

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6966996号
(P6966996)

(45) 発行日 令和3年11月17日 (2021. 11. 17)

(24) 登録日 令和3年10月26日 (2021. 10. 26)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/167 (2006. 01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00 Z N A
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
請求項の数 46 (全 178 頁) 最終頁に続く	

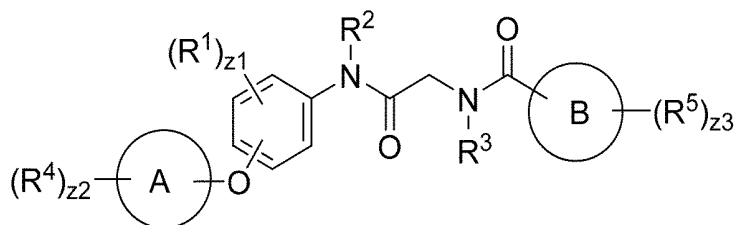
(21) 出願番号	特願2018-514282 (P2018-514282)	(73) 特許権者	598004424
(86) (22) 出願日	平成28年9月16日 (2016. 9. 16)		シティ・オブ・ホープ
(65) 公表番号	特表2019-500315 (P2019-500315A)		City of Hope
(43) 公表日	平成31年1月10日 (2019. 1. 10)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9101
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/052310		0-0269, デュアーテ, イースト・デ
(87) 国際公開番号	W02017/049206		ュアーテ・ロード 1500
(87) 国際公開日	平成29年3月23日 (2017. 3. 23)		1500 East, Duarte Ro
審査請求日	令和1年9月17日 (2019. 9. 17)		ad, Duarte, Californi
(31) 優先権主張番号	62/340, 964		a 91010-0269, United
(32) 優先日	平成28年5月24日 (2016. 5. 24)		States of America
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	110001173
(31) 優先権主張番号	62/313, 592		特許業務法人川口国際特許事務所
(32) 優先日	平成28年3月25日 (2016. 3. 25)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PCNA阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式を有する化合物を含む、PCNA活性を阻害するための医薬組成物であって、
【化 1】



(I I)

10

式中、

環 A は、フェニル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり；

環 B は、1 - ナフチル、またはイソキノリニルであり；

R¹ は独立して、ハロゲン、-CX¹₃、-CHX¹₂、-CH₂X¹、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NH₂OH、-OCX¹₃、-OCHX¹₂、-OCH₂X¹、R³₀置換もしくは無置換の C

20

R^{30} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{30}_3$ 、 $-CHX^{30}_2$ 、 $-CH_2X^{30}$ 、 $-OCH_2X^{30}$ 、 $-OCHX^{30}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{30}_3$ 、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{31} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^{31} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{31}_3$ 、 $-CHX^{31}_2$ 、 $-CH_2X^{31}$ 、 $-OCH_2X^{31}$ 、 $-OCHX^{31}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{31}_3$ 、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{32} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^{32} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{32}_3$ 、 $-CHX^{32}_2$ 、 $-CH_2X^{32}$ 、 $-OCH_2X^{32}$ 、 $-OCHX^{32}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{32}_3$ 、 R^{33} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{33} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{33} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{33} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{33} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{33} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^2 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、もしくは無置換イソプロピル、または無置換tert-ブチルであり；

R^3 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、もしくは無置換イソプロピル、または無置換tert-ブチルであり；

R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{39} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^{39} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{39}_3$ 、 $-CHX^{39}_2$ 、 $-CH_2X^{39}$ 、 $-OCH_2X^{39}$ 、 $-OCHX^{39}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{39}_3$ 、 $-OCHX^{39}_2$ 、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{40} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^{40} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{40}_3$ 、 $-CHX^{40}_2$ 、 $-CH_2X^{40}$ 、 $-OCH_2X^{40}$ 、 $-OCHX^{40}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{40}_3$ 、 $-OCHX^{40}_2$ 、 R^{41}

10

20

30

40

50

置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NH$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

$R^{4\ 2}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 2}_3$ 、 $-CHX^{4\ 2}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 2}$ 、 $-OCH_2X^{4\ 2}$ 、 $-OCHX^{4\ 2}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{4\ 2}_3$ 、 $-OCHX^{4\ 2}_2$ 、 $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、 $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または $R^{4\ 3}$ 置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

$R^{4\ 3}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 3}_3$ 、 $-CHX^{4\ 3}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 3}$ 、 $-OCH_2X^{4\ 3}$ 、 $-OCHX^{4\ 3}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{4\ 3}_3$ 、 $-OCHX^{4\ 3}_2$ 、 $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、 $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または $R^{4\ 4}$ 置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

$R^{3\ 2}$ 、 $R^{4\ 1}$ 、及び $R^{4\ 4}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

z_1 は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

z_2 は独立して、0 ~ 5 の整数であり；

z_3 は独立して、0 ~ 7 の整数であり；並びに

X^1 、 X^4 、 X^5 、 $X^{3\ 0}$ 、 $X^{3\ 1}$ 、 $X^{3\ 9}$ 、 $X^{4\ 0}$ 、 $X^{4\ 2}$ 、及び $X^{4\ 3}$ は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記式 (I I) の化合物が、以下の式：

10

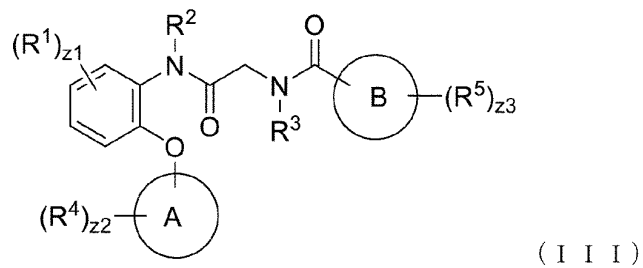
20

30

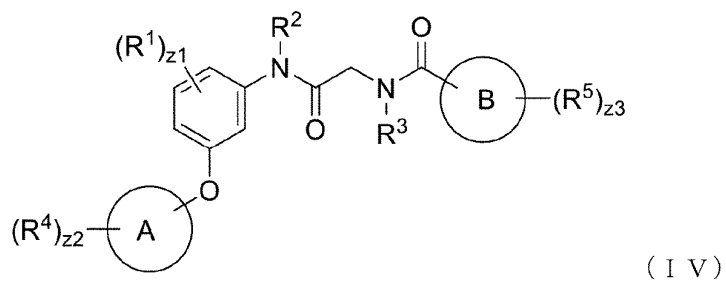
40

50

【化 2】

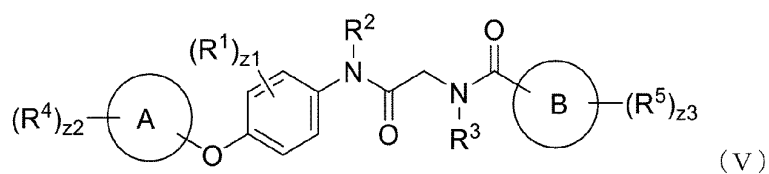


10



または

20



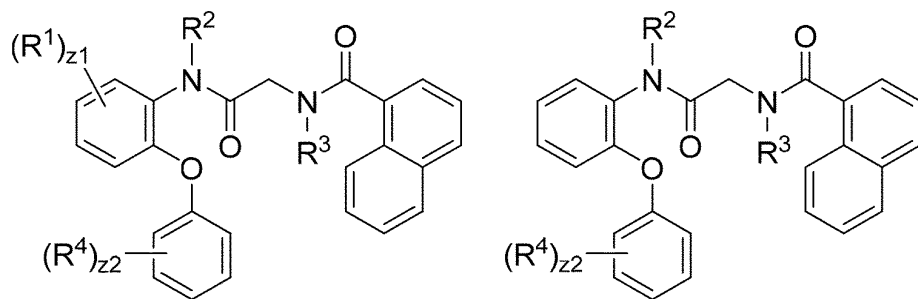
を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

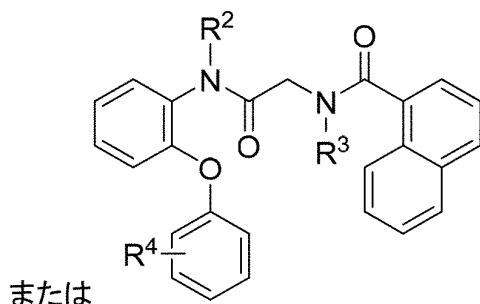
前記式 (I I) の化合物が、以下の式：

30

【化 3】



40



または

を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 4】

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニル、または無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

z_1 が、1 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7】

z_1 が、0 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニル、または無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{14}$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

R^{14} が、水素または無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

z_2 が、1 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

z_2 が、0 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R^5 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、無置換のフェニル、または無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 14】

R^5 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

z_3 が、1 である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 16】

z_3 が、0 である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

R^2 が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

R^2 が、水素である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

R^3 が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 20】

R³ が、水素である、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

環 A が、フェニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

環 A が、5 ～ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

環 A が、ピリジルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

環 B が、1 - ナフチルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 25】

環 B が、イソキノリニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

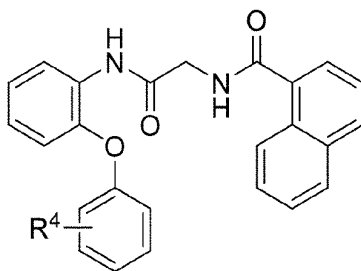
【請求項 26】

環 B が、1 - イソキノリニル、または4 - イソキノリニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

以下の式：

【化 4】



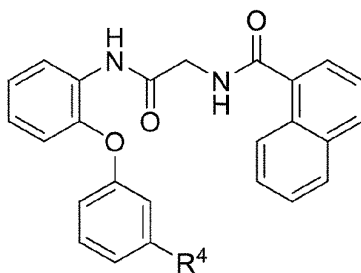
20

を有する化合物を含む、請求項 2 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

以下の式：

【化 5】



30

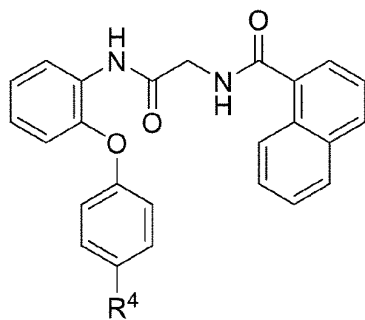
を有する化合物を含む、請求項 2 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

以下の式：

40

【化 6】



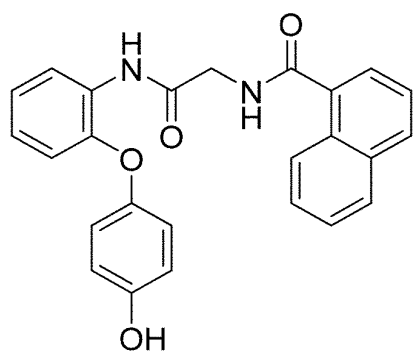
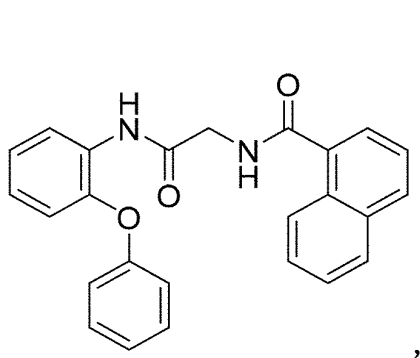
10

を有する化合物を含む、請求項 2 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

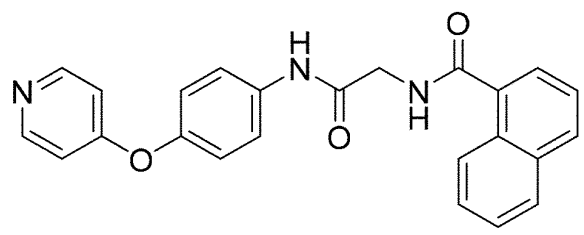
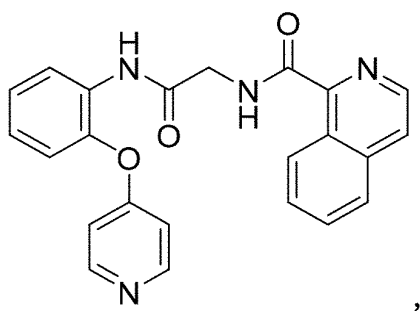
【請求項 30】

以下の式：

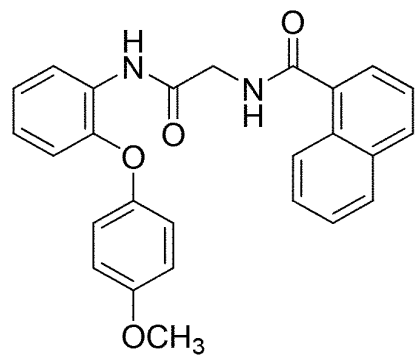
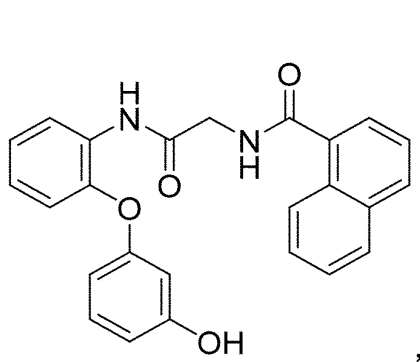
【化 7】



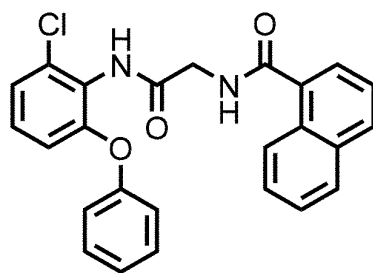
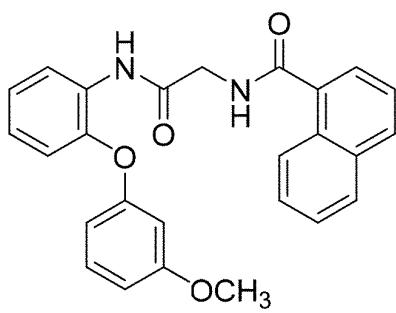
20



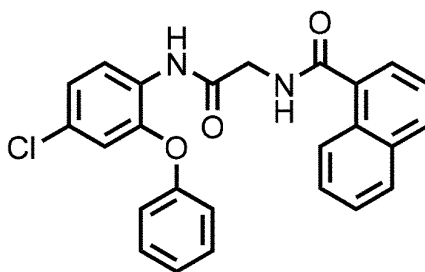
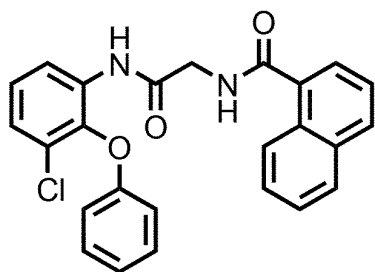
30



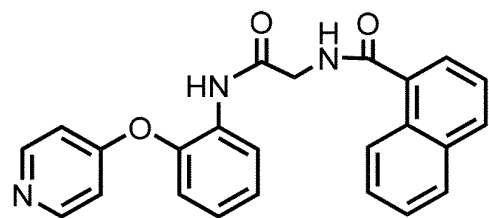
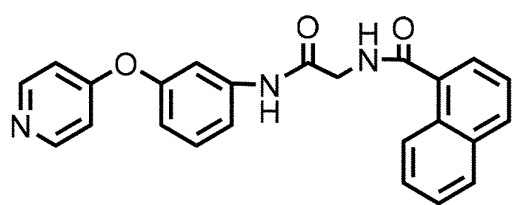
40



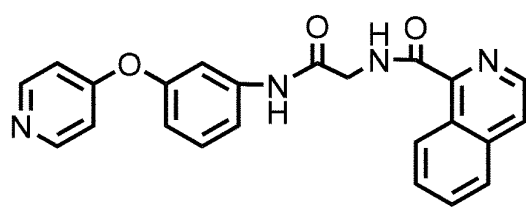
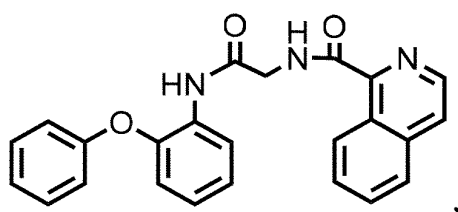
10



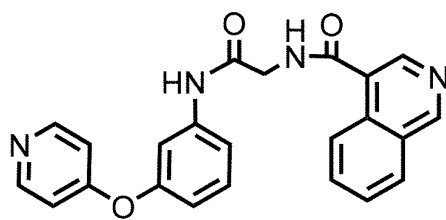
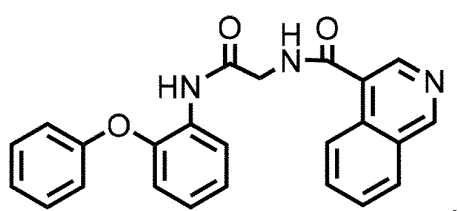
20

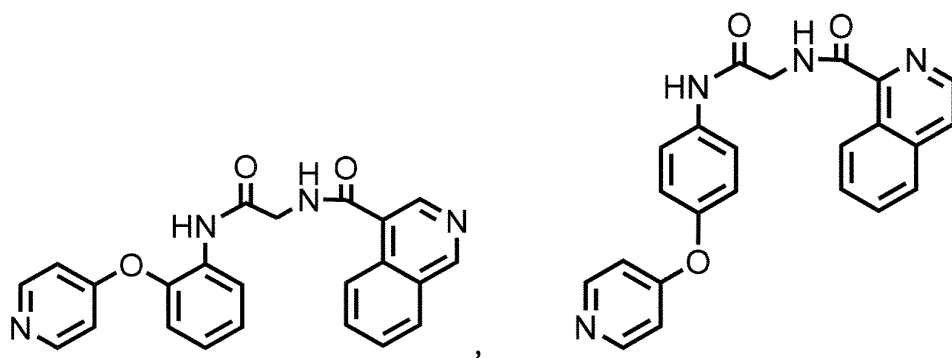


30

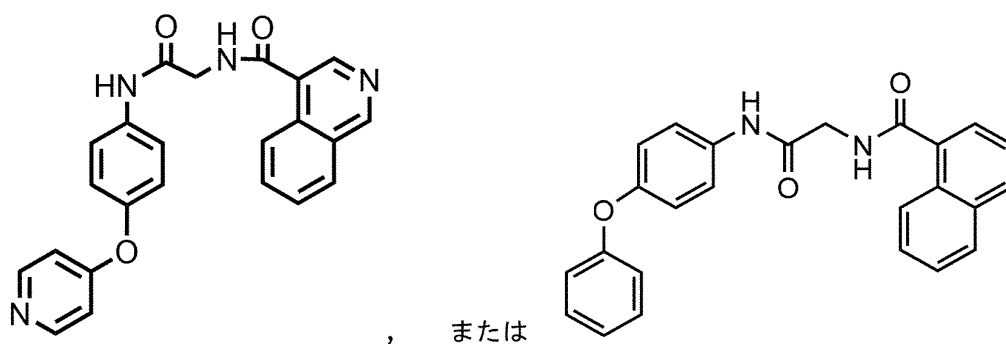


40





10



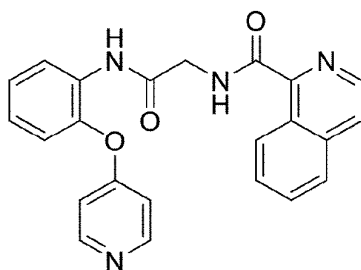
20

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

以下の式：

【化 8】



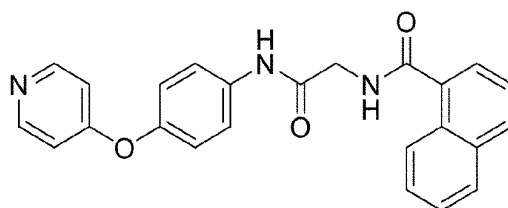
30

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

以下の式：

【化 9】



40

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

以下の式：

COc1ccc(Oc2ccccc2NC(=O)NCCNC(=O)c3ccc4ccccc43)cc1

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

以下の式：

COc1ccc(Oc2ccccc2NC(=O)CCNC(=O)c3ccc4ccccc43)cc1

を有する化合物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

以下の式を有する化合物を含む、PCNA活性を阻害するための医薬組成物であって、

30

c1cc()cc(OC2=CC=C(NC(=O)CNC(=O)C3=C(C=C4C=CC(=C3)C=C4C=C5C(=C(C=C5)C=C6C(=C(C=C5)C=C6)C=C7C(=C(C=C6)C=C7)C=C8C(=C(C=C7)C=C8)C=C9C(=C(C=C8)C=C9)C=C10C(=C(C=C9)C=C10)C=C11C(=C(C=C10)C=C11)C=C12C(=C(C=C11)C=C12)C=C13C(=C(C=C12)C=C13)C=C14C(=C(C=C13)C=C14)C=C15C(=C(C=C14)C=C15)C=C16C(=C(C=C15)C=C16)C=C17C(=C(C=C16)C=C17)C=C18C(=C(C=C17)C=C18)C=C19C(=C(C=C18)C=C19)C=C20C(=C(C=C19)C=C20)C=C21C(=C(C=C20)C=C21)C=C22C(=C(C=C21)C=C22)C=C23C(=C(C=C22)C=C23)C=C24C(=C(C=C23)C=C24)C=C25C(=C(C=C24)C=C25)C=C26C(=C(C=C25)C=C26)C=C27C(=C(C=C26)C=C27)C=C28C(=C(C=C27)C=C28)C=C29C(=C(C=C28)C=C29)C=C30C(=C(C=C29)C=C30)C=C31C(=C(C=C30)C=C31)C=C32C(=C(C=C31)C=C32)C=C33C(=C(C=C32)C=C33)C=C34C(=C(C=C33)C=C34)C=C35C(=C(C=C34)C=C35)C=C36C(=C(C=C35)C=C36)C=C37C(=C(C=C36)C=C37)C=C38C(=C(C=C37)C=C38)C=C39C(=C(C=C38)C=C39)C=C40C(=C(C=C39)C=C40)C=C41C(=C(C=C40)C=C41)C=C42C(=C(C=C41)C=C42)C=C43C(=C(C=C42)C=C43)C=C44C(=C(C=C43)C=C44)C=C45C(=C(C=C44)C=C45)C=C46C(=C(C=C45)C=C46)C=C47C(=C(C=C46)C=C47)C=C48C(=C(C=C47)C=C48)C=C49C(=C(C=C48)C=C49)C=C50C(=C(C=C49)C=C50)C=C51C(=C(C=C50)C=C51)C=C52C(=C(C=C51)C=C52)C=C53C(=C(C=C52)C=C53)C=C54C(=C(C=C53)C=C54)C=C55C(=C(C=C54)C=C55)C=C56C(=C(C=C55)C=C56)C=C57C(=C(C=C56)C=C57)C=C58C(=C(C=C57)C=C58)C=C59C(=C(C=C58)C=C59)C=C60C(=C(C=C59)C=C60)C=C61C(=C(C=C60)C=C61)C=C62C(=C(C=C61)C=C62)C=C63C(=C(C=C62)C=C63)C=C64C(=C(C=C63)C=C64)C=C65C(=C(C=C64)C=C65)C=C66C(=C(C=C65)C=C66)C=C67C(=C(C=C66)C=C67)C=C68C(=C(C=C67)C=C68)C=C69C(=C(C=C68)C=C69)C=C70C(=C(C=C69)C=C70)C=C71C(=C(C=C70)C=C71)C=C72C(=C(C=C71)C=C72)C=C73C(=C(C=C72)C=C73)C=C74C(=C(C=C73)C=C74)C=C75C(=C(C=C74)C=C75)C=C76C(=C(C=C75)C=C76)C=C77C(=C(C=C76)C=C77)C=C78C(=C(C=C77)C=C78)C=C79C(=C(C=C78)C=C79)C=C80C(=C(C=C79)C=C80)C=C81C(=C(C=C80)C=C81)C=C82C(=C(C=C81)C=C82)C=C83C(=C(C=C82)C=C83)C=C84C(=C(C=C83)C=C84)C=C85C(=C(C=C84)C=C85)C=C86C(=C(C=C85)C=C86)C=C87C(=C(C=C86)C=C87)C=C88C(=C(C=C87)C=C88)C=C89C(=C(C=C88)C=C89)C=C90C(=C(C=C89)C=C90)C=C91C(=C(C=C90)C=C91)C=C92C(=C(C=C91)C=C92)C=C93C(=C(C=C92)C=C93)C=C94C(=C(C=C93)C=C94)C=C95C(=C(C=C94)C=C95)C=C96C(=C(C=C95)C=C96)C=C97C(=C(C=C96)C=C97)C=C98C(=C(C=C97)C=C98)C=C99C(=C(C=C98)C=C99)C=C100C(=C(C=C99)C=C100)C=C101C(=C(C=C100)C=C101)C=C102C(=C(C=C101)C=C102)C=C103C(=C(C=C102)C=C103)C=C104C(=C(C=C103)C=C104)C=C105C(=C(C=C104)C=C105)C=C106C(=C(C=C105)C=C106)C=C107C(=C(C=C106)C=C107)C=C108C(=C(C=C107)C=C108)C=C109C(=C(C=C108)C=C109)C=C110C(=C(C=C109)C=C110)C=C111C(=C(C=C110)C=C111)C=C112C(=C(C=C111)C=C112)C=C113C(=C(C=C112)C=C113)C=C114C(=C(C=C113)C=C114)C=C115C(=C(C=C114)C=C115)C=C116C(=C(C=C115)C=C116)C=C117C(=C(C=C116)C=C117)C=C118C(=C(C=C117)C=C118)C=C119C(=C(C=C118)C=C119)C=C120C(=C(C=C119)C=C120)C=C121C(=C(C=C120)C=C121)C=C122C(=C(C=C121)C=C122)C=C123C(=C(C=C122)C=C123)C=C124C(=C(C=C123)C=C124)C=C125C(=C(C=C124)C=C125)C=C126C(=C(C=C125)C=C126)C=C127C(=C(C=C126)C=C127)C=C128C(=C(C=C127)C=C128)C=C129C(=C(C=C128)C=C129)C=C130C(=C(C=C129)C=C130)C=C131C(=C(C=C130)C=C131)C=C132C(=C(C=C131)C=C132)C=C133C(=C(C=C132)C=C133)C=C134C(=C(C=C133)C=C134)C=C135C(=C(C=C134)C=C135)C=C136C(=C(C=C135)C=C136)C=C137C(=C(C=C136)C=C137)C=C138C(=C(C=C137)C=C138)C=C139C(=C(C=C138)C=C139)C=C140C(=C(C=C139)C=C140)C=C141C(=C(C=C140)C=C141)C=C142C(=C(C=C141)C=C142)C=C143C(=C(C=C142)C=C143)C=C144C(=C(C=C143)C=C144)C=C145C(=C(C=C144)C=C145)C=C146C(=C(C=C145)C=C146)C=C147C(=C(C=C146)C=C147)C=C148C(=C(C=C147)C=C148)C=C149C(=C(C=C148)C=C149)C=C150C(=C(C=C149)C=C150)C=C151C(=C(C=C150)C=C151)C=C152C(=C(C=C151)C=C152)C=C153C(=C(C=C152)C=C153)C=C154C(=C(C=C153)C=C154)C=C155C(=C(C=C154)C=C155)C=C156C(=C(C=C155)C=C156)C=C157C(=C(C=C156)C=C157)C=C158C(=C(C=C157)C=C158)C=C159C(=C(C=C158)C=C159)C=C160C(=C(C=C159)C=C160)C=C161C(=C(C=C160)C=C161)C=C162C(=C(C=C161)C=C162)C=C163C(=C(C=C162)C=C163)C=C164C(=C(C=C163)C=C164)C=C165C(=C(C=C164)C=C165)C=C166C(=C(C=C165)C=C166)C=C167C(=C(C=C166)C=C167)C=C168C(=C(C=C167)C=C168)C=C169C(=C(C=C168)C=C169)C=C170C(=C(C=C169)C=C170)C=C171C(=C(C=C170)C=C171)C=C172C(=C(C=C171)C=C172)C=C173C(=C(C=C172)C=C173)C=C174C(=C(C=C173)C=C174)C=C175C(=C(C=C174)C=C175)C=C176C(=C(C=C175)C=C176)C=C177C(=C(C=C176)C=C177)C=C178C(=C(C=C177)C=C178)C=C179C(=C(C=C178)C=C179)C=C180C(=C(C=C179)C=C180)C=C181C(=C(C=C180)C=C181)C=C182C(=C(C=C181)C=C182)C=C183C(=C(C=C182)C=C183)C=C184C(=C(C=C183)C=C184)C=C185C(=C(C=C184)C=C185)C=C186C(=C(C=C185)C=C186)C=C187C(=C(C=C186)C=C187)C=C188C(=C(C=C187)C=C188)C=C189C(=C(C=C188)C=C189)C=C190C(=C(C=C189)C=C190)C=C191C(=C(C=C190)C=C191)C=C192C(=C(C=C191)C=C192)C=C193C(=C(C=C192)C=C193)C=C194C(=C(C=C193)C=C194)C=C195C(=C(C=C194)C=C195)C=C196C(=C(C=C195)C=C196)C=C197C(=C(C=C196)C=C197)C=C198C(=C(C=C197)C=C198)C=C199C(=C(C=C198)C=C199)C=C200C(=C(C=C199)C=C200)C=C201C(=C(C=C200)C=C201)C=C202C(=C(C=C201)C=C202)C=C203C(=C(C=C202)C=C203)C=C204C(=C(C=C203)C=C204)C=C205C(=C(C=C204)C=C205)C=C206C(=C(C=C205)C=C206)C=C207C(=C(C=C206)C=C207)C=C208C(=C(C=C207)C=C208)C=C209C(=C(C=C208)C=C209)C=C210C(=C(C=C209)C=C210)C=C211C(=C(C=C210)C=C211)C=C212C(=C(C=C2

$R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、及び $R^{1 \cdot 3}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^1$

50

3 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 R^{30} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換の $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換の $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 R^{30} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{30} 置換もしくは無置換の $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

R^{30} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{30}_3$ 、 $-CHX^{30}_2$ 、 $-CH_2X^3_0$ 、 $-OCH_2X^{30}$ 、 $-OCHX^{30}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{30}_3$ 、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 R^{31} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{31} 置換もしくは無置換の $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

R^{31} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{31}_3$ 、 $-CHX^{31}_2$ 、 $-CH_2X^3_1$ 、 $-OCH_2X^{31}$ 、 $-OCHX^{31}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{31}_3$ 、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 R^{32} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{32} 置換もしくは無置換の $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

R^2 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、無置換イソプロピル、または無置換tert-ブチルであり；

R^3 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、無置換イソプロピル、または無置換tert-ブチルであり；

W^1 は、Nまたは $C(R^{4\cdot 2})$ であり；

W^2 は、Nまたは $C(R^{5\cdot 1})$ であり；

W^3 は、Nまたは $C(R^{5\cdot 2})$ であり；

$R^{4\cdot 1}$ 、 $R^{4\cdot 2}$ 、及び $R^{4\cdot 3}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 R^{39} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{39} 置換もしくは無置換の $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

R^{39} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{39}_3$ 、 $-CHX^{39}_2$ 、 $-CH_2X^3_9$ 、 $-OCH_2X^{39}$ 、 $-OCHX^{39}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{39}_3$ 、 $-OCHX^{39}_2$ 、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または R^{40} 置換もしくは無置換の $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{40} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{40} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

R^{40} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{40}_3$ 、 $-CHX^{40}_2$ 、 $-CH_2X^{40}$ 、 $-OCH_2X^{40}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{40}_3$ 、 $-OCHX^{40}_2$ 、 R^{41} 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{41} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{41} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{41} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{41} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{41} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

10

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_nR^{18}$ 、 $-SO_vNR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{42} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

20

$R^{5 \cdot 1}$ 及び $R^{5 \cdot 2}$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{42} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{42} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

30

R^{42} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{42}_3$ 、 $-CHX^{42}_2$ 、 $-CH_2X^{42}$ 、 $-OCH_2X^{42}$ 、 $-OCHX^{42}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{42}_3$ 、 $-OCHX^{42}_2$ 、 R^{43} 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{43} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{43} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{43} 置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{43} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{43} 置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールであり；

40

R^{43} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{43}_3$ 、 $-CHX^{43}_2$ 、 $-CH_2X^{43}$ 、 $-OCH_2X^{43}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{43}_3$ 、 $-OCHX^{43}_2$ 、 R^{44} 置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{44} 置換もしくは無置換の2～10員ヘテロアルキル、 R^{44} 置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{44} 置換もしくは

50

は無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 R^{44} 置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{44} 置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

R^{32} 、 R^{41} 、及び R^{44} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、無置換の 2 ~ 10 員ヘテロアルキル、無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；

z_3 は独立して、0 ~ 5 の整数であり；

X^1 、 X^4 、 X^5 、 X^{30} 、 X^{31} 、 X^{39} 、 X^{40} 、 X^{42} 、及び X^{43} は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である、前記医薬組成物。

【請求項 36】

医薬的に許容可能な賦形剤を含む、請求項 1 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

抗がん剤をさらに含む、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記抗がん剤が、シスプラチンである、請求項 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

PCNA 活性を阻害して PCNA 活性に関連する疾患を治療するための、請求項 1 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

PCNA 活性を阻害してがんを治療するための、請求項 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記がんが、白血病、肺がん、大腸がん、中枢神経系がん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんである、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記がんが、非小細胞肺がん、トリプルネガティブ乳がん、脳のがん、または神経芽腫である、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】

PCNA 活性に関連する疾患の治療を必要とする患者において PCNA 活性を阻害して PCNA 活性に関連する疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項 44】

がんの治療を必要とする患者において PCNA 活性を阻害してがんを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩の使用。

【請求項 45】

前記がんが、白血病、肺がん、大腸がん、中枢神経系がん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんである、請求項 44 に記載の使用。

【請求項 46】

前記がんが、非小細胞肺がん、トリプルネガティブ乳がん、脳のがん、または神経芽腫である、請求項 44 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年9月17日に出願された米国特許仮出願第62/220,014号、2016年3月25日に出願された米国特許仮出願第62/313,592号、及び2016年5月24日に出願された米国特許仮出願第62/340,964号の利益を主張し、それらの内容は、全ての目的のためにそれら全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

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

2016年9月13日に作成された、4,862バイト、IBM-PC、MS-Windowsオペレーティングシステムマシンフォーマットの、ファイル48440-512001WO__ST25.TXTに書かれた配列表は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 0 3 】

連邦政府支援の研究及び開発下で行われる発明に対する権利に関する声明

本発明は、米国国立衛生研究所によって授与されたR01CA121289、R01CA120954、及びP30CA033572、及び米国国防総省によって授与されたW81XWH-11-1-0786の下で政府の支援を受けて行われた。政府は、本発明の特定の権利を有する。

【 背景技術 】

20

【 0 0 0 4 】

神経芽腫(NB)は、交感神経系の神経堤前駆細胞から生じ、全ての小児がんの死の約15%を占め、最も一般的な小児リンパ腫の1つである[1]。NB患者の治療選択肢及び予後を決するための最も重要な単一の要因は、リスク層別化である。生存率は、低リスク群及び中リスク群で優れている[2]。限局した周産期の副腎腫瘍は、自然に退縮することが多い。高リスクNBに対する現在の治療は、導入療法、強化療法として高用量化学療法及び自家幹細胞移植(HDCT/autoscT)、及び微小残存病変からの再発を減らすための13-シス-レチノイン酸及び免疫療法による維持療法からなる[3]。深刻な副作用、かつ、恐らく二次悪性腫瘍[4]を引き起こすことが多い積極的な治療レジメンにも関わらず、疾患が進行した患者のおおよそ50%が、治療に抵抗性を示すかまたは再発する。高リスクのNB患者に対する生存の見通しは低い[5、6]。従って、がんの治療結果を改善するための新しい療法に対する重要な医療ニーズが存在する。本明細書で開示されるのは、当該技術分野におけるこれらの問題及び他の問題に対する解決策である。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

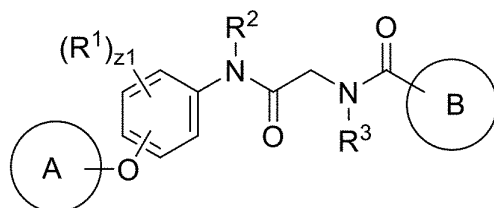
本明細書で提供されるのは、特に、増殖性細胞核抗原(PCNA)のためのリガンド、及びそれを使用する方法である。

【 0 0 0 6 】

ある態様では、以下の式を有する化合物を提供し、

40

【 化 1 】



(I)

式中、

環Aは、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロ

50

アリールであり；

環Bは、置換もしくは無置換のナフチル、置換もしくは無置換のキノリニル、または置換もしくは無置換のイソキノリニルであり；

R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

$z1$ は独立して、0～4の整数であり；

$m1$ 及び $v1$ は独立して、1または2であり；

$n1$ は独立して、0～4の整数であり；

X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^A は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である。

【0007】

別の態様では、本明細書に記載される化合物、またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の態様では、本明細書に記載される化合物またはその医薬的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、それらを必要とする対象におけるがんの治療方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

別の態様では、本明細書に記載される化合物またはその医薬的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、それらを必要とする対象におけるPCNA活性の阻害方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 0 】

【図1A】図1A～1Eは、強力なPCNAモジュレーターであるAOH1160の開発のデータを示す。図1Aは、AOH1160化学構造を示す。AOH1160中のエーテル酸素は、破線のボックスによって示される。

【図1B】図1A～1Eは、強力なPCNAモジュレーターであるAOH1160の開発のデータを示す。図1Bは、ヒトNB細胞株、SK-N-DZ（丸）、SK-N-AS（四角）、及びSK-N-BE（2）c（先上がりの三角形）は、様々な濃度のAOH1160の存在下で培養されたことを示す折れ線グラフである。非悪性7SM0032細胞（先下がりの三角形）及びヒトPBM C（十字）も、同じAOH1160処置下で培養した。AOH1160の不在下で培養した細胞は、対照として使用した。細胞成長は、Cell Titor Gloアッセイ（Promega）によって測定した。細胞株ごとに対照に正規化した三重反復の発光シグナルの平均は、+/-標準偏差をグラフ化した。

【図1C】図1A～1Eは、強力なPCNAモジュレーターであるAOH1160の開発のデータを示す。図1Cは、TRレポーター細胞を様々な濃度のT3、AOH39（N-（2-（（2-ベンジルフェニル）アミノ）-2-オキソエチル）-1-ナフトアミド）またはAOH1160で24時間処置したことを示す折れ線グラフである。TR活性における化合物の効果は、発光プレートリーダーにおける相対発光単位（RLU）を測定することによって調べた。丸：T3処理細胞からのシグナル；四角：AOH39またはAOH1160処理細胞からの重複シグナル。

【図1D】図1A～1Eは、強力なPCNAモジュレーターであるAOH1160の開発のデータを示す。図1Dは、PCNAと結合している小分子のコンピューターモデリング画像を示す。AAD方法論によってモデルを最初に構築し、50nsメタダイナミクスシミュレーションによってさらに改良した。結合ポケット付近の小分子（棒で）及びPCNA表面を示す。PCNAのL126～Y133のループ残基を黒色から灰色のシェーディングで示す。画像は、AOH1160を様々な色合いのグレーの棒として、AOH39をグレーの棒として示す。

【図1E】図1A～1Eは、強力なPCNAモジュレーターであるAOH1160の開発のデータを示す。図1Eは、1μMのPCNAを用いた、STD NMR実験からの一連のスペクトルを示す。T3化合物構造をプロトン標識と一緒に上部に示す。スペクトル1）は、T3参照スペクトルであり；スペクトル2）は、AOH1160の不在下でPCNAと複合した30μM T3の飽和スペクトルであり、スペクトル3）は、30μM T3及び2.9μM AOH1160の参照スペクトルであり；スペクトル4）は、3.2μM AOH1160の存在下でPCNAと複合した30μM T3の飽和スペクトルである。

【図2A】AOH1160による細胞周期停止、DNA損傷、及びアポトーシスの誘発のデータを示す。図2Aは、7SM0032（下部シリーズのスペクトル）またはSK-N-DZ（上部シリーズのスペクトル）細胞（固定し、PIで染色し、500nM AOH1160で示された時間の間処理した後、フローサイトメトリーによって分析した）を示す一連のスペクトルを示す。

【図2B】AOH1160による細胞周期停止、DNA損傷、及びアポトーシスの誘発のデータを示す。図2Bは、500nM AOH1160によって示された時間の間処理された7SM0032またはSK-N-DZ細胞からの抽出物がウエスタン分析によって分析されたことを示すゲルの一連の画像である。図2C～2Dは、TUNEL分析を示す一連の画像である。500nM AOH1160によって24時間処理された7SM0032細胞またはSK-N-DZ細胞をスライド上に固定した。細胞アポトーシスは、TUN

10

20

30

40

50

ELアッセイによって分析した。

【図2C】AOH1160による細胞周期停止、DNA損傷、及びアポトーシスの誘発のデータを示す。図2C～2Dは、TUNEL分析を示す一連の画像である。500nM AOH1160によって24時間処理された7SM0032細胞またはSK-N-DZ細胞をスライド上に固定した。細胞アポトーシスは、TUNELアッセイによって分析した。図2C：DNAの自由末端に結合したTMRフルオロフォアは、アポトーシスを受けている細胞を示す。DAPI染色された核が観察される。

【図2D】AOH1160による細胞周期停止、DNA損傷、及びアポトーシスの誘発のデータを示す。図2C～2Dは、TUNEL分析を示す一連の画像である。500nM AOH1160によって24時間処理された7SM0032細胞またはSK-N-DZ細胞をスライド上に固定した。細胞アポトーシスは、TUNELアッセイによって分析した。図2D：6つの無作為に選択されたフィールドにおける総細胞数に対するアポトーシス細胞の存在量を平均化し、+/-標準偏差と共にグラフ化した。明暗バーは、それぞれ、7SM0032及びSK-N-DZ細胞からの結果を表す。

【図3A】図3Aは、DNA複製起点から伸長している個々のDNA鎖の画像を示している（DNAファイバーアッセイ）。同調細胞を、AOH1160処理の前後にそれぞれ、CldU及びIdUの存在下で順次インキュベートした。同じ2つのヌクレオチド類似体で順次インキュベートしたが、AOH1160無しで処理した細胞は、対照として使用した。図3Aの画像は、AOH1160の有無にかかわらず処理した細胞からの標識DNA鎖の代表的な画像を示す。

【図3B】図3Bは、AOH1160による複製フォーク延長の障害を示すヒストグラムである。同調細胞を、AOH1160処理の前後にそれぞれ、CldU及びIdUの存在下で順次インキュベートした。同じ2つのヌクレオチド類似体で順次インキュベートしたが、AOH1160無しで処理した細胞は、対照として使用した。図3Bは、AOH1160の有無にかかわらず処理した細胞中の30本以上の独立したDNA鎖から測定した、CldU（薄灰色）及びIdU（濃灰色）を組み込んだDNAセグメントの長さを平均化し、標準偏差と共にグラフ化したことを示す。

【図4】図4は、HR媒介性DSB修復の障害を示す折れ線グラフを示す。DR-GFP（四角）及びEJ5-GFP（丸）細胞株は、1-ScEメガヌクレアーゼを発現するpCBAScEプラスミドによって一時的にトランスフェクトした。トランスフェクションの3時間後、新鮮な成長培地中の様々な濃度のAOH1160で細胞を処理した。DM50で処理した細胞は、対照として使用した。HR（相同組換え）及びEJ媒介性（末端結合媒介）DSB二本鎖切断修復事象は、それぞれの細胞株における機能的GFP遺伝子の修復によって示され、フローサイトメトリーによってGFP陽性細胞の相対的存在量を測定することによって定量化した。対照からのものと比較した、細胞株及び治療条件ごとに三重反復した結果を平均化し、+/-標準偏差と共にグラフ化した。

