

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-536820

(P2019-536820A)

(43) 公表日 令和1年12月19日(2019.12.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 1 4 0	4 C 0 5 0
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	C 0 7 D 487/04 C S P	4 C 0 7 1
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 7 2
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/519 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 277 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-549613 (P2019-549613)	(71) 出願人	519198487
(86) (22) 出願日	平成29年12月1日 (2017.12.1)		アプトセ バイオサイエンスーズ インコ
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月19日 (2019.7.19)		ーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/CA2017/000258		カナダ国, オンタリオ州 エル4ヴィ 1
(87) 国際公開番号	W02018/098561		アール9, ミシサガ, スイート 228,
(87) 国際公開日	平成30年6月7日 (2018.6.7)		5955 エアポート ロード
(31) 優先権主張番号	62/428,756	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成28年12月1日 (2016.12.1)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100121511
			弁理士 小田 直
		(74) 代理人	100202751
			弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 BRAD4 および JAK2 の二重阻害剤としての縮合環式ピリミジン化合物、ならびにその使用に関する方法

## (57) 【要約】

本発明は、縮合環式ピリミジン化合物、特に、ピロロピリミジンおよびチエノピリミジン化合物およびそれらの誘導体、それらの医薬組成物、BRAD4 および/または JAK2 を阻害する方法、ならびに当該化合物で癌および白血病などの様々な疾患および病態を治療する方法に関する。プロモドメインの結合性および JAK 活性が含まれる。

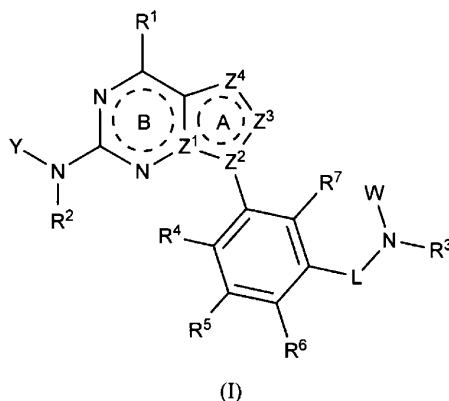
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物、またその薬学的に許容される塩または溶媒和物：

## 【化 1】



10

(式中、

$R^1$  が、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルキルヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、または  $-NR^aR^b$  であり；

$R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

20

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

あるいは、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、または  $R^7$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成し；

環 A および環 B が、それぞれ芳香族であり；

$Z^1$  が、CまたはNであり；

$Z^2$  が、C、 $CR^8$ 、またはNであり；

$Z^3$  および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C、 $CR^8$ 、N、またはSであり；

30

ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの少なくとも 1 つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの最大 2 つが、Nであり、

$R^8$  が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

L が、結合または  $-CH_2-$  であり；

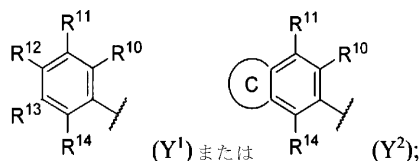
W が、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 、または  $-P(=S)_2R^9$  であり；

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの 1 つ以上で置換されており、

Y が、

40

## 【化 2】



から選択されており、

$Y^1$  および  $Y^2$  において、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

$Y^1$  において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、

50

アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、もしくは $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ であり；もしくは

$Y^2$ において、 $R^{11}$ が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

$Y^2$ において、環Cが、N、O、もしくはSから選択される少なくとも1つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の5～12員の複素環であり、任意選択で環Cが、 $R^{15}$ で置換されており；

$R^a$ および $R^b$ が、それぞれ独立して、Hもしくはアルキルであり；

$R^c$ が、H、アルキル、-アルキル- $NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^d$ が、アルキル、-アルキル- $NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および $R^d$ におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して任意選択で、 $R^{15}$ で置換されており；

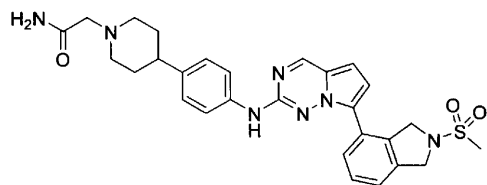
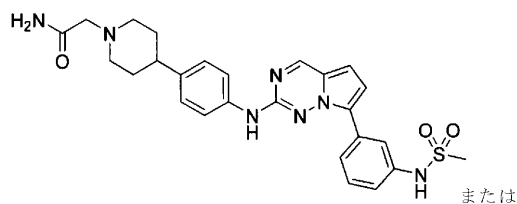
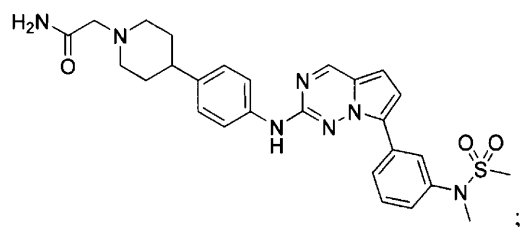
$R^{15}$ が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)OR^a$ ； $-NR^aC(O)$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または $-S(O)_n$ -アルキルであり；

nが、0、1、もしくは2であり；

mが、0、1、もしくは2であり；

前記化合物が、

【化3】



ではない)。

【請求項2】

$Z^2$ がNであり、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ が、それぞれ独立して、Cまたは $CR^8$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$Z^1$ がNであり、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および $Z^4$ が、それぞれ独立して、Cまたは $CR^8$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

$Z^1$ および $Z^3$ がそれぞれNであり、 $Z^2$ および $Z^4$ がそれぞれ独立して、Cまたは $CR^8$ である、請求項1に記載の化合物。

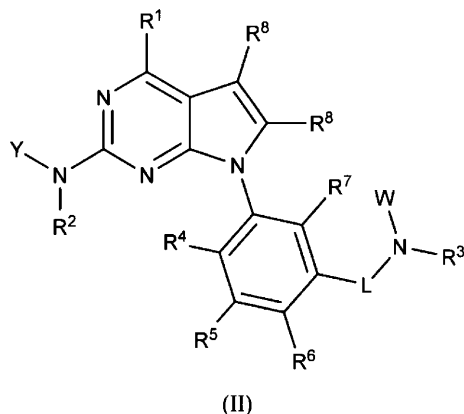
## 【請求項 5】

Z<sup>1</sup> および Z<sup>4</sup> がそれぞれ N であり、Z<sup>3</sup> および Z<sup>4</sup> がそれぞれ独立して、C または C<sub>R</sub><sup>8</sup> である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

式 (I I)

## 【化 4】



10

を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

## 【請求項 7】

W が、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>9</sup> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている、請求項 7 に記載の化合物。

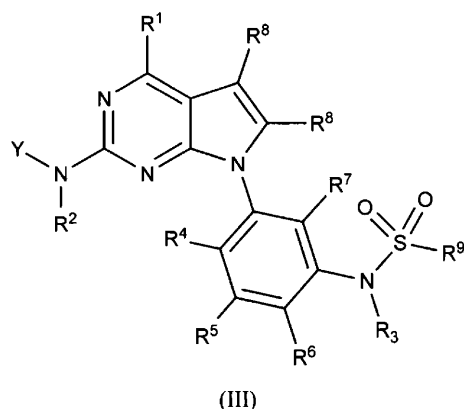
## 【請求項 9】

L が結合である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

式 (I I I)

## 【化 5】



30

40

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それぞれ、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ H である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

50

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H またはハロゲンである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

$R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

$R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型の 5 員環を形成する、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

$R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ H である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 17】

$R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y が  $Y^1$  である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

20

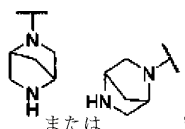
【請求項 21】

ヘテロシクリルが二環 (bicyclic) である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

ヘテロシクリルが、

【化 6】



30

から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$  アルキレン- $NR^aR^b$  である、請求項 18 に記載の化合物。

40

【請求項 24】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

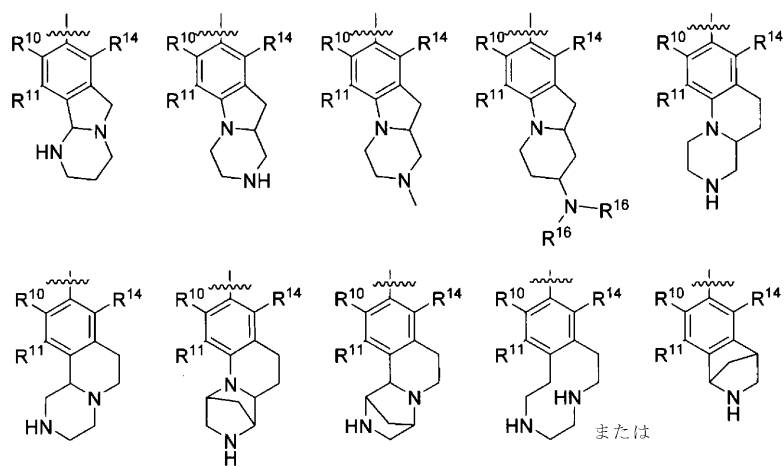
Y が  $Y^2$  である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

$Y^2$  が、

50

## 【化 7】



10

から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、

$R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、請求項 25 に記載の化合物。

## 【請求項 27】

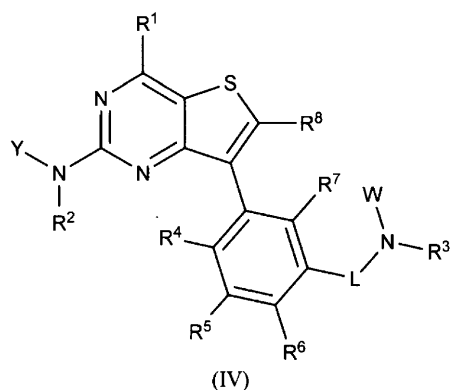
$R^9$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている、請求項 10 に記載の化合物。

20

## 【請求項 28】

式 (IV)

## 【化 8】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 29】

W が  $-S(O)_2 R^9$  である、請求項 28 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

$R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている、請求項 29 に記載の化合物。

40

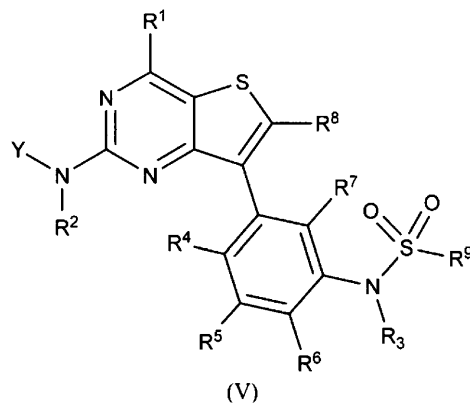
## 【請求項 31】

L が結合である、請求項 29 または 30 に記載の化合物。

## 【請求項 32】

式 (V)

## 【化 9】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 33】

$R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、請求項 28 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 34】

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ H である、請求項 28 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

## 【請求項 35】

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H またはハロゲンである、請求項 31 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 36】

$R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ H である、請求項 28 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 37】

$R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである、請求項 28 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

## 【請求項 38】

Y が  $Y^1$  である、請求項 28 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 39】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである、請求項 38 に記載の化合物。

## 【請求項 40】

ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される、請求項 39 に記載の化合物。

## 【請求項 41】

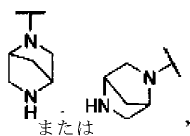
ヘテロシクリルが二環である、請求項 40 に記載の化合物。

40

## 【請求項 42】

ヘテロシクリルが、

## 【化 10】



50

から選択され、任意選択でそれぞれが  $R^{15}$  で置換されている、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、  
 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$  アルキレン-  
 $NR^aR^b$  である、請求項 3 8 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、  
 または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  である、請求項 4 3 に  
 記載の化合物。

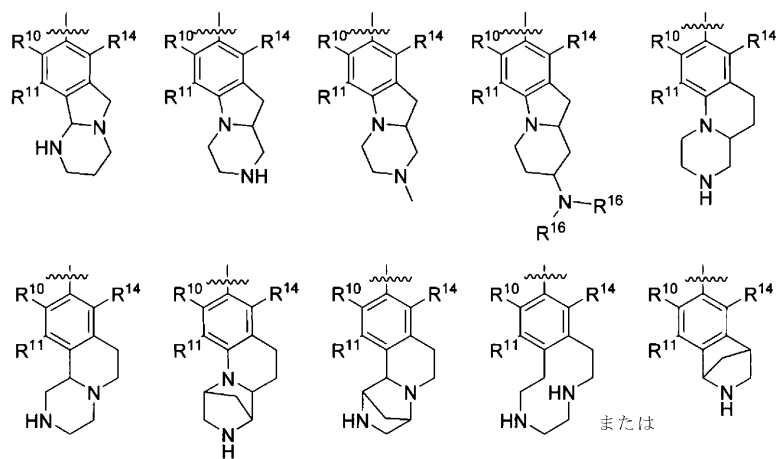
【請求項 4 5】

$Y$  が  $Y^2$  である、請求項 2 8 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

$Y^2$  が、

【化 1 1】



から選択され、任意選択でそれぞれが  $R^{15}$  で置換されており、

$R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、  
 請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

$10 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する B R A D 4 阻害活性を有する、請求項 1 ~ 4 7 のい  
 ずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

$0.1 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する J A K 2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する、請  
 求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

$0.01 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する J A K 2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する、  
 請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 5 0】

1 つの追加的な治療上有効な作用物質をさらに含む、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に  
 記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 5 1】

プロモドメイン含有タンパク質の阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であっ  
 て、請求項 1 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治



療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 5 2】

前記プロモドメイン含有タンパク質が B R A D 4 である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記対象がヒトである、請求項 5 1 または 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記疾患または病態が癌である、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記癌が、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、白血病、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

10

【請求項 5 6】

前記疾患または病態が白血病である、請求項 5 1 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

J A K 2 チロシンキナーゼの阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 5 8】

前記対象がヒトである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記疾患または病態が癌である、請求項 5 7 または 5 8 に記載の方法。

20

【請求項 6 0】

前記癌が、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、白血病、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

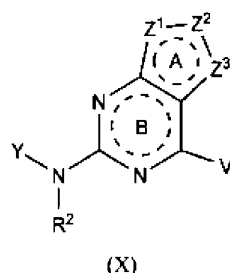
前記疾患または病態が白血病である、請求項 5 7 または 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

式 ( X ) :

【化 1 2】

30



40

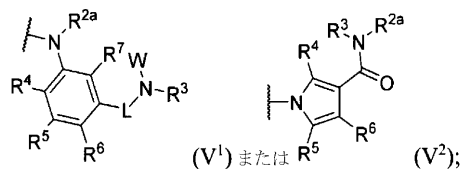
(式中、

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、および Z<sup>3</sup> が、それぞれ S、N、または C R<sup>8</sup> であり、ただし Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、または Z<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つが N または S であり、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、または Z<sup>3</sup> のうちの最大 2 つが N または S であり；

環 A および環 B がそれぞれ芳香族であり；

V が、

## 【化 1 3】



であり、

L が、結合または -CH<sub>2</sub>- であり；

W が、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、または -P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup> であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、および R<sup>3</sup> が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

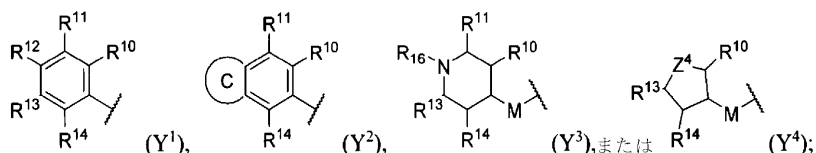
あるいは、R<sup>6</sup> および R<sup>3</sup> が共に、または R<sup>7</sup> および R<sup>3</sup> が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成し；

R<sup>8</sup> が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

R<sup>9</sup> が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの 1 つ以上で置換されており、

Y が、

## 【化 1 4】



から選択されており；

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> において、R<sup>10</sup> および R<sup>14</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

Y<sup>1</sup> において、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、および R<sup>13</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、もしくは -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> であり；もしくは

Y<sup>2</sup> において、R<sup>11</sup> が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

Y<sup>2</sup> において、環 C が、N、O、もしくは S から選択される少なくとも 1 つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の 5 ~ 12 員の複素環であり、任意選択で環 C が、R<sup>15</sup> で置換されており；

Y<sup>3</sup> において、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

Y<sup>3</sup> において、R<sup>16</sup> が、H またはアルキルであり；

Y<sup>4</sup> において、R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>、および R<sup>14</sup> が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

Y<sup>4</sup> において、Z<sup>4</sup> が、NR<sup>a</sup> または O であり；

Y<sup>3</sup> および Y<sup>4</sup> において、M が結合または -CH<sub>2</sub>- であり；

$R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；  
 $R^c$  が、H、アルキル、-アルキル- $NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^d$  が、アルキル、-アルキル- $NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して、任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；  
 $R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、-C(O)-アルキル、-C(O)OR<sup>a</sup>；-NR<sup>a</sup>C(O)-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；または-S(O)<sub>n</sub>-アルキルであり；  
nが、0、1、もしくは2であり；  
mが、0、1、もしくは2である）

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項63】

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、および  $Z^3$  が、それぞれSまたはCR<sup>8</sup>であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または  $Z^3$  のうちのちょうど1つが、Sである、請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

$Z^1$  がSである、請求項63に記載の化合物。

【請求項65】

$Z^3$  がSである、請求項63に記載の化合物。

【請求項66】

VがV<sup>2</sup>である、請求項63に記載の化合物。

20

【請求項67】

$R^{2a}$  がHであり、 $R^3$  がアルキルである、請求項66に記載の化合物。

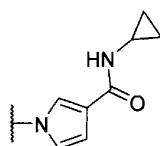
【請求項68】

$R^{2a}$  がHであり、 $R^3$  が、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルである、請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

Vが、

【化15】



30

である、請求項63に記載の化合物。

【請求項70】

VがV<sup>1</sup>である、請求項63に記載の化合物。

【請求項71】

Wが-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>である、請求項70に記載の化合物。

40

【請求項72】

$R^9$  が、任意選択でそれぞれが置換されている、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである、請求項71に記載の化合物。

【請求項73】

Lが結合である、請求項70～72のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項74】

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれHである、請求項70～73のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項75】

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、Hまたはハロゲンである、請求項70～74の

50

いずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

$R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成する、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

$R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型の 5 員環を形成する、請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

Y が  $Y^1$  である、請求項 6 3 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 9】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである、請求項 7 8 に記載の化合物。 10

【請求項 8 0】

ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される、請求項 7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

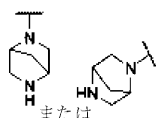
ヘテロシクリルが二環である、請求項 7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 2】

ヘテロシクリルが、

【化 1 6】

20



から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている、請求項 7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

30

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、  
 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$  アルキレン-  
 $NR^aR^b$  である、請求項 7 8 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  である、請求項 8 3 に記載の化合物。 40

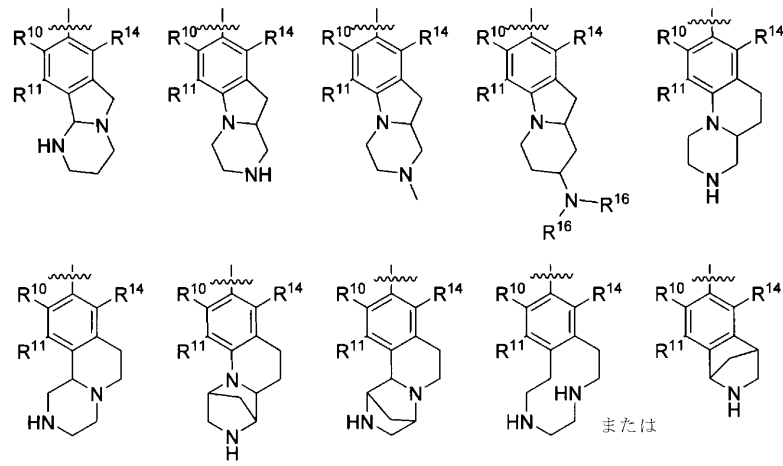
【請求項 8 5】

Y が  $Y^2$  である、請求項 6 3 ~ 7 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8 6】

$Y^2$  が、

## 【化 17】



から選択され、

任意選択でそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、

$R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである、

請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

Y が  $Y^3$  である、請求項 63 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 88】

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ H である、請求項 87 に記載の化合物。

【請求項 89】

$R^{16}$  が、H またはメチルである、請求項 87 または 88 に記載の化合物。

【請求項 90】

M が  $-CH_2-$  である、請求項 87 ~ 89 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 91】

Y が  $Y^4$  である、請求項 63 ~ 67 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 92】

$R^{10}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ H である、請求項 91 に記載の化合物。

【請求項 93】

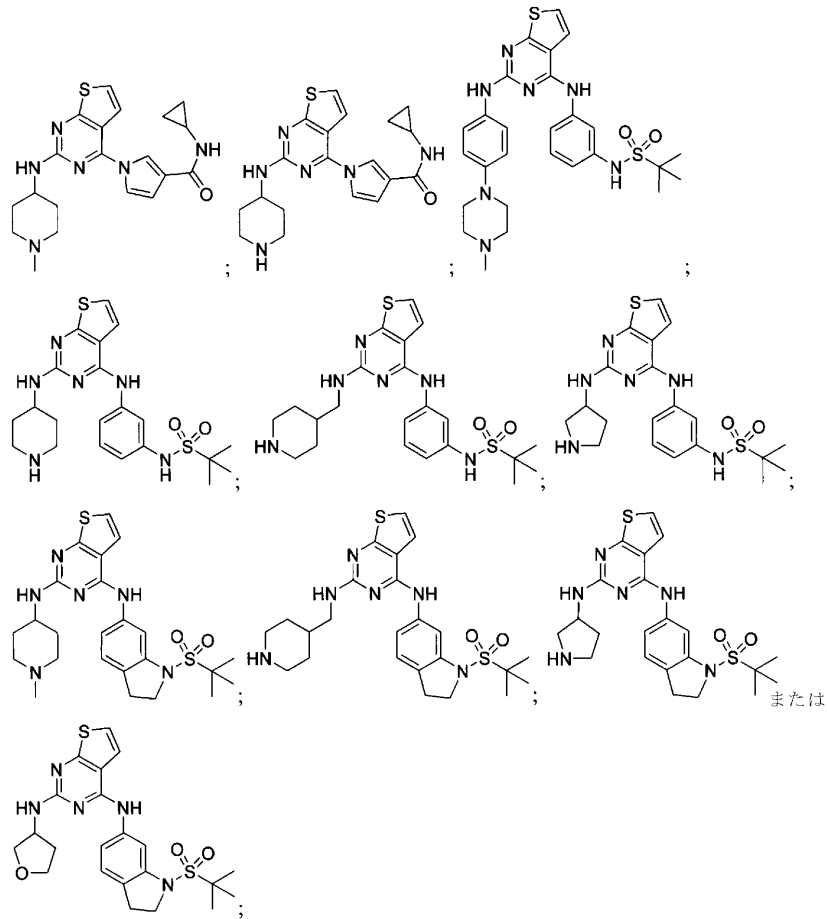
$Z^4$  が、NH または  $NCH_3$  である、請求項 91 または 92 に記載の化合物。

【請求項 94】

20

30

## 【化 1 8】



10

20

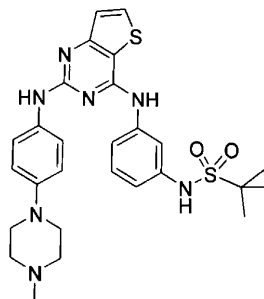
から選択される、請求項 6 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項 9 5】

30

前記化合物が、

## 【化 1 9】



40

である、請求項 6 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 9 6】

10  $\mu$ M 以下の  $IC_{50}$  に対応する BRAD4 阻害活性を有する、請求項 6 2 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 9 7】

0.1  $\mu$ M 以下の  $IC_{50}$  に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する、請求項 6 2 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

## 【請求項 98】

1.0 μM以下のIC<sub>50</sub>に対応するJAK2チロシンキナーゼ阻害活性を有する、請求項96に記載の化合物。

## 【請求項 99】

1つの追加的な治療上有効な作用物質をさらに含む、請求項62～98のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物。

## 【請求項 100】

プロモドメイン含有タンパク質の阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であって、請求項62～98のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法。

10

## 【請求項 101】

前記プロモドメイン含有タンパク質がBRAD4である、請求項100に記載の方法。

## 【請求項 102】

前記対象がヒトである、請求項100または101に記載の方法。

## 【請求項 103】

前記疾患または病態が癌である、請求項100～102のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 104】

前記癌が、膀胱癌、脳癌、乳癌、白血病、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの1つ以上から選択される、請求項103に記載の方法。

20

## 【請求項 105】

前記疾患または病態が白血病である、請求項100～102のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 106】

JAK2チロシンキナーゼの阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であって、請求項62～95のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法。

## 【請求項 107】

前記対象がヒトである、請求項106に記載の方法。

## 【請求項 108】

前記疾患または病態が癌である、請求項106または107に記載の方法。

30

## 【請求項 109】

前記癌が、膀胱癌、脳癌、乳癌、白血病、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの1つ以上から選択される、請求項108に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願に対する相互参照

本願は、2016年12月1日に出願の米国仮特許出願第62/428,756号に対する優先権を主張するものであり、この開示全体は、あらゆる目的のため本明細書中参照として援用されている。

40

## 【0002】

技術分野

本開示は、縮合環式ピリミジン化合物、特にピロロピリミジン化合物およびその誘導体、その医薬組成物、BRAD4およびJAK2を阻害する方法、ならびに、当該化合物で様々な疾患および病態を治療する方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

プロモドメイン(BRD)含有タンパク質は、転写活性化の間におけるヒストンのアセ

50

チル化したリジン (K A c) 残基の認識に重要である。B R D は、c - M y c および B c 1 - 2 などの様々ながん遺伝子の転写を制御する。よって B R D は、エピジェネティックな細胞のシグネチャーの変化を特徴とする多くの疾患経路に有望な医薬標的として浮上している。現在までに、わずか数個のみ、構造上多様な B R D 阻害剤が報告されており、これらはすべて、それぞれが 2 つのタンデム B R D を含む、タンパク質の B E T ( b r o m o d o m a i n a n d e x t r a t e r m i n a l ) ファミリーの K A c 認識部位 ( B R D 2、B R D 3、B R D 4、および B R D T ) を特異的に標的とする。B E T 阻害剤は、抗がん作用および抗炎症性作用などの幅広い範囲の望ましい生物学的な作用を発揮する。近年では、B E T の B R D が様々なキナーゼ阻害剤と相互作用することが発見された。

10

#### 【 0 0 0 4 】

ヤヌスキナーゼ 2 ( J A K 2 ) は、A T P などのヌクレオシド三リン酸のドナーからタンパク質のチロシン残基へのリン酸基の転移を触媒する非受容体型のチロシンキナーゼである。J A K 2 は、細胞の増殖、発展、分化、またはヒストン修飾などの様々なプロセスに関与している。よって、J A K 2 の機能獲得型の変異は、癌細胞の増殖および進行、転移の形成、ならびに腫瘍の血管新生に関与している。

#### 【 0 0 0 5 】

プロモドメインおよびキナーゼ、たとえば B R D 4 および J A K 2 の二重標的化は、プロモドメインの活性およびチロシンキナーゼの活性が介在する病態を治療するための、新規の見込みのある戦略を提供する。

