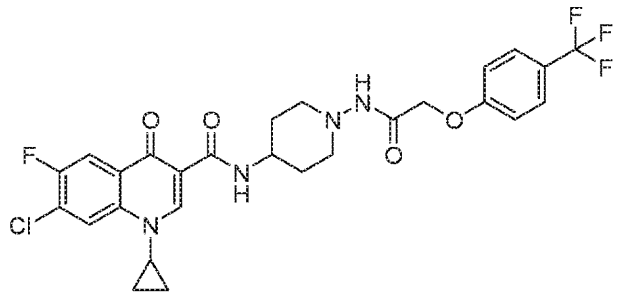
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 73 |  |
| 74 |  |
| 75 |  |
| 76 |  |

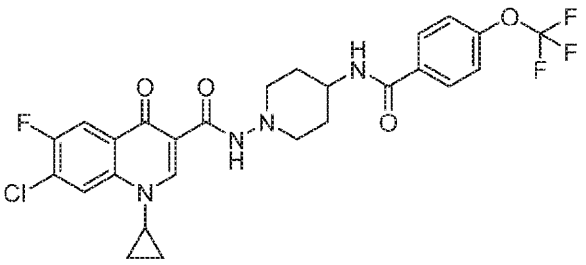
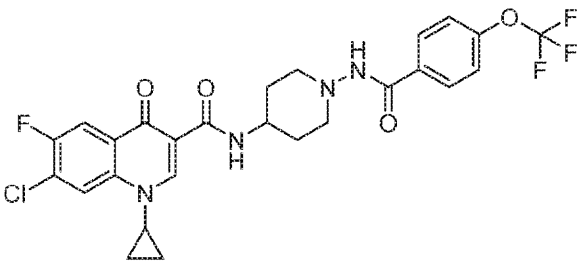
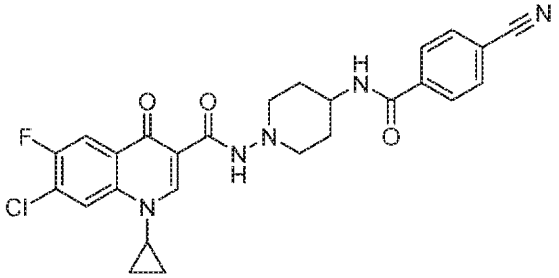
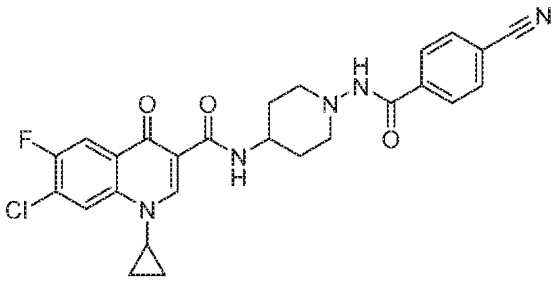
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 77 |  |
| 78 |  |
| 79 |  |
| 80 |  |

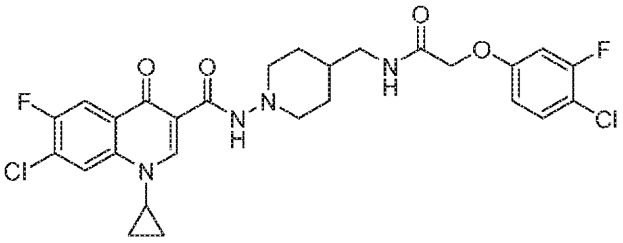
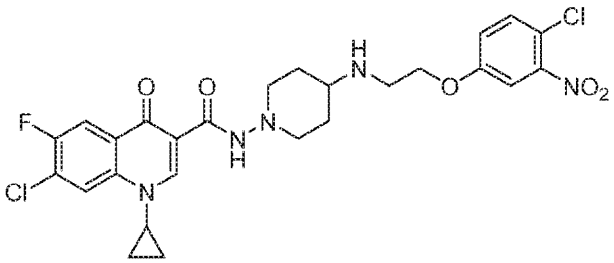
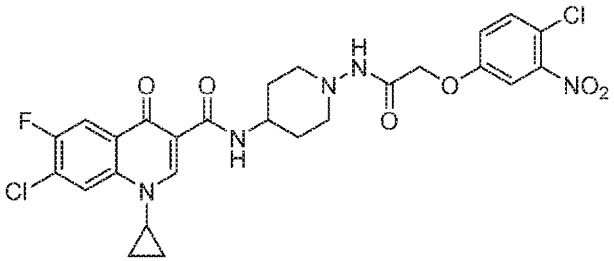
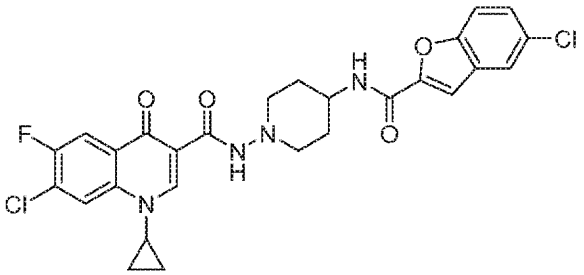
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 81 |  |
| 82 |  |
| 83 |  |
| 84 |  |

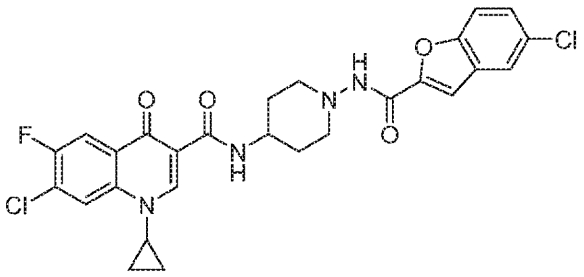
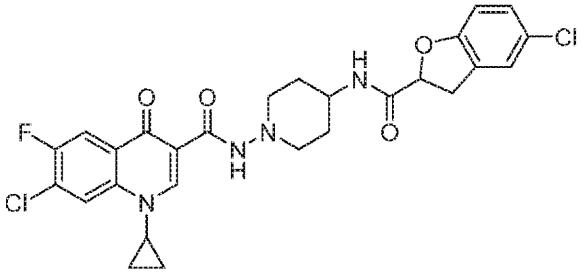
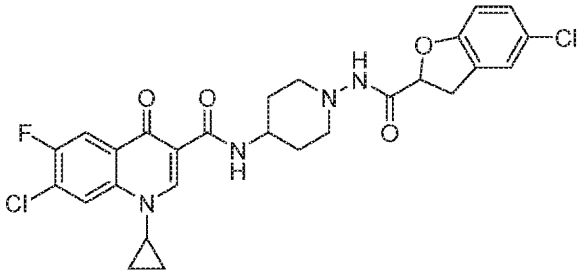
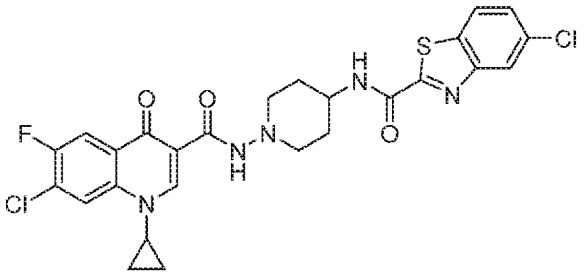
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 85 |  |
| 86 |  |
| 87 |  |
| 88 |  |

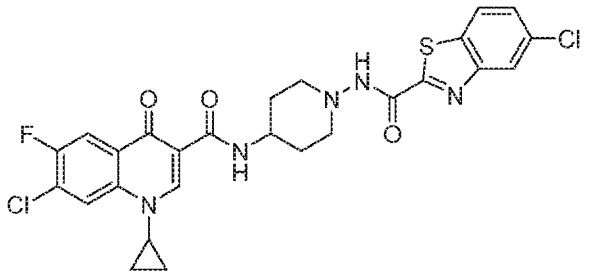
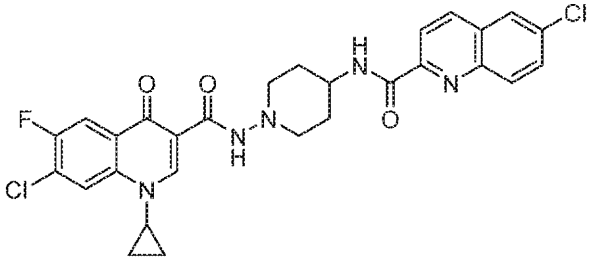
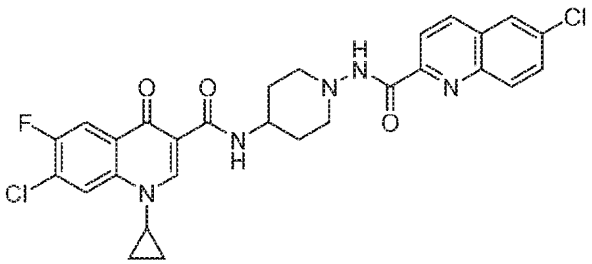
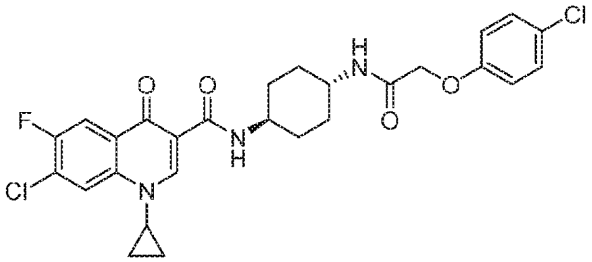
| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 89 |  |
| 90 |  |
| 91 |  |
| 92 |  |

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 93 |  |
| 94 |  |
| 95 |  |
| 96 |  |

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |
| 100 |  |

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 101 |  |
| 102 |  |
| 103 |  |
| 104 |  |

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 105 |  |
| 106 |  |
| 107 |  |
| 108 |  |

| 化合物番号 | 構造 |
|---|---|
| 109 |  |
| 110 |  |
| 111 |  |
| 112 |  |

【０１４６】

組成物及び製剤

本明細書で詳述された化合物のいずれかの組成物は、本開示により包含される。よって、本開示は、本明細書で詳述された化合物又はその農業上許容される塩及び農業上許容される担体又は賦形剤を含む農業用組成物を含む。一態様では、農業上許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸と共に形成される塩である。農業用組成物は、植物に施用するのに適した形態、例えば、噴霧、化学溶液灌水(かんがいシステムを介して組成物を施用する)、顆粒の施用、又は肥料への施用に適した形態を取ることができる。

【０１４７】

本明細書で開示される農業用組成物は、賦形剤又はアジュバント、例えば、溶媒、固結

防止剤、安定剤、脱泡剤、スリップ剤、保湿剤、分散剤、湿潤剤、増粘剤、乳化剤、及び保存剤を含むことができる。農業用組成物は濃縮製剤又はすぐに使える製剤であってよい。

【０１４８】

本明細書で詳述された化合物のいずれかの医薬組成物は本開示により包含される。よって、本開示は、本明細書で詳述された化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物を含む。一態様では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩、例えば、無機酸又は有機酸と共に形成される塩である。医薬組成物は、経口、口腔、非経口、経鼻、局所的又は直腸投与に適した形態又は吸入による投与に適した形態を取ることができる。

【０１４９】

本明細書で詳述された化合物は一態様では、精製された形態であってよく、精製された形態の化合物を含む組成物が本明細書で詳述されている。本明細書で詳述された化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物、例えば、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。一部の実施形態では、本明細書で詳述された化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する組成物は実質的に純粋な形態である。

【０１５０】

1つの変化形では、本明細書の化合物は、個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変化形では、実質的に純粋な形態で化合物を含有する組成物が提供される。別の変化形では、本開示は、本明細書で詳述された化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の変化形では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物及び化合物を投与する方法は、本明細書で詳述された任意の化合物又はその形態に適している。

【０１５１】

本明細書で詳述された化合物又はその薬学的に許容される塩は、経口、粘膜(例えば、経鼻、舌下、経膣、口腔又は直腸)、非経口(例えば、筋肉内、皮下又は静脈内)、局所的又は経皮的送達形態を含めた任意の利用可能な送達経路に対して製剤化することができる。化合物又はその薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、錠剤、カプレット剤、カプセル剤(例えば、ハードゼラチンカプセル剤又はソフトエラスチックゼラチンカプセル剤)、カシェ剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、ガム、分散液、坐剤、軟膏剤、パップ剤(湿布)、ペースト剤、散剤、包帯、クリーム剤、溶液剤、パッチ剤、エアゾール剤(例えば、点鼻薬又は吸入器)、ゲル剤、懸濁剤(例えば、水性又は非水性の液体懸濁剤、水中油型乳剤又は油中水型液体乳剤)、溶液剤及びエリキシル剤を含む送達形態を得るため、適切な担体を用いて製剤化することができる。

【０１５２】

本明細書に記載されている1種又はいくつかの化合物又はその薬学的に許容される塩は、製剤、例えば、医薬製剤などの調製に、化合物(複数可)又はその薬学的に許容される塩を活性成分として、薬学的に許容される担体、例えば、上述されたものと組み合わせることにより使用することができる。その系の治療形態(、例えば、経皮パッチ対経口錠剤)に応じて、担体は様々な形態であってよい。加えて、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、染料、浸透圧の調整のための調整剤及び塩、緩衝液、コーティング剤又は抗酸化剤を含有してもよい。化合物を含む製剤はまた、価値のある治療上の特性を有する他の物質も含有してもよい。医薬製剤は公知の薬学的方法で調製することができる。適切な製剤は、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Philadelphia、PA、20版(2000年)に見出すことができる。

【０１５３】

本明細書に記載されている化合物は、一般に認められた経口組成物の形態、例えば、錠剤、コーティング錠剤、及び硬質シェル若しくは軟質シェル内のゲルカプセル剤、乳剤又は懸濁剤で個体に投与することができる。このような組成物の調製のために使用すること

ができる担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸塩又はその塩などである。軟質シェルを有するゲルカプセル剤に対して許容可能な担体は、例えば、植物油、ワックス、脂肪、半固体及び液体ポリオールなどである。加えて、医薬製剤は、保存剤、可溶化剤、安定剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、染料、浸透圧の調整のための調整剤及び塩、緩衝液、コーティング剤又は抗酸化剤を含有してもよい。

【０１５４】

本明細書に記載されている化合物のいずれも、錠剤で、記載されている任意の剤形で製剤化することができ、例えば、本明細書に記載されている化合物又はその薬学的に許容される塩は10mgの錠剤として製剤化することができる。

【０１５５】

本明細書に提供されている化合物を含む組成物もまた記載されている。1つの変化形では、組成物は、化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。別の変化形では、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。一部の実施形態では、組成物はヒト又は獣医学用医薬として使用するためのものである。一部の実施形態では、組成物は本明細書に記載されている方法で使用するためのものである。一部の実施形態では、組成物は本明細書に記載されている疾患又は障害の処置に使用するためのものである。

【０１５６】

使用の方法及び使用

本明細書で詳述された化合物及び組成物、例えば、本明細書に提供されている任意の式の化合物又はその塩及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含有する医薬組成物は、本明細書に提供されている投与及び処置の方法に使用することができる。化合物及び組成物はまた、in vitro方法、例えば、スクリーニング目的のため、及び/又は品質管理アッセイを導くために、in vitroで化合物又は組成物を細胞に投与する方法に使用することもできる。

【０１５７】

それを必要とする個体において疾患又は障害を処置する方法であって、本明細書又はその任意の実施形態、変化形、若しくは態様に記載されている化合物、或いはその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、化合物、その薬学的に許容される塩、又は組成物は、本明細書に記載されている投薬量及び/又は投与方法に従い個体に投与される。

【０１５８】

本明細書に記載されている化合物又はその塩及び本明細書に記載されている組成物は、様々な疾患及び障害を処置するために有効であると考えられている。一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物若しくはその塩又は本明細書に記載されている組成物は、統合的ストレス応答(ISR)経路により媒介される疾患又は障害を処置する方法に使用することができる。一部の実施形態では、疾患又は障害は、真核生物翻訳開始因子2α(eIF2α)又は真核生物翻訳開始因子2B(eIF2B)により媒介される。一部の実施形態では、疾患又は障害は、eIF2αのリン酸化及び/又はeIF2Bのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性により媒介される。

【０１５９】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物若しくはその塩又は本明細書に記載されている組成物は、疾患又は障害を処置する方法に使用することができ、疾患又は障害は神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、メタボリックシンドローム、がん、血管系疾患、筋骨格疾患(例えば、ミオパシー)、眼疾患、又は遺伝的障害である。