【図5】図5は、AOH1160によるシスプラチンに対する感度向上を示す折れ線グラフを示す。ヒトSK-N-DZ NB細胞を、500nMのAOH1160の存在下または不在下で18時間、様々な濃度のシスプラチン（CPT）の有無にかかわらず処理した。細胞を成長培地で2回洗浄し、新鮮な培地中で3週間培養し、コロニー形成させた。AOH1160無しでシスプラチンによって処理した皿上のコロニー計数（丸）は、シスプラチンまたはAOH1160処理無しの皿上のコロニー計数に正規化した。シスプラチン及びAOH1160の両方で処理した皿上のコロニー計数（三角形）は、500nM AOH1160のみで処理した皿上のコロニー計数に正規化した。治療条件ごとに三重反復したコロニーの相対数を平均化し、+/-標準偏差と共にグラフ化した。*は、 $p < 0.01$ を示す。

【図6A】図6A～6Bは、AOH1160によるインビボの腫瘍成長の障害の測定値を示す。ヒストグラム図6Aは、ビヒクルのみまたは30mg/kgのAOH1160を4週間与えられた、SK-N-BE（2）c由来の異種移植腫瘍を有するマウスを示す。腫瘍は、実験終了時にこれらのマウスから単離した。腫瘍質量を測定し、個別にプロットし

10

20

30

40

50

た。丸は、ビヒクルのみで処理したマウスを表し、三角形は、A O H 1 1 6 0 で処理したマウスを表す。

【図 6 B】図 6 A ~ 6 B は、A O H 1 1 6 0 によるインビボの腫瘍成長の阻害の測定値を示す。図 6 B は、経時の動物体重を示す。丸は、ビヒクルのみで処理したマウスを表し、三角形は、A O H 1 1 6 0 で処理したマウスを表す。

【図 6 C】図 6 C は、腫瘍移植後の様々な時点で腫瘍の長さ (L) 及び幅 (W) に基づいた腫瘍体積 ($V = L \times W^2 \times 0.5$) を示す。黒三角形は、30 mg / kg の A O H 1 1 6 0 で処理したマウスからの腫瘍体積を表し、黒丸は、ビヒクルのみで処理したマウスからの腫瘍体積を表す。* は、 $p < 0.01$ を示す。

【図 7】N C I - 6 0 パネル試験。9 つの主要ながん型を表す 6 0 個のがん細胞株からなる N C I - 6 0 パネルの成長に対する A O H 1 1 6 0 の効果を 5 回投与試験で試験した。細胞株ごとに決定した L o g I C 5 0 値を示す。このパネルの細胞株の中央値 I C 5 0 は、約 320 nM または 3.2×10^{-7} M である (この L o g 値は、グラフ上の - 6 . 5 に対応する) 。この試験は、国立がん研究所で行った。

【図 8 A】図 8 A は、マウス血漿中のアミド切断による A O H 1 1 6 0 分解図を示す。

【図 8 B】図 8 B は、ヒト血漿及び動物血漿中の A O H 1 1 6 0 の安定性を示す。A O H 1 1 6 0 は、野生型 B a l b / c マウスから回収した血漿中で速やかに分解した。A O H 1 1 6 0 代謝物質の液体クロマトグラフィー - 質量分析 (L C - M S) 分析により、化合物が左パネルに示すようにアミド切断によって分解されたことが判明した。このアミド切断は、カルボキシルエステラーゼ、E S - 1 (齧歯類で高度に発現されるが、高等哺乳動物種の血液中では大幅に発現されない) により触媒された。A O H 1 1 6 0 は、イヌ、サル、及びヒトの血漿中、ならびに E S - 1 欠損マウス (E s 1 e / S C I D) の血漿中で安定である。E s 1 e / S C I D マウス中の A O H 1 1 6 0 の安定性は、E S - 1 が A O H 1 1 6 0 の迅速な分解に関与していることを証明しただけでなく、A O H 1 1 6 0 の薬理学的研究においてヒトの酵素的環境を模倣するマウスモデルも同定した。

【図 9】A O H 1 1 6 0 の薬物動態研究。薬物動態研究は、どのくらいの薬物 / 化合物を動物が実際に受けるかを判断するために重要である。本研究では、化合物を、E s 1 e / S C I D マウスに、新たに設計された製剤で 20 mg / kg にて経口で与えた。投与後 6 つの時点で血漿を回収した。A O H 1 1 6 0 の血漿濃度は、M S によって決定した。

【図 10 A】トリプルネガティブ乳がん細胞株 (M D A - M B - 4 3 6) に由来する成長異種移植腫瘍の阻害である。異種移植腫瘍を有するマウスには、研究を通じて、ビヒクルのみまたは 40 mg / kg の A O H 1 1 6 0 を与えた。研究過程における腫瘍体積 (図 10 A) を示す。本研究で使用した E s 1 e / S C I D マウスは、1 日 1 回、ビヒクルのみ (菱形) または 40 mg / kg の A O H 1 1 6 0 (四角) で処理した。A O H 1 1 6 0 は、腫瘍成長を阻害したが、著しい体重減少を引き起こさなかった。

【図 10 B】トリプルネガティブ乳がん細胞株 (M D A - M B - 4 3 6) に由来する成長異種移植腫瘍の阻害である。異種移植腫瘍を有するマウスには、研究を通じて、ビヒクルのみまたは 40 mg / kg の A O H 1 1 6 0 を与えた。研究過程におけるマウス体重 (図 10 B) を示す。本研究で使用した E s 1 e / S C I D マウスは、1 日 1 回、ビヒクルのみ (菱形) または 40 mg / kg の A O H 1 1 6 0 (四角) で処理した。A O H 1 1 6 0 は、腫瘍成長を阻害したが、著しい体重減少を引き起こさなかった。

【図 11】肝臓ミクロソームアッセイにおける A O H 1 1 6 0 安定性。肝臓は、薬物代謝に関与する主要な臓器である。肝臓ミクロソームアッセイにおいて、A O H 1 1 6 0 の安定性を試験した。代謝物質を分析することによって、A O H 1 1 6 0 代謝に関与する主要な経路を決定した。A O H 1 1 6 0 は、ヒト肝臓ミクロソームによって、N A D P H 依存的にモノ - 及びジ - ヒドロキシル化を介して主に代謝された。

【図 12】マウスの脳腫瘍に対する A O H 1 1 6 0 の効果。化合物を担腫瘍マウスに週 1 回与えた。本研究で使用した脳のがん細胞は、ルシフェラーゼを含有する。腫瘍成長を測定するために、ルシフェリンを各マウスに注入した。生きたマウスにおける腫瘍の相対成長は、C C D カメラによる発光シグナルを測定することによって決定した。化合物は、脳

10

20

30

40

50

腫瘍成長を阻害した。

【図13A】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。

【図13B】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。そのうちのいくつかは、ヒドロキシル化A O H 1 1 6 0を模倣している(図13B)。

【図13C】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。そのうちのいくつかは、ヒドロキシル化A O H 1 1 6 0を模倣している(図13C)。

【図13D】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。他の類似体は、o - メチル化によって遮断された対応するヒドロキシル化部位を有する(図13D)。

【図13E】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。他の類似体は、o - メチル化によって遮断された対応するヒドロキシル化部位を有する(図13E)。

【図13F】A O H 1 1 6 0の安定な類似体であるA O H 1 9 9 6の同定。A O H 1 1 6 0は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかのA O H 1 1 6 0類似体を合成した。1つのo - メチル化類似体であるA O H 1 9 9 6は、肝臓ミクロソームアッセイにおいてN A D P H依存代謝に安定である(図13F)。

【図14A】A O H 1 1 6 0のように、A O H 1 9 9 6は、マイクロモル濃度以下で神経芽腫(図14A)を選択的に殺傷する。この化合物は、神経堤幹細胞(7 S M 0 0 3 2)、ヒト小気道上皮細胞(h S A E C)、及びP B M Cを含む非悪性細胞に最小の毒性を有する。

【図14B】A O H 1 1 6 0のように、A O H 1 9 9 6は、マイクロモル濃度以下で小細胞肺がん細胞(図14B)を選択的に殺傷する。この化合物は、神経堤幹細胞(7 S M 0 0 3 2)、ヒト小気道上皮細胞(h S A E C)、及びP B M Cを含む非悪性細胞に最小の毒性を有する。

【図15A】A O H 1 1 6 0のように、A O H 1 9 9 6は、神経芽腫細胞(S H - S Y 5 Y及びS K - N - B E (2) c)中でS / G 2細胞周期停止を引き起こしたが、正常細胞(7 S M 0 0 3 2)にほとんど影響を及ぼさなかった。

【図15B】A O H 1 1 6 0のように、A O H 1 9 9 6は、神経芽腫細胞(S H - S Y 5 Y及びS K - N - B E (2) c)中でS / G 2細胞周期停止を引き起こしたが、正常細胞(7 S M 0 0 3 2)にほとんど影響を及ぼさなかった。

【図15C】A O H 1 1 6 0のように、A O H 1 9 9 6は、神経芽腫細胞(S H - S Y 5 Y及びS K - N - B E (2) c)中でS / G 2細胞周期停止を引き起こしたが、正常細胞(7 S M 0 0 3 2)にほとんど影響を及ぼさなかった。

【発明を実施するための形態】

【0011】

増殖性細胞核抗原(PCNA)は、DNA合成及び修復の調節において重要な役割を果たしており、がん細胞の成長及び生存に不可欠である。これまで、広範囲のがん細胞及び腫瘍組織中で普遍的に発現されるが、非悪性細胞中では大幅に発現されない新規のがん関連PCNAアイソフォーム(平坦化(dubbed)caPCNA)が報告されていた。caPCNA特異的抗原部位は、PCNAのドメイン間接続ループ内部のL126~Y133の間にあることが分かった。PCNAのL126-Y133領域によって一部線引きされた結合ポケットをコンピューターモデリングし、創薬化学ターゲティングすることで

10

20

30

40

50

、広範囲の非悪性細胞に対する重大な毒性なく神経芽腫（NB）細胞を選択的に殺傷する AOH1160（強力なPCNA阻害剤）を同定した。機構的に、AOH1160は、DNA複製を干渉し、相同組換え媒介性DNA修復を遮断し、細胞周期停止を引き起こす。AOH1160は、NB細胞におけるアポトーシスを誘発し、NB細胞をシスプラチン治療に対して敏感にさせる。AOH1160は、動物に経口投与可能であり、マウスの死または著しい体重減少を引き起こさずに腫瘍成長を抑制する。これらの結果は、AOH1160の好ましい薬理学的及び治療特性を示し、NBを治療するための新規の治療剤としての可能性を実証するものである。

【0012】

PCNAは、がん細胞の増殖及び生存に必須であるDNA複製、細胞周期制御、及びDNA損傷修復を含む重要な細胞プロセスの中心に位置する[10]。PCNAの阻害は、腫瘍成長を抑制するための効果的な方法と見られており、PCNA機能の様々な側面を遮断するためのいくつかの試みが近年なされている[13、19、39-42]。nmPCNAとcPCNAの間のL126-Y133領域における構造の違い及びアクセシビリティ[16]、ならびにL126-Y133オクタペプチドを含有する細胞透過性ペプチドが、その相互作用パートナーとのPCNA相互作用を遮断し、非悪性細胞に対する重大な毒性を引き起こさずにNB細胞を選択的に殺傷することができることを示す研究[18]により、PCNA上のL126-Y133領域は、魅力的な標的である。

【0013】

本明細書で記載されるのは、AOH1160を含む、PCNA機能を阻害する小分子化合物を同定することに成功したことである。化合物は、創薬スペースにおいて化学的に新規である。AOH1160は、特に顕著で好適な治療特性を有する。AOH1160は、経口投与可能であり、かつ、動物に全身投与した後に重大な毒性を引き起こさずに腫瘍をインビボで殺傷する小分子PCNA阻害剤である。従って、この化合物を臨床に成功裏に移行することは、新しいクラスの抗がん薬をもたらし、NB治療選択肢を大幅に改善することができる。AOH1160の効果的な単独治療剤としての可能性に加えて、NB細胞をDNA損傷剤（例えば、白金含有化合物）による治療に感応させる能力は、有効性を大幅に改善し、臨床における従来の化学療法の用量制限副作用を減少させることができる。

【0014】

A. 定義

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

【0015】

置換基が、左から右に書かれたその従来の化学式によって特定される場合、これは、その構造を右から左に書くことから生じるであろう化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と等しい。

【0016】

「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、直鎖状（すなわち、分枝していない）もしくは分枝状の非環状炭素鎖（もしくは炭素）またはそれらの組み合わせを意味し、これは、完全飽和でも一価不飽和でも多価不飽和でもよく、二価基及び多価基を含むことができ、これは、指定された炭素原子数を有する（すなわち、 C_1-C_{10} は、1～10個の炭素を意味する）。飽和炭化水素ラジカルの例としては、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどの同族体及び異性体などの基が挙げられる。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチ

ニルならびにさらに高級の同族体及び異性体が挙げられる。アルコキシは、酸素リンカー（-O-）を介して分子の残部に結合したアルキルである。アルキル部分はアルケニル部分でもよい。アルキル部分はアルキニル部分でもよい。アルキル部分は完全に飽和していてもよい。

【0017】

「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、限定されないが $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示されるような、アルキルに由来する2価のラジカルを意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は1~24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基が本発明では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は短鎖のアルキル基またはアルキレン基であり、一般に、8個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、アルケンに由来する2価のラジカルを意味する。

【0018】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、少なくとも1つの炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、またはS）を含み、窒素及び硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で4級化されていてもよい、安定な直鎖状もしくは分枝状の非環状鎖またはそれらの組み合わせを意味する。ヘテロ原子（複数可）（例えば、O、N、P、S、またはSi）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてもよいし、アルキル基が分子の残部に結合している位置に配置されてもよい。例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、及び $-CN$ 。2つまたは3つまでのヘテロ原子が連続していてもよく、例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ などである。ヘテロアルキル部分は、1つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる2つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる3つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる4つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる5つのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロアルキル部分は、任意で異なる8つまでのヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。

【0019】

同様に、用語「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別段の記載がない限り、限定されないが、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 及び $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ によって例示されるような、ヘテロアルキルに由来する2価のラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が鎖末端のいずれかまたは両方を占有することもできる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。さらにまた、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基については、連結基の配向は、連結基の式が書かれている方向によって示されない。例えば、式 $-C(O)_2R'$ は、 $-C(O)_2R'$ と $-R'C(O)_2-$ の両方を表す。上記のように、本明細書で使用する場合、ヘテロアルキル基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基、例えば、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 及び/または $-SO_2R'$ を含む。「ヘテロアルキル」が記載され、続いて特定のヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などが記載される場合、ヘテロアルキル及び $-NR'R''$ という用語は、

10

20

30

40

50

重複的でも相互排他的でもないことを理解されたい。むしろ、特定のヘテロアルキル基は、明確さを加えるために記載される。従って、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書において、特定のヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$ などを除外するものとして解釈されるべきでない。

【0020】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それら自体でまたは他の用語と組み合わせて、別段の記載がない限り、それぞれ、非芳香族環状型の「アルキル」及び「ヘテロアルキル」を意味し、ここでは、環または複数の環を構成する炭素は、全ての炭素原子価が非水素原子との結合に関与するため、必ずしも水素に結合する必要がない。さらに、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合している位置を占有することができる。シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、3-ヒドロキシ-シクロブタ-3-エニル-1,2,ジオン、1H-1,2,4-トリアゾリル-5(4H)-オン、4H-1,2,4-トリアゾリルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例は、限定されないが、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられる。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する2価のラジカルを意味する。ヘテロシクロアルキル部分は、1つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる2つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる3つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる4つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる5つの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキル部分は、任意で異なる8つまでの環ヘテロ原子（例えば、O、N、S、SiまたはP）を含んでいてもよい。

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

「アリール」という用語は、別段の記載がない限り、一緒に縮合している（すなわち、縮合環アリール）または共有結合的に連結している単環または多環（好ましくは1~3環）であり得る、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも1つがアリール環である、一緒に縮合している多環を指す。「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、N、OまたはSを含み、窒素及び硫黄原子が任意で酸化され、窒素原子（複数可）が任意で4級化される、アリール基（または環）を指す。従って、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリー

ル基（すなわち、縮合環の少なくとも1つが芳香族複素環である、一緒に縮合している多環）を含む。5, 6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。同様に、6, 6 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。そして、6, 5 - 縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合することができる。アリール及びヘテロアリール基の非限定例としては、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ピフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - プリジル、3 - プリジル、4 - プリジル、2 - プリミジル、4 - プリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、2 - ベンズイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル及び6 - キノリルが挙げられる。上記のアリール及びヘテロアリール環系のそれぞれに対する置換基は、以下に記載の許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価のラジカルを意味する。アリール及びヘテロアリール基の非限定例としては、プリジニル、プリミジニル、チオフエニル、チエニル、フラニル、インドリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、チアナフタニル、ピロロプリジニル、インダゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ピリドピラジニル、キナゾリノニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾプリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、フェニル、ナフチル、ピフェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリルチエニル、プリジル、プリミジル、ベンゾチアゾリル、プリニル、ベンズイミダゾリル、イソキノリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾロプリミジニル、ピロロプリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはキノリルが挙げられる。上記の例は、置換されていてよいし、無置換でもよく、上記の各ヘテロアリール例の二価の基は、ヘテロアリーレンの非限定例である。ヘテロアリール部分は、1つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる2つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる3つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる4つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる5つの環ヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）を含んでいてもよい。アリール部分は、単環を有していてもよい。アリール部分は、任意で異なる2つの環を有していてもよい。アリール部分は、任意で異なる3つの環を有していてもよい。アリール部分は、任意で異なる4つの環を有していてもよい。ヘテロアリール部分は、1つの環を有していてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる2つの環を有していてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる3つの環を有していてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる4つの環を有していてもよい。ヘテロアリール部分は、任意で異なる5つの環を有していてもよい。

【0024】

縮合環ヘテロシクロアルキル - アリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合したアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合したヘテロアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキルは、シクロアルキルと縮合したヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシ

10

20

30

40

50

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

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

アルキル及びヘテロアルキルラジカル(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルケニルとしばしば呼ばれる基を含める)に対する置換基は、限定されないが、ゼロから $(2m' + 1)$ (式中、 m' はそのようなラジカルの総炭素原子数である) に及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N - OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'R''C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR - C(NR'R'R''R''') = NR'R''R'''$ 、 $-NR - C(NR'R'R'') = NR'R''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'R''R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'R''C = (O)NR'R''R''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ から選択される様々な基の1つまたは複数であり得る。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' はそれぞれ、好ましくは独立して、水素、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール(例えば、1つから3つのハロゲンで置換されたアリール)、置換もしくは無置換のヘテロアリール、置換もしくは無置換のアルキル、アルコキシ、またはチオアルコキシ基またはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1つを超えるR基を含む場合は、例えば、R基のそれぞれは独立に選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' 基も、これらの基のうちの1つより多くが存在する場合は、同様である。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合する場合は、これらは窒素原子と結合して、4、5、6または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ としては、限定はされないが、1 - ピロリジニル及び4 - モルホリニルが挙げられる。置換基に関する上記の考察から、「アルキル」という用語は、ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$) 及びアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など)のような、水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことが意図されることを、当業者なら理解するであろう。

【0029】

アルキルラジカルについて述べた置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基に関する置換基も多様であり、例えば、ゼロから芳香族環系の開放原子価の総数に及ぶ数で、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'$

10

20

30

40

50

R'' 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR''R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR''R''')=NR''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR''R'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR''NR''R'''$ 、 $-ONR''R'''$ 、 $-NR''C=(O)NR''NR''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ及びフルオロ(C_1-C_4)アルキルから選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' は、好ましくは、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のヘテロアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のヘテロシクロアルキル、置換または無置換のアリール及び置換または無置換のヘテロアリールから独立に選択される。本発明の化合物が1つを超えるR基を含む場合は、例えば、R基のそれぞれは独立に選択され、各 R' 、 R'' 、 R''' 及び R'''' 基も、これらの基のうちの1つより多くが存在する場合は、同様である。

10

【0030】

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

20

【0031】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つは、任意で、式 $-T-C(O)-(CRR')$ _q-U-の環を形成することができ、式中、T及びUは独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ または単結合であり、qは0～3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを、任意で、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基で置き換えることができ、式中、A及びBは独立して、 $-CRR'$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ または単結合であり、rは1～4の整数である。そのようにして形成された新規の環の単結合のうちの1つを、任意で、二重結合で置き換えることができる。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2つを、任意で、式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')$ _d-の置換基で置き換えることができ、式中、s及びdは独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2NR'-$ である。置換基 R 、 R' 、 R'' 及び R''' は、好ましくは、水素、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のヘテロアルキル、置換または無置換のシクロアルキル、置換または無置換のヘテロシクロアルキル、置換または無置換のアリール及び置換または無置換のヘテロアリールから独立に選択される。

30

【0032】

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

40

【0033】

本明細書で使用する場合、置換基は、以下の部分から選択される基を意味する：

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

50

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

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

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

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

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

【0034】

本明細書で使用する場合、「サイズ限定置換基 (size-limited substituent)」または「サイズ限定置換基 (size-limited substituent group)」は、「置換基」に関して上で記載された全ての置換基から選択される基を意味し、ここでは、各置換または無置換のアルキルは、置換または無置換の $C_1 - C_{20}$ アルキルであり、各置換または無置換のヘテロアルキルは、置換または無置換の 2 ~ 20 員ヘテロアルキルであり、各置換または無置換のシクロアルキルは、置換または無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、各置換または無置換のヘテロシクロアルキルは、置換または無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または無置換のアリールは、置換または無置換の $C_6 - C_{10}$ アリールであり、各置換または無置換のヘテロアリールは、置換または無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0035】

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

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載される各置換される基は、少なくとも1つの置換基で置換される。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書の化合物に記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテ

ロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン及び/または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0037】

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

【0038】

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

【0039】

「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的無毒の酸または塩基を用いて調製される、活性化合物の塩を含むことが意図される。本発明の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合は、無希釈でまたは適切な不活性溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩もしくはマグネシウム塩または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合、無希釈でまたは適切な不活性溶媒中で、中性型のそのような化合物を十分な量の所望の酸と接触させることによって、酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な酸付加塩の例としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸

、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などから得られるもの、及び比較的無毒の有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などから得られる塩が挙げられる。アミノ酸の塩、例えば、アルギン酸塩など、及び有機酸の塩、例えば、グルクロン酸またはガラクトン（galactunoric）酸なども挙げられる（例えば、Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) を参照されたい）。本発明のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換できるようにする、塩基性官能性と酸性官能性の両方を含む。当業者に既知の他の医薬的に許容可能な担体が、本発明に適する。塩は、水溶液または他のプロトン性溶媒に、対応する遊離塩基形態よりも溶けやすい傾向がある。他の場合では、調製物は、使用前に緩衝液と組み合わせられる、4.5～5.5のpH範囲の1mM～50mMのヒスチジン、0.1%～2%のショ糖、2%～7%のマニトール中の凍結乾燥粉末でもよい。

10

【0040】

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

20

【0041】

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

【0042】

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

30

【0043】

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

40

【0044】

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

【0045】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心またはキラル中心）または二重結合を持ち、（R）-もしくは（S）-として、またはアミノ酸に関して（D）-もしくは

50

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

【 0 0 4 6 】

10

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

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用する場合、「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される 2 つ以上の構造異性体のうちの 1 つを指す。

【 0 0 4 8 】

本発明のある特定の化合物は互変異性型で存在することができ、化合物の全てのそのような互変異性型が本発明の範囲内にあることは、当業者には明らかであろう。

【 0 0 4 9 】

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

20

【 0 0 5 0 】

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

【 0 0 5 1 】

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

30

【 0 0 5 2 】

記号「 \cdot 」は、分子または化学式の残部への化学部分の結合点を示す。

【 0 0 5 3 】

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

40

【 0 0 5 4 】

本発明の化合物の説明は、当業者に既知の化学結合の原理によって制限される。従って、ある基がいくつかの置換基の 1 つまたは複数によって置換され得る場合、そのような置

50

換は、化学結合の原理に従うように、ならびに本質的に不安定でない、及び／または水性、中性及びいくつかの既知の生理的条件などの周囲条件下で不安定である可能性が高いと当業者に既知となる化合物をもたらすように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルは、当業者に既知の化学結合の原理に従い、環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

【0055】

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

【0056】

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

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

【0057】

疾患（例えば、がん）と関連する物質または物質の活性もしくは機能の文脈における、「関連する」または「と関連する」という用語は、疾患が物質もしくは物質の活性もしくは機能によって（全体もしくは部分的に）引き起こされる、または疾患の症状が、物質もしくは物質の活性もしくは機能によって（全体もしくは部分的に）引き起こされることを意味する。本明細書で使用する場合、疾患と関連すると記載されることは、原因因子であるならば、疾患の治療の標的であり得る。例えば、PCNA活性と関連する疾患を、PCNA活性のレベルを低下させるのに有効な薬剤（例えば、本明細書に記載の化合物）で治

療することができる。

【 0 0 5 8 】

「対照」または「対照実験」または「標準対照」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が、実験の手順、試薬または可変因子の省略を除いては、並行した実験と同様に処理される実験を指す。場合によっては、対照は、実験の効果を評価する際の比較の標準として使用される。実施形態では、対照は、対照と比較される非対照実験または治療方法で使用した化合物（例えば、本明細書に記載される）の非存在下で、同じ実験または治療方法である。

【 0 0 5 9 】

「接触させること」は、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの異なる種（例えば、生体分子または細胞を含めた化学化合物）が、反応する、相互作用するまたは物理的に接するのに十分なほど近位になることを可能にするプロセスを指す。しかしながら、得られる反応生成物は、添加した試薬間の反応から、または反応混合物中で生成され得る、添加した試薬の1つまたは複数からの中間体から、直接的に生成することができることを理解されたい。「接触させること」という用語は、2つの種が反応する、相互作用する、または物理的に接すること（ここでは、2つの種は、本明細書に記載の化合物及びタンパク質または酵素でもよい）を可能にすることを含むことができる。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物がタンパク質（例えば、PCNA）または酵素と相互作用することを可能にすることを含む。実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物が配列番号2と相互作用することを可能にすることを含む。実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物が配列番号3と相互作用することを可能にすることを含む。実施形態では、本明細書に記載の化合物が配列番号4と相互作用することを可能にすることを含む。

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

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

【 0 0 6 2 】

「モジュレーター」という用語は、標的分子のレベルまたは標的分子の機能を増大または低下させる組成物を指す。実施形態では、モジュレーターは、抗がん剤である。実施形態では、モジュレーターは、PCNAアンタゴニストである。実施形態では、モジュレーターは、PCNA阻害剤である。

【 0 0 6 3 】

「抗がん剤」または「抗がん薬」は、その平易な通常の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍の性質または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する組成物（例えば、化合物、薬物、アンタゴニスト、阻害剤、モジュレーター）を指す。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、化学療法剤である。いくつかの実施形態では、抗がん剤は、がんを治療するための、FDAまたはUSA以外の国の同様の規制当局によって認可された薬剤である。抗がん剤の例としては、限定されないが、抗アンドロゲン（例えば、Casodex、Flutamide、MDV3100、またはARN-509）、MEK（例えば、MEK1、MEK2、またはMEK1及びMEK2）阻害剤（例えば、XL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ/AZD6244、GSK1120212/トラメチニブ、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY869766）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メイファラン）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン）、トリアゼン（デカルバジン）、代謝拮抗薬（例えば、5-アザチオプリン、ロイコボリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）、ピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクソウリジン、シタラビン）、プリン類似体（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）など）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ピンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、バクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキザロプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えば、プロカルバジン）、副腎皮質抑制剤（例えば、ミトタン、アミノグルテチミド）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼシグナリングの阻害剤（例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ウォルトマニン、またはLY294002）、mTOR阻害剤、抗体（例えば、リツキシカン）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（Gleevec、（登録商標））、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、アナストロゾール；血管新生阻害剤；抗アンドロゲン、抗エストロゲン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アポトーシス遺伝子モジュレーター；アポトーシスレギュレーター；アルギニンデアミナーゼ；BCR/ABLアンタゴニスト；ベータラクタム誘導体；bFGF阻害剤；ピカルタミド；カンプトテシン誘導体；カゼインキナーゼ阻害剤（ICOS）；クロミフェン類似体；シタラビンダクリキシマブ；デキサメタゾン；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；フィナステリド；フルダラビン；フルオロダウノルニシンヒドロクロリド；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ゼラチナーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；免疫刺激ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；レトロゾール；白血病抑制因子；白血球

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

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

【 0 0 6 5 】

「患者」または「それらを必要とする対象」または「対象」は、本明細書で提供される、化合物もしくは医薬組成物の投与によって、または方法によって治療することができる疾患または状態を罹患しているか、それらに罹りやすい、生きている生物を指す。非限定例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ属の動物、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、雌ウシ、シカ、及び他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトの子供（例えば、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1歳未満）である。

【 0 0 6 6 】

「疾患」または「状態」は、本明細書で提供される化合物、医薬組成物または方法で治療を受けることができる患者または対象の生命の状況または健康状況を指す。いくつかの実施形態では、疾患は、細胞過剰増殖の症状を有する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、異常なレベルのPCNA活性の症状を有する疾患である。いくつかの実施形態では、疾患は、がんである。いくつかのさらなる例では、「がん」は、ヒトのがん及び癌腫、肉腫、腺がん、リンパ腫、白血病などを指し、これには、固形及びリンパ性がん、腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、脾臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、精巣、神経膠腫、食道及び肝臓のがん（肝臓癌腫を含める）、リンパ腫、例えば、B-急性リンパ芽球性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキット、小細胞及び大細胞リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（AML、ALL及びCMLを含める）または多発性骨髄腫が含まれる。実施形態では、疾患は、脳のがんである。実施形態では、疾患は、神経芽腫である。実施形態では、疾患は、膠芽腫である。実施形態では、疾患は、中枢神経系（CNS）がんである。実施形態では、疾患は、交感神経系（SNS）がんである。実施形態では、疾患は、副腎がんである。実施形態では、疾患は、頸部、胸部、腹部、または骨盤における神経細胞のがんである。実施形態では、疾患は、鼻腔神経芽腫である。実施形態では、疾患は、ステージ1の神経芽腫（例えば、起源近くの領域に局限した限局性腫瘍）である。実施形態では、疾患は、ステージ2Aの神経芽腫（例えば、不完全な総切除による片側性腫瘍、及び/または腫瘍に対して陰性である同定可能な同側及び対側のリンパ節）である。実施形態では、疾患は、ステージ2Bの神経芽腫（例えば、完全または不完全な総切除による片側性腫瘍；腫瘍に対して陽性である同側のリンパ節；腫瘍に対して陰性である同定可能な対側のリンパ節）である。実施形態では、疾患は、ステージ3の神経芽腫（例えば、領域リンパ節転移の有無にかかわらず正中線を越え浸潤している腫瘍；または対側のリンパ節転移を有する片側性腫瘍；または両側のリンパ節転移を有する正中腫瘍）である。実施形態では、疾患は、ステージ4の神経芽腫（例えば、ステージ4Sによって定義される場合を除いて、腫瘍の遠くのリンパ節、骨髄、骨、肝臓、または他の臓器への転移）である。実施形態では、疾患は、ステージ4Sの神経芽腫（例えば、転移が肝臓、皮膚、または骨髄（有核骨髄細胞の10パーセント未満が腫瘍である）に限定された、ステージ1またはステージ2に記載の原発腫瘍が局限した1歳未満の年齢）である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ（INRG）病期分類システムによる、ステージL1の神経芽腫（例えば、画像診断されたりリスク因子を有さない局所性疾患）である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ（INRG）病期分類システムによる、ステージL2の神経芽腫（例えば、画像診断されたりリスク因子を有する局所性疾患）である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ（INRG）病期分類システムによる、ステージMの神経芽腫（例えば、転移性疾患）である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ（INRG）病期分類システムによる、ステージMSの神経芽腫（例えば、MSが上記のようにステージ4Sに等しい「特殊な」転

10

20

30

40

50

移性疾患)である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ (INRG) 病期分類システムによる、非常に低リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ (INRG) 病期分類システムによる、低リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ (INRG) 病期分類システムによる、中リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、疾患は、国際神経芽腫リスクグループ (INRG) 病期分類システムによる、高リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。

【0067】

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

【0068】

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

【0069】

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

10

20

30

40

50

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

【0070】

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

10

【0071】

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

20

30

40

【0072】

50

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

【0073】

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

10

【0074】

本明細書において用いられる「核酸」または「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」またはその文法的同等物は、互いに共有結合した少なくとも2つのヌクレオチドを意味する。「核酸」という用語は、一本鎖、二本鎖、または多重鎖のDNA、RNA、及びそれらの類似体（誘導体）を含む。オリゴヌクレオチドは、典型的には、長さが約5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50以上のヌクレオチド、長さが最大で約100ヌクレオチドである。核酸及びポリヌクレオチドは、より長い、例えば、200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000、10,000などを含む、任意の長さのポリマーである。1つまたは複数の炭素環糖を含有する核酸もまた、核酸の定義に含まれる。

20

【0075】

特定の核酸配列はまた、「スプライス変異体」を包含する。同様に、核酸によりコードされた特定のタンパク質は、その核酸のスプライス変異体によりコードされる任意のタンパク質を包含する。その名が示唆するように「スプライス変異体」は、遺伝子の選択的スプライシングの産物である。転写後、最初の核酸転写物は、異なる（別の）核酸スプライス産物が異なるポリペプチドをコードするようにスプライスされ得る。スプライス変異体の産生機構は変化するが、エキソンの選択的スプライシングを含む。読み越し転写により同じ核酸に由来する別のポリペプチドもまた、この定義に包含される。スプライシング反応の任意の産物（組換え形態のスプライス産物を含む）がこの定義に含まれる。

30

【0076】

核酸は、別の核酸配列と機能的関係にある場合、「操作可能に結合」される。例えば、プレ配列または分泌リーダーに対するDNAは、それがポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質として発現される場合、ポリペプチドに対するDNAに操作可能に結合され；プロモーターもしくはエンハンサーは、それが配列の転写に影響を及ぼす場合、コード配列に操作可能に結合される；またはリボソーム結合部位は、それが翻訳を促進するように位置される場合、コード配列に操作可能に結合される。一般的に、「操作可能に結合された」とは、結合されているDNA配列が、互いに近接しており、分泌リーダーの場合は、連続し、かつ読み取り相にある。しかしながら、エンハンサーは、連続である必要はない。結合は、便宜的な制限部位での連結によって達成される。このような部位が存在しない場合、合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーを、従来の慣例に従って使用する。

40

【0077】

2つ以上の核酸またはポリペプチド配列に関する「同一性」またはパーセント「同一性」という用語は、BLASTもしくはBLAST2.0配列比較アルゴリズムを、以下に記載のデフォルトパラメータで使用して、または手動アライメント及びさらには目視検査を通じて測定した際に（例えば、NCBIのウェブサイト等を参照されたい）、同じであるか、または特定の割合で同じアミノ酸残基もしくはヌクレオチドを有する（すなわち、比較ウィンドウまたは指定領域上での最大対応について比較及びアライメントした際、特定の領域上で約60%の同一性、好ましくは61%、62%、63%、64%、65%、

50

66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれよりも高い同一性)、2つ以上の配列または部分配列を指す。このような配列は、結果として、「実質的に同一である」と称される。この定義はまた、試験配列の相補体を指すか、またはそれに適用することができる。この定義はまた、欠失及び/または付加を有する配列、ならびに置換を有するものを含む。本明細書に記載のように、好ましいアルゴリズムは、ギャップなどを考慮し得る。好ましくは、同一性は、長さが少なくとも約10アミノ酸もしくは20ヌクレオチドの領域、またはより好ましくは、長さが10~50アミノ酸もしくは20~50ヌクレオチドの領域にわたって、存在する。本明細書で使用する場合、アミノ酸配列同一性の割合(%)は、配列のアライメント、及び必要に応じた最大配列同一性の割合(%)を得るためのギャップの導入の後の、参照配列中のアミノ酸と同一である候補配列中のアミノ酸の割合(%)として定義される。配列同一性の割合を決定するためのアライメントは、当業者の能力の範囲内である種々の方法で、例えば、BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2、またはMegalign(DNASTAR)ソフトウェアなどの公的に入手可能なコンピュータープログラムを使用して達成することができる。比較される配列の全長にわたって最大のアライメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、アライメントを測定するための適切なパラメーターは、公知の方法によって決定することができる。

【0078】

配列比較については、典型的には、1つの配列が、参照配列として機能し、それに対して試験配列を比較する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験及び参照配列をコンピューターに入力し、部分配列の座標を指定し、必要であれば、配列アルゴリズムプログラムのパラメーターを指定する。好ましくは、デフォルトのプログラムパラメータが使用可能であり得るか、または代替的なパラメーターを指定してもよい。配列比較アルゴリズムは、次いで、プログラムのパラメーターに基づいて、参照配列に対する試験配列のパーセント配列同一性を計算する。

【0079】

本明細書で使用する場合、「比較ウィンドウ」は、配列を、2つの配列が最適にアライメントされた後に、同じ連続した位置番号の参照配列と比較することができる、10~600、通常約50~約200、より通常には約100~約150からなる群から選択される、連続した位置番号のうちのいずれか1つのセグメントへの参照を含む。比較のための配列のアライメント方法は、当該技術分野で周知である。比較のための配列の最適なアライメントは、例えば、Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482(1981)の局所相同性アルゴリズムによって、Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443(1970)の相同性整列アルゴリズムによって、Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444(1988)の類似性検索方法によって、これらのアルゴリズムのコンピューターによる実装によって(Wisconsin Genetic Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WIにおけるGAP、BESTFIT、FASTA、及びTFASTA)、または手動アライメント及び目視検査によって(例えば、Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds. 1995 supplement)を参照されたい)、実行することができる。

【0080】

「~に(対して)選択的に(または特異的に)ハイブリダイズする」という語句は、分子が、他のヌクレオチド配列(例えば、総細胞DNAもしくはRNA、またはライブラリーDNAもしくはRNA)に対してよりも、よりストリンジェントな条件下での特定のヌ

クレオチド配列に対してのみ、より高い親和性で結合、二重鎖形成、またはハイブリダイズすることを指す。

【0081】

「ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」という語句は、プローブが、典型的には、核酸の複合混合物中で、その標的の部分配列とハイブリダイズするが、それ以外の配列とはハイブリダイズしないであろう条件を指す。ストリンジェント条件は、配列依存性であり、異なる環境においては異なるであろう。より長い配列は、より高い温度で特異的にハイブリダイズする。核酸のハイブリダイゼーションについての広範な指針は、Tijssen, Techniques in Biochemistry and Molecular Biology - Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993)に見出される。一般的に、ストリンジェント条件は、定義されるイオン強度 pH において、特定の配列に対する熱融解点 (T_m) よりも約 5 ~ 10 低くなるように選択される。 T_m は、標的に相補的なプローブの 50 % が、平衡状態で標的配列とハイブリダイズする、(定義されるイオン強度、pH、及び核濃度下での) 温度である (標的配列が過剰に存在するため、 T_m で、プローブの 50 % は、平衡状態で占有される)。ストリンジェント条件はまた、ホルムアミドなどの不安定剤の添加で達成することができる。選択的または特異的ハイブリダイゼーションについては、陽性シグナルは、少なくともバックグラウンドの 2 倍、好ましくはバックグラウンドハイブリダイゼーションの 10 倍である。例示的なストリンジェントハイブリダイゼーション条件は、次の通りであり得る。50 %ホルムアミド、5 × SSC、及び 1 % SDS、42 でインキュベート、または 5 × SSC、1 % SDS、65 でインキュベート、65 で 0.2 × SSC 及び 0.1 % SDS 中で洗浄する。

【0082】

ストリンジェント条件下で互いにハイブリダイズしない核酸は、それらがコードするポリペプチドが実質的に同一であれば、依然として実質的に同一である。これは、例えば、核酸の複製物が、遺伝子コードによって許容される最大のコドン縮重を使用して作製される場合に、生じる。このような場合において、核酸は、典型的には、中程度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下でハイブリダイズする。例示的な「中程度にストリンジェントなハイブリダイゼーション条件」には、37 で 40 %ホルムアミド、1 M NaCl、1 % SDS の緩衝液中でのハイブリダイゼーション、及び 45 で 1 × SSC 中での洗浄が含まれる。陽性ハイブリダイゼーションは、少なくともバックグラウンドの 2 倍である。当業者であれば、代替的なハイブリダイゼーション及び洗浄条件を利用して、類似のストリンジェント性条件を提供できることを、容易に理解するであろう。ハイブリダイゼーションのパラメータを決定するためのさらなる指針は、例えば、多数の参考文献及び Current Protocols in Molecular Biology, ed. Ausubel, et al. に提供される。

【0083】

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

アミノ酸分類の例

小さな / 脂肪族残基 : Gly, Ala, Val, Leu, Ile

環状イミノ酸 : Pro

ヒドロキシル含有残基：S e r、T h r

酸性残基：A s p、G l u

アミド残基：A s n、G l n

塩基性残基：L y s、A r g

イミダゾール残基：H i s

芳香族残基：P h e、T y r、T r p

硫黄含有残基：M e t、C y s

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、保存的アミノ酸置換は、グリシン（G）、アラニン（A）、イソロイシン（I）、バリン（V）及びロイシン（L）のうちのいずれかでこれらの脂肪族アミノ酸の任意の他のものを置換すること；セリン（S）でスレオニン（T）を置換すること、及びその逆；アスパラギン酸（D）でグルタミン酸（E）を置換すること、及びその逆；グルタミン（Q）でアスパラギン（N）を置換すること、及びその逆；リジン（K）でアルギニン（R）を置換すること、及びその逆；フェニルアラニン（F）、チロシン（Y）及びトリプトファン（W）でこれらの芳香族アミノ酸の任意の他のものを置換すること；ならびにメチオニン（M）でシステイン（C）を置換すること、及びその逆を含む。タンパク質の3次元構造における特定のアミノ酸の環境及びその役割に応じて、他の置換も保存的と考えることができる。例えば、グリシン（G）とアラニン（A）はしばしば交換可能であり、アラニン（A）とバリン（V）も同様である。比較的疎水性であるメチオニン（M）は、しばしばロイシン及びイソロイシンと交換され得、時にはバリンと交換され得る。リジン（K）及びアルギニン（R）は、アミノ酸残基の重要な特色がその電荷であり、これら2つのアミノ酸残基の異なるpKが重要でない位置において、しばしば交換可能である。さらに他の変化は、特定の環境において「保存的」と考えることができる（例えば、B I O C H E M I S T R Y a t p p . 1 3 - 1 5 , 2 n d e d . L u b e r t S t r y e r e d . (S t a n f o r d U n i v e r s i t y) ; H e n i k o f f e t a l . , P r o c . N a t ' l A c a d . S c i . U S A (1 9 9 2) 8 9 : 1 0 9 1 5 - 1 0 9 1 9 ; L e i e t a l . , J . B i o l . C h e m . (1 9 9 5) 2 7 0 (2 0) : 1 1 8 8 2 - 1 1 8 8 6 を参照されたい）。