20

#### 【 発明の概要 】

#### 【 発明が解決しようとする課題 】

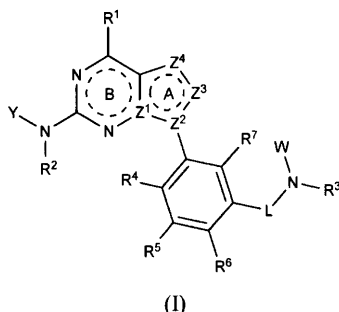
#### 【 0 0 0 6 】

本明細書中では、少なくとも 1 つのプロモドメインの活性、少なくとも 1 つのヤヌスキナーゼの活性、またはそれらの組み合わせを阻害する、縮合環式ピリミジン化合物、特にピロロピリミジン化合物およびその誘導体を開示する。特定の実施形態では、本化合物は、B R D 4 の活性、J A K 2 チロシンキナーゼの活性、またはそれらの組み合わせを阻害する。よって、特定の実施形態では、本開示は、B R A D 4 および J A K 2 チロシンキナーゼの二重阻害剤である化合物を提供する。

#### 【 0 0 0 7 】

複数の実施形態では、本開示は、式 ( I ) に係る化合物、またその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

#### 【 化 1 】



40

( 式中、

R<sup>1</sup> が、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルキルヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、または - N R<sup>a</sup> R<sup>b</sup> であり；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

50



$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

あるいは、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、または  $R^7$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

環Aおよび環Bが、それぞれ芳香族であり；

$Z^1$  が、CまたはNであり；

$Z^2$  が、C、 $CR^8$ 、またはNであり；

$Z^3$  および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C、 $CR^8$ 、N、またはSであり；

ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの少なくとも1つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの最大2つが、Nであり、

$R^8$  が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

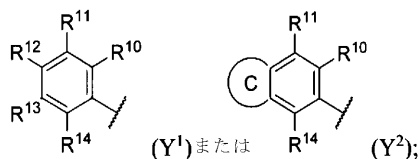
Lが、結合または  $-CH_2-$  であり；

Wが、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 、または  $-P(=S)_2R^9$  であり；

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの1つ以上で置換されており；

Yが、

【化2】



20

から選択されており、

$Y^1$  および  $Y^2$  において、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

$Y^1$  において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、もしくは  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  であり；もしくは

$Y^2$  において、 $R^{11}$  が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

$Y^2$  において、環Cが、N、O、もしくはSから選択される少なくとも1つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の5～12員の複素環であり、任意選択で環Cが、 $R^{15}$  で置換されており；

$R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、Hもしくはアルキルであり；

$R^c$  が、H、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^d$  が、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；

$R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)OR^a$ ； $-NR^aC(O)-アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または  $-S(O)_n-アルキル$  であり；

nが、0、1、もしくは2であり；

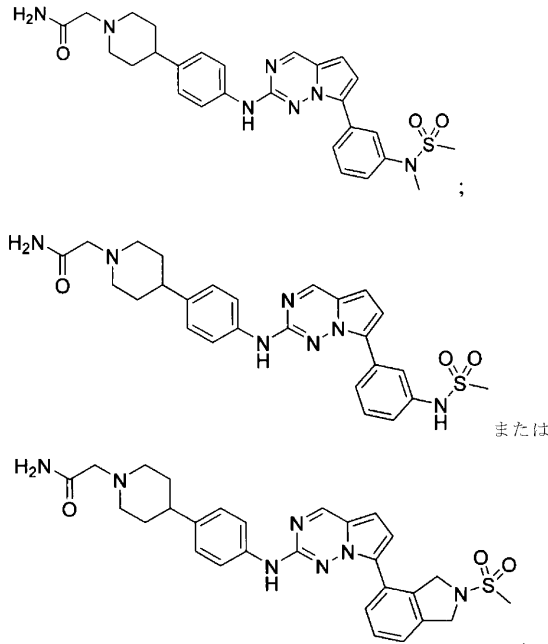
mが、0、1、もしくは2であり；

前記化合物が、

30

40

## 【化 3】



ではない)。

## 【0008】

複数の実施形態では、 $Z^2$  が N であり、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C または  $CR^8$  である。

## 【0009】

複数の実施形態では、 $Z^1$  が N であり、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C または  $CR^8$  である。

## 【0010】

複数の実施形態では、 $Z^1$  および  $Z^3$  がそれぞれ N であり、 $Z^2$  および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C または  $CR^8$  である。

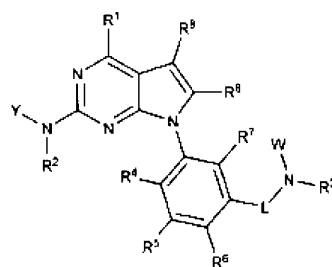
## 【0011】

複数の実施形態では、 $Z^1$  および  $Z^4$  がそれぞれ N であり、 $Z^3$  および  $Z^2$  が、それぞれ独立して、C または  $CR^8$  である。

## 【0012】

複数の実施形態では、式 I の化合物は、式 (II) である。

## 【化 4】



に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0013】

複数の実施形態では、W が、 $-S(O)_2R^9$  である。

## 【0014】

複数の実施形態では、 $R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

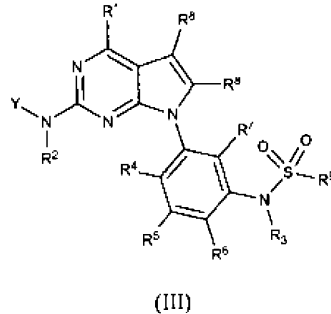
【0015】

複数の実施形態では、 $L$  は結合である。

【0016】

複数の実施形態では、式 I の化合物は、式 (III)

【化5】



10

に係る構造を有する。

【0017】

複数の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ、 $H$  または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

20

【0018】

複数の実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ  $H$  である。

【0019】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、 $H$  またはハロゲンである。

【0020】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成する。

【0021】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型の5員環を形成する。

30

【0022】

複数の実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ  $H$  である。

【0023】

複数の実施形態では、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも1つがハロゲンである。

【0024】

複数の実施形態では、 $Y$  が  $Y^1$  である。

【0025】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの1つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである。

40

【0026】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される。

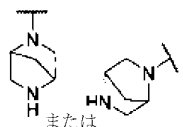
【0027】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環 (bicyclic) である。

【0028】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルは、

## 【化 6】



から選択され、任意選択で、これらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている。

## 【0029】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-(CH_2)_n$ 、 $-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。 10

## 【0030】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。

## 【0031】

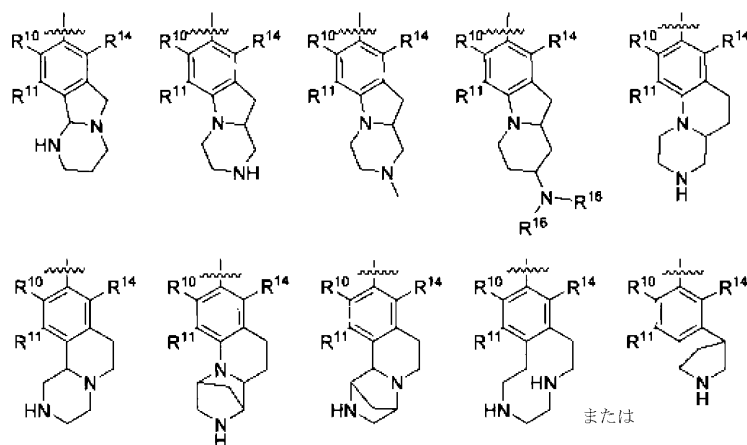
複数の実施形態では、 $Y$ が $Y^2$ である。

## 【0032】

複数の実施形態では、 $Y^2$ は、

20

## 【化 7】



30

から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、 $R^{16}$  が、 $H$ または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

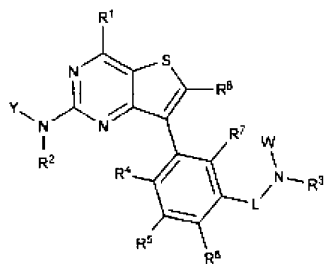
## 【0033】

複数の実施形態では、 $R^9$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。 40

## 【0034】

複数の実施形態では、式(I)の化合物は、式(IV)

## 【化 8】



(IV)

10

に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0035】

複数の実施形態では、Wが  $-S(O)_2R^9$  である。

## 【0036】

複数の実施形態では、 $R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

## 【0037】

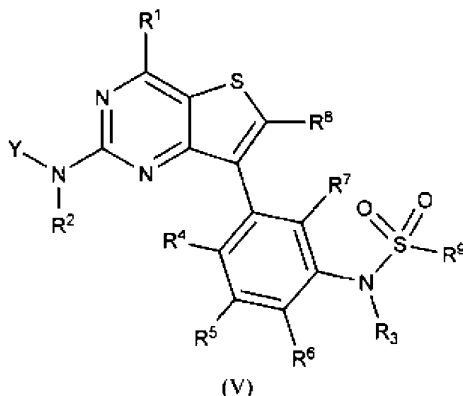
複数の実施形態では、Lが結合である。

20

## 【0038】

複数の実施形態では、式(I)の化合物は、式(V)

## 【化 9】



(V)

30

に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0039】

複数の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が、それぞれHまたは  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。複数の実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれHである。複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、Hまたはハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれHである。

40

## 【0040】

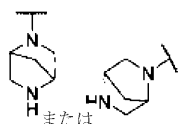
複数の実施形態では、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも1つがハロゲンである。複数の実施形態では、Yが  $Y^1$  である。複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの1つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである。複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ペリジン、ペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される。複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環(bicyclic)である。

50

【 0 0 4 1 】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、

【 化 1 0 】

から選択され、任意選択で、これらそれぞれが、 $R^{15}$ で置換されている。

10

【 0 0 4 2 】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。

【 0 0 4 3 】

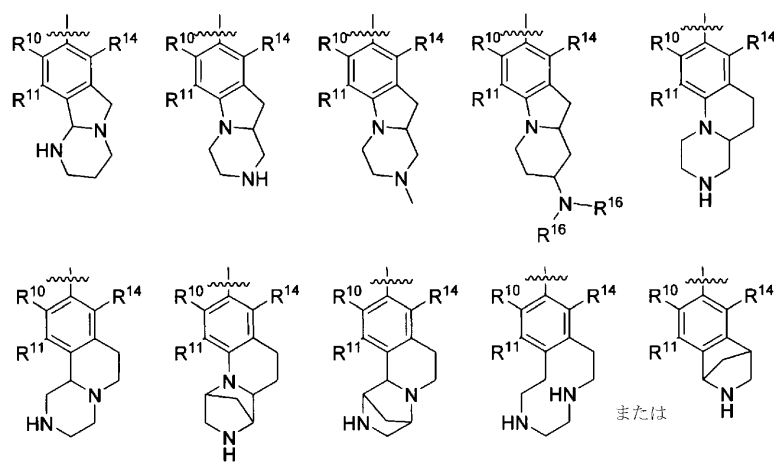
複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。

【 0 0 4 4 】

20

複数の実施形態では、 $Y$ は $Y^2$ である。複数の実施形態では、 $Y^2$ は、

【 化 1 1 】



30

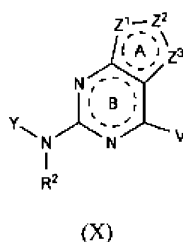
から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$ で置換されており、 $R^{16}$ が、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【 0 0 4 5 】

複数の実施形態では、本化合物は、式 (X) :

40

【 化 1 2 】



( 式 中、

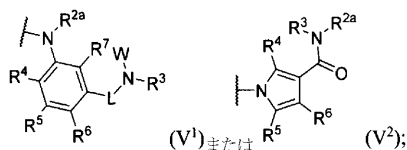
50

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^3$ が、それぞれS、N、またはCR<sup>8</sup>であり、ただし $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または $Z^3$ のうちの少なくとも1つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または $Z^3$ のうちの最大2つがNまたはSであり；

環Aおよび環Bがそれぞれ芳香族であり；

Vが、

【化13】



10

であり、

Lが、結合または-CH<sub>2</sub>-であり；

Wが、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、または-P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、およびR<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

20

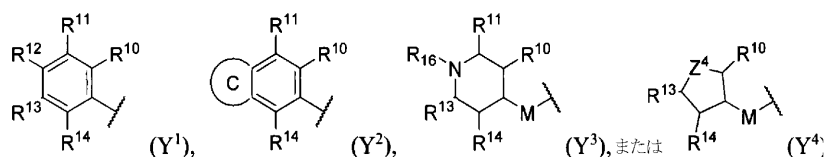
あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

R<sup>8</sup>が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

R<sup>9</sup>が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの1つ以上で置換されており、

Yが、

【化14】



30

から選択されており；

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>において、R<sup>10</sup>およびR<sup>14</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

Y<sup>1</sup>において、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、およびR<sup>13</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり；もしくは

40

Y<sup>2</sup>において、R<sup>11</sup>が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

Y<sup>2</sup>において、環Cが、N、O、もしくはSから選択される少なくとも1つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の5~12員の複素環であり、任意選択で環Cが、R<sup>15</sup>で置換されており；

Y<sup>3</sup>において、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、およびR<sup>14</sup>が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

50

$Y^3$  において、 $R^{16}$  が、H またはアルキルであり；  
 $Y^4$  において、 $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；  
 $Y^4$  において、 $Z^4$  が、 $NR^a$  または O であり；  
 $Y^3$  および  $Y^4$  において、M が結合または  $-CH_2-$  であり；  
 $R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；  
 $R^c$  が、H、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^d$  が、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；  
 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；  
 $R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)OR^a$ ； $-NR^aC(O)-アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または  $-S(O)_n-アルキル$  であり；  
 $n$  が、0、1、もしくは 2 であり；  
 $m$  が、0、1、もしくは 2 である）  
 に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

10

## 【0046】

複数の実施形態では、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および  $Z^3$  が、それぞれ S または  $CR^8$  であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または  $Z^3$  のうちのちょうど 1 つが、S である。

20

## 【0047】

複数の実施形態では、 $Z^1$  が S である。

## 【0048】

複数の実施形態では、 $Z^3$  が S である。

## 【0049】

複数の実施形態では、V が  $V^2$  である。

## 【0050】

複数の実施形態では、 $R^{2a}$  が H であり、 $R^3$  がアルキルである。

## 【0051】

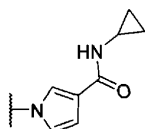
複数の実施形態では、 $R^{2a}$  が H であり、 $R^3$  が、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである

30

## 【0052】

複数の実施形態では、V が、

## 【化15】



である。

40

## 【0053】

複数の実施形態では、V が  $V^1$  である。

## 【0054】

複数の実施形態では、W が  $-S(O)_2R^9$  である。

## 【0055】

複数の実施形態では、 $R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

## 【0056】

複数の実施形態では、L が結合である。

## 【0057】

50



複数の実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ H である。

【0058】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H またはハロゲンである

【0059】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成する。

【0060】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型の 5 員環を形成する。

【0061】

複数の実施形態では、Y が  $Y^1$  である。

10

【0062】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである

【0063】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアソラン、またはチオモルホリンから選択される。

【0064】

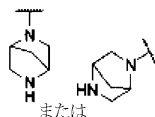
複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環である。

【0065】

20

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、

【化 16】



から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている。

30

【0066】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  である。

【0067】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  である。

【0068】

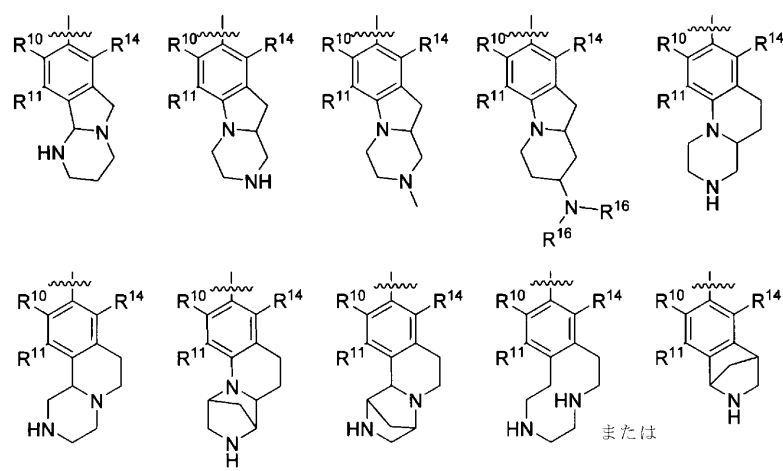
40

複数の実施形態では、Y が  $Y^2$  である。

【0069】

複数の実施形態では、 $Y^2$  が、

## 【化 17】



10

から選択され、

任意選択でそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、 $R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

## 【0070】

複数の実施形態では、Y が  $Y^3$  である。

20

## 【0071】

複数の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ H である。

## 【0072】

複数の実施形態では、 $R^{16}$  が、H またはメチルである。

## 【0073】

複数の実施形態では、M が  $-CH_2-$  である。

## 【0074】

複数の実施形態では、Y が  $Y^4$  である。

## 【0075】

複数の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ H である。

30

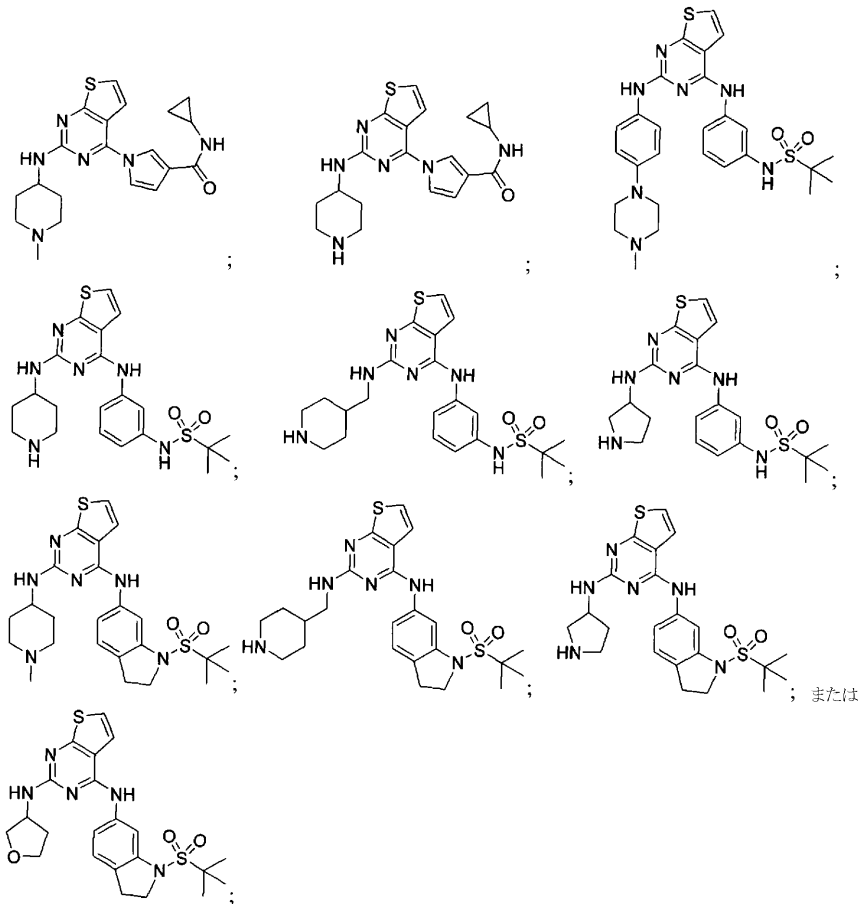
## 【0076】

複数の実施形態では、 $Z^4$  が、NH または  $NCH_3$  である。

## 【0077】

複数の実施形態では、本化合物は、

## 【化 1 8】



10

20

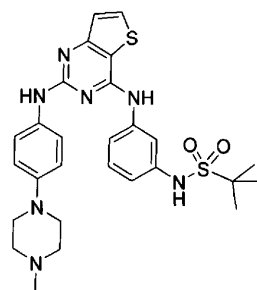
、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

## 【0078】

複数の実施形態では、本化合物は、

30

## 【化 1 9】



40

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

## 【0079】

複数の実施形態では、本明細書中開示の1つ以上の化合物は、 $10\ \mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ に対応するBRAD4阻害活性を有する。一部の実施形態では、BRAD4阻害活性を有する化合物は、JAK2チロシンキナーゼ阻害活性を有さない。

## 【0080】

複数の実施形態では、本明細書中開示の1つ以上の化合物は、 $1.0\ \mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ に対応するJAK2チロシンキナーゼ阻害活性を有する。一部の実施形態では、JAK2チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物は、BRAD4阻害活性を有さない。

50

## 【 0 0 8 1 】

複数の実施形態では、本明細書中開示の1つ以上の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ に対応するBRAD4阻害活性および $1.0\text{ }\mu\text{M}$ 以下の $\text{IC}_{50}$ に対応するJAK2チロシンキナーゼ阻害活性を有する。

## 【 0 0 8 2 】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤と、本明細書中開示の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 8 3 】

他の実施形態では、本開示は、プロモドメイン含有タンパク質の阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であって、本明細書中開示の化合物または薬学的に許容される塩の治療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法を提供する。複数の実施形態では、上記プロモドメイン含有タンパク質は、BRAD4である。複数の実施形態では、上記対象はヒトである。複数の実施形態では、上記疾患または病態は癌である。複数の実施形態では、癌は、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの1つ以上から選択される。複数の実施形態では、本開示は、JAK2チロシンキナーゼの阻害に応答する疾患または病態を治療する方法であって、本明細書中開示の化合物または薬学的に許容される塩の治療上有効量を、その必要がある対象に投与するステップを含む、方法を提供する。複数の実施形態では、上記対象はヒトである。複数の実施形態では、上記疾患または病態は癌である。複数の実施形態では、癌は、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの1つ以上から選択される。

10

20

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 8 4 】

以下の用語は、当業者が良好に理解すると考えられており、以下の定義は、本開示の主題の説明を容易にするために記載されている。

## 【 0 0 8 5 】

本明細書を通して、数値の範囲は、特定の量で提供されている。これら範囲は、当該範囲の中の全ての部分範囲を含むことが理解されている。よって、「50から80まで」の範囲は、その中の可能性のある全ての範囲（たとえば51～79、52～78、53～77、54～76、55～75、60～70など）を含む。さらに、所定の範囲の中の全ての値は、当該範囲が包有する範囲に関するエンドポイントであり得る（たとえば、50～80の範囲は、たとえば55～80、50～75などのエンドポイントを伴う範囲を含む）。

30

## 【 0 0 8 6 】

用語「a」または「an」は、1つ以上の実体を表し；たとえば「a BRAD4 and JAK2 dual inhibitor」は、1つ以上の阻害剤または少なくとも1つの阻害剤を表す。よって、用語「a」（または「an」）、「1つ以上の」、および「少なくとも1つの」は、本明細書中互換可能に使用されている。さらに、不定冠詞「a」または「an」による「an inhibitor」の記載は、文脈が複数の阻害剤のうちの1つおよび1つのみが存在することを明確に必要としない限り、1超の阻害剤が存在する可能性を排除するものではない。

40

## 【 0 0 8 7 】

本明細書中で使用される場合、本明細書および特許請求の範囲で使用される動詞「含む（comprise）」およびその活用は、この用語に続く項目が含まれているが、具体的に言及されていない項目が排除されてはいないことを意味する非限定的な意味で、使用されている。本発明は、適宜、特許請求の範囲に記載されるステップ、要素、および/もしくは作用物質（reagent）を含み得、特許請求の範囲に記載されるステップ、要

50

素、および／もしくは作用物質からなり得、または、特許請求の範囲に記載されるステップ、要素、および／もしくは作用物質から本質的になり得る。

【0088】

さらに、特許請求の範囲が、いずれの任意選択の要素をも排除するように起草され得ることに留意されたい。よって、この陳述は、特許請求の範囲の要素の記載または「ネガティブな」限定の使用に関連する際の「s o l e l y」または「o n l y」などの排他的な用語の使用に関する先行用語として、作用することが意図されている。

【0089】

用語「薬学的に許容される塩」は、塩基として機能する活性化合物を、無機酸または有機酸と反応させて、塩、たとえば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、炭酸などの塩を形成することにより得られる塩を含む。さらに当業者は、多くの既知の方法のいずれかを介して、適切な無機酸または有機酸と本化合物の反応により、酸付加塩が調製され得ることを認識するものである。

【0090】

用語「治療 ( t r e a t i n g )」は、対象の病態の少なくとも1つの症状を軽減、緩和、遅延、低減、反転、改善、または管理することのうちの1つ以上を意味する。また用語「治療」は、発症の停止、遅延（すなわち病態の臨床症状の前の期間）、または病態の発展もしくは悪化のリスクの低下のうちの1つ以上を意味し得る。

【0091】

「有効量」は、ある状態、障害、または病態を治療するために患者に投与される際に、当該治療をもたらすために十分である、本発明に係る製剤の量を意味する。「有効量」は、有効成分、治療される状態、障害、または病態およびその重症度、ならびに治療する哺乳動物の年齢、体重、健康状態、および応答性に応じて変動する。

【0092】

用量または量に使用される用語「治療上有効な」は、その必要がある患者に投与した後、に所望の臨床上の利点をもたらすために十分な、化合物または医薬製剤の量を表す。

【0093】

本明細書中言及されている全ての重量パーセンテージ（すなわち、「重量 %」および「w t %」および「w / w」）は、特段他の記載がない限り、医薬組成物の総重量に対して測定されている。

【0094】

本明細書中使用する場合、「実質的に」または「実質的な」は、完全なまたはほぼ完全な程度または度合の、作用、特徴、特性、状態、構造、項目、または結果を表す。たとえば、「実質的に」含まれる対象は、この対象が完全に含まれているか、またはほぼ完全に含まれていることを意味し得る。絶対的な完全性からの逸脱の正確な許容度合は、場合により、特定の文脈に依存し得る。しかしながら、一般的に、完全に近いものは、絶対的および総合的な完全が得られる場合と総合的に同じ結果を有するものである。「実質的に」の使用は、作用、特徴、特性、状態、構造、項目、または結果の完全なまたはほぼ完全な欠損を表すように否定的な意味で使用される場合にも、同様に適用可能である。たとえば、他の活性作用物質「を実質的に含まない」組成物は、他の活性作用物質を完全に欠いているか、その作用が完全に他の活性作用物質を欠いている場合と同じであるようにほぼ完全に他の活性作用物質を欠いている。言い換えると、成分または要素または別の活性作用物質を「実質的に含まない」組成物は、その測定可能な作用が存在しない限りは、当該項目を未だ含み得る。

【0095】

本明細書中使用する場合、「阻害する ( i n h i b i t )」およびその活用は、標的、たとえば B R A D 4 または J A K 2 チロシンキナーゼの活性の低減を表す。一部の実施形態では、「阻害する」は、活性の機能の実質的に完全な喪失または低減（たとえば約 1 % 以上）を表す。よって阻害は、1 % ~ 約 1 0 0 % の範囲内（当該範囲内の値および部分範