【０１６０】

一部の実施形態では、疾患又は障害は神経変性疾患である。一部の実施形態では、神経変性疾患は消失性白質疾患、CNS低髄鞘形成を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性

側索硬化症(ＡＬＳ)疾患、ペリツェウスメルツバッハー病、認知機能障害、外傷性脳傷害、手術後の認知機能障害(ＰＣＤ)、神経耳科学的症候群、聴覚損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症、前頭側頭認知症(ＦＴＤ)、うつ病、又は社会的行動の機能障害である。一部の実施形態では、認知機能障害は、老化、放射線、敗血症、発作、心発作、心臓手術、肝不全、肝性脳症、麻酔、脳傷害、脳手術、虚血、化学療法、がん処置、重篤疾患、振盪、線維筋痛、又はうつ病により誘発される。一部の実施形態では、神経変性疾患はアルツハイマー病である。一部の実施形態では、神経変性疾患は老化に関連する認知機能障害である。一部の実施形態では、神経変性疾患は外傷性脳傷害である。

【０１６１】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物若しくはその塩又は本明細書に記載されている組成物は、アルツハイマー病を処置する方法に使用することができる。一部の実施形態では、神経変性、認知機能障害、及び/又はアミロイド形成が低減される。

【０１６２】

一部の実施形態では、疾患又は障害は炎症性疾患である。一部の実施形態では、炎症性疾患は関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎又は炎症性腸疾患である。一部の実施形態では、炎症性腸疾患はクローン病、潰瘍性大腸炎、又はセリアック病である。

【０１６３】

一部の実施形態では、疾患又は障害は自己免疫疾患である。一部の実施形態では、自己免疫疾患は全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、多発性硬化症、又は関節リウマチである。

【０１６４】

一部の実施形態では、疾患又は障害はメタボリックシンドロームである。一部の実施形態では、メタボリックシンドロームは急性膵炎、慢性膵炎、アルコール性脂肪肝、肥満、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、高ホモシステイン血症、又は2型糖尿病である。一部の実施形態では、メタボリックシンドロームはアルコール性脂肪肝、肥満、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、高ホモシステイン血症、又は2型糖尿病である。

【０１６５】

一部の実施形態では、疾患又は障害はがんである。一部の実施形態では、がんは膵臓がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、食道がん、消化管間質腫瘍(ＧＩＳＴ)、多発性骨髄腫、分泌細胞のがん、甲状腺がん、消化管癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸がん、黒色腫、悪性神経膠種、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣細胞腫、髄芽腫、管腺癌、腺扁平上皮癌、腎芽細胞腫、腺房細胞癌、神経芽細胞腫、又は肺がんである。一部の実施形態では、分泌細胞のがんは非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(ＭＧＵＳ)、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫又は急性リンパ芽球性白血病である。

【０１６６】

一部の実施形態では、疾患又は障害は筋骨格疾患(例えば、ミオパシー)である。一部の実施形態では、筋骨格疾患はミオパシー、筋ジストロフィー、筋萎縮症、筋肉消耗、又は筋肉減少症である。一部の実施形態では、筋ジストロフィーはデュシェンヌ型筋ジストロフィー(ＤＭＤ)、ベッカー型疾患、筋緊張性ジストロフィー、Ｘ連鎖性拡張型心筋症、脊髄性筋萎縮症(ＳＭＡ)、又は骨幹端軟骨異形成症、シュミット型(ＭＣＤＳ)である。一部の実施形態では、ミオパシーは骨格筋萎縮である。一部の実施形態では、筋骨格疾患(例えば、骨格筋萎縮)は、老化、慢性疾患、脳卒中、栄養不良、床上安静、整形傷害、骨破断

、カヘキシー、飢餓、心不全、閉塞性肺疾患、腎不全、エイズ(AIDS)、敗血症、免疫障害、がん、ALS、火傷、徐神経、糖尿病、筋肉の不使用、四肢固定化、機械的荷重の除去、筋炎、又はジストロフィーにより誘発される。

【０１６７】

一部の実施形態では、疾患又は障害は遺伝的障害、例えば、ダウン症候群又はMEHMO症候群(精神遅滞、てんかん発作、性器発育不全症、小頭症、及び肥満)である。

【０１６８】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物若しくはその塩又は本明細書に記載されている組成物は、筋骨格疾患を処置する方法に使用することができる。一部の実施形態では、骨格筋質量、品質及び/又は強度が増加する。一部の実施形態では、筋肉タンパク質の合成が増加する。一部の実施形態では、骨格筋繊維萎縮が阻害される。

【０１６９】

一部の実施形態では、疾患又は障害は血管系疾患である。一部の実施形態では、血管系疾患はアテローム動脈硬化症、腹部大動脈動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、末梢血管拡張症又はリンパ浮腫である。

【０１７０】

一部の実施形態では、疾患又は障害は眼疾患である。一部の実施形態では、眼疾患は緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管系疾患、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、酒さ、シェーグレン症候群、又は増殖性網膜症における新血管新生である。

【０１７１】

一部の実施形態では、ISR経路をモジュレートする方法が本明細書に提供されている。本明細書に記載されている化合物又はその塩及び本明細書に記載されている組成物は、ISR経路をモジュレートするのに有効であると考えられている。一部の実施形態では、ISR経路をモジュレートする方法は、本明細書に記載されている化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載されている医薬組成物を細胞に投与又は送達することによって、細胞内でISR経路をモジュレートすることを含む。一部の実施形態では、ISR経路をモジュレートする方法は、本明細書に記載されている化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載されている医薬組成物を個体に投与することによって、個体内でISR経路をモジュレートすることを含む。ISR経路をモジュレートすることは、当技術分野で公知の方法、例えば、ウエスタンブロット法、免疫組織化学法、又はリポーター細胞株アッセイにより決定することができる。

【０１７２】

一部の実施形態では、ISR経路のモジュレーションはeIF2Bを結合することを含む。一部の実施形態では、ISR経路のモジュレーションは、タンパク質翻訳を増加させること、eIF2Bのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性を増加させること、細胞内のアポトーシスを遅らせる若しくは防ぐこと、及び/又は少なくとも1つのアップストリーム読み取り枠(uORF)を含む5'非翻訳領域(5'UTR)を含む1つ以上のmRNAの翻訳をモジュレートすることを含む。

【０１７３】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物又は塩を使用して、タンパク質の生成を増加させる方法が本明細書に提供されている。タンパク質の生成は、化合物又は塩なしでの同じ条件下と比べて増加する。タンパク質の生成は、in vivo又はin vitroで増加させることができる。例えば、タンパク質の生成は、化合物又は塩を個体に投与することにより、in vivoで増加させることができる。一部の実施形態では、タンパク質の生成は、無細胞タンパク質合成システム(CFPS)又は細胞ベースのタンパク質発現系と共に化合物又は塩を使用してin vitroで増加する。生成されたタンパク質は、異種性タンパク質(例えば、組換えタンパク質)又は天然タンパク質であることができる。異種性タンパク質の生成は、タンパク質をコードしている組換え核酸を使用して達成することができる。一部の実施形態では、生成されたタンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的なタンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチドアレルギー

性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。タンパク質の生成の増加は、当技術分野で公知の方法、例えば、ウエスタンブロット法又は免疫組織化学法により決定することができる。

【０１７４】

無細胞タンパク質合成(CFPS)系は一般的に公知であり、in vitro環境におけるタンパク質発現のための細胞機構を含む。一部の実施形態では、CFPS系は、タンパク質発現機構を含む細胞抽出物(例えば、真核細胞抽出物)を含む。一部の実施形態では、CFPS系における細胞機構は、真核細胞機構、例えば、真核生物開始因子2(eIF2)及び/又は真核生物開始因子2B(eIF2B)、又は1種以上のそのサブユニットを含む。

【０１７５】

一部の実施形態では、真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードしている核酸を、本明細書に記載されている化合物又は塩と共に含む、無細胞タンパク質合成(CFPS)系が存在する。一部の実施形態では、タンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的なタンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。一部の実施形態では、CFPS系はeIF2を含む細胞抽出物を含む。一部の実施形態では、CFPS系はeIF2Bをさらに含む。

【０１７６】

一部の実施形態では、タンパク質を生成する方法であって、真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードしている核酸含む無細胞タンパク質合成(CFPS)系を、本明細書に記載されている化合物又はその塩に接触させることを含む方法が存在する。一部の実施形態では、タンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的なタンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。一部の実施形態では、CFPS系はeIF2を含む細胞抽出物を含む。一部の実施形態では、CFPS系はeIF2Bをさらに含む。一部の実施形態では、方法はタンパク質を精製することを含む。

【０１７７】

一部の実施形態では、タンパク質を生成する方法であって、タンパク質をコードしている核酸を含む真核細胞を、本明細書に記載されている化合物又は塩と接触させることを含む方法が存在する。一部の実施形態では、方法は、化合物又は塩を含むin vitro培地内で細胞を培養することを含む。一部の実施形態では、タンパク質をコードしている核酸は組換え核酸である。一部の実施形態では、真核細胞はヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である。他の実施形態では、真核細胞は、酵母細胞(例えば、サッカロミセス・セレビジアエ(Saccharomyces cerevisiae)又はピキア・パストリス(Pichia pastoris))、小麦胚細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸がん細胞(例えば、HeLa細胞)、新生児ハムスター腎臓細胞(例えば、BHK21細胞)、ネズミ骨髄腫細胞(例えば、NSO又はSp2/0細胞)、HT-1080細胞、PER.C6細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、又はヒト血液由来の白血球である。一部の実施形態では、タンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的なタンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。一部の実施形態では、方法はタンパク質を精製することを含む。

【０１７８】

一部の実施形態では、タンパク質をコードしている核酸を含む真核細胞を培養する方法であって、真核細胞を、本明細書に記載されている化合物又は塩を含むin vitro培地と接触させることを含む方法が存在する。一部の実施形態では、タンパク質をコードしている核酸は組換え核酸である。一部の実施形態では、真核細胞はヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である。他の実施形態では、真核細胞は酵母細胞(例えば、サッカロミセス・セレビジアエ又はピキア・パストリス)、小麦胚細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸がん細胞(例えば、HeLa細胞)、新生児ハムスター腎臓細胞(例えば、BHK21細胞)、ネズミ骨髄腫細胞(例えば、NSO又はSp2/0細胞)、HT-1080細胞、PER.C6細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、又はヒト血液由来の白血球である。一部の実施形態では、タンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的なタンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。一部の実施形態では、方法はタンパク質を精製することを含む。

【０１７９】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物又は塩、及び細胞成長のための栄養素を含む、in vitro細胞培養培地が存在する。一部の実施形態では、培地はタンパク質をコードしている核酸を含む真核細胞を含む。一部の実施形態では、培地はタンパク質発現を誘発するための化合物をさらに含む。一部の実施形態では、タンパク質をコードしている核酸は組換え核酸である。一部の実施形態では、タンパク質は抗体又はその断片である。他の例示的タンパク質として、これらに限定されないが、酵素、アレルギー性ペプチド又はタンパク質(例えば、ワクチンとして使用するため)、組換えタンパク質、サイトカイン、ペプチド、ホルモン、エリスロポエチン(EPO)、インターフェロン、顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)、抗凝血剤、及び凝固因子を挙げることができる。一部の実施形態では、真核細胞はヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である。他の実施形態では、真核細胞は酵母細胞(例えば、サッカロミセス・セレビジアエ又はピキア・パストリス)、小麦胚細胞、昆虫細胞、ウサギ網状赤血球、子宮頸がん細胞(例えば、HeLa細胞)、新生児ハムスター腎臓細胞(例えば、BHK21細胞)、ネズミ骨髄腫細胞(例えば、NSO又はSp2/0細胞)、HT-1080細胞、PER.C6細胞、植物細胞、ハイブリドーマ細胞、又はヒト血液由来の白血球である。

【０１８０】

一部の実施形態では、細胞内又は細胞不含有発現系内でタンパク質翻訳を増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、細胞は、化合物、その塩、又は組成物の投与前にストレスを受けていた。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、又は300%又はこれよりも多く増加する。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は、約10%～約300%(例えば、約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、約40%～約50%、約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、約100%～約125%、約125%～約150%、約150%～約175%、約175%～約200%、約200%～約250%、又は約250%～約300%)増加する。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は化合物、その塩、又は組成物の投与前と比較して増加する。一部の実施形態では、ストレス負荷無し細胞、すなわち細胞がISRを活性化する特定のストレスの対象下におかれていない基本的条件と比較して、タンパク質翻訳は増加する。一部の実施形態では、ISRが活性を有するストレス負荷のある細胞と比較してタンパク質翻訳は増加する。

【０１８１】

本明細書に記載されている化合物は、ISRストレス又は非ISRストレス条件下でATF4翻訳を完全に阻害することなく、細胞内のタンパク質合成を増加させる。ATF4の様々な病態への関与にもかかわらず、ATF4タンパク質は、ストレス負荷のある細胞において、

例えば、酸化ストレス応答、コレステロール代謝、タンパク質折りたたみアミノ酸合成、及び自食作用の間の細胞ホメオスタシスを修復するための重要な要素である。よって、ある特定の処置のために、ATF4阻害を制限又は回避することが好ましいこともある。一部の実施形態では、化合物は、タンパク質合成を約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上、約50%以上、約60%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約100%以上、約125%以上、約150%以上、約175%以上、約200%以上、約250%以上、又は約300%以上増加させるために使用され、ATF4タンパク質発現は実質的に阻害されないか、又は約75%以下、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約20%以下、約10%以下、又は約5%以下だけ阻害される。一部の実施形態では、化合物は、タンパク質合成を約10%～約1000%(例えば、約10%～約20%、約20%～約30%、約30%～約40%、約40%～約50%、約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、約100%～約125%、約125%～約150%、約150%～約175%、約175%～約200%、約200%～約250%、約250%～約300%、約300%～約350%、約350%～約400%、約400%～約450%、約450%～約500%、約500%～約600%、約600%～約700%、約700%～約800%、約800%～約900%、又は約900%～約1000%)増加させるために使用され、ATF4タンパク質発現は実質的に阻害されないか、又は約75%以下(例えば、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約20%以下、約10%以下、又は約5%以下)だけ阻害される。

【0182】

一部の実施形態では、細胞内でタンパク質翻訳を増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、細胞は、化合物、その塩、又は組成物の投与前にストレスを受けていた。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、若しくは300%又はそれよりも多く増加する。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は、化合物、その塩、又は組成物の投与前と比較して増加する。一部の実施形態では、ストレス負荷無し細胞、すなわち細胞がISRを活性化する特定のストレスの対象下におかれていない基本的条件と比較して、タンパク質翻訳は増加する。一部の実施形態では、タンパク質翻訳は、ISRが活性を有するストレス負荷のある細胞と比較して増加する。

【0183】

一部の実施形態では、細胞内のeIF2Bのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性を増加させる方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、細胞内でアポトーシスを遅らせる又は防ぐ方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、これらに限定されないが、ATF4、ATF2、ATF5、ATF3、FGF-21、CHOP、GADD34、BACE-1、C/EBPα、又はMAP1LC3Bを含む、翻訳優先度を有するタンパク質をコードしている、少なくとも1つのアップストリーム読み取り枠(uORF)を含有する5'非翻訳領域(5'UTR)を含む1種以上のmRNAの翻訳を阻害する方法が本明細書に提供されている。一部の実施形態では、mRNAはATF4、ATF3、FGF-21、BACE-1、GADD34、又はCHOPをコードする。一部の実施形態では、mRNAはATF4、ATF2、ATF5、CHOP、GADD34、BACE-1、C/EBPα、又はMAP1LC3Bをコードする。一部の実施形態では、mRNAはATF4、BACE-1、GADD34、又はCHOPをコードする。一部の実施形態では、mRNAはATF4をコードする。

【0184】

一部の実施形態では、ATF4、BACE-1、GADD34又はCHOPの発現は阻害される。一部の実施形態では、ATF4の発現が阻害される。一部の実施形態では、Aβの発現が阻害される。ATF4は、中でも、DDIT-1、p21、及び4E-BP1をそれぞれコードするGADD45A、CDKN1A、及びEIF4EBP1の発現を増加させる。これらのタンパク質は、筋骨格疾患(例えば、骨格筋萎縮など)を誘発し、ATF4の発現を阻害することによりモジュレートすることができる。したがって、一部の実施形態では、CDKN1A、GADD45A、又はEIF4EBP1のうちの1種以上の発現が阻害される。