【 0 0 8 5 】

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

【 0 0 8 6 】

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

【 0 0 8 7 】

タンパク質のアミノ酸残基は、それが、所与の残基と同じ、タンパク質内の基本的な構造的位置を占める場合、所与の残基に「対応する」。例えば、選択されたタンパク質の選択された残基は、選択された残基がヒトPCNAにおけるL126～Y133と同じ基本的な空間的または他の構造的な関係にある場合、ヒトPCNAのL126～Y133に対応する。いくつかの実施形態では、選択されたタンパク質が、ヒトPCNAタンパク質と最大の相同性に対してアライメントされる場合、L126～Y133と整列しているアラ

10

20

30

40

50

イメントされた選択タンパク質における位置は、L 1 2 6 ~ Y 1 3 3 に対応すると言われる。例えば、選択されたタンパク質の構造が、ヒト P C N A タンパク質と最大一対性に対してアライメントされ、全体構造を比較する場合に、一次配列アライメントの代わりに、三次元構造アライメントもまた使用することができる。この場合、構造モデルにおける L 1 2 6 ~ Y 1 3 3 と同じ本質的な位置を占めるアミノ酸は、L 1 2 6 ~ Y 1 3 3 残基に対応すると言われる。

【 0 0 8 8 】

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

【 0 0 8 9 】

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

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用する場合、「投与すること」という用語は、対象への、経口投与、坐剤としての投与、局所接触投与、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、頭蓋内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与または徐放性装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋め込みを意味する。投与は、非経口及び経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔、直腸または経皮）を含めた任意の経路による。非経口投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内が挙げられる。他の送達様式としては、限定されないが、リボソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が挙げられる。「同時投与する」は、本明細書に記載の組成物が、1種または複数のさらなる療法剤（例えば、抗がん剤）の投与と同時に、それらの投与の直前にまたは直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に単独で投与してもよいし、同時投与してもよい。同時投与は、個々または組み合わせ（1つを超える化合物または薬剤）での、化合物の同時または順次投与を含むことが意図される。従って、調製物は、（例えば、代謝的分解を低減させるため、プロドラッグの分解及び薬物、検出可能な薬剤の放出を増大させるために）、必要に応じて、他の活性物質と組み合わせることもできる。本発明の組成物は、経皮によって、局所的経路によって送達することができ、アプリケーションステック、溶液剤、懸濁剤、乳濁液、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、ペースト剤、ゼリー剤、塗布剤、粉末剤及びエアロゾル剤として製剤化することができる。経口調製物としては、患者による経口摂取に適した、錠剤、丸剤、粉末剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー、懸濁剤などが挙げられる。固体形態の調製物としては、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が挙げられる。液体形態の調製物としては、溶液剤、懸濁剤及び乳濁液、例えば、水または水/プロピレングリコール溶液剤が挙げられる。本発明の組成物は、持続性放出及び/または快適さをもたらすような成分をさらに含むことができる。そのような成分としては、高分子量のアニオン性粘液模倣（m u c o m i m e t i c

10

20

30

40

50

）ポリマー、ゲル化多糖及び微細化薬物担体基材が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号及び第4,861,760号でより詳細に論じられている。これらの特許の全内容は、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本発明の組成物は、体内での徐放用のマイクロスフェアとして送達することもできる。例えば、マイクロスフェアは、皮下で緩徐に放出する薬物含有マイクロスフェアの皮内注射によって（Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623 - 645, 1995を参照されたい；生分解可能な及び注射可能なゲル剤として（例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857 - 863, 1995を参照されたい）；または、経口投与用のマイクロスフェアとして（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669 - 674, 1997を参照されたい）投与することができる。別の実施形態では、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するか、またはエンドサイトーシスされるリポソームの使用によって、すなわち、エンドサイトーシスを生じさせる細胞の表面膜タンパク質受容体に結合する、リポソームに結合した受容体リガンドを用いることによって、送達することができる。リポソームを使用することによって、特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な受容体リガンドを保有するか、そうでなければ、特定の器官に優先的に指向される場合、インビボにおいて、本発明の組成物の送達を標的細胞に集中させることができる（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293 - 306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698 - 708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576 - 1587, 1989を参照されたい）。本発明の組成物は、ナノ粒子として送達することもできる。

10

20

【0091】

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

30

【0092】

哺乳動物に投与される投薬量及び頻度（単回または複数回用量）は、様々な因子、例えば、哺乳動物が別の疾患を罹患しているかどうか、及びその投与経路；受容者のサイズ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満指数及び食事；治療を受ける疾患の症状（例えば、がんの症状）の性質及び程度、併用療法の種類、治療を受ける疾患由来の合併症または他の健康関連問題によって変動し得る。出願者等の発明の方法及び化合物と併せて、他の治療レジメンまたは薬剤を使用することができる。確立された投薬量の調整及び操作（例えば、頻度及び継続期間）は十分に当業者の範囲内である。

【0093】

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

40

【0094】

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

50

るように用量を調整することは、十分に当業者の能力内である。

【0095】

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

【0096】

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

【0097】

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

【0098】

本明細書に記載の化合物は、がんを治療するのに有用であると知られている他の活性薬剤と、または単独では有効でない可能性があるが、活性薬剤の効力に寄与することができる補助的薬剤と、互いに組み合わせて使用することができる。

【0099】

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

【0100】

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

【0101】

「増殖性細胞核抗原」または「PCNA」という用語は、個々のPCNAタンパク質の3個のサブユニットからなるタンパク質複合体に自己会合する約29kDaのタンパク質を指す。これらの結合したPCNA分子と一緒にして、真核細胞中でDNAポリメラーゼのプロセシビティー因子として作用するDNAクランプを形成する。「PCNA」という用語は、ヒトPCNAのヌクレオチド配列またはタンパク質配列（例えば、Entrez 5111、Uniprot P12004、RefSeq NM_002592（配列番号1）、またはRefSeq NP_002583（配列番号2））を指し得る。「PCNA」という用語は、野生型形態のヌクレオチド配列またはタンパク質、ならびに任意のその変異体の両方を含む。いくつかの実施形態では、「PCNA」は、野生型PCNAである。いくつかの実施形態では、「PCNA」は、1つまたは複数の変異型形態である。「PCNA」XYZという用語は、変異型PCNAのヌクレオチド配列またはタンバ

10

20

30

40

50

ク質を指し、ここで、野生型においてXアミノ酸を通常有するPCNAのY番号のアミノ酸は、代わりに、変異体においてZアミノ酸を有する。実施形態では、PCNAは、ヒトPCNAである。実施形態では、PCNAは、参照番号GI: 33239449 (配列番号1) に対応するヌクレオチド配列を有する。実施形態では、PCNAは、RefSeq NM_002592.2 (配列番号1) に対応するヌクレオチド配列を有する。実施形態では、PCNAは、参照番号GI: 4505641 (配列番号2) に対応するタンパク質配列を有する。実施形態では、PCNAは、RefSeq NP_002583.1 (配列番号2) に対応するヌクレオチド配列を有する。実施形態では、PCNAは、以下のアミノ酸配列を有する:

MFEARLVQGSILKKVLEALKDLINAEACWDISSSGVNLQSM
 DSSHVSLVQLTLRSEGFDTYRCDRNLAMGVNLTSMISKILK
 CAGNEDIITLRAEDNADTLALVFEEAPNQEKVSDYEMKLM
 LDVEQLGIEPEQESCVVKMPSGEFARICRDLSHIGDAVVI
 SCAKDGVKFSASGELGNGNIKLSQTSNVDKEEEAVTIE
 MN
 EPVQLTFALRYLNFFTKATPLSSTVTLSMSADVPLVVEYK
 IADMGHLKYYLAPKIEDEEGS (配列番号2)。

【0102】

実施形態では、PCNAは、変異型PCNAである。実施形態では、変異型PCNAは、野生型PCNAに関連していない疾患に関連する。実施形態では、PCNAは、上記の配列と比較して、少なくとも1つのアミノ酸突然変異 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30突然変異) を含む。PCNAは、翻訳後修飾されてもよい。修飾は、リン酸化、メチル化、酸性アミノ酸のメチルエステル、リボシル化、アセチル化、様々な糖によるグリコシル化、様々な異なる脂質による脂質化、ポリ(ADP)リボシル化、または当該技術分野で公知の他の翻訳後修飾を含んでもよい。修飾の程度及び種類の差は、ca-及びnm-PCNAアイソフォームのレベル (例えば、タンパク質レベル) に影響を与える。実施形態では、翻訳後修飾または複数の翻訳後修飾は、本明細書に記載の化合物 (例えば、AOH1160、PCNA7) によるPCNAの阻害、すなわち、翻訳後修飾 (複数可) を有さないPCNAに対して、本明細書に記載の化合物 (例えば、AOH1160、PCNA7) のPCNAへの結合を修飾する。

【0103】

本明細書で使用する場合、「がん関連増殖性細胞核抗原」または「caPCNA」という用語は、酸性等電点を有するPCNAのアイソフォーム (例えば、プロトン化アミン及び/またはカルボキシル基を含むペプチド、非がん関連PCNAと比較した酸性等電点、非がん性細胞中のPCNA、非悪性PCNA、非がん性細胞中で蔓延しているPCNAアイソフォーム、または非がん性細胞中の酸性度の低いPCNAアイソフォーム) である。実施形態では、caPCNAタンパク質は、メチル化アミノ酸 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) を指す。実施形態では、caPCNAタンパク質は、酸性アミノ酸のメチルエステルで翻訳後修飾されている。実施形態では、PCNA上の酸性アミノ酸残基のメチルエステル化は、pH8.5でおおよそ20分の $T_{1/2}$ を示す。実施形態では、caPCNAは、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、F. Shen, et al. J Cell Biochem. 2011 Mar; 112(3): 756-760に記載されるように、翻訳後修飾されている。

【0104】

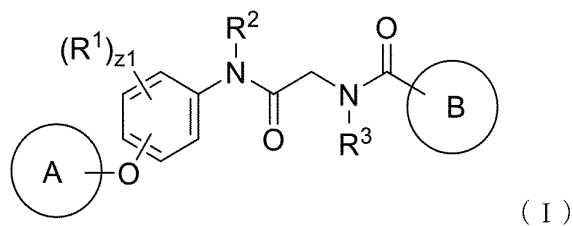
本明細書で使用する場合、「非悪性増殖性細胞核抗原」または「nmPCNA」という用語は、塩基性等電点を有するPCNAのアイソフォーム (例えば、脱プロトン化アミン及び/またはカルボキシル基を含むペプチド、caPCNAと比較した塩基性等電点、がん性細胞中のcaPCNA) を指す。実施形態では、nmPCNAは、非がん性細胞中で蔓延しているPCNAアイソフォームである。

【0105】

B. 化合物

本明細書で提供されるのは、特に、以下の式を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩の組成物である：

【化2】



10

。

【0106】

環 A は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。環 B は、置換もしくは無置換のナフチル、置換もしくは無置換のキノリニル、または置換もしくは無置換のイソキノリニルである。

【0107】

R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n-1}R^{10}$ 、 $-SO_{v-1}NR^7R^8$ 、 $-NHN R^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHN R^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n-1}R^{10}$ 、 $-SO_{v-1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。 z が 0 である場合、 R^1 は、水素であることが理解される。

20

30

40

【0108】

R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

50

【0109】

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0110】

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、 $-OCH_2X^A$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。

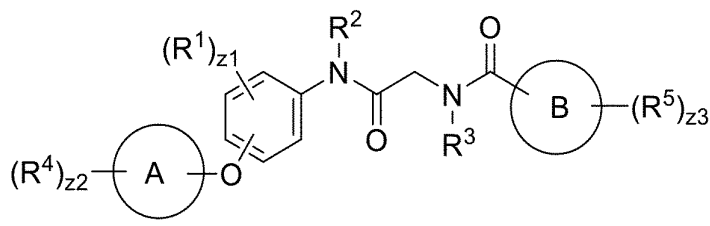
【0111】

記号 z_1 は、0～4の整数である。記号 m_1 及び v_1 は独立して、整数1または2である。記号 n_1 は、0～4の整数である。記号 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^A は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である。

【0112】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化3】



(I I)

R^1 、 R^2 、 R^3 、環A、環B、及び z_1 は、式(I I)の化合物におけるもの、及び実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。実施形態では、環Aは、フェニル(R^4 で置換または無置換の)または5～6員ヘテロアリール(R^4 で置換または無置換の)及び環Bは、ナフチル(R^5 で置換または無置換の)、キノリニル(R^5 で置換または無置換の)、またはイソキノリニル(R^5 で置換または無置換の)である。

【0113】

R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n_4}R^{14}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNHNR^{11}R^{12}$ 、 $-ONNR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNHNR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロア

ルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHN R^{11}R^{12}$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_m4$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。 z_2 が0である場合、 R^4 は、水素であることが理解される。

【0114】

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^5 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_m5$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^5 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。 z_3 が0である場合、 R^5 は、水素であることが理解される。

【0115】

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^B_3$ 、 $-OCHX^B_2$ 、 $-OCH_2X^B$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換も

10

20

30

40

50

しくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。

【0116】

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^C_3$ 、 $-CHX^C_2$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^C_3$ 、 $-OCHX^C_2$ 、 $-OCH_2X^C$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。

【0117】

記号 z_2 は、0～5の整数である。記号 z_3 は、0～7の整数である。記号 m_4 、 m_5 、 v_4 及び v_5 は独立して、整数1または2ある。記号 n_4 及び n_5 は独立して、0～4の整数である。記号 X^4 、 X^5 、 X^B 、及び X^C は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ ある。

【0118】

実施形態では、環Aは、置換フェニルである。実施形態では、環Aは、無置換フェニルである。実施形態では、環Aは、フェニルである。実施形態では、環Aは、置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、環Aは、無置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、環Aは、5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、環Aは、置換チエニルである。実施形態では、環Aは、無置換チエニルである。実施形態では、環Aは、チエニルである。実施形態では、環Aは、2-チエニルである。実施形態では、環Aは、3-チエニルである。実施形態では、環Aは、置換ピリジルである。実施形態では、環Aは、無置換ピリジルである。実施形態では、環Aは、ピリジルである。実施形態では、環Aは、2-ピリジルである。実施形態では、環Aは、3-ピリジルである。実施形態では、環Aは、4-ピリジルである。実施形態では、環Aは、無置換ピロリルである。実施形態では、環Aは、置換ピロリルである。実施形態では、環Aは、ピロリルである。実施形態では、環Aは、無置換フラニルである。実施形態では、環Aは、置換フラニルである。実施形態では、環Aは、フラニルである。実施形態では、環Aは、無置換ピラゾリルである。実施形態では、環Aは、置換ピラゾリルである。実施形態では、環Aは、ピラゾリルである。実施形態では、環Aは、無置換イミダゾリルである。実施形態では、環Aは、置換イミダゾリルである。実施形態では、環Aは、イミダゾリルである。実施形態では、環Aは、無置換オキサゾリルである。実施形態では、環Aは、置換オキサゾリルである。実施形態では、環Aは、オキサゾリルである。実施形態では、環Aは、無置換イソオキサゾリルである。実施形態では、環Aは、置換イソオキサゾリルである。実施形態では、環Aは、イソオキサゾリルである。実施形態では、環Aは、無置換チアゾリルである。実施形態では、環Aは、置換チアゾリルである。実施形態では、環Aは、チアゾリルである。実施形態では、環Aは、無置換トリアゾリルである。実施形態では、環Aは、置換トリアゾリルである。実施形態では、環Aは、トリアゾリルである。実施形態では、環Bは、置換ナフチルである。実施形態では、環Bは、無置換ナフチルである。実施形態では、環Bは、ナフチルである。実施形態では、環Bは、1-ナフチルである。実施形態では、環Bは、2-ナフチルである。実施形態では、環Bは、キノリニルである。実施形態では、環Bは、置換キノリニルである。実施形態では、環Bは、無置換キノリニルである。実施形態では、環Bは、イソキノリニルである。実施形態では、環Bは、置換イソキノリニルである。実施形態では、環Bは、無置換イソキノリニルである。実施形態では、環Bは、1-

イソキノリニルである。実施形態では、環 B は、3 - イソキノリニルである。実施形態では、環 B は、4 - イソキノリニルである。

【0119】

実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の $C_1 - C_8$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の $C_6 - C_{10}$ アリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換のフェニルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換または無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0120】

実施形態では、 R^1 は独立して、置換 $C_1 - C_8$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 $C_6 - C_{10}$ アリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換フェニルである。実施形態では、 R^1 は独立して、置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 $C_1 - C_8$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 $C_6 - C_{10}$ アリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキル

である。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換フェニルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換tert-ブチルである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換メトキシである。実施形態では、 R^1 は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^1 は独立して、水素である。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。

【0121】

実施形態では、 z_1 は、1である。実施形態では、 z_1 は、0である。実施形態では、 z_1 は、2である。実施形態では、 z_1 は、3である。実施形態では、 z_1 は、4である。

【0122】

実施形態では、 R^2 は独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換もしくは無置換の2～6員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^2 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^2 は独立して、水素である。実施形態では、 R^2 は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^2 は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^2 は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^2 は独立して、無置換tert-ブチルである。

【0123】

実施形態では、 R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0124】

実施形態では、 R^3 は独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換もしくは無置換の2～6員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^3 は独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^3 は独立して、水素である。実施形態では、 R^3 は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^3 は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^3 は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^3 は独立して、tert-ブチルである。実施形態では、 R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0125】

10

20

30

40

50

実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換メトキシである。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換tert-ブチルである。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換プロポキシである。

【0126】

実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CX^4_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CHX^4_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CH_2X^4$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SO_nR^{14}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SR^{14}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SO_vNR^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NHN R^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-ONR^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NHC = (O)NHN R^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-N(O)_m$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NR^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)R^{13}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O) - OR^{13}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OR^{14}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NR^{11}C(O) - OR^{13}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NR^{11}OR^{13}$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OCX^4_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OCHX^4_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OCH_2X^4$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SO_2CH_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-N(O)_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)CH_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)OH$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-C(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^4 は独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形

態では、 R^4 は独立して、 $-OCH_2F$ である。

【0127】

実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。

【0128】

実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のアルキルである。実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のヘテロアルキルである。実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のシクロアルキルである。実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のアリールである。実施形態では、 R^4 は独立して、置換または無置換のヘテロアリールである。実施形態では、2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換または無置換のシクロアルキルを形成してもよい。実施形態では、2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換または無置換のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。実施形態では、2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換または無置換のアリールを形成してもよい。実施形態では、2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換または無置換のヘテロアリールを形成してもよい。

【0129】

実施形態では、 R^4 は独立して、置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 R^4 は独立して、置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、置換ヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、置換アリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 R^4 は独立して、無置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、無置換ヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロア

ルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、無置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、無置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、無置換アリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または無置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。

【0130】

実施形態では、 R^{14} は独立して、水素、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-CX^B_3$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-CHX^B_2$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-CH_2X^B$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換シクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換アリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換シクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換アリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換の2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換の3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換のフェニルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換または無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換フェニルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換3～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換フェニルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{14} は、水素または無置換メチルである。

【0131】

実施形態では、 R^{14} は、置換または無置換のピラゾリルである。実施形態では、 R^{14} は、置換または無置換のピリジルである。実施形態では、 R^{14} は、置換または無置換のイミダゾリルである。実施形態では、 R^{14} は、置換または無置換のオキサゾリルであ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

立して、無置換 $C_2 - C_5$ ハロアルキルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ ハロアルキルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ ハロアルキルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換プロピルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換ブチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換イソブチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。

【0133】

実施形態では、 z_2 は、1である。実施形態では、 z_2 は、0である。実施形態では、 z_2 は、2である。実施形態では、 z_2 は、3である。実施形態では、 z_2 は、4である。実施形態では、 z_2 は、5である。

10

【0134】

実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキルまたは置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキルである。

20

【0135】

実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換メトキシである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換プロポキシである。

30

40

【0136】

実施形態では、 R^5 は独立して、置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2 ~ 10 員ヘテロアルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル）、置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル）、置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$

50

アリールまたは C_6 アリール)、または置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 R^5 は独立して、置換アルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、置換ヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、置換アリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換アルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、無置換ヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、無置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、無置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、無置換アリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または無置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は、無置換2～4員ヘテロアルキルである。

【0137】

実施形態では、 R^5 は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。

【0138】

実施形態では、 z_3 は、1である。実施形態では、 z_3 は、0である。実施形態では、 z_3 は、2である。実施形態では、 z_3 は、3である。実施形態では、 z_3 は、4である。実施形態では、 z_3 は、5である。実施形態では、 z_3 は、6である。実施形態では、 z_3 は、7である。

【0139】

実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、水素、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、 $-CX^B_3$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま

たは R^{14} は独立して、 $-CHX^B_2$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、
 または R^{14} は独立して、 $-CH_2X^B$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、
 または R^{14} は独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま
 たは R^{14} は独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま
 たは R^{14} は独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、
 または R^{14} は独立して、置換または無置換のアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、
 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換のヘテロアルキルである。
 実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換の
 シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立し
 て、置換または無置換のヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、
 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換のアリールである。実施形態では、
 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換のヘテロアリール
 である。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換アルキ
 ルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換ヘテ
 ロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、
 置換シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独
 立して、置換ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま
 たは R^{14} は独立して、置換アリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、
 または R^{14} は独立して、置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、
 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、
 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、
 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換シクロアルキルである。実施形
 態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換ヘテロシクロアルキ
 ルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換ア
 リールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置
 換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立
 して、置換または無置換の $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、
 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。
 実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換の
 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は
 独立して、置換または無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では
 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置換のフェニルであ
 る。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換または無置
 換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は
 独立して、置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、
 または R^{14} は独立して、置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、
 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換 $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。
 実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、置換 3 ~ 6 員ヘテロ
 シクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立し
 て、置換フェニルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立
 して、置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま
 たは R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、
 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである。実施形態
 では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ シクロアル
 キルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または R^{14} は独立して、無置換
 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、または
 R^{14} は独立して、無置換フェニルである。実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、ま
 たは R^{14} は独立して、無置換 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

【0140】

実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、

10

20

30

40

50

10

20

20

30

40

50

20

30

40

50

実施形態では、m 1 は、1 である。実施形態では、m 1 は、2 である。実施形態では、v 1 は、1 である。実施形態では、v 1 は、2 である。実施形態では、m 4 は、1 である。実施形態では、m 4 は、2 である。実施形態では、m 5 は、1 である。実施形態では、m 5 は、2 である。実施形態では、v 4 は、1 である。実施形態では、v 4 は、2 である。実施形態では、v 5 は、1 である。実施形態では、v 5 は、2 である。実施形態では、

n 1 は、0 である。実施形態では、n 1 は、1 である。実施形態では、n 1 は、2 である。実施形態では、n 1 は、3 である。実施形態では、n 1 は、4 である。実施形態では、n 4 は、0 である。実施形態では、n 4 は、1 である。実施形態では、n 4 は、2 である。実施形態では、n 4 は、3 である。実施形態では、n 4 は、4 である。実施形態では、n 5 は、0 である。実施形態では、n 5 は、1 である。実施形態では、n 5 は、2 である。実施形態では、n 5 は、3 である。実施形態では、n 5 は、4 である。

【 0 1 4 4 】

実施形態では、X¹ は独立して、- C l である。実施形態では、X¹ は独立して、- B r である。実施形態では、X¹ は独立して、- I である。実施形態では、X¹ は独立して、- F である。実施形態では、X² は独立して、- C l である。実施形態では、X² は独立して、- B r である。実施形態では、X² は独立して、- I である。実施形態では、X² は独立して、- F である。実施形態では、X³ は独立して、- C l である。実施形態では、X³ は独立して、- B r である。実施形態では、X³ は独立して、- I である。実施形態では、X³ は独立して、- F である。実施形態では、X⁴ は独立して、- C l である。実施形態では、X⁴ は独立して、- B r である。実施形態では、X⁴ は独立して、- I である。実施形態では、X⁴ は独立して、- F である。実施形態では、X⁵ は独立して、- C l である。実施形態では、X⁵ は独立して、- B r である。実施形態では、X⁵ は独立して、- I である。実施形態では、X⁵ は独立して、- F である。実施形態では、X^A は独立して、- C l である。実施形態では、X^A は独立して、- B r である。実施形態では、X^A は独立して、- I である。実施形態では、X^A は独立して、- F である。実施形態では、X^B は独立して、- C l である。実施形態では、X^B は独立して、- B r である。実施形態では、X^B は独立して、- I である。実施形態では、X^B は独立して、- F である。実施形態では、X^C は独立して、- C l である。実施形態では、X^C は独立して、- B r である。実施形態では、X^C は独立して、- I である。実施形態では、X^C は独立して、- F である。

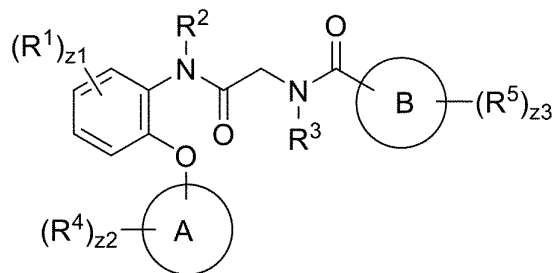
10

20

【 0 1 4 5 】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【 化 4 】



30

(I I I)

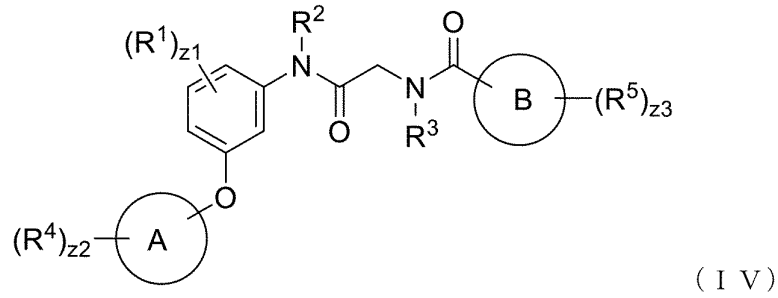
。R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、環 A、環 B、z 1、z 2、及び z 3 は、式 (I) 及び (I I) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。実施形態では、z 1 は、0 である。実施形態では、z 2 は、0 である。実施形態では、z 3 は、0 である。実施形態では、R² は、水素である。実施形態では、R³ は、水素である。

40

【 0 1 4 6 】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 5】



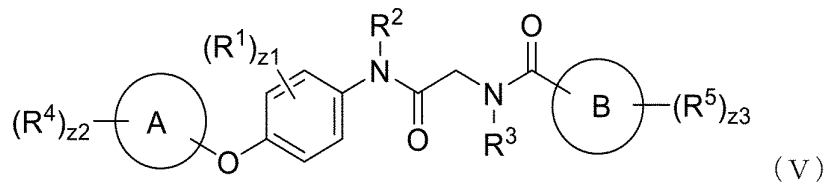
10

。 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、環 A、環 B、z₁、z₂、及び z₃ は、式 (I) 及び (II) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

【0147】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 6】



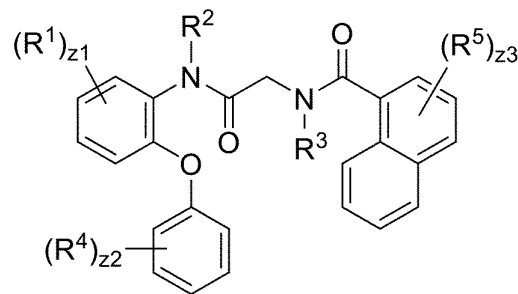
20

。 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、環 A、環 B、z₁、z₂、及び z₃ は、式 (I) 及び (II) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

【0148】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 7】



30

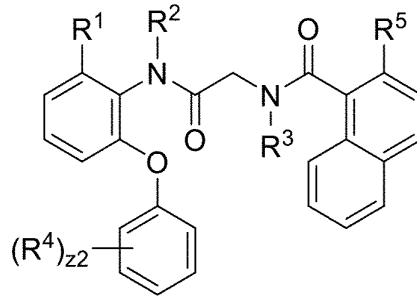
。 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、z₁、z₂、及び z₃ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

40

【0149】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 8】



10

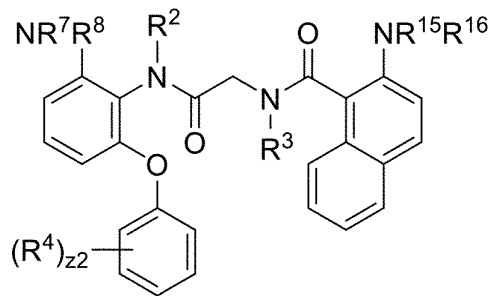
。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、及びz2は、式(I)～(V)の化合物におけるものを
含む、本明細書に記載される通りである。

【0150】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 9】



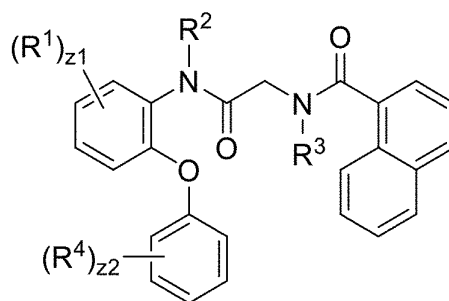
20

R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R¹⁵、R¹⁶、及びz2は、式(I)～(V)の化
合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

【0151】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 10】



40

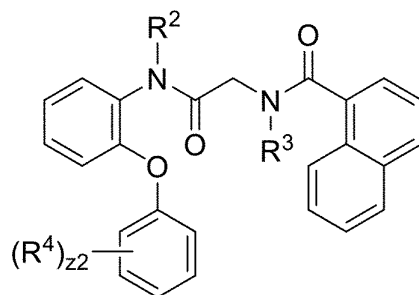
。

R¹、R²、R³、R⁴、z1、及びz2は、式(I)～(V)の化合物におけるものを
含む、本明細書に記載される通りである。

【0152】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 1 1】



10

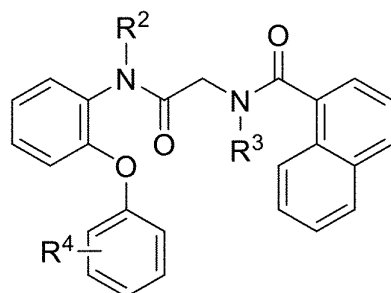
。

R²、R³、R⁴、及び z 2 は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 5 3】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 1 2】



20

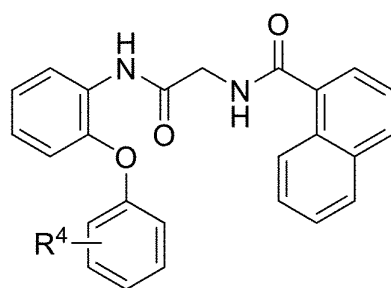
。

R²、R³、及び R⁴ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。

【 0 1 5 4】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 1 3】



40

。

R⁴ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。実施形態では、R⁴ は独立して、-OR^{1 4} である。実施形態では、R⁴ は独立して、-SR^{1 4} である。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₁ - C₆ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₁ - C₅ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₁ - C₄ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₁ - C₃ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₁ - C₂ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、水素または無置換 C₂ - C₆ アルキルである。実施形態では、R^{1 4} は独立して、

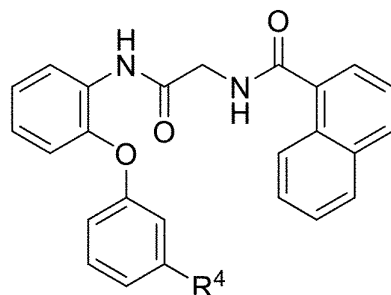
50

水素または無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換プロピルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。

【0155】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化14】



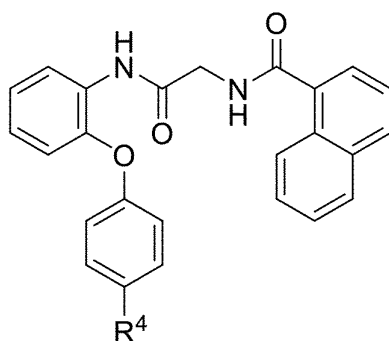
。 R^{14} は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-OR^{14}$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-SR^{14}$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実

施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換プロピルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。

【0156】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化15】



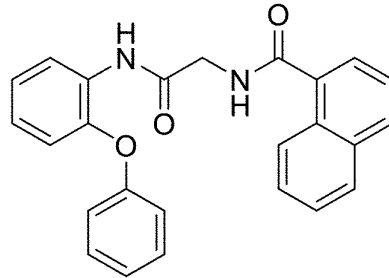
。 R^{14} は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-OR^{14}$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、 $-SR^{14}$ である。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素または無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{14} は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ ア

ルキルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換プロピルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{1-4} は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。

【0157】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化16】



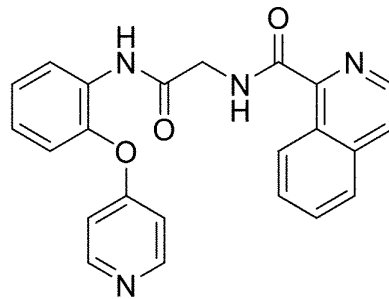
10

。

【0158】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化17】



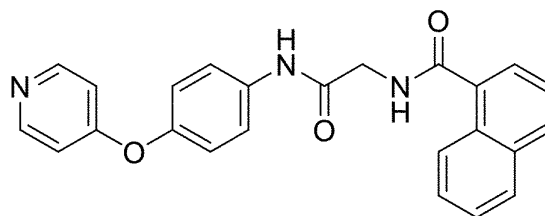
20

。

【0159】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化18】



30

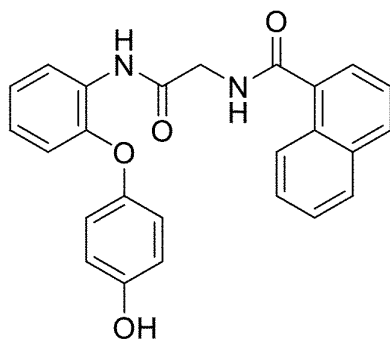
。

【0160】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

40

【化 1 9】



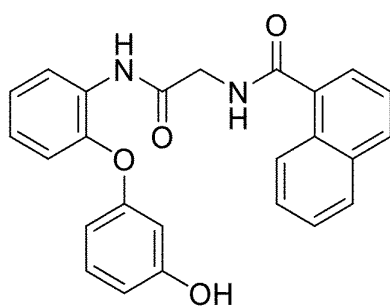
10

。

【 0 1 6 1】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 2 0】



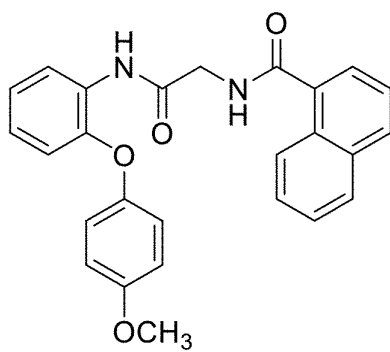
20

。

【 0 1 6 2】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 2 1】



30

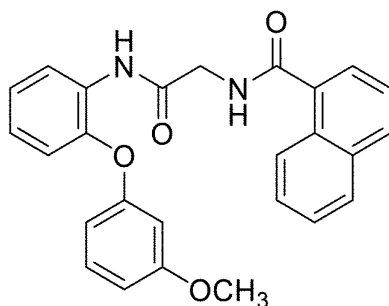
。

【 0 1 6 3】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

40

【化 2 2】



10

。

【0164】

実施形態では、 R^1 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 R^{30} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^1 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^1 は、Fである。実施形態では、 R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 R^{30} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{30} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{30} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

20

30

40

【0165】

R^{30} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{30}_3$ 、 $-CHX^{30}_2$ 、 $-CH_2X^{30}$ 、 $-OCH_2X^{30}$ 、 $-OCHX^{30}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{30}_3$ 、 R^{31} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、ま

50

たは $C_1 - C_4$ アルキル)、 $R^{3\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ~ 10 員ヘテロアルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、 $R^{3\ 1}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{3\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{3\ 1}$ 置換もしくは無置換のアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{3\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。 $X^{3\ 0}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{3\ 0}$ は、F である。

10

【0166】

$R^{3\ 1}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{3\ 1}_3$ 、 $-CHX^{3\ 1}_2$ 、 $-CH_2X^{3\ 1}_1$ 、 $-OCH_2X^{3\ 1}_1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{3\ 1}_3$ 、 $-OCHX^{3\ 1}_2$ 、 $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のアルキル (例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ~ 10 員ヘテロアルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、 $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{3\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。 $X^{3\ 1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{3\ 1}$ は、F である。

20

【0167】

実施形態では、 R^2 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2_1$ 、 $-OCH_2X^2_1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のアルキル (例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ~ 10 員ヘテロアルキル、2 ~ 8 員ヘテロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロアルキル、2 ~ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ~ 4 員ヘテロアルキル)、 $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル (例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル (例えば、3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のアリール (例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{3\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール (例えば、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 9 員ヘテロアリール、または 5 ~ 6 員ヘテロアリール) である。 X^2 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^2 は、F である。

30

40

【0168】

実施形態では、 R^2 は独立して、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2_1$ 、 $-CH_2X^2_1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $R^{3\ 3}$ 置換もし

50

くは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{33} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{33} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{33} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{33} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{33} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 R^2 は、水素である。

10

【0169】

R^{33} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{33}_3$ 、 $-CHX^{33}_2$ 、 $-CHX^{33}$ 、 $-OCH_2X^{33}$ 、 $-OCHX^{33}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{33}_3$ 、 $-OCHX^{33}_2$ 、 R^{34} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{34} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{34} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{34} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{34} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{34} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{33} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{33} は、Fである。

20

【0170】

R^{34} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{34}_3$ 、 $-CHX^{34}_2$ 、 $-CH_2X^{34}$ 、 $-OCH_2X^{34}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{34}_3$ 、 $-OCHX^{34}_2$ 、 R^{35} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{35} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{35} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{35} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{35} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{35} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{34} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{34} は、Fである。

30

40

【0171】

実施形態では、 R^3 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-O$

50

20

30

40

50

$R^{3,7}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{3,7}_3$ 、 $-CHX^{3,7}_2$ 、 $-CH_2X^{3,7}$ 、 $-OCH_2X^{3,7}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、-

$\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^{3\ 7}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{3\ 7}_2$ 、 $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $\text{R}^{3\ 8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $\text{X}^{3\ 7}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $\text{X}^{3\ 7}$ は、Fである。

10

【0174】

実施形態では、 R^4 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^4_3$ 、 $-\text{CHX}^4_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^4$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^4_3$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^4 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^4 は、Fである。実施形態では、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-\text{CX}^4_3$ 、 $-\text{CHX}^4_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^4$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^4_3$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $\text{R}^{3\ 9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

20

30

40

【0175】

$\text{R}^{3\ 9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{3\ 9}_3$ 、 $-\text{CHX}^{3\ 9}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{3\ 9}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{3\ 9}$ 、 $-\text{OCHX}^{3\ 9}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2$

50

H、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{3\ 9}_3$ 、 $-OCHX^{3\ 9}_2$ 、 $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{4\ 0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{3\ 9}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{3\ 9}$ は、Fである。

10

【0176】

$R^{4\ 0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4\ 0}_3$ 、 $-CHX^{4\ 0}_2$ 、 $-CH_2X^{4\ 0}$ 、 $-OCH_2X^{4\ 0}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{4\ 0}_3$ 、 $-OCHX^{4\ 0}_2$ 、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{4\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{4\ 0}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{4\ 0}$ は、Fである。

20

30

【0177】

実施形態では、 R^5 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{4\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^5 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^5 は、Fである。実施形態では、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NH$

40

50

NH_2 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^5_3$ 、 $-\text{OCHX}^5_2$ 、 R^4_2 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^4_2 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^4_2 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^4_2 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^4_2 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^4_2 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

10

【0178】

R^4_2 は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^4_3$ 、 $-\text{CHX}^4_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^4_1$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4_1$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^4_3$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 R^4_3 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^4_3 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^4_3 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^4_3 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^4_3 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^4_3 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^4_2 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^4_2 は、Fである。

20

30

【0179】

R^4_3 は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^4_3$ 、 $-\text{CHX}^4_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^4_1$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^4_3$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 R^4_4 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^4_4 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^4_4 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^4_4 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^4_4 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^4_4 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^4_3 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^4_3 は、Fである。

40

【0180】

実施形態では、 R^7 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^7_3$ 、 $-\text{CHX}^7_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^7_1$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^7_1$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}$

50

2 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NH C=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^7_3$ 、 $-OCHX^7_2$ 、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、 $2\sim 10$ 員ヘテロアルキル、 $2\sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $4\sim 8$ 員ヘテロアルキル、 $2\sim 6$ 員ヘテロアルキル、または $2\sim 4$ 員ヘテロアルキル）、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、 $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim 9$ 員ヘテロアリール、または $5\sim 6$ 員ヘテロアリール）である。 X^7 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^7 は、 F である。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、 $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、 $3\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、 $4\sim 8$ 員ヘテロシクロアルキル、または $5\sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル）、または $R^{4,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim 9$ 員ヘテロアリール、または $5\sim 6$ 員ヘテロアリール）を形成してもよい。

10

【0181】

20

実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_1-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_1-C_2 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_2-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_2-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_2-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_2-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_3-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_4-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素または無置換 C_5-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、水素である。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_1-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_1-C_2 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_2-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_2-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_2-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_2-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_3-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_4-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は独立して、無置換 C_5-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^7 は、水素である。実施形態では、 R^7 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^7_3$ 、 $-CHX^7_2$ 、 $-CH_2X^7$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよい。

30

40

【0182】

50

$R^{4,8}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4,8}_3$ 、 $-CHX^{4,8}_2$ 、 $-CH_2X^{4,8}$ 、 $-OCH_2X^{4,8}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{4,8}_3$ 、 $-OCHX^{4,8}_2$ 、 $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{4,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{4,8}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{4,8}$ は、Fである。

【0183】

$R^{4,9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{4,9}_3$ 、 $-CHX^{4,9}_2$ 、 $-CH_2X^{4,9}$ 、 $-OCH_2X^{4,9}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{4,9}_3$ 、 $-OCHX^{4,9}_2$ 、 $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{5,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{4,9}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{4,9}$ は、Fである。

【0184】

実施形態では、 R^8 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{5,1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^8 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^8 は、Fである。実施形態では

、 X^7 は、Fである。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、 R^{51} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）または R^{51} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）を形成してもよい。

【0185】

実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素または無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、水素である。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は、水素である。実施形態では、 R^8 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0186】

R^{51} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{51}_3$ 、 $-CHX^{51}_2$ 、 $-CH_2X^{51}$ 、 $-OCH_2X^{51}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{51}_3$ 、 $-OCHX^{51}_2$ 、 R^{52} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{52} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{52} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{52} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{52} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{52} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{51} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{51} は、Fである。

【0187】

R^{52} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{52}_3$ 、 $-CHX^{52}_2$ 、 $-CH_2X^{52}$ 、 $-OCH_2X^{52}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{52}_3$ 、 $-OCHX^{52}_2$ 、 R^{53} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{53} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{53} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{53} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{52} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{52} は、Fである。

10

【0188】

実施形態では、 R^9 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^9_3$ 、 $-CHX^9_2$ 、 $-CH_2X^9$ 、 $-OCH_2X^9$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^9_3$ 、 $-OCHX^9_2$ 、 R^{54} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{54} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{54} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{54} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^9 は、ハロゲンである。実施形態では、 X^9 は、Fである。実施形態では、 R^9 は、水素である。実施形態では、 R^9 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^9_3$ 、 $-CHX^9_2$ 、 $-CH_2X^9$ 、 $-OCH_2X^9$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

20

30

【0189】

R^{54} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{54}_3$ 、 $-CHX^{54}_2$ 、 $-CH_2X^{54}$ 、 $-OCH_2X^{54}$ 、 $-OCHX^{54}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{54}_3$ 、 $-OCHX^{54}_2$ 、 R^{55} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{55} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアル

40

50

キル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{55} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または R^{55} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 X^{54} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{54} は、Fである。

【0190】

R^{55} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{55}_3$ 、 $-CHX^{55}_2$ 、 $-CH_2X^5$
 55 、 $-OCH_2X^{55}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO$
 $_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-$
 $NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC = (O)$
 H 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{55}_3$ 、 $-OCHX^{55}_2$ 、 R^{56}
 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、ま
 たは $C_1 - C_4$ アルキル)、 R^{56} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2～
 10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘ
 テロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 R^{56} 置換もしくは無置換のシクロア
 ルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 -$
 C_6 シクロアルキル)、 R^{56} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3
 ～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシ
 クロアルキル)、 R^{56} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリール
 または C_6 アリール)、または R^{56} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5
 ～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)で
 ある。 X^{55} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{55} は、Fである。

【0191】

実施形態では、 R^{10} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX$
 $^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、
 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHN$
 H_2 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NH SO$
 $_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-O$
 CHX^{10}_2 、 R^{57} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 C
 $_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 R^{57} 置換もしくは無置換のヘテロア
 ルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロ
 アルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 R^{57} 置換も
 ししくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロア
 ルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 R^{57} 置換もしくは無置換のヘテロシクロ
 アルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、ま
 たは5～6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{57} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、
 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または R^{57} 置換もしくは無置換のヘテロ
 アリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6
 員ヘテロアリール)である。 X^{10} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{10} は、Fで
 ある。実施形態では、 R^{10} は、水素である。実施形態では、 R^{10} は独立して、水素、
 ハロゲン、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-C$
 ONH_2 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換
 もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換も
 ししくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0192】

R^{57} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{57}_3$ 、 $-CHX^{57}_2$ 、 $-CH_2X^5$
 7 、 $-OCH_2X^{57}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO$
 $_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-$

$\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^{57}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{57}_2$ 、 R^{58} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 R^{58} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{58} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 R^{58} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{58} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{58} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{57} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{57} は、Fである。

10

【0193】

R^{58} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{58}_3$ 、 $-\text{CHX}^{58}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{58}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{58}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^{58}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{58}_2$ 、 R^{59} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 R^{59} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{59} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 R^{59} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{59} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{59} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{58} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{58} は、Fである。

20

30

【0194】

実施形態では、 R^{11} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{11}_3$ 、 $-\text{CHX}^{11}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{11}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}^{11}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{11}_2$ 、 R^{60} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキル）、 R^{60} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{60} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 - \text{C}_8$ シクロアルキル、または $\text{C}_5 - \text{C}_6$ シクロアルキル）、 R^{60} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{60} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{60} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{11} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{11} は、Fである。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、 R^{60} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）また

40

50

は R^{60} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）を形成してもよい。実施形態では、 R^{11} は、水素である。実施形態では、 R^{11} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{11}_3$ 、 $-CHX^{11}_2$ 、 $-CH_2X^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0195】

R^{60} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{60}_3$ 、 $-CHX^{60}_2$ 、 $-CH_2X^{60}$ 、 $-OCH_2X^{60}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{60}_3$ 、 $-OCHX^{60}_2$ 、 R^{61} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{61} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{61} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{61} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{61} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{61} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{60} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{60} は、Fである。

【0196】

R^{61} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{61}_3$ 、 $-CHX^{61}_2$ 、 $-CH_2X^{61}$ 、 $-OCH_2X^{61}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{61}_3$ 、 $-OCHX^{61}_2$ 、 R^{62} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{62} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{62} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{62} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{62} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{62} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{61} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{61} は、Fである。

【0197】

実施形態では、 R^{12} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{12}_3$ 、 $-CHX^{12}_2$ 、 $-CH_2X^{12}$ 、 $-OCH_2X^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{12}_3$ 、 $-OCHX^{12}_2$ 、 R^{63} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{63} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロ

10

20

30

40

50

アルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 R^{63} 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 R^{63} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{63} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または R^{63} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 X^{12} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{12} は、Fである。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、 R^{63} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)または R^{63} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)を形成してもよい。実施形態では、 R^{12} は、水素である。実施形態では、 R^{12} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{12}_3$ 、 $-CHX^{12}_2$ 、 $-CH_2X^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0198】

R^{63} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{63}_3$ 、 $-CHX^{63}_2$ 、 $-CH_2X^{63}$ 、 $-OCH_2X^{63}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{63}_3$ 、 $-OCHX^{63}_2$ 、 R^{64} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 R^{64} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 R^{64} 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 R^{64} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{64} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または R^{64} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 X^{63} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{63} は、Fである。

20

30

【0199】

R^{64} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{64}_3$ 、 $-CHX^{64}_2$ 、 $-CH_2X^{64}$ 、 $-OCH_2X^{64}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{64}_3$ 、 $-OCHX^{64}_2$ 、 R^{65} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 R^{65} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 R^{65} 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 R^{65} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{65} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または R^{65} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5

40

50

～ 10 員ヘテロアリール、5 ～ 9 員ヘテロアリール、または 5 ～ 6 員ヘテロアリール) である。X^{6 4} は、ハロゲンである。実施形態では、X^{6 4} は、F である。

【0200】

実施形態では、R^{1 3} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-CX^{1 3}₃、-CHX^{1 3}₂、-CH₂X^{1 3}、-OCH₂X^{1 3}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{1 3}₃、-OCHX^{1 3}₂、R^{6 6} 置換もしくは無置換のアルキル (例えば、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₆ アルキル、または C₁-C₄ アルキル)、R^{6 6} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ～ 10 員ヘテロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、4 ～ 8 員ヘテロアルキル、2 ～ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ～ 4 員ヘテロアルキル)、R^{6 6} 置換もしくは無置換のシクロアルキル (例えば、C₃-C₈ シクロアルキル、C₄-C₈ シクロアルキル、または C₅-C₆ シクロアルキル)、R^{6 6} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル (例えば、3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル)、R^{6 6} 置換もしくは無置換のアリール (例えば、C₆-C₁₀ アリールまたは C₆ アリール)、または R^{6 6} 置換もしくは無置換のヘテロアリール (例えば、5 ～ 10 員ヘテロアリール、5 ～ 9 員ヘテロアリール、または 5 ～ 6 員ヘテロアリール) である。X^{1 3} は、ハロゲンである。実施形態では、X^{1 3} は、F である。実施形態では、R^{1 3} は、水素である。実施形態では、R^{1 3} は独立して、水素、ハロゲン、-CX^{1 3}₃、-CHX^{1 3}₂、-CH₂X^{1 3}、-CN、-COOH、-CONH₂、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0201】

R^{6 6} は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{6 6}₃、-CHX^{6 6}₂、-CH₂X^{6 6}、-OCH₂X^{6 6}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{6 6}₃、-OCHX^{6 6}₂、R^{6 7} 置換もしくは無置換のアルキル (例えば、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₆ アルキル、または C₁-C₄ アルキル)、R^{6 7} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ～ 10 員ヘテロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、4 ～ 8 員ヘテロアルキル、2 ～ 6 員ヘテロアルキル、または 2 ～ 4 員ヘテロアルキル)、R^{6 7} 置換もしくは無置換のシクロアルキル (例えば、C₃-C₈ シクロアルキル、C₄-C₈ シクロアルキル、または C₅-C₆ シクロアルキル)、R^{6 7} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル (例えば、3 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル、4 ～ 8 員ヘテロシクロアルキル、または 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル)、R^{6 7} 置換もしくは無置換のアリール (例えば、C₆-C₁₀ アリールまたは C₆ アリール)、または R^{6 7} 置換もしくは無置換のヘテロアリール (例えば、5 ～ 10 員ヘテロアリール、5 ～ 9 員ヘテロアリール、または 5 ～ 6 員ヘテロアリール) である。X^{6 6} は、ハロゲンである。実施形態では、X^{6 6} は、F である。

【0202】

R^{6 7} は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{6 7}₃、-CHX^{6 7}₂、-CH₂X^{6 7}、-OCH₂X^{6 7}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{6 7}₃、-OCHX^{6 7}₂、R^{6 8} 置換もしくは無置換のアルキル (例えば、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₆ アルキル、または C₁-C₄ アルキル)、R^{6 8} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル (例えば、2 ～ 10 員ヘテロアルキル、2 ～ 8 員ヘテロアルキル、4 ～ 8 員ヘテロアルキル、2 ～ 6 員ヘ

10

20

30

40

50

テロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{6,8}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{6,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{6,8}$ 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{6,8}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 $X^{6,7}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{6,7}$ は、Fである。

【0203】

実施形態では、 $R^{1,4}$ は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{1,4}_3$ 、 $-CHX^{1,4}_2$ 、 $-CH_2X^{1,4}$ 、 $-OCH_2X^{1,4}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{1,4}_3$ 、 $-OCHX^{1,4}_2$ 、 $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{6,9}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 $X^{1,4}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{1,4}$ は、Fである。実施形態では、 $R^{1,4}$ は、水素である。実施形態では、 $R^{1,4}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1,4}_3$ 、 $-CHX^{1,4}_2$ 、 $-CH_2X^{1,4}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0204】

$R^{6,9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{6,9}_3$ 、 $-CHX^{6,9}_2$ 、 $-CH_2X^{6,9}$ 、 $-OCH_2X^{6,9}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{6,9}_3$ 、 $-OCHX^{6,9}_2$ 、 $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル)、 $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル)、 $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル)、 $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール)、または $R^{7,0}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール)である。 $X^{6,9}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{6,9}$ は、Fである。

【0205】

$R^{7,0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{7,0}_3$ 、 $-CHX^{7,0}_2$ 、 $-CH_2X^{7,0}$ 、 $-OCH_2X^{7,0}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO$

$-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{70}_3$ 、 $-OCHX^{70}_2$ 、 R^{71} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{71} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{71} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{71} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{71} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{71} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{70} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{70} は、Fである。

【0206】

実施形態では、 R^{15} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 R^{72} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{72} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{72} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{72} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{72} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{72} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{15} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{15} は、Fである。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置換基は、任意に結合して、 R^{72} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）または R^{72} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）を形成してもよい。実施形態では、 R^{15} は、水素である。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0207】

実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_1-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_1-C_2 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_2-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_2-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 C_2-C_4 アルキルである。

$_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素または無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_2 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_2 - C_5$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_2 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_2 - C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_3 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_4 - C_6$ アルキルである。実施形態では、 R^{15} は独立して、無置換 $C_5 - C_6$ アルキルである。

10

【0208】

R^{72} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{72}_3$ 、 $-CHX^{72}_2$ 、 $-CH_2X^{72}$ 、 $-OCH_2X^{72}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{72}_3$ 、 $-OCHX^{72}_2$ 、 R^{73} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{73} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{73} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{73} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{73} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{73} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{72} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{72} は、Fである。

20

30

【0209】

R^{73} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{73}_3$ 、 $-CHX^{73}_2$ 、 $-CH_2X^{73}$ 、 $-OCH_2X^{73}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{73}_3$ 、 $-OCHX^{73}_2$ 、 R^{74} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 R^{74} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{74} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 R^{74} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{74} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または R^{74} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{73} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{73} は、Fである。

40

【0210】

50

実施形態では、 R^{16} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、 R^{75} 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル）、 R^{75} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 R^{75} 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル）、 R^{75} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{75} 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール）、または R^{75} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 X^{16} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{16} は、Fである。実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置換基は、任意に結合して、 R^{75} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）または R^{75} 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）を形成してもよい。実施形態では、 R^{16} は、水素である。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0211】

実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_1-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_1-C_2 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_2-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_2-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_2-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_2-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_3-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_4-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素または無置換 C_5-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、水素である。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_1-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_1-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_1-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_1-C_2 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_2-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_2-C_5 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_2-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_2-C_3 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_3-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_4-C_6 アルキルである。実施形態では、 R^{16} は独立して、無置換 C_5-C_6 アルキルである。

【0212】

R^{7 5}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{7 5}₃、-CHX^{7 5}₂、-CH₂X^{7 5}₂、-OCH₂X^{7 5}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{7 5}₃、-OCHX^{7 5}₂、R^{7 6}置換もしくは無置換のアルキル(例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₄アルキル)、R^{7 6}置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、R^{7 6}置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₄-C₈シクロアルキル、またはC₅-C₆シクロアルキル)、R^{7 6}置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、R^{7 6}置換もしくは無置換のアリール(例えば、C₆-C₁₀アリールまたはC₆アリール)、またはR^{7 6}置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。X^{7 5}は、ハロゲンである。実施形態では、X^{7 5}は、Fである。

10

【0213】

R^{7 6}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CX^{7 6}₃、-CHX^{7 6}₂、-CH₂X^{7 6}₂、-OCH₂X^{7 6}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{7 6}₃、-OCHX^{7 6}₂、R^{7 7}置換もしくは無置換のアルキル(例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₄アルキル)、R^{7 7}置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、R^{7 7}置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₄-C₈シクロアルキル、またはC₅-C₆シクロアルキル)、R^{7 7}置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、R^{7 7}置換もしくは無置換のアリール(例えば、C₆-C₁₀アリールまたはC₆アリール)、またはR^{7 7}置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。X^{7 6}は、ハロゲンである。実施形態では、X^{7 6}は、Fである。

20

30

【0214】

実施形態では、R^{1 7}は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-CX^{1 7}₃、-CHX^{1 7}₂、-CH₂X^{1 7}₂、-OCH₂X^{1 7}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX^{1 7}₃、-OCHX^{1 7}₂、R^{7 8}置換もしくは無置換のアルキル(例えば、C₁-C₈アルキル、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₄アルキル)、R^{7 8}置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、R^{7 8}置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、C₃-C₈シクロアルキル、C₄-C₈シクロアルキル、またはC₅-C₆シクロアルキル)、R^{7 8}置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、R^{7 8}置換もしくは無置換のアリール(例えば、C₆-C₁₀アリールまたはC₆アリール)、またはR^{7 8}置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6

40

50

員ヘテロアリール)である。 X^{17} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{17} は、Fである。実施形態では、 R^{17} は、水素である。実施形態では、 R^{17} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{17}_3$ 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

【0215】

R^{78} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{78}_3$ 、 $-CHX^{78}_2$ 、 $-CH_2X^{78}$ 、 $-OCH_2X^{78}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{78}_3$ 、 $-OCHX^{78}_2$ 、 R^{79} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル)、 R^{79} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、 R^{79} 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{79} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{79} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール)、または R^{79} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。 X^{78} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{78} は、Fである。

【0216】

R^{79} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{79}_3$ 、 $-CHX^{79}_2$ 、 $-CH_2X^{79}$ 、 $-OCH_2X^{79}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{79}_3$ 、 $-OCHX^{79}_2$ 、 R^{80} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル)、 R^{80} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、 R^{80} 置換もしくは無置換のシクロアルキル(例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_4-C_8 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルキル)、 R^{80} 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、4~8員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、 R^{80} 置換もしくは無置換のアリール(例えば、 C_6-C_{10} アリールまたは C_6 アリール)、または R^{80} 置換もしくは無置換のヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。 X^{79} は、ハロゲンである。実施形態では、 X^{79} は、Fである。

【0217】

実施形態では、 R^{18} は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 R^{81} 置換もしくは無置換のアルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_4 アルキル)、 R^{81} 置換もしくは無置換のヘテロアルキル(例えば、2~10員ヘテロアルキル、2~8員ヘテロアルキル、4~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、 R^{81} 置換もし

くは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 $R^{8\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{8\ 1}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{8\ 1}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{1\ 8}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{1\ 8}$ は、Fである。実施形態では、 $R^{1\ 8}$ は、水素である。実施形態では、 $R^{1\ 8}$ は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^{1\ 8}_3$ 、 $-CHX^{1\ 8}_2$ 、 $-CH_2X^{1\ 8}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールである。

10

【0218】

$R^{8\ 1}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 1}_3$ 、 $-CHX^{8\ 1}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 1}$ 、 $-OCH_2X^{8\ 1}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{8\ 1}_3$ 、 $-OCHX^{8\ 1}_2$ 、 $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{8\ 2}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{8\ 1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{8\ 1}$ は、Fである。

20

【0219】

$R^{8\ 2}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{8\ 2}_3$ 、 $-CHX^{8\ 2}_2$ 、 $-CH_2X^{8\ 2}$ 、 $-OCH_2X^{8\ 2}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{8\ 2}_3$ 、 $-OCHX^{8\ 2}_2$ 、 $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のアルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_4$ アルキル）、 $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロアルキル（例えば、2～10員ヘテロアルキル、2～8員ヘテロアルキル、4～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）、 $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のシクロアルキル（例えば、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_4 - C_8$ シクロアルキル、または $C_5 - C_6$ シクロアルキル）、 $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、4～8員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）、 $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のアリール（例えば、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは C_6 アリール）、または $R^{8\ 3}$ 置換もしくは無置換のヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。 $X^{8\ 2}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $X^{8\ 2}$ は、Fである。

30

40

【0220】

$R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 5}$ 、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{4\ 1}$ 、 $R^{4\ 4}$ 、 $R^{5\ 0}$ 、 $R^{5\ 3}$ 、 $R^{5\ 6}$ 、 $R^{5\ 9}$ 、 $R^{6\ 2}$ 、 $R^{6\ 5}$ 、 $R^{6\ 8}$ 、 $R^{7\ 1}$ 、 $R^{7\ 4}$ 、 $R^{7\ 7}$ 、 $R^{8\ 0}$ 、及び $R^{8\ 3}$ は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O$

50

30

いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書（例えば、態様、実施形態、請求項、図、表、または実施例）に記載の化合物のいずれか1つである。

50

2 5、R 7 . 2 6、R 7 . 2 7、R 7 . 2 8、R 7 . 2 9、R 7 . 3 0、R 7 . 3 1、R
 7 . 3 2、R 7 . 3 3、R 7 . 3 4、R 7 . 3 5、R 7 . 3 6、R 7 . 3 7、R 7 . 3 8
 、R 7 . 3 9、R 7 . 4 0、R 7 . 4 1、R 7 . 4 2、R 8 . 1、R 8 . 2、R 8 . 3、
 R 8 . 4、R 8 . 5、R 8 . 6、R 8 . 7、R 8 . 8、R 8 . 9、R 8 . 1 0、R 8 . 1
 1、R 8 . 1 2、R 8 . 1 3、R 8 . 1 4、R 8 . 1 5、R 8 . 1 6、R 8 . 1 7、R 8
 . 1 8、R 8 . 1 9、R 8 . 2 0、R 8 . 2 1、R 8 . 2 2、R 8 . 2 3、R 8 . 2 4、
 R 8 . 2 5、R 8 . 2 6、R 8 . 2 7、R 8 . 2 8、R 8 . 2 9、R 8 . 3 0、R 8 . 3
 1、R 8 . 3 2、R 8 . 3 3、R 8 . 3 4、R 8 . 3 5、R 8 . 3 6、R 8 . 3 7、R 8
 . 3 8、R 8 . 3 9、R 8 . 4 0、R 8 . 4 1、R 8 . 4 2、R 9 . 1、R 9 . 2、R 9
 . 3、R 9 . 4、R 9 . 5、R 9 . 6、R 9 . 7、R 9 . 8、R 9 . 9、R 9 . 1 0、R 10
 9 . 1 1、R 9 . 1 2、R 9 . 1 3、R 9 . 1 4、R 9 . 1 5、R 9 . 1 6、R 9 . 1 7
 、R 9 . 1 8、R 9 . 1 9、R 9 . 2 0、R 9 . 2 1、R 9 . 2 2、R 9 . 2 3、R 9 .
 2 4、R 9 . 2 5、R 9 . 2 6、R 9 . 2 7、R 9 . 2 8、R 9 . 2 9、R 9 . 3 0、R
 9 . 3 1、R 9 . 3 2、R 9 . 3 3、R 9 . 3 4、R 9 . 3 5、R 9 . 3 6、R 9 . 3 7
 、R 9 . 3 8、R 9 . 3 9、R 9 . 4 0、R 9 . 4 1、R 9 . 4 2、R 1 0 . 1、R 1 0
 . 2、R 1 0 . 3、R 1 0 . 4、R 1 0 . 5、R 1 0 . 6、R 1 0 . 7、R 1 0 . 8、R
 1 0 . 9、R 1 0 . 1 0、R 1 0 . 1 1、R 1 0 . 1 2、R 1 0 . 1 3、R 1 0 . 1 4、
 R 1 0 . 1 5、R 1 0 . 1 6、R 1 0 . 1 7、R 1 0 . 1 8、R 1 0 . 1 9、R 1 0 . 2
 0、R 1 0 . 2 1、R 1 0 . 2 2、R 1 0 . 2 3、R 1 0 . 2 4、R 1 0 . 2 5、R 1 0
 . 2 6、R 1 0 . 2 7、R 1 0 . 2 8、R 1 0 . 2 9、R 1 0 . 3 0、R 1 0 . 3 1、R 20
 1 0 . 3 2、R 1 0 . 3 3、R 1 0 . 3 4、R 1 0 . 3 5、R 1 0 . 3 6、R 1 0 . 3 7
 、R 1 0 . 3 8、R 1 0 . 3 9、R 1 0 . 4 0、R 1 0 . 4 1、R 1 0 . 4 2、R 1 1 .
 1、R 1 1 . 2、R 1 1 . 3、R 1 1 . 4、R 1 1 . 5、R 1 1 . 6、R 1 1 . 7、R 1
 1 . 8、R 1 1 . 9、R 1 1 . 1 0、R 1 1 . 1 1、R 1 1 . 1 2、R 1 1 . 1 3、R 1
 1 . 1 4、R 1 1 . 1 5、R 1 1 . 1 6、R 1 1 . 1 7、R 1 1 . 1 8、R 1 1 . 1 9、
 R 1 1 . 2 0、R 1 1 . 2 1、R 1 1 . 2 2、R 1 1 . 2 3、R 1 1 . 2 4、R 1 1 . 2
 5、R 1 1 . 2 6、R 1 1 . 2 7、R 1 1 . 2 8、R 1 1 . 2 9、R 1 1 . 3 0、R 1 1
 . 3 1、R 1 1 . 3 2、R 1 1 . 3 3、R 1 1 . 3 4、R 1 1 . 3 5、R 1 1 . 3 6、R
 1 1 . 3 7、R 1 1 . 3 8、R 1 1 . 3 9、R 1 1 . 4 0、R 1 1 . 4 1、R 1 1 . 4 2
 、R 1 2 . 1、R 1 2 . 2、R 1 2 . 3、R 1 2 . 4、R 1 2 . 5、R 1 2 . 6、R 1 2 30
 . 7、R 1 2 . 8、R 1 2 . 9、R 1 2 . 1 0、R 1 2 . 1 1、R 1 2 . 1 2、R 1 2 .
 1 3、R 1 2 . 1 4、R 1 2 . 1 5、R 1 2 . 1 6、R 1 2 . 1 7、R 1 2 . 1 8、R 1
 2 . 1 9、R 1 2 . 2 0、R 1 2 . 2 1、R 1 2 . 2 2、R 1 2 . 2 3、R 1 2 . 2 4、
 R 1 2 . 2 5、R 1 2 . 2 6、R 1 2 . 2 7、R 1 2 . 2 8、R 1 2 . 2 9、R 1 2 . 3
 0、R 1 2 . 3 1、R 1 2 . 3 2、R 1 2 . 3 3、R 1 2 . 3 4、R 1 2 . 3 5、R 1 2
 . 3 6、R 1 2 . 3 7、R 1 2 . 3 8、R 1 2 . 3 9、R 1 2 . 4 0、R 1 2 . 4 1、R
 1 2 . 4 2、R 1 3 . 1、R 1 3 . 2、R 1 3 . 3、R 1 3 . 4、R 1 3 . 5、R 1 3 .
 6、R 1 3 . 7、R 1 3 . 8、R 1 3 . 9、R 1 3 . 1 0、R 1 3 . 1 1、R 1 3 . 1 2
 、R 1 3 . 1 3、R 1 3 . 1 4、R 1 3 . 1 5、R 1 3 . 1 6、R 1 3 . 1 7、R 1 3 .
 1 8、R 1 3 . 1 9、R 1 3 . 2 0、R 1 3 . 2 1、R 1 3 . 2 2、R 1 3 . 2 3、R 1 40
 3 . 2 4、R 1 3 . 2 5、R 1 3 . 2 6、R 1 3 . 2 7、R 1 3 . 2 8、R 1 3 . 2 9、
 R 1 3 . 3 0、R 1 3 . 3 1、R 1 3 . 3 2、R 1 3 . 3 3、R 1 3 . 3 4、R 1 3 . 3
 5、R 1 3 . 3 6、R 1 3 . 3 7、R 1 3 . 3 8、R 1 3 . 3 9、R 1 3 . 4 0、R 1 3
 . 4 1、R 1 3 . 4 2、R 1 4 . 1、R 1 4 . 2、R 1 4 . 3、R 1 4 . 4、R 1 4 . 5
 、R 1 4 . 6、R 1 4 . 7、R 1 4 . 8、R 1 4 . 9、R 1 4 . 1 0、R 1 4 . 1 1、R
 1 4 . 1 2、R 1 4 . 1 3、R 1 4 . 1 4、R 1 4 . 1 5、R 1 4 . 1 6、R 1 4 . 1 7
 、R 1 4 . 1 8、R 1 4 . 1 9、R 1 4 . 2 0、R 1 4 . 2 1、R 1 4 . 2 2、R 1 4 .
 2 3、R 1 4 . 2 4、R 1 4 . 2 5、R 1 4 . 2 6、R 1 4 . 2 7、R 1 4 . 2 8、R 1
 4 . 2 9、R 1 4 . 3 0、R 1 4 . 3 1、R 1 4 . 3 2、R 1 4 . 3 3、R 1 4 . 3 4、
 R 1 4 . 3 5、R 1 4 . 3 6、R 1 4 . 3 7、R 1 4 . 3 8、R 1 4 . 3 9、R 1 4 . 4 50

$R^{14}_{.41}$ 、 $R^{14}_{.42}$ 、 $R^{15}_{.1}$ 、 $R^{15}_{.2}$ 、 $R^{15}_{.3}$ 、 $R^{15}_{.4}$ 、
 $R^{15}_{.5}$ 、 $R^{15}_{.6}$ 、 $R^{15}_{.7}$ 、 $R^{15}_{.8}$ 、 $R^{15}_{.9}$ 、 $R^{15}_{.10}$ 、 $R^{15}_{.11}$ 、 $R^{15}_{.12}$ 、 $R^{15}_{.13}$ 、 $R^{15}_{.14}$ 、 $R^{15}_{.15}$ 、 $R^{15}_{.16}$ 、 $R^{15}_{.17}$ 、 $R^{15}_{.18}$ 、 $R^{15}_{.19}$ 、 $R^{15}_{.20}$ 、 $R^{15}_{.21}$ 、 $R^{15}_{.22}$ 、
 $R^{15}_{.23}$ 、 $R^{15}_{.24}$ 、 $R^{15}_{.25}$ 、 $R^{15}_{.26}$ 、 $R^{15}_{.27}$ 、 $R^{15}_{.28}$ 、 $R^{15}_{.29}$ 、 $R^{15}_{.30}$ 、 $R^{15}_{.31}$ 、 $R^{15}_{.32}$ 、 $R^{15}_{.33}$ 、 $R^{15}_{.34}$ 、 $R^{15}_{.35}$ 、 $R^{15}_{.36}$ 、 $R^{15}_{.37}$ 、 $R^{15}_{.38}$ 、 $R^{15}_{.39}$ 、
 $R^{15}_{.40}$ 、 $R^{15}_{.41}$ 、 $R^{15}_{.42}$ 、 $R^{16}_{.1}$ 、 $R^{16}_{.2}$ 、 $R^{16}_{.3}$ 、 $R^{16}_{.4}$ 、 $R^{16}_{.5}$ 、 $R^{16}_{.6}$ 、 $R^{16}_{.7}$ 、 $R^{16}_{.8}$ 、 $R^{16}_{.9}$ 、 $R^{16}_{.10}$ 、 $R^{16}_{.11}$ 、 $R^{16}_{.12}$ 10
 $R^{16}_{.13}$ 、 $R^{16}_{.14}$ 、 $R^{16}_{.15}$ 、 $R^{16}_{.16}$ 、 $R^{16}_{.17}$ 、 $R^{16}_{.18}$ 、 $R^{16}_{.19}$ 、 $R^{16}_{.20}$ 、 $R^{16}_{.21}$ 、 $R^{16}_{.22}$ 、 $R^{16}_{.23}$ 、 $R^{16}_{.24}$ 、 $R^{16}_{.25}$ 、 $R^{16}_{.26}$ 、 $R^{16}_{.27}$ 、 $R^{16}_{.28}$ 、 $R^{16}_{.29}$ 、
 $R^{16}_{.30}$ 、 $R^{16}_{.31}$ 、 $R^{16}_{.32}$ 、 $R^{16}_{.33}$ 、 $R^{16}_{.34}$ 、 $R^{16}_{.35}$ 、 $R^{16}_{.36}$ 、 $R^{16}_{.37}$ 、 $R^{16}_{.38}$ 、 $R^{16}_{.39}$ 、 $R^{16}_{.40}$ 、 $R^{16}_{.41}$ 、 $R^{16}_{.42}$ 、 $R^{17}_{.1}$ 、 $R^{17}_{.2}$ 、 $R^{17}_{.3}$ 、 $R^{17}_{.4}$ 、 $R^{17}_{.5}$
 $R^{17}_{.6}$ 、 $R^{17}_{.7}$ 、 $R^{17}_{.8}$ 、 $R^{17}_{.9}$ 、 $R^{17}_{.10}$ 、 $R^{17}_{.11}$ 、 $R^{17}_{.12}$ 、 $R^{17}_{.13}$ 、 $R^{17}_{.14}$ 、 $R^{17}_{.15}$ 、 $R^{17}_{.16}$ 、 $R^{17}_{.17}$
 $R^{17}_{.18}$ 、 $R^{17}_{.19}$ 、 $R^{17}_{.20}$ 、 $R^{17}_{.21}$ 、 $R^{17}_{.22}$ 、 $R^{17}_{.23}$ 、 $R^{17}_{.24}$ 、 $R^{17}_{.25}$ 、 $R^{17}_{.26}$ 、 $R^{17}_{.27}$ 、 $R^{17}_{.28}$ 、 $R^{17}_{.29}$ 、 $R^{17}_{.30}$ 、 $R^{17}_{.31}$ 、 $R^{17}_{.32}$ 、 $R^{17}_{.33}$ 、 $R^{17}_{.34}$ 、
 $R^{17}_{.35}$ 、 $R^{17}_{.36}$ 、 $R^{17}_{.37}$ 、 $R^{17}_{.38}$ 、 $R^{17}_{.39}$ 、 $R^{17}_{.40}$ 、 $R^{17}_{.41}$ 、 $R^{17}_{.42}$ 、 $R^{18}_{.1}$ 、 $R^{18}_{.2}$ 、 $R^{18}_{.3}$ 、 $R^{18}_{.4}$ 、
 $R^{18}_{.5}$ 、 $R^{18}_{.6}$ 、 $R^{18}_{.7}$ 、 $R^{18}_{.8}$ 、 $R^{18}_{.9}$ 、 $R^{18}_{.10}$ 、 $R^{18}_{.11}$ 、 $R^{18}_{.12}$ 、 $R^{18}_{.13}$ 、 $R^{18}_{.14}$ 、 $R^{18}_{.15}$ 、 $R^{18}_{.16}$ 、 $R^{18}_{.17}$ 、 $R^{18}_{.18}$ 、 $R^{18}_{.19}$ 、 $R^{18}_{.20}$ 、 $R^{18}_{.21}$ 、 $R^{18}_{.22}$
 $R^{18}_{.23}$ 、 $R^{18}_{.24}$ 、 $R^{18}_{.25}$ 、 $R^{18}_{.26}$ 、 $R^{18}_{.27}$ 、 $R^{18}_{.28}$ 、 $R^{18}_{.29}$ 、 $R^{18}_{.30}$ 、 $R^{18}_{.31}$ 、 $R^{18}_{.32}$ 、 $R^{18}_{.33}$ 、 $R^{18}_{.34}$ 、 $R^{18}_{.35}$ 、 $R^{18}_{.36}$ 、 $R^{18}_{.37}$ 、 $R^{18}_{.38}$ 、 $R^{18}_{.39}$ 、
 $R^{18}_{.40}$ 、 $R^{18}_{.41}$ 、 $R^{18}_{.42}$ と呼んでもよく、 R^1 の定義は、 $R^1_{.1}$ 、 30
 $R^1_{.2}$ 、 $R^1_{.3}$ 、 $R^1_{.4}$ 、 $R^1_{.5}$ と仮定され； R^4 は、 $R^4_{.1}$ 、 $R^4_{.2}$ 、 $R^4_{.3}$ 、 $R^4_{.4}$ 、 $R^4_{.5}$ と仮定され； R^5 は、 $R^5_{.1}$ 、 $R^5_{.2}$ 、 $R^5_{.3}$ 、 $R^5_{.4}$ 、 $R^5_{.5}$ 、 $R^5_{.6}$ 、 $R^5_{.7}$ と仮定され； R^7 は、 $R^7_{.1}$ 、 $R^7_{.2}$ 、 $R^7_{.3}$ 、 $R^7_{.4}$ 、 $R^7_{.5}$ 、 $R^7_{.6}$ 、 $R^7_{.7}$ 、 $R^7_{.8}$ 、 $R^7_{.9}$ 、 $R^7_{.10}$ 、 $R^7_{.11}$ 、 $R^7_{.12}$ 、 $R^7_{.13}$ 、 $R^7_{.14}$ 、 $R^7_{.15}$ 、 $R^7_{.16}$ 、 $R^7_{.17}$ 、
 $R^7_{.18}$ 、 $R^7_{.19}$ 、 $R^7_{.20}$ 、 $R^7_{.21}$ 、 $R^7_{.22}$ 、 $R^7_{.23}$ 、 $R^7_{.24}$ 、 $R^7_{.25}$ 、 $R^7_{.26}$ 、 $R^7_{.27}$ 、 $R^7_{.28}$ 、 $R^7_{.29}$ 、 $R^7_{.30}$ 、 $R^7_{.31}$ 、 $R^7_{.32}$ 、 $R^7_{.33}$ 、 $R^7_{.34}$ 、 $R^7_{.35}$ 、 $R^7_{.36}$ 、 $R^7_{.37}$ 、
 $R^7_{.38}$ 、 $R^7_{.39}$ 、 $R^7_{.40}$ 、 $R^7_{.41}$ 、 $R^7_{.42}$ と仮定され； R^8 は、 $R^8_{.1}$ 、 $R^8_{.2}$ 、 $R^8_{.3}$ 、 $R^8_{.4}$ 、 $R^8_{.5}$ 、 $R^8_{.6}$ 、 $R^8_{.7}$ 、 $R^8_{.8}$ 、 $R^8_{.9}$ 、 $R^8_{.10}$ 、 $R^8_{.11}$ 、 $R^8_{.12}$ 、 $R^8_{.13}$ 、 $R^8_{.14}$ 、 $R^8_{.15}$ 、
 $R^8_{.16}$ 、 $R^8_{.17}$ 、 $R^8_{.18}$ 、 $R^8_{.19}$ 、 $R^8_{.20}$ 、 $R^8_{.21}$ 、 $R^8_{.22}$ 、 $R^8_{.23}$ 、 $R^8_{.24}$ 、 $R^8_{.25}$ 、 $R^8_{.26}$ 、 $R^8_{.27}$ 、 $R^8_{.28}$ 、 $R^8_{.29}$ 、 $R^8_{.30}$ 、 $R^8_{.31}$ 、 $R^8_{.32}$ 、 $R^8_{.33}$ 、 $R^8_{.34}$ 、 $R^8_{.35}$ 、
 $R^8_{.36}$ 、 $R^8_{.37}$ 、 $R^8_{.38}$ 、 $R^8_{.39}$ 、 $R^8_{.40}$ 、 $R^8_{.41}$ 、 $R^8_{.42}$ と仮定され； R^9 は、 $R^9_{.1}$ 、 $R^9_{.2}$ 、 $R^9_{.3}$ 、 $R^9_{.4}$ 、 $R^9_{.5}$ 、 $R^9_{.6}$ 、
 $R^9_{.7}$ 、 $R^9_{.8}$ 、 $R^9_{.9}$ 、 $R^9_{.10}$ 、 $R^9_{.11}$ 、 $R^9_{.12}$ 、 $R^9_{.13}$ 、 $R^9_{.14}$ 、 $R^9_{.15}$ 、 $R^9_{.16}$ 、 $R^9_{.17}$ 、 $R^9_{.18}$ 、 $R^9_{.19}$ 、 $R^9_{.20}$ 、 $R^9_{.21}$ 、 $R^9_{.22}$ 、 $R^9_{.23}$ 、 $R^9_{.24}$ 、 $R^9_{.25}$ 、 $R^9_{.26}$ 、 $R^9_{.27}$ 、 $R^9_{.28}$ 、 $R^9_{.29}$ 、 $R^9_{.30}$ 、 $R^9_{.31}$ 、 $R^9_{.32}$ 、 $R^9_{.33}$ 、 50

[illegible]

$R^{1.6.2.2}$ 、 $R^{1.6.2.3}$ 、 $R^{1.6.2.4}$ 、 $R^{1.6.2.5}$ 、 $R^{1.6.2.6}$ 、 $R^{1.6.2.7}$ 、 $R^{1.6.2.8}$ 、 $R^{1.6.2.9}$ 、 $R^{1.6.3.0}$ 、 $R^{1.6.3.1}$ 、 $R^{1.6.3.2}$ 、 $R^{1.6.3.3}$ 、 $R^{1.6.3.4}$ 、 $R^{1.6.3.5}$ 、 $R^{1.6.3.6}$ 、 $R^{1.6.3.7}$ 、 $R^{1.6.3.8}$ 、 $R^{1.6.3.9}$ 、 $R^{1.6.4.0}$ 、 $R^{1.6.4.1}$ 、 $R^{1.6.4.2}$ と仮定され； $R^{1.7}$ は、 $R^{1.7.1}$ 、 $R^{1.7.2}$ 、 $R^{1.7.3}$ 、 $R^{1.7.4}$ 、 $R^{1.7.5}$ 、 $R^{1.7.6}$ 、 $R^{1.7.7}$ 、 $R^{1.7.8}$ 、 $R^{1.7.9}$ 、 $R^{1.7.1.0}$ 、 $R^{1.7.1.1}$ 、 $R^{1.7.1.2}$ 、 $R^{1.7.1.3}$ 、 $R^{1.7.1.4}$ 、 $R^{1.7.1.5}$ 、 $R^{1.7.1.6}$ 、 $R^{1.7.1.7}$ 、 $R^{1.7.1.8}$ 、 $R^{1.7.1.9}$ 、 $R^{1.7.2.0}$ 、 $R^{1.7.2.1}$ 、 $R^{1.7.2.2}$ 、 $R^{1.7.2.3}$ 、 $R^{1.7.2.4}$ 、 $R^{1.7.2.5}$ 、 $R^{1.7.2.6}$ 、 $R^{1.7.2.7}$ 、 $R^{1.7.2.8}$ 、 $R^{1.7.2.9}$ 、 $R^{1.7.3.0}$ 、 $R^{1.7.3.1}$ 、 $R^{1.7.3.2}$ 、 $R^{1.7.3.3}$ 、 $R^{1.7.3.4}$ 、 $R^{1.7.3.5}$ 、 $R^{1.7.3.6}$ 、 $R^{1.7.3.7}$ 、 $R^{1.7.3.8}$ 、 $R^{1.7.3.9}$ 、 $R^{1.7.4.0}$ 、 $R^{1.7.4.1}$ 、 $R^{1.7.4.2}$ と仮定され；及び/または $R^{1.8}$ は、 $R^{1.8.1}$ 、 $R^{1.8.2}$ 、 $R^{1.8.3}$ 、 $R^{1.8.4}$ 、 $R^{1.8.5}$ 、 $R^{1.8.6}$ 、 $R^{1.8.7}$ 、 $R^{1.8.8}$ 、 $R^{1.8.9}$ 、 $R^{1.8.1.0}$ 、 $R^{1.8.1.1}$ 、 $R^{1.8.1.2}$ 、 $R^{1.8.1.3}$ 、 $R^{1.8.1.4}$ 、 $R^{1.8.1.5}$ 、 $R^{1.8.1.6}$ 、 $R^{1.8.1.7}$ 、 $R^{1.8.1.8}$ 、 $R^{1.8.1.9}$ 、 $R^{1.8.2.0}$ 、 $R^{1.8.2.1}$ 、 $R^{1.8.2.2}$ 、 $R^{1.8.2.3}$ 、 $R^{1.8.2.4}$ 、 $R^{1.8.2.5}$ 、 $R^{1.8.2.6}$ 、 $R^{1.8.2.7}$ 、 $R^{1.8.2.8}$ 、 $R^{1.8.2.9}$ 、 $R^{1.8.3.0}$ 、 $R^{1.8.3.1}$ 、 $R^{1.8.3.2}$ 、 $R^{1.8.3.3}$ 、 $R^{1.8.3.4}$ 、 $R^{1.8.3.5}$ 、 $R^{1.8.3.6}$ 、 $R^{1.8.3.7}$ 、 $R^{1.8.3.8}$ 、 $R^{1.8.3.9}$ 、 $R^{1.8.4.0}$ 、 $R^{1.8.4.1}$ 、 $R^{1.8.4.2}$ と仮定される。 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1.0}$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{1.5}$ 、 $R^{1.6}$ 、 $R^{1.7}$ 、 $R^{1.8}$ 、 $R^{1.9}$ の定義内で使用される変数、及び/または複数例で現れ、かつ、異なる他の変数は、各基をより分かりやすく区別するように同様に適当に標識されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書（例えば、態様、実施形態、実施例、請求項、表、スキーム、図形、または図）に記載の化合物である。

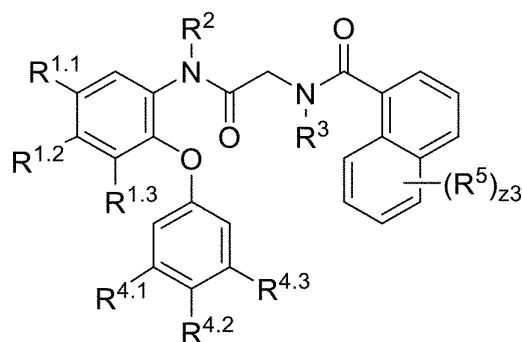
10

20

【0223】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化23】



(VI)

30

R^2 、 R^3 、 R^5 、及び $z3$ は、式(I)～(V)の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、及び $R^{1.3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^1 の部分である。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、及び $R^{4.3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^4 の部分である。実施形態では、 $z3$ は、0である。実施形態では、1つまたは複数の $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 R^2 、及び/または R^3 は、水素である。実施形態では、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、及び/または $R^{1.3}$ は、水素である。実施形態では、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、及び/または $R^{4.3}$ は、水素である。実施形態では、 R^2 は、水素である。実施形態では、 R^3 は、水素である。実施形態では、 $R^{4.1}$ は、水素であり、 $R^{4.2}$ は、 $-OH$ であり、 $R^{4.3}$ は、水素である。実施形態では、 $R^{4.1}$ は、水素であり、 $R^{4.2}$ は、水素であり、 $R^{4.3}$ は、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^{4.1}$ は、水素であり、 $R^{4.2}$ は、無置換メトキシであり、 $R^{4.3}$ は