10

20

30

40

50

囲を含む)の活性の低減を含むことができる。

【0096】

以下の用語は、本明細書中で使用する場合、特段他の意味が記載されない限りは、以下の意味を有する。

【0097】

「アミノ」は、 $-NH_2$  ラジカルを表す。

【0098】

「シアノ」は、 $-CN$  ラジカルを表す。

【0099】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードのラジカルを表す。

10

【0100】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$  ラジカルを表す

【0101】

「イミノ」は、 $=NH$  置換基を表す。

【0102】

「ニトロ」は、 $-NO$  ラジカルを表す。

【0103】

「オキシ」は、 $=O$  置換基を表す。

【0104】

「チオキシ」は  $=S$  置換基を表す。

20

【0105】

「アルキル」または「アルキル基」は、1～12個の炭素原子を有し、残りの分子と単結合により結合している、完全に飽和型の直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルを表す。1～12個の炭素原子のうちのいずれかの数を含むアルキルが含まれている。最大12個の炭素原子を含むアルキルは、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキルは、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、最大5個の炭素原子を含むアルキルは、 $C_1 \sim C_5$  アルキルである。 $C_1 \sim C_5$  アルキルは、 $C_5$  アルキル、 $C_4$  アルキル、 $C_3$  アルキル、 $C_2$  アルキル、および  $C_1$  アルキル（すなわちメチル）を含む。 $C_1 \sim C_6$  アルキルは、 $C_1 \sim C_5$  アルキルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に  $C_6$  アルキルをも含む。 $C_1 \sim C_{10}$  アルキルは、 $C_1 \sim C_5$  アルキルおよび  $C_1 \sim C_6$  アルキルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に、 $C_7$  アルキル、 $C_8$  アルキル、 $C_9$  アルキル、および  $C_{10}$  アルキルをも含む。同様に、 $C_1 \sim C_{12}$  アルキルは、上記の全ての部分を含むが、同様に、 $C_{11}$  アルキルおよび  $C_{12}$  アルキルをも含む。 $C_1 \sim C_{12}$  アルキルの非限定的な例として、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*t*-アミル (*amyl*)、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、および *n*-ドデシルが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキル基は、任意選択で置換され得る。

30

40

【0106】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、1～12個の炭素原子を有する、完全に飽和型の、直鎖状または分枝状の二価の炭化水素鎖ラジカルを表す。 $C_1 \sim C_{12}$  アルキレンの非限定的な例として、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、*n*-ブチニレンなどが挙げられる。アルキレン鎖は、残りの原子と単結合を介して結合しており、ラジカル基と単結合を介して結合している。アルキレン鎖の、残りの分子およびラジカル基に対する結合点は、鎖の中の1つの炭素またはいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキレン鎖は、任意選択で置換され得る。

【0107】

50

「アルケニル」または「アルケニル基」は、2～12個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素間二重結合を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルを表す。各アルケニル基は、残りの分子と単結合により結合している。2～12個のうちいずれかの数の炭素原子を含むアルケニル基が含まれている。最大12個の炭素原子を含むアルケニル基は、 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルケニル基は、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルであり、最大5個の炭素原子を含むアルケニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルケニルである。 $C_2 \sim C_5$  アルケニルは、 $C_5$  アルケニル、 $C_4$  アルケニル、 $C_3$  アルケニル、および  $C_2$  アルケニルを含む。 $C_2 \sim C_6$  アルケニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルケニルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に  $C_6$  アルケニルをも含む。 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルケニルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に、 $C_7$  アルケニル、 $C_8$  アルケニル、 $C_9$  アルケニル、および  $C_{10}$  アルケニルを含む。同様に、 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルは、上記の全ての部分を含むが、同様に、 $C_{11}$  アルケニルおよび  $C_{12}$  アルケニルを含む。 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルの非限定的な例として、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、5-ヘプテニル、6-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、4-オクテニル、5-オクテニル、6-オクテニル、7-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、4-ノネニル、5-ノネニル、6-ノネニル、7-ノネニル、8-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル、4-デセニル、5-デセニル、6-デセニル、7-デセニル、8-デセニル、9-デセニル、1-ウンデセニル、2-ウンデセニル、3-ウンデセニル、4-ウンデセニル、5-ウンデセニル、6-ウンデセニル、7-ウンデセニル、8-ウンデセニル、9-ウンデセニル、10-ウンデセニル、1-ドデセニル、2-ドデセニル、3-ドデセニル、4-ドデセニル、5-ドデセニル、6-ドデセニル、7-ドデセニル、8-ドデセニル、9-ドデセニル、10-ドデセニル、および11-ドデセニルが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキル基は、任意選択で置換され得る。

10

20

30

#### 【0108】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、2～12個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素間二重結合を有する、直鎖状または分枝状の二価の炭化水素鎖ラジカルを表す。 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニレンの非限定的な例として、エテン、プロペン、ブテンなどが挙げられる。アルケニレン鎖は、残りの分子と単結合を介して結合しており、ラジカル基と単結合を介して結合している。アルケニレン鎖の残りの分子およびラジカル基に対する結合点は、鎖の中の1つの炭素またはいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルケニレン鎖は、任意選択で置換され得る。

#### 【0109】

「アルキニル」または「アルキニル基」は、2～12個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素間三重結合を有する、直鎖状または分枝状の炭化水素鎖ラジカルを表す。各アルキニル基は、残りの分子と単結合により結合している。2～12個のうちいずれかの数の炭素原子を含むアルキニル基が含まれている。最大12個の炭素原子を含むアルキニル基は、 $C_2 \sim C_{12}$  アルキニルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキニル基は、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、最大5個の炭素原子を含むアルキニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルキニルである。 $C_2 \sim C_5$  アルキニルは、 $C_5$  アルキニル、 $C_4$  アルキニル、 $C_3$  アルキニル、 $C_3$  アルキニル、および  $C_2$  アルキニルを含む。 $C_2 \sim C_6$  アルキニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルキニルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に  $C_6$  アルキニルをも含む。 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニルは、 $C_2 \sim C_5$  アルキニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルに関して上述した全ての部分を含むが、同様に、 $C_7$  アルキニル、 $C_8$  アルキニル、 $C_9$  アルキニル、および  $C_{10}$  アル

40

50

キニルを含む。同様に、 $C_2 \sim C_{12}$  アルキニルは、上記の全ての部分を含むが、同様に、 $C_{11}$  アルキニルおよび  $C_{12}$  アルキニルを含む。 $C_2 \sim C_{12}$  アルケニルの非限定的な例として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキニル基は、任意選択で置換され得る。

#### 【0110】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、2～12個の炭素原子を有し、1つ以上の炭素間三重結合を有する、直鎖状または分枝状の二価の炭化水素鎖ラジカルを表す。 $C_2 \sim C_{12}$  アルキニレンの非限定的な例として、エチニレン、プロパルギレンなどが挙げられる。アルキニレン鎖は、残りの分子と単結合を介して結合しており、ラジカル基と単結合を介して結合している。アルキニレン鎖の残りの分子およびラジカル基に対する結合点は、鎖の中の1つの炭素またはいずれか2つの炭素を介し得る。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキニレン鎖は、任意選択で置換され得る。

10

#### 【0111】

「アルコキシ」は、式  $-OR_a$  のラジカルを表す（式中、 $R_a$  は、1～12個の炭素原子を含む、上記に定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニル (alkenyl) のラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルコキシ基は、任意選択で置換され得る。

#### 【0112】

「アルキルアミノ」は、式  $-NHR_a$  または  $-NR_aR_a$  のラジカルを表す（式中、各  $R_a$  は、独立して、1～12個の炭素原子を含む、上記に定義したアルキル、アルケニル、またはアルキニルのラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキルアミノ基は、任意選択で置換され得る。

20

#### 【0113】

「アルキルカルボニル」は、 $-C(=O)R_a$  部分（式中、 $R_a$  は、上記に定義したアルキル、アルケニル、またはアルキニルのラジカルである）を表す。アルキルカルボニルの非限定的な例として、メチルカルボニル（「アセタール」）部分がある。アルキルカルボニル基はまた、「 $C_w-C_z$  アシル」（式中、 $w$  および  $z$  は、上記に定義した  $R_a$  における炭素の数の範囲を表す）と呼ぶこともできる。たとえば、「 $C_1 \sim C_{10}$  アシル」は、上記に定義したアルキルカルボニル基を表し、ここで  $R_a$  は、上記に定義した  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$  アルケニル、または  $C_1 \sim C_{10}$  アルキニルのラジカルである。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アルキルカルボニル基は、任意選択で置換され得る。

30

#### 【0114】

「アルキルヒドロキシル」は、単結合を介して上述のアルキルと結合した、上記に定義したヒドロキシルを表す。アルキルヒドロキシルの非限定的な例として、1-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシブチルなどが挙げられる。

#### 【0115】

「アリール」は、6～18個の炭素原子および少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系のラジカルを表す。本発明の目的のため、アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系とすることができ、これらは縮合または架橋した環系を含み得る。アリールラジカルとして、限定するものではないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*as*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレリアデン、ピレン、およびトリフェニレンから派生するアリールラジカルが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、用語「アリール」は、任意選択で置換されているアリールラジカルを含むことを意味する。

40

#### 【0116】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、式  $-R_b-R_c$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義されたアルキレン基であり、 $R_c$  は、上記に定義した1つ以上の

50



アリールラジカル、たとえばベンジル、ジフェニルメチルなどである)。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アラルキル基は、任意選択で置換され得る。

【0117】

「アラルケニル」または「アリールアルケニル」は、式 - R<sub>b</sub> - R<sub>c</sub> のラジカルを表す（式中、R<sub>b</sub> は、上記に定義したアルケニレン基であり、R<sub>c</sub> は、上記に定義した1つ以上のアリールラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アラルケニル基は、任意選択で置換され得る。

【0118】

「アラルキニル」または「アリールアルキニル」は、式 - R<sub>b</sub> - R<sub>c</sub> のラジカルを表す（式中、R<sub>b</sub> は、上記に定義したアルキニレン基であり、R<sub>c</sub> は、上記に定義した1つ以上のアリールラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、アラルキニル基は、任意選択で置換され得る。

10

【0119】

「環 (Cyclic)」は、環構造を表す。環 (Cyclic rings) は、環に3 ~ 20個の原子を含むことができ、ここで環を形成する原子は、少なくとも1つの炭素および/または少なくとも1つのヘテロ原子を含むことができる。環は、単環系、二環系、および三環系を含み、これらは縮合または架橋した環系を含み得る。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、環の基は、任意選択で置換され得る。

【0120】

「カルボシクリル」、「炭素環」、または「炭素環式化合物」は、環を形成する原子が、それぞれ炭素である環構造を表す。炭素環は、環に3 ~ 20個の炭素原子を含むことができる。炭素環は、本明細書中定義されるアリールおよびシクロアルキル、シクロアルケニルおよびシクロアルキニルを含む。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、カルボシクリル基は、任意選択で置換され得る。

20

【0121】

「シクロアルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、縮合または架橋した環系を含み得、3 ~ 20個の炭素原子、好ましくは3 ~ 10個の炭素原子を有し、残りの原子と単結合により結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の完全に飽和した炭化水素ラジカルを表す。単環式のシクロアルキルラジカルとして、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式のシクロアルキルラジカルとして、たとえば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル (decalinyl)、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、シクロアルキル基は、任意選択で置換され得る。

30

【0122】

「シクロアルケニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、1つ以上の炭素間二重結合を有し、縮合または架橋した環系を含み得、3 ~ 20個の炭素原子、好ましくは3 ~ 10個の炭素原子を有し、残りの分子と単結合により結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを表す。単環式のシクロアルケニルラジカルとして、たとえば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。多環式のシクロアルケニルラジカルとして、たとえば、ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-エニルなどが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、シクロアルケニル基は、任意選択で置換され得る。

40

【0123】

「シクロアルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、1つ以上の炭素間三重結合を有し、縮合または架橋した環系を含み得、3 ~ 20個の炭素原子、好ましくは3 ~ 10個の炭素原子を有し、残りの分子と単結合により結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを表す。単環式のシクロアルキニルラジカルとして、たとえばシクロヘプチニル、シクロオクチニルなどが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、シクロアルキニル基は、任意選択で置換され得る。

50

## 【 0 1 2 4 】

「シクロアルキルアルキル」は、式 -  $R_b$  -  $R_d$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンの基であり、 $R_d$  は、上記に定義したシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルのラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、シクロアルキルアルキル基は、任意選択で置換され得る。

## 【 0 1 2 5 】

「ハロアルキル」は、上記に定義した 1 つ以上のハロラジカルで置換されている、上記に定義したアルキルラジカル、たとえばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピル、1, 2 - ジブromoエチルなどを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ハロアルキル基は、任意選択で置換され得る。

10

## 【 0 1 2 6 】

「ハロアルケニル」は、上記に定義した 1 つ以上のハロラジカルで置換されている、上記に定義したアルケニルラジカル、たとえば 1 - フルオロプロペニル、1, 1 - ジフルオロブテニルなどを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ハロアルケニル基は、任意選択で置換され得る。

## 【 0 1 2 7 】

「ハロアルキニル」は、上記に定義した 1 つ以上のハロラジカルで置換されている、上記に定義したアルキニルラジカル、たとえば 1 - フルオロプロピニル、1 - フルオロブチニルなどを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ハロアルケニル基は、任意選択で置換され得る。

20

## 【 0 1 2 8 】

「ハロアルコキシ」は、上記に定義した 1 つ以上のハロラジカルで置換されている、上記に定義したアルコキシラジカル、たとえば 1 - フルオロプロボキシ、1 - フルオロブトキシなどを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ハロアルコキシル基は、任意選択で置換され得る。

## 【 0 1 2 9 】

「ヘテロシクリル」、「複素環 (heterocyclic ring)」、または「複素環 (heterocycle)」は、2 ~ 12 個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子とからなる、安定した 3 ~ 20 員の非芳香環のラジカルを表す。ヘテロシクリルまたは複素環として、以下に定義されるヘテロアリアルが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合または架橋した環系を含み得る、単環系、二環系、三環系、または四環系とすることができ；ヘテロシクリルラジカルにおける窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、任意選択で酸化することができ；窒素原子は、任意選択で四級化することができ；ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和型であり得る。このようなヘテロシクリルラジカルの例として、限定するものではないが、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル (octahydroindolyl)、オクタヒドロイソインドリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル (piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、および 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロシクリル基は、任意選択で置換され得る。

30

40

## 【 0 1 3 0 】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 -  $R_b$  -  $R_e$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルキレン基であり、 $R_e$  は、上記に定義したヘテロシクリルラジカルであ

50

る)。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロシクロアルキルアルキル基は、任意選択で置換され得る。

【0131】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、式 -  $R_b - R_e$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルキニレン基であり、 $R_e$  は、上記に定義したヘテロシクリルラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロシクロアルキルアルキニル基は、任意選択で置換され得る。

【0132】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、式 -  $R_b - R_e$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルキニレン基であり、 $R_e$  は、上記に定義したヘテロシクリルラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロシクロアルキルアルキニル基は、任意選択で置換され得る。

10

【0133】

「N - ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含み、ヘテロシクリルラジカルの残りの分子に対する結合点がヘテロシクリルラジカルの窒素原子を介する、上記に定義したヘテロシクリルラジカルを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、N - ヘテロシクリル基は、任意選択で置換され得る。

【0134】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1 ~ 13 個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される1 ~ 6 個のヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む、5 ~ 20 員環系のラジカルを表す。本発明の目的のため、ヘテロアリールラジカルは、縮合または架橋した環系を含み得る、単環系、二環系、三環系、または四環系とすることができ；ヘテロアリールラジカルにおける窒素原子、炭素原子、または硫黄原子は、任意選択で酸化され得；窒素原子は任意選択で四級化され得る。例として、限定するものではないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル (benzindolyl)、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル (dioxepinylyl)、1, 4 - ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル (ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピリダジニル、1 - フェニル - 1H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル (すなわちチエニル) が挙げられる。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロアリール基は、任意選択で置換され得る。

20

30

40

【0135】

「N - ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含み、ヘテロアリールラジカルの残りの分子に対する結合点がヘテロアリールラジカルにおける窒素原子を介している、上記に定義したヘテロアリールラジカルを表す。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、N - ヘテロアリール基は、任意選択で置換され得る。

【0136】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 -  $R_b - R_f$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上

50

記に定義したアルキレン鎖であり、 $R_f$  は、上記に定義したヘテロアリールラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロアリールアルキル基は、任意選択で置換され得る。

【0137】

「ヘテロアリールアルケニル」は、式 -  $R_b - R_f$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルケニレン鎖であり、 $R_f$  は、上記に定義したヘテロアリールラジカルを表す）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロアリールアルケニル基は、任意選択で置換され得る。

【0138】

「ヘテロアリールアルキニル」は、式 -  $R_b - R_f$  のラジカルを表す（式中、 $R_b$  は、上記に定義したアルキニレン鎖であり、 $R_f$  は、上記に定義したヘテロアリールラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、ヘテロアリールアルキニル基は、任意選択で置換され得る。

10

【0139】

「チオアルキル」は、式 -  $SR_a$  のラジカルを表す（式中、 $R_a$  は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む、上記に定義したアルキル、アルケニル、またはアルキニルのラジカルである）。本明細書中特段他の意味が記載されない限り、チオアルキル基は、任意選択で置換され得る。

【0140】

本明細書中使用される用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子が、限定するものではないが、F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子；ヒドロキシ基、アルコキシ基、およびエステル基などの基における酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N - オキシド、イミド、およびエナミンなどの基における窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基におけるケイ素原子；ならびに様々な他の基における他のヘテロ原子などの非水素原子に、結合により置き換えられている、上記の基（すなわちアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキルヒドロキシ、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、チオアルキル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリール、および/またはヘテロアリールアルキル）のいずれかを意味する。また、「置換された」は、より高次の結合（たとえば二重結合または三重結合）により1つ以上の水素原子が、オキソ基、カルボニル基、カルボキシ基、およびエステル基における酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子に置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。たとえば、「置換された」は、1つ以上の水素原子が、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、および $-SO_2NR_gR_h$ と置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。また「置換された」は、1つ以上の水素原子が、 $C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ と置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。上記では、 $R_g$  および  $R_h$  は、同じまたは異なるものであり、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキルである。さら

20

30

40

50

に「置換された」は、1つ以上の水素原子が、結合により、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリール、および/またはヘテロアリールアルキル基に置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。さらに、上記置換基のそれぞれは、同様に任意選択で、上記置換基のうちの1つ以上で置換され得る。

【0141】

本明細書中使用される場合、記号

10

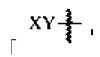
【化20】



(本明細書中以下で「結合点 (point of attachment bound)」と呼ばれ得る) は、2つの化学的実体の間の結合点である結合を表し、このうちの1つは、結合点に結合するように表されており、もう一方は、結合点に結合するようには表されない。たとえば、

20

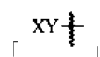
【化21】



は、化学的実体「XY」が、結合点を介して別の化学的実体に結合していることを表している。さらに、表されていない化学的実体との具体的な結合点は、推論によって特定することができる。例えば、化合物  $\text{CH}_3 - \text{R}^3$  (式中  $\text{R}^3$  は、Hまたは

30

【化22】



である) は、 $\text{R}^3$  が「XY」である場合に、結合点が、 $\text{R}^3$  が  $\text{CH}_3$  と結合していると表される結合と同じ結合であることを推測する。

【0142】

以下の説明は、本発明の理解に有用であり得る情報を含む。本明細書中提供される情報のいずれもが従来技術であるかもしくは本明細書中請求される発明に関連するものであること、または具体的もしくは明示的に援用されているいずれかの刊行物が従来技術であることが、承認されているわけではない。

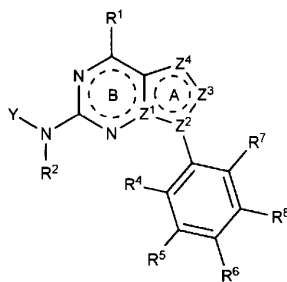
40

【0143】

本開示の化合物

複数の実施形態では、本開示は、式 (I') :

## 【化 2 3】



(I')

10

(式中、

$R^1$  が、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルキルヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、または  $-NR^aR^b$  であり；

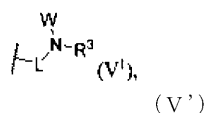
$R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  のうちの1つが、

20

## 【化 2 4】



(V')

であり、残りの  $R^6$ 、 $R^7$ 、または  $R^8$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり、

$R^8$  が  $V^1$  である場合、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、または  $R^7$  および  $R^3$  が共に、任意選択で、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

30

$R^6$  が  $V^1$  である場合、 $R^8$  および  $R^3$  が共に、任意選択で、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

環 A および環 B が、それぞれ芳香族であり；

$Z^1$  が、CまたはNであり；

$Z^2$  が、C、 $CR^8$ 、またはNであり；

$Z^3$  および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C、 $CR^8$ 、N、またはSであり；

ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの少なくとも1つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの最大2つが、Nであり、

$R^8$  が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

L が、結合または  $-CH_2-$  であり；

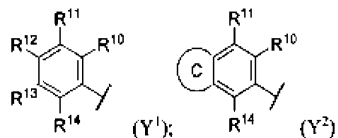
40

W が、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 、または  $-P(=S)_2R^9$  であり；

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの1つ以上で置換されており、

Y が、

## 【化 2 5】



、 - M - カルボシクリル ( Y <sup>5</sup> )、または - M - ヘテロシクリル ( Y <sup>6</sup> ) から選択され；  
 Y <sup>1</sup> および Y <sup>2</sup> において、R <sup>10</sup> および R <sup>14</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、  
 ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、- NR <sup>a</sup> R <sup>a</sup> であり；

10

Y <sup>1</sup> において、R <sup>11</sup>、R <sup>12</sup>、および R <sup>13</sup> が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、  
 アルキル、アルコキシ、- ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - ヘテロシクリル、- ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - C ( O ) N  
 R <sup>a</sup> R <sup>c</sup>、- ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - NR <sup>a</sup> C ( O ) R <sup>d</sup>、- ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - C ( O ) ( CH <sub>2</sub> )  
<sub>n</sub> -、- NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、- NR <sup>a</sup> アルキレン - NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、または - ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - C ( O )  
 ) NR <sup>a</sup> - アルキレン - NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup> であり；

Y <sup>2</sup> において、R <sup>11</sup> が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

Y <sup>2</sup> において、環 C が、N、O、もしくは S から選択される少なくとも 1 つの原子を含  
 む、単環式、二環式、もしくは三環式の 5 ~ 12 員の複素環であり、任意選択で環 C が、  
 R <sup>15</sup> で置換されており；

Y <sup>5</sup> において、炭素環が、任意選択で 1 つ以上の R <sup>20</sup> で置換された、単環または二環  
 であり；

20

Y <sup>6</sup> において、複素環が、O、S、または N から選択される少なくとも 1 つの原子を含  
 み、任意選択で 1 つ以上の R <sup>20</sup> で置換されている、単環または二環であり；

R <sup>20</sup> が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはオキソ CN  
 、- C ( O ) NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、アラルキル ( a r a l y k y l )、アリール、ヘテロアラルキ  
 ル、ヘテロアリールであり；

Y <sup>5</sup> および Y <sup>6</sup> において、M が結合または - CH <sub>2</sub> - であり；

R <sup>a</sup> および R <sup>b</sup> が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

R <sup>c</sup> が、H、アルキル、- アルキル - NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、もしくはヘテロシクリルであり；

R <sup>d</sup> が、アルキル、- アルキル - NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、もしくはヘテロシクリルであり、

30

R <sup>11</sup>、R <sup>12</sup>、R <sup>13</sup>、R <sup>c</sup>、および R <sup>d</sup> におけるヘテロシクリル ( h e t e r o  
 c y c y l ) が、それぞれ独立して、任意選択で、R <sup>15</sup> で置換されており；

R <sup>15</sup> が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、- C  
 ( O ) - アルキル、- C ( O ) OR <sup>a</sup>；- NR <sup>a</sup> C ( O ) - アルキル、- ( CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> -  
 C ( O ) NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>、- NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>；または - S ( O ) <sub>n</sub> - アルキルであり、

n が、0、1、または 2 であり；

m が、0、1、または 2 である）

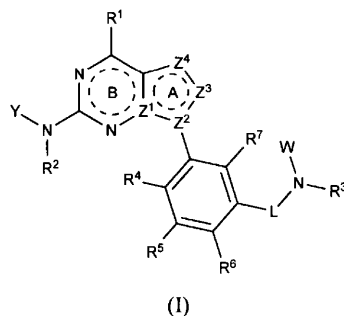
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

## 【 0 1 4 4】

複数の実施形態では、本開示は、式 ( I ) に係る化合物またその薬学的に許容される塩  
 または溶媒和物を提供する；

40

## 【化 2 6】



10

(式中、

$R^1$  が、H、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルキルヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、または  $-NR^aR^b$  であり；

$R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

20

あるいは、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、または  $R^7$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

環Aおよび環Bが、それぞれ芳香族であり；

$Z^1$  が、CまたはNであり；

$Z^2$  が、C、 $CR^8$ 、またはNであり；

$Z^3$  および  $Z^4$  が、それぞれ独立して、C、 $CR^8$ 、N、またはSであり；

ただし、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの少なくとも1つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、および  $Z^4$  のうちの最大2つが、Nであり、

$R^8$  が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

L が、結合または  $-CH_2-$  であり；

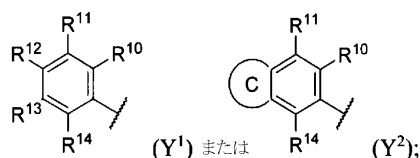
30

W が、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 、または  $-P(=S)_2R^9$  であり；

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの1つ以上で置換されており、

Y が、

## 【化 2 7】



40

から選択されており、

$Y^1$  および  $Y^2$  において、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、またはアルコキシであり；

$Y^1$  において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$  - アルキレン -  $NR^aR^b$ 、もしくは  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$  - ア

50



ルキレン -  $\text{NR}^a\text{R}^b$  であり；もしくは

$\text{Y}^2$  において、 $\text{R}^{11}$  が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

$\text{Y}^2$  において、環 C が、N、O、もしくは S から選択される少なくとも 1 つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の 5 ~ 12 員の複素環であり、任意選択で環 C が、 $\text{R}^{15}$  で置換されており；

$\text{R}^a$  および  $\text{R}^b$  が、それぞれ独立して、H もしくはアルキルであり；

$\text{R}^c$  が、H、アルキル、-アルキル -  $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$\text{R}^d$  が、アルキル、-アルキル -  $\text{NR}^a\text{R}^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^c$ 、および  $\text{R}^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して任意選択で、 $\text{R}^{15}$  で置換されており；