【０１８５】
一部の実施形態では、化合物、その塩、又は組成物は、約１００μＭ未満、例えば、約７５μＭ、約５０μＭ、約２５μＭ、約２０μＭ、約１０μＭ、約５μＭ、約１μＭ、約７５０ｎＭ、６００ｎＭ、５００ｎＭ、３００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、８０ｎＭ、６０ｎＭ、４０ｎＭ、２５ｎＭ未満、又はそれよりも低い$IC_{50}$で、少なくとも１つのアップストリーム読み取り枠(uORF)を含む5'非翻訳領域(5'UTR)を含む１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻害する。一部の実施形態では、化合物、その塩、又は組成物は、約１ｎＭ～１００μＭの間、例えば、約１０ｎＭ～６００ｎＭ、１５ｎＭ～２００ｎＭ、又は２０ｎＭ～１８０ｎＭの間の$IC_{50}$で、少なくとも１つのアップストリーム読み取り枠(uORF)を含む5'非翻訳領域(5'UTR)を含む１つ以上のｍＲＮＡの翻訳を阻害する。

【０１８６】
一部の実施形態では、化合物、その塩、又は組成物は、約１００μＭ未満、例えば、約７５μＭ、約５０μＭ、約２５μＭ、約２０μＭ、約１０μＭ、約５μＭ、約１μＭ、約７５０ｎＭ、６００ｎＭ、５００ｎＭ、３００ｎＭ、２００ｎＭ、１００ｎＭ、８０ｎＭ、６０ｎＭ、４０ｎＭ、２５ｎＭ未満、又はそれよりも低い$IC_{50}$でＡＴＦ４の発現を阻害する。一部の実施形態では、化合物、その塩、又は組成物は、約１ｎＭ～１００μＭの間、例えば、約２ｎＭ～８００ｎＭ、１０ｎＭ～６００ｎＭ、１５ｎＭ～２００ｎＭ、又は２０ｎＭ～１８０ｎＭの間の$IC_{50}$でＡＴＦ４の発現を阻害する。

【０１８７】
一部の態様では、最大半量阻害濃度($IC_{50}$)は、特定の生物学的又は生化学的機能の阻害における物質の有効性の尺度である。一部の態様では、$IC_{50}$は、所与の生物学的プロセス又はプロセスの構成成分、例えば、酵素、細胞、細胞受容体又は微生物を半分阻害するのにどれくらいの量の阻害剤が必要とされるかを示唆する、定量的尺度である。in vitro及びin vivoで$IC_{50}$を判定する方法は当技術分野で公知である。

【０１８８】
一部の実施形態では、個体は哺乳動物である。一部の実施形態では、個体は、霊長類、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、又はげっ歯類である。一部の実施形態では、個体はヒトである。一部の実施形態では、個体は、本明細書で開示されている疾患又は障害のいずれかを有する。一部の実施形態では、個体は、本明細書で開示されている疾患又は障害のいずれかを発症する危険性がある。

【０１８９】
一部の実施形態では、個体はヒトである。一部の実施形態では、ヒトは少なくとも約２１歳、２５歳、３０歳、３５歳、４０歳、４５歳、５０歳、５５歳、６０歳、６５歳、７０歳、７５歳、８０歳、若しくは８５歳であるか、又はおよそこれらのうちのいずれかの年齢である。一部の実施形態では、ヒトは子供である。一部の実施形態では、ヒトは約２１歳、１８歳、１５歳、１２歳、１０歳、８歳、６歳、５歳、４歳、３歳、２歳、若しくは１歳未満であるか、又はおよそこれらのうちのいずれかの年齢である。

【０１９０】
医薬の製造における、本明細書に記載されている化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載されている医薬組成物の使用もまた本明細書に提供されている。一部の実施形態では、医薬の製造は本明細書に記載されている障害又は疾患の処置のためである。一部の実施形態では、医薬の製造は、ISR経路により媒介される障害又は疾患の予防及び/又は処置のためである。一部の実施形態では、医薬の製造は、eIF２α又はeIF２Ｂにより媒介される障害又は疾患の予防及び/又は処置のためである。一部の実施形態では、医薬の製造は、eIF２αのリン酸化及び/又はeIF２ＢのＧＥＦ活性により媒介される障害又は疾患の予防及び/又は処置のためである。

【０１９１】
一部の実施形態では、生命体においてタンパク質合成を増強する方法であって、生命体に有効量の本明細書に提供されている化合物又はその塩を投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、生命体は、細胞懸濁液、毛根培養物、コケ原子体、水生植物

(これらに限定されないが、ウキクサ及び微細藻類を含む)、及び地球上の植物からなる群から選択される。一部の実施形態では、生命体は地球上の植物である。一部の実施形態では、地球上の植物は、ダイズ、ヒマワリ、穀粒マメ科植物、米、小麦胚芽、トウモロコシ、タバコ、穀物、及びルピナス作物から選択される。一部の実施形態では、地球上の植物はタバコである。

【０１９２】

一部の実施形態では、生命体においてタンパク質を生成するための方法であって、生命体を本明細書に記載されている化合物又はその塩(例えば、農業上許容されるその塩)と接触させることを含み、タンパク質が、バイオポリマー、工業用タンパク質、工業用酵素、及び治療用タンパク質からなる群から選択される方法が提供される。一部の実施形態では、生命体は、細胞懸濁液、毛根培養物、コケ原子体、水生植物(これらに限定されないが、ウキクサ及び微細藻類を含む)、及び地球上の植物からなる群から選択される。一部の実施形態では、生命体は地球上の植物である。一部の実施形態では、地球上の植物はタバコである。一部の実施形態では、タンパク質はヒドロラーゼ、グリコシダーゼ(例えば、セルラーゼ、及びα-アミラーゼ、β-グルクロニダーゼなど)、プロテアーゼ(例えば、トリプシン)などからなる群から選択される工業用タンパク質である。一部の実施形態では、タンパク質は、抗体、ワクチン、ヒト成長因子、サイトカインなどからなる群から選択される治療用タンパク質である。

【０１９３】

一部の実施形態では、植物の成長を加速する方法であって、有効量の本明細書に提供されている化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、植物は水生植物である。一部の実施形態では、植物は地球上の植物である。一部の実施形態では、地球上の植物は、ダイズ、ヒマワリ、穀粒マメ科植物、米、小麦胚芽、トウモロコシ、タバコ、穀物、及びルピナス作物から選択される。一部の実施形態では、地球上の植物はタバコである。

【０１９４】

一部の実施形態では、植物においてタンパク質の収率又は品質を改善する方法であって、有効量の本明細書に提供されている化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、植物は水生植物である。一部の実施形態では、植物は地球上の植物である。一部の実施形態では、地球上の植物は、ダイズ、ヒマワリ、穀粒マメ科植物、米、小麦胚芽、トウモロコシ、タバコ、穀物、及びルピナス作物から選択される。一部の実施形態では、地球上の植物はタバコである。

【０１９５】

組合せ

ある特定の態様では、本明細書に記載されている化合物は、疾患の処置のために、疾患を処置することができる1種以上の追加の薬剤と併用して個体に投与される。例えば、一部の実施形態では、有効量の化合物は、がんの処置のために、1種以上の追加の抗がん剤と併用して個体に投与される。

【０１９６】

一部の実施形態では、追加の薬剤の活性(例えば、追加の抗がん剤)は、活性化したISR経路により阻害される。ISR阻害剤、例えば、本明細書に記載されている1種の化合物は、ISR経路を阻害して、追加の薬剤の機能性を増強することができる。例として、ある特定のBRAF阻害剤(例えば、ベムラフェニブ又はダブラフェニブ)は、BRAF突然変異黒色腫細胞(例えば、V600F突然変異を有するBRAF)内で、ATF4の発現を介してISR経路を活性化する。一部の実施形態では、がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、有効量のBRAF阻害剤と併用してがんを有する個体に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、BRAF突然変異黒色腫を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、有効量のBRAF阻害剤と併用してBRAF突然変異黒色腫を有する個体に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、BRAF突然変異黒色腫を処置する方法であって有効量の本明細書に記載されてい

る化合物を、有効量のベムラフェニブ又はダブラフェニブと併用して、BRAF突然変異黒色腫を有する個体に投与することを含む方法が存在する。

【０１９７】

別の例として、ある特定の抗がん剤(例えば、ユビキチン-プロテアソーム経路阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、Cox-2阻害剤(例えば、セレコキシブ)、白金ベース抗悪性腫瘍薬(例えば、シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ドキソルビシン)、又はトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド))はがんを処置するために使用されるが、固形腫瘍に対する機能性が限定されていることがある。ある特定の固形腫瘍(例えば、乳がん)における抵抗性は、ATF4安定化及び自食作用の誘導に関連している。一部の実施形態では、有効量の本明細書に記載されているISR阻害剤化合物は、1種以上の抗がん剤に対する感受性を増加させるために、がんを有する個体に投与される。

【０１９８】

一部の実施形態では、個体において不応性がん(例えば、固形腫瘍)を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、有効量の抗がん剤と併用して個体に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、個体において不応性がん(例えば、固形腫瘍)を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、有効量のユビキチン-プロテアソーム経路阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、Cox-2阻害剤(例えば、セレコキシブ)、白金ベース抗悪性腫瘍薬(例えば、シスプラチン)、アントラサイクリン(例えば、ドキソルビシン)、又はトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド)と併用して個体に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、不応性がんは乳がんである。一部の実施形態では、不応性がんは黒色腫である。

【０１９９】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、1種以上の抗がん剤、例えば、抗腫瘍剤、免疫チェックポイント阻害剤、又はいずれか他の適切な抗がん剤と併用してがんを処置するために使用される。例示的な免疫チェックポイント阻害剤として、抗PD-1、抗PD-L1、抗GITR、抗OX-40、抗LAG3、抗TIM-3、抗41BB、抗CTLA-4抗体が挙げられる。例示的な抗腫瘍剤として、例えば、抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、トポイソメラーゼII阻害剤、トポイソメラーゼI阻害剤、代謝拮抗剤、抗生物質製剤、ホルモン及びホルモンのアナログ、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びがん代謝阻害剤を挙げることができる。他の抗がん剤として、1種以上の免疫刺激剤、抗体又はその断片(例えば、抗CD20、抗HER2、抗CD52、若しくは抗VEGF抗体又はこれらの断片)、又は免疫毒素(例えば、抗CD33抗体若しくはその断片、抗CD22抗体若しくはその断片、カリケアミシンコンジュゲート、又は緑膿菌外毒素コンジュゲート)を挙げることができる。

【０２００】

CHOPのATF4媒介性発現はまた、腫瘍における骨髄由来のサプレッサー細胞(MDSC)の機能及び蓄積を調節することが示されている。腫瘍内のMDSCはT細胞機能の抗原刺激能力を減少させ、抗腫瘍又は抗がん性応答を減少させる。ある特定の免疫療法剤(例えば、抗PD-1、抗PD-L1、抗GITR、抗OX-40、抗LAG3、抗TIM-3、抗41BB、又は抗CTLA-4抗体)はがんに対する免疫応答を強化するために使用される。AXLのATF4媒介性発現は、黒色腫において抗PD1療法に対する応答が弱いことに関連している。一部の実施形態では、有効量の本明細書に記載されているISR阻害剤化合物は、1種以上の免疫療法剤の感受性を増加させるために、がんを有する個体に投与される。一部の実施形態では、個体において不応性がん(例えば、黒色腫)を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載されている化合物を、有効量の免疫療法剤(例えば、抗PD-1、抗PD-L1、抗GITR、抗OX-40、抗LAG3、抗TIM-3、抗41BB、又は抗CTLA-4抗体)と併用して個体に投与することを含む方法が存在する。一部の実施形態では、不応性がんは黒色腫である。

【０２０１】

投薬及び投与方法

個体(例えば、ヒト)に投与される化合物の用量は、特定の化合物又はその塩、投与方法

、並びに処置を受けている特定の疾患、例えば、がんの種類及びステージと共に変動してもよい。一部の実施形態では、化合物又はその塩の量は治療有効量である。

【０２０２】

一態様では、化合物の有効量は、約0.01～約１００mg/kgの間の用量であってよい。本開示の化合物の有効量又は用量は、所定の要素、例えば、投与のモード若しくは経路又はドラッグデリバリー、薬剤の薬物動態、処置すべき疾患の重症度及び過程、対象の健康状態、状態、及び体重を考慮して、所定の方法、例えば、モデリング、用量の漸増、又は臨床試験で確定することができる。例示的な用量は、1日約0.7mg～7g、又は1日約7mg～３５０mg、又は1日約３５０mg～1.75g、又は1日約1.75～7gの範囲である。

【０２０３】

本明細書に提供されている方法のいずれかは、一態様では、有効量の本明細書に提供されている化合物又はその塩及び薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物を個体に投与することを含むことができる。

【０２０４】

本明細書に提供されている化合物又は組成物は、所望の期間又は継続時間、例えば、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約6カ月、若しくは少なくとも約１２カ月又はそれよりも長い間、有効投与レジメンに従い個体に投与することができ、これは一部の変化形では個体の一生涯の期間であってもよい。1つの変化形では、化合物は毎日又は断続的スケジュールで投与される。化合物は、一定期間にわたり連続的に(例えば、少なくとも1日1回)個体に投与することができる。投薬頻度は1日1回未満、例えば、1週間に約1回の投薬であることもできる。投薬頻度は1日1回より多く、例えば、1日2回又は3回であることができる。投薬頻度はまた、「休薬期間」(例えば、1日1回の投薬を7日間行い、これに続く7日間は用量なし、この任意の１４日間の期間を例えば、約2カ月、約4カ月、約6カ月又はこれよりも長い間繰り返す)を含めて、断続的であることもできる。いかなる投薬頻度であっても、本明細書に記載されている化合物のいずれかを、本明細書に記載されている投薬量のいずれかを用いて利用することができる。

【０２０５】

製造物品及びキット

本開示は、本明細書に記載されている化合物若しくはその塩、本明細書に記載されている組成物、又は本明細書に記載されている1つ以上の単位投薬量を適切な包装に含む製造物品をさらに提供する。ある特定の実施形態では、製造物品は、本明細書に記載されている方法のいずれかにおいて使用するためのものである。適切な包装は当技術分野で公知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ビン、瓶、可撓性の包装などを含む。製造物品はさらに滅菌及び/又は密閉することができる。

【０２０６】

本開示は、本開示の方法を実行するためのキットであって、本明細書に記載されている1種以上の化合物又は本明細書に記載されている化合物を含む組成物を含むキットをさらに提供する。キットは、本明細書で開示されている化合物のいずれかを利用することができる。1つの変化形では、キットは本明細書に記載されている化合物又はその塩を利用する。キットは、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の使用のために使用することができ、したがって任意の疾患の処置又は本明細書に記載されている処置に対する、例えば、がんの処置に対する説明書を含有し得る。

【０２０７】

キットは一般的に適切な包装を含む。キットは、任意の本明細書に記載されている化合物を含む1つ以上の容器を含んでもよい。各構成成分(1つより多くの構成成分が存在する場合)を別個の容器内に包装することもできるし、又は交差反応及び貯蔵寿命の点で許容される場合、一部の構成成分を1つの容器内で合わせることもできる。

【０２０８】

キットは、単位剤形、バルクパッケージ(例えば、複数回用量パッケージ)又はサブユニ

ット用量であってよい。例えば、長期間、例えば、1週、2週、3週、4週、6週、8週、3カ月、4カ月、5カ月、7カ月、8カ月、9カ月、又はこれよりも長い期間のいずれかの間、有効な個体の処置を提供するために、十分な投薬量の本明細書で開示されている化合物、及び/又は本明細書で詳述された疾患に対して有用な追加の薬学的活性のある化合物を含有するキットが提供され得る。キットはまた、化合物の複数の単位用量及び取扱説明書を含んでいてもよく、薬局(例えば、病院薬局及び調剤薬局)での保存及び使用に対して十分な量で包装されていてもよい。

【０２０９】

キットは一連の説明書、全般的説明書を場合によって含んでもよいが、ただし、本開示の方法の構成成分(複数可)の使用に関する説明書を含有する電子記憶媒体(例えば、磁気ディスク又は光ディスク)もまた許容可能である。キットに含まれる説明書は、構成成分及びこれらの個体への投与に関する情報を一般的に含む。

【０２１０】

一般的合成法

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが所望される場合、これは、エナンチオマーを分離又は分割するための任意の適切な従来の手順を使用して、エナンチオマーの対応する混合物から達成することができる。よって、例えば、ジアステレオマー誘導体は、エナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体、及び適当なキラル化合物の反応により生成することができる。次いで、ジアステレオマーを任意の好都合な手段、例えば、結晶化により分離し、所望のエナンチオマーを回収することができる。別の分割プロセスでは、ラセミ体はキラル高速液体クロマトグラフィーを使用して分離することができる。代わりに、所望する場合、特定のエナンチオマーは、記載されているプロセスのうちの1つで適当なキラル中間体を使用することにより得ることもできる。