40

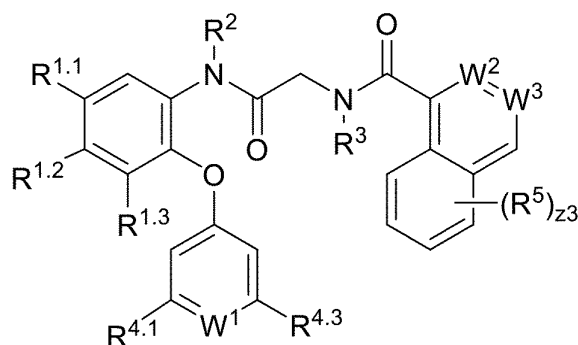
50

、水素である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 2}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換メトキシである。 R^5 は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。

【0224】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化24】



(V I I)

10

。
 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び $z3$ は、式(I)～(V)の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。 R^5 は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 2}$ 、及び $R^{1 \cdot 3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^1 の部分である。 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^4 の部分である。

20

【0225】

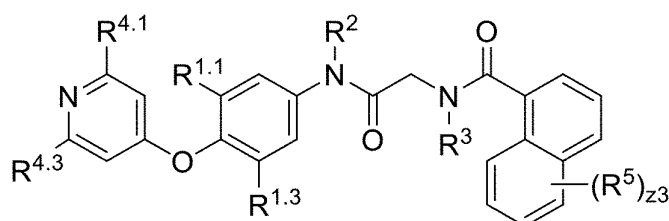
W^1 は、Nまたは $C(R^{4 \cdot 2})$ である。 W^2 は、Nまたは $C(R^{5 \cdot 1})$ である。 W^3 は、Nまたは $C(R^{5 \cdot 2})$ である。 $R^{5 \cdot 1}$ 及び $R^{5 \cdot 2}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^5 の部分である。 $R^{4 \cdot 2}$ は独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^4 の部分である。実施形態では、 W^1 は、Nである。実施形態では、 W^2 は、Nである。実施形態では、 W^3 は、Nである。実施形態では、 W^1 は、 $C(R^{4 \cdot 2})$ である。実施形態では、 W^2 は、 $C(R^{5 \cdot 1})$ である。実施形態では、 W^3 は、 $C(R^{5 \cdot 2})$ である。実施形態では、 W^1 は、CHである。実施形態では、 W^2 は、CHである。実施形態では、 W^3 は、CHである。

30

【0226】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化25】



(V I I I)

40

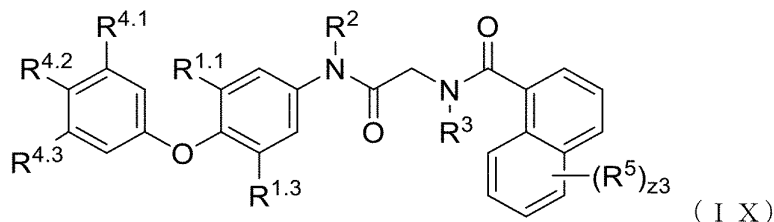
。
 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び $z3$ は、式(I)～(V)の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。 R^5 は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^1 の部分である。 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R^4 の部分である。

【0227】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

50

【化 2 6】



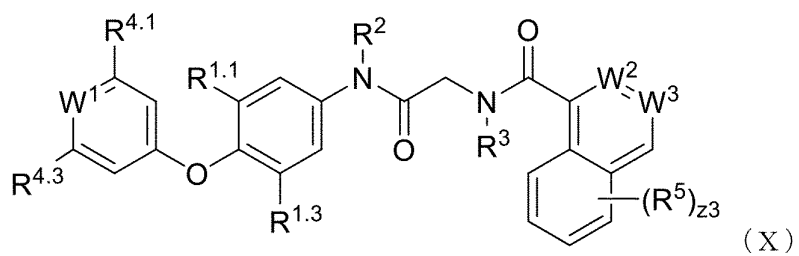
。 R²、R³、R⁵、及び z₃ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。R⁵ は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。R^{1.1} 及び R^{1.3} は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R¹ の部分である。R^{4.1}、R^{4.2}、及び R^{4.3} は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R⁴ の部分である。

10

【0228】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 2 7】



20

。 R²、R³、R⁵、及び z₃ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含む、本明細書に記載される通りである。R⁵ は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。R^{1.1} 及び R^{1.3} は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R¹ の部分である。R^{4.1} 及び R^{4.3} は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R⁴ の部分である。

30

【0229】

W¹ は、N または C (R^{4.2}) である。W² は、N または C (R^{5.1}) である。W³ は、N または C (R^{5.2}) である。R^{5.1} 及び R^{5.2} は各々独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R⁵ の部分である。R^{4.2} は独立して、実施形態におけるものを含む、本明細書に記載される R⁴ の部分である。実施形態では、W¹ は、N である。実施形態では、W² は、N である。実施形態では、W³ は、N である。実施形態では、W¹ は、C (R^{4.2}) である。実施形態では、W² は、C (R^{5.1}) である。実施形態では、W³ は、C (R^{5.2}) である。実施形態では、W¹ は、CH である。実施形態では、W² は、CH である。実施形態では、W³ は、CH である。

40

【0230】

式 (VI) ~ (X) の化合物の実施形態では、R² は、水素である。式 (VI) ~ (X) の化合物の実施形態では、R³ は、水素である。式 (VI) ~ (X) の化合物の実施形態では、R² 及び R³ は、水素である。

【0231】

実施形態では、R^{1.1} は独立して、ハロゲンである。実施形態では、R^{1.1} は独立して、-CF₃ である。実施形態では、R^{1.1} は独立して、-CHF₂ である。実施形態では、R^{1.1} は独立して、-CH₂F である。実施形態では、R^{1.1} は独立して、-OCF₃ である。実施形態では、R^{1.1} は独立して、-OCHF₂ である。実施形態

50

20

30

40

【 0 2 3 3 】

30

【 0 2 3 4 】

50

10

20

30

40

50

、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、水素である。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 2$ は独立して、無置換プロポキシである。

【0237】

実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、水素である。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 3$ は独立して、無置換プロポキシである。

【0238】

実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、ハロゲンである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換メチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、水素である。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換 *tert*-ブチルである。実施形態では、 $R^4 \cdot 4$ は独立して、無置換プロポキシである。

【0239】

10

20

30

40

50

、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、無置換エチルである。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-F$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-I$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、水素である。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、無置換イソプロピルである。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、無置換tert-ブチルである。実施形態では、 $R^{5 \cdot 2}$ は独立して、無置換プロポキシである。

【0242】

10

実施形態では、 W^1 は、 N である。実施形態では、 W^1 は、 $C(R^{4 \cdot 2})$ である。実施形態では、 W^2 は、 N である。実施形態では、 W^2 は、 $C(R^{5 \cdot 1})$ である。実施形態では、 W^3 は、 N である。実施形態では、 W^3 は、 $C(R^{5 \cdot 2})$ である。実施形態では、 W^1 は、 $C(H)$ である。実施形態では、 W^2 は、 $C(H)$ である。実施形態では、 W^3 は、 $C(H)$ である。

【0243】

実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-I$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-F$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、ハロゲン置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 $R^{1 \cdot 1}$ 及び $R^{1 \cdot 3}$ は、ハロゲン置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。

20

【0244】

30

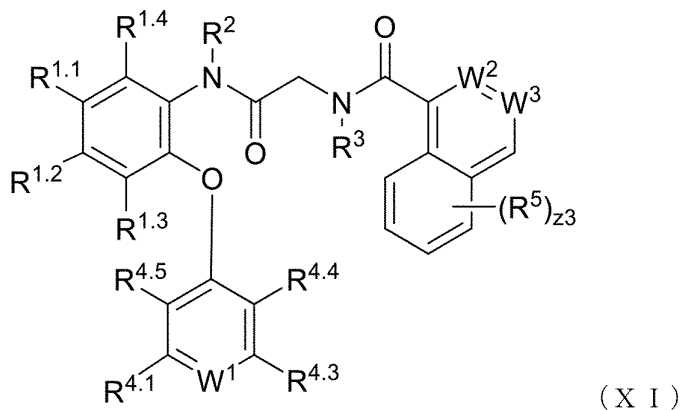
実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-I$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-F$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-Br$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-Cl$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-CF_3$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、ハロゲン置換 $C_1 - C_4$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 及び $R^{4 \cdot 3}$ は、ハロゲン置換 $C_1 - C_2$ アルキルである。

40

【0245】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 28】



10

【0246】

R^2 、 R^3 、 R^5 、及び $z3$ は、式 (I) ~ (V) の化合物におけるものを含み、本明細書に記載される通りである。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含み、本明細書に記載される R^1 の部分である。実施形態では、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び / または $R^{1.4}$ は、水素である。実施形態では、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、及び / または $R^{4.5}$ は、水素である。実施形態では、 R^2 は、水素である。実施形態では、 R^3 は、水素である。実施形態では、 $R^{1.1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.2}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.4}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.1}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.2}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.3}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.4}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.1}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.2}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.3}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.4}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.2}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.1}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.1}$ は、水素であり、 $R^{1.4}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.1}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.2}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.1}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.3}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.1}$ は、水素であり、 $R^{1.4}$ は、-Cl である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.1}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.2}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.1}$ 、及び $R^{1.4}$ は、水素であり、 $R^{1.3}$ は、-F である。実施形態では、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、及び $R^{1.1}$ は、水素であり、 $R^{1.4}$ は、-F である。ある。 W^1 は、N または C ($R^{4.2}$) である。 W^2 は、N または C ($R^{5.1}$) である。 W^3 は、N または C ($R^{5.2}$) である。実施形態では、 W^1 は、N である。実施形態では、 W^2 は、N である。実施形態では、 W^3 は、N である。実施形態では、 W^1 は、C ($R^{4.2}$) である。実施形態では、 W^2 は、C ($R^{5.1}$) である。実施形態では、 W^3 は、C ($R^{5.2}$) である。実施形態では、 W^1 は、CH である。実施形態では、 W^2 は、CH である。実施形態では、 W^3 は、CH である。 $R^{5.1}$ 及び $R^{5.2}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含み、本明細書に記載される R^5 の部分である。実施形態では、 $z3$ は、0 である。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、及び $R^{4.5}$ は各々独立して、実施形態におけるものを含み、本明細書に記載される R^4 の部分である。実施形態では、 $R^{4.1}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4.2}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4.3}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4.4}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4.5}$ は、無置換メトキシである。実

20

30

40

50

40

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

(XII)

50

$R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 5}$ は、無置換メトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 4}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 5}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 1}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 2}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 4}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 5}$ は、無置換エトキシである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 3}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 4}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 5}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 1}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 2}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 3}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 4}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 5}$ は、-OHである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 4}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 5}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 1}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 2}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 3}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 4}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 5}$ は、ハロゲンである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 4}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 5}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 1}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 2}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 3}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、及び $R^{4 \cdot 5}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 4}$ は、無置換メチルである。実施形態では、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、及び $R^{4 \cdot 1}$ は、水素であり、 $R^{4 \cdot 5}$ は、無置換メチルである。実施形態では、1つまたは複数の $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{1 \cdot 4}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 4}$ 、 $R^{4 \cdot 5}$ 、 R^2 、及び/または R^3 は、水素である。 R^5 は、浮遊置換基であり、環のいずれかまたは両方に位置してもよいことが理解されるであろう。

【0248】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

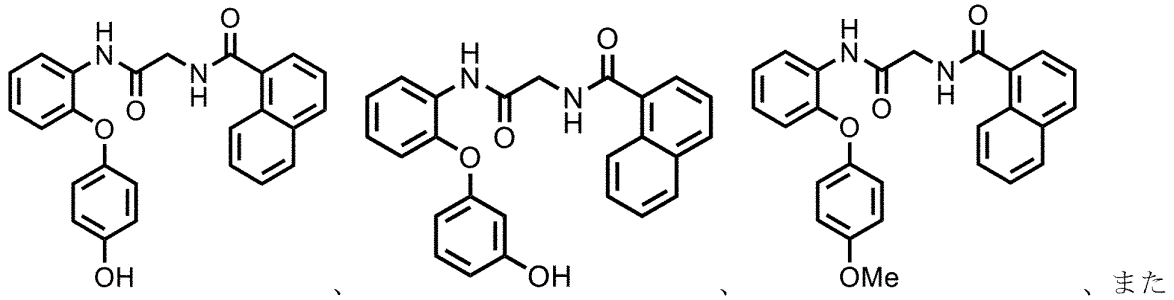
10

20

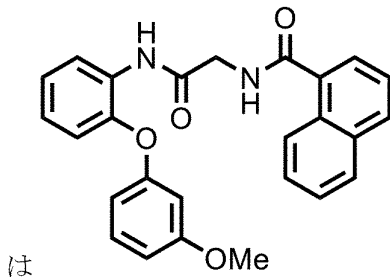
30

40

【化 3 0】



10



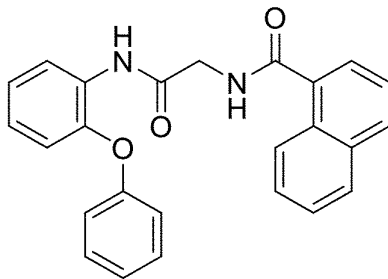
は

【 0 2 4 9】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 3 1】

20

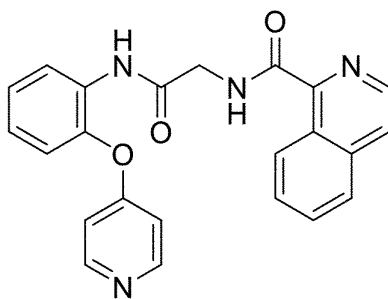


【 0 2 5 0】

実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

30

【化 3 2】

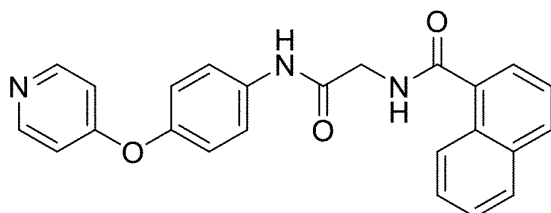


40

【 0 2 5 1】

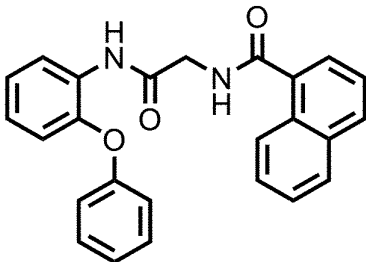
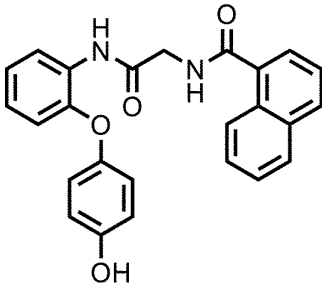
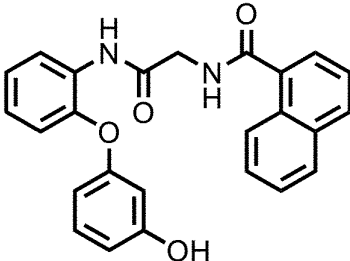
実施形態では、化合物は、以下の式を有する：

【化 3 3】

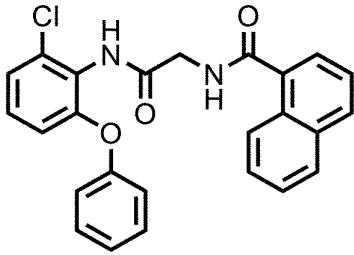
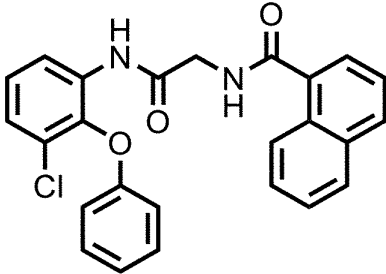
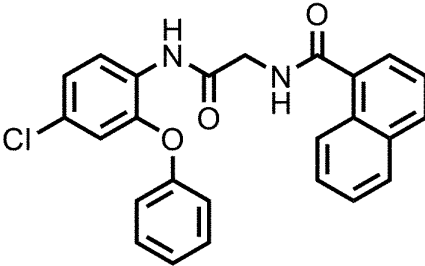
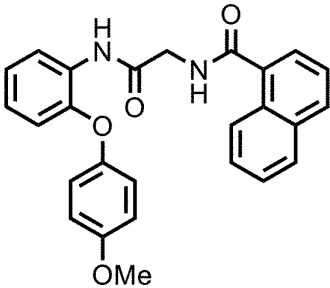
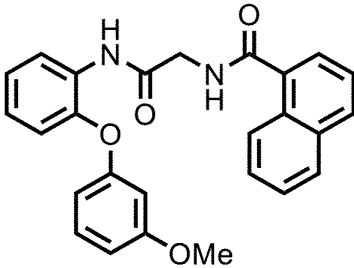
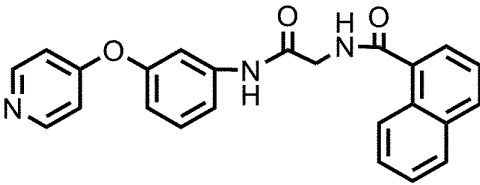


50

表 1. 式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V) 及び (V) の化合物の例を以下の表に示す:

化合物 I D	構造
A O H 1 1 6 0	
P C N A 1	
P C N A 2	

20

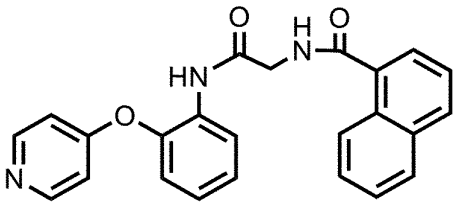
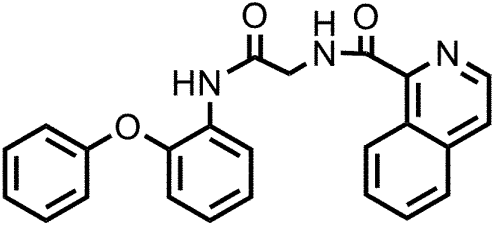
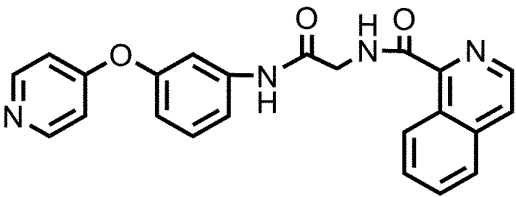
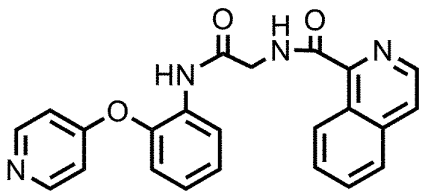
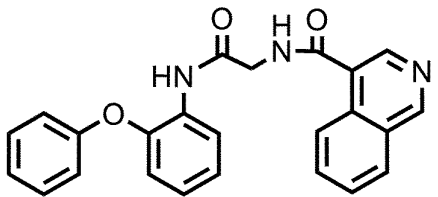
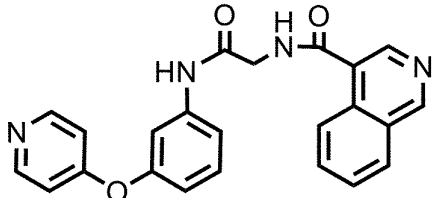
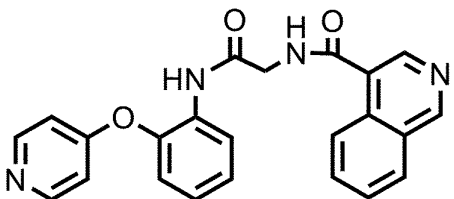
化合物 I D	構造
PCNA3	
PCNA3A	
PCNA4	
PCNA6	
PCNA7 / AOH1996	
#1161	

10

20

30

40

化合物 I D	構造
# 1 1 6 2	
# 1 1 6 5	
# 1 1 6 6	
# 1 1 6 7	
# 1 1 7 5	
# 1 1 7 6	
# 1 1 7 7	

10

20

30

40

化合物 I D	構造
# 1 1 7 8	
A O H 1 1 7 9	
A O H 1 1 8 0	

10

20

【 0 2 5 2 】

実施形態では、化合物は、PCNAのドメイン間接続ループ（例えば、ヒトPCNA M121～Y133に対応するアミノ酸を含むループ）に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA M121～Y133に対応する配列におけるアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L126～Y133に対応する配列におけるアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA M121～Y133に対応する配列における複数のアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L126～Y133に対応する配列における複数のアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA M121～Y133におけるアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L126～Y133におけるアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA M121～Y133における複数のアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L126～Y133における複数のアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L126に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA G127に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA I128に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA P129に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA E130に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA Q131に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA E132に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA Y133に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA D41に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA S42に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトP

30

40

50

CNA S 4 3 に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA H 4 4 に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA V 4 5 に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA P 2 3 4 に対応するアミノ酸に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA L 1 2 6 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA G 1 2 7 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA I 1 2 8 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA P 1 2 9 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA E 1 3 0 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA Q 1 3 1 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA E 1 3 2 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA Y 1 3 3 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA D 4 1 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA S 4 2 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA S 4 3 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA H 4 4 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA V 4 5 に結合する。実施形態では、化合物は、ヒトPCNA P 2 3 4 に結合する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのT 3 と競合する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのp 2 1 (CDKN1 A) と競合する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのDNAポリメラーゼ と競合する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのフラップエンドヌクレアーゼ1 (FEN1) と競合する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのT 3 を阻害する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのp 2 1 (CDKN1 A) を阻害する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのDNAポリメラーゼ を阻害する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのフラップエンドヌクレアーゼ1 (FEN1) を阻害する。実施形態では、化合物は、PCNAと結合するためのPIPボックス含有タンパク質(例えば、PIPボックスは、QXX-(疎水性アミノ酸)-XX-(酸性アミノ酸)-(酸性アミノ酸)の8つのアミノ酸配列を含み、Xは独立して、任意のアミノ酸である)を阻害する。実施形態では、化合物は、DNA複製を阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)DNA複製を減少させる。実施形態では、化合物は、DNA修復を阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)DNA修復を減少させる。実施形態では、化合物は、細胞(例えば、がん細胞)成長を阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)細胞(例えば、がん細胞)成長を減少させる。実施形態では、化合物は、細胞(例えば、がん細胞)増殖を阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)細胞(例えば、がん細胞)増殖を減少させる。実施形態では、化合物は、細胞生存を阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)細胞生存を減少させる。実施形態では、化合物は、酸性形態のPCNA(例えば、caPCNA、酸性等電点を有する形態)と結合する。実施形態では、化合物は、塩基性形態のPCNA(例えば、nmPCNA、見かけ上の塩基性等電点を有する形態)と結合しない。実施形態では、化合物は、塩基性形態のPCNA(例えば、nmPCNA、見かけ上の塩基性等電点を有する形態)よりも、酸性形態のPCNA(例えば、caPCNA、酸性等電点を有する形態)とより強力に結合する(例えば、約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、または100000倍)。実施形態では、化合物は、相同組換えを阻害する。実施形態では、化合物は、(例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して)相同組換えを減少させる。実施形態では、化合物は、細胞周期停止を誘発する。実施形態では、化合物は、細胞周期停止を増加させる。実施形態では、化合物は、腫瘍増殖を遅らせる。実施形態では、化合物は、腫瘍増殖を減少させる。実施形態では、化合物は、アポトーシスを誘発する。実施形態では、化合物は、がん細胞のアポトーシスを誘発する。実施形態では、化合物は、同じ細胞型の健康な細胞より

10

20

30

40

50

も大きい程度にがん細胞のアポトーシスを誘発する（例えば、約 1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、または100000倍多く）。実施形態では、化合物は、同じ細胞型の健康な細胞よりも大きい程度にがん細胞のアポトーシスを誘発する（例えば、1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、または100000倍多く）。実施形態では、化合物は、健康な細胞に対してよりも、より低い化合物濃度でがん細胞の細胞死を誘発する（例えば、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、または10000倍低い IC50）。実施形態では、化合物は、S期停止を増加させる。実施形態では、化合物は、G2期停止を増加させる。実施形態では、化合物は、二重鎖切断のレベルを増加させる。実施形態では、化合物は、（例えば、化合物の不在下と比較して、または対照と比較して）DNA修復を阻害する。実施形態では、化合物は、非相同末端結合を減少させない。実施形態では、化合物は、非相同末端結合を阻害しない。実施形態では、化合物は、甲状腺受容体を活性化させない。実施形態では、化合物は、カスパーゼ - 3 活性を増加させる。実施形態では、化合物は、カスパーゼ - 9 活性を増加させる。

【0253】

実施形態では、化合物は、翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、翻訳後修飾されているPCNAタンパク質よりも、翻訳後修飾されていない同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、脂質で翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、脂質で翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、脂質で翻訳後修飾されているPCNAタンパク質よりも、脂質で翻訳後修飾されていない同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、糖で翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、糖で翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、糖で翻訳後修飾されているPCNAタンパク質よりも、糖で翻訳後修飾されていない同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アミノ酸で翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、アミノ酸で翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アミノ酸で翻訳後修飾されているPCNAタンパク質よりも、アミノ酸で翻訳後修飾されていない同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、核酸塩基で翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、核酸塩基で翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、核酸塩基で翻訳後修飾されているPCNAタンパク質よりも、核酸塩基で翻訳後修飾されていない同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リン酸塩で翻訳後修飾されていないPCNAタンパク質よりも、リン酸塩で翻訳後修飾されている同じPCNAタンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リン酸塩で翻訳後修飾されているP

C N A タンパク質よりも、リン酸塩で翻訳後修飾されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アセチルで翻訳後修飾されていない P C N A タンパク質よりも、アセチルで翻訳後修飾されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アセチルで翻訳後修飾されている P C N A タンパク質よりも、アセチルで翻訳後修飾されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リン酸化されていない P C N A タンパク質よりも、リン酸化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リン酸化されている P C N A タンパク質よりも、リン酸化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アルキル化（例えば、メチル化）されていない P C N A タンパク質よりも、アルキル化（例えば、メチル化）されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アルキル化（例えば、メチル化）されている P C N A タンパク質よりも、アルキル化（例えば、メチル化）されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リボシル化されていない P C N A タンパク質よりも、リボシル化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、リボシル化されている P C N A タンパク質よりも、リボシル化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アセチル化されていない P C N A タンパク質よりも、アセチル化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、アセチル化されている P C N A タンパク質よりも、アセチル化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、グリコシル化されていない P C N A タンパク質よりも、グリコシル化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、グリコシル化されている P C N A タンパク質よりも、グリコシル化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、脂質化されていない P C N A タンパク質よりも、脂質化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、脂質化されている P C N A タンパク質よりも、脂質化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、ポリ（A D P）リボシル化されていない P C N A タンパク質よりも、ポリ（A D P）リボシル化されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、ポリ（A D P）リボシル化されている P C N A タンパク質よりも、ポリ（A D P）リボシル化されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、酸性アミノ酸のメチルエステルで翻訳後修飾されていない P C N A タンパク質よりも、酸性アミノ酸のメチルエステルで翻訳後修飾されている同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、化合物は、酸性アミノ酸のメチルエステルで翻訳後修飾されている P C N A タンパク質よりも、酸性アミノ酸のメチルエステルで翻訳後修飾されていない同じ P C N A タンパク質とより強い親和性で結合する。実施形態では、翻訳後修飾は、ヒト P C N A M 1 2 1 ~ Y 1 3 3 に対応する配列におけるアミノ酸上である。実施形態では、翻訳後修飾は、ヒト P C N A L 1 2 6 ~ Y 1 3 3 に対応する配列におけるアミノ酸上である。実施形態では、本明細書に記載の化合物に関連する（例えば、本明細書で上述される、タンパク質の結合または活性またはレベル、または機能）の増加または減少は、対照（例えば、本明細書に記載の化合物の不在以外は同一の実験または条件）と比較している。

【 0 2 5 4 】

実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載のもの）は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、

10

20

30

40

50

73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、

10

または1000時間の半減期を有する。実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載のもの）は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、

20

または1000時間の半減期を有する。実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載のもの）は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990、

30

または1000時間の半減期を有する。実施形態では、半減期は、血漿中半減期である。実施形態では、半減期は、組織中半減期である。実施形態では、半減期は、細胞中の半減期である。実施形態では、半減期は、血中半減期である。

40

【0255】

50

実施形態では、化合物は、一態様、実施形態、表、図、実施例、スキーム、または特許請求の範囲におけるものを含めた本明細書に記載の化合物である。

【0256】

C. 医薬組成物

別の態様では、本明細書に記載される、医薬的に許容可能な賦形剤及び化合物、またはその医薬的に許容可能な塩を含む医薬組成物、例えば、実施形態を提供する。

【0257】

本発明により提供される医薬組成物は、活性成分（例えば、本明細書に記載の化合物）が治療有効量、すなわち、その目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物が含まれる。特定の用途に効果的な実際量は、特に、治療される状態に依存する。疾患を治療する方法で投与する場合には、かかる組成物は、例えば、細胞増殖を阻害させるなどの所望の結果を達成するのに有効な活性成分の量を含む。本発明の化合物の治療有効量の決定は、本明細書に開示される詳細な開示を考慮して、当業者の技量の範囲内である。実施形態では、医薬組成物は、第2の薬剤を含んでもよい。実施形態では、第2の薬剤は、抗がん剤である。実施形態では、第2の薬剤は、化学療法剤である。実施形態では、第2の薬剤は、治療有効量で含まれる。実施形態では、第2の薬剤は、脳のがんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、神経芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、膠芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、中枢神経系（CNS）がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、交感神経系（SNS）がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、副腎がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、頸部、胸部、腹部、または骨盤における神経細胞のがんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、鼻腔神経芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、幹細胞（例えば、骨髄または造血幹細胞）を含む。実施形態では、第2の薬剤は、13-シス-レチノイン酸である。実施形態では、第2の薬剤は、GM-CSFである。実施形態では、第2の薬剤は、IL-2である。実施形態では、第2の薬剤は、白金系化合物（例えば、抗がん剤）である。実施形態では、第2の薬剤は、シスプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、カルボプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、オキザロプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、がんを治療するための日常的に臨床で使用されるDNA損傷剤または細胞毒性剤である。実施形態では、第2の薬剤は、アルキル化剤である。実施形態では、第2の薬剤は、シクロホスファミドである。実施形態では、第2の薬剤は、イホスファミドである。実施形態では、第2の薬剤は、メルファランである。実施形態では、第2の薬剤は、トポイソメラーゼII阻害剤である。実施形態では、第2の薬剤は、エトポシドである。実施形態では、第2の薬剤は、アントラサイクリン系抗生物質である。実施形態では、第2の薬剤は、ドキソルピシンである。実施形態では、第2の薬剤は、ピンカアルカロイドである。実施形態では、第2の薬剤は、ピンクリスチンである。実施形態では、第2の薬剤は、トポテカンである。実施形態では、第2の薬剤は、イリノテカンである。

【0258】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、医薬的に許容可能な担体は、固体または液体のいずれかであることができる。固体製剤は、散剤、錠剤、ピル、カプセル、カシェ、坐剤、及び分散性の粒剤を含む。固体担体は、希釈剤、香味剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、または封入材料として作用してもよい、1つまたは複数の物質であることができる。

【0259】

散剤では、担体は、微粉化固体であり、これは、微粉化された活性成分（例えば、本明細書で提供される化合物）との混合物である。錠剤では、活性成分は、必要な結合特性を有する担体と好適な比率で混合され、所望の形状及びサイズに圧縮される。散剤及び錠剤は、5%～70%の活性化合物を含有するのが好ましい。

【0260】

適当な固体賦形剤としては、炭酸マグネシウム；ステアリン酸マグネシウム；タルク；ペクチン；デキストリン；デンプン；トラガント；低温溶融ワックス；カカオバター；炭水化物；ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含むが、これらに限定されない糖類、またはトウモロコシ、小麦、コメ、ジャガイモ、または他の植物由来のデンプン；メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース；及びアラビア及びトラガントを含むゴム；ならびにゼラチン及びコラーゲンを含むが、これらに限定されないタンパク質が挙げられる。所望により、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウムなど）などの、崩壊剤または可溶化剤を添加することができる。

10

【0261】

糖衣錠コアには、濃縮糖液などの適切なコーティングが提供され、このコーティングは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有することもできる。製品を識別するか、または活性化合物の量（すなわち、投与量）を特徴付けるために、染料または顔料を、錠剤または糖衣錠コーティングに添加することができる。本発明の医薬調製物は、例えば、ゼラチン製の押し込み式カプセル、ならびにゼラチン製の封止ソフトカプセル、及びグリセロールまたはソルビトールなどのコーティングを使用して、経口使用することもできる。

【0262】

20

坐剤を調製するために、まず、脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物などの低融点ワックスを溶融し、その中に活性成分を攪拌などによって均一に分散させる。次に、溶融した均一な混合物を、好都合なサイズの鑄型に注ぎ、冷却し、それによって固化させる。

【0263】

液体形態の調製物には、溶液、懸濁液、及び乳濁液、例えば、水溶液または水/プロピレングリコール溶液が含まれる。非経口注射では、液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液として、溶液で製剤することができる。

【0264】

非経口適用が必要とされるかまたは望ましい場合、本発明の化合物に特に好適な混合物は、注射可能な、滅菌溶液、好ましくは油性または水性溶液、ならびに懸濁液、乳濁液、または坐剤を含むインプラントである。特に、非経口投与のための担体としては、デキストロースの水溶液、生理食塩水、純水、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、落花生油、ゴマ油、ポリオキシエチレン-ブロックポリマーなどが挙げられる。アンプル剤は、便利な単位投与量である。本発明の化合物はまた、リポソームに組み込まれるか、または経皮ポンプもしくはパッチを介して投与され得る。本発明における使用に好適な医薬混合物は、当業者に周知であり、例えば、Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 及び WO 96/05309 において記載されており、それら両方の教示は、参照により本明細書中に組み込まれる。

30

40

【0265】

経口使用に適した水溶液は、活性成分（例えば、実施形態、実施例、表1の化合物を含む、本明細書に記載の化合物）を水に溶解させ、所望に応じて適切な着色剤、香味剤、安定剤、及び増粘剤を添加することによって調製することができる。経口使用に適した水性懸濁液は、微粉化した活性成分を、天然ゴムもしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムなどの粘性材料、ならびに天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール

50

）、エチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）などの分散剤または湿潤剤と共に水に分散させることによって、生成することができる。水性懸濁液は、１種または複数種の保存剤（例えば、エチルまたはｎ-プロピルｐ-ヒドロキシベンゾエートなど）、１種または複数種の着色剤、１種または複数種の香味剤、及び１種または複数種の甘味剤（例えば、スクロース、アスパルテーム、またはサッカリンなど）を含有することもできる。製剤は、オスモル濃度に合わせて調整することができる。

【０２６６】

10

使用直前に、経口投与のために液体形態の調製物に変換することが企図される、固体形態の調製物も含まれる。かかる液体形態には、溶液、懸濁液及び乳濁液が含まれる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝液、人工甘味剤及び天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有することができる。

【０２６７】

油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィン、またはセチルアルコールなどの増粘剤を含有することができる。味の良い経口調製物を提供するために、グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなどの甘味剤を添加することができる。これらの製剤は、アスコルビン酸などの抗酸化剤を添加することによって保存することができる。注射可能な油性ビヒクルの例としては、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997を参照されたい。本発明の医薬製剤は、水中油型乳濁液の形態であってもよい。油相は、前述の植物油もしくは鉱油、またはこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤には、アカシアゴム及びトラガカントゴムなどの天然に存在するゴム、大豆レシチンなどの天然に存在するホスファチド、ソルビタンモノオレエートなどの、脂肪酸及びヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの、これらの部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物が含まれる。乳濁液は、シロップ製剤及びエリキシル製剤の場合と同様に、甘味剤及び香味剤を含有することもできる。かかる製剤は、粘滑薬、保存剤または着色剤を含有することもできる。

20

【０２６８】

30

本発明の化合物は、患者に単独で投与してもよく、または同時投与してもよい。同時投与は、化合物を個別にまたは（２つ以上の化合物）組み合わせて同時にまたは連続して投与することを含むものである。従って、調製物は、所望の場合、他の活性物質と組み合わせてもよい（例えば、代謝分解を減らすため）。

【０２６９】

実施形態では、医薬組成物は、抗がん剤をさらに含む。実施形態では、抗がん剤は、白金系化合物である。実施形態では、抗がん剤は、シスプラチンである。実施形態では、抗がん剤は、オキザロプラチンである。実施形態では、抗がん剤は、カルボプラチンである。実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される化合物及び第２の薬剤、例えば、抗がん剤（例えば、シスプラチン、オキザロプラチン、またはカルボプラチン）を含む。実施形態では、医薬組成物は、１３-シス-レチノイン酸をさらに含む。

40

【０２７０】

本発明の化合物は、多種多様な経口、非経口、及び局所剤形で調製し、投与することができる。経口調製物には、患者による摂取に適した錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ロゼンジ、カシェ、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などが含まれる。本発明の化合物は、注射によって、すなわち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、または腹腔内に投与することもできる。また、本明細書に記載の化合物は、吸入によって、例えば、鼻腔内に投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経皮投与することができる。複数の投与経路（例えば、筋肉内、経口、経皮）を使用して、本発明の化合物を投与することも考えられる。したがって、本発明はまた、医薬的に許容可能な賦形剤、及

50

び1つまたは複数の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0271】

医薬調製物は、好ましくは、単位剤形である。かかる形態では、調製物は、適切な量の活性成分を含有する単位用量にさらに分割される。単位剤形は、パックされた錠剤、カプセル、及びバイアルまたはアンプル内の散剤などの、パッケージされた調製物であってよく、そのパッケージは、別個の量の調製物を含有する。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシモしくはロゼンジ自体であってよく、または適切な数のこれらのパッケージされた形態のいずれかであってよい。

【0272】

単位用量の調製物における活性成分の量は、特定の適用及び活性成分の効力に従って、
0.1mg ~ 1000mg、より一般には1.0mg ~ 1000mg、最も一般には10mg ~ 500mgに変わり得、または調整し得る。活性化化合物の量は、約0.1mg/kg ~ 500mg/kgの範囲で、mg/kgとして定義してもよい。例えば、活性化化合物は、30mg/kgの量で投与することができる。組成物は、所望に応じて、他の相溶性のある治療剤を含有することもできる。

10

【0273】

化合物によっては水に対して僅かな溶解性をもつので、組成物中に界面活性剤または他の好適な共溶媒が必要になるかもしれない。かかる共溶媒としては、Polysorbate 20、60及び80；Pluronic F-68、F-84及びP-103；シクロデキストリン；ポリオキシル35ひまし油；または当業者に公知の他の物質が挙げられる。かかる共溶媒は、典型的には、約0.01重量% ~ 約2重量%のレベルで使用される。

20

【0274】

製剤を分配する際に変動性を減少させるために、製剤の懸濁液または乳濁液の成分の物理的分離を減少させるために及び/または製剤を改善するためには、単純な水溶液よりも粘度が高いほうが望ましいかもしれない。かかる粘性構築剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、上記のものの組み合わせ、ならびに当業者に公知の他の物質が挙げられる。かかる物質は、典型的には、約0.01重量% ~ 約2重量%のレベルで使用される。上記アジュバントのいずれかの許容量の決定は、当業者によって容易に確定される。

30

【0275】

特定の化合物の毒性と治療効果との比は、その治療指数であり、LD₅₀（母集団の50%で致命的な化合物の量）及びED₅₀（母集団の50%で有効な化合物の量）との比で表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。細胞培養アッセイ及び/または動物研究から得られた治療指数データをヒトで使用するための投薬量範囲の考案に使用することができる。かかる化合物の投薬量は好ましくは、殆どまたは全く毒性を持たないED₅₀を含む血漿濃度範囲内にある。投薬量は、使用する剤形及び使用する投与経路に依存してこの範囲内を変動し得る。例えば、Finglet al., In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p. 1, 1975を参照されたい。正確な製剤、投与経路、及び投薬量は、患者の症状、及び化合物を使用する特定の方法を考慮して個々の医師により選択することができる。

40

【0276】

D. 治療方法

ある態様では、本明細書に記載の化合物を、それらを必要とする対象に投与することを含む、がんの治療方法を提供する。実施形態では、方法は、治療有効量の化合物を投与することを含む。実施形態では、がんは、対照（例えば、非悪性細胞）と比較して、cAPCNAのレベルの増加に関連する。実施形態では、がんは、がん細胞を含む。実施形態で

50

は、がん細胞は、対照（例えば、非悪性細胞）と比較して、c a P C N A のレベルの増加に関連する。実施形態では、c a P C N A : n m P C N A の比は、対照と比較して増加する。実施形態では、がんは、c a P C N A を発現する。実施形態では、がんは、対照（例えば、良性細胞）と比較して、c a P C N A の増加レベルを発現する。

【0277】

実施形態では、c a P C N A の増加レベルに関連するがん細胞は、子宮頸がん、大腸がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、肺がん、子宮がん、または非浸潤性乳管がん（DCIS）である。

【0278】

本明細書に記載の化合物は、特に、がんの治療方法において有用である。かかる方法は、有効量の本明細書に記載の化合物（実施形態を含む）及びその医薬的に許容可能な塩を、それらを必要とする対象に投与することを含む。実施形態では、化合物は、本明細書に開示される表（例えば、表1、表3）から選択される。実施形態では、化合物は、表1から選択される。実施形態では、化合物は、表3から選択される。

【0279】

実施形態では、がんは、神経芽腫である。実施形態では、がんは、転移性がんである。実施形態では、がんは、乳がんである。実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。実施形態では、がんは、転移性乳がんである。実施形態では、がんは、脳のがんである。実施形態では、がんは、膠芽腫である。実施形態では、がんは、星状細胞腫である。実施形態では、がんは、神経膠腫である。実施形態では、がんは、膵臓がんである。実施形態では、がんは、リンパ腫である。実施形態では、がんは、慢性リンパ性白血病（CLL）である。実施形態では、がんは、非ホジキンリンパ腫である。実施形態では、がんは、皮膚がんである。実施形態では、がんは、扁平上皮がんである。実施形態では、がんは、Tリンパ球向性白血病である。実施形態では、がんは、黒色腫である。実施形態では、がんは、悪性黒色腫である。実施形態では、がんは、肺がんである。実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。実施形態では、がんは、大腸がんである。実施形態では、がんは、前立腺がんである。実施形態では、がんは、卵巣がんである。実施形態では、がんは、白血病である。実施形態では、がんは、腎がんである。実施形態では、がんは、前立腺、甲状腺、内分泌系、脳、乳房、頸、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮、髄芽腫のがん、結腸直腸がん、膵臓がんであってもよい。さらなる例としては、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形神経膠芽腫、卵巣がん、神経芽腫、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスラノーマ（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽腫、食道がん、尿生殖路がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌腺または膵臓外分泌腺の新生物、甲状腺髄様がん、甲状腺髄様癌腫、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺乳頭がん、肝細胞癌腫、または前立腺がんが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、がんは、白血病、骨髄腫、非小細胞肺がん、大腸がん、中枢神経系がん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんである。実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。実施形態では、がんは、中枢神経系（CNS）がんである。実施形態では、がんは、交感神経系（SNS）がんである。実施形態では、がんは、副腎がんである。実施形態では、がんは、頸部、胸部、腹部、または骨盤における神経細胞のがんである。実施形態では、がんは、鼻腔神経芽腫である。実施形態では、がんは、ステージ1の神経芽腫（例えば、起源近くの領域に限局した限局性腫瘍）である。実施形態では、がんは、ステージ2Aの神経芽腫（例えば、不完全な総切除による片側性腫瘍、及び/または腫瘍に対して陰性である同定可能な同側及び対側のリンパ節）である。実施形態では、がんは、ステージ2Bの神経芽腫（例えば、完全または不完全な総切除による片側性腫瘍；腫瘍に対して陽性である同側のリンパ節；腫瘍に対して陰性である同定可能な対側のリンパ節）である。実施形態では、がんは、ステージ3の神経芽腫（例えば、領域リンパ節転移の有無にかかわらず正中線を越え