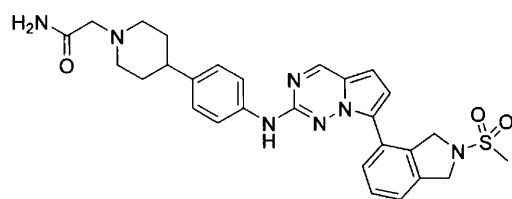
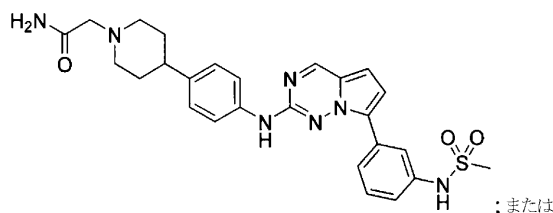
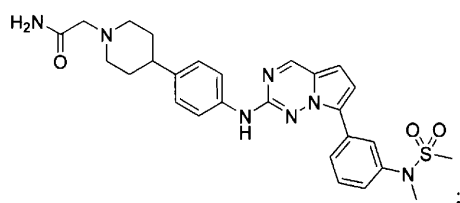
$\text{R}^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、-C(O)-アルキル、-C(O)OR<sup>a</sup>；-NR<sup>a</sup>C(O)-アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；または-S(O)<sub>n</sub>-アルキルであり；

n が、0、1、もしくは 2 であり；

m が、0、1、もしくは 2 であり；

前記化合物が、

【化 28】



ではない)。

【0145】

複数の実施形態では、 $\text{Z}^2$  が N であり、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^3$ 、および  $\text{Z}^4$  が、それぞれ独立して、C または CR<sup>8</sup> である。

【0146】

複数の実施形態では、 $\text{Z}^1$  が N であり、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Z}^3$ 、および  $\text{Z}^4$  が、それぞれ独立して、C または CR<sup>8</sup> である。

【0147】

複数の実施形態では、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^3$  がそれぞれ N であり、 $\text{Z}^2$  および  $\text{Z}^4$  がそれぞれ独立して、C または CR<sup>8</sup> である。

【0148】

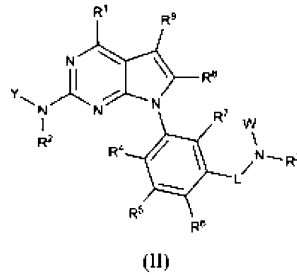
複数の実施形態では、 $\text{Z}^1$  および  $\text{Z}^4$  がそれぞれ N であり、 $\text{Z}^3$  および  $\text{Z}^4$  がそれぞれ

独立して、C または  $CR^8$  である。

【0149】

複数の実施形態では、式 I の化合物は、式 (II)

【化29】



10

に係る構造またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

【0150】

複数の実施形態では、W が、 $-S(O)_2R^9$  である。

【0151】

複数の実施形態では、 $R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

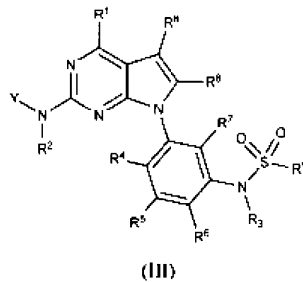
【0152】

複数の実施形態では、L は結合である。

【0153】

複数の実施形態では、式 I の化合物は、式 (III)

【化30】



30

に係る構造を有する。

【0154】

複数の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

【0155】

複数の実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ H である。

【0156】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H またはハロゲンである。

【0157】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成する

【0158】

複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、飽和型の 5 員環を形成する。

【0159】

複数の実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ H である。

【0160】

50

複数の実施形態では、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである。

【0161】

複数の実施形態では、 $Y$  が  $Y^1$  である。

【0162】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである。

【0163】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される。

10

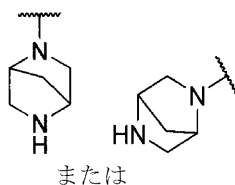
【0164】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環 (b i c y c l e) である。

【0165】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、

【化 3 1】



20

から選択され、任意選択で、これらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている。

【0166】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n - C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n - C(O)(CH_2)_n -$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n - C(O)NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  である。

30

【0167】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  または  $-(CH_2)_n - C(O)NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  である。

【0168】

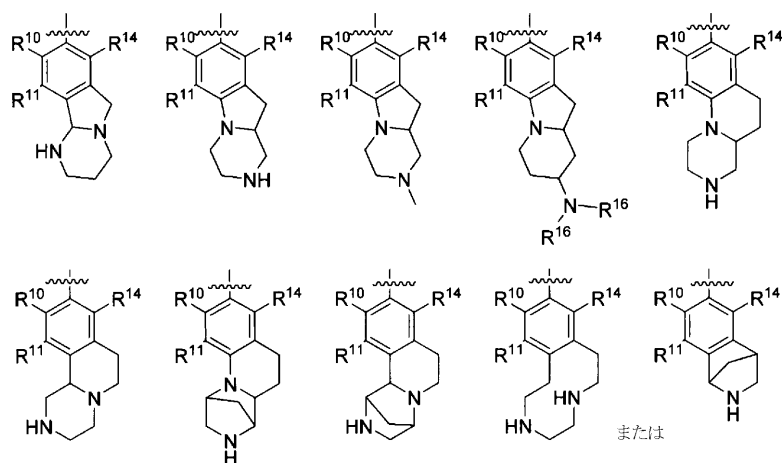
複数の実施形態では、 $Y$  が  $Y^2$  である。

【0169】

複数の実施形態では、 $Y^2$  は、

40

## 【化 3 2】



10

から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、 $R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

## 【0170】

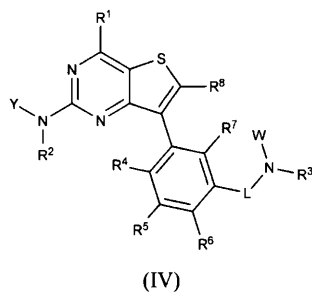
複数の実施形態では、 $R^9$  が、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

20

## 【0171】

複数の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV)

## 【化 3 3】



30

に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0172】

複数の実施形態では、W が  $-S(O)_2 R^9$  である。

## 【0173】

複数の実施形態では、 $R^9$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_3 \sim C_6$  アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

## 【0174】

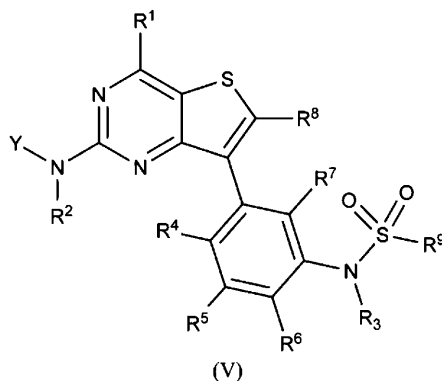
複数の実施形態では、L が結合である。

40

## 【0175】

複数の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V)

## 【化 3 4】



10

に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0176】

複数の実施形態では、 $R^2$  および  $R^3$  が、それぞれ H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。複数の実施形態では、 $R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ H である。複数の実施形態では、 $R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H またはハロゲンである。複数の実施形態では、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ H である。

## 【0177】

20

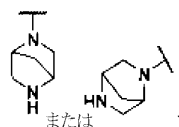
複数の実施形態では、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである。複数の実施形態では、Y が  $Y^1$  である。複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである。複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される。複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環 (bicyclic) である。

## 【0178】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、

## 【化 3 5】

30



から選択され、任意選択で、これらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている。

## 【0179】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-(CH_2)_n - C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n - NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n - C(O)(CH_2)_n -$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n - C(O)NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  である。

40

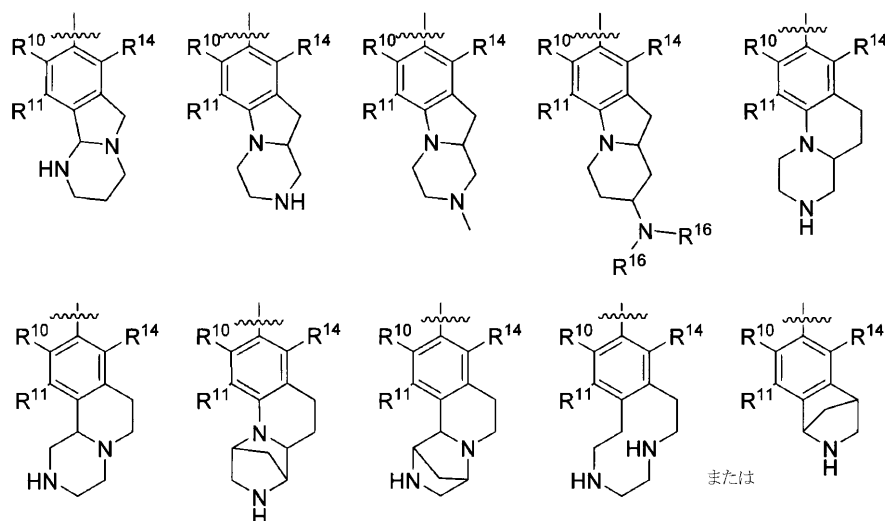
## 【0180】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  のうちの 1 つが、 $-NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  または  $-(CH_2)_n - C(O)NR^a -$  アルキレン  $-NR^aR^b$  である。

## 【0181】

複数の実施形態では、Y は  $Y^2$  である。複数の実施形態では、 $Y^2$  は、

## 【化 3 6】



10

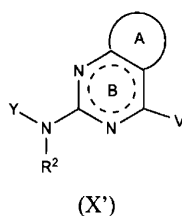
から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、 $R^{16}$  が、H または  $C_1 \sim C_3$  アルキルである。

20

## 【0182】

複数の実施形態では、本開示は、式 (X') :

## 【化 3 7】



30

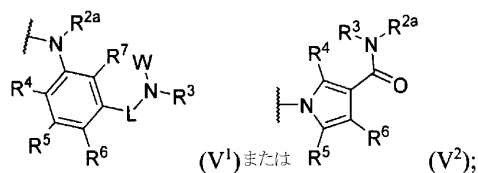
(式中、

環 A が、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはカルボシクリル (c a r b o c y c l y l) から選択される 5 員環または 6 員環であり、

環 A および環 B がそれぞれ芳香族であり；

V が、

## 【化 3 8】



40

であり、

L が、結合または  $-CH_2-$  であり；

W が、 $-S(O)_m R^9$ 、 $-P(O)_2 R^9$ 、または  $-P(=S)_2 R^9$  であり；

$R^2$ 、 $R^{2a}$ 、および  $R^3$  が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

$R^4$  および  $R^5$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

50

$R^6$  および  $R^7$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

あるいは、 $R^6$  および  $R^3$  が共に、または  $R^7$  および  $R^3$  が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の 5 員環または 6 員環を形成し；

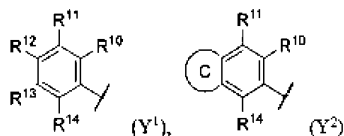
$R^8$  が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの 1 つ以上で置換されており、

Y が、

【化 3 9】

10



、-M-カルボシクリル ( $Y^5$ )、または -M-ヘテロシクリル ( $Y^6$ ) から選択され；

$Y^1$  および  $Y^2$  において、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

20

$Y^1$  において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、もしくは  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  であり；もしくは

$Y^2$  において、 $R^{11}$  が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

$Y^2$  において、環 C が、N、O、もしくは S から選択される少なくとも 1 つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の 5 ~ 12 員の複素環であり、任意選択で環 C が、 $R^{15}$  で置換されており；

30

$Y^5$  において、炭素環が、任意選択で 1 つ以上の  $R^{20}$  で置換された、単環または二環であり；

$Y^6$  において、複素環が、O、S、または N から選択される少なくとも 1 つの原子を含み、任意選択で 1 つ以上の  $R^{20}$  で置換されている、単環または二環であり；

$R^{20}$  が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはオキソ、 $CN$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、アラルキル (aralkyl)、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールであり；

$Y^5$  および  $Y^6$  において、M が結合または  $-CH_2-$  であり；

$R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

$R^c$  が、H、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、もしくはヘテロシクリルであり；

40

$R^d$  が、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、もしくはヘテロシクリルであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリル (heterocycle) が、それぞれ独立して、任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；

$R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)-アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または  $-S(O)_n-アルキル$  であり、

n が、0、1、または 2 であり；

m が、0、1、または 2 である）

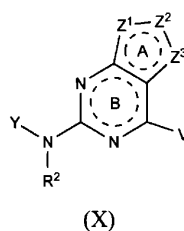
に係る化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0183】

50

複数の実施形態では、本化合物は、式 (X) :

【化 4 0】



10

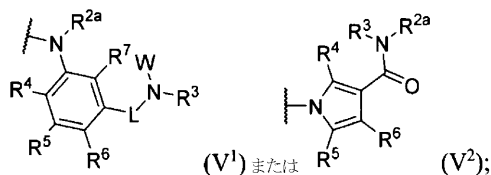
(式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、および $Z^3$ が、それぞれS、N、またはC $R^8$ であり、ただし $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または $Z^3$ のうちの少なくとも1つがNまたはSであり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または $Z^3$ のうちの最大2つがNまたはSであり；

環Aおよび環Bがそれぞれ芳香族であり；

Vが、

【化 4 1】



20

であり、

Lが、結合または-CH<sub>2</sub>-であり；

Wが、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、または-P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>であり；

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、およびR<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、Hまたはアルキルであり；

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

30

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；または、

あるいは、R<sup>6</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成し；

R<sup>8</sup>が、H、ハロゲン、またはアルキルであり；

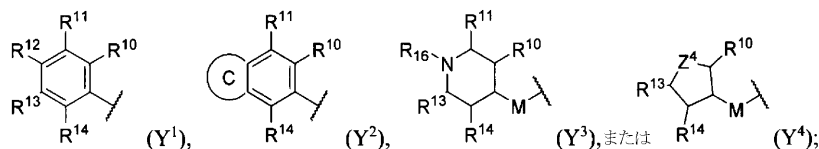
R<sup>9</sup>が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの1つ以上で置換されており、

、

Yが、

40

【化 4 2】



から選択されており；

50



$Y^1$  および  $Y^2$  において、 $R^{10}$  および  $R^{14}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$Y^1$  において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、もしくは  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  であり；もしくは

$Y^2$  において、 $R^{11}$  が、H、ハロゲン、ヒドロキシル、もしくはアルキルであり；

$Y^2$  において、環 C が、N、O、もしくは S から選択される少なくとも 1 つの原子を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の 5 ~ 12 員の複素環であり、任意選択で環 C が、 $R^{15}$  で置換されており；

10

$Y^3$  において、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$Y^3$  において、 $R^{16}$  が、H またはアルキルであり；

$Y^4$  において、 $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 、および  $R^{14}$  が、それぞれ、H、ハロゲン、ヒドロキシル、またはアルキルであり；

$Y^4$  において、 $Z^4$  が、 $NR^a$  または O であり；

$Y^3$  および  $Y^4$  において、M が結合または  $-CH_2-$  であり；

$R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、H またはアルキルであり；

$R^c$  が、H、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

20

$R^d$  が、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；

$R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)OR^a$ ； $-NR^aC(O)-アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または  $-S(O)_n-アルキル$  であり；

n が、0、1、もしくは 2 であり；

m が、0、1、もしくは 2 である）

に係る構造、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

#### 【0184】

30

複数の実施形態では、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、および  $Z^3$  が、それぞれ S または  $CR^8$  であり、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または  $Z^3$  のうちのちょうど 1 つが、S である。

#### 【0185】

複数の実施形態では、 $Z^1$  が S である。

#### 【0186】

複数の実施形態では、 $Z^3$  が S である。

#### 【0187】

複数の実施形態では、V が  $V^2$  である。

#### 【0188】

複数の実施形態では、 $R^{2a}$  が H であり、 $R^3$  がアルキルである。

40

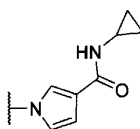
#### 【0189】

複数の実施形態では、 $R^{2a}$  が H であり、 $R^3$  が、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである

#### 【0190】

複数の実施形態では、V が、

## 【化 4 3】



である。

10

## 【0191】

複数の実施形態では、VがV<sup>1</sup>である。

## 【0192】

複数の実施形態では、Wが-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>である。

## 【0193】

複数の実施形態では、R<sup>9</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、任意選択でそれぞれが置換されている。

## 【0194】

複数の実施形態では、Lが結合である。

## 【0195】

20

複数の実施形態では、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>が、それぞれHである。

## 【0196】

複数の実施形態では、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、Hまたはハロゲンである

## 【0197】

複数の実施形態では、R<sup>6</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、飽和型、不飽和型、または部分的に飽和型の5員環または6員環を形成する。

## 【0198】

複数の実施形態では、R<sup>6</sup>およびR<sup>3</sup>が共に、飽和型の5員環を形成する。

## 【0199】

複数の実施形態では、YがY<sup>1</sup>である。

30

## 【0200】

複数の実施形態では、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、およびR<sup>1 3</sup>のうちの1つが、任意選択で置換されたヘテロシクリルである。

## 【0201】

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、任意選択でそれぞれが置換されている、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、チアン、またはチオモルホリンから選択される。

## 【0202】

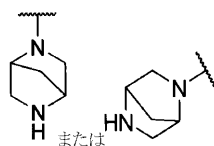
複数の実施形態では、ヘテロシクリルが二環である。

## 【0203】

40

複数の実施形態では、ヘテロシクリルが、

## 【化 4 4】



から選択され、任意選択でこれらそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されている。

【0204】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。

【0205】

複数の実施形態では、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、および $R^{13}$ のうちの1つが、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ または $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ である。

10

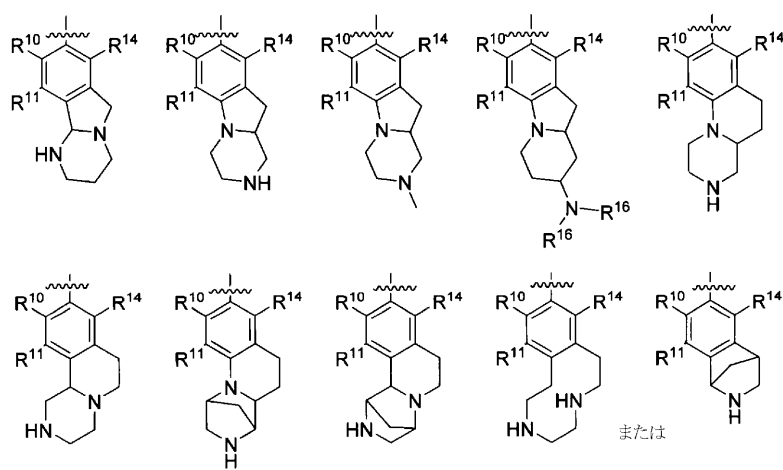
【0206】

複数の実施形態では、 $Y$ が $Y^2$ である。

【0207】

複数の実施形態では、 $Y^2$ が、

【化45】



20

から選択され、

30

任意選択でそれぞれが、 $R^{15}$  で置換されており、 $R^{16}$  が、 $H$ または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0208】

複数の実施形態では、 $Y$ が $Y^3$ である。

【0209】

複数の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ が、それぞれ $H$ である。

【0210】

複数の実施形態では、 $R^{16}$ が、 $H$ またはメチルである。

【0211】

複数の実施形態では、 $M$ が $-CH_2-$ である。

40

【0212】

複数の実施形態では、 $Y$ が $Y^4$ である。

【0213】

複数の実施形態では、 $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 、および $R^{14}$ が、それぞれ $H$ である。

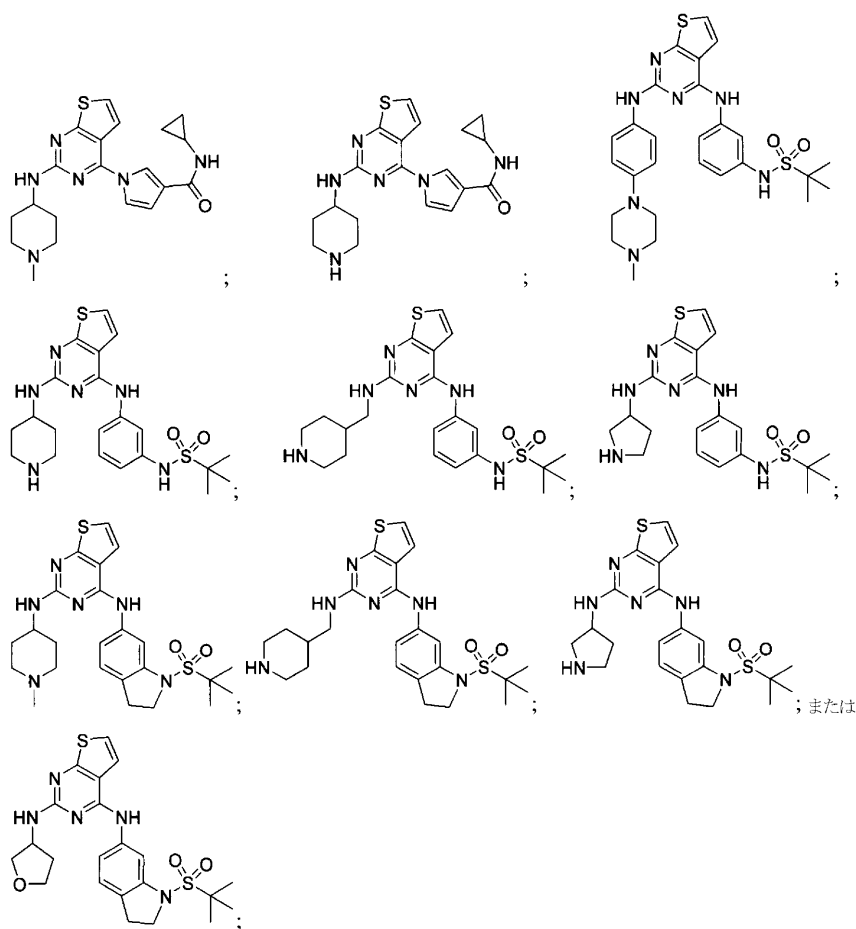
【0214】

複数の実施形態では、 $Z^4$ が、 $NH$ または $NCH_3$ である。

【0215】

複数の実施形態では、本化合物は、

## 【化 4 6】



10

20

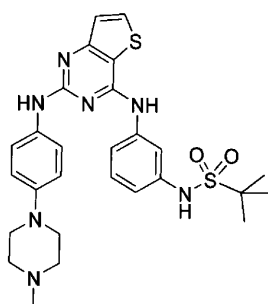
または、それらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される。

## 【0 2 1 6】

複数の実施形態では、本化合物は、

30

## 【化 4 7】



40

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

## 【0 2 1 7】

複数の実施形態では、本明細書中開示の化合物は、約  $20 \mu\text{M}$  以下、 $10 \mu\text{M}$  以下、約  $5 \mu\text{M}$  以下、約  $1 \mu\text{M}$  以下、または約  $0.1 \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  に対応する BRD4 阻害活性を有する。一部の実施形態では、約  $0.1 \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  に対応する BRD4 阻害活性を有する化合物は、式 (IV) に係る構造を有し得る。

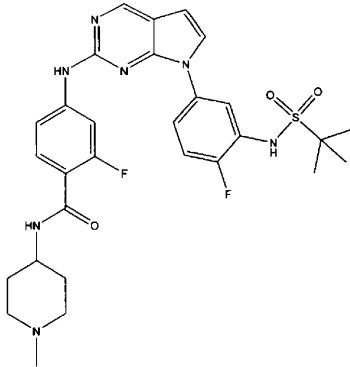
## 【0 2 1 8】

一部の実施形態では、約  $0.1 \mu\text{M}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  に対応する BRD4 阻害活性を有する化合物は、表 1 の化合物を含み得る。

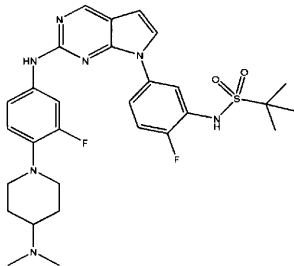
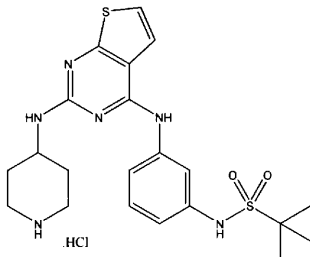
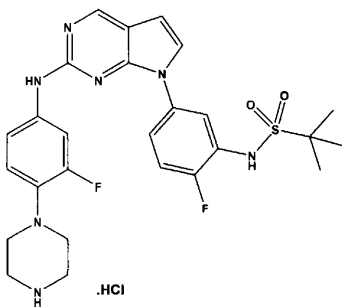
50

【表 1】

表 1

構造	BRD4 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.094

10

構造	BRD4 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.063
	0.094
	0.006

20

30

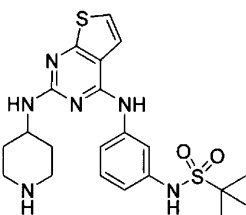
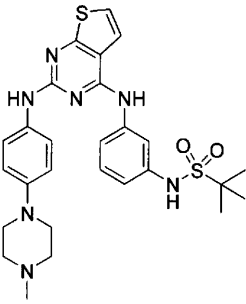
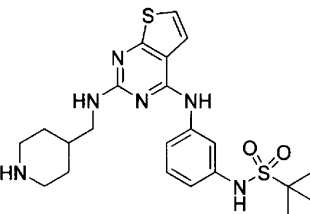
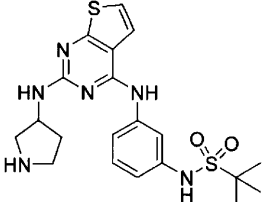
40

## 【0219】

一部の実施形態では、本開示の化合物は、BRAD4阻害活性を呈するが、JAK2チロシンキナーゼに対して不活性であるかまたは無視できるほどの阻害を示す。一部の実施形態では、この化合物は、表2の化合物を含み得る。

【表 2】

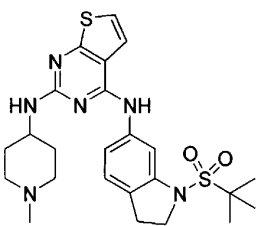
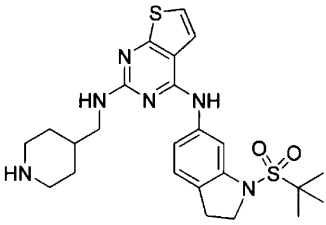
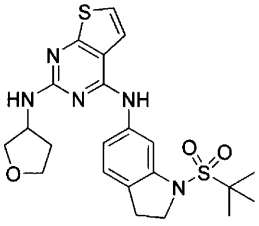
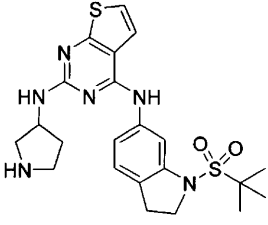
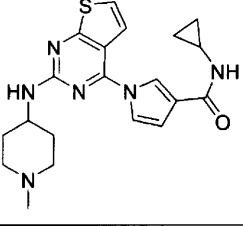
表 2

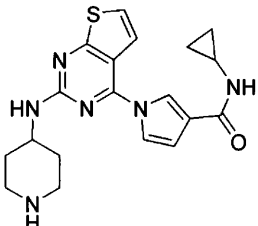
構造	BRD4 IC50 (μM)
	0.094
	0.388
	1.2
	1.7

10

20

30

構造	BRD4 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.16
	1.0
	3.2
	2.6
	0.450

構造	BRD4 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.399

10

20

30

40

50

## 【 0 2 2 0 】

複数の実施形態では、本明細書中開示の化合物は、約 5 μM 以下、約 1 . 0 μM 以下、約 0 . 1 μM 以下、約 0 . 0 1 μM 以下、約 0 . 0 5 μM 以下、または約 0 . 0 0 1 μM

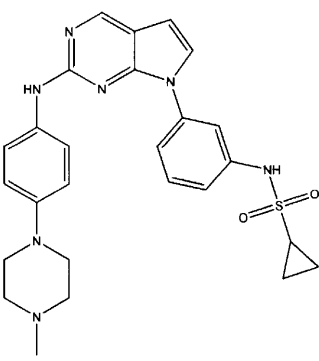
以下の  $IC_{50}$  に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する。一部の実施形態では、約  $0.05 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物は、式 (III) に係る構造を有し得る。