【０２１１】

化合物の特定の異性体を得ること、また他には反応の生成物を精製することが所望される場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の従来の分離手順もまた中間体又は最終生成物で使用することができる。

【０２１２】

本明細書に提供されている化合物又はその塩の溶媒和物及び/又は多形もまた企図されている。溶媒和物は、化学量論的量又は非化学量論的量の溶媒を含有し、多くの場合結晶化プロセスの間に形成される。溶媒が水の場合水和物が形成され、又は溶媒がアルコールの場合アルコレートが形成される。多形は化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配列を含む。多形は普通、異なるエックス線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、及び/又は溶解度を有する。様々な要素、例えば、再結晶化溶媒、結晶化速度、及び保存温度を考慮すると、単結晶形態が有意に立つことができる。

【０２１３】

化合物の特定の異性体を得ること、また他には反応の生成物を精製することが所望される場合、クロマトグラフィー、再結晶化及び他の従来の分離手順もまた中間体又は最終生成物で使用することができる。

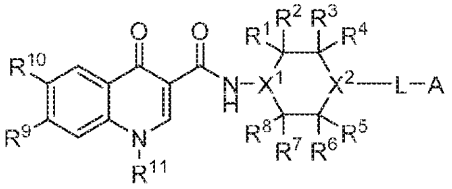
【０２１４】

実施形態の列挙

実施形態1.式(I)の化合物:

【０２１５】

【化７３】



(I)

又はその塩

[式中、

$X^1$はN又は$CR^{X1}$であり、

$X^2$はN又は$CR^{X2}$であり、

存在する場合、$R^{X1}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、

存在する場合、$R^{X2}$は、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択され、

$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$は、互いに独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、及びハロゲンからなる群から選択されるか、

又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの別の1つが一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成するか、

又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$からなる群から選択される2個のジェミナル置換基が一緒になって、オキソ基を形成するか、

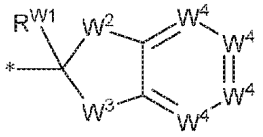
又は、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、及び$R^8$のうちの1つ、並びに存在する場合$R^{X1}$が、一緒になって、$C_1$～$C_6$アルキレン部分を形成し、

$R^9$及び$R^{10}$は、互いに独立して、水素、ハロゲン、$NO_2$、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-C(O)NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、$-S(O)_2OH$、$-S(O)_2O$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-S(O)_2O$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-S(O)_2N$($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、$-S(O)_2N$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、$-S(O)_2NR^{B\text{-}a}R^{B\text{-}b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-OS(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-OS(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、$-N(H)S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、$-N(H)S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル);

からなる群から選択され、$R^{B\text{-}a}$及び$R^{B\text{-}b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒にな

って3～10員複素環を形成し、
$R^{11}$は、1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている$C_3$～$C_{10}$シクロアルキル及び1～17個の$R^{12}$置換基で場合により置換されている3～10員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、
$R^{12}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{C\text{-}a}R^{C\text{-}b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)$NR^{C\text{-}a}R^{C\text{-}b}$、-$S(O)_2OH$、-$S(O)_2O$($C_1$～$C_6$アルキル)、-$S(O)_2O$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$アルキル)、-$S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$S(O)_2N$($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-$S(O)_2N$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$S(O)_2NR^{C\text{-}a}R^{C\text{-}b}$、-OC(O)H、-OC(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-OC(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)H、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)C(O)($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$OS(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-$OS(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N(H)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N(H)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$アルキル)、及び-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$S(O)_2$($C_1$～$C_6$ハロアルキル);
からなる群から選択され、$R^{C\text{-}a}$及び$R^{C\text{-}b}$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
Lは、@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーであり、
@は$X^2$への結合点を表し、#はAへの結合点を表し、
@-$C_1$～$C_6$アルキレン-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-#、@-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、@-$CH_2$-$NR^N$-$NR^N$-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#、及び@-($C_1$～$C_6$アルキレン)-O-#のそれぞれの$C_1$～$C_6$アルキレン部分は、1～12個の$R^{13}$で場合により置換されており、
$R^N$は、各出現において独立して、水素、$C_1$～$C_6$アルキル、及び$C_1$～$C_6$ハロアルキルからなる群から選択され、
$R^{13}$は、各出現において独立して、オキソ、ハロゲン、$C_1$～$C_6$アルキル、$C_2$～$C_6$アルケニル、$C_2$～$C_6$アルキニル、$C_1$～$C_6$ハロアルキル、-OH、-O($C_1$～$C_6$アルキル)、-O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-SH、-S($C_1$～$C_6$アルキル)、-S($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$NH_2$、-NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-$NR^{L\text{-}a}R^{L\text{-}b}$、-CN、-C(O)OH、-C(O)O($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)O($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$C(O)NH_2$、-C(O)NH($C_1$～$C_6$アルキル)、-C(O)NH($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-C(O)N($C_1$～$C_6$アルキル)$_2$、-C(O)N($C_1$～$C_6$ハロアルキル)$_2$、-C(O)$NR^{L\text{-}a}R^{L\text{-}b}$、-$S(O)_2OH$、-$S(O)_2O$($C_1$～$C_6$アルキル)、-$S(O)_2O$($C_1$～$C_6$ハロアルキル)、-$S(O)_2NH_2$、-$S(O)_2NH$($C_1$～$C_6$アルキル)、-$S(O)_2NH$($C_1$

～C6ハロアルキル)、-S(O)2N(C1～C6アルキル)2、-S(O)2N(C1～C6ハロアルキル)2、-S(O)2NRL-aRL-b、-OC(O)H、-OC(O)(C1～C6アルキル)、-OC(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(H)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)H、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)H、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-OS(O)2(C1～C6アルキル)、-OS(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、及び-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル);
からなる群から選択され、RL-a及びRL-bは、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
Aは、
式(A-1)の置換基
【０２１６】
【化７４】



(A-1)

(W2は、-C(RW2-1RW2-2)-、-N(RW2-2)-、-C(RW2-1RW2-1)N(RW2-2)-、-N(RW2-1)C(RW2-1RW2-2)-、-C(RW2-1)=N-、-N=C(RW2-1)-、-O-、-C(RW2-1RW2-1)O-、-OC(RW2-1RW2-2)-、-S-、-C(RW2-1RW2-1)S-、-SC(RW2-1RW2-2)-、-C(RW2-1RW2-1)C(RW2-1RW2-2)-、及び-CRW2-1=CRW2-1-、
からなる群から選択され、RW2-1はH又はRAであり、RW2-2はH又はRAであり、
W3は、-C(RW3-1RW3-2)-、-N(RW3-2)-、-C(RW3-1RW3-1)N(RW3-2)-、-N(RW3-1)C(RW3-1RW3-2)-、-C(RW3-1)=N-、-N=C(RW3-1)-、-O-、-C(RW3-1RW3-1)O-、-OC(RW3-1RW3-2)-、-S-、-C(RW3-1RW3-1)S-、-SC(RW3-1RW3-2)-、-C(RW3-1RW3-1)C(RW3-1RW3-2)-、及び-CRW3-1=CRW3-1-、
からなる群から選択され、RW3-1はH又はRAであり、RW3-2はH又はRAであり、
W4は、各出現において独立して、CRW4又はNであり、RW4はH又はRAであり、
RW1は水素若しくはRAであるか、又はRW1及びRW2-2は一緒になって、RW1を有する炭素原子とRW2-2を有する原子との間で二重結合を形成するか、若しくはRW1及びRW3-2は一緒になって、RW1を有する炭素原子とRW3-2を有する原子との間で二重結合を形成する)、
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個のRA置換基で場合により置換されているC6～C14アリール、及び
1、2、3、4、5、6、7、8、又は9個のRA置換基で場合により置換されている5～14員ヘテロアリールからなる群から選択され、
RAは、各出現において独立して、ハロゲン、NO2、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C1～C6ハロアルキル、-OH、-O(C1～C6アルキル)、-O(C1～C6ハロアルキル)、-SH、-S(C1～C6アルキル)、-S(C1～C6ハロアルキル)、-NH2、-NH(C1～C6アルキル)、-NH(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)2、-N(C1～C6ハロアルキル)2、-NRA-aRA-b、-CN、-C(O)OH、-C(O)O(C1～C6アルキル)、-C(O)O(C1～C6ハロアルキル)、-C(O)NH2、-C(O)NH(C1～C6アルキル)、-C(O)NH(C1～C6ハロアルキル)、-C(O)N(C1～C6アルキル)2、-C(O)N(C1～C6ハロアルキル)2、-C(O)NRA-aRA-b、-S(O)2OH、-S(O)2O(C1～C6アルキル)、-S(O)2O(C1

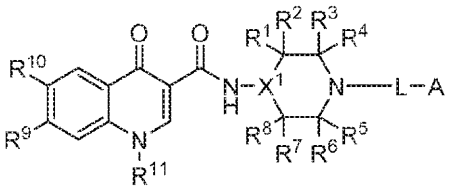
～C6ハロアルキル)、-S(O)2NH2、-S(O)2NH(C1～C6アルキル)、-S(O)2NH(C1～C6ハロアルキル)、-S(O)2N(C1～C6アルキル)2、-S(O)2N(C1～C6ハロアルキル)2、-S(O)2NRA-aRA-b、-OC(O)H、-OC(O)(C1～C6アルキル)、-OC(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)C(O)H、-N(H)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(H)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)H、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)H、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)C(O)(C1～C6ハロアルキル)、-OS(O)2(C1～C6アルキル)、-OS(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(H)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、-N(C1～C6アルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル)、-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6アルキル)、及び-N(C1～C6ハロアルキル)S(O)2(C1～C6ハロアルキル);
からなる群から選択され、RA-a及びRA-bは、これらが結合している窒素原子と一緒になって3～10員複素環を形成し、
ただし、X2がNである場合、Lは@-C1～C6アルキレン-#、@-NRN-(C1～C6アルキレン)-#、@-NRN-(C1～C6アルキレン)-O-#、及び@-(C1～C6アルキレン)-O-#からなる群から選択されるリンカーである]。

【０２１７】

実施形態2.式(I)の化合物が式(II)の化合物:

【０２１８】

【化７５】



(II)

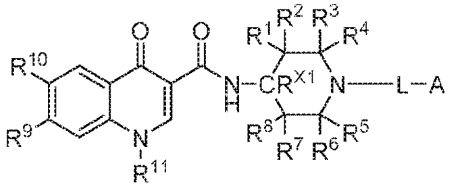
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、X1、L、及びAは実施形態1で定義されている通りである]。

【０２１９】

実施形態3.式(I)の化合物が、式(III)の化合物:

【０２２０】

【化７６】



(III)

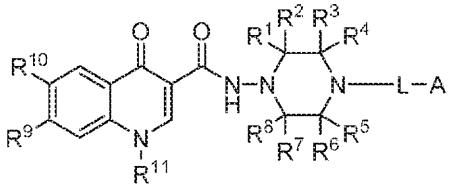
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、CRX1、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。

【０２２１】

実施形態4.式(I)の化合物が、式(IV)の化合物:

【０２２２】

【化７７】



(IV)

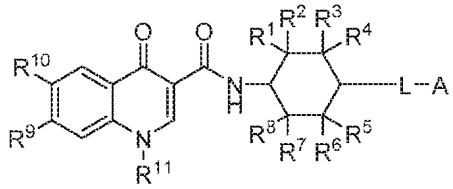
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。

【０２２３】

実施形態5.式(I)の化合物が、式(V)の化合物:

【０２２４】

【化７８】



(V)

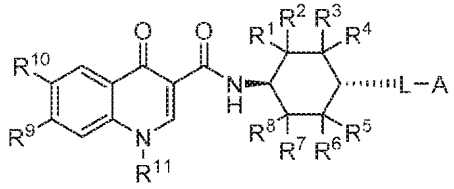
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。

【０２２５】

実施形態6.式(I)の化合物が、式(VI)の化合物:

【０２２６】

【化７９】



(VI)

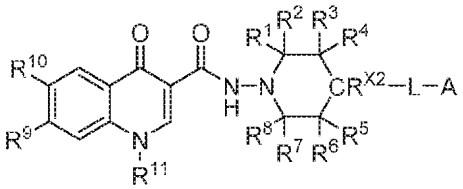
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。

【０２２７】

実施形態7.式(I)の化合物が、式(VII)の化合物:

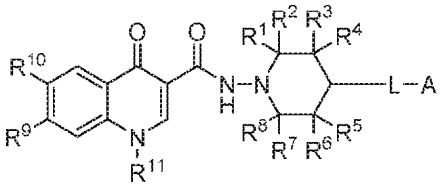
【０２２８】

【化８０】



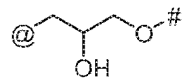
(VII)

又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、$CR^{X2}$、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。
【０２２９】
実施形態8.式(I)の化合物が、式(VIII)の化合物:
【０２３０】
【化８１】

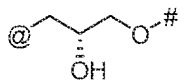


(VIII)

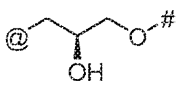
又はその塩である、実施形態1に記載の化合物又はその塩
[式中、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、$R^9$、$R^{10}$、$R^{11}$、L、及びAは、実施形態1で定義されている通りである]。
【０２３１】
実施形態9.Lが
【０２３２】
【化８２】



である、実施形態1～8のいずれかに記載の化合物又はその塩。
【０２３３】
実施形態10.Lが
【０２３４】
【化８３】

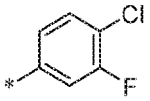


である、実施形態9に記載の化合物又はその塩。
【０２３５】
実施形態11.Lが
【０２３６】
【化８４】

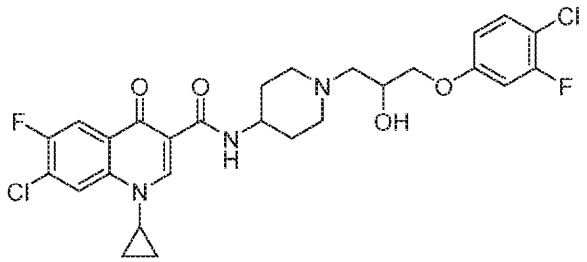


である、実施形態9に記載の化合物又はその塩。

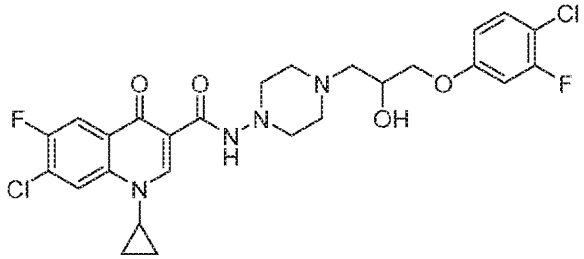
【０２３７】
実施形態12.R[1]、R[2]、R[3]、R[4]、R[5]、R[6]、R[7]、及びR[8]がそれぞれ水素である、実施形態１～１１のいずれかに記載の化合物又はその塩。
【０２３８】
実施形態13.R[9]及びR[10]がそれぞれハロゲンである、実施形態１～１２のいずれかに記載の化合物又はその塩。
【０２３９】
実施形態14.R[9]がクロロであり、R[10]がフルオロである、実施形態１～１３のいずれかに記載の化合物又はその塩。
【０２４０】
実施形態15.Aが
【０２４１】
【化８５】