10

20

30

40

50

浸潤している腫瘍；または対側のリンパ節転移を有する片側性腫瘍；または両側のリンパ節転移を有する正中腫瘍）である。実施形態では、がんは、ステージ４の神経芽腫（例えば、ステージ４Ｓによって定義される場合を除いて、腫瘍の遠くのリンパ節、骨髄、骨、肝臓、または他の臓器への転移）である。実施形態では、がんは、ステージ４Ｓの神経芽腫（例えば、転移が肝臓、皮膚、または骨髄（有核骨髄細胞の１０パーセント未満が腫瘍である）に限定された、ステージ１またはステージ２に記載の原発腫瘍が限局した１歳未満の年齢）である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、ステージＬ１の神経芽腫（例えば、画像診断されたリスク因子を有さない限局性がん）である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、ステージＬ２の神経芽腫（例えば、画像診断されたリスク因子を有する限局性がん）である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、ステージＭの神経芽腫（例えば、転移性がん）である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、ステージＭＳの神経芽腫（例えば、ＭＳが上記のようにステージ４Ｓに等しい「特殊な」転移性がん）である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、非常に低リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、低リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、中リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。実施形態では、がんは、国際神経芽腫リスクグループ（ＩＮＲＧ）病期分類システムによる、高リスクの神経芽腫リスク階層化の前治療群である。

【０２８０】

実施形態では、がんは、子宮頸がん、大腸がん、甲状腺がん、胃がん、卵巣がん、乳がん、肺がん、子宮がん、または非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）である。実施形態では、がんは、子宮頸がんである。実施形態では、がんは、大腸がんである。実施形態では、がんは、甲状腺がんである。実施形態では、がんは、胃がんである。実施形態では、がんは、卵巣がんである。実施形態では、がんは、乳がんである。実施形態では、がんは、肺がんである。実施形態では、がんは、子宮がんである。実施形態では、がんは、非浸潤性乳管がん（ＤＣＩＳ）である。

【０２８１】

実施形態では、がんは、食道腺がんである。実施形態では、がんは、ステージ０の食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠＡの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠＢの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅠＡの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅠＢの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅠⅠＡの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅠⅠＢの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅠⅠＣの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠⅤの食道がんである。実施形態では、がんは、ステージⅠの食道腺がんである。実施形態では、がんは、大腸がんである。実施形態では、がんは、前立腺がん（例えば、前立腺腺がん）である。実施形態では、がんは、ハイグレード前立腺上皮内腫瘍（ＰＩＮ）である。実施形態では、がんは、バレット食道に関連する。実施形態では、がんは、上皮異形成が無いバレット食道に関連する。実施形態では、がんは、低悪性度の上皮異形成が有るバレット食道に関連する。実施形態では、がんは、高悪性度の上皮異形成が有るバレット食道に関連する。実施形態では、がんは、食道胃接合部腺がんである。実施形態では、がんは、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Hammoud et al (Z. T. Hammoud, et al. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 2006; 133(1): 82-87); Wang X., et al. Prostate. 2011 May 15; 71(7): 748-54; または Shen F., et al. J Cell Bi

ochem. 2011 Mar; 112(3): 756-60に記載されている。

【0282】

実施形態では、本明細書に記載の化合物は、神経芽腫の治療方法に有用である。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、白血病、非小細胞肺癌、大腸がん、中枢神経系がん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんの治療方法に有用である。

【0283】

本明細書に記載の化合物はまた、神経芽腫がん（例えば、細胞株BE(2)-C、SK-N-BE(2)、SK-N-SH、SH-SY5Y、IMR-32、SK-N-AS、SK-N-MC、MC-IXC、SHP-77、SK-N-FI、SK-N-DZ、CHP-212、BE(2)-M17、SK-N-FI、K-PN-DW、LA-N-2、LA-N-1、またはLAN5により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、神経芽腫がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これらの神経芽腫がん細胞株としては、BE(2)-C、SK-N-BE(2)、SK-N-SH、SH-SY5Y、IMR-32、SK-N-AS、SK-N-MC、MC-IXC、SHP-77、SK-N-FI、SK-N-DZ、CHP-212、BE(2)-M17、SK-N-FI、K-PN-DW、LA-N-2、LA-N-1、及びLAN5が挙げられる。

【0284】

実施形態では、がんは、表6で同定されたがんである。本明細書に記載の化合物はまた、乳がん（例えば、細胞株BT-549、HS 578T、MCF7、MDA-MB-231/ATCC、MDA-MB-468、またはT-47Dにより特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、中枢神経系がん（例えば、細胞株SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75、またはU251により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、大腸がん（例えば、細胞株COLO 208、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12、またはSW-620により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、白血病または骨髄腫（例えば、細胞株CCRF-CEM、HL-60(TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226、またはSRにより特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、黒色腫（例えば、細胞株LOX IMVI、MALME-3M、M14、MDA-MB-435、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257、またはUACC-62により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、非小細胞肺癌（例えば、細胞株A549/ATCC、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460、またはNCI-H522により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、卵巣がん（例えば、細胞株IGROV1、NCI/ADR-RES、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8、またはSK-OV-3により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、前立腺がん（例えば、細胞株DU-145またはPC-3により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。本明細書に記載の化合物はまた、腎がん（例えば、細胞株786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF393、SN12C、TK-10、またはUO-31により特徴付けられるがん）における細胞増殖を阻害する。

【0285】

実施形態では、がんは、表6で同定されたがんである。本明細書に記載の化合物はまた、乳がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これらの乳がん細胞株としては、BT-549、HS 578T、MCF7、MDA-MB-231/ATCC、MDA-MB-468、及びT-47Dが挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、中枢神経系がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これらの中枢神経系がん細胞株としては、SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75、及び

10

20

30

40

50

U 2 5 1 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、大腸がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これらの大腸がん細胞株としては、C O L O 2 0 8、H C C - 2 9 9 8、H C T - 1 1 6、H C T - 1 5、H T 2 9、K M 1 2、及び S W - 6 2 0 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、白血病または骨髓腫細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら白血病または骨髓腫細胞株としては、C C R F - C E M、H L - 6 0 (T B)、K - 5 6 2、M O L T - 4、R P M I - 8 2 2 6、及び S R が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、黒色腫細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら黒色腫細胞株としては、L O X I M V I、M A L M E - 3 M、M 1 4、M D A - M B - 4 3 5、S K - M E L - 2、S K - M E L - 2 8、S K - M E L - 5、U A C C - 2 5 7、及び U A C C - 6 2 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、非小細胞肺がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら非小細胞肺がん細胞株としては、A 5 4 9 / A T C C、E K V X、H O P - 6 2、H O P - 9 2、N C I - H 2 2 6、N C I - H 2 3、N C I - H 3 2 2 M、N C I - H 4 6 0、及び N C I - H 5 2 2 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、卵巣がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら卵巣がん細胞株としては、I G R O V 1、N C I / A D R - R E S、O V C A R - 3、O V C A R - 4、O V C A R - 5、O V C A R - 8、及び S K - O V - 3 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、前立腺がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら前立腺がん細胞株としては、D U - 1 4 5 及び P C - 3 が挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、腎がん細胞株における細胞増殖を阻害する。例えば、これら腎がん細胞株としては、7 8 6 - 0、A 4 9 8、A C H N、C A K I - 1、R X F 3 9 3、S N 1 2 C、T K - 1 0、及び U O - 3 1 が挙げられる。

【 0 2 8 6 】

別の態様では、薬剤として使用される、実施形態（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、または（V）の化合物、またはそれらの任意の実施形態；または実施例、表、図、または特許請求の範囲）を含む、本明細書に記載の化合物を提供する。

【 0 2 8 7 】

別の態様では、本明細書に記載の化合物を、それらを必要とする対象に投与することを含む、P C N A 活性に関連する疾患の治療方法を提供する。実施形態では、方法は、治療有効量の化合物を投与することを含む。実施形態では、疾患は、パレット食道である。

【 0 2 8 8 】

実施形態では、方法は、第2の薬剤（例えば、治療剤）を投与することを含む。実施形態では、第2の薬剤は、抗がん剤である。実施形態では、抗がん剤は、白金系化合物である。実施形態では、抗がん剤は、シスプラチンである。実施形態では、抗がん剤は、オキザロプラチンである。実施形態では、抗がん剤は、カルボプラチンである。実施形態では、抗がん剤は、がんを治療するための日常的に臨床で使用されるDNA損傷剤または細胞毒性剤である。実施形態では、方法は、高用量化学療法の実施を含む。実施形態では、方法は、幹細胞移植（H D C T / a u t o S C T）を含む。実施形態では、方法は、13-シス-レチノイン酸の投与を含む。実施形態では、方法は、免疫療法の実施を含む。実施形態では、方法は、放射線の実施を含む。実施形態では、第2の薬剤は、化学療法剤である。実施形態では、第2の薬剤は、治療有効量で含まれる。実施形態では、第2の薬剤は、脳のがんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、神経芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、膠芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、中枢神経系（C N S）がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、交感神経系（S N S）がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、副腎がんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、頸部、胸部、腹部、または骨盤における神経細胞のがんを治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、鼻腔神経芽腫を治療するための薬剤である。実施形態では、第2の薬剤は、幹細胞（例えば、骨髓または造血幹細胞）を含む。実施形態では、第2の薬剤は、13-シス-レチノイン酸である。実施形態では、第2の薬剤は、G M - C S F である。実施形態では、第2の薬剤は、I L - 2 である。実施形態では

、第2の薬剤は、白金系化合物（例えば、抗がん剤）である。実施形態では、第2の薬剤は、シスプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、カルボプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、オキザロプラチンである。実施形態では、第2の薬剤は、がんを治療するための日常的に臨床で使用されるDNA損傷剤または細胞毒性剤である。実施形態では、第2の薬剤は、アルキル化剤である。実施形態では、第2の薬剤は、シクロホスファミドである。実施形態では、第2の薬剤は、イホスファミドである。実施形態では、第2の薬剤は、メルファランである。実施形態では、第2の薬剤は、トポイソメラーゼI阻害剤である。実施形態では、第2の薬剤は、エトポシドである。実施形態では、第2の薬剤は、アントラサイクリン系抗生物質である。実施形態では、第2の薬剤は、ドキソルビシンである。実施形態では、第2の薬剤は、ピンカアルカロイドである。実施形態では、第2の薬剤は、ピンクリスチンである。実施形態では、第2の薬剤は、トポテカンである。実施形態では、第2の薬剤は、イリノテカンである。

10

【0289】

実施形態では、疾患は、がん（例えば、神経芽腫を含む、本明細書に記載のがん）である。実施形態では、疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）である。実施形態では、疾患は、菌状息肉症である。

【0290】

E. PCNAの阻害方法

別の態様では、PCNAを有効量の本明細書に記載の化合物に接触させることを含む、PCNA活性の阻害方法を提供する。実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物を配列番号2のタンパク質と相互作用させることを含む。接触させることは、本明細書に記載の化合物を配列番号3のタンパク質と相互作用させることを含む。接触させることは、本明細書に記載の化合物を配列番号4のタンパク質と相互作用させることを含む。

20

【0291】

本明細書に記載の化合物は、それらを必要とする対象における、有効量の本明細書に記載される化合物またはその医薬的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、PCNA活性の阻害方法において特に有用である。

【0292】

実施形態では、PCNAは、ヒトPCNAである。

30

【0293】

実施形態では、PCNA活性の調節は、DNA複製、DNA修復、及び細胞周期の調節をもたらす。例えば、PCNA機能の阻害は、細胞周期停止を誘発し、がん細胞、すなわち、神経芽腫細胞のアポトーシスをもたらす。

【0294】

別の態様では、本明細書に記載の化合物は、そのような治療を必要とする患者における、治療有効量の本明細書に記載される化合物またはその医薬的に許容可能な塩を患者に投与することを含む、PCNA活性に関連する疾患の治療方法において特に有用である。

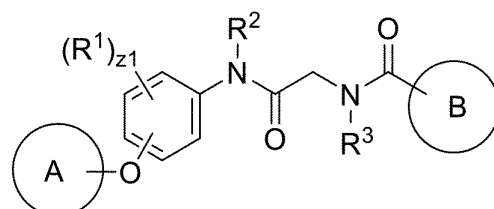
【0295】

実施形態

40

実施形態1. 以下の式を有する化合物であって、

【化34】



(I)

式中、

50

環 A は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

環 B は、置換もしくは無置換のナフチル、置換もしくは無置換のキノリニル、または置換もしくは無置換のイソキノリニルであり；

R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

10

R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

20

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

30

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

40

$z1$ は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

$m1$ 及び $v1$ は独立して、1 または 2 であり；

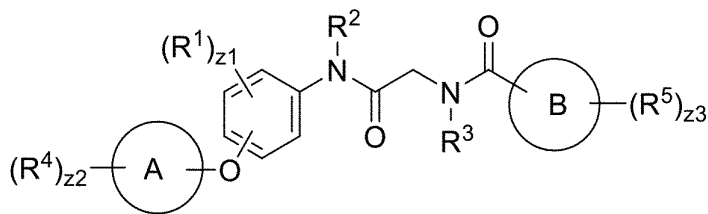
$n1$ は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^A は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である、化合物。

【0296】

実施形態 2 . 以下の式を有する、実施形態 1 に記載の化合物であって、

【化 3 5】



(I I)

式中、

R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-S$ 10
 O_2Cl 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}$
 R^{12} 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_m$
 4 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}$
 R^{12} 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}$
 $1C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH$
 $2X^4$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換も 20
 しくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換も 20
 しくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接 20
 した R^4 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換も 20
 しくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換も 20
 しくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-S$
 O_2Cl 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}$
 R^{16} 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_m$
 5 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}$
 R^{16} 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}$
 $5C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、置換も 30
 しくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシ 30
 クロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリ 30
 ール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^5 置換基は 30
 、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロ 30
 シクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロア 30
 リールを形成してもよく；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^B_3$ 、 $-C$
 HX^B_2 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-N$
 O_2 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、
 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=($
 $O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^B_3$ 、 $-OCHX^B_2$ 、置換も 40
 しくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシ 40
 クロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリ 40
 ール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{11} 40
 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルま 40
 たは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^C_3$ 、 $-C$
 HX^C_2 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-N$
 O_2 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、
 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=($
 $O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^C_3$ 、 $-OCHX^C_2$ 、置換も 50
 しくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシ 50
 クロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリ 50

ール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

z_2 は独立して、0 ~ 5 の整数であり；

z_3 は独立して、0 ~ 7 の整数であり；

m_4 、 m_5 、 v_4 及び v_5 は独立して、1 または 2 であり；

n_4 及び n_5 は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

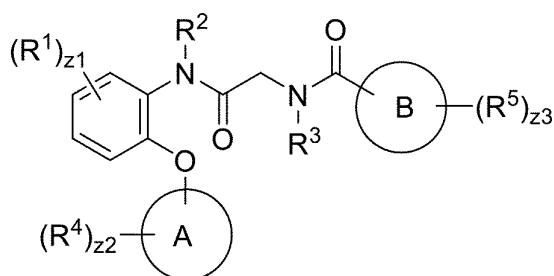
X^4 、 X^5 、 X^B 、及び X^C は独立して、- Cl、- Br、- I、または - F である、化合物。

【0297】

10

実施形態 3 . 以下の式：

【化 3 6】



(III)

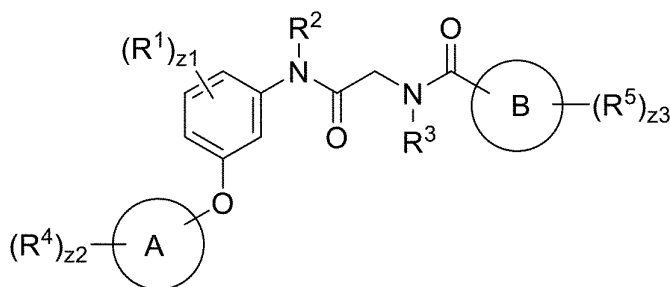
20

を有する、実施形態 1 ~ 2 に記載の化合物。

【0298】

実施形態 4 . 以下の式：

【化 3 7】



(IV)

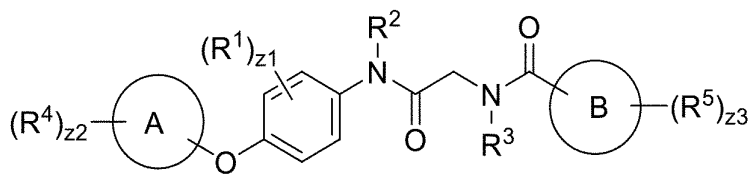
30

を有する、実施形態 1 ~ 2 に記載の化合物。

【0299】

実施形態 5 . 以下の式：

【化 3 8】



(V)

40

を有する、実施形態 1 ~ 2 に記載の化合物。

【0300】

実施形態 6 . 環 A が、フェニルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【0301】

実施形態 7 . 環 A が、5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【0302】

50

実施形態 8 . 環 A が、チエニルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 3 】

実施形態 9 . 環 A が、2 - チエニルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 4 】

実施形態 10 . 環 A が、3 - チエニルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 5 】

実施形態 11 . 環 A が、ピリジルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 6 】

実施形態 12 . 環 A が、2 - ピリジルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 7 】

実施形態 13 . 環 A が、3 - ピリジルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 8 】

実施形態 14 . 環 A が、4 - ピリジルである、実施形態 1 ~ 5 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 0 9 】

実施形態 15 . 環 B が、ナフチルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 0 】

実施形態 16 . 環 B が、1 - ナフチルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物

。

【 0 3 1 1 】

実施形態 17 . 環 B が、2 - ナフチルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物

。

【 0 3 1 2 】

実施形態 18 . 環 B が、キノリニルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 3 】

実施形態 19 . 環 B が、イソキノリニルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 4 】

実施形態 20 . 環 B が、1 - イソキノリニルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 5 】

実施形態 21 . 環 B が、3 - イソキノリニルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 6 】

実施形態 22 . 環 B が、4 - イソキノリニルである、実施形態 1 ~ 14 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 7 】

実施形態 23 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 22 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 8 】

実施形態 24 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 22 の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 1 9 】

10

20

30

40

50

実施形態 25 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 ~ 22 の 1 項に記載の化合物。

【0320】

実施形態 26 . R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 ~ 22 の 1 項に記載の化合物。

【0321】

実施形態 27 . z_1 が、1 である、実施形態 1 ~ 26 の 1 項に記載の化合物。

【0322】

実施形態 28 . z_1 が、0 である、実施形態 1 ~ 26 の 1 項に記載の化合物。

10

【0323】

実施形態 29 . R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 28 の 1 項に記載の化合物。

【0324】

実施形態 30 . R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 28 の 1 項に記載の化合物。

20

【0325】

実施形態 31 . R^4 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 ~ 28 の 1 項に記載の化合物。

【0326】

実施形態 32 . R^4 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 ~ 28 の 1 項に記載の化合物。

30

【0327】

実施形態 33 . z_2 が、1 である、実施形態 1 ~ 32 の 1 項に記載の化合物。

【0328】

実施形態 34 . z_2 が、0 である、実施形態 1 ~ 32 の 1 項に記載の化合物。

【0329】

実施形態 35 . R^5 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 34 の 1 項に記載の化合物。

40

【0330】

実施形態 36 . R^5 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 34 の 1 項に記載の化合物。

【0331】

50

実施形態 37 . R^5 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 ~ 34 の 1 項に記載の化合物。

【0332】

実施形態 38 . R^5 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 ~ 34 の 1 項に記載の化合物。

【0333】

実施形態 39 . z_3 が、1 である、実施形態 1 ~ 38 の 1 項に記載の化合物。

【0334】

実施形態 40 . z_3 が、0 である、実施形態 1 ~ 38 の 1 項に記載の化合物。

10

【0335】

実施形態 41 . R^2 が独立して、水素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 40 の 1 項に記載の化合物。

【0336】

実施形態 42 . R^2 が独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 ~ 40 の 1 項に記載の化合物。

20

【0337】

実施形態 43 . R^2 が独立して、水素である、実施形態 1 ~ 40 の 1 項に記載の化合物。

【0338】

実施形態 44 . R^3 が、水素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_6$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 ~ 43 の 1 項に記載の化合物。

30

【0339】

実施形態 45 . R^3 が独立して、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 ~ 43 の 1 項に記載の化合物。

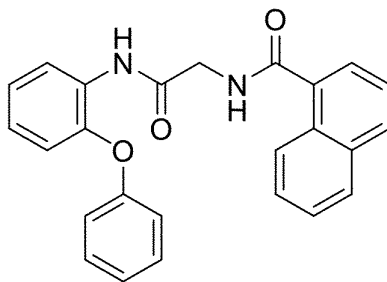
【0340】

実施形態 46 . R^3 が独立して、水素である、実施形態 1 ~ 43 の 1 項に記載の化合物。

【0341】

実施形態 47 . 以下の式：

【化 39】



40

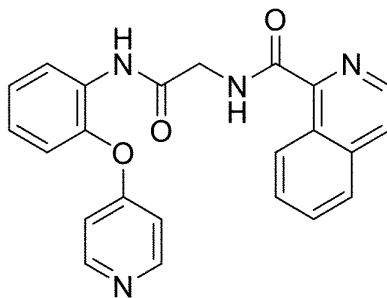
を有する、実施形態 1 に記載の化合物。

【0342】

実施形態 48 . 以下の式：

50

【化 4 0】



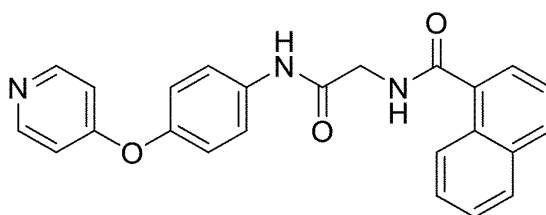
10

を有する、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 3 4 3】

実施形態 4 9 . 以下の式：

【化 4 1】



20

を有する、実施形態 1 に記載の化合物。

【 0 3 4 4】

実施形態 5 0 . 実施形態 1 ~ 4 9 の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【 0 3 4 5】

実施形態 5 1 . 抗がん剤をさらに含む、実施形態 5 0 に記載の医薬組成物。

【 0 3 4 6】

実施形態 5 2 . 抗がん剤が、白金系化合物である、実施形態 5 1 に記載の医薬組成物。

【 0 3 4 7】

実施形態 5 3 . 抗がん剤が、シスプラチンである、実施形態 5 1 に記載の医薬組成物。

30

【 0 3 4 8】

実施形態 5 4 . そのような治療を必要とする患者における P C N A 活性に関連する疾患の治療方法であって、治療有効量の実施形態 1 ~ 4 9 の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

【 0 3 4 9】

実施形態 5 5 . そのような治療を必要とする患者におけるがんの治療方法であって、治療有効量の実施形態 1 ~ 4 9 の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

【 0 3 5 0】

実施形態 5 6 . 前記がんが、神経芽腫である、実施形態 5 5 に記載の方法。

40

【 0 3 5 1】

実施形態 5 7 . P C N A 活性の阻害方法であって、P C N A を有効量の実施形態 1 ~ 4 9 の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、方法。

【 0 3 5 2】

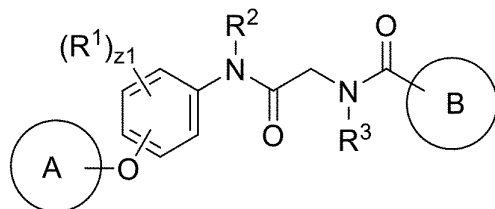
本明細書で検討される実施形態は、以下のものを含む。

【 0 3 5 3】

実施形態 1 A . 以下の式を有する化合物であって、

50

【化 4 2】



(I)

式中、環 A は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；環 B は、置換もしくは無置換のナフチル、置換もしくは無置換のキノリニル、または置換もしくは無置換のイソキノリニルであり； R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n1}R^1$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m1$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく； R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり； R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり； R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく； $z1$ は独立して、0 ～ 4 の整数であり； $m1$ 及び $v1$ は独立して、1 または 2 であり； $n1$ は独立して、0 ～ 4 の整数であり； X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^A は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である、化合物。

【0354】

10

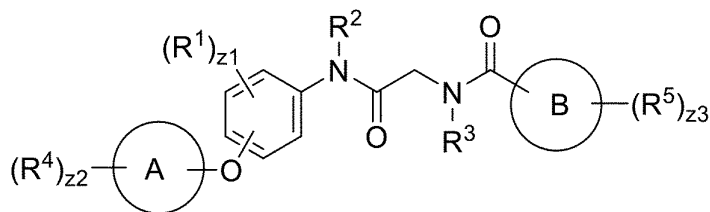
20

30

40

50

実施形態 2 A . 以下の式を有する、実施形態 1 A の化合物であって、
【化 4 3】



(I I) ;

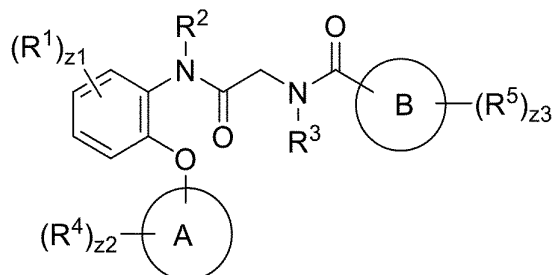
式中、 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、
 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_nR^{14}$ 、 $-SO_vNR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)$
 $-m_4$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、置換
 もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換
 のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の
 アリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^4 置換
 基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘ
 テロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテ
 ロアリールを形成してもよく； R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_nR^{18}$ 、 $-SO_vNR^{15}R^{16}$ 、
 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)$
 $-m_5$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、
 $-OCHX^5_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、
 置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、
 置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；
 2つの隣接した R^5 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、
 置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置
 換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく； R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2XB$ 、 $-CN$ 、
 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$
 $-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^B_3$ 、 $-OCHX^B_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは
 無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換の
 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換の
 ヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合
 して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロア
 リールを形成してもよく； R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は独立して、水素、ハロ
 ゲン、 $-CX^C_3$ 、 $-CHX^C_2$ 、 $-CH_2XC$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-N$
 $-H_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NH$
 $-SO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^C_3$ 、 $-OCHX^C_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、
 置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置
 換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ
 窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換の

ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリアルを形成してもよく； z_2 は独立して、0～5の整数であり； z_3 は独立して、0～7の整数であり； m_4 、 m_5 、 v_4 及び v_5 は独立して、1または2であり； n_4 及び n_5 は独立して、0～4の整数であり； X^4 、 X^5 、 X^B 、及び X^C は独立して、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、または $-F$ である、化合物。

【0355】

実施形態3A．以下の式：

【化44】



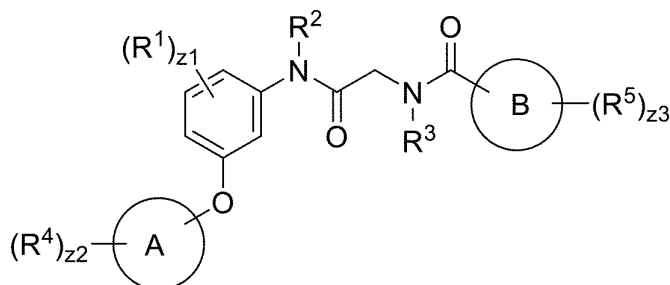
(III)

を有する、実施形態1A～2Aの1項に記載の化合物。

【0356】

実施形態4A．以下の式：

【化45】



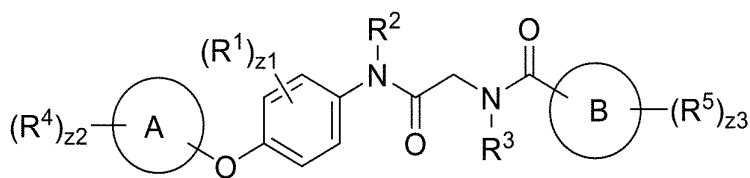
(IV)

を有する、実施形態1A～2Aの1項に記載の化合物。

【0357】

実施形態5A．以下の式：

【化46】



(V)

を有する、実施形態1A～2Aの1項に記載の化合物。

【0358】

実施形態6A． R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリアル、または置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリアルである、実施形態1A～5Aの1項に記載の化合物。

【0359】

実施形態7A． R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置

10

20

30

40

50

換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 5 A の 1 項に記載の化合物。

【0360】

実施形態 8 A . R^1 は独立して、ハロゲン、-OH、-NH₂、-SH、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 A ~ 5 A の 1 項に記載の化合物。

【0361】

実施形態 9 A . R^1 は独立して、ハロゲン、-OH、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 A ~ 5 A の 1 項に記載の化合物。

10

【0362】

実施形態 10 A . z_1 が、1 である、実施形態 1 A ~ 9 A の 1 項に記載の化合物。

【0363】

実施形態 11 A . z_1 が、0 である、実施形態 1 A ~ 9 A の 1 項に記載の化合物。

【0364】

実施形態 12 A . R^4 が独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 11 A の 1 項に記載の化合物。

20

【0365】

実施形態 13 A . R^4 が独立して、ハロゲン、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 11 A の 1 項に記載の化合物。

【0366】

実施形態 14 A . R^4 が独立して、ハロゲン、-OH、-NH₂、-SH、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 A ~ 11 A の 1 項に記載の化合物。

30

【0367】

実施形態 15 A . R^4 が独立して、ハロゲン、-OH、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 A ~ 11 A の 1 項に記載の化合物。

【0368】

実施形態 16 A . R^4 が独立して、-OR¹⁴ である、実施形態 1 A ~ 11 A の 1 項に記載の化合物。

【0369】

実施形態 17 A . R^{14} が、水素または置換または無置換のアルキルである、実施形態 16 A に記載の化合物。

40

【0370】

実施形態 18 A . R^{14} が、水素または無置換アルキルである、実施形態 16 A に記載の化合物。

【0371】

実施形態 19 A . R^{14} が、水素または無置換 $C_1 - C_5$ アルキルである、実施形態 16 A に記載の化合物。

【0372】

実施形態 20 A . R^{14} が、水素または無置換 $C_1 - C_3$ アルキルである、実施形態 1

50

6 A に記載の化合物。

【0373】

実施形態 21 A . R^{1 4} が、水素またはメチルである、実施形態 16 A に記載の化合物。

【0374】

実施形態 22 A . z₂ が、1 である、実施形態 1 A ~ 21 A の 1 項に記載の化合物。

【0375】

実施形態 23 A . z₂ が、0 である、実施形態 1 A ~ 21 A の 1 項に記載の化合物。

【0376】

実施形態 24 A . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、置換もしくは無置換の C₁ - C₈ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の C₆ - C₁₀ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 23 A の 1 項に記載の化合物。

10

【0377】

実施形態 25 A . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、置換もしくは無置換の C₁ - C₄ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 23 A の 1 項に記載の化合物。

20

【0378】

実施形態 26 A . R⁵ が独立して、ハロゲン、-OH、-NH₂、-SH、無置換 C₁ - C₄ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 A ~ 23 A の 1 項に記載の化合物。

【0379】

実施形態 27 A . R⁵ が独立して、ハロゲン、-OH、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 A ~ 23 A の 1 項に記載の化合物。

【0380】

実施形態 28 A . z₃ が、1 である、実施形態 1 A ~ 27 A の 1 項に記載の化合物。

30

【0381】

実施形態 29 A . z₃ が、0 である、実施形態 1 A ~ 27 A の 1 項に記載の化合物。

【0382】

実施形態 30 A . R² が、水素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、置換もしくは無置換の C₁ - C₆ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 29 A の 1 項に記載の化合物。

40

【0383】

実施形態 31 A . R² が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 A ~ 29 A の 1 項に記載の化合物。

【0384】

実施形態 32 A . R² が、水素である、実施形態 1 A ~ 29 A の 1 項に記載の化合物。

【0385】

実施形態 33 A . R³ が、水素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、置換もしくは無置換の C₁ - C₆ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは

50

無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 3 2 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 8 6 】

実施形態 3 4 A . R³ が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 A ~ 3 2 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 8 7 】

実施形態 3 5 A . R³ が、水素である、実施形態 1 A ~ 3 2 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 8 8 】

実施形態 3 6 A . 環 A が、フェニルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

10

【 0 3 8 9 】

実施形態 3 7 A . 環 A が、5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 0 】

実施形態 3 8 A . 環 A が、チエニルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 1 】

実施形態 3 9 A . 環 A が、2 - チエニルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 2 】

20

実施形態 4 0 A . 環 A が、3 - チエニルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 3 】

実施形態 4 1 A . 環 A が、ピリジルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 4 】

実施形態 4 2 A . 環 A が、2 - ピリジルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 5 】

実施形態 4 3 A . 環 A が、3 - ピリジルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

30

【 0 3 9 6 】

実施形態 4 4 A . 環 A が、4 - ピリジルである、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 7 】

実施形態 4 5 A . 環 B が、ナフチルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 3 9 8 】

実施形態 4 6 A . 環 B が、1 - ナフチルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

40

【 0 3 9 9 】

実施形態 4 7 A . 環 B が、2 - ナフチルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 0 】

実施形態 4 8 A . 環 B が、キノリニルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 1 】

実施形態 4 9 A . 環 B が、イソキノリニルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 2 】

50

実施形態 5 0 A . 環 B が、1 - イソキノリニルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 3 】

実施形態 5 1 A . 環 B が、3 - イソキノリニルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 4 】

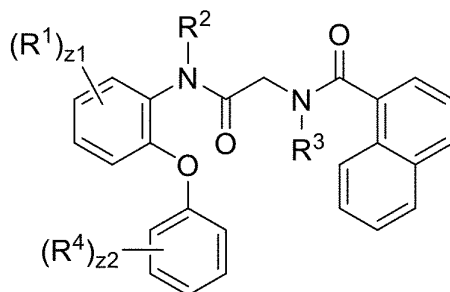
実施形態 5 2 A . 環 B が、4 - イソキノリニルである、実施形態 1 A ~ 4 4 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 5 】

実施形態 5 3 A . 以下の式 :

10

【 化 4 7 】



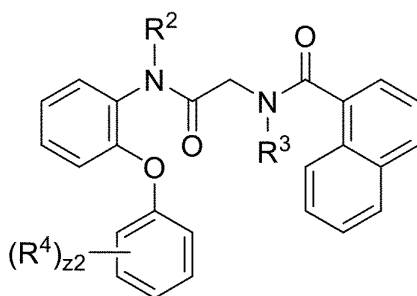
20

を有する、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 6 】

実施形態 5 4 A . 以下の式 :

【 化 4 8 】



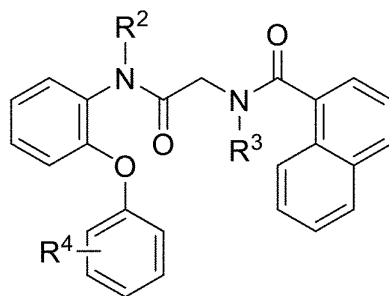
30

を有する、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 7 】

実施形態 5 5 A . 以下の式 :

【 化 4 9 】



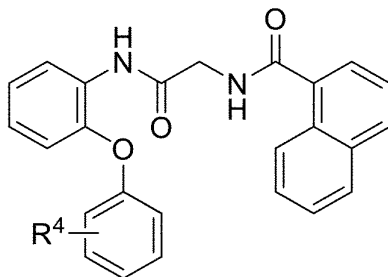
40

を有する、実施形態 1 A ~ 3 5 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 0 8 】

実施形態 5 6 A . 以下の式 :

【化 5 0】



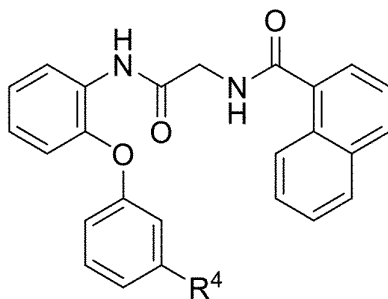
を有する、実施形態 1 A ~ 2 3 A の 1 項に記載の化合物。

10

【 0 4 0 9】

実施形態 5 7 A . 以下の式 :

【化 5 1】



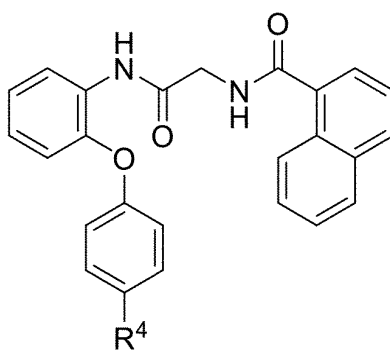
20

を有する、実施形態 1 A ~ 2 3 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 1 0】

実施形態 5 8 A . 以下の式 :

【化 5 2】



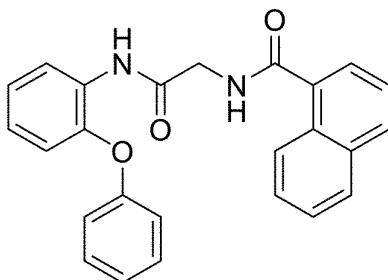
30

を有する、実施形態 1 A ~ 2 3 A の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 1 1】

実施形態 5 9 A . 以下の式 :

【化 5 3】



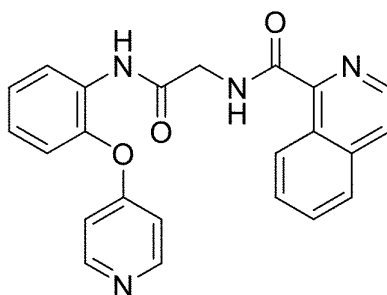
40

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。

【 0 4 1 2】

50

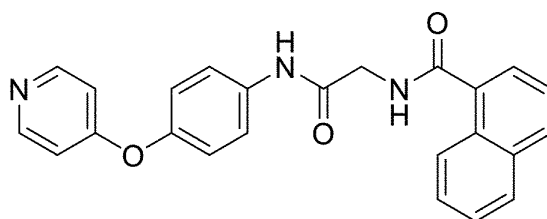
実施形態 6 0 A . 以下の式 :
【化 5 4】



10

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。
【 0 4 1 3】

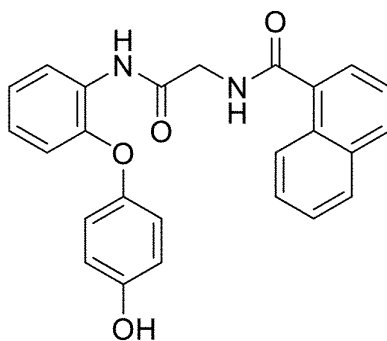
実施形態 6 1 A . 以下の式 :
【化 5 5】



20

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。
【 0 4 1 4】

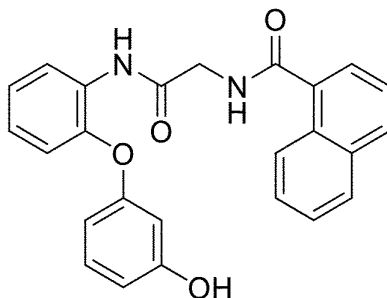
実施形態 6 2 A . 以下の式 :
【化 5 6】



30

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。
【 0 4 1 5】

実施形態 6 3 A . 以下の式 :
【化 5 7】



40

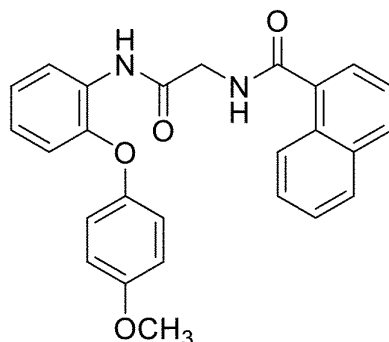
を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。

50

【 0 4 1 6 】

実施形態 6 4 A . 以下の式 :

【 化 5 8 】



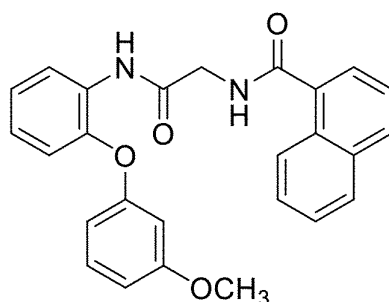
10

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。

【 0 4 1 7 】

実施形態 6 5 A . 以下の式 :

【 化 5 9 】



20

を有する、実施形態 1 A に記載の化合物。

【 0 4 1 8 】

実施形態 6 6 A . 実施形態 1 A ~ 6 5 A の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

30

【 0 4 1 9 】

実施形態 6 7 A . 抗がん剤をさらに含む、実施形態 6 6 A に記載の医薬組成物。

【 0 4 2 0 】

実施形態 6 8 A . 抗がん剤が、白金系化合物である、実施形態 6 7 A に記載の医薬組成物。

【 0 4 2 1 】

実施形態 6 9 A . 抗がん剤が、シスプラチンである、実施形態 6 7 A に記載の医薬組成物。

【 0 4 2 2 】

実施形態 7 0 A . そのような治療を必要とする患者における P C N A 活性に関連する疾患の治療方法であって、治療有効量の実施形態 1 A ~ 6 5 A の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

40

【 0 4 2 3 】

実施形態 7 1 A . そのような治療を必要とする患者におけるがんの治療方法であって、治療有効量の実施形態 1 A ~ 6 5 A の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

【 0 4 2 4 】

実施形態 7 2 A . 前記がんが、脳のがんである、実施形態 7 1 A に記載の方法。

【 0 4 2 5 】

実施形態 7 3 A . 前記がんが、神経芽腫である、実施形態 7 1 A に記載の方法。

50

【 0 4 2 6 】

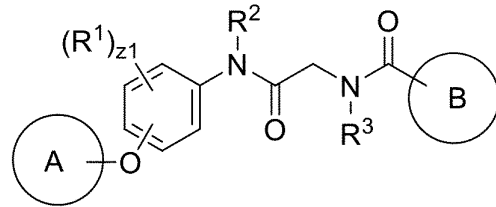
実施形態 7 4 A . P C N A 活性の阻害方法であって、P C N A を有効量の実施形態 1 A ~ 6 5 A の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、方法。

【 0 4 2 7 】

追加の実施形態

実施形態 1 W . 以下の式を有する化合物であって、

【 化 6 0 】



(I)

式中、

環 A は、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

環 B は、置換もしくは無置換のナフチル、置換もしくは無置換のキノリニル、または置換もしくは無置換のイソキノリニルであり；

R^1 は独立して、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_m1$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^1 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^2 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

R^3 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；

R^7 、 R^8 、 R^9 、及び R^{10} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^7 及び R^8 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

$z1$ は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

$m1$ 及び $v1$ は独立して、1 または 2 であり；

10

20

30

40

50

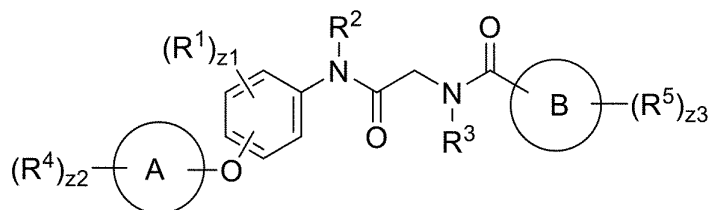
n_1 は独立して、0 ~ 4 の整数であり；

X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^A は独立して、- Cl、- Br、- I、または - F である、化合物。

【0428】

実施形態 2 W、以下の式を有する、実施形態 1 W の化合物であって、

【化 6 1】



(I I)；

式中、

R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_4}R^{14}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_mR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^4 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_5}R^{18}$ 、 $-SO_{v_5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_mR^{15}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；2つの隣接した R^5 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{11} 及び R^{12} 置換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^C_3$ 、 $-CHX^C_2$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、置換もしくは無置換のアルキル、置換もしくは無置換のヘテロアルキル、置換もしくは無置換のシクロアルキル、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のアリール、または置換もしくは無置換のヘテロアリールであり；同じ窒素原子に結合した R^{15} 及び R^{16} 置