【0221】

特定の実施形態では、約  $0.05 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物は、以下の表 3 の化合物のうちの少なくとも 1 つを含み得る。

【表 3】

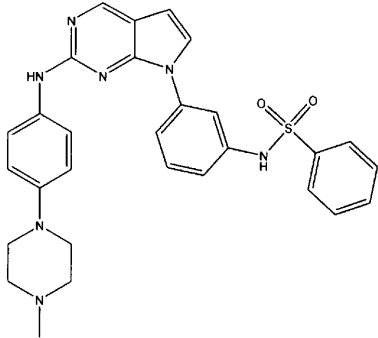
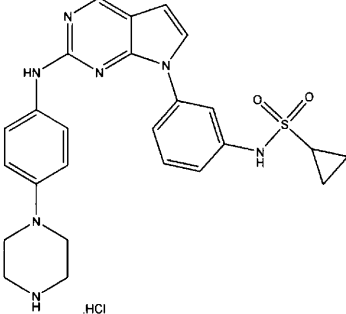
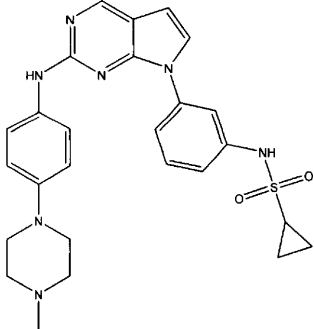
表 3

構造	JAK2 $IC_{50}$ ( $\mu M$ )
	0.0025

10

20

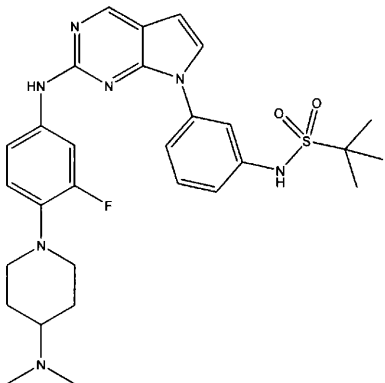
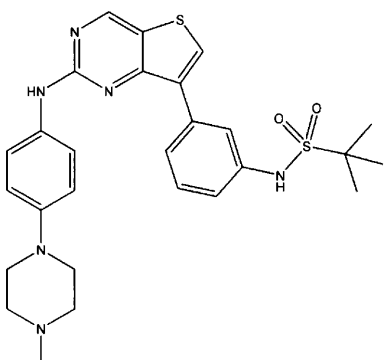
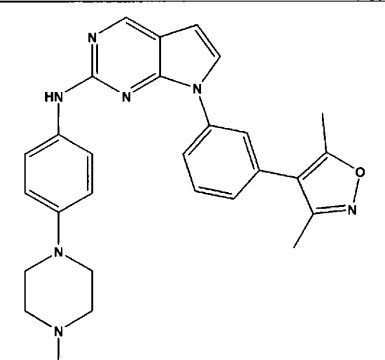


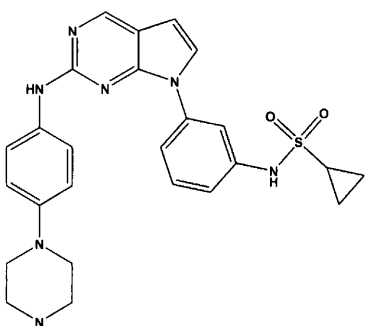
構造	JAK2 IC50 (μM)
	0.003
 .HCl	0.002
	0.0043

10

20

30

構造	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.0044
	0.0048
	0.003

構造	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.005

## 【 0 2 2 2 】

他の特定の実施形態では、約 0 . 0 0 1 μ M 以下の I C <sub>50</sub> に対応する J A K 2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物は、表 4 の化合物を含み得る。

10

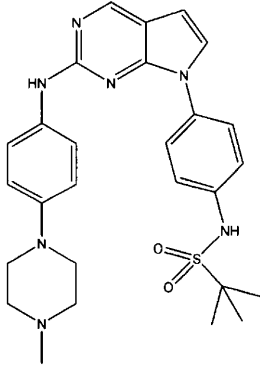
20

30

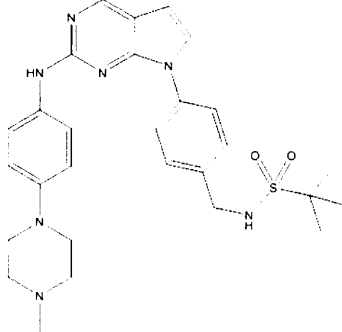
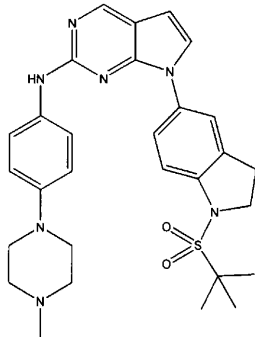
40

【表 4】

表 4

構造	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.0007 μM

10

構造	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.00018 μM
	0.0006 μM

20

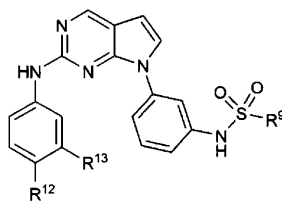
30

## 【0223】

複数の実施形態では、本明細書中開示の化合物は、約 10 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する BRD4 阻害活性および約 1.0 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有するか、または約 5 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する BRD4 阻害活性および約 0.1 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有するか、または約 1 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する BRD4 阻害活性および約 0.01 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する。一部の実施形態では、約 1.0 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する BRD4 阻害活性および約 0.005 μM 以下の IC<sub>50</sub> に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を有する化合物は、式 (VI) :

40

## 【化 4 8】



(VI)

10

(式中、

$R^9$  が、アルキル、シクロアルキル、またはアリールであり、ここでシクロアルキルおよびアリールが任意選択でハロゲンもしくはアルキルのうちの 1 つ以上で置換されており；

$R^{12}$  および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、アルキル、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$ 、または  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -アルキレン- $NR^aR^b$  であり、

$R^a$  および  $R^b$  が、それぞれ独立して、H もしくはアルキルであり；

$R^c$  が、H、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

20

$R^d$  が、アルキル、 $-アルキル-NR^aR^b$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R^{12}$ 、 $R^c$ 、および  $R^d$  におけるヘテロシクリルが、それぞれ独立して任意選択で、 $R^{15}$  で置換されており；

$R^{15}$  が、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、アルキルヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)-アルキル$ 、 $-C(O)OR^a$ ； $-NR^aC(O)-アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ；または  $-S(O)_n-アルキル$  であり；

$n$  が、0、1、もしくは 2 であり；

$m$  が、0、1、もしくは 2 である）

に係る構造を有し得る。

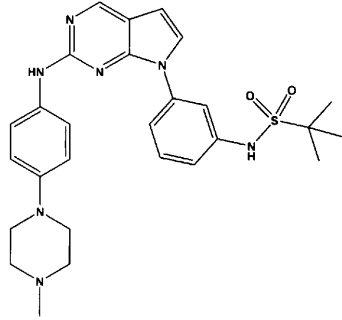
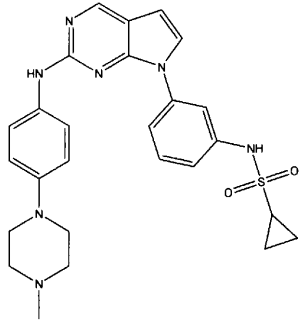
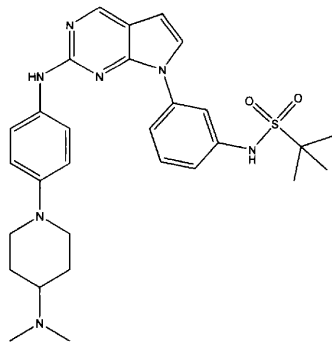
## 【0224】

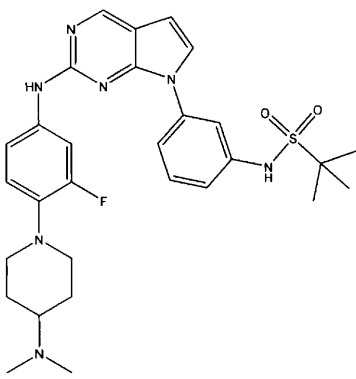
30

特定の実施形態では、 $1.0 \mu M$  以下の  $IC_{50}$  に対応する BRAD4 阻害活性を有し、 $0.005 \mu M$  の  $IC_{50}$  に対応する JAK2 チロシンキナーゼ阻害活性を伴う化合物は、表 5 の化合物を含み得る。

【表 5】

表 5

構造	BRD4 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.22	0.0074
	0.355	0.0025
	0.173	0.0073

構造	BRD4 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.131	0.003

【 0 2 2 5 】

複数の実施形態では、本開示の化合物は、本明細書中添付された表 6 由来の化合物のうちの 1 つ以上から選択され得る。

10

20

30

40

50

## 【0226】

医薬組成物および製剤

複数の実施形態では、本開示は、BRDT、BRD2、BRD3、またはBRD4上のプロモドメインなどの、少なくとも1つのプロモドメインの活性を阻害する医薬組成物を提供する。複数の実施形態では、本開示は、JAK1、JAK2、JまたはJAK3などの、少なくとも1つのヤヌスキナーゼの活性を阻害する医薬組成物を提供する。複数の実施形態では、本開示は、少なくとも1つのプロモドメインの活性および少なくとも1つのヤヌスキナーゼの活性を阻害する医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、BRAD4の活性およびJAK2チロシンキナーゼの活性を阻害する。

## 【0227】

一実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。一部の実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、BRDT、BRD2、BRD3、またはBRD4上のプロモドメインなどの、少なくとも1つのプロモドメインの活性を阻害する。他の実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、少なくとも1つのヤヌスチロシンキナーゼの活性を阻害する。別の実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、BRAD4の活性およびJAK2チロシンキナーゼの活性の二重阻害剤である。

## 【0228】

本開示の一実施形態では、医薬組成物は、本開示は、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療上有効量を含む。

## 【0229】

特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表1から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。別の特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表2から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。さらなる別の特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表3から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。さらなる別の特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表4から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。さらなる別の特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表5から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。別の特定の実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、表6から選択される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む。

## 【0230】

一実施形態では、本明細書中記載の医薬組成物は、

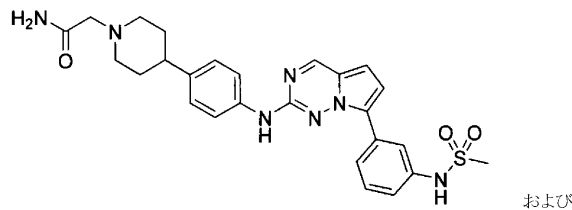
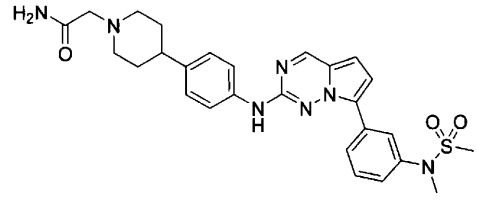
10

20

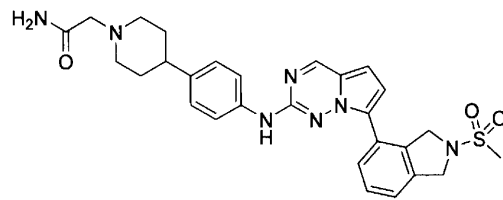
30

40

## 【化 4 9】



および



を含まない。

## 【0231】

一実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、本明細書中記載の医薬組成物は、1つ以上の追加的な治療上有効な作用物質をさらに含む。一実施形態では、1つ以上の追加的な有効な作用物質は、癌の治療に有用な治療薬(therapeutics)から選択される。

## 【0232】

本開示のさらなる実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤またはアジュバントを含む医薬組成物を、提供する。薬学的に許容される賦形剤およびアジュバントは、様々な目的のため組成物または製剤に添加されている。別の実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物は、さらに、薬学的に許容される担体を含む。一実施形態では、薬学的に許容される担体は、薬学的に許容される賦形剤、結合剤、および/または希釈剤を含む。一実施形態では、適切な薬学的に許容される賦形剤として、限定するものではないが、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性のあるパラフィン、ヒドロキシメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。

## 【0233】

特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、この分野で確立された使用レベルで、医薬組成物で以前より見いだされている他の補助剤の成分をさらに含み得る。よって、たとえば、本医薬組成物は、追加的な、適合可能な薬学的に有効な物質、たとえば、鎮痛薬、収斂薬、局所麻酔薬、もしくは抗炎症薬を含み得、または色素、香料、保存料、抗酸化剤、乳白剤、増粘剤、および安定剤などの、本発明の組成物の様々な剤形の物理的な製剤化に有用なさらなる物質を含み得る。しかしながら、このような物質は、添加される場合に

10

20

30

40

50

、本発明の組成物の成分の生物学的な活性を過度に妨げるべきではない。本製剤は、滅菌することができ、必要に応じて、本製剤のオリゴヌクレオチドを有害に妨げない助剤、たとえば潤沢剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色剤、香料、および／または芳香族の物質と混合することができる。

#### 【0234】

本開示の目的のために、本開示の化合物は、経口投与、非経口投与、吸入スプレーによる投与、局所投与、または直腸投与を含む様々な手段による投与のために、薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含む製剤として、製剤化することができる。本明細書中で使用される場合の用語「非経口的な」は、様々な注入技術を用いた皮下注射、筋肉内注射、および動脈内注射を含む。本明細書中使用される場合の動脈内注射および静脈内注射は、カテーテルを介した投与を含む。

10

#### 【0235】

本明細書中開示の化合物は、望ましい投与経路に適した既定の手法にしたがい製剤化することができる。よって、本開示の化合物は、油または水のビヒクルにおける懸濁剤、液剤、または乳剤としてこのような形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤、および／または分散剤などの形成剤 (formulatory agent) を含むことができる。また本明細書中開示の化合物は、注入 (implantation) または注射のための製剤として製剤化することもできる。よって、たとえば、本化合物は、適切な重合体のもしくは疎水性の物質 (たとえば許容される油におけるエマルジョンとして) もしくはイオン交換樹脂と共に、または難溶性の誘導体として (たとえば難溶性の塩として)、製剤化

20

#### 【0236】

特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、限定するものではないが、混合、溶解、整粒、糖衣作製、粉末化、乳化、カプセル化、封入、または錠剤化のプロセスを含む既知の技術を使用して、調製されている。

30

#### 【0237】

一実施形態では、本開示は、薬学的に許容される担体と共に組み込まれた、本明細書中開示の式 (I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または (X) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、適切な薬学的に許容される担体として、限定するものではないが、不活性の固体の増量剤または希釈剤、および滅菌性の水溶液または有機溶液が挙げられる。薬学的に許容される担体は、当業者によく知られており、限定するものではないが、0.01 ~ 約 0.1 M、好ましくは 0.05 M のリン酸塩バッファー、または 0.8 % の生理食塩水が挙げられる。このような薬学的に許容される担体は、水性

40

#### 【0238】

本願での使用に適した水性の担体として、限定するものではないが、水、エタノール、アルコール性 / 水性の溶液、グリセロール、エマルジョンまたは懸濁物が挙げられ、これらは、生理食塩水および緩衝媒体を含む。経口用の担体は、エリキシル剤、シロップ、カプセル、錠剤などとすることができる。

#### 【0239】

50



本願での使用に適した液体の担体は、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、および加圧した化合物の調製に使用することができる。有効成分は、水または有機溶媒、その両方の混合物、または薬学的に許容される油もしくは脂肪などの、薬学的に許容される液体の担体に溶解または懸濁することができる。液体の担体は、可溶化剤、乳化剤、緩衝剤、保存料、甘味料、香料、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、粘度調節剤、安定剤、または浸透圧調節剤などの他の適切な薬学的な添加剤を含むことができる。

#### 【0240】

本願での使用に適した液体の担体として、限定するものではないが、水（部分的に、上記の添加剤、たとえばセルロース誘導体、好ましくはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を含む）、アルコール（一価アルコールおよび多価アルコール、たとえばグリコール）およびその誘導体、ならびに油（たとえば分画したココナッツ油および落花生油）が挙げられる。非経口投与では、担体はまた、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルなどのエステル油を含むことができる。滅菌性の液体の担体は、非経口投与のための化合物を含む滅菌性の液体の形態に有用である。本明細書中開示の加圧した化合物のための液体の担体は、ハロゲン化した炭化水素または他の薬学的に許容される推進剤（propellant）とすることができる。

#### 【0241】

本願での使用に適した固体の担体として、限定するものではないが、たとえばラクトース、スターチ、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウム、マンニトールなどの不活性の物質が挙げられる。さらに固体の担体は、香料、潤沢剤、可溶化剤、懸濁化剤、増量剤、流動促進剤、圧縮補助剤（compression aids）、結合剤、または錠剤崩壊剤として作用する1つ以上の物質を含むことができ；これはカプセル化の材料とすることもできる。散剤では、担体は、微粉化した活性化合物と混合される微粉化した固体とすることができる。錠剤では、活性化合物は、必要な圧縮特性を有する担体と適切な割合で混合され、望ましい形状および大きさに圧縮されている。散剤および錠剤は、好ましくは、最大99%で活性化合物を含む。適切な固体の担体として、たとえば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、デキストリン、スターチ、ゼラチン、セルロース、ポリビニルピロリドン、低融点のろう、およびイオン交換樹脂が挙げられる。錠剤は、任意選択で1つ以上の補足的な成分と共に、圧縮または成形することにより作製され得る。圧縮した錠剤は、任意選択で結合剤（たとえばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤沢剤、不活性な希釈剤、保存料、崩壊剤（たとえばグリコール酸デンプンナトリウム、架橋したポビドン、架橋したカルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤と混合した、粉体または顆粒などの自由に流動する形態の活性成分を適切な機械で圧縮することにより、調製され得る。成型した錠剤は、不活性の液体の希釈剤で湿潤させた粉体の化合物の混合物を適切な機械で成形することにより、作製され得る。錠剤は、任意選択でコーティングまたは調製（score）されてもよく、所望の放出プロファイルを提供するために、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で使用して、その中の活性成分の徐放または制御した放出を提供するように製剤化され得る。錠剤は、任意選択で、胃以外の腸の一部での放出を提供するために、腸溶コーティングを伴い提供され得る。

#### 【0242】

本願での使用に適した非経口の担体として、限定するものではないが、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、ラクトリンゲル、ならびに不揮発性油が挙げられる。静脈内用の担体としては、体液および栄養補充剤、電解質補充剤、たとえばリンゲルデキストロースに基づく電解質補充剤などが挙げられる。保存料および他の添加剤、たとえば抗菌剤、抗酸化剤、キレート剤、不活性ガスなどの他の添加剤もまた、存在し得る。

#### 【0243】

本願での使用に適した担体は、当該分野で知られている従来技術を使用して、必要に応

10

20

30

40

50

じて、崩壊剤、希釈剤、顆粒化剤、潤沢剤、結合剤などと混合することができる。また担体は、当該分野で一般に知られている、本化合物と有害に反応しない方法を使用して、滅菌することができる。

#### 【0244】

希釈剤が、本発明の製剤に添加されてもよい。希釈剤は、固体の医薬組成物および／または組み合わせの嵩を増大させ、希釈剤により本組成物および／または組み合わせを含む薬学的な剤形を患者および介護者が容易に扱うことが可能となり得る。固体の組成物および／または組み合わせのための希釈剤の例として、たとえば、結晶セルロース（たとえばA V I C E L）、超微粒セルロース、ラクトース、スターチ、アルファデンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（たとえばE U D R A G I T（登録商標））、塩化カリウム、粉末のセルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、およびタルクが挙げられる。

10

#### 【0245】

さらなる実施形態は、固体、粉体、液体、およびゲルからなる群から選択される医薬製剤に関する。特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、固体（たとえば散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、凝集物）である。このような実施形態のうち特定のものでは、固体の医薬組成物は、限定するものではないが、スターチ、糖、希釈剤、顆粒化剤、潤沢剤、結合剤、および崩壊剤を含む、当該分野で知られている1つ以上の成分を含む。

20

#### 【0246】

錠剤などの剤形に圧縮された固体の医薬組成物は、その機能が圧縮後に活性成分と他の賦形剤とをまとめて結合することを支援することを含む賦形剤を含み得る。固体の医薬組成物および／または組み合わせのための結合剤として、アカシア、アルギン酸、カルボマー（たとえばカーボポール）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、トラガカントゴム、水添植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（たとえばK L U C E L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（たとえばM E T H O C E L）、液体のグルコース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリレート、ポビドン（たとえばK O L L I D O N、P L A S D O N E）、アルファデンプン、アルギン酸ナトリウム、およびスターチが挙げられる。

30

#### 【0247】

患者の胃における圧縮した固体の医薬組成物の溶解速度は、崩壊剤を本組成物および／または組み合わせに添加することにより、増大し得る。崩壊剤として、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（たとえばA C - D I - S O LおよびP R I M E L L O S E）、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（たとえばK O L L I D O NおよびP O L Y P L A S D O N E）、グアーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、粉末のセルロース、アルファデンプン、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム（たとえばE X P L O T A B）、ポテトスターチ、およびスターチが挙げられる。

40

#### 【0248】

流動促進剤は、圧縮していない固体の組成物および／または組み合わせの流動性を向上させるため、ならびに投与の正確性を向上させるために、添加することができる。流動促進剤として機能し得る賦形剤として、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末のセルロース、スターチ、タルク、および三塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。

#### 【0249】

錠剤などの剤形が、粉体の組成物の圧縮により作製される場合、本組成物は、打ち抜き型（p u n c h a n d d y e）からの圧縮に供される。いくつかの賦形剤および有効成分は、この打ち抜き型の表面に接着する傾向を有し、これにより、製品に、穴および他

50

の表面に不規則性が生じ得る。潤沢剤は、接着を低減するため、および型からの製品の取り外しを容易にするために、本組成物および／または組み合わせに添加することができる。潤沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、グリセリルモノステアレート、グリセリルパルミトステアレート、水添ヒマシ油、水添植物油、鉱油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、およびステアリン酸亜鉛が挙げられる。

【0250】

香料およびフレーバー促進剤は、剤形を患者にとってより摂取しやすくする。本発明の組成物および／または組み合わせに含まれ得る、医薬品で一般的な香料およびフレーバー促進剤として、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フマル酸、エチルマルトール、および酒石酸が挙げられる。

10

【0251】

固体または液体の組成物はまた、その外観を向上させ、ならびに／または製品および単位服用量を患者が容易に同定するために、いずれかの薬学的に許容される着色剤を使用して、着色してもよい。

【0252】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、液体（たとえば懸濁剤、エリキシル剤、および／または液剤）である。このような実施形態の特定の実施形態では、液体の医薬組成物は、限定するものではないが、水、グリコール、油、アルコール、香料、保存料、および着色剤を含む当該分野で知られている成分を使用して調製されている。

20

【0253】

液体の医薬組成物は、式（I'）、（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（X'）、または（X）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、他のいずれかの固体の賦形剤とを使用して調製することができ、これら成分は、水、植物油、アルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、またはグリセリンなどの液体の担体に溶解または懸濁している。

【0254】

たとえば、非経口投与のための製剤は、一般的な賦形剤として、滅菌水または生理食塩水、ポリアルキレングリコール、たとえばポリエチレングリコール、植物由来の油、水素付加したナフタレンなどを含むことができる。特に、生体適合性、生分解性のラクチドポリマー、ラクチド／グリコリドコポリマーまたはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーが、活性化化合物の放出を制御するために有用な賦形剤とすることができる。他の潜在的に有用な非経口デリバリーシステムとして、エチレン-ビニルアセートコポリマー粒子、浸透圧ポンプ、埋め込み可能な注入システム、およびリボソームが挙げられる。吸入投与のための製剤は、賦形剤として、たとえばラクトースを含み、または、点鼻薬の形態で投与するためまたは鼻腔内に塗布するためのゲルとして投与するために、たとえばポリオキシエチレン-9-アウリルエーテル（auryl ether）、グリココール酸塩、およびデソキシコール酸塩を含む水系の液剤、または油状の液剤とすることができる。非経口投与のための製剤はまた、口腔投与のためのグリココール酸塩、直腸投与のためのメトキシサリチル酸塩、または腔投与のためのクエン酸を含むことができる。

30

40

【0255】

液体の医薬組成物は、本組成物および／または組み合わせにわたり、液体の担体に可溶性ではない有効成分または他の賦形剤を均一に分散させるための乳化剤を含むことができる。本発明の液体の組成物および／または組み合わせに有用であり得る乳化剤として、たとえば、ゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アカシア、トラガント、ツノマタ属（Chondrus）、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、セトステアリルアルコール、およびセチルアルコールが挙げられる。

【0256】

液体の医薬組成物はまた、製品の口当たりを改善するためおよび／または消化器系の裏層をコーティングするために、粘度促進剤を含むことができる。このような薬剤として、

50

アカシア、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウムまたはナトリウム、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビドン、炭酸プロピレン、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸デンプンナトリウム、トラガントスターチ、およびキサンタンガムが挙げられる。

【0257】

甘味剤、たとえばアスパルテーム、ラクトース、ソルビトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクロース、アスパルテーム、フルクトース、マンニトール、および転化糖が、味を改善するために添加され得る。

10

【0258】

保存料およびキレート剤、たとえばアルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシルトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびエチレンジアミン四酢酸が、保存安定性を改善するために、摂取に安全なレベルで添加され得る。

【0259】

また液体の組成物は、緩衝剤、たとえばグルコン酸 (guconic acid)、乳酸、クエン酸または酢酸、グルコン酸ナトリウム (sodium guconate)、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、または酢酸ナトリウムを含むことができる。賦形剤の選択および使用される量は、この分野の標準的な手法および参考文献の経験および考察に基づき、製剤化に関する科学者 (formulation scientist) により容易に決定され得る。

20

【0260】

一実施形態では、医薬組成物は、注射（たとえば静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射など）による投与のために調製されている。このような実施形態のうち特定の実施形態では、医薬組成物は、担体を含み、水または生理学的に適合可能な緩衝剤、たとえばハンクス溶液、リンゲル液、または緩衝生理食塩水などの水系の溶液において製剤化されている。特定の実施形態では、他の成分（たとえば溶解度に役立つか、または保存料として作用する成分）が含まれている。特定の実施形態では、注射可能な懸濁剤が、適切な液体の担体、懸濁化剤などを使用して調製されている。注射用の特定の医薬組成物は、たとえば、アンプルまたは複数回投与用の容器といった、単位剤形で提示されている。注射用の特定の医薬組成物は、油性または水性のビヒクルにおける懸濁剤、液剤、または乳化剤であり、懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤などの形成剤を含み得る。注射用の医薬組成物での使用に適した特定の溶媒として、限定するものではないが、親油性の溶媒および脂肪油、たとえばゴマ油、合成の脂肪酸エステル、たとえばオレイン酸エチルまたはトリグリセリド、およびリポソームが挙げられる。水性の注射用懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁剤の粘度を上げる物質を含み得る。任意選択で、このような懸濁剤はまた、高度に濃縮した液剤の調製を可能にするために薬学的作用物質の溶解度を上げる適切な安定剤または薬剤を含み得る。