であり、*が分子の残りへの結合点を表す、実施形態１～１４のいずれかに記載の化合物又はその塩。
【０２４２】
実施形態16.
【０２４３】
【化８６】

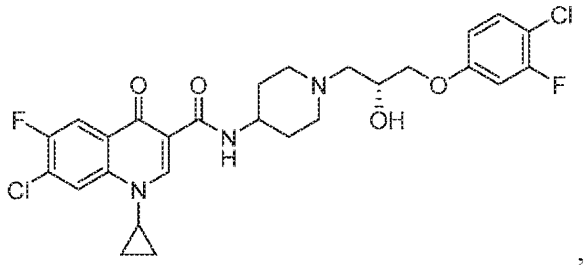


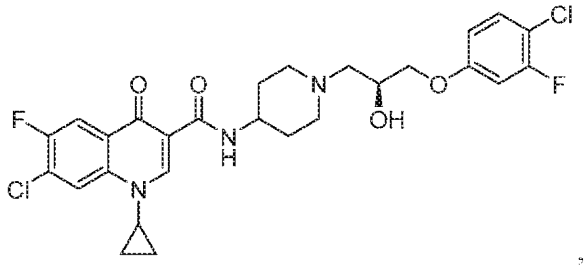
及び

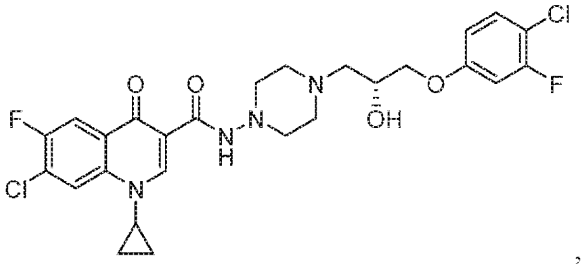


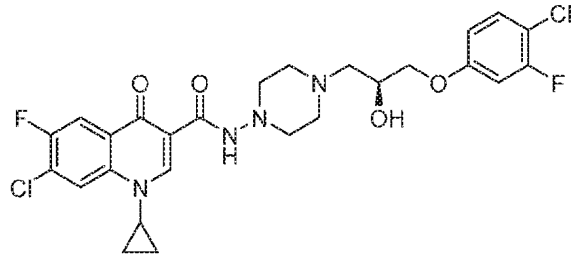
からなる群から選択される化合物又はその塩。
【０２４４】
実施形態17.
【０２４５】

【化８７】


,


,


, 及び



からなる群から選択される化合物又はその塩。

【０２４６】

実施形態18.表1の化合物からなる群から選択される化合物又はその塩。

【０２４７】

実施形態19.実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【０２４８】

実施形態20.生命体においてタンパク質合成を増強する方法であって、有効量の実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物又はその塩を生命体に投与することを含む方法。

【０２４９】

実施形態21.植物の成長を加速する方法であって、有効量の実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法。

【０２５０】

実施形態22.植物においてタンパク質の収率又は品質を改善する方法であって、有効量の実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又はその塩を植物に投与することを含む方法。

【０２５１】

実施形態23.植物が、ダイズ、ヒマワリ、穀粒マメ科植物、米、小麦胚芽、トウモロコシ、タバコ、穀物、及びルピナス作物から選択される、実施形態22に記載の方法。

【０２５２】

実施形態24.それを必要とする個体において統合的ストレス応答(ISR)経路により媒介される疾患又は障害を処置する方法であって、治療有効量の実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は治療有効量の実施形態10に記載の医薬組成物を個体に投与することを含む方法。

【０２５３】

実施形態25.化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物が、治療有効量の1種以上の追加の抗がん剤と併用して投与される、実施形態24に記載の方法。

【０２５４】

実施形態26.疾患又は障害が、eIF2αのリン酸化及び/又はeIF2Bのグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性により媒介される、実施形態24に記載の方法。

【０２５５】

実施形態27.疾患又は障害が、タンパク質合成の低減により媒介される、実施形態24～26のいずれか1つに記載の方法。

【０２５６】

実施形態28.疾患又は障害が、ATF4、CHOP又はBACE-1の発現により媒介される、実施形態25～27のいずれか1つに記載の方法。

【０２５７】

実施形態29.疾患又は障害が、神経変性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、メタボリックシンドローム、がん、血管系疾患、眼疾患、筋骨格疾患、又は遺伝的障害である、実施形態24～28のいずれかに記載の方法。

【０２５８】

実施形態30.疾患が、消失性白質疾患、CNS低髄鞘形成を伴う小児期運動失調、知的障害症候群、アルツハイマー病、プリオン病、クロイツフェルトヤコブ病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)疾患、認知機能障害、前頭側頭認知症(FTD)、外傷性脳傷害、手術後の認知機能障害(PCD)、神経耳科学的症候群、聴覚損失、ハンチントン病、脳卒中、慢性外傷性脳症、脊髄損傷、認知症又は認知機能障害、関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、若年性特発性関節炎、喘息、アレルギー性喘息、気管支喘息、結核、慢性気道障害、嚢胞性線維症、糸球体腎炎、膜性腎症、サルコイドーシス、血管炎、魚鱗癬、移植片拒絶反応、間質性膀胱炎、アトピー性皮膚炎又は炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、セリアック病、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、アルコール性脂肪肝、肥満、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖、脂肪肝、脂質異常症、高脂血症、2型糖尿病、膵臓がん、乳がん、腎臓がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣がん、尿路上皮がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、食道がん、消化管間質腫瘍(GIST)、多発性骨髄腫、分泌細胞のがん、甲状腺がん、消化管癌、慢性骨髄性白血病、肝細胞癌、結腸がん、黒色腫、悪性神経膠種、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、小脳異形成性神経節細胞腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣細胞腫、髄芽腫、管腺癌、腺扁平上皮癌、腎芽細胞腫、腺房細胞癌、肺がん、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)、形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ペリツェウスメルツバッハー病、アテローム動脈硬化症、腹部大動脈動脈瘤、頸動脈疾患、深部静脈血栓症、バージャー病、慢性静脈高血圧、血管石灰化、末梢血管拡張症又はリンパ浮腫、緑内障、加齢黄斑変性、炎症性網膜疾患、網膜血管系疾患、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、酒さ、シェーグレン症候群又は増殖性網膜症における新血管新生、高ホモシステイン血症、骨格筋萎縮、ミオパシー、筋ジストロフィー、筋肉消耗、筋肉減少症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)、ベッカー型疾患、筋緊張性ジストロフィー、X連鎖性拡張型心筋症、脊髄性筋萎縮症(SMA)、ダウン症候群、MEHMO症候群、骨幹端軟骨異形成症、シュミット型(MCDS)、うつ病、又は社会的行動の機能障害である、実施形態29

に記載の方法。
【０２５９】
実施形態31.タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又は塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法。
【０２６０】
実施形態32.化合物又は塩を含むin vitro培地内で細胞を培養することを含む、実施形態31に記載の方法。
【０２６１】
実施形態33.タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を培養する方法であって、真核細胞を、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又は塩を含むin vitro培地と接触させることを含む方法。
【０２６２】
実施形態34.タンパク質をコードする核酸が組換え核酸である、実施形態31～33のいずれか1つに記載の方法。
【０２６３】
実施形態35.細胞がヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、実施形態31～34のいずれか1つに記載の方法。
【０２６４】
実施形態36.真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードする核酸を含む無細胞タンパク質合成(CFPS)系を、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又は塩と接触させることを含む、タンパク質を生成する方法。
【０２６５】
実施形態37.タンパク質が抗体又はその断片である、実施形態31～36のいずれか1つに記載の方法。
【０２６６】
実施形態38.タンパク質を精製することを含む、実施形態31～37のいずれか1つに記載の方法。
【０２６７】
実施形態39.実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又は塩及び細胞成長のための栄養素を含む、in vitro細胞培養培地。
【０２６８】
実施形態40.タンパク質をコードする核酸を含む真核細胞を含む、実施形態39に記載の細胞培養培地。
【０２６９】
実施形態41.タンパク質発現を誘発させるための化合物をさらに含む、実施形態39又は40に記載の細胞培養培地。
【０２７０】
実施形態42.タンパク質をコードする核酸が組換え核酸である、実施形態39～41のいずれか1つに記載の細胞培養培地。
【０２７１】
実施形態43.タンパク質が抗体又はその断片である、実施形態39～42のいずれか1つに記載の細胞培養培地。
【０２７２】
実施形態44.真核細胞がヒト胚性腎臓(HEK)細胞又はチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞である、実施形態39～43のいずれか1つに記載の細胞培養培地。
【０２７３】
実施形態45.真核生物開始因子2(eIF2)及びタンパク質をコードする核酸を、実施形態1～18のいずれか1つに記載の化合物又は塩と共に含む、無細胞タンパク質合成(CFPS)系。
【０２７４】

実施形態46.eIF2を含む真核細胞抽出物を含む、実施形態45に記載のCFPS系。
【０２７５】
実施形態47.eIF2Bをさらに含む、実施形態45又は46に記載のCFPS系。
【０２７６】
実施形態48.タンパク質が抗体又はその断片である、実施形態45～47のいずれか1つに記載のCFPS系。
【実施例】
【０２７７】
本発明はある程度の特殊性と共に記載及び例示されているが、本開示は、単なる例として作成されたものであり、特許請求の範囲で定義されているような本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、成分の組合せ及び配置における多くの変更が当業者により行われ得ることを理解されたい。
【０２７８】
記載されている実施例の化学反応は、本明細書で開示されている他のいくつかの化合物を調製するように容易に適合させることができ、本開示の化合物を調製する代替法は本開示の範囲内であると考えられる。例えば、本開示に従い例示されていない化合物の合成は、当業者には明らかな改変、例えば、干渉基を適切に保護することにより、記載されているもの以外の当技術分野で公知の他の適切な試薬を利用することにより、又は反応条件、試薬、及び出発材料の所定の改変を行うことにより、成功裏に実施することができる。代わりに、本明細書で開示されている又は当技術分野で公知の他の反応は、本開示の他の化合物の調製に適応可能なことも認識されたい。
【０２７９】
場合によっては、立体異性体は、単一の、未知の立体異性体として、単一のエナンチオマー又はジアステレオマーを得るために分離することができ、単一の異性体として任意に描かれている。適切であれば、分離方法及び溶出時間及び順序についての情報が付与される。生物学的実施例では、試験する化合物は、その中に記載されている合成手順に従い調製した。比旋光度が入手可能である未知の絶対立体化学の任意の所与の化合物については、その化合物に対する生物学的データは、前記比旋光度に関連するエナンチオマー又はジアステレオ異性体を使用して得られたものであった。
【０２８０】
場合によっては、旋光度は、波長589nm(ナトリウムDライン)でJasco DIP-360デジタル旋光計により決定し、所与の温度T(℃で表記)に対する$[\alpha]_D^T$として報告される。適切であれば、溶媒及び濃度についての情報(g/100mLとして表記)が付与される。
【０２８１】
略語:
br.s. 広範な一重線
クロロホルム-d 重水素化クロロホルム
メタノール-$d_4$ 重水素化メタノール
DIAD アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DCM ジクロロメタン
DEA ジエチルアミン
DIPEA ジイソプロピルエチルアミン
DMF N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO-$d_6$ 重水素化ジメチルスルホキシド
d 二重線
EDC.HCl 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸
EtOAc 酢酸エチル
EtOH エタノール
g グラム
HATU (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム

ヘキサフルオロホスフェート)
HOBT 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
L リットル
LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析法
MeCN アセトニトリル
MeOH メタノール
mg ミリグラム
mL ミリリットル
mmol ミリモル
m 多重線
NMR 核磁気共鳴
iPrOH イソプロパノール
q 四重線
RT 室温
s 一重線
SFC 超臨界流体クロマトグラフィー
TFA トリフルオロ酢酸
THF テトラヒドロフラン
TLC 薄層クロマトグラフィー
t 三重線

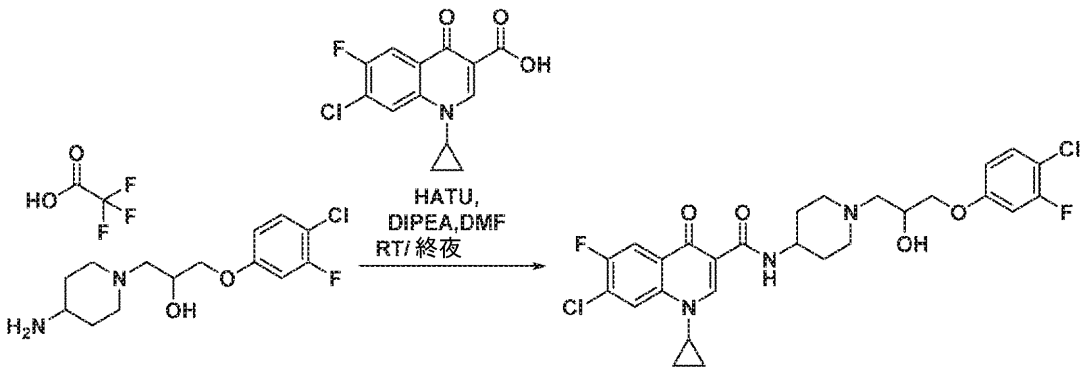
【０２８２】

[実施例1]

7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【０２８３】

【化８８】




【０２８４】

1-(4-アミノピペリジン-1-イル)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)プロパン-2-オール2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.480mmol、1.0当量)及び7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.136g、0.480mmol、1.0当量)のDMF(5mL)撹拌溶液に、HATU(0.366g、0.960mmol、2.0当量)を加え、これに続いて、DIPEA(0.3mL)を室温で加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。生成物の生成をLCMSで確認した。反応混合物を水(100mL)で希釈した。得られた固体を濾別し、水(25mL×2)で洗浄し、真空下で乾燥させた。粗生成物を逆相HPLCで精製して、7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物1-0.050g、収率18%)をオフホワイト色

の固体として得た。LCMS 566.4 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.80 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.99 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.84, 2.63 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 1 H), 4.02 (d, J=6.58 Hz, 1 H), 3.73 - 3.97 (m, 3 H), 3.33 (br. s., 3 H), 2.76 (br. s., 2 H), 2.19 - 2.48 (m, 4 H), 1.85 (d, J=8.77 Hz, 2 H), 1.42 - 1.58 (m, 2 H), 1.31 (d, J=6.14 Hz, 2 H), 1.12 (br. s., 2 H).

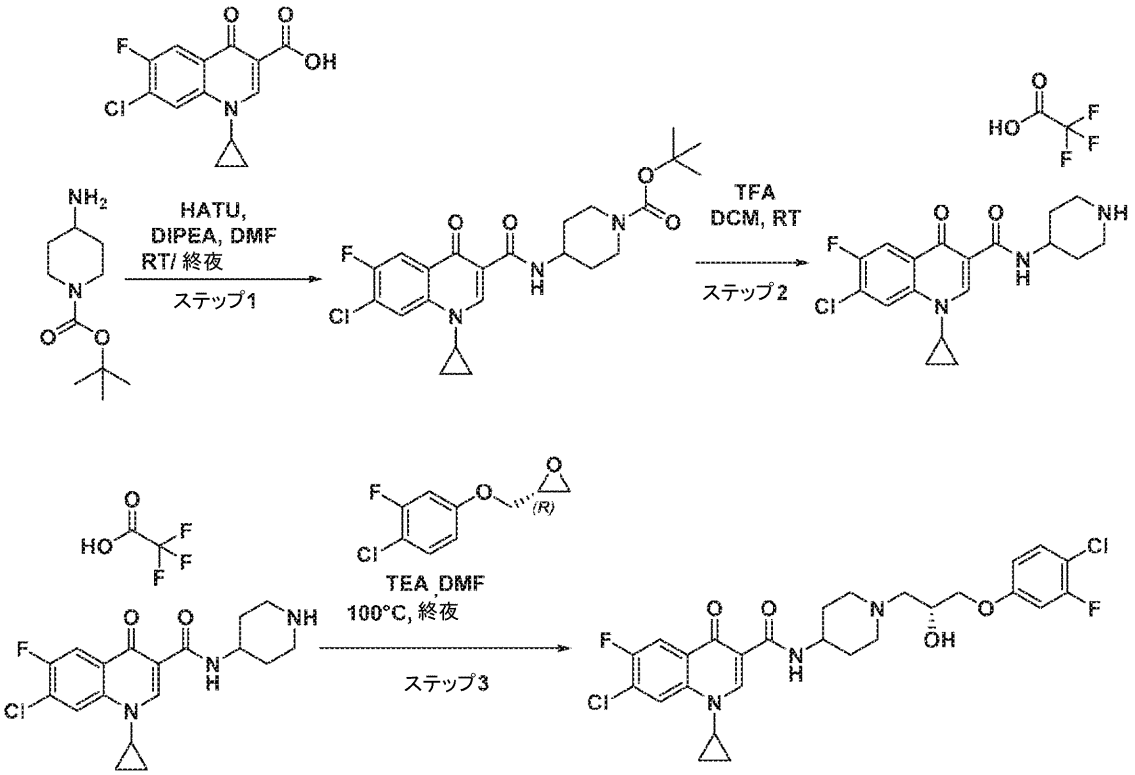
【0285】

[実施例2]

(R)-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【0286】

【化89】




【0287】

ステップ1-tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.705g、2.50mmol、1.0当量)のDMF(10mL)中撹拌溶液に、HATU(1.90g、5.00mmol、2.0当量)を室温で加え、10分間撹拌した。次いで、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.500g、1.492mmol、1.0当量)を加え、これに続いてDIPEA(1.4mL、7.50mmol、3.0当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。生成物の生成をLCMSで確認した。反応混合物を水(100mL)で希釈した。得られた固体を濾別し、水(25mL×2)で洗浄し、真空下で乾燥させて、tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00g、収率87%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 464.2 [M+H]+; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 3.67 - 3.84 (m, 3 H), 3.01 (br. s

., 2 H), 1.86 (d, J=9.21 Hz, 2 H), 1.41 (s, 7 H), 1.36 (br. s., 1 H), 1.31 (d, J=6.58 Hz, 2 H), 1.12 (br. s., 2 H).