10

20

30

40

50

換基は、任意に結合して、置換もしくは無置換のヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは無置換のヘテロアリールを形成してもよく；

z_2 は独立して、0～5の整数であり；

z_3 は独立して、0～7の整数であり；

m_4 、 m_5 、 v_4 及び v_5 は独立して、1または2であり；

n_4 及び n_5 は独立して、0～4の整数であり；

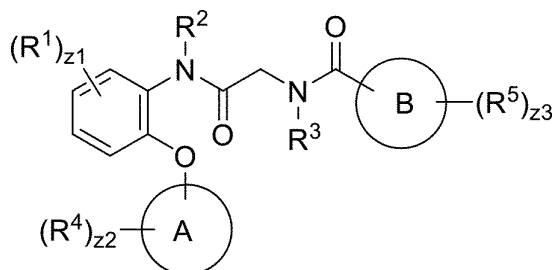
X^4 、 X^5 、 X^B 、及び X^C は独立して、-Cl、-Br、-I、または-Fである、化合物。

【0429】

実施形態3W．以下の式：

10

【化62】



(III)

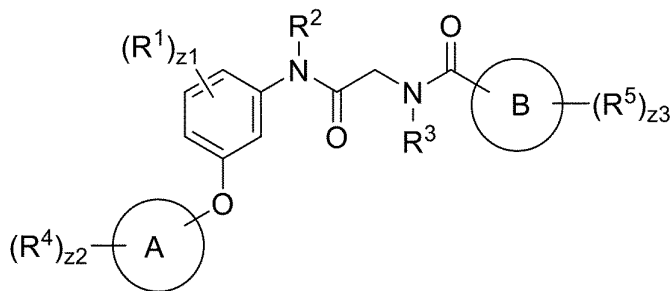
を有する、実施形態1W～2Wの1項に記載の化合物。

20

【0430】

実施形態4W．以下の式：

【化63】



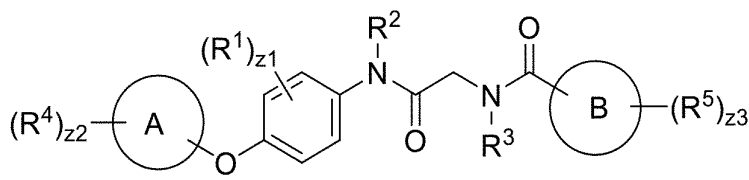
(IV)

を有する、実施形態1W～2Wの1項に記載の化合物。

【0431】

実施形態5W．以下の式：

【化64】



(V)

を有する、実施形態1W～2Wの1項に記載の化合物。

【0432】

実施形態6W． R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の C_1-C_8 アルキル、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C_3-C_8 シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の C_6-C_{10} アリール、または置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである、実施形態1W～

50

5 Wの1項に記載の化合物。

【0433】

実施形態7W. R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである、実施形態1W～5Wの1項に記載の化合物。

【0434】

実施形態8W. R^1 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである、実施形態1W～5Wの1項に記載の化合物。

10

【0435】

実施形態9W. R^1 が独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態1W～5Wの1項に記載の化合物。

【0436】

実施形態10W. z_1 が、1である、実施形態1W～9Wの1項に記載の化合物。

【0437】

実施形態11W. z_1 が、0である、実施形態1W～9Wの1項に記載の化合物。

20

【0438】

実施形態12W. R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_8$ アルキル、置換もしくは無置換の2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_8$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の $C_6 - C_{10}$ アリール、または置換もしくは無置換の5～10員ヘテロアリールである、実施形態1W～11Wの1項に記載の化合物。

【0439】

実施形態13W. R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、置換もしくは無置換の $C_1 - C_4$ アルキル、置換もしくは無置換の2～4員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の $C_3 - C_6$ シクロアルキル、置換もしくは無置換の3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の5～6員ヘテロアリールである、実施形態1W～11Wの1項に記載の化合物。

30

【0440】

実施形態14W. R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、無置換 $C_1 - C_4$ アルキル、または無置換2～4員ヘテロアルキルである、実施形態1W～11Wの1項に記載の化合物。

【0441】

実施形態15W. R^4 が独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態1W～11Wの1項に記載の化合物。

40

【0442】

実施形態16W. R^4 が独立して、 $-OR^{14}$ である、実施形態1W～11Wの1項に記載の化合物。

【0443】

実施形態17W. R^{14} が、水素または置換または無置換のアルキルである、実施形態16Wに記載の化合物。

【0444】

50

実施形態 18 W . R^{1 4} が、水素または無置換アルキルである、実施形態 16 W に記載の化合物。

【 0 4 4 5 】

実施形態 19 W . R^{1 4} が、水素または無置換 C₁ - C₅ アルキルである、実施形態 16 W に記載の化合物。

【 0 4 4 6 】

実施形態 20 W . R^{1 4} が、水素または無置換 C₁ - C₃ アルキルである、実施形態 16 W に記載の化合物。

【 0 4 4 7 】

実施形態 21 W . R^{1 4} が、水素または無置換メチルである、実施形態 16 W に記載の化合物。

【 0 4 4 8 】

実施形態 22 W . R^{1 4} が、無置換メチルである、実施形態 16 W に記載の化合物。

【 0 4 4 9 】

実施形態 23 W . z₂ が、1 である、実施形態 1 W ~ 22 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 0 】

実施形態 24 W . z₂ が、0 である、実施形態 1 W ~ 22 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 1 】

実施形態 25 W . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、
-OCHF₂、-OCH₂F、置換もしくは無置換の C₁ - C₈ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₈ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換の C₆ - C₁₀ アリール、または置換もしくは無置換の 5 ~ 10 員ヘテロアリールである、実施形態 1 W ~ 24 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 2 】

実施形態 26 W . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、置換もしくは無置換の C₁ - C₄ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 4 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 W ~ 24 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 3 】

実施形態 27 . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OH、-NH₂、-SH、無置換 C₁ - C₄ アルキル、または無置換 2 ~ 4 員ヘテロアルキルである、実施形態 1 W ~ 24 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 4 】

実施形態 28 W . R⁵ が独立して、ハロゲン、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OH、無置換メチル、または無置換メトキシである、実施形態 1 W ~ 24 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 5 】

実施形態 29 W . z₃ が、1 である、実施形態 1 W ~ 28 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 6 】

実施形態 30 W . z₃ が、0 である、実施形態 1 W ~ 28 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 7 】

実施形態 31 W . R² が、水素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、置換もしくは無置換の C₁ - C₆ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C₃ - C₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形

10

20

30

40

50

態 1 W ~ 3 0 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 8 】

実施形態 3 2 W . R ² が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 W ~ 3 0 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 5 9 】

実施形態 3 3 W . R ² が、水素である、実施形態 1 W ~ 3 0 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 6 0 】

実施形態 3 4 W . R ³ が、水素、- C X ³ ₃、- C H X ³ ₂、- C H ₂ X ³、- C N、- C (O) H、- C (O) O H、- C (O) N H ₂、置換もしくは無置換の C ₁ - C ₆ アルキル、置換もしくは無置換の 2 ~ 6 員ヘテロアルキル、置換もしくは無置換の C ₃ - C ₆ シクロアルキル、置換もしくは無置換の 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは無置換のフェニル、または置換もしくは無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 W ~ 3 3 W の 1 項に記載の化合物。

10

【 0 4 6 1 】

実施形態 3 5 W . R ³ が、水素、無置換メチル、無置換エチル、または無置換イソプロピルである、実施形態 1 W ~ 3 3 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 6 2 】

実施形態 3 6 W . R ³ が、水素である、実施形態 1 W ~ 3 3 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 6 3 】

実施形態 3 7 W . 環 A が、置換または無置換のフェニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

20

【 0 4 6 4 】

実施形態 3 8 W . 環 A が、フェニルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 6 5 】

実施形態 3 9 W . 環 A が、置換または無置換の 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 6 6 】

実施形態 4 0 W . 環 A が、5 ~ 6 員ヘテロアリールである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

30

【 0 4 6 7 】

実施形態 4 1 W . 環 A が、置換または無置換のチエニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 6 8 】

実施形態 4 2 W . 環 A が、チエニルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 6 9 】

実施形態 4 3 W . 環 A が、置換または無置換の 2 - チエニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 7 0 】

実施形態 4 4 W . 環 A が、2 - チエニルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

40

【 0 4 7 1 】

実施形態 4 5 W . 環 A が、置換または無置換の 3 - チエニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 7 2 】

実施形態 4 6 W . 環 A が、3 - チエニルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 7 3 】

実施形態 4 7 W . 環 A が、置換または無置換のピリジルである、実施形態 1 W に記載の

50

化合物。

【 0 4 7 4 】

実施形態 4 8 W . 環 A が、ピリジルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 7 5 】

実施形態 4 9 W . 環 A が、置換または無置換の 2 - ピリジルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 7 6 】

実施形態 5 0 W . 環 A が、2 - ピリジルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

10

【 0 4 7 7 】

実施形態 5 1 W . 環 A が、置換または無置換の 3 - ピリジルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 7 8 】

実施形態 5 2 W . 環 A が、3 - ピリジルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 7 9 】

実施形態 5 3 W . 環 A が、置換または無置換の 4 - ピリジルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 8 0 】

20

実施形態 5 4 W . 環 A が、4 - ピリジルである、実施形態 2 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 8 1 】

実施形態 5 5 W . 環 B が、置換または無置換のナフチルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 8 2 】

実施形態 5 6 W . 環 B が、ナフチルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 8 3 】

実施形態 5 7 W . 環 B が、置換または無置換の 1 - ナフチルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

30

【 0 4 8 4 】

実施形態 5 8 W . 環 B が、1 - ナフチルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 8 5 】

実施形態 5 9 W . 環 B が、置換または無置換の 2 - ナフチルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 8 6 】

実施形態 6 0 W . 環 B が、2 - ナフチルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

40

【 0 4 8 7 】

実施形態 6 1 W . 環 B が、置換または無置換のキノリニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 8 8 】

実施形態 6 2 W . 環 B が、キノリニルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 8 9 】

実施形態 6 3 W . 環 B が、置換または無置換のイソキノリニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 9 0 】

50

実施形態 6 4 W . 環 B が、イソキノリニルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 1 】

実施形態 6 5 W . 環 B が、置換または無置換の 1 - イソキノリニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 9 2 】

実施形態 6 6 W . 環 B が、 1 - イソキノリニルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 3 】

実施形態 6 7 W . 環 B が、置換または無置換の 3 - イソキノリニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 4 9 4 】

実施形態 6 8 W . 環 B が、 3 - イソキノリニルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 5 】

実施形態 6 9 W . 環 B が、置換または無置換の 4 - イソキノリニルである、実施形態 1 W に記載の化合物。

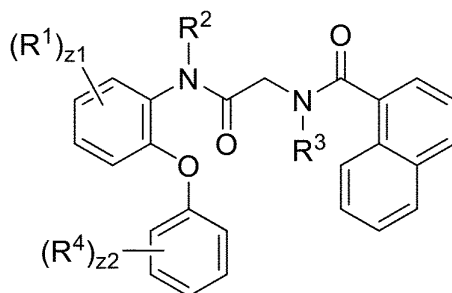
【 0 4 9 6 】

実施形態 7 0 W . 環 B が、 4 - イソキノリニルである、実施形態 2 W ~ 5 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 7 】

実施形態 7 1 W . 以下の式：

【 化 6 5 】

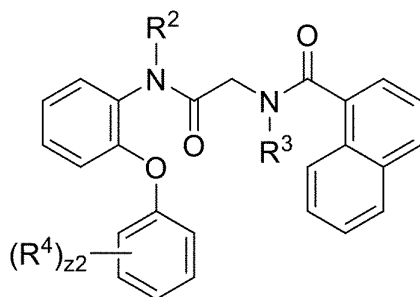


を有する、実施形態 1 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 8 】

実施形態 7 2 W . 以下の式：

【 化 6 6 】

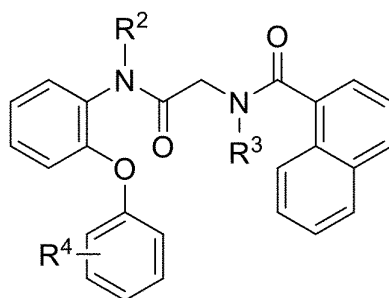


を有する、実施形態 1 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 4 9 9 】

実施形態 7 3 W . 以下の式：

【化 6 7】



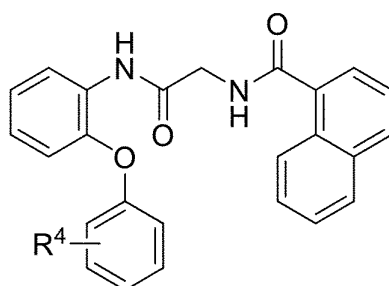
10

を有する、実施形態 1 W ~ 3 6 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 5 0 0】

実施形態 7 4 W . 以下の式 :

【化 6 8】



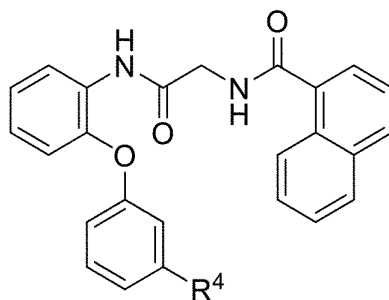
20

を有する、実施形態 1 W ~ 2 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 5 0 1】

実施形態 7 5 W . 以下の式 :

【化 6 9】



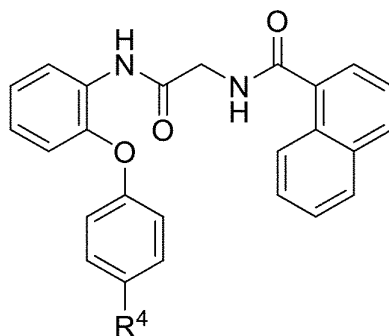
30

を有する、実施形態 1 W ~ 2 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 5 0 2】

実施形態 7 6 W . 以下の式 :

【化 7 0】



40

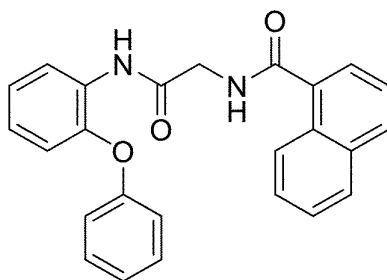
50

を有する、実施形態 1 W ~ 2 4 W の 1 項に記載の化合物。

【 0 5 0 3 】

実施形態 7 7 W . 以下の式 :

【 化 7 1 】



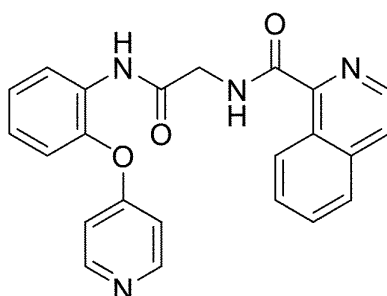
10

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 4 】

実施形態 7 8 W . 以下の式 :

【 化 7 2 】



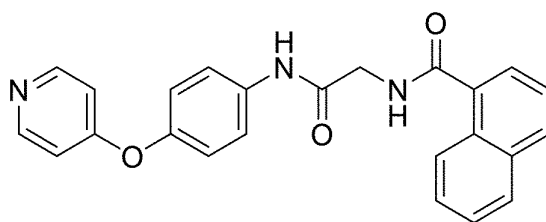
20

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 5 】

実施形態 7 9 W . 以下の式 :

【 化 7 3 】



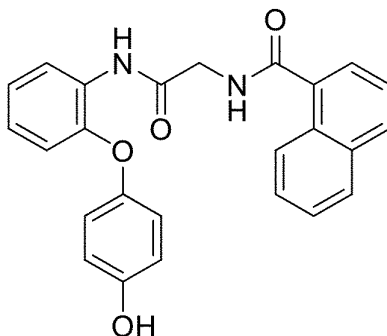
30

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 6 】

実施形態 8 0 W . 以下の式 :

【 化 7 4 】



40

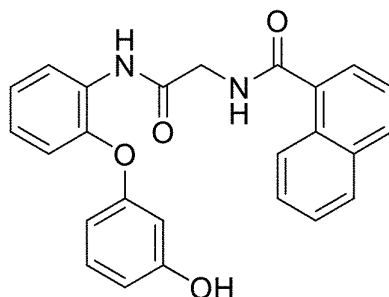
50

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 7 】

実施形態 8 1 W . 以下の式 :

【 化 7 5 】



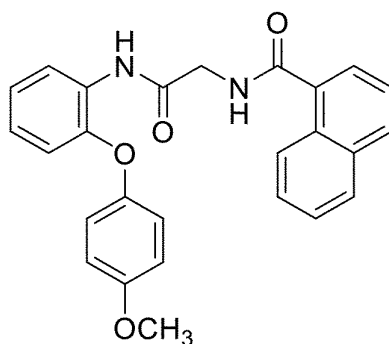
10

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 8 】

実施形態 8 2 W . 以下の式 :

【 化 7 6 】



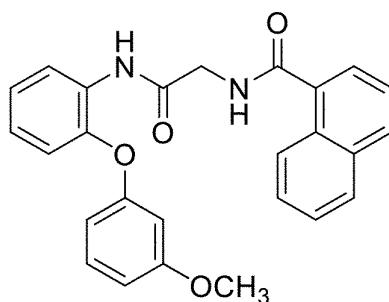
20

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 0 9 】

実施形態 8 3 W . 以下の式 :

【 化 7 7 】



40

を有する、実施形態 1 W に記載の化合物。

【 0 5 1 0 】

実施形態 8 4 W . 実施形態 1 W ~ 8 3 W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩、及び医薬的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【 0 5 1 1 】

実施形態 8 5 W . 抗がん剤をさらに含む、実施形態 8 4 W に記載の医薬組成物。

【 0 5 1 2 】

実施形態 8 6 W . 抗がん剤が、白金系化合物である、実施形態 8 5 W に記載の医薬組成物。

【 0 5 1 3 】

50

実施形態 87W. 抗がん剤が、シスプラチンである、実施形態 85W に記載の医薬組成物。

【0514】

実施形態 88W. PCNA 活性に関連する疾患の治療を必要とする患者における、PCNA 活性に関連する疾患の治療方法であって、治療有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

【0515】

実施形態 89W. がんの治療を必要とする患者における、がんの治療方法であって、治療有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を投与することを含む、方法。

10

【0516】

実施形態 90W. 前記がんが、白血病、肺がん、大腸がん、中枢神経系がん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、前立腺がん、または乳がんである、実施形態 89W に記載の方法。

【0517】

実施形態 91W. 前記がんが、非小細胞肺がんである、実施形態 89W に記載の方法。

【0518】

実施形態 92W. 前記がんが、トリプルネガティブ乳がんである、実施形態 89W に記載の方法。

【0519】

実施形態 93W. 前記がんが、中枢神経系がんである、実施形態 89W に記載の方法。

20

【0520】

実施形態 94W. 前記がんが、脳のがんである、実施形態 89W に記載の方法。

【0521】

実施形態 95W. 前記がんが、神経芽腫である、実施形態 89W に記載の方法。

【0522】

実施形態 96W. PCNA 活性の阻害方法であって、PCNA を有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、方法。

【0523】

実施形態 97W. 前記接触させることが、配列番号 2 のタンパク質を有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、実施形態 96W に記載の方法。

30

【0524】

実施形態 98W. 前記接触させることが、配列番号 3 のタンパク質を有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、実施形態 96W に記載の方法。

【0525】

実施形態 99W. 前記接触させることが、配列番号 4 のタンパク質を有効量の実施形態 1W ~ 83W の 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容可能な塩に接触させることを含む、実施形態 96W に記載の方法。

40

【0526】

F. 実施例

あらゆる種類のがんに対する抗がん治療を開発するための課題は常に、正常組織を傷つけずにがん細胞を選択的に破壊する能力であった。最も初期の化学療法剤または放射線治療剤は、DNA 構造または紡錘体を標的にする。これらの薬物は、がん細胞を効率的に殺傷するが、重大な副作用を引き起こす。NB などの小児がんの治療の場合には、これらの薬物は、二次悪性腫瘍も生じ得る [4]。Gleevec [29] の先駆的かつ成功した例に続いて、特定の発がん性シグナリング成分を標的にするいくつかの治療剤が、過去 15 年にわたって臨床に到達した [30 - 35]。これらの標的治療は一般的に、初期の化学療法剤よりもそれほど深刻な副作用を引き起こさないが、個々のがん遺伝子を標的にす

50

る薬物は、標的遺伝子の突然変異によるがん細胞、標的の発現の変化、または別の生存経路の活性化による耐性 [3 6 - 3 8] の発症に屈することが多い。がんの適応と不均一な性質に固有のこれらの種類の薬物耐性を未然に防ぐ 1 つの方法は、ハブタンパク質 (単一経路だけの代わりに複数経路 (例えば、シグナリング経路) に影響を与えるタンパク質) を標的にすることである。ハブタンパク質は、非悪性細胞において容認できない副作用を引き起こさずに全てのがん細胞の増殖及び生存に必要な DNA 複製 / 修復装置 (これらに限定されないが) などの広範な細胞機構の活性に影響を与える。不可欠なハブタンパク質及び細胞機構のがん特異的な特徴の同定は有利な場合がある。

【 0 5 2 7 】

例えば、進化的に保存されたタンパク質として全ての真核細胞で見られる増殖性細胞核抗原 (P C N A) は、K i 6 7 と一緒に腫瘍進行マーカー [7 - 9] として広く使用され、DNA 合成及び修復の調節に重要な役割を果たし、ならびにがん細胞の増殖及び生存 [1 0] に役割を果たすことが同定されている。従って、P C N A は、広域スペクトル抗がん剤を開発するための魅力的な分子標的を表す [1 1] 。P C N A 中の主要な相互作用部位は、アミノ酸 M 1 2 1 ~ Y 1 3 3 (配列番号 3) にまたがるドメイン間接続ループである [1 2] 。このループは、p 2 1 (C D K N 1 A) [1 3] 、DNA ポリメラーゼ (P o l) [1 4] 、及びフラップエンドヌクレアーゼ 1 (F E N 1) [1 5] を含む、多くの P I P ボックスタンパク質によって認識される。2 D - P A G E を用いて、正常な細胞及び組織が、塩基性等電点を有する P C N A (n m P C N A と呼ばれる) のアイソフォームを発現することを以前に報告した [1 6] 。これに対して、がん細胞は、非悪性細胞中で大幅に発現されない P C N A の塩基性アイソフォームと、はるかに高いレベルの固有の酸性アイソフォーム (c a P C N A) の両方を発現する [1 6] 。2 つのアイソフォームの等電点の違いは、P C N A ポリペプチドを翻訳後修飾するための悪性細胞の変化から生じ [1 7] 、m R N A スプライス変異体、または P C N A 遺伝子内の突然変異によるものではない。c a P C N A 特異的抗原部位を、P C N A の連結ドメイン内に小さな 8 つのアミノ酸ペプチド領域 (L 1 2 6 - Y 1 3 3 (配列番号 4)) を含むようにマッピングした [1 6] 。興味深いことに、L 1 2 6 - Y 1 3 3 領域は、腫瘍細胞中のこの領域に特異的なポリクローナル及びモノクローナル抗体の両方による免疫組織化学染色だけがアクセス可能になる [1 6] 。これは、この領域が構造変化し、腫瘍細胞中のタンパク質 - タンパク質相互作用に対してよりアクセス可能になり、c a P C N A アイソフォームを優位に発現することを示唆している。P C N A 相互作用を遮断するためにこの 8 つのアミノ酸配列を保持する細胞透過性ペプチドを用いて、NB 細胞を選択的に殺傷した [1 8] 。c a P C N A の腫瘍関連発現パターンと一致して [1 6] 、ペプチドは、ヒト神経堤幹細胞を含む非悪性細胞に重大な毒性を引き起こさない [1 8] 。

【 0 5 2 8 】

要するに、この侵襲性がんの治療成果を改善するための新しい治療に対する重大な医療上の必要が存在する。加えて、P C N A などの新しい分子標的はまた、がん治療用の治療標的としての使用を決定するために、さらに評価される必要がある。

【 0 5 2 9 】

c a P C N A の L 1 2 6 - Y 1 3 3 領域における構造及びアクセシビリティの変化は、c a P C N A を特異的に標的にすることで、がん細胞に選択的に毒性である小分子を開発するための構造的基盤を提供する。これらの生物学的及び構造的洞察を創薬に転換するために、P C N A 中の残基 L 1 2 6 及び Y 1 3 3 によって輪郭が描かれた結合ポケットを標的にする化合物の仮想スクリーンを行った。本明細書で報告されるのは、低マイクロモル濃度で NB 細胞を選択的に殺傷する小分子化合物の同定、ならびに効力及び処置ウィンドウが前化合物を上回って大幅に改善された A O H 1 1 6 0 の開発である。機構的に、A O H 1 1 6 0 は、P C N A と結合するための公知の P C N A リガンドである T 3 と競合する [1 9] 。A O H 1 1 6 0 は、DNA 複製と干渉し、相同組換え (H R) 媒介性 DNA 修復を遮断し、細胞周期停止、未修復の DNA 損傷の蓄積、及びシスプラチン処置に対する感度向上をもたらす。治療上、A O H 1 1 6 0 は、動物に経口投与可能であり、マウスの

有意な体重減少を引き起こさずに腫瘍増殖を抑制する。要するに、我々の研究により、広範な細胞プロセスの中心に位置し、かつ、許容できない毒性を引き起こさずに全てのがん細胞の増殖及び生存に不可欠であるPCNAを標的にする実現可能性が実証された。AOH1160の好ましい薬理学的及び治療的特性は、NBを治療するための新規の治療剤としての本化合物の可能性を実証している。

【0530】

実施例1．コンピューターモデリングによるPCNA阻害剤の同定

仮想スクリーンは、RCSEタンパク質データベースから入手可能であり、PCNAのL126～Y133間の残基によって輪郭が描かれたPCNA中の結合ポケットに焦点を当てているPCNA/FEN1複合体の公知の結晶構造に基づいている(図1Dを参照)。Albany Molecular Research Institute (AMRI, Albany, NY)で入手可能な化学データベースをスクリーニングした。データベースは、少なくとも2mg量でAMRIから直接入手可能な300,000個の化学化合物、及び外部ベンダーから入手可能な6,500,000個を超える追加の化合物を含有する。データベース中の3,000,000個を超える薬物類似化合物について、多重立体配座を予め計算し、MOEソフトウェア(Chemical Computing Group, Montreal, Canada, MOE v2008.05)におけるツールを用いた部分構造及びファーマコフォア検索の組み合わせを行った。最初の仮想スクリーンにより、8,000個を超えるヒットが得られた。これらのヒットを、コンピュータープログラム、Glide(Schrodinger, LLC, New York, NY, Impact v50207)[20]を用いた分子ドッキング研究によってさらに分析し、取得及び実験的試験のために57個の化合物を選択した。

【0531】

化合物最適化のためのコンピューターモデルの開発。化合物最適化のためのコンピューターモデルは、All-Around-Docking(AAD)方法論により最初に構築した。これにより、Schrodinger Glideを利用することによって、最低のドッキングスコアを有する結合部位に対する標的タンパク質の表面全体を小分子は検索することができる[20]。50nsメタダイナミクスシミュレーションによってモデルをさらに改良し、NAMDソフトウェアによって最初のドッキングポーズを最小化した[21]。

【0532】

実施例2．プラスミド及び細胞株

American Type Culture Collection(Rockville, MD)から得られたヒトNB細胞株、SK-N-DZ、SK-N-BE(2)c、SK-N-AS、及びLAN-5を、37℃で5%CO₂の存在下で、10%ウシ胎児血清(FBS)、100ユニット/mlペニシリン、及び100µg/mlストレプトマイシンを有するDMEM中で培養した。健康なドナー由来のヒトPBMCは、Sanguine BioSciences(Valencia, CA)から購入し、37℃で5%CO₂の存在下で、10%FBS、100ユニット/mlペニシリン、100µg/mlストレプトマイシン、及び10ng/ml IL-2を有するRPMI1640中で増殖させた。ヒト胚性前駆細胞株7SM0032をMillipore(Billerica, MA)から取得し、同じ会社から購入したhEPM-1メディアキット中で増殖させた。プラスミドpCBASceは、レアカットI-SceIメガヌクレアーゼを発現する[22]。U2OS由来の細胞株、DR-GFP、及びEJ5-GFPは、各々、HR及び末端結合(EJ)によってそれぞれ媒介されたDSB修復に対して安定的にトランスフェクトされたレポーター遺伝子含有する[23]。これらの細胞株を、37℃で5%CO₂の存在下で、10%FBSを有するDMEM培地中で培養した。

【0533】

実施例3．細胞増殖及びターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ媒介性dUTPニック末端標識(TUNEL)アッセイ

細胞増殖における化合物の効果を測定するため、細胞を96ウェルプレート中で $3 \times 10^4 / \text{ml}$ で播種した。付着後、細胞を様々な濃度のAOH1160で72時間処理した。細胞増殖は、製造者の指示に従って、Cell Titor - Gloアッセイ (Promega、Madison、WI) によって測定した。アポトーシスを測定するため、細胞をチャンバースライド上で $1 \times 10^5 / \text{ml}$ で播種した。付着後、細胞を500nM AOH1160で24時間処理した。細胞を固定し、インサイチュ細胞死検出キットであるTMRレッド (Roche Diagnostics、Indianapolis、IN) を用いて、TUNELアッセイによって分析した。

【0534】

実施例4．細胞周期分析

10

細胞を6ウェルプレート中で $1 \times 10^5 / \text{ml}$ で播種した。一晚付着後、細胞をAOH1160の有無にかかわらず6時間または24時間処理した。60%エタノールで固定し、ヨウ化プロピジウム (PI) で染色した後、細胞をフローサイトメトリーによって分析し、細胞のPI蛍光強度を決定した。フローサイトメトリーデータをFlowJoプログラムによって分析し、様々な細胞集団をモデリングした。

【0535】

実施例5．DSB修復アッセイ

DR - GFP及びEJ5 - GFP細胞株を12ウェルプレート中で 2.5×10^4 細胞/ cm^2 で播種した。一晚付着後、細胞を、リボフェクタミン2000 (Invitrogen) によってI - Sce Iを発現するpCBASceプラスミドでトランスフェクトした。3時間インキュベーション後、トランスフェクション複合体を含有する培地を吸引し、AOH1160を含有する新鮮な培地と置き換えた。それぞれの細胞株における機能性GFP遺伝子の修復によって示されるHR及びEJ媒介性DSB修復を、トランスフェクションの3日後にフローサイトメトリーによってGFP陽性細胞の相対的存在量を測定することによって定量化した。

20

【0536】

実施例6．飽和移動差 (STD) 核磁気共鳴 (NMR)

組換えヒトPCNAを精製し、 D_2O ベースのリン酸緩衝生理食塩水 (PBS)、pH 7.2に交換した。Sigma (Saint Louis、MO) から購入したT3と、インハウスで合成されたAOH1160をD6 - DMSO中に溶解し、-20℃の冷凍庫で保管した。T3及び/またはAOH1160を有する $1 \mu\text{M}$ PCNA、 $20 \mu\text{M}$ 重水素化DTT、0.02% NaN_3 、及び2% D6 - DMSOの存在下で、STD NMR実験を実施した。PCNAを有さない同じ条件下で参照スペクトルを取得した。 $5 \mu\text{M}$ DSSを内部参照として使用し、溶液中の報告されたリガンド濃度を決定した。 5 mm 三重共鳴極低温プローブを備えた600MHz Bruker Avance上で、25℃で全てのNMR実験を実施した。STD (飽和移動差) NMRスペクトルは、2560 ~ 32000の範囲の過渡、スペクトル幅8012Hz、24kデータポイントで取得した。リサイクル遅延は、2.8秒であった。選択飽和は、86Hzの電界強度で50ガウス形状パルスからなり、各パルスの持続時間は、50msであり、パルス間の遅延は、500 μs である。タンパク質シグナルを抑制するために使用したスピンロックフィルターは、5kHzの電界強度で60msに最適化した。タンパク質飽和の周波数は、0.9ppmに最適化され；リガンドシグナルは、この周波数で使用された選択飽和条件を妨害しなかった。参照スペクトルを-30ppmの飽和照射で取得した。潜在的なアーチファクトを排除するため、飽和及び参照実験をインターリーブ方式で取得し、終了した実験を2つの1Dデータに分離し、分析した。Bruker Topspinソフトウェアでピーク統合を実施した。式 $(I_{\text{Ref}} - I_{\text{STD}}) / I_{\text{Ref}}$ を用いてSTD効果を説明した。ここで、 I_{Ref} は、参照実験からのピーク強度であり、 I_{STD} は、オン共鳴飽和実験からのピーク強度である。

30

40

【0537】

実施例7．ヒト甲状腺ホルモン受容体ベータ (TR β) レポーターアッセイ

50

ヒトTR を構成的に発現し、かつ、TR 応答性プロモーターに機能的に連結したルシフェラーゼレポーター遺伝子を含むレポーター細胞は、Indigo Biosciences (State College, PA) から購入した。細胞を様々な濃度のT3またはAOH1160で24時間処理した。TR 活性における各化合物の効果は、製造者の指示に従って、ルシフェラーゼレポーター遺伝子発現を測定することによって調べた。

【0538】

実施例8．クローン原性アッセイ

300個のヒトSK-N-DZ NB細胞を60mm組織培養皿上に播種した。一晩培養後、500nMのAOH1160の存在下または不在下で18時間、細胞を様々な濃度のシスプラチンの有無にかかわらず処理した。細胞を成長培地で2回洗浄し、新鮮な培地中で3週間培養し、細胞を生存させて、コロニーを形成した。実験を通じて培地を3日ごとに変えた。各処理条件下で形成したコロニーを0.5%クリスタルバイオレットで染色した後、計数した。

【0539】

実施例9．ウエスタンブロット

細胞をプレート上のレムリ試料緩衝液中に溶解させた。全細胞抽出物を超音波処理し、溶解物中のタンパク質を4~12% SDSポリアクリルアミドゲルを用いて分解し、分解したタンパク質をニトロセルロース膜上にブロットした。H2A.X、切断カスパーゼ-3、完全長カスパーゼ-3、または切断カスパーゼ-9に特異的な抗体は、Cell Signaling Technology (Danvers, MA) から購入した。抗H2A.X抗体は、Milliporeから購入した。5%脱脂粉乳で膜をブロックし、ブロッキング緩衝液中に溶解させたこれらの抗体の各々で個々にインキュベートした。ペルオキシダーゼ結合二次抗体によるインキュベーション後、Thermo Fisher Scientific (Waltham, MA) から購入したECLキットを用いて、対象のタンパク質を検出した。

【0540】

実施例10．インビボ腫瘍モデル

生きた動物を伴う全ての実験は、アメリカ国立衛生研究所の実験動物の管理と使用に関するガイドラインにおける推奨に厳密に従って実施した。プロトコル(#11034)は、シティ・オブ・ホープの動物実験委員会によって審査され、承認された。6~8週齢のヌードマウスは、Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) から購入した。SK-N-BE(2)c細胞を採取し、PBS中で2回洗浄した。細胞をMatrigel (BD Biosciences) 中で 5×10^7 / ml 中で懸濁させた。0.1mlの懸濁細胞を、40匹のヌードマウスの各々の右脇腹に皮下注入した。5mg/ml AOH1160の投与溶液は、1%カルボキシメチルセルロース及び0.5%Tween80の投与ビヒクル中に適量のAOH1160を溶解させることによって調製した。マウスを2つの群に無作為化し、各群で20匹のマウスにした。腫瘍細胞注入の1日後から始まって実験全体を通じて、マウスは、強制投与によって30mg/kgのAOH1160またはビヒクルで1日2回処理した。副作用のあらゆる兆候について、マウスを週2回監視した。動物の体重は、化合物毒性の指標として測定した。実験の最後に、腫瘍を摘出マウスから単離し、それらの質量を測定した。

【0541】

実施例11．化合物の同定及び特徴付け

PCNA及びFEN1界面を標的にする小分子化合物を同定するため、RCSBタンパク質データベースから入手可能なPCNA/FEN1複合体の公知の結晶構造で開始した。cPCNAを特異的に標的にする新規の小分子を同定する尤度を改善するため、仮想スクリーンを、残基L126及びY133によって輪郭が描かれたPCNA中の結合ポケットに焦点を合せて、AMRIで入手可能な6,800,000個を超える化学構造からなるデータベースをスクリーニングした。仮想スクリーンによって同定された一連の57

10

20

30

40

50

個の化合物を取得し、細胞生存率アッセイでさらに試験した。化合物(AOH39)は、その抗がん活性及び選択性によるさらなる開発のために選択された。化合物は、1.3~2.8 μM の範囲の IC_{50} で複数のNB細胞株への毒性がある。ヒト末梢血単核球細胞(PBMC)及びヒト神経堤幹細胞(7SM0032)(IC_{50} は、これらの細胞でそれぞれ、15.4 μM 及び約100 μM)を含む非悪性細胞への毒性は、はるかに少なく、これは、本化合物がNBがん細胞の増殖を選択的に阻害することを示している。

【0542】

化合物の抗腫瘍活性についての推定機序を調査するため、細胞周期分析を行い、化合物処理がS期及びG2期で細胞周期停止を引き起こすことが分かった。これは、DNA複製及び修復の干渉を示唆している。処理の早ければ24時間後に、細胞は、サブG1細胞集団の上昇によって示されるように、アポトーシスを介して死んでいく。処理によるS停止及びG2停止は、細胞内H2A.Xレベルの増強と一致しており、二本鎖DNA切断(DSB)の蓄積を示唆している。DSBの蓄積は、時間内に解決されない場合、細胞に致命的である。細胞は、G1期におけるEJ媒介性DNA修復経路、ならびにS期及びG2期中のHR媒介性経路を主に通じて、二本鎖DNA切断に対処する[24、25]。レポーター細胞株は、これらのDNA修復経路の各々を監視することが確認されている[23]。これらの細胞株の各々は、エンドヌクレアーゼI-SceIの認識部位(複数可)の挿入によって妨げられたGFPレポーターカセットを含有する。外因性I-SceIの導入は、レポーター内にDSB(複数可)を生成する。各レポーターは、特定経路によるI-SceI誘導DSB(複数可)の修復が、GFPカセットの修復:DR-GFPに対するHR、及びEJ5-GFPに対するEJをもたらし得るように設計されている。従って、フローサイトメトリーによって決定されたGFP陽性細胞の相対的存在量は、これらのレポーター細胞株におけるそれぞれのDSB修復経路の効率を反映する。これらの特徴付けられたレポーター細胞株を用いて、いずれの統計的に有意な効果をEJに与えることなく、処置がHR媒介性DNA修復を阻害したことが観察された。まとめると、これらの結果は、化合物が、DNA合成及びHR媒介性DNA修復と干渉し、DNA損傷の蓄積、ならびにS及びG2細胞周期停止を引き起こすことが示唆される。

【0543】

実施例12. AOH1160は、従来の化合物を上回って驚くほど改善する。

その好適な選択性を保存しながら化合物の抗腫瘍効力を改善するため、一連の化合物を合成し、試験した。1つの化合物(AOH1160)(図1A)は、NB細胞の殺傷において従来の化合物よりもかなり強力であり、 IC_{50} は、0.18 μM ~0.22 μM の範囲である(図1B)。さらに、AOH1160は、AOH39よりも非悪性PBMC及び7SM0032細胞への毒性が低い。効力及び選択性の組み合わせ改善は、処置ウィンドウにおける大幅な改善をもたらす(図1B)。AOH1160は、ヒト初代乳腺上皮及び小気道上皮細胞を含む広範囲の非悪性細胞で試験し、最大10 μM の濃度で、これらの細胞における重大な毒性は見られなかった。AOH1160は、T3及びT2AA(両方とも有意な甲状腺ホルモン(TR)活性を有する公知のPCNAリガンドである)と特定の部分構造の類似性を共有するが[19]、AOH1160は、TRレポーターアッセイにおいて任意の甲状腺ホルモン活性を示さなかった(図1C)。

【0544】

さらに、AOH1160に関連する多くの類似体を、抗がん活性について多くの神経芽腫細胞株でスクリーニングした(表2)。神経芽腫のほかに追加のがん細胞株において、AOH1160の抗がん活性についてスクリーニングした(表3)。

【0545】

AOH1160のPCNAへの結合における構造的な洞察をさらに得るために、All-Around-Docking(AAD)方法論[20]に基づいたインハウスコンピュータープログラムを使用して、AOH1160の最良の結合部位、及び結合ポーズをモデリングした。L126及びY133によって輪郭が描かれた結合ポケットに焦点を合わせた仮想スクリーン戦略とは異なり、AADアプローチにより、最低のドッキングスコア

10

20

30

40

50

を有する結合部位に対する標的タンパク質の表面全体を小分子が検索することができる。A A Dドッキング方法は、T 3（公知のP C N A阻害剤[1 9]）のP C N Aへの結合をモデリングすることによって確認した。プログラムにより予測されたT 3モデルポーズは、T 3 / P C N A複合体（P D B : 3 v k x）の結晶学的研究によって示されるものから0 . 4 7 だけの平均二乗偏差（R M S D）であり、計算が結晶結果とよく適合することを示している。このプログラムを用いて、A O H 1 1 6 0が、T 3が結合するP C N A上のものと同じ結合ポケットに結合することが分かった（図1 D）。P C N Aに対するA O H 1 1 6 0及びA O H 3 9の結合親和性が、それぞれ、- 5 . 5 4 k c a l / m o l及び- 4 . 6 2 k c a l / m o lであることもモデルにより示され、P C N Aに対するA O H 1 1 6 0の結合親和性が、A O H 3 9のものよりも約5倍に増強されたことを示している。P C N A結合親和性の算出された差分は、細胞生存率アッセイで観察された化合物効力の6 ~ 7倍の増加とよく一致している（図1 B）。

【 0 5 4 6 】

A O H 1 1 6 0がP C N Aへの結合でT 3と競合するかどうかを確認するため、両方化合物のP C N Aとの相互作用は、飽和移動差（S T D）N M R実験によって分析した[2 6]。S T D N M Rは、小さいリガンドのN M Rシグナルの得られた抑制を観察することによって、大きなタンパク質への小さいリガンドの結合を検出するための技術である。T 3のS T D N M R実験により、P C N AへのT 3の結合が、プロトンa及びbよりもプロトンd、e、及びfでより劇的なシグナル低下をもたらすことが判明した（図1 E、スペクトル1及び2）。これは、T 3のプロトンd、e及びfを含有する芳香環が、T 3の残りよりP C N Aとより密接な接触を形成することを示している。この構造的なポーズは、P C N Aと複合したT 3（P D B : 3 V K X）の結晶構造と一致している。A O H 1 1 6 0は、A O H 1 1 6 0の不在下よりもA O H 1 1 6 0の存在下でプロトンd、e、及びfシグナルの低下が低いことで示されるように、T 3のS T Dを有意に減少させた（図1 E、スペクトル4及び2）。これは、A O H 1 1 6 0が、P C N Aと結合するためのT 3と競合することを示している。3 . 2 μ M A O H 1 1 6 0が2 9 μ M T 3と効果的に競合する能力は、A O H 1 1 6 0が細胞生存率アッセイにおいてT 3よりもはるかに強力な化合物であるという事実と一致している（[1 9]及び図1 B）。