30

【0261】

滅菌性の注射可能な製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒における滅菌性の注射可能な液剤もしくは懸濁剤、たとえば、1, 3 - ブタン - ジオールにおける液剤であってもよく、または凍結乾燥した散剤として調製されてもよい。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも特に、水、リンゲル液および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌性の不揮発性油が、従来より、溶媒または懸濁媒体として使用され得る。この目的のため、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含むいずれかの低刺激 (bland) の不揮発性油が使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射可能な物質の製剤に使用され得る。静脈内投与のための製剤は、滅菌性の等張性水系バッファの液剤を含むことができる。必要に応じて、本製剤はまた、注射部位の疼痛を和らげるために、可溶化剤 (solubilizing agent)

40

50

および局所麻酔薬を含むことができる。一般的に、これら成分は、たとえば活性作用物質の量を表すアンプルまたはサチェットなどの密閉した容器において乾燥し凍結乾燥した散剤または水を含まない濃縮物として、単位剤形にて、別々に供給されるかまたはまとめて混合されている。本化合物が注入により投与される場合、滅菌性の医薬品グレードの水、生理食塩水、またはデキストロス／水を含む注入ボトルを用いて、製剤に分散させることができる。本化合物を注射により投与する場合、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルを、これら成分を混合前に投与できるように提供することができる。

#### 【0262】

適切な製剤はさらに、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、殺菌用抗菌剤、および製剤を意図するレシピエントの体液と等張にする溶質；ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含み得る水系および非水系の滅菌性懸濁液を含み得る、水系および非水系の滅菌性注射用液剤を含む。

10

#### 【0263】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、デポ剤として製剤化されている。特定のこのようなデポ剤は、通常、非デポ剤よりも長期間作用している。特定の実施形態では、このような製剤は、注入（たとえば皮下的注入もしくは筋肉内注入）により、または筋肉内注射により投与される。特定の実施形態では、デポ剤は、適切な重合体のもしくは疎水性の物質（たとえば許容される油のエマルション）もしくはイオン交換樹脂を使用して、または難溶性の誘導体として、たとえば難溶性の塩として、調製されている。

20

#### 【0264】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、デリバリーシステムを含む。デリバリーシステムの例として、限定するものではないが、リボソームおよびエマルションが挙げられる。特定のデリバリーシステムは、疎水性化合物を含む医薬組成物を含む、特定の医薬組成物の調製に有用である。特定の実施形態では、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒が使用される。

#### 【0265】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、共溶媒システムを含む。このような共溶媒システムの特定のシステムは、たとえば、ベンジルアルコール、非極性の界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む。特定の実施形態では、このような共溶媒システムは、疎水性化合物に使用される。このような共溶媒システムの非限定的な例として、VPD共溶媒システムがあり、これは、3%（w/v）のベンジルアルコール、8%（w/v）の非極性の界面活性剤のポリソルベート80、および65%（w/v）のポリエチレングリコール300を含む無水エタノールの溶液である。このような共溶媒システムの割合は、これらの溶解度および毒性の特徴を大きく変えることなく大幅に変更され得る。さらに、共溶媒の成分の性質（identity）は変動し得る；たとえば、ポリソルベート80の代わりに他の界面活性剤が使用されてもよく；ポリエチレングリコールの割合の大きさが変動してもよく；他の生体適合性ポリマーが、ポリエチレングリコール、たとえばポリビニルピロリドンの代わりに用いられてもよく；他の糖または多糖が、デキストロースの代用となってもよい。

30

#### 【0266】

特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、徐放系を含む。このような徐放系の非限定的な例として、固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスがある。特定の実施形態では、徐放系は、それらの化学的な性質に応じて、数時間、数日間、数週間、または数カ月間の期間にわたり薬学的作用物質を放出し得る。

40

#### 【0267】

本開示の適切な医薬組成物は、対象への本組成物の、いずれかの臨床的に許容される投与経路により決定することができる。本組成物を投与する方法は、病因および／または位置に部分的に依存している。当業者は、特定の投与経路の利点を認識するものである。本方法は、所望の生物学的な応答を達成するための作用物質または化合物（または上記作用物質もしくは化合物を含む組成物）の有効量、たとえば、治療すべき病態、たとえば腫瘍

50

および神経の障害の症状の全体または一部を、緩和、軽減、または予防するために有効な量を投与するステップを含む。様々な態様では、投与経路は、たとえば経口または注射により、全身性である。作用物質または化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは誘導体は、経口投与、経鼻投与、経皮投与、経肺投与、吸入、口腔投与、舌下投与、腹腔内 (intraperitoneally) 投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、直腸投与、胸膜内投与、髄腔内投与、門脈内投与、および非経口投与で投与される。あるいはまたはさらに、投与経路は、局所性、たとえば、局所投与、腫瘍内投与および腫瘍周囲投与である。一部の実施形態では、本化合物は、経口投与される。

#### 【0268】

特定の実施形態では、本開示の医薬組成物は、経口投与用に調製されている。このような実施形態の特定の実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の作用物質と薬学的に許容される担体とを組み合わせることにより、製剤化されている。このような担体のうち特定のものは、対象による経口摂取のために、医薬組成物を、錠剤、丸剤、ドラジェ、カプセル、液剤、ゲル、シロップ剤、スラリー、懸濁剤などとして製剤化することができる。適切な賦形剤として、限定するものではないが、増量剤、たとえばラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；たとえばコーンスターチ、コムギスターチ、ライスターチ、ポテトスターチ、ゼラチン、トラガントゴム、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン (PVP) などのセルロース調製物が挙げられる。特定の実施形態では、このような混合物は、任意選択で粉状にされており、任意選択で補助物質が添加されている。特定の実施形態では、医薬組成物は、錠剤またはドラジェのコアを得るように形成されている。特定の実施形態では、崩壊剤 (たとえば架橋したポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、たとえばアルギン酸ナトリウム) が添加されている。

#### 【0269】

特定の実施形態では、ドラジェのコアは、コーティングと共に提供されている。このような特定の実施形態では、濃縮した糖の溶液が、使用されてもよく、これは任意選択で、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、塗料溶液、ならびに適切な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含み得る。染料または色素が、錠剤またはドラジェのコーティングに添加されてもよい。

#### 【0270】

特定の実施形態では、経口投与のための医薬組成物は、ゼラチンから作製されたプッシュフィット (push-fit) カプセルである。このようなプッシュフィットカプセルの特定のもの、1つ以上の、ラクトースなどの増量剤、スターチなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤沢剤、ならびに任意選択で安定剤と混合した本発明の1つ以上の薬学的作用物質を含む。特定の実施形態では、経口投与のための医薬組成物は、ゼラチン、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製された軟質の密閉されたカプセルである。特定の軟質カプセルでは、本発明の1つ以上の薬学的作用物質は、適切な液体、たとえば脂肪油、液体のパラフィン、または液体のポリエチレングリコールに溶解または懸濁されている。さらに、安定剤が添加されてもよい。

#### 【0271】

特定の実施形態では、医薬組成物は、口腔投与のために調製されている。このような医薬組成物の特定のもの、従来の方法で製剤化した錠剤または薬用キャンディーである。

#### 【0272】

特定の実施形態では、医薬組成物は、経粘膜投与のために調製されている。このような実施形態のうち特定のものでは、浸透させる障壁に適切な浸透剤が、製剤に使用されている。このような浸透剤は、一般に当該分野で知られている。

#### 【0273】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、医薬組成物は、吸入により投与されるために調製されている。このような吸入のための医薬組成物のうち特定のものは、加圧バックまたは噴霧器におけるエアロゾルスプレーの形態で調製されている。このような医薬組成物の特定のものは、推進剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体を含む。加圧したエアロゾルを使用する特定の実施形態では、剤形は、計測した量を送達するバルブで決定され得る。特定の実施形態では、吸入器 ( i n h a l e r または i n s u f f l a t o r ) で使用するためのカプセルおよびカートリッジが、製剤化され得る。このような製剤の特定のものは、本発明の薬学的作用物質と、ラクトースまたはスターチなどの適切な粉体のベースとの粉体混合物を含む。

10

**【0274】**

他の実施形態では、本開示の化合物は、静脈内経路により投与される。さらなる実施形態では、非経口投与が、ボーラスまたは注入により提供され得る。

**【0275】**

特定の実施形態では、医薬組成物は、坐薬または停留かん腸などの直腸投与のために調製されている。このような医薬組成物の特定のものは、ココアバターおよび/または他のグリセリドなどの既知の成分を含む。

**【0276】**

特定の実施形態では、医薬組成物は、局所投与のために調製されている。このような医薬組成物の特定のものは、軟膏またはクリームなどの低刺激の湿潤性のベースを含む。例示的な適切な軟膏のベースとして、限定するものではないが、ワセリン、ワセリン + 揮発性シリコン、およびラノリン、および油中水エマルションが挙げられる。例示的な適切なクリームベースとして、限定するものではないが、コールドクリームおよび親水性軟膏が挙げられる。

20

**【0277】**

特定の実施形態では、治療上有効量は、疾患の症状を予防、緩和、もしくは軽減するために十分な量、または治療する対象の生存を長くするために十分な量である。治療上有効量の決定は、当業者の能力の範囲内にはっきりとある。

**【0278】**

特定の実施形態では、1つ以上の式 ( I ' )、( I )、( I I )、( I I I )、( I V )、( V )、( V I )、( X ' )、または ( X ) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、プロドラッグとして製剤化されている。特定の実施形態では、i n v i v o での投与の後に、プロドラッグは、生物学的、薬学的、または治療上より活性の高い形態へと化学変換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、対応する活性型よりも投与することが容易であるため、有用である。たとえば特定の例では、プロドラッグは、対応する活性型よりも (たとえば経口投与を介して) 体内に吸収されやすい場合がある。特定の例では、プロドラッグは、対応する活性型と比較して溶解度が改善している場合がある。特定の実施形態では、プロドラッグは、対応する活性型よりも水に可溶性ではない。特定の例では、このようなプロドラッグは、優れた細胞膜を介した伝達性 ( t r a n s m i t t a l ) を有しており、ここで水の溶解度は可動性に有害である。特定の実施形態では、プロドラッグはエステルである。このような実施形態のうち特定のものでは、エステルは、投与後にカルボン酸へと代謝により加水分解される。特定の例では、カルボン酸含有化合物は、対応する活性型である。特定の実施形態では、プロドラッグは、酸の基に結合した短いペプチド (ポリアミノ酸) を含む。このような実施形態のうち特定のものでは、ペプチドは、投与後に切断され、対応する活性型を形成する。

30

40

**【0279】**

特定の実施形態では、プロドラッグは、活性化合物が i n v i v o での投与後に再現されるように、薬学的に活性の化合物を改変することにより生成されている。プロドラッグは、薬の代謝的安定性もしくは輸送の特徴を変えるように、副作用もしくは毒性を遮蔽するように、薬の風味を改善させるように、または薬の他の特徴もしくは特性を変えるよ

50

うに、設計することができる。in vivoにおける薬力学的なプロセスおよび医薬の代謝の知識により、当業者は、薬学的に活性な化合物が既知である場合に、当該化合物のプロドラッグを設計することができる（たとえばNogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388 - 392 参照）。

#### 【0280】

様々な態様では、式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、および/もしくは(X)の化合物、もしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または表1、表2、表3、表4、表5、および/もしくは表6に開示の化合物、もしくはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.001mg/kg～約100mg/kg体重（たとえば約0.1mg/kg～約10mg/kg、または約0.1mg/kg～約5mg/kg）で投与することができる。

10

#### 【0281】

薬学的に許容される混合物における開示の化合物の濃度は、投与される化合物の用量、使用される化合物の薬物動態的な特徴、および投与経路を含むいくつかの要因に応じて、変動する。作用物質は、単回投与または反復投与で投与され得る。本発明の化合物を利用する投与レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別、および病状；治療すべき病態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに使用する特定の化合物またはその塩を含む様々な要因を踏まえて、選択される。治療は、患者の全身の健康状態、ならびに選択した化合物の製剤化および投与経路を含む多くの要因に応じて、毎日またはより高頻度で投与され得る。当業者の医師または獣医師は、病態の進行を予防、対処、または停止するために必要とされる医薬の有効量を容易に決定および処方することができる。

20

#### 【0282】

本開示の化合物または医薬組成物は、単回または複数回の単位剤形で製造および/または投与され得る。

#### 【0283】

##### 方法

本開示は、少なくとも1つのプロモドメイン、たとえばBRD1、BRD2、BRD3、またはBRD4の上のプロモドメインの活性を阻害できる、1つ以上の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。また本開示は、少なくとも1つのヤヌスキナーゼ、たとえばJAK1、JAK2、またはJAK3のチロシンキナーゼ活性を阻害できる、1つ以上の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。さらに本開示は、少なくとも1つのプロモドメイン（たとえばBRD1、BRD2、BRD3、またはBRD4上のプロモドメインなど）および少なくとも1つのヤヌスキナーゼ（たとえばJAK1、JAK2、またはJAK3）のチロシンキナーゼ活性を阻害できる、1つ以上の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

30

#### 【0284】

より具体的には、本開示は、BRD4の活性、JAK2チロシンキナーゼの活性、またはそれらの組み合わせを阻害できる、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用に関する。一実施形態では、1つ以上の式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')、または(X)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、BRD4の活性およびJAK2チロシンキナーゼの活性の両方を阻害し得る。

40

#### 【0285】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、脾癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群のうちの1つ以上から選択される癌を治療するために、使用され得る。

50



## 【0286】

別の実施形態では、癌は、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、AIDS - 関連癌、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、小児の異型奇形腫瘍/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、皮膚癌（非メラノーマ性）、小児胆管癌、肝外膀胱癌（Extrahepatic Bladder Cancer）、骨癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、骨肉腫および悪性線維性組織球腫、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、胚芽腫、胚細胞性腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、カルチノイド腫瘍、消化器系の原発不明がん（Carcinoma of Unknown Primary: CUP）、心臓性（心臓）腫瘍、リンパ腫（原発性）、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性新生物、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、乳管内上皮内癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼球内黒色腫、網膜芽細胞腫、骨の線維性組織球腫（悪性）および骨肉腫、胆嚢癌、胃の（胃）癌、消化器系カルチノイド腫瘍、消化器系間質腫瘍、性腺外癌、卵巣癌、精巣癌、妊娠性絨毛性疾患、グリオーマ、脳幹癌、ヘアリーセル白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞性（肝臓）癌、組織球増殖症、ランゲルハンス細胞癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、カボジ肉腫、腎臓癌、腎細胞癌、ウィルムス腫瘍および他の小児性腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、喉頭癌、白血病、慢性リンパ球性癌、慢性骨髄性癌、ヘアリー細胞癌、口唇および口腔の癌、肝臓癌（原発性）、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺癌、非小細胞癌、小細胞癌、リンパ腫、癌性T細胞（菌状息肉症およびセザリー症候群）、ホジキン癌、非ホジキン癌、ワルデンストレーママクログロブリン血症、男性の乳癌、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、メラノーマ、眼内（眼）癌、メルケル細胞癌、中皮腫（悪性）、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌（Metastatic Squamous Neck Cancer with Occult Primary）、NUT遺伝子に関連する正中線上のがん、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍、菌状息肉症、異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性新生物、鼻腔および副鼻腔の癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌（Oral Cancer、Oral Cavity Cancer）、口唇および中咽頭の癌、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、上皮癌、低悪性度の潜在的な腫瘍、膵癌、膵神経内分泌腫瘍（膵島腫瘍）、乳頭腫、バラングリオーマ、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫、胸膜肺芽細胞腫、原発性中枢神経系リンパ腫、直腸癌、直腸細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、ユーイング癌、カボジ癌、骨肉腫（骨癌）、軟組織癌、子宮癌、セザリー症候群、皮膚癌、小児メラノーマ、メルケル細胞癌（非メラノーマ性）、小細胞肺癌、小腸癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、皮膚癌（非メラノーマ性）、小児原発不明扁平上皮性頸部がん、転移性癌、胃癌、T細胞リンパ腫、皮膚性癌、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行細胞癌、小児の原発不明がん、小児の通例にない癌、尿道癌、子宮癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンストレーママクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍、ならびに女性の癌からなる群のうちの1つ以上から選択され得る。

## 【0287】

特定の実施形態では、癌は白血病である。

## 【0288】

これまで、本発明を総合的に説明してきたが、以下の実施例を参照することにより、同じことがより容易に理解されるであろう。これは、単なる例として提供されており、本発明の限定を意図するものではない。

## 【0289】

その中の図面および付属書を含む全ての刊行物、特許、および特許出願は、それぞれの個々の刊行物、特許または特許出願、図面、または付属書が、全ての目的のため全体が参

照として組み込まれるように具体的かつ個別に表されているような場合と同じ度合で、全ての目的のためそれら全体が参照として援用されている。

# 【0290】

## 実施例

実施例1：プロモドメインの結合性および  $IC_{50}$  の計算

# 【0291】

AlphaLisアッセイを使用して、本明細書中開示の化合物について、プロモドメインの結合性を観察し、 $IC_{50}$  を測定した。AlphaLisアッセイは、プロモドメインとポリアセチル化ヒストンペプチドとの間の相互作用を検出するために使用されるビーズベースのアッセイである。標的およびリガンドに結合したドナービーズおよびアクセプタービーズは、このタンパク質間相互作用により近接する。ドナービーズの励起が、アクセプタービーズにおけるエネルギー伝達反応のカスケードを誘発する一重項の酸素の放出を誘発し、615nmで顕著な発光ピークをもたらす。

10

# 【0292】

## 必要とされる機器

1. Perkin elmer 製の384ウェルのOptiプレート (cat # 6007299)
2. プレート遠心機
3. プレート振とう機
4. Corning 製の96ウェルのv底型プレート (Cat # 3363)
5. シングルチャンネルピペットおよびマルチチャンネルピペット
6. マイクロプレートリーダー (Pherastar)

20

# 【0293】

## 保存液および最終アッセイ濃度 (FAC)

1. 全ての参照物質および試験化合物を、DMSO中10mMの濃度で作製する。化合物をDMSOで段階希釈し、FACは10μMから開始して10回のポイントまでに3倍の段階希釈に達する。DMSOのFACは1%である。

2. 酵素保存液およびFAC

# 【表6】

酵素	保存液の濃度 (μM)	FAC (nM)
BRD4-BD1	123.6	5
BRD4-BD2	91.1	20
BRD2-BD1	34.0	15
BRD3-BD1	23.8	8
BRDT-BD1	76.2	15
BRD4-BD1 GSTタグ付: BPS bioscience Cat: 31040		
BRD4-BD2 GSTタグ付: BPS bioscience Cat: 31041		
BRD2-BD1 GSTタグ付: BPS bioscience Cat: 31021		
BRD3-BD1 GSTタグ付: BPS bioscience Cat: 31032		
BRDT-BD1 GSTタグ付: BPS bioscience Cat: 31108		

30

40

3. ビオチン化基質 (アセチル化ヒストンH4、ビオチン化基質、cat no. AS64989-025, Anaspec)、およびFAC

# 【表7】

酵素	サブ保存液の濃度 (μM)	FAC (nM)
BRD4-BD1	36.65	25
BRD4-BD2	36.65	50
BRD2-BD1	36.65	50
BRD3-BD1	36.65	35
BRDT-BD1	36.65	50

50

## 4. アクセプタービーズおよびドナービーズの保存液、ならびに F A C

【表 8】

ビーズ	保存液の濃度 (mg/ml)	作業保存液 (μg/ml)
グルタチオンアクセプター	5	25
ストレプトアビジンドナー	5	50
グルタチオンアクセプタービーズ	: Perkin Elmer Cat: AL109M	
ストレプトアビジンドナービーズ	Perkin Elmer Cat: 6760002	

## 5. 緩衝剤

酵素および基質の希釈のために、以下の緩衝剤を使用する (50 ml)

10

【表 9】

HEPES: 50mM	2.5 ml
NaCl: 25mM	1.25 ml
DTT: 10mM	0.05 ml
BSA: 0.1%	0.05 g
MilliQ 水	45.7 ml

アクセプタービーズおよびドナービーズの希釈では、1 X 濃度で、Alpha LISA 5 X エピジェネティクスアッセイ用バッファー (Perkin Elmer) (Cat : AL008C) を使用する。

20

【0294】

## 手法

1. 希釈した化合物 20 μl を、384 ウェルの opti プレーットの各ウェルに添加する。

2. プレーットをやさしくタッピングする。

3. opti プレーットの各ウェルに、酵素 10 μl を添加する。

4. プレーットシーラーで覆う。

5. プレーット遠心機でプレートを一時的に回転させる (640 rpm で 30 s)。

6. プレーットを室温で 10 分間インキュベートする。

30

7. 基質 10 μl を添加する。

8. プレーットシーラーで覆う。

9. プレーット遠心機でプレートを一時的に回転させる (640 rpm で 30 s)。

10. プレーットシーラーで覆い、室温で 1 時間インキュベートする。

11. インキュベート後に、反応混合物 10 μl を、未使用の 384 ウェルプレートのウェルに移す。

12. 作業保存液からアクセプタービーズ 10 μl を添加する。

13. プレーットシーラーで覆う。

14. プレーット遠心機でプレートを一時的に回転させる (640 rpm で 30 s)。

15. プレーットシーラーで覆い、室温で 30 分間インキュベートする。

40

16. 作業保存液からドナービーズ 10 μl を添加する (暗室)。

17. プレーットシーラーで覆う。

18. プレーット遠心機でプレートを一時的に回転させる (640 rpm で 30 s)。

19. プレーットシーラーで覆い、室温で 15 ~ 30 分間インキュベートする。

20. Pherastar (alpha screen プロトコル) でプレートを読み取る。

【0295】

## 結論

【0296】

パーセント阻害を、エクセル分析のテンプレートで計算し、その後、IC<sub>50</sub> の値を、

50

GraphPad Prism (登録商標) 5ソフトウェアを使用し、シグモイド型の用量反応曲線 (可変性の勾配) を使用して決定する。

#### 【0297】

実施例2: JAKの活性およびIC<sub>50</sub>の計算

HTRFでのキナーゼアッセイを使用して、JAK活性を観察し、本明細書中記載の化合物のIC<sub>50</sub>を計算する。HTRFは、リン酸化ペプチドの量を決定するために使用される酵素的アッセイである。蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET: Fluorescence Resonance Energy Transfer) は、2つのフルオロフォア (ドナーおよびアクセプター) の間の、接近した際のエネルギーの移動に基づくものである。生体分子間の分子相互作用は、蛍光標識と各パートナーを連結させ、エネルギー移動のレベルを検出することにより評価することができる。リン酸化ペプチドの量は、Eu<sup>3+</sup> + クリプテートで標識した抗ホスホ残基抗体のSA-XL665およびビオチン化基質の組み合わせを使用して検出することができる。このシグナルは、ホスホ - 残基の濃度に比例している。

10

#### 【0298】

必要とされる機器

1. Corning製の384ウェルの黒色プレート (cat # 3575)
2. プレート遠心機
3. プレート振とう機
4. Corning製の96ウェルのv底型プレート (Cat # 3363)
5. シングルチャンネルピペットおよびマルチチャンネルピペット
6. マイクロプレートリーダー (Pherastar)

20

#### 【0299】

保存液および最終アッセイ濃度 (FAC)

1. 全ての参照物質および試験化合物を、DMSO中10mMの濃度で作製する。化合物をDMSOで段階希釈し、FACは10μMから開始して10回のポイントまでに3倍の段階希釈に達する。ルキソリチニブでは、開始したFACは1μMである。DMSOのFACは1%である。

2. 酵素保存液およびFAC

30

#### 【表10】

酵素	保存液の濃度 (μM)	FAC (nM)
JAK1	3.12	10
JAK2	6	0.5
JAK3	5.34	1
JAK-1: Invitrogen Cat: PR8767C		
JAK-2: Invitrogen Cat: PR7820B		
JAK-3: Invitrogen Cat: PR7507B		

3. 基質 (合成ペプチド - ビオチン化 - N末端タグ - EQEDEPEGDYFEWLE、Biopptide製)

40

#### 【表11】

酵素	保存液の濃度 (mM)	FAC (nM)
JAK1	1	500
JAK2	1	250
JAK3	1	500

4. ATP保存液およびFAC

【表 1 2】

酵素	保存液の濃度 (mM)	$I$	F A C (nM)
JAK1	10		25000
JAK2	10		500
JAK3	10		500

アデノシン 5' - 三リン酸二ナトリウム塩水和物 : S i g m a C a t : A 2 6 2 0 9

#### 5 . H T R F 試薬保存液および F A C

ストレプトアビジン - X L 6 6 5 ( C i s b i o C a t : 6 1 0 S A X A C ) : 1 m 10  
g / m L、ストレプトアビジンの濃度は、アッセイにおいて 1 6 . 6  $\mu$  M の濃度である :  
1 2 n M ( ストレプトアビジンの濃度に基づく ) の E u r o p i u m - W 1 0 2 4 - P T  
- 6 6 A n t i P h o s p h o T y r o s i n e A b ( P e r k i n E l m e  
r C a t : A D 0 0 6 8 ) : アッセイにおける濃度 : 0 . 1 n M [ 1 0 0  $\mu$  g / m l 保  
存液 ( 3 . 1 2 5  $\mu$  M ) ] 。

【表 1 3】

#### HTRF 混合物

HTRF 緩衝剤	25 mL
SA-XL665:	18 $\mu$ L
Eu-PT66Ab:	1 $\mu$ l

20

#### 6 . 緩衝剤

【表 1 4】

#### ベースの緩衝剤 ( 5 0 m l )

HEPES 60mM	3ml
NaCl 50mM	2.5ml
MgCl <sub>2</sub> 20mM	1mL
MnCl <sub>2</sub> 5mM	250 $\mu$ L
DTT 1M	100 $\mu$ L
BSA (5%)	500 $\mu$ L
オルトバナジン酸ナトリウム 0.1M	50 $\mu$ L
Milli Q 水 pH7.4	42.6ml

30

【表 1 5】

#### HTRF 緩衝剤

50mM Tris -HCl, pH-7.5
100mM NaCl
0.1% BSA
0.05% Tween20
0.5mM EDTA

40

【 0 3 0 0】

#### 手法

【 0 3 0 1】

3 8 4 ウェルの黒色のプレートに、

1 . 緩衝剤 1 7  $\mu$  L を、 3 8 4 ウェルの黒色プレートの各ウェルに添加する。

50

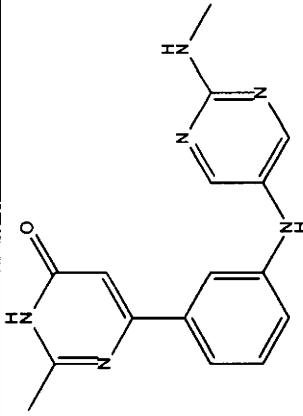
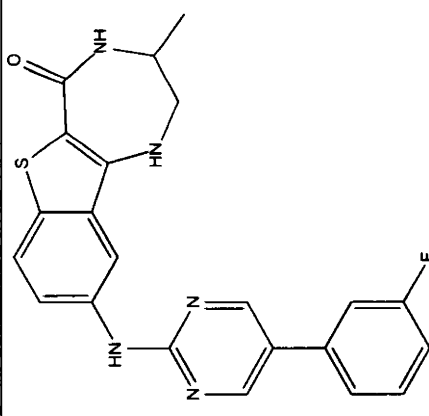
2. 希釈した化合物 8  $\mu$ l を、384 ウェルプレートの各ウェルに添加する。
3. 酵素 5  $\mu$ l を、プレートの各ウェルに添加する。
4. 基質および ATP の混合物 10  $\mu$ l を全てのウェルに添加する。
5. プレートシーラーで覆う。
6. プレート遠心機でプレートを一時的に回転させる (640 rpm で 30 s)。
7. 振とう機上で、室温で 1 時間インキュベートする。
8. インキュベーション後に、反応混合物 5  $\mu$ l を、未使用の 384 ウェルプレートのウェルに移す。HTRF 混合物 37.5  $\mu$ L をこれらウェルに添加する。
9. 振とう機上で、プレートを、室温で 45 分間インキュベートする。
10. HTRF モードの Pherastar で読み取りを行う (ext 337 nm、em 665 & 620 nm)。