【０２８８】

ステップ2-7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00g、2.15mmol、1.0当量)のDCM(50mL)中撹拌溶液に、TFA(1mL)を加え、得られた反応混合物を窒素雰囲気下で、室温で終夜撹拌した。生成物の生成を$^1$HNMRで確認した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをジエチルエーテル中で結晶化させて、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(1.00g、収率97%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 364.2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.86 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H), 8.41 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.33 (br. s., 1 H), 8.13 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 4.09 (d, J=7.45 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 3.29 (d, J=11.84 Hz, 2 H), 3.07 (d, J=10.52 Hz, 2 H), 2.07 (d, J=11.40 Hz, 2 H), 1.58 - 1.74 (m, 2 H), 1.32 (d, J=6.58 Hz, 2 H), 1.03 - 1.19 (m, 2 H).

【０２８９】

ステップ3-(R)-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.418mmol、1.0当量)のDMF(2mL)中撹拌溶液に、TEA(0.127g、1.255mmol)を加え、これに続いて(R)-2-((4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル)オキシラン(0.102g、0.502mmol、1.2当量)を加えた。得られた反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物の生成をLCMS及びTLCでモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、(R)-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物2-0.060g、収率25%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 566.4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.81 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.58 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.77 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.62, 2.85 Hz, 1 H), 6.79 - 6.92 (m, 1 H), 4.89 (br. s., 1 H), 4.02 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.71 - 3.85 (m, 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.36 - 2.44 (m, 2 H), 2.12 - 2.36 (m, 3 H), 1.85 (br. s., 2 H), 1.50 (d, J=9.65 Hz, 2 H), 1.31 (d, J=5.70 Hz, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 2 H).

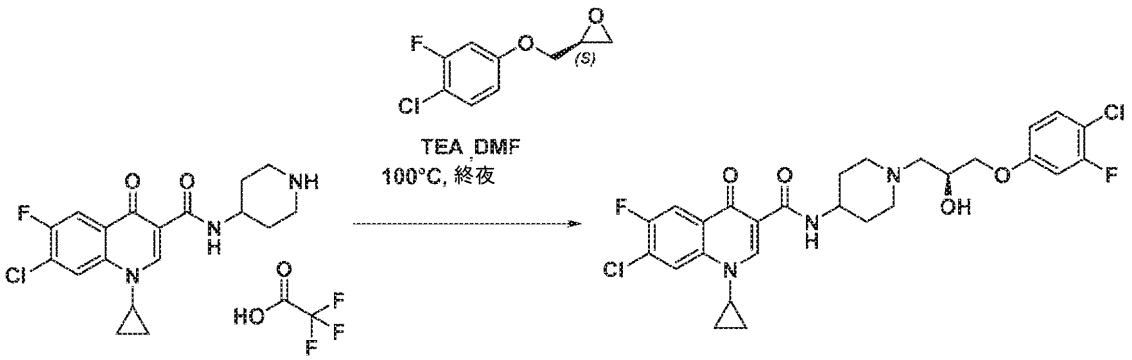
【０２９０】

[実施例3]

(S)-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【０２９１】

【化９０】




【０２９２】

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.200g、0.418mmol、1.0当量)のDMF(2mL)中撹拌溶液に、TEA(0.127g、1.255mmol)を加え、これに続いて(S)-2-((4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル)オキシラン(0.102g、0.502mmol、1.2当量)を加えた。得られた反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物の生成をLCMS及びTLCでモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、(S)-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物3-0.080g、収率33%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 566.4 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.81 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.58 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.77 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.62, 2.85 Hz, 1 H), 6.79 - 6.92 (m, 1 H), 4.89 (br. s., 1 H), 4.02 (d, J=7.02 Hz, 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.71 - 3.85 (m, 1 H), 2.75 (br. s., 1 H), 2.36 - 2.44 (m, 2 H), 2.12 - 2.36 (m, 3 H), 1.85 (br. s., 2 H), 1.50 (d, J=9.65 Hz, 2 H), 1.31 (d, J=5.70 Hz, 2 H), 1.06 - 1.17 (m, 2 H).

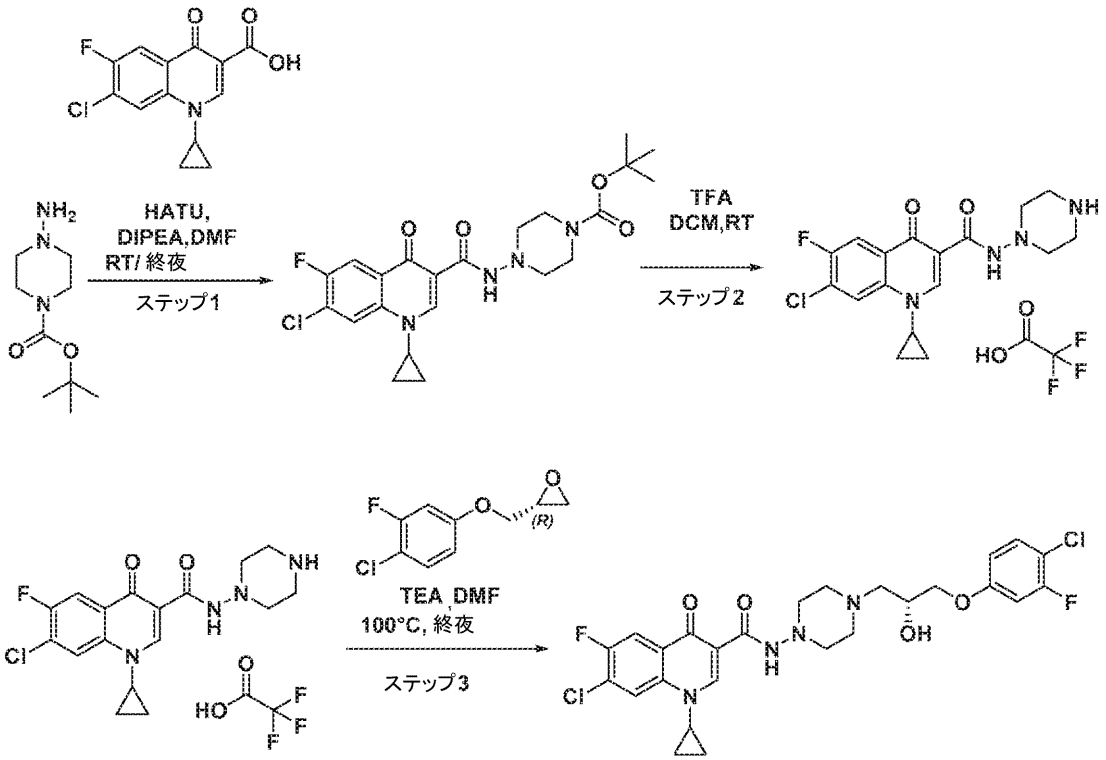
【０２９３】

[実施例4]

(R)-7-クロロ-N-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【０２９４】

【化９１】




【０２９５】

ステップ1-tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.420g、1.492mmol、1.0当量)のDMF(10mL)中撹拌溶液に、HATU(1.20g、2.985mmol、2.0当量)を室温で加え、10分間撹拌した。次いで、tert-ブチル4-アミノピペラジン-1-カルボキシレート(0.300g、1.492mmol、1.0当量)を加え、これに続いてDIPEA(0.8mL、4.472mmol、3.0当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。生成物の生成をLCMSで確認した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×5)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で富化させて、tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.150g、収率22%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 465.2[M+H]$^+$。

【０２９６】

ステップ2-7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペラジン-1-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.150g、0.323mmol、1.0当量)のDCM(5mL)中撹拌溶液に、TFA(0.2mL)を加え、得られた反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。生成物の生成を$^1$HNMRで確認した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをジエチルエーテル中で結晶化させて、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペラジン-1-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.150g、収率97%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 365.2 [M+H]$^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.83 (s, 1 H), 8.67 (s, 3 H), 8.41 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 1 H), 3.23 (br. s., 4 H), 3.16 (d, J=

4.39 Hz, 4 H), 1.32 (d, J=5.70 Hz, 2 H), 1.12 (br. s., 2 H).

【０２９７】

ステップ3-(R)-7-クロロ-N-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペラジン-1-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.150g、0.313mmol、1.0当量)のDMF(2mL)中撹拌溶液に、TEA(0.095g、0.939mmol)を加え、これに続いて(R)-2-((4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル)オキシラン(0.077g、0.375mmol、1.0当量)を加えた。得られた反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物の生成をLCMS及びTLCでモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、(R)-7-クロロ-N-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物5-0.070g、収率40%)を白色の固体として得た。LCMS 567.4 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.59 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.77 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.40, 2.63 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.77, 1.75 Hz, 1 H), 4.94 (d, J=4.82 Hz, 1 H), 4.02 (d, J=6.58 Hz, 1 H), 3.87 - 3.99 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 1 H), 2.86 (br. s., 4 H), 2.67 (br. s., 1 H), 2.55 (d, J=12.72 Hz, 4 H), 1.27 - 1.36 (m, 2 H), 1.23 (s, 1 H), 1.12 (br. s., 2 H).

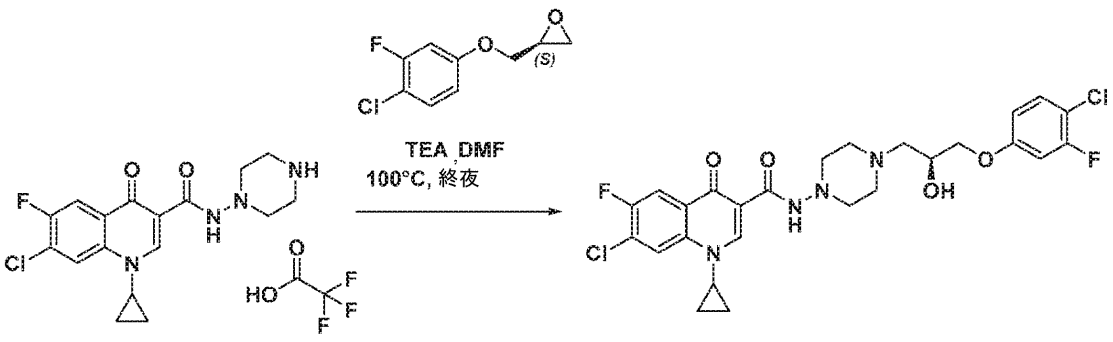
【０２９８】

[実施例5]

(S)-7-クロロ-N-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【０２９９】

【化９２】




7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペラジン-1-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.400g、0.835mmol、1.0当量)のDMF(10mL)中撹拌溶液に、TEA(0.4mL、2.505mmol)を加え、これに続いて、(S)-2-((4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)メチル)オキシラン(0.203g、1.000mmol、1.0当量)を加えた。得られた反応混合物を100℃で終夜加熱した。生成物の生成をLCMS及びTLCでモニターした。反応の完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×4)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で富化し、これに続く逆相HPLCでの精製により、(S)-7-クロロ-N-(4-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)ピペ

ラジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物6-0.150g、収率31%)を白色の固体として得た。LCMS 567.4 [M+H]$^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10.59 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.39 (d, J=6.14 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.21 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.99 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J=11.62, 2.85 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.99, 1.97 Hz, 1 H), 4.94 (br. s., 1 H), 4.02 (d, J=6.58 Hz, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 2 H), 3.73 - 3.84 (m, 1 H), 2.86 (br. s., H), 2.57 (br. s., 4 H), 1.31 (d, J=6.14 Hz, 2 H), 1.12 (br. s., 2 H).

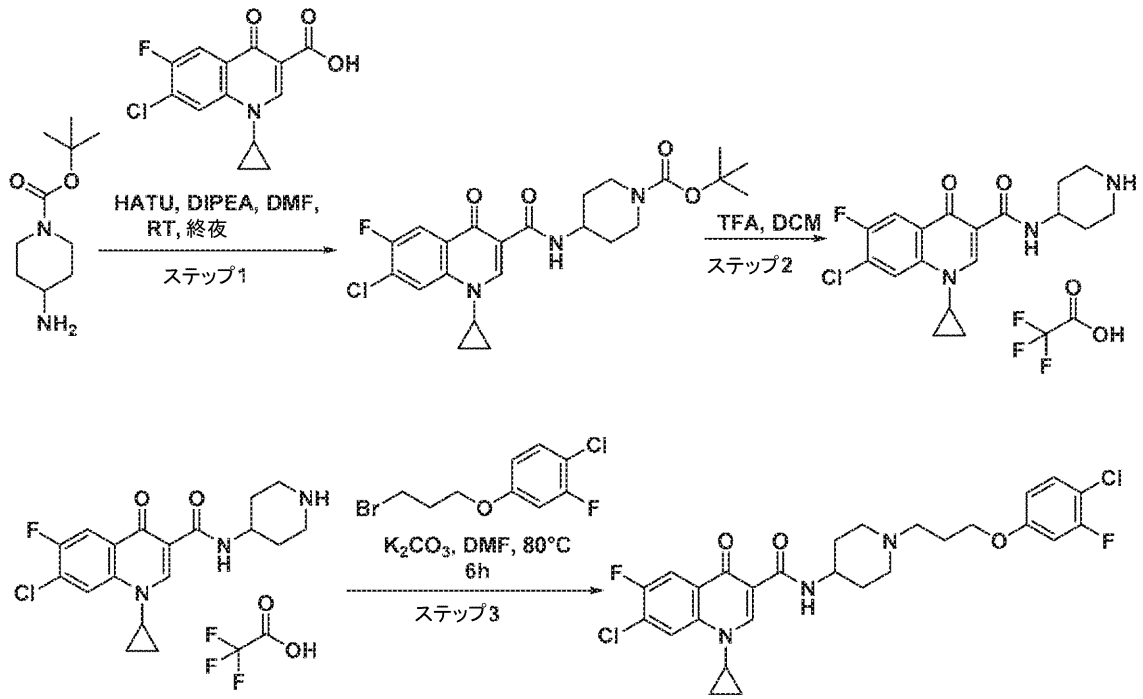
【0300】

[実施例6]

7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【0301】

【化93】




【0302】

ステップ1-tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.300g、1.064mmol、1.0当量)のDMF(5mL)中溶液に、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(0.234g、1.17mmol、1.1当量)及びHATU(0.808g、2.12mmol、2.0当量)を室温で加えた。反応混合物を10分間撹拌し、次いでDIPEA(0.5mL、3.19mmol、3.0当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。反応の進行をLCMSでモニターした。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×4)で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製の化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.360g、73%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS464.1[M+H]$^+$

【0303】

ステップ2-7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-

1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成
tert-ブチル4-(7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.350g、0.75mmol、1.0当量)のDCM(15mL)中撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を室温で加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌させた。DCM及び過剰のトリフルオロ酢酸を減圧下で除去して、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.300g、定量的収量)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 364.2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.86 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.63 (br. s., 1 H) 8.41 (d, J=6.14 Hz, 2 H) 8.12 (d, J=9.21 Hz, 1 H) 4.00 - 4.17 (m, 1 H) 3.78 (dt, J=6.91, 3.34 Hz, 1 H) 3.29 (d, J=12.72 Hz, 2 H) 3.07 (q, J=11.11 Hz, 2 H) 2.07 (d, J=10.96 Hz, 2 H) 1.53 - 1.74 (m, 2 H) 1.20 - 1.41 (m, 2 H) 1.01 - 1.19 (m, 2 H).