【 0 5 4 7 】

実施例1 3 . A O H 1 1 6 0は、細胞周期停止、D N A損傷の蓄積、及びサブマイクロモル濃度でのアポトーシスを誘発する。

A O H 1 1 6 0は、N B細胞におけるサブG 1集団（図2 A）及びT U N E L陽性（図2 B）の増加によって示されるように、細胞周期停止を引き起こし（図2 A）、H 2 A . Xレベル及びアポトーシスを増加させた（図2 B）。N B細胞のアポトーシスの増加は、カスパーゼ - 3及びカスパーゼ - 9の活性化と一致しており、A O H 1 1 6 0誘発アポトーシスにおけるこれら2つのカスパーゼの関与を示唆している。細胞生存率アッセイにおける非悪性細胞への毒性の欠如と一致して、A O H 1 1 6 0は、7 S M 0 0 3 2細胞の細胞周期プロファイルを有意に変化させない（図2 A）。A O H 1 1 6 0は、細胞内H 2 A . Xレベルを増加させず（図2 B）、または7 S M 0 0 3 2細胞のアポトーシスを引き起こさない（図2 C及び2 D）。

【 0 5 4 8 】

実施例1 4 . A O H 1 1 6 0は、H R媒介性D S B修復を阻害し、N B細胞をシスプラチンに感作させる。

A O H 1 1 6 0は、D R - G F P中のD N A修復を遮断するが、E J 5 - G F P細胞中のD N A修復を遮断せず、これは、H R媒介性D N A修復を選択的に阻害することを示している（図3 A及び3 B）。H R媒介性D N A修復は、シスプラチンなどの化学療法薬によって引き起こされる架橋D N Aの修復に重要な役割を果たす[2 7、2 8]。クローン原性アッセイを行って、A O H 1 1 6 0がシスプラチンに対するN B細胞の感度を増加させるかどうかを調査した。S K - N - D Z細胞は、5 0 0 n MのA O H 1 1 6 0の存在下または不在下で1 8時間、様々な濃度のシスプラチンの有無にかかわらず処理した。細胞

10

20

30

40

50

を洗浄し、いずれかの薬剤の不在下で新鮮な培地中で3週間培養し、コロニー形成させた。図5に示すように、SK-N-DZ細胞は、AOH1160の不在下よりもその存在下でシスプラチン処置により敏感になり、これは、NB患者の治療においてAOH1160を従来の化学療法薬と組み合わせる可能性を実証している。

【0549】

実施例15．AOH1160は、動物中の腫瘍増殖を阻害する。

AOH1160の効力及び好ましい治療特性を与えることで、SK-N-BE2(c)細胞に由来する異種移植腫瘍を有するヌードマウスでその効力を試験した。AOH1160を強制経口投与によって30mg/kgで1日2回(BID)マウスに投与し、化合物は、ビヒクルのみを与えた対照群と比較して、腫瘍負荷(図6A及び6B)を大幅に減少させた。動物の体重減少は、毒性の指標として実験全体で監視した。AOH1160は、非担がん対照マウスを含む実験動物において、任意の死または有意な体重減少を引き起こさなかった(図6A及び6B)。AOH1160のこれらのインビボ特性により、NBの治療における本化合物の治療的可能性が証明される。

【表2】

表2．動物におけるAOH1160の薬物動態(PK)

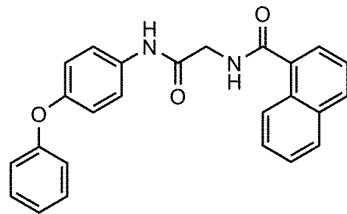
ラット 経口(投与: 20mg/kg)					
投与	T _{1/2} (時間)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (時間)	AUC _(0-inf) (ng/mL*時間)	F(%)
1日1回	3.8±31	50±31	3.3±2.3	383±110	ND
1日2回	4.3±1.7	73±23	6.0±0.0	429±195	ND

【0550】

実施例16．SARを決定するためのさらなる類似体

ベンゼン環上のN置換などの特定の類似体が考えられる。例えば、ベンゼン環上のオルト-N置換は、ナフタレン上のオルト-Nと一緒にいる。考えられるさらなる類似体は、4-酸素-プリジン位を伴い；パラ位は、ベンゼン環Aにより柔軟性を与え得る。以下の式：

【化78】



を有する、AOH1160のフェニル環Aをオルト位からパラ位に移動することは興味深い。

【0551】

図7で観察されるように、9つの主要ながん型を表す60個のがん細胞株からなる、NCI-60パネルの増殖に対するAOH1160の効果を5回投与試験で試験した。細胞株ごとに決定されたLog IC₅₀値を示す。細胞株のこのパネルの中央値IC₅₀は、約320nMまたは3.2×10⁻⁷Mである(このLog値は、グラフ上で-6.5に対応する)。

【0552】

AOH1160は、野生型Balb/cマウスから回収した血漿中に分解させた(図8A~8Bを参照)。AOH1160代謝物質の液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)分析により、化合物は、左パネルに示すように、アミド切断により分解したことが分かった。このアミド切断は、齧歯類で高度に発現されるが、高等哺乳動物種の血液で

有意に発現されないカルボキシルエステラーゼ、E S - 1 により触媒された。A O H 1 1 6 0 は、イヌ、サル、及びヒトの血漿、ならびに E S - 1 欠損マウス (E s 1 e / S C I D) の血漿中で安定である。E s 1 e / S C I D マウスにおける A O H 1 1 6 0 の安定性は、E S - 1 が A O H 1 1 6 0 の迅速な分解に関与したことを証明しただけでなく、A O H 1 1 6 0 の薬理的試験のためのヒトの酵素的環境を模倣するマウスモデルも同定された。

【 0 5 5 3 】

薬物動態試験は、どのくらいの薬物 / 化合物を動物が実際に受けるかを判断するために重要である。本試験では、化合物を、E s 1 e / S C I D マウスに、新たに設計された製剤で 2 0 m g / k g にて経口で与えた。投与後 6 つの時点で血漿を回収した。A O H 1 1 6 0 の血漿濃度は、図 9 で観察されるように、M S によって決定した。

10

【 0 5 5 4 】

トリプルネガティブ乳がん細胞株 (M D A - M B - 4 3 6) に由来する異種移植腫瘍の増殖の阻害である。異種移植腫瘍を有するマウスには、試験を通じて、ビヒクルのみまたは 4 0 m g / k g の A O H 1 1 6 0 を与えた。試験過程における腫瘍体積 (図 1 0 A) 及びマウス体重 (図 1 0 B) を示す。本試験で使用した E s 1 e / S C I D マウスは、1 日 1 回、ビヒクルのみ (菱形) または 4 0 m g / k g の A O H 1 1 6 0 (四角) で処理した。A O H 1 1 6 0 は、腫瘍増殖を阻害したが、有意な体重減少を引き起こさなかった。

【 0 5 5 5 】

肝臓は、薬物代謝に関与する主要な臓器である。肝臓ミクロソームアッセイにおいて、A O H 1 1 6 0 の安定性を試験した (図 1 1)。代謝物質を分析することによって、A O H 1 1 6 0 代謝に関与する主要な経路を決定した。A O H 1 1 6 0 は、ヒト肝臓ミクロソームによって、N A D P H 依存的にモノ - 及びジ - ヒドロキシル化を介して主に代謝された。

20

【 0 5 5 6 】

化合物 (A O H 1 1 6 0) を担腫瘍マウスに週 1 回与えた。本試験で使用した脳のがん細胞は、ルシフェラーゼを含有する。腫瘍増殖を測定するために、ルシフェリンを各マウスに注入した。生きたマウスにおける腫瘍の相対増殖は、C C D カメラによる発光シグナルを測定することによって決定した。化合物は、脳腫瘍増殖を阻害した。

【 0 5 5 7 】

A O H 1 1 6 0 は肝臓中でヒドロキシル化を介して主に代謝されることが分かっているため、いくつかの A O H 1 1 6 0 類似体を合成した。そのうちのいくつかは、ヒドロキシル化 A O H 1 1 6 0 を模倣している。これらの類似体は、ヒドロキシル基が肝臓中の A O H 1 1 6 0 で結合している場所の同定に役立つ基準として使用されている。興味深いことに、これまでに試験されているほとんどのヒドロキシル化 A O H 1 1 6 0 類似体は、A O H 1 1 6 0 と同様の抗がん活性を有した。o - メチル基が A O H 1 1 6 0 に結合したいくつかの A O H 1 1 6 0 類似体も合成した。1 つのそのような類似体である A O H 1 9 9 6 (あるいは、P C N A 7 と呼ばれる、図 1 3 E) は、肝臓ミクロソームアッセイにおいて安定であることが分かった。

30

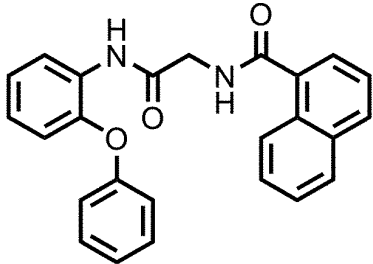
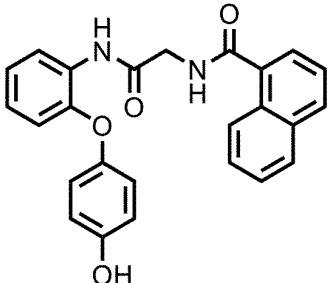
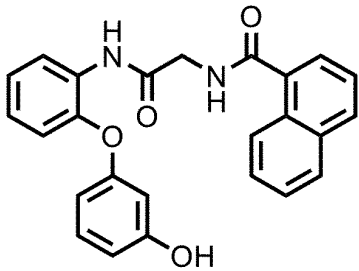
【 0 5 5 8 】

A O H 1 1 6 0 のように、A O H 1 9 9 6 は、マイクロモル濃度以下で神経芽腫 (図 1 4 A) 及び小細胞肺がん細胞 (図 1 4 B) を選択的に殺傷する。この化合物は、神経堤幹細胞 (7 S M 0 0 3 2)、ヒト小気道上皮細胞 (h S A E C)、及び P B M C を含む非悪性細胞に最小の毒性を有する。さらに、A O H 1 1 6 0 と同様に、A O H 1 9 9 6 は、神経芽腫細胞 (S H - S Y 5 Y 及び S K - N - B E (2) c) において S / G 2 細胞周期停止を引き起こしたが、正常細胞 (7 S M 0 0 3 2) にほとんど影響を与えなかった。

40

【表 3】

表 3.

化合物ID	構造	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2) c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SMO032
A0H1160		325.5	237.75	107.65	> 20000	> 20000
PCNA1		490	467	156.85	> 20000	ND
PCNA2		485	539	192	> 20000	ND

10

20

30

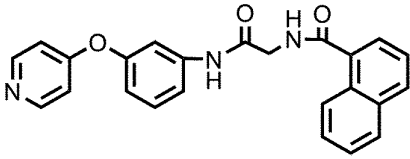
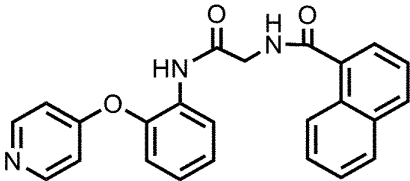
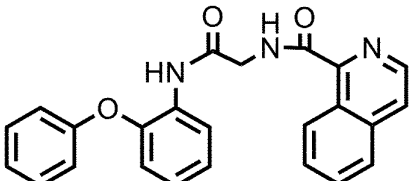
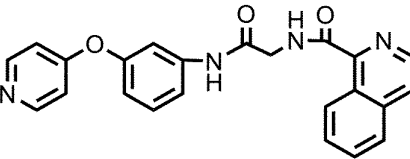
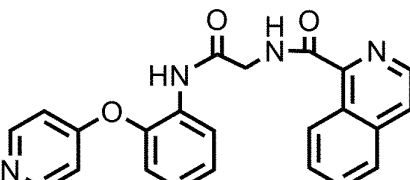
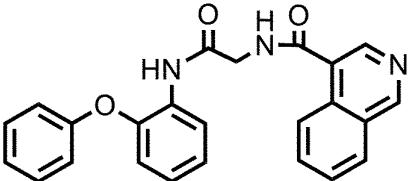
化合物ID	構造	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2) c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0032
PCNA3						
PCNA3A						
PCNA4		500	447.2	185.35	> 20000	ND
PCNA6		234	271	91	> 20000	ND
PCNA7 / AOH1996		236	288	125	> 20000	ND

10

20

30

40

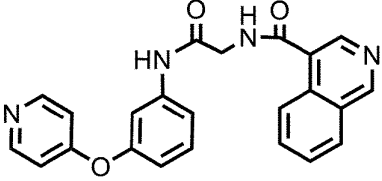
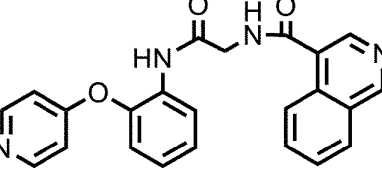
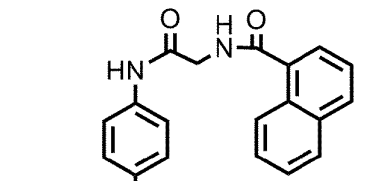
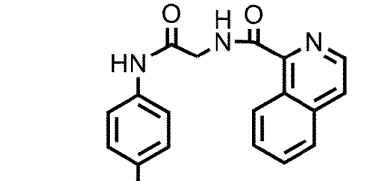
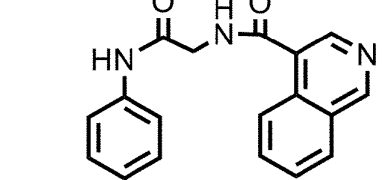
化合物ID	構造	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2) c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0032
#1161	 <p>IC50 = 21.6 μM</p>	ND	ND	21600	ND	ND
#1162	 <p>IC50 > 50 μM</p>	ND	ND	> 50000	ND	ND
#1165	 <p>IC50 = 35 μM</p>	ND	ND	35000	ND	ND
#1166	 <p>IC50 = 34 μM</p>	ND	ND	> 30000	ND	ND
#1167	 <p>IC50 = 4.2 μM</p>	ND	ND	ND	ND	ND
#1175	 <p>IC50 > 30 μM</p>	ND	ND	> 30000	ND	ND

10

20

30

40

化合物ID	構造	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0032
#1176		ND	ND	> 30000	ND	ND
#1177	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	ND	ND	ND
#1178	 IC50 =1.10 μ M	ND	ND	1100	ND	ND
A0H1179	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	> 30000	ND	ND
A0H1180	 IC50 > 30 μ M	ND	ND	> 30000	ND	ND

ND = 未決定

【表 4】

表 4.

	AOH 1 1 6 0 IC ₅₀ (nM)	がん型
HOP-62	ND	非小細胞性肺
EKVX	ND	非小細胞性肺
SK-MEL-28	ND	黒色腫
HCT-116	102	大腸
NCI-H23	194	非小細胞性肺
DU-145	200	前立腺
NCI-H322M	157	非小細胞性肺
HCT-15	133	大腸
OVCAR-8	204	卵巣
A549	173	非小細胞性肺
HL-60	128	白血病

ND = 未決定

【 0 5 5 9 】

表 5 . N C I - 6 0 パネル試験。がん細胞株の N C I - 6 0 パネルにおいて示された化合物の G I ₅₀ である。9 つの主要ながん型を表す 6 0 個のがん細胞株からなる、N C I - 6 0 パネルの増殖に対する示された化合物の効果を 5 回投与試験で試験した。細胞株ごとに決定された G I ₅₀ (5 0 % の増殖阻害が得られる薬物濃度) 値 (M) を示す。

10

20

【表 5】

細胞株	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
CCRF-CEM	3.47E-07	9.33E-07	4.17E-06	9.12E-07	3.63E-07
HL-60(TB)	2.69E-07	7.08E-07	1.32E-06	6.17E-07	8.13E-08
K-562	7.08E-08	5.01E-07	1.05E-06	1.45E-07	1.29E-07
MOLT-4	3.47E-07	1.20E-06	4.90E-06	9.55E-07	6.61E-07
RPMI-8226	3.16E-07	9.77E-07	8.13E-06	1.12E-06	9.55E-07
SR	8.32E-08	4.57E-07	1.05E-06	1.66E-07	1.15E-07
A549/ATCC	4.57E-07	1.48E-06	9.55E-06	1.26E-06	3.16E-07
EKVX	7.76E-07	1.17E-06	8.91E-06	1.38E-06	1.29E-06
HOP-62	3.55E-07	1.35E-06	8.13E-06	7.24E-07	3.02E-07
HOP-92	2.24E-06	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.04E-07
NCI-H226	2.19E-06	4.79E-06	2.51E-05	4.27E-06	2.51E-06
NCI-H23	6.61E-07	2.14E-06	1.58E-05	1.29E-06	7.41E-07
NCI-H322M	6.31E-07	1.15E-06	1.07E-05	1.23E-06	1.29E-06
NCI-H460	3.31E-07	9.77E-07	5.75E-06	8.51E-07	2.95E-07
NCI-H522	1.51E-07	8.51E-07	1.62E-06	1.95E-07	1.78E-07
COLO 205	3.09E-07	7.94E-07	1.48E-05	6.46E-07	2.82E-07
HCC-2998	7.08E-07	8.91E-06	2.51E-05	1.41E-06	1.26E-06
HCT-116	3.24E-07	9.77E-07	1.38E-06	6.17E-07	9.55E-08
HCT-15	2.45E-07	9.12E-07	3.16E-06	5.89E-07	1.29E-07
HT29	2.88E-07	1.00E-06	2.14E-05	5.75E-07	1.10E-07
KM12	2.88E-07	9.12E-07	2.19E-06	5.75E-07	1.91E-07
SW-620	2.82E-07	9.12E-07	3.09E-06	6.76E-07	1.66E-07
SF-268	4.37E-07	3.31E-06	2.09E-05	2.04E-06	5.50E-07
SF-295	2.51E-07	6.17E-07	2.19E-06	3.98E-07	1.12E-07
SF-539	2.40E-07	6.92E-07	4.07E-06	5.75E-07	2.24E-07
SNB-19	4.57E-07	1.41E-06	8.71E-06	1.23E-06	6.17E-07
SNB-75	2.29E-07	5.89E-07	3.31E-06		1.29E-07
U251	3.31E-07	1.41E-06	8.32E-06	1.05E-06	2.40E-07
LOX IMVI	3.09E-07	1.74E-06	1.51E-05	1.35E-06	2.69E-07
MALME-3M	1.00E-05		5.89E-06	2.51E-05	1.70E-05

10

20

30

細胞株	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
M14	2.75E-07	6.92E-07	1.55E-06	5.50E-07	1.58E-07
MDA-MB-435	4.27E-08	1.62E-07	7.59E-07	8.32E-08	7.08E-08
SK-MEL-2	2.69E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.29E-06	1.82E-07
SK-MEL-28	8.13E-07	8.51E-07	1.86E-06	3.80E-07	4.37E-06
SK-MEL-5	2.63E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.19E-07
UACC-62	1.78E-07	1.17E-06	1.62E-06	5.62E-07	2.09E-07
IGROV1	9.12E-07	2.34E-06	1.00E-05	1.58E-06	1.05E-06
OVCAR-3	1.91E-07	7.41E-07	1.51E-06	3.89E-07	1.00E-07
OVCAR-4	4.57E-06	2.82E-06	2.51E-05	2.24E-06	7.76E-07
OVCAR-5	5.25E-07	6.31E-06	2.51E-05	2.00E-06	1.12E-06
OVCAR-8	3.16E-07	1.32E-06	1.15E-05	1.15E-06	6.92E-07
NCI/ADR-RES	2.40E-07	1.20E-06	7.94E-06	4.27E-07	2.40E-07
SK-OV-3	3.98E-07	1.58E-06	1.29E-05	1.02E-06	4.90E-07
786-0	4.47E-07	1.05E-06	1.00E-05	1.15E-06	1.82E-07
A498	2.57E-07	1.02E-06	5.13E-06	5.62E-07	1.15E-07
ACHN	8.32E-07	1.86E-06	1.74E-05	1.51E-06	3.98E-07
CAKI-1	3.55E-07				9.12E-07
RXF 393	1.86E-07	5.01E-07	4.17E-06	4.90E-07	1.66E-07
SN12C	5.89E-07	2.19E-06	2.51E-05	2.29E-06	1.45E-06
TK-10	6.17E-07	1.70E-05	2.51E-05	2.14E-06	1.58E-06
UO-31	6.46E-07	1.78E-06	1.66E-05	1.48E-06	1.82E-06
PC-3	3.02E-07	1.32E-06	7.08E-06	1.05E-06	2.82E-07
DU-145	3.24E-07	1.15E-06	9.55E-06	1.02E-06	7.08E-07
MCF7	3.09E-07	8.51E-07	4.47E-06	2.57E-07	1.00E-07
MDA-MB-231/ATCC	9.77E-07	3.16E-06	1.78E-05	2.24E-06	7.76E-07
HS 578T	3.63E-07	1.35E-06	5.75E-06	1.70E-06	3.80E-07
BT-549	4.07E-07	1.62E-06	2.51E-05	1.12E-06	2.95E-07
T-47D	5.37E-07	1.55E-06	9.77E-06	2.51E-06	1.38E-07
MDA-MB-468	3.24E-07	5.50E-07	3.55E-06	4.57E-07	3.31E-07

【 0 5 6 0 】

【表 6】

表 6. がん細胞株に従って分類された表 5 の細胞株を表す。

がん	細胞株
乳がん	BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468, T-47D
中枢神経系 (CNS)がん	SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251
大腸がん	COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620
白血病/骨髄腫	CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562,

	MOLT-4, RPMI-8226, SR
黒色腫	LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62
非小細胞性肺がん	A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522
卵巣がん	IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV-3
前立腺がん	DU-145, PC-3
腎がん	786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31

10

【0561】

参照文献1. Brodeur, G. M., Nat Rev Cancer, 2003. 3(3): p. 203-16. 2. De Bernardi, B., et al., J Clin Oncol, 2009. 27(7): p. 1034-40. 3. Bhatnagar, S. N. and Y. K. Sarin, Indian J Pediatr, 2012. 79(6): p. 787-92. 4. Armstrong, G. T., et al., J Clin Oncol, 2011. 29(22): p. 3056-64. 5. Maris, J. M., et al., Lancet, 2007. 369(9579): p. 2106-20. 6. Park, J. R., A. Eggert, and H. Caron, Hematol Oncol Clin North Am, 2010. 24(1): p. 65-86. 7. Aaltomaa, S., P. Lipponen, and K. Syrjanen, Anticancer Res, 1993. 13(2): p. 533-8. 8. Chu, J. S., C. S. Huang, and K. J. Chang, Cancer Lett, 1998. 131(2): p. 145-52. 9. Tahan, S. R., et al., Cancer, 1993. 71(11): p. 3552-9. 10. Strzalka, W. and A. Ziemienowicz, Ann Bot, 2011. 107(7): p. 1127-40. 11. Stoimenov, I. and T. Helleday, Biochem Soc Trans, 2009. 37(Pt 3): p. 605-13. 12. Krishna, T. S., et al., Cell, 1994. 79(7): p. 1233-43. 13. Waga, S., et al., Nature, 1994. 369(6481): p. 574-8. 14. Ducoux, M., et al., J Biol Chem, 2001. 276(52): p. 49258-66. 15. Warbrick, E., et al., Oncogene, 1997. 14(19): p. 2313-21. 16. Malkas, L. H., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(51): p. 19472-7. 17. Hoelz, D. J., et al., Proteomics, 2006. 6(17): p. 4808-16. 18. Gu, L., et al., PLoS One, 2014. 9(4): p. e94773. 19. Punchihewa, C., et al., J Biol Chem, 2012. 287(17): p. 14289-300. 20. Friesner, R. A., et al., J Med Chem, 2006. 49(21): p. 6177-96. 21. Phillips, J. C., et al., J Comput Chem, 2005. 26(16): p. 1781-802. 22. Bennardo, N., et al., PLoS Genet, 2

20

30

40

50

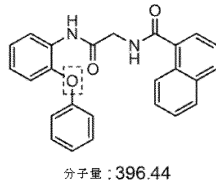
008.4(6): p. e1000110.23. Gunn, A., et al., J Biol Chem, 2011.286(49): p. 42470-82.24. Rothkamm, K., et al., Mol Cell Biol, 2003.23(16): p. 5706-15.25. Shibata, A., et al., EMBO J, 2011.30(6): p. 1079-92.26. Mayer, M. and B. Meyer, J Am Chem Soc, 2001.123(25): p. 6108-17.27. Al-Minawi, A.Z., et al., Nucleic Acids Res, 2009.37(19): p. 6400-13.28. Raschle, M., et al., Cell, 2008.134(6): p. 969-80.29. Capdeville, R., et al., Nat Rev Drug Discov, 2002.1(7): p. 493-502.30. Burris, H.A., 3rd, Oncologist, 2004.9 Suppl 3: p. 10-5.31. Flaherty, K.T., et al., N Engl J Med, 2012.367(18): p. 1694-703.32. Santoro, A., et al., Lancet Oncol, 2013.14(1): p. 55-63.33. Verstovsek, S., et al., N Engl J Med, 2012.366(9): p. 799-807.34. Vogel, C.L., et al., J Clin Oncol, 2002.20(3): p. 719-26.35. Von Hoff, D.D., et al., N Engl J Med, 2009.361(12): p. 1164-72.36. Bardelli, A. and S. Siena, J Clin Oncol, 2010.28(7): p. 1254-61.37. Janne, P.A., N. Gray, and J. Settleman, Nat Rev Drug Discov, 2009.8(9): p. 709-23.38. Sierra, J.R., V. Cepero, and S. Giordano, Mol Cancer, 2010.9: p. 75.39. Muller, R., et al. PLoS One, 2013.8(7): p. e70430.40. Tan, Z., et al., Mol Pharmacol, 2012.81(6): p. 811-9.41. Yu, Y.L., et al., PLoS One, 2013.8(4): p. e61362.42. Zhao, H., et al., Mol Cancer Ther, 2011.10(1): p. 29-36.

【0562】

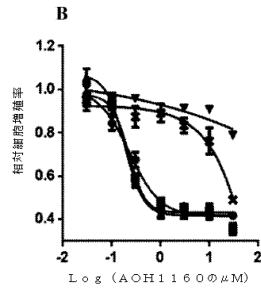
本明細書に記載の実施例及び実施形態は、例示目的のためのみであること、ならびにそれらを鑑みて様々な改変または変更が当業者に示唆され、そのような様々な改変または変更が本出願の趣旨及び範囲内及び添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが理解されよう。本明細書で引用される全ての刊行物、特許及び特許出願は、全ての目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図 1 A】

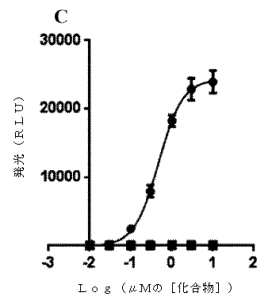
A



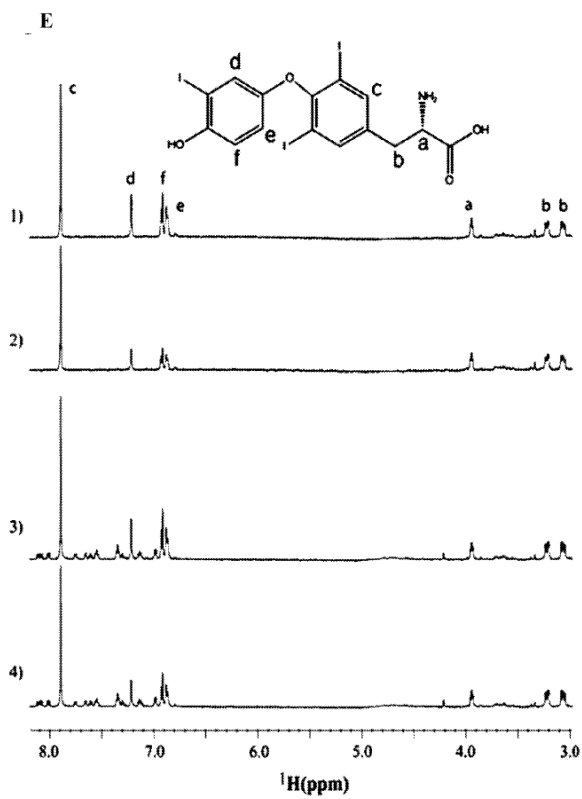
【図 1 B】



【図 1 C】

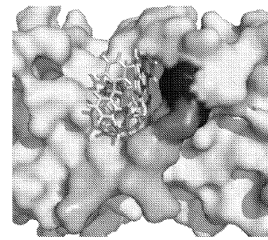


【図 1 E】

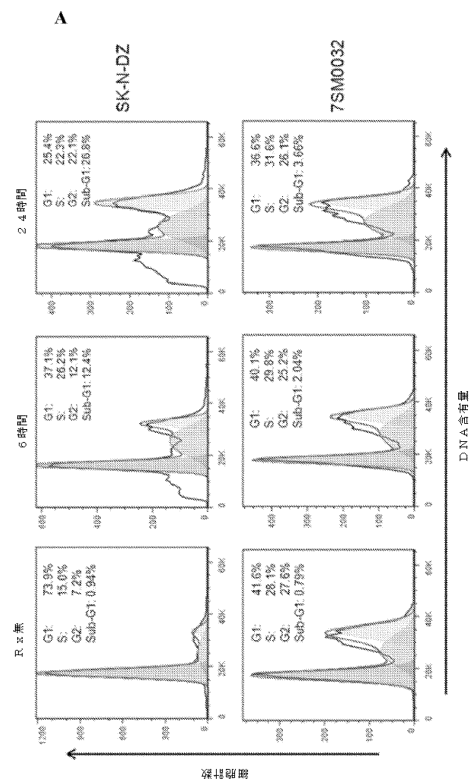


【図 1 D】

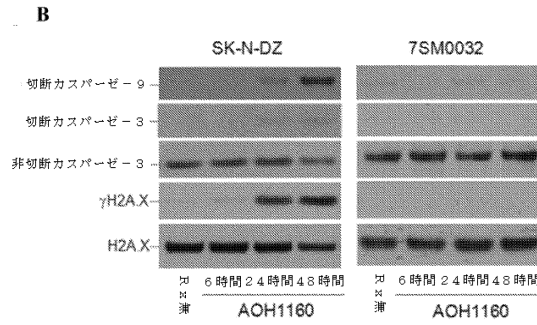
D



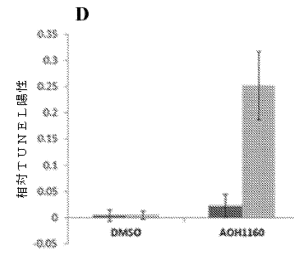
【図 2 A】



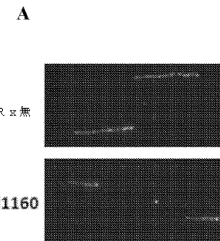
【図 2 B】



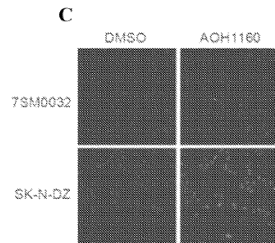
【図 2 D】



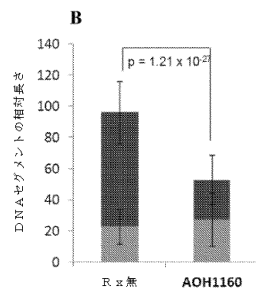
【図 3 A】



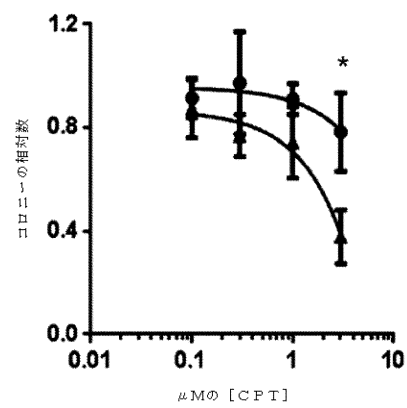
【図 2 C】



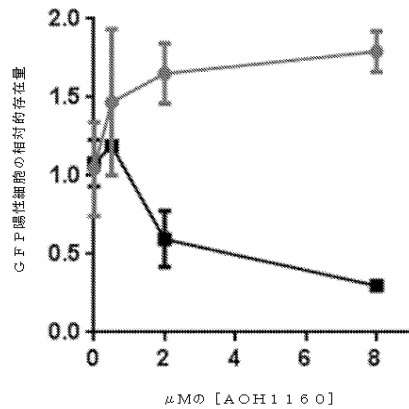
【図 3 B】



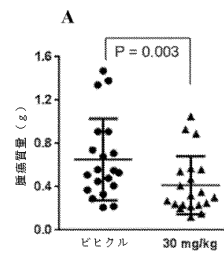
【図 5】



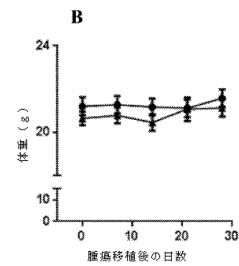
【図 4】



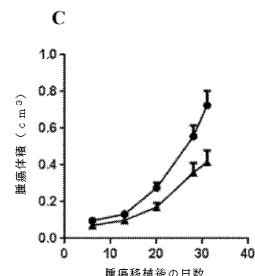
【図 6 A】



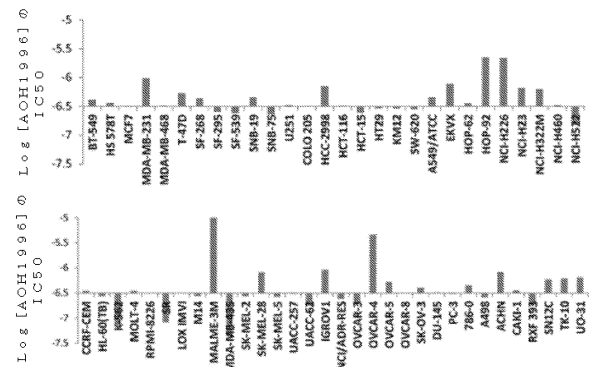
【図 6 B】



【図 6 C】

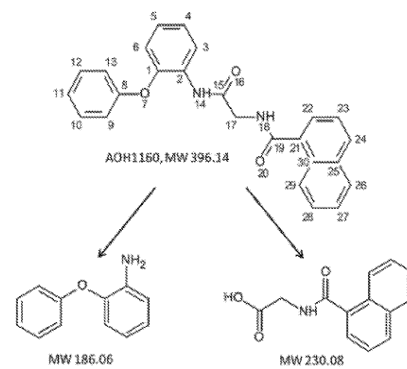


【図 7】



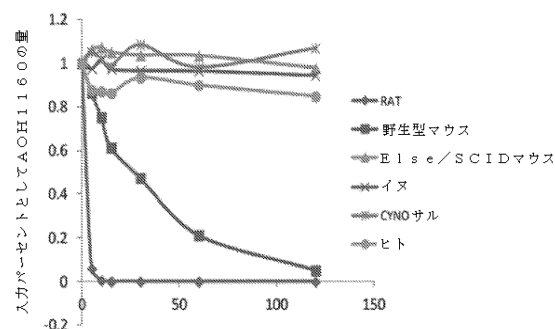
【図 8 A】

A



【図 8 B】

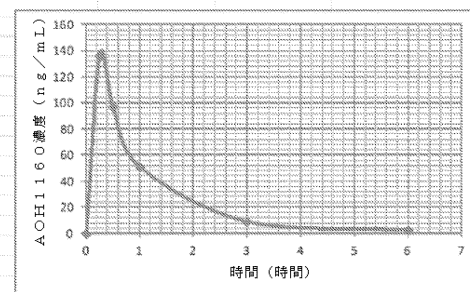
B



【図 9】

ESI E/SCIDマウス血漿 (ng / ml) 中のAOH1160

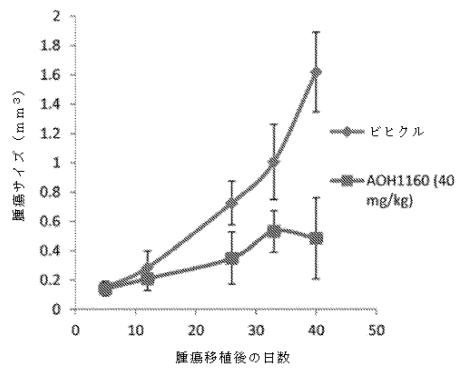
時間 (時間)	試料F R 1	試料F N 2	試料M R 1	試料M N 2
0. 2 5 時間	152.9658	132.2374	84.5499	175.4003
0. 5 時間	106.2552	124.4586	78.8169	78.6006
1. 0 時間	24.9088	23.012	97.2842	58.1846
3. 0 時間		9.5862	8.9769	8.4234
6. 0 時間	1.5511	1.7147	0.7379	5.9301
2 4 時間	<0.1	0.1044	<0.1	<0.1



Cmax	136 ng/mL	340 nM
AUC	~150 ng/mL*hr	

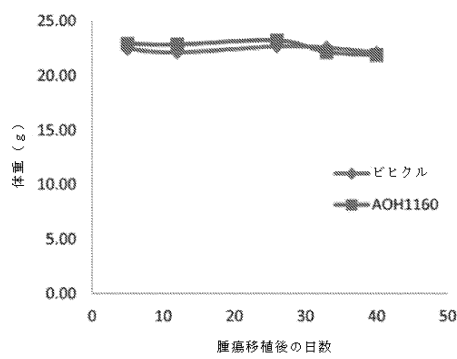
【図10A】

A

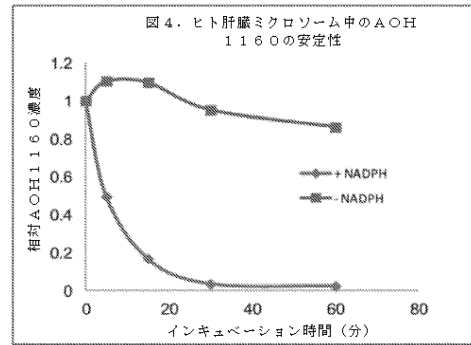


【図10B】

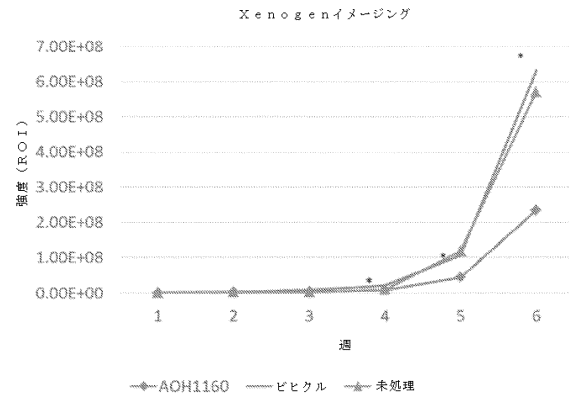
B



【図11】

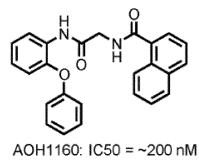


【図12】



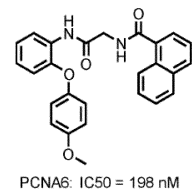
【図13A】

A



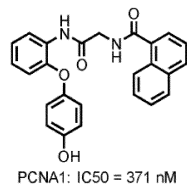
【図13D】

D



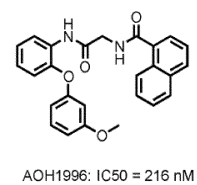
【図13B】

B



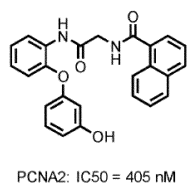
【図13E】

E



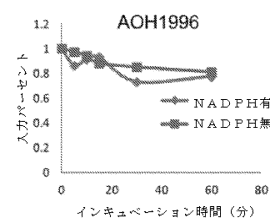
【図13C】

C



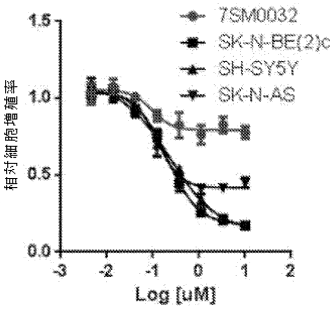
【図13F】

F



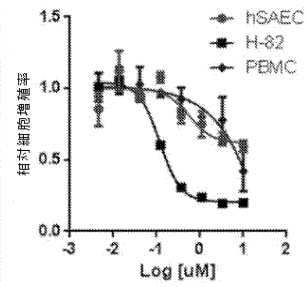
【図 1 4 A】

A



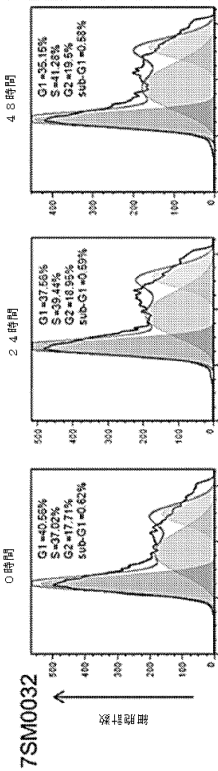
【図 1 4 B】

B



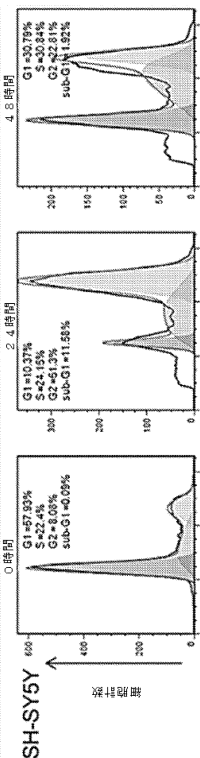
【図 1 5 A】

A



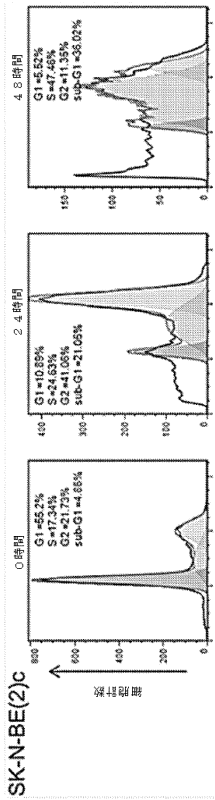
【図 1 5 B】

B



【図 1 5 C】

C



【配列表】

0006966996000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 33/24	(2019.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
C 0 7 D 217/26	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 213/68	(2006.01)	C 0 7 D 217/26	
C 0 7 C 237/22	(2006.01)	C 0 7 D 213/68	
		C 0 7 C 237/22	C S P

(31)優先権主張番号 62/220,014

(32)優先日 平成27年9月17日(2015.9.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 マルカス, リンダ・エイチ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 1 0、デュアーテ、ベックマン・3 1 1 7、イースト・デュアーテ・ロード・1 5 0 0

(72)発明者 ホーン, デイビッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 0 1、アルタデナ、チャップマン・コート・3 9 0 4

(72)発明者 ヒッキー, ロバート・ジェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 1 0、デュアーテ、ベックマン・3 1 1 2、イースト・デュアーテ・ロード・1 5 0 0

(72)発明者 ゲー, ロン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 0 7、アーケーディア、ウェスト・デュアーテ・ロード・1 0 3 3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2 0 0 7 - 5 2 7 4 1 2 (J P , A)

国際公開第2 0 1 5 / 1 2 9 8 6 0 (W O , A 1)

米国特許出願公開第2 0 0 7 / 0 1 5 5 7 2 7 (U S , A 1)

特開平0 8 - 1 1 9 9 2 3 (J P , A)

特表2 0 1 2 - 5 0 5 9 2 0 (J P , A)

特表2 0 0 7 - 5 0 2 2 6 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 C 2 3 7 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0

C 0 7 D 2 1 7 / 0 0

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