10

**【0302】****結論****【0303】**

パーセント阻害を、エクセル分析のテンプレートで計算し、その後、 $IC_{50}$  の値を、GraphPad Prism (登録商標) 5 ソフトウェアを使用し、シグモイド型の用量反応曲線 (可変性の勾配) を使用して決定する。

【表 1 6 - 1】  
表 6

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA
構造		

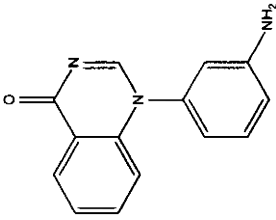
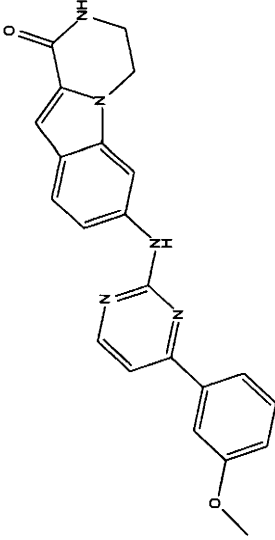
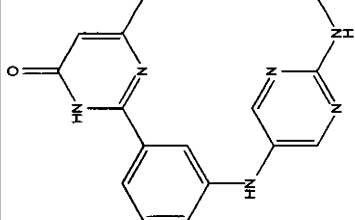
10

20

30

40

【表 1 6 - 2】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA
構造			

10

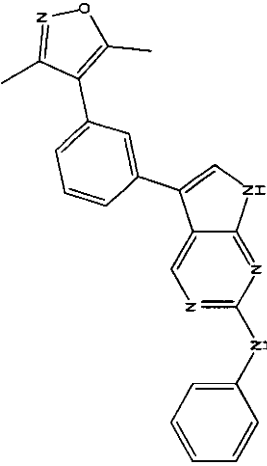
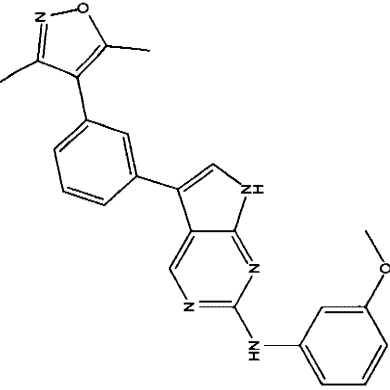
20

30

40



【表 1 6 - 3】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
								
								

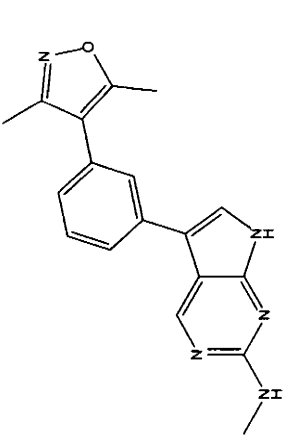
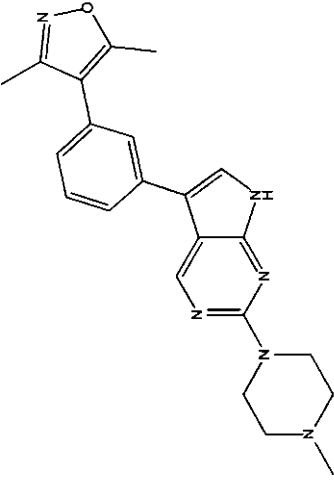
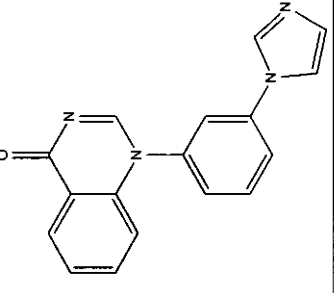
10

20

30

40

【表 1 6 - 4】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	10.00	7.19	NA
構造			

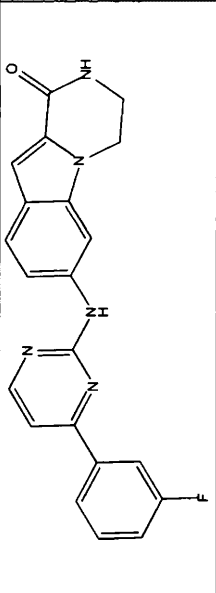
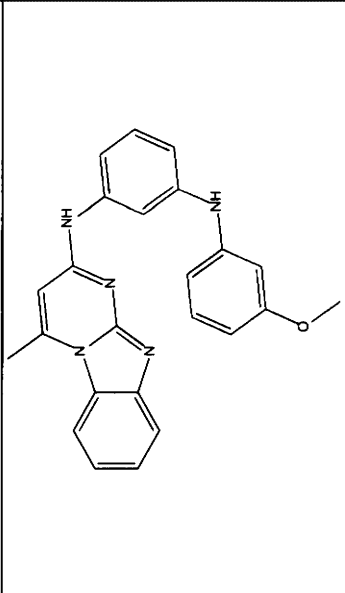
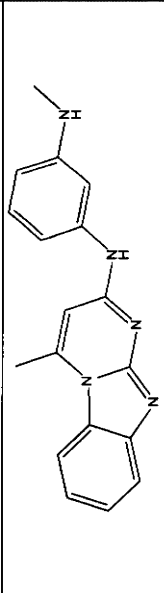
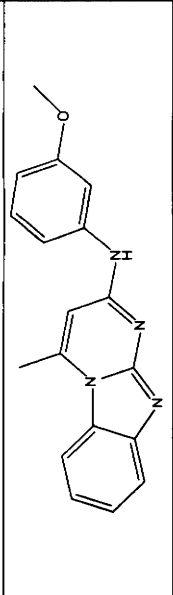
10

20

30

40

【表 16 - 5】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)				
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)				
BRD7(1) IC50 ( $\mu$ M)				
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)				
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)				
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)				
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA	NA
構造				

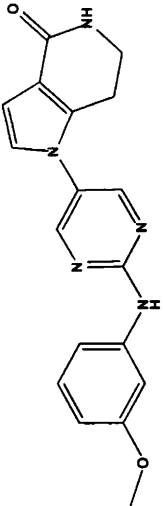
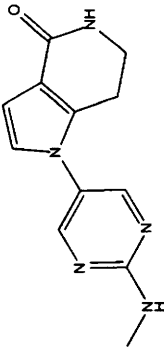
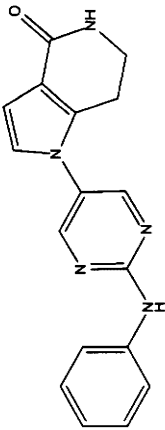
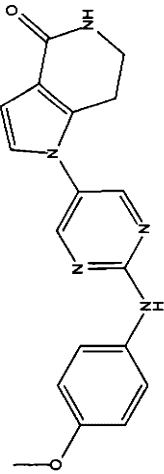
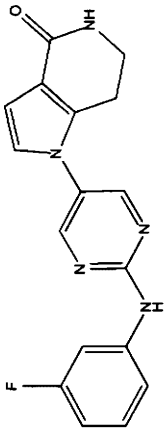
10

20

30

40

【表 16 - 6】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	NA	NA						
	NA	NA						
	1.78	NA						
	9.74	NA						
	NA	NA						

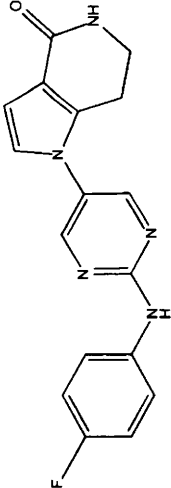
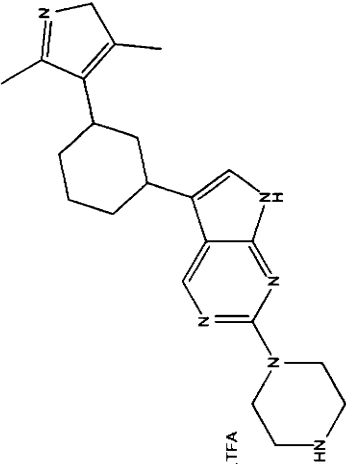
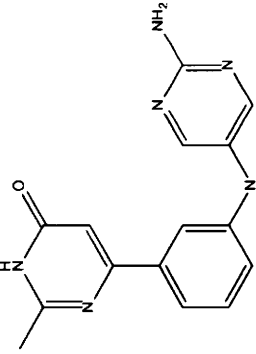
10

20

30

40

【表 1 6 - 7】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	11.18	NA	4.06					
								
								
								

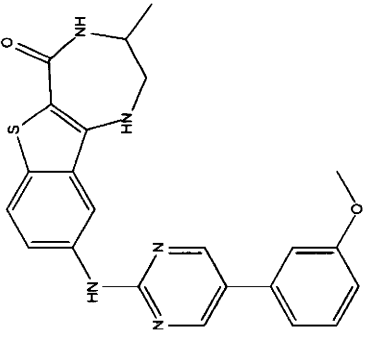
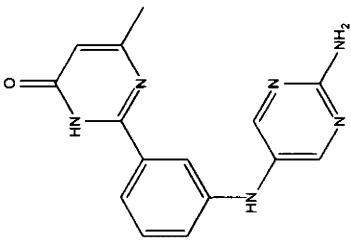
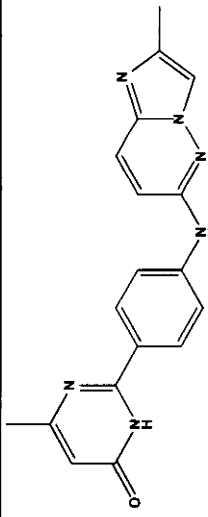
10

20

30

40

【表 1 6 - 8】

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRDT(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA
構造			

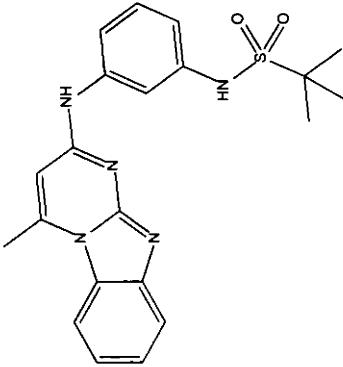
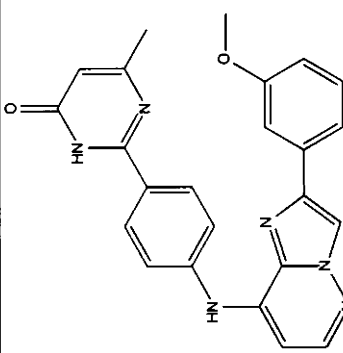
10

20

30

40

【表 1 6 - 9】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
								
								

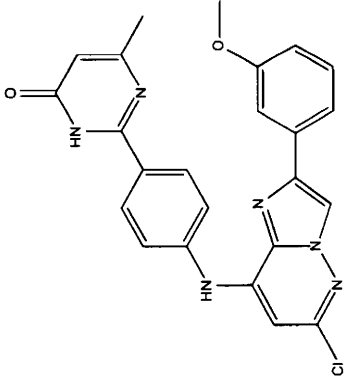
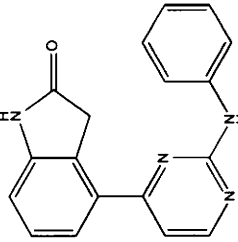
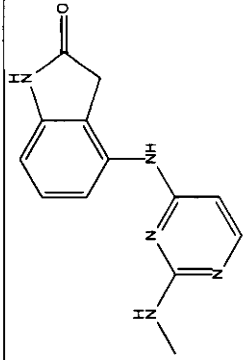
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	6.78						
	NA	NA						
								
								
								

10

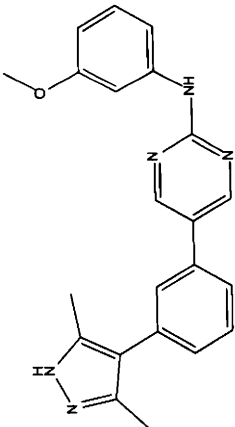
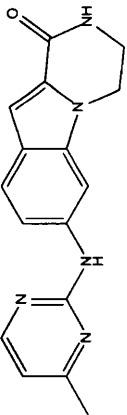
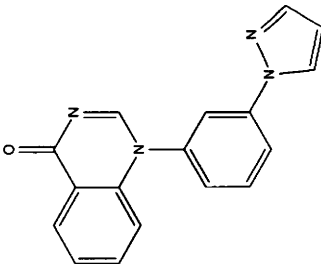
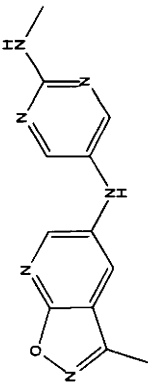
20

30

40



【表 1 6 - 1 1】

JAK3 IC50 (μM)				
JAK1 IC50 (μM)				
BRD1(1) IC50 (μM)				
BRD3(1) IC50 (μM)				
BRD2(1) IC50 (μM)				
BRD4(2) IC50 (μM)				
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA	NA
構造				

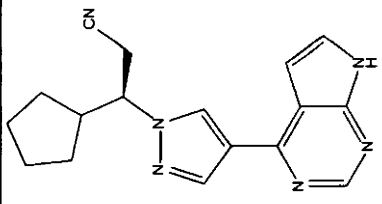
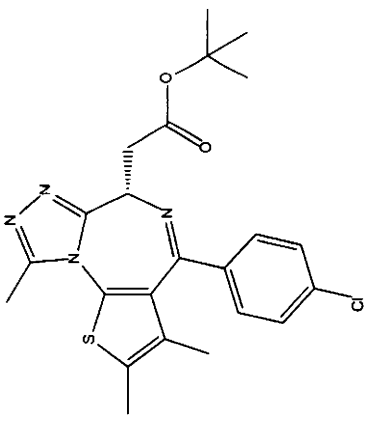
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	0.0038						
	0.224	NA						
								
								

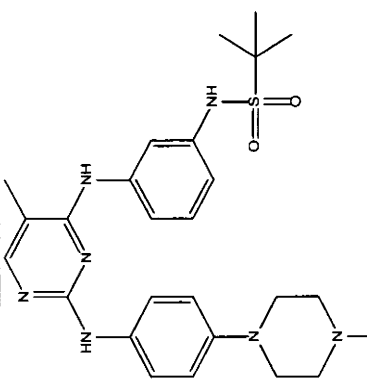
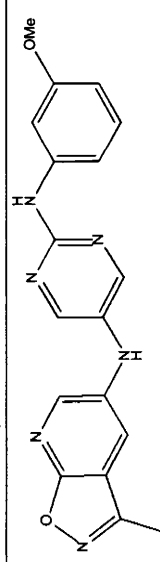
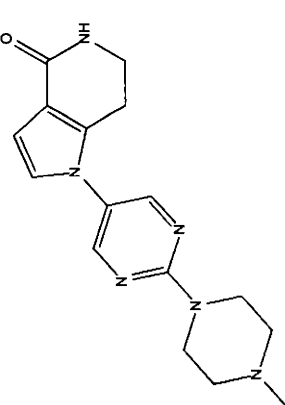
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.012	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.211	NA	NA
構造			

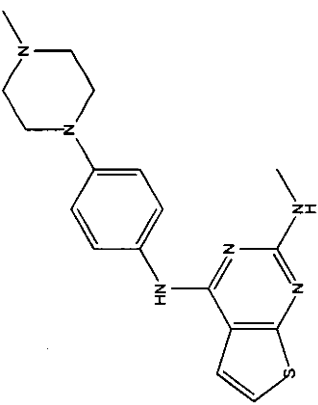
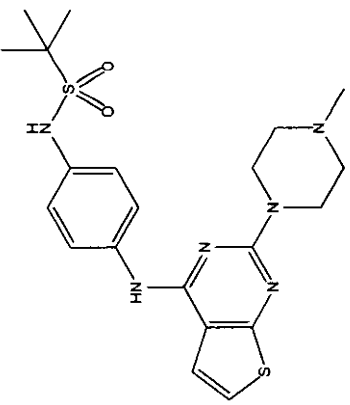
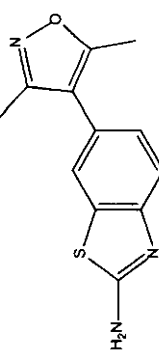
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	4.89	NA						

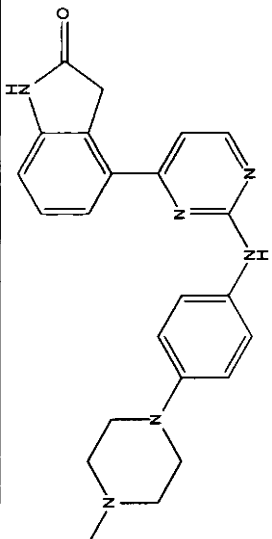
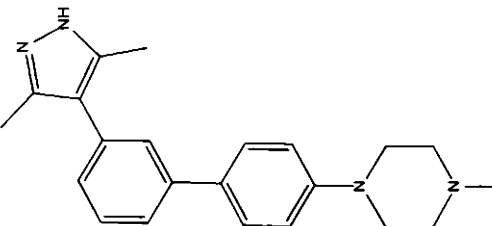
10

20

30

40

【表 16 - 15】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	NA	0.546						
	NA	NA						
 								

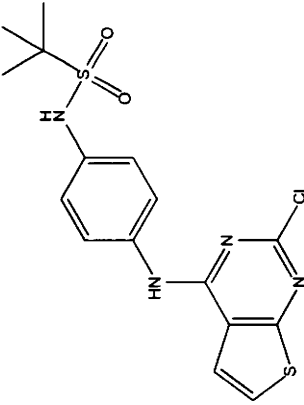
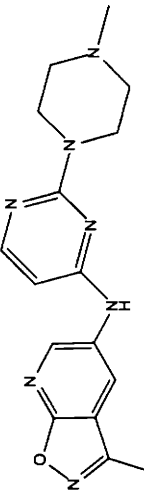
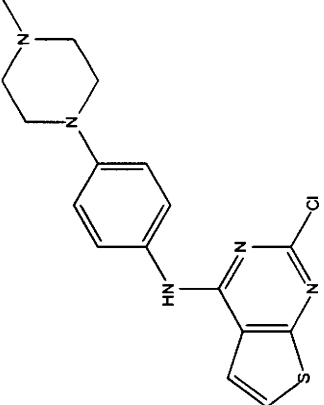
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

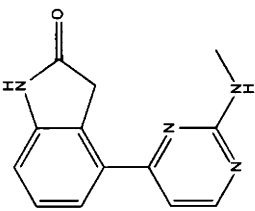
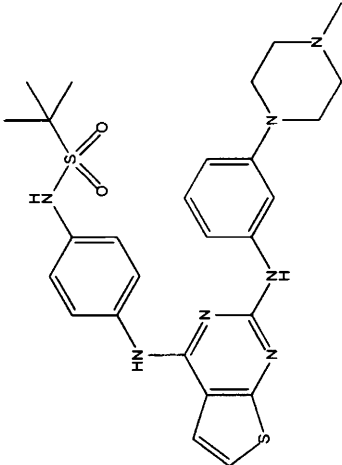
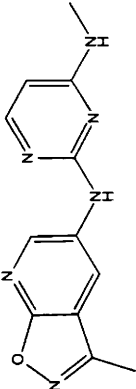
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 7】

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRD1(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA
構造			

10

20

30

40

【表 16 - 18】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	5.02	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

10

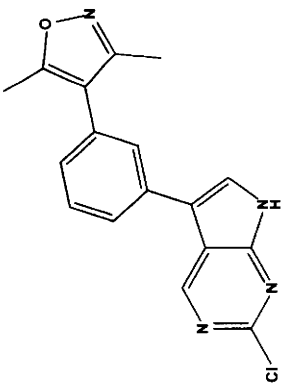
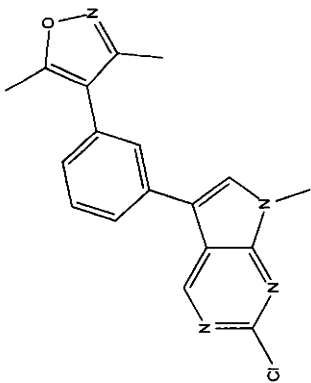
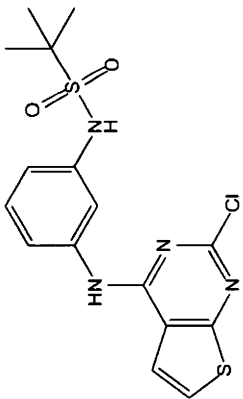
20

30

40



【表 16 - 19】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

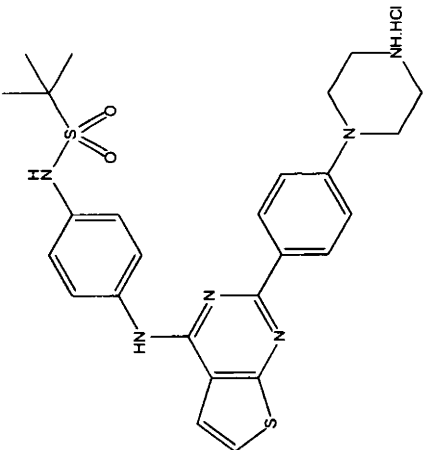
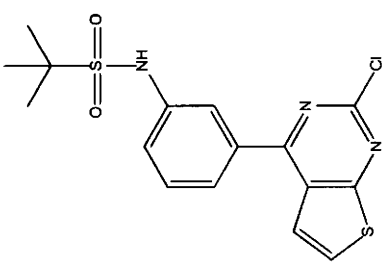
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 0】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA
構造		

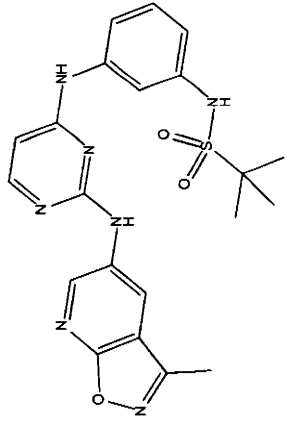
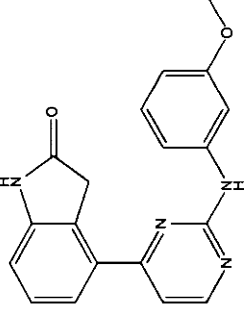
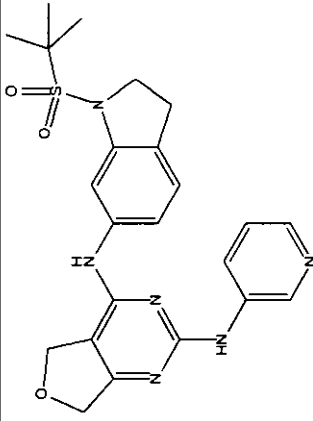
10

20

30

40

【表 16 - 21】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	2.25	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	3.61
構造			

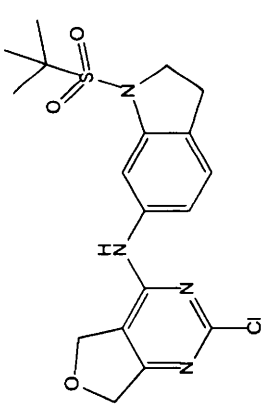
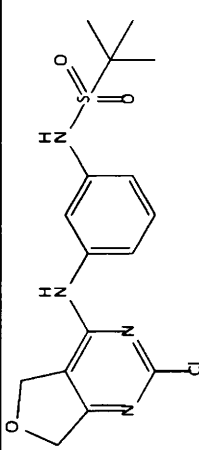
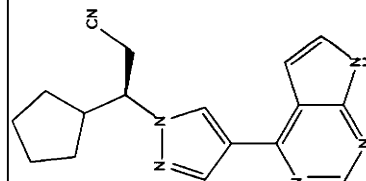
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 2】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	#REF!
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA
構造			

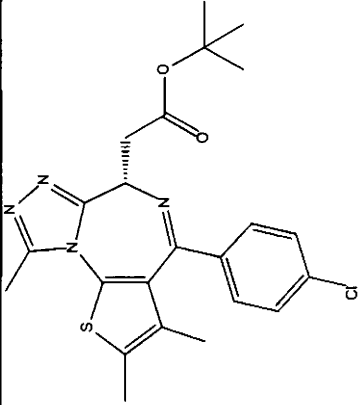
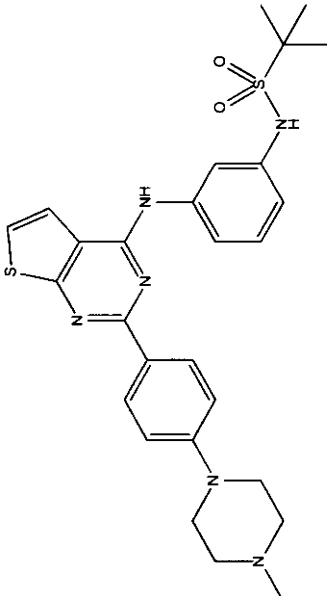
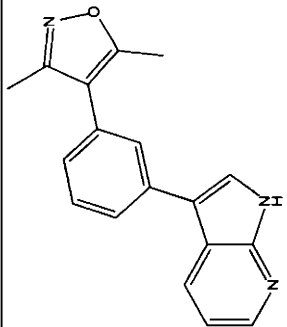
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 3】

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRD1(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.103	NA	NA
構造			

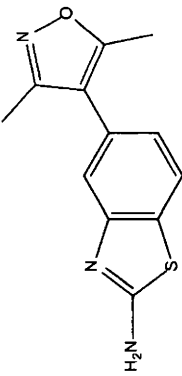
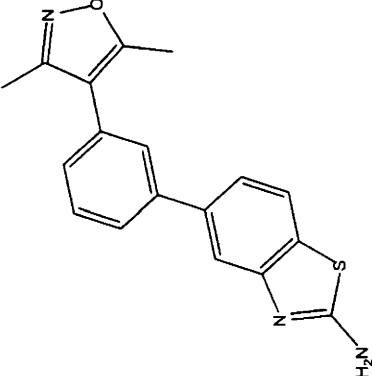
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 4】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	NA	NA						
								
								

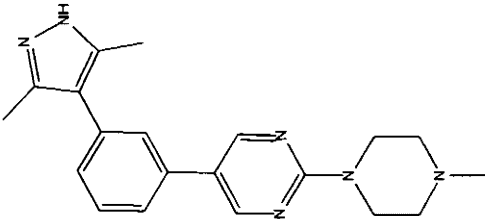
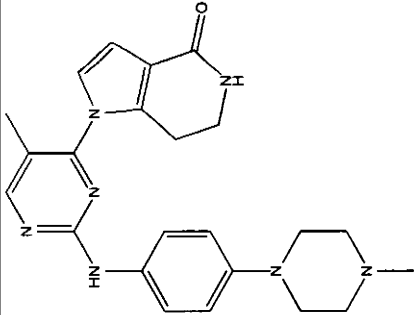
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	5.92
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	5.72
構造		