【0304】

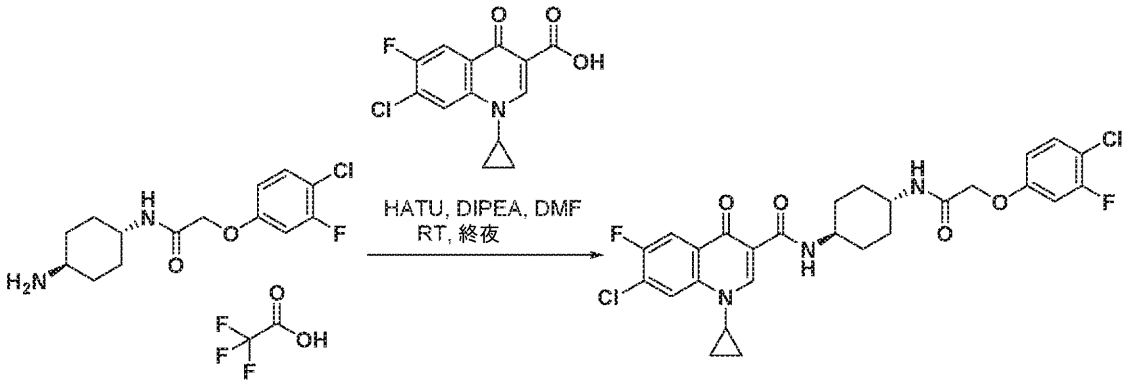
ステップ3-7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成
7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-N-(ピペリジン-4-イル)-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.100g、0.275mmol、1.0当量)のDMF(3mL)中溶液に、$K_2CO_3$(0.072g、0.50mmol、2.0当量)を加え、これに続いて4-(3-ブロモプロポキシ)-1-クロロ-2-フルオロベンゼン(0.081g、0.303mmol、1.1当量)を加えた。得られた反応混合物を120℃で6時間加熱した。生成物の生成をNMR分光法で確認した。反応の完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL×4)で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLCで精製して、7-クロロ-N-(1-(3-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物22-0.060g、40%収率)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 550.5 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.82 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.39 (d, J=6.14 Hz, 1 H) 8.08 - 8.18 (m, 1 H) 7.46 (t, J=8.77 Hz, 1 H) 7.07 (dd, J=11.62, 2.41 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 4.04 (t, J=6.14 Hz, 2 H) 3.85 (br. s., 1 H) 3.77 (br. s., 1 H) 2.76 (br. s., 2 H) 2.33 (br. s., 1 H) 2.25 (br. s., 3 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.52 (d, J=10.52 Hz, 2 H) 1.31 (d, J=5.70 Hz, 2 H) 1.11 (br. s., 2 H).

【0305】

[実施例7]
trans-7-クロロ-N-(4-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【0306】

【化９４】




【０３０７】

trans-N-(4-アミノシクロヘキシル)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.100g、0.252mmol、1.0当量)のDMF(3mL)中溶液に、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.078g、0.278mmol、1.1当量)及びHATU(0.192g、0.505mmol、2.0当量)を室温で加えた。反応混合物を10分間撹拌し、次いでDIPEA(0.5mL、3.19mmol、3.0当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。反応の進行をLCMSでモニターした。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×4)で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、trans-7-クロロ-N-(4-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物32-0.080g、56%収率)を白色の固体として得た。LCMS 564.4 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.69 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 8.38 (d, J=6.14 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=9.21 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=8.99 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=10.09 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=9.21 Hz, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 3.77 (br. s., 2 H) 3.68 (br. s., 1 H) 1.96 (br. s., 2 H) 1.80 (br. s., 2 H) 1.34 - 1.50 (m, 3 H) 1.31 (d, J=5.70 Hz, 3 H) 1.11 (br. s., 2 H).

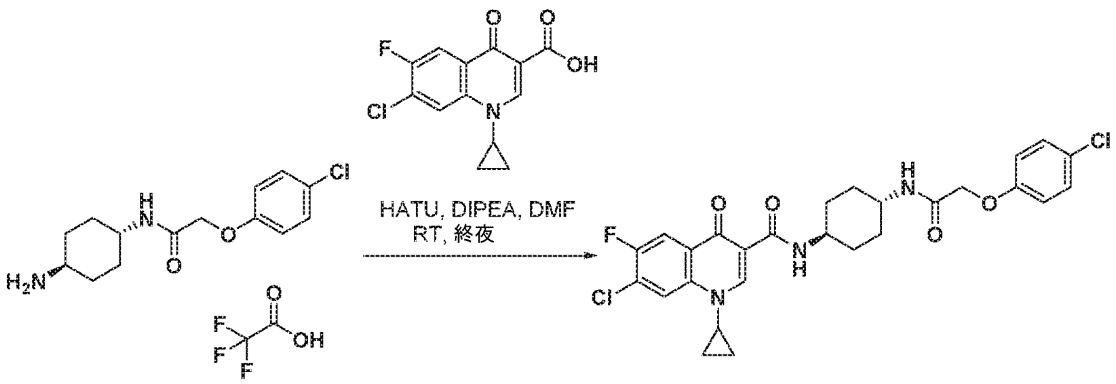
【０３０８】

[実施例8]

trans-7-クロロ-N-(4-(2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミドの合成

【０３０９】

【化９５】




trans-N-(4-アミノシクロヘキシル)-2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(0.100g、0.264mmol、1.0当量)のDMF(3mL)中溶液に、7-

クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸(0.082g、0.290mmol、1.1当量)及びHATU(0.201g、0.528mmol、2.0当量)を室温で加えた。反応混合物を10分間撹拌し、次いでDIPEA(0.13mL、0.800mmol、3.0当量)を加えた。得られた反応混合物を室温で終夜撹拌させた。反応の進行をLCMSでモニターした。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×4)で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中0～5%MeOH)で精製して、trans-7-クロロ-N-(4-(2-(4-クロロフェノキシ)アセトアミド)シクロヘキシル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキサミド(化合物112-0.045g、31%収率)を白色の固体として得た。LCMS 546.4 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.69 (d, J=7.45 Hz, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.38 (d, J=6.14 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=8.77 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=7.89 Hz, 1 H) 7.35 (m, J=8.33 Hz, 2 H) 6.98 (m, J=8.77 Hz, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 3.77 (br. s., 3 H) 3.38 (d, J=6.58 Hz, 1 H) 1.95 (d, J=10.09 Hz, 2 H) 1.79 (br. s., 2 H) 1.25 - 1.47 (m, 4 H) 1.00 - 1.19 (m, 2 H).

【0310】

生物学的実施例

[実施例B1]

ATF4発現阻害アッセイ

ATF4レポーターを、開始メチオニンを欠くホタルルシフェラーゼコード配列の上流にATF4のヒト全長5'UTR(NCBI受託番号BC022088.2)を融合することによって調製した。融合配列を、標準方法を使用して、pLenti-EF1a-C-Myc-DDK-IRES-Puroクローニングベクター(Origen #PS100085)にクローニングした。ウイルス生成を、Lenti-X(商標)パッケージングシングルショットプロトコル(Clonetech #631276)を使用することによって実施した。ウイルス粒子を使用して、HEK293T細胞(ATCC #CRL-3216、ATCC Manassas、VA)を形質導入し、その後、ピューロマイシンで選択して、安定細胞株を作製した。10%熱不活性化胎児ウシ血清(Gibco #16000-044)、2mMのL-グルタミン(Gibco #25030-081)、100U/mlのペニシリン及び100μg/mlのストレプトマイシン(Gibco #15140-122)を補充したDMEM-F12(Hyclone #SH30023.02)中、細胞を37℃及び5%$CO_2$で維持した。

【0311】

ATF4ルシフェラーゼレポーターを有するHEK293T細胞を、ウェル当たり10,000個の細胞で96ウェルプレート(Nunc)に播種した。細胞を、1nMから10μMの範囲の選択された化合物の異なる濃度の存在下、100nMのサプシガルギン(Tg)(Sigma-Aldrich #T9033)で播種した2日後に処理した。処理なしの細胞又はTg単独で処理した細胞を、対照として使用した。細胞を含むアッセイプレートを37℃で3時間インキュベートした。

【0312】

製造業者によって指定されたルシフェラーゼアッセイシステム(Promega #E1501)を使用して、ルシフェラーゼ反応を行った。Cytation-5マルチモードマイクロプレートリーダー(BioTek)を使用して、1秒の積分時間及び110のゲインで発光を読み取った。Tg処理(0%阻害)及び未処理細胞(100%阻害)に相対発光単位を正規化し、ATF4阻害の百分率を計算した。

【0313】

ATF4タンパク質レベルを増加するための半数阻害濃度($IC_{50}$)を、表2に示す。ISRストレス条件下(Tgによる処理から生じる)で、ATF4発現は概して上方制御される。したがって、試験化合物の結果としてのATF4発現の阻害は、ISR経路の抑制を示す。

【0314】

【表２】

表2

| 化合物番号 | ATF4阻害 $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 1 | >10,000 |
| 2 | >10,000 |
| 3 | >10,000 |
| 5 | >10,000 |
| 6 | >10,000 |

【０３１５】

[実施例B2]

タンパク質合成アッセイ

10%胎児ウシ血清、2mMのL-グルタミン、100U/mlのペニシリン及び100μg/mlのストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を37℃及び5%$CO_2$で維持した。密集度が80%に達した後、細胞を分離し、完全培地で6ウェルプレートに播種し、一晩回復させ、1μMの試験化合物(非ストレス状態でタンパク質合成レベルを評価するため)で2時間、又は1μMの試験化合物(ストレス状態でタンパク質合成の回復を評価するため)の存在下300nMのTgで2時間処理した。Tg単独で処理した細胞を、対照として使用した。

【０３１６】

2時間の処理後、完全培地に10μg/mlのピューロマイシン(Sigma Aldrich #P8833)を30分間加えることにより培地を置き換えた。培地を除去し、細胞をSDS-PAGE溶解緩衝液で溶解した。溶解物を1.5mlのチューブに移し、3分間超音波処理し、BCAタンパク質アッセイキット(Pierce)を使用して総タンパク質量を定量化した。等量のタンパク質(30μg)をSDS-PAGEゲル上に充填した。タンパク質を0.2μmのPVDF膜(BioRad)上に移し、0.1%Tween 20(Merck #S6996184 505)及び3%ウシ血清アルブミン(Rockland #BSA-50)を補充したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０３１７】

ピューロマイシン(12D10)(Merck #MABE343)及びβ-アクチン(Sigma Aldrich #A5441)抗体を、一次抗体として使用した。HRP複合体化二次抗体(Rockland)を用いて、強化化学発光(ECLウエスタンブロッティング基質、Pierce)を使用して免疫反応性バンドを検出した。ImageJソフトウェアを用いる密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【０３１８】

培地単独又はある特定の試験化合物の存在下での非ストレス細胞(Tg処理なし)におけるタンパク質合成の増加パーセントを、表3に示す。百分率レベルを、100%タンパク質合成に対応する培地単独条件に正規化した。ある特定の化合物は、ベースラインを上回るタンパク質合成を刺激し、これらの試験化合物が非ストレス細胞におけるタンパク質合成の増加をもたらすことを示す。1μMでの試験化合物によるストレス細胞(Tg処理による)におけるタンパク質合成の回復パーセントもまた表3に示す。レベルを、培地単独及びTg単独条件に正規化し、それぞれ100%及び0%に対応する。

【０３１９】

【表３】

表3

| 化合物番号 | ストレス負荷無し細胞におけるタンパク質合成% (1μM試験化合物) | タンパク質合成の回復% (1μM試験化合物) |
|---|---|---|
| 1 | 336.9 | 351.1 |
| 2 | 336.3 | 306.9 |
| 3 | 397.3 | 324 |
| 5 | 173.2 | 116.9 |
| 6 | 244.5 | 140.4 |

【０３２０】

表2及び3に要約されたデータは、一部の化合物は、ISR誘発条件下でのATF4阻害及びタンパク質合成において差示的活性を有することを示している。すなわち、化合物はタンパク質合成を効果的に回復させるが、ISR誘発条件下でATF4発現を阻害しない。この活性の差示的モジュレーションは、所望の使用に対して特定の化合物を選択する場合、利用することができる独特な特徴を意味する。

【０３２１】

[実施例B3]

絶食誘発性筋萎縮

Fundacion Ciencia & Vida Chile(Santiago、Chile)のビバリウムから得られた野生型8週齢の雄のBalb/cマウスを使用する。マウスを、12時間:12時間の明暗サイクルで、25℃で維持された部屋中にて、独立したプラスチックケージに収容した。

【０３２２】

絶食手順の24時間前及び2日間、蒸留水中のビヒクル(50%ポリエチレングリコール400(Sigma-Aldrich P3265))又はビヒクル溶液中に製剤化された10mg/kgの試験化合物の給餌チューブ(15ゲージ)を介して、動物は経口投与を受けた。2日間の絶食の後、動物を　　殺し、両後肢から筋肉を取り出した。適宜に飼料及び水を得たマウスを対照として使用した。筋萎縮の間、当技術分野にて公知のようにタンパク質合成は減少し、タンパク質分解は増加した。タンパク質合成のインビボ測定のために、ピューロマイシン(Sigma-Aldrich、P8833)を、体積200μLのPBS中0.04μmol/g体重で調製し、その後、筋肉回収の30分前に、腹腔内注射を介して動物に投与した。

【０３２３】

回収時に、筋肉を直ちに液体窒素中で凍結し、次いで-80℃で保存した。次いで、凍結筋肉を、氷冷溶解緩衝液(Cell Signaling 9803)並びにプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤(Roche)中のT 10ベーシックULTRA-TURRAX(IKa)で均質化した。溶解物を3分間超音波処理し、4℃で20分間、13,000rpmで遠心分離した。上清中のタンパク質濃度を、BCAタンパク質アッセイキット(Pierce)を使用して決定した。等量のタンパク質をSDS-PAGEゲル上に充填した。タンパク質を0.2μmのPVDF膜(BioRad)上に移し、0.1% Tween 20及び3%ウシ血清アルブミンを補充したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した一次抗体でプローブした。

【０３２４】

ピューロマイシン(12D10)(Merck Millipore、及びβ-アクチン(Sigma-Aldrich)抗体を第1次抗体として使用した。増強した化学発光(ECL Western Blotting Substrate、Pierce)を使用して、HRPコンジュゲート二次抗体(Rockland)を用いて免疫反応性バンドを検出した。ImageJソフトウェアを使用して、タンパク質バンドの定量化をデンシトメトリーにより行った。

【０３２５】

ビヒクル又は化合物3で処置した、摂食状態又は絶食状態の動物から得た各マウスの前脛骨筋におけるタンパク質合成のパーセントが図1に示されている。レベルをβアクチン

発現に対して正規化し、パーセンテージを100%に相当する対照マウス(摂食状態)のタンパク質合成レベルに対するパーセントとして計算した。化合物3による絶食状態のマウスの処置は、ビヒクルで処置した絶食状態のマウスと比較して筋肉におけるタンパク質合成の改善をもたらし、これは、筋萎縮の減少を示唆している。

【0326】

[実施例B4]

無細胞系でのタンパク質合成

緑色蛍光タンパク質(GFP)の発現を、HeLa細胞溶解物(ThermoFisher Scientific)に基づく1ステップヒトインビトロタンパク質発現キットを使用して評価した。キットからのHeLa溶解物、アクセサリータンパク質、反応混合物及びpCFE-GFPプラスミドを氷中で解凍する。12.5μLのHeLa溶解物、2.5μLのアクセサリータンパク質、5μLの反応混合物、1μgのpCFE-GFPプラスミド及び5μL中1μMの試験化合物又はビヒクル(蒸留$H_2O$)を添加することによって、96ウェル光学プレート中で反応物を室温で調製した。pCFE-GFPプラスミドの代わりに$dH_2O$を有するウェルを、反応の基礎自己蛍光として使用した。全ての反応を2つ組で行った。蛍光強度を、6時間の処理中にマルチモードマイクロプレートリーダー(Synergy-4;Biotek)によって測定し、485/20及び528/20の励起及び発光フィルターで、15分間の間隔で蛍光を捕捉した。

【0327】

ビヒクル又は試験化合物のいずれかで処理されたGFPの相対蛍光強度(RFU)を、図2に示す。キットの反応混合物への試験化合物の添加は、キットの試薬単独を使用して得られる発現と比較して、GFPの発現、したがってその蛍光を増加させる。

【0328】

[実施例B5]