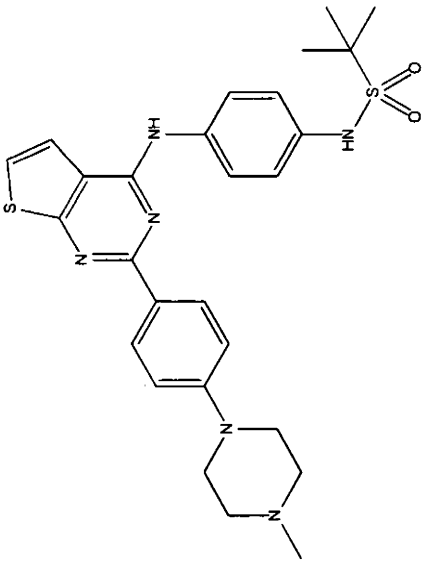
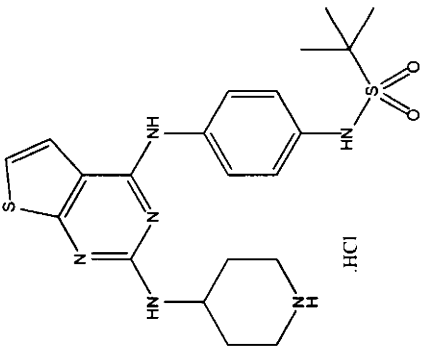
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	7.40
構造		

10

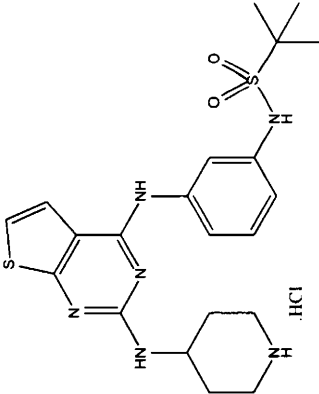
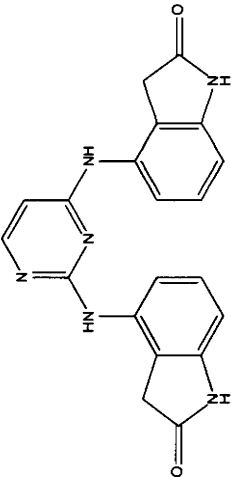
20

30

40



【表 1 6 - 2 7】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	0.094	NA						
								
								

10

20

30

40

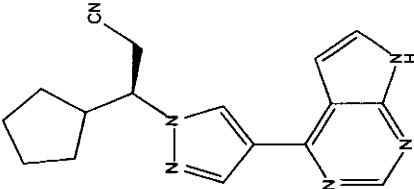
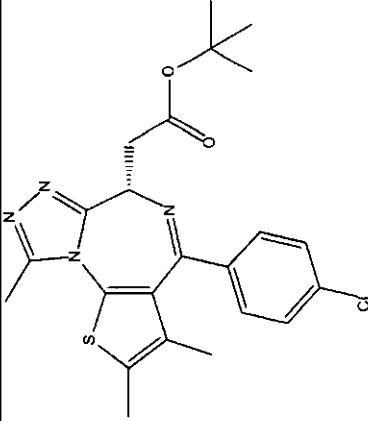
10

20

30

40

【表 1 6 - 2 9】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	NA	0.0013						
	0.114	NA						
								
								

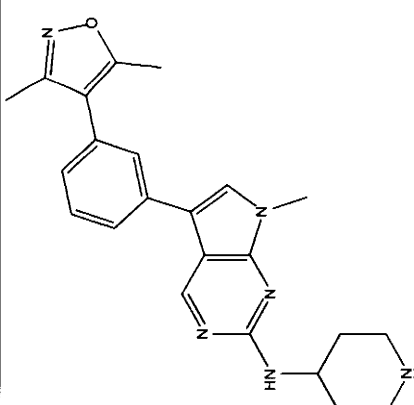
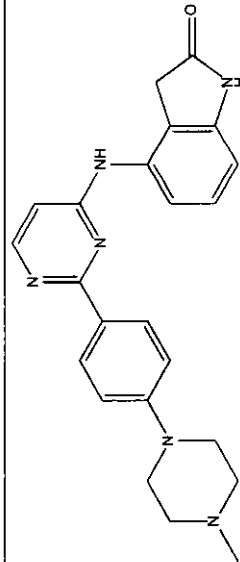
10

20

30

40

【表 1 6 - 3 0】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	4.40	NA						
	NA	NA						

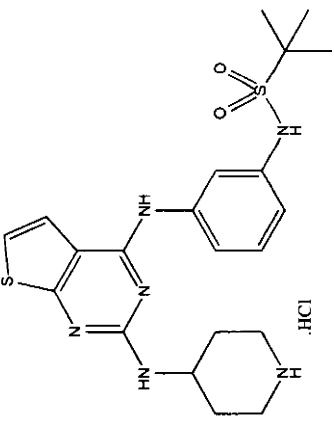
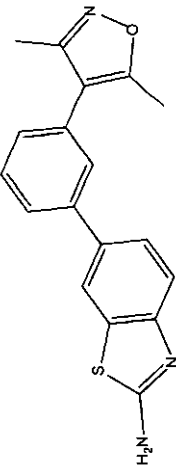
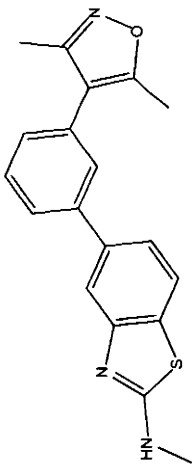
10

20

30

40

【表 1 6 - 3 1】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	0.344	NA						
								
	NA	NA						
	NA	NA						

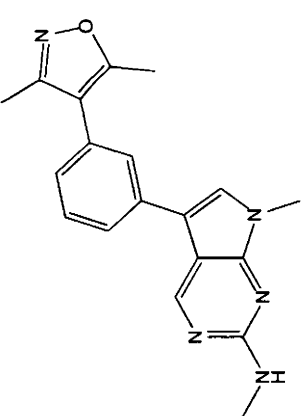
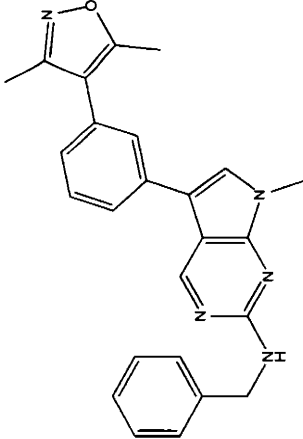
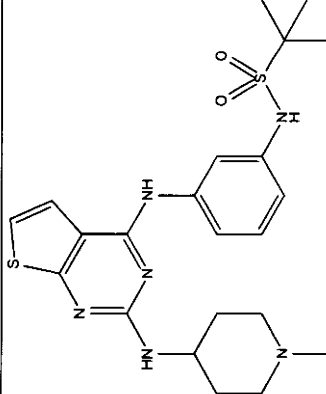
10

20

30

40

【表 1 6 - 3 2】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)			
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)			
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)			
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)			
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	NA	NA	0.376
構造			

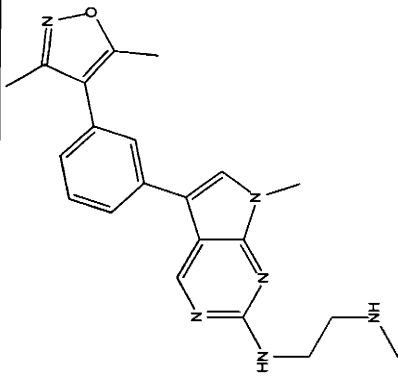
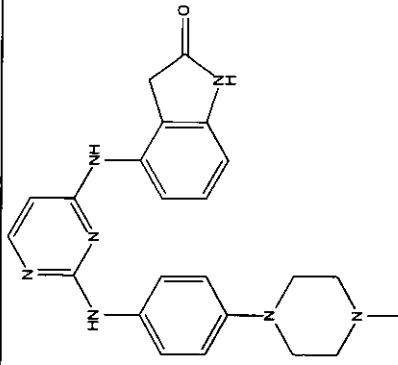
10

20

30

40

【表 16 - 33】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	7.50	NA	NA					
	NA	0.387						
構造								

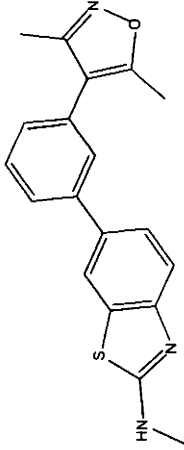
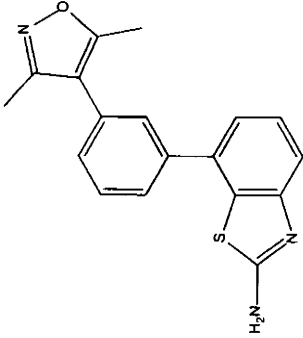
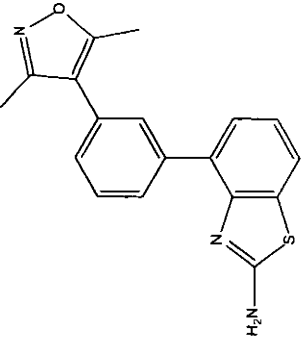
10

20

30

40

【表 1 6 - 3 4】

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRD1(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA
構造			

10

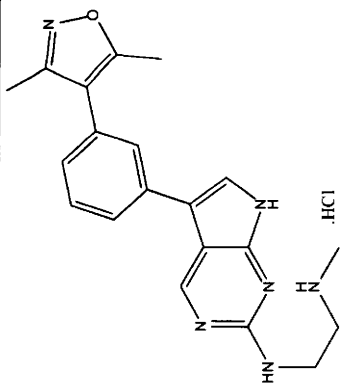
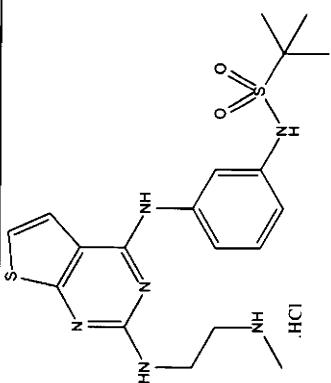
20

30

40



【表 1 6 - 3 5】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	3.23	NA						
								

10

20

30

40

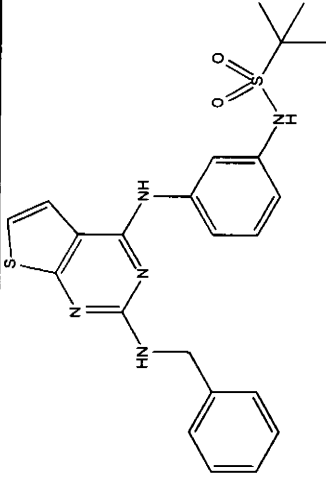
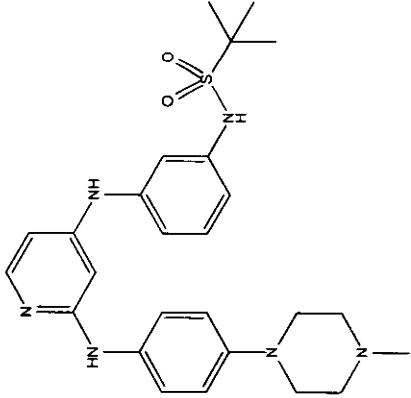
10

20

30

40

【表 1 6 - 3 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA
構造		

10

20

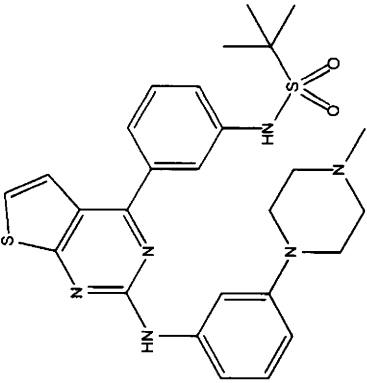
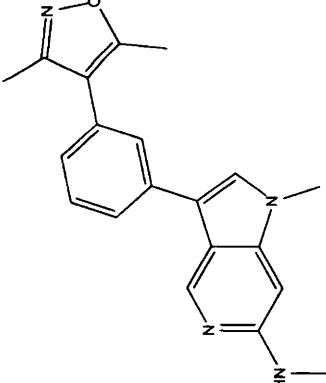
30

40

10

40

【表 1 6 - 3 9】

JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRD7(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
						NA	NA	
						NA	NA	

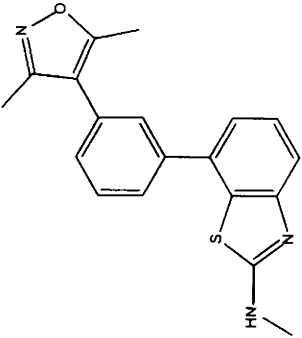
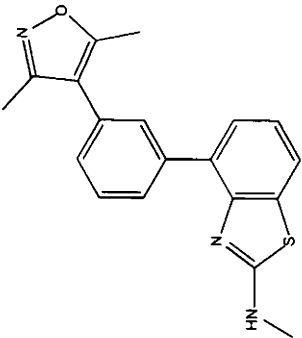
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
								
								

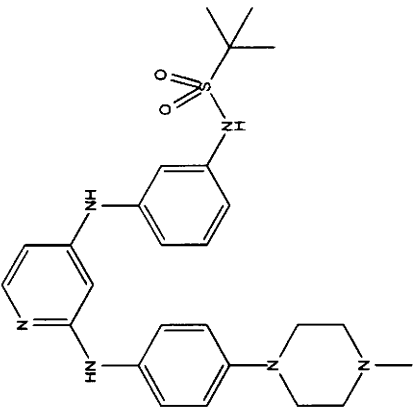
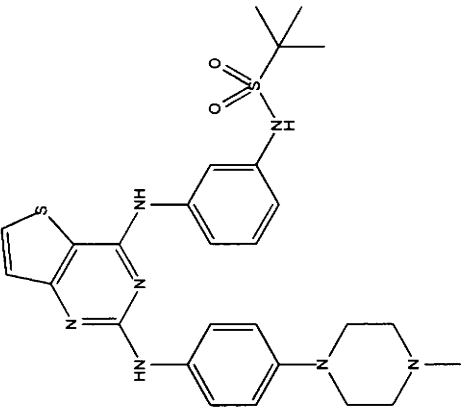
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	4.65
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	2.86
構造		

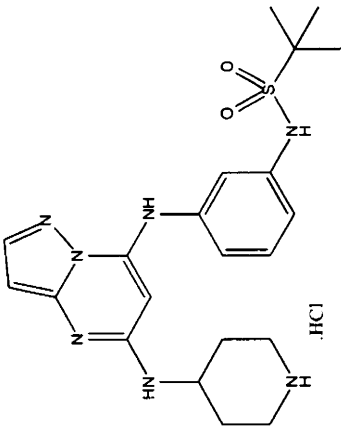
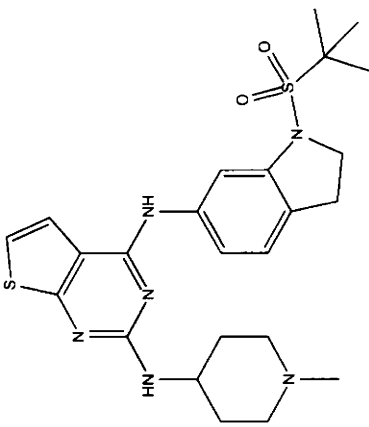
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 2】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	0.22	NA						

10

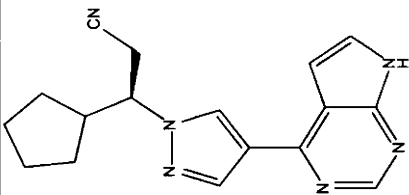
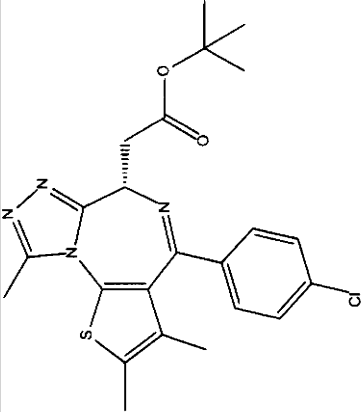
20

30

40



【表 1 6 - 4 3】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.089	NA	0.0013					
								
								

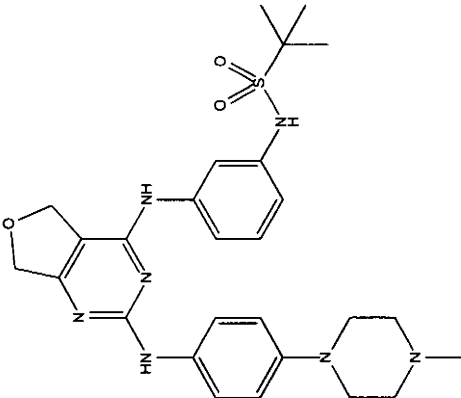
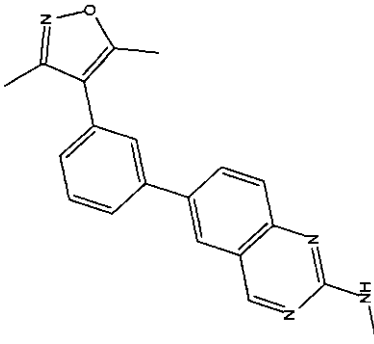
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 4】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.526	NA
構造		

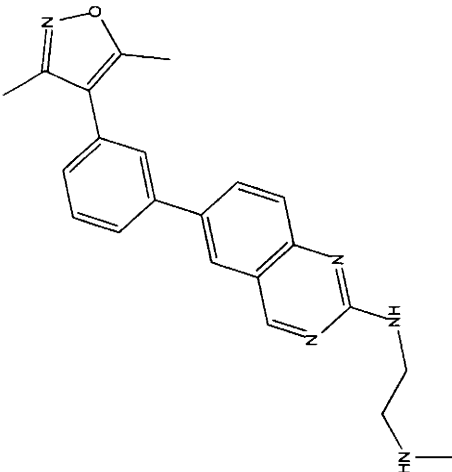
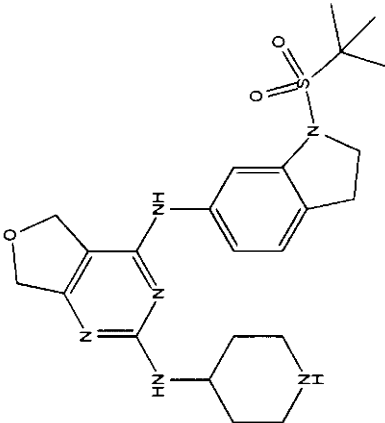
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 5】

	JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
							NA	1.098	
							NA	1.58	

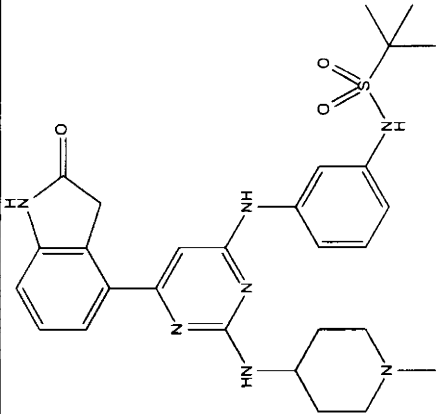
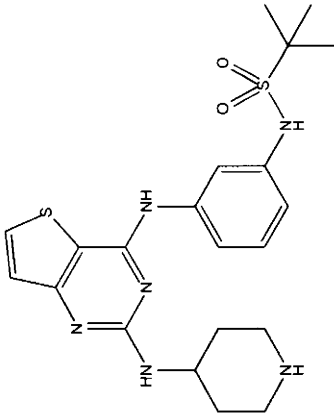
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	0.608
構造		

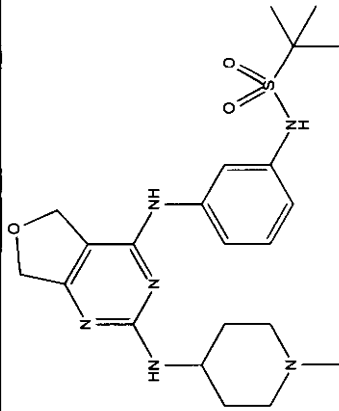
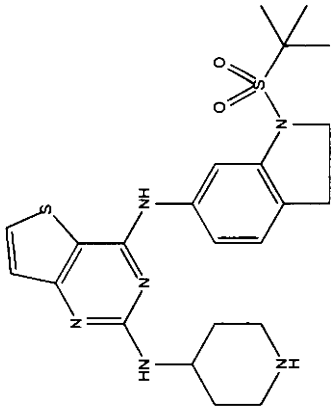
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 7】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.32	NA						
		NA						
								
								

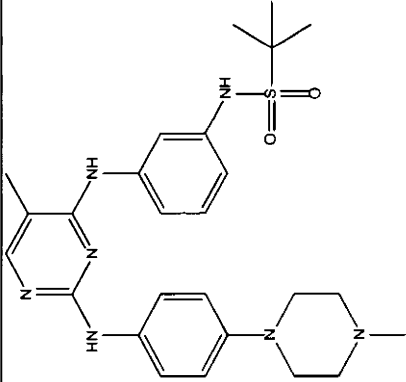
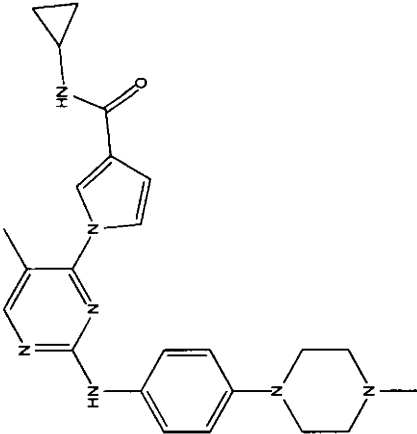
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD7(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.01	0.030
BRD4(1) IC50 (μM)	0.18	NA
構造		

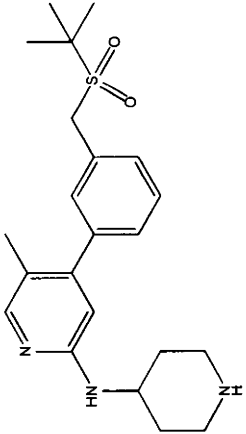
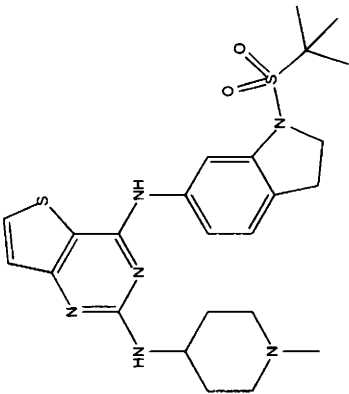
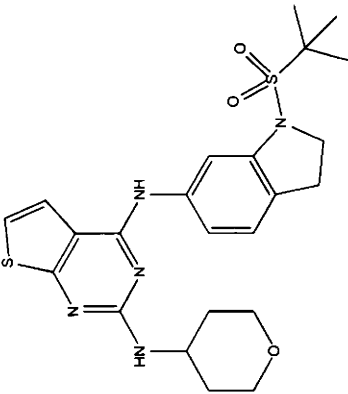
10

20

30

40

【表 1 6 - 4 9】

JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRD1(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
						NA	NA	
						NA	2.114	
						NA	NA	

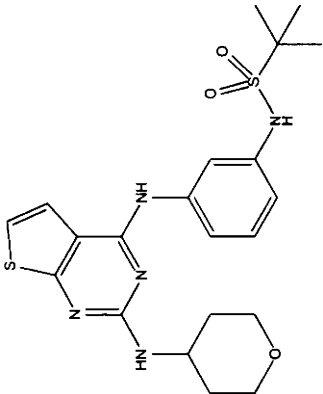
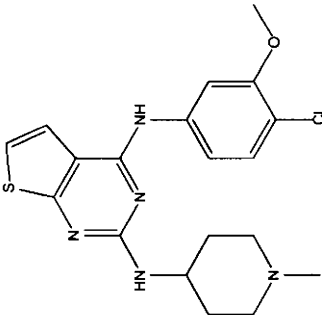
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
								
								

10

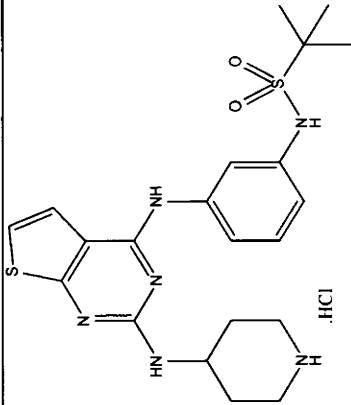
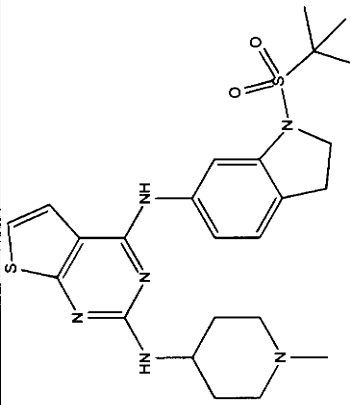
20

30

40



【表 1 6 - 5 1】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.094	NA	0.309	0.458	0.248	Data aw		
	0.16	NA	0.293	0.776	0.331	Data aw		

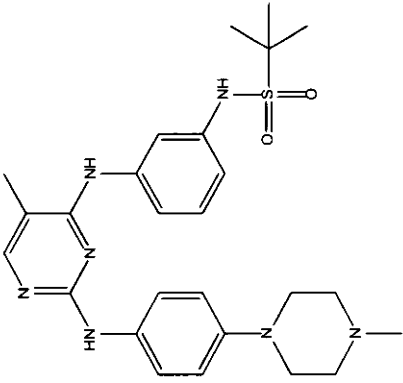
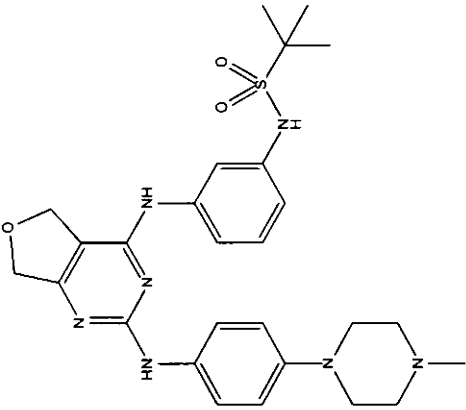
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 2】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.21	0.01	0.013	0.373	0.213	Data aw		
								
								

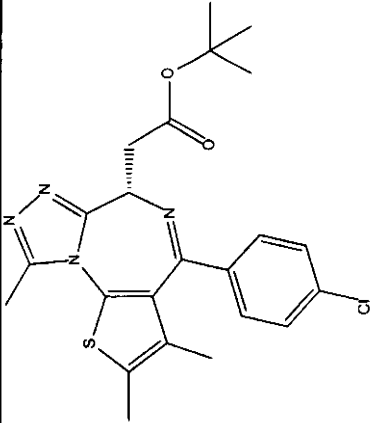