ARH細胞によるIg-κの分泌

ARH細胞を37℃及び5%CO2で維持し、12ウェルの培養プレート中100U/mlのペニシリン及び100μg/mlのストレプトマイシンで補充したRPMI中で500,000細胞/ウェルの密度にて播種した。細胞をビヒクル(0.1% DMSO)又は1μMの試験化合物のいずれかで24時間処理した。次いで、細胞と共に培養培地をマイクロチューブ中に回復させ、500gで5分間遠心分離した。分泌タンパク質を含む上清(SN)を抽出し、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤(Roche)を各試料に加えた。SNを2,000gで10分間遠心分離して、任意の細胞破片を廃棄し、900μLのSNを空のマイクロチューブに移し、400μLのメタノールと十分に混合した。200μLのクロロホルムを混合物に加え、次いで試料を14,000gで2分間遠心分離した。上部の水性層をピペッティングすることによって廃棄し、400μLのメタノールを、十分に混合することによって各試料に添加した。次いで試料を17,000gで8分間遠心分離し、タンパク質ペレットを崩すことなくピペッティングすることによってメタノールを廃棄した。試料を室温で乾燥させ、ペレットをSDS-PAGE試料緩衝液で再懸濁した。分泌タンパク質をSDS-PAGEゲル上に装填した。タンパク質を0.2μmのPVDF膜(BioRad)上に移し、0.1%Tween 20及び3%ウシ血清アルブミンを補充したトリス緩衝生理食塩水中で希釈した抗Ig-κ軽鎖(Abcam)一次抗体でプローブした。HRP複合体化二次抗体(Rockland)を用いて、強化化学発光(ECLウエスタンブロッティング基質、Pierce)を使用して免疫反応性バンドを検出した。ImageJソフトウェアを用いる密度測定によってタンパク質バンドの定量化を行った。

【0329】

ビヒクル又は試験化合物で処置したARH細胞により分泌されたIgカッパ軽鎖のパーセントが図3に示されている。パーセンテージは、100%に相当するビヒクルで処置したARH細胞からのIgカッパ分泌レベルに対するパーセントとして計算した。試験した化合物は、リンパ芽球性ARH細胞株においてイムノグロブリン軽鎖カッパの分泌を増加させた。

【0330】

[実施例B6]

酵母におけるEGFの分泌

遺伝子組換えヒトEGFタンパク質(S.c-EGF)を安定的に発現するサッカロマイセス・セレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)は、ANGO Inc.から入手した。S.c-EGFを、50mLのフラスコ中SD-Leu-Glu媒体(Sunrise Science Products)に30℃で撹拌しながら培養した。指数関数的フェーズの最終段階において、100μLの接種菌液を、48ウェルプレート中ビヒクル(0.1%DMSO)又は1μMの試験化合物で1mLの完全培地に播種し、マイクロプレート分光光度計リーダー(Epoch、BioTek)を使用し30℃で72時間連続的に撹拌(200rpm)しながらインキュベートした。72時間処理した後、細胞と共に培養培地をマイクロチューブ中に回復させ、13,000gで5分間遠心分離した。分泌タンパク質を含んだ上清(SN)を使用して、製造業者の指示書に従いELISA(Thermo Fisher、カタログ番号KHG0062)により分泌されたヒトEGFの濃度を定量化した。最終反応物をマイクロプレートEpoch(BioTek)中で450nmにて測定し、内挿の較正曲線を使用して、ヒトEGFの量を算出した。

【0331】

ビヒクル又は1μMの試験化合物のいずれかで処置したS.c-EGFによる分泌されたヒトEGFタンパク質の量を、図4に示す。試験した化合物は、酵母において遺伝子組換えタンパク質(hEGF)の分泌を増加させた。

【0332】

[実施例B7]

CHOにおける組換え細胞内タンパク質の発現

CHO細胞は、37℃、5%$CO_2$で、10%ウシ胎児血清(FBS)、2mM L-グルタミン、100U/mlペニシリン、及び100μg/mlストレプトマイシンを補充したDMEM内で維持した。80%のコンフルエンスに到達後、細胞を分離し、完全培地内の6ウェルプレートに播種し、48時間回復させた。製造業者の説明書に従いLipofectamine LTX(Thermo Fisher Scientific)を使用して、細胞にプラスミドpIRES2-AcGFP1(Clontech)の1μg DNAを形質移入し、1又は5μM濃度で試験化合物を培地に加えた。0.1%DMSOをビヒクル対照として使用し、プラスミドDNAを含まないウェルをベースライン発現の対照(空)として使用した。24時間の処置後、培地を除去し、細胞をSDS-PAGE溶解緩衝液を用いて溶解した。溶解物を1.5ml試験管に移し、3分間超音波処理し、BCAタンパク質アッセイキット(Pierce)を使用して、全タンパク質量を定量化した。等しい量のタンパク質(30μg)をSDS-PAGEゲルに充填した。タンパク質を0.2μm PVDF膜(BioRad)上に移し、0.1% Tween 20(Merck #S6996184 505)及び3%ウシ血清アルブミン(Rockland #BSA-50)を補充したトリス-緩衝液生理食塩水で希釈した1次抗体を用いて調査した。

【0333】

GFP(Cell Signaling #2956)及びβ-アクチン(Sigma Aldrich #A5441)抗体を1次抗体として使用した。増強した化学発光(ECL Western Blotting Substrate、Pierce)を使用して、HRPコンジュゲート二次抗体(Rockland)を用いて免疫反応性バンドを検出した。ImageJソフトウェアを使用して、タンパク質バンドの定量化をデンシトメトリーにより行った。

【0334】

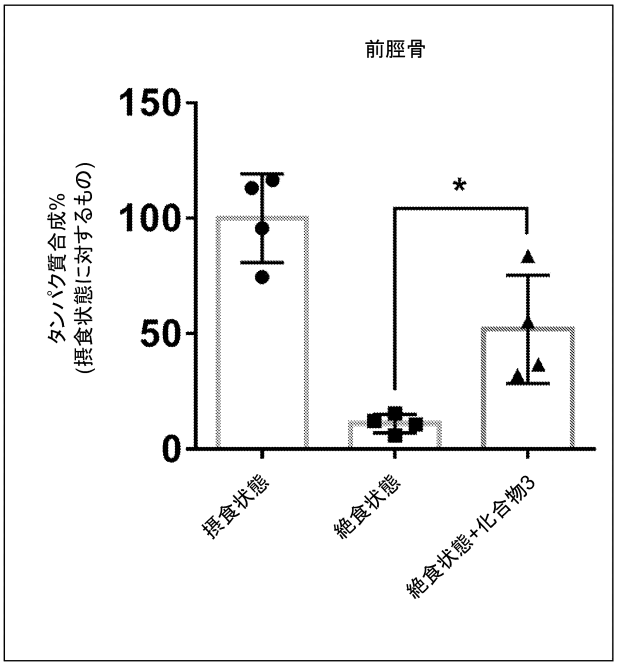
ゲルの写真をゲル画像化システム(Chemidoc-BioRad)で撮り、これが図5Aに示されている。点線は、対照のレーン及び試験化合物による処置に対応するレーンを並べてプロットするよう同じゲルの像を切り取ったことを示唆している。ビヒクル又は試験化合物で処置したCHO細胞におけるGFP発現のパーセントが図5Bに示されている。パーセンテージは、100%に相当するビヒクルで処置したCHO細胞のGFPレベルに対するパーセントとして計算した。試験した化合物は、CHO細胞内に発現される細胞内タンパク質の発現を増加させた。

【0335】

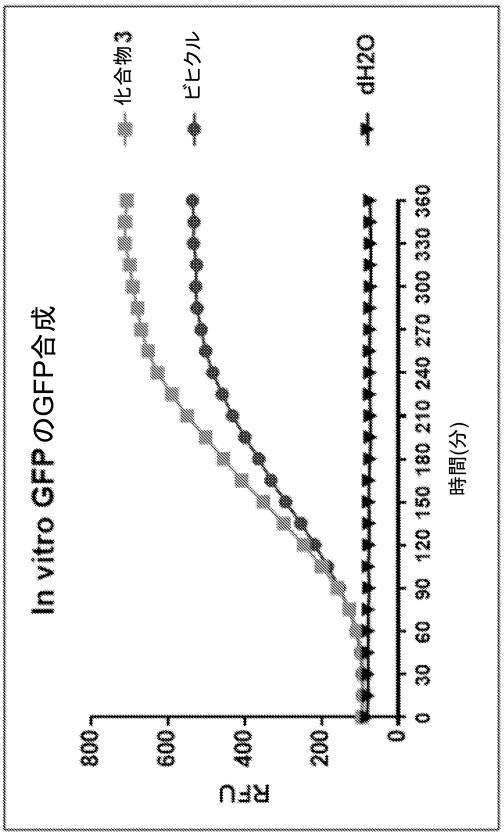
例えば、刊行物、特許、特許出願及び公開された特許出願等の全体の参照は、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【図面】

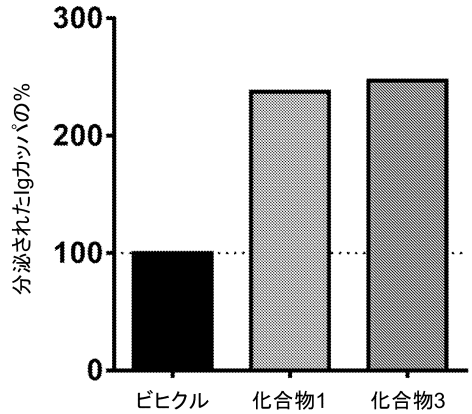
【図１】


前脛骨
タンパク質合成%
(摂食状態に対するもの)
150
100
50
0
*
摂食状態
絶食状態
絶食状態+化合物3

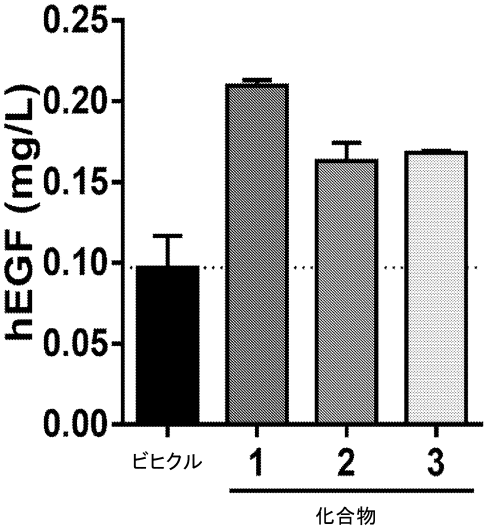
【図２】


化合物3
ビヒクル
dH2O
In vitro GFPのGFP合成
RFU
800
600
400
200
0
0 30 60 90 120 150 180 210 240 270 300 330 360
時間(分)

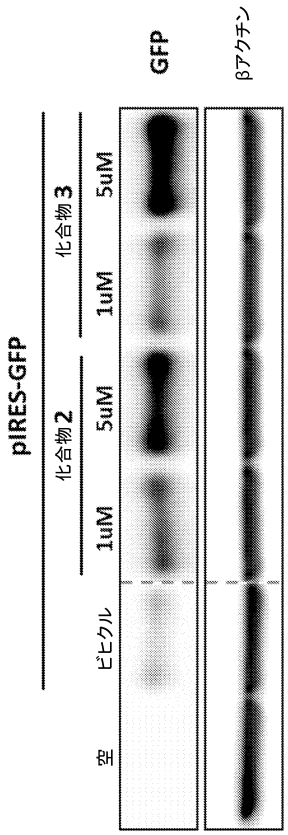
【図３】


分泌されたIgカッパの%
300
200
100
0
ビヒクル
化合物1
化合物3

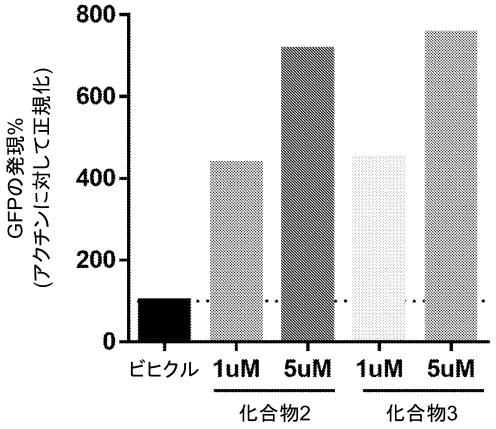
【図４】


hEGF (mg/L)
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
ビヒクル
1
2
3
化合物

【図５Ａ】


GFP
βアクチン
pIRES-GFP
化合物2
化合物3
1uM
5uM
1uM
5uM
ビヒクル
空

【図５Ｂ】


GFPの発現%
(アクチンに対して正規化)
800
600
400
200
0
ビヒクル
1uM
5uM
1uM
5uM
化合物2
化合物3

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 20/37311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/47; C07D 215/22; C07D 401/12 (2020.01)
CPC - A61K 31/47; C07D 215/22; C07D 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | PUBCHEM-CID: 16417729 Create Date: 30 July 2007 (30.07.2007) pages 1-9; pg 2 | 1-11, 16-18 |
| A | US 5,098,901 A (WARD et al.) 17 March 1992 (17.03.1992) col 1, ln 17-58; col 6, ln 5-14; col 11, ln 65-68 | 1-11, 16-18 |
| A | US 2016/0318931 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 03 November 2016 (03.11.2016) para [0386], [0839], [0918]-[0919], Table 3 | 1-11, 16-18 |
| A | WO 2017/212425 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 14 December 2017 (14.12.2017) pg 1, para 1; pg 79, Compound 11 | 1-11, 16-18 |

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

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

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 12 August 2020 | 10 SEP 2020 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Lee Young<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 20/37311

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 12-15 and 19-48
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

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

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

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

**Remark on Protest**

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *A61P* | *37/02* | *(2006.01)* | A61P | 37/02 | | |
| *A61P* | *3/04* | *(2006.01)* | A61P | 3/04 | | |
| *A61P* | *35/00* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | | |
| *A61P* | *9/00* | *(2006.01)* | A61P | 9/00 | | |
| *A61P* | *27/02* | *(2006.01)* | A61P | 27/02 | | |
| *A61P* | *21/00* | *(2006.01)* | A61P | 21/00 | | |
| *A61P* | *19/00* | *(2006.01)* | A61P | 19/00 | | |
| *A61P* | *25/16* | *(2006.01)* | A61P | 25/16 | | |
| *A61P* | *19/02* | *(2006.01)* | A61P | 19/02 | | |
| *A61P* | *17/06* | *(2006.01)* | A61P | 17/06 | | |
| *A61P* | *11/06* | *(2006.01)* | A61P | 11/06 | | |
| *A61P* | *31/06* | *(2006.01)* | A61P | 31/06 | | |
| *A61P* | *37/08* | *(2006.01)* | A61P | 37/08 | | |
| *A61P* | *13/12* | *(2006.01)* | A61P | 13/12 | | |
| *A61P* | *37/06* | *(2006.01)* | A61P | 37/06 | | |
| *A61P* | *17/00* | *(2006.01)* | A61P | 17/00 | | |
| *A61P* | *1/04* | *(2006.01)* | A61P | 1/04 | | |
| *A61P* | *3/10* | *(2006.01)* | A61P | 3/10 | | |
| *A61P* | *1/00* | *(2006.01)* | A61P | 29/00 | 101 | |
| *A61P* | *1/16* | *(2006.01)* | A61P | 1/00 | | |
| *A61P* | *3/06* | *(2006.01)* | A61P | 1/16 | | |
| *A61P* | *35/02* | *(2006.01)* | A61P | 3/06 | | |
| *A61P* | *27/06* | *(2006.01)* | A61P | 35/02 | | |
| *A61P* | *25/24* | *(2006.01)* | A61P | 27/06 | | |
| *A61P* | *43/00* | *(2006.01)* | A61P | 25/24 | | |
| *C12P* | *21/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 121 | |
| *C12N* | *5/10* | *(2006.01)* | C12P | 21/00 | A | |
| *C12N* | *5/00* | *(2006.01)* | C12N | 5/10 | | |
| *A01P* | *21/00* | *(2006.01)* | C12P | 21/00 | C | |
| *A01N* | *43/60* | *(2006.01)* | C12N | 5/00 | | |
| *A01N* | *43/42* | *(2006.01)* | A01P | 21/00 | | |
| | | | A01N | 43/60 | | |
| | | | A01N | 43/42 | 102 | |

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

ック エスピーエー

(72)発明者 プジャラ，ブラーマム

アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート ５１５，オーウェンズ ストリート １７００，プラクシス バイオテック エルエルシー

(72)発明者 パンパティル，ダヤナンド

アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート ５１５，オーウェンズ ストリート １７００，プラクシス バイオテック エルエルシー

(72)発明者 ベルナレス，セバスチャン

アメリカ合衆国 ９４１５８ カリフォルニア州，サンフランシスコ，スイート ５１５，オーウェンズ ストリート １７００，プラクシス バイオテック エルエルシー

Ｆターム（参考） 4B064 AG01 AG26 AG27 BJ12 CA10 CA11 CC24
4B065 AA90X AA90Y AB01 AC14 CA24 CA25 CA44 CA46
4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA12 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA70 ZA75 ZA89 ZA94

Fターム（参考） ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC33 ZC35 ZC75
4H011 AB03 BB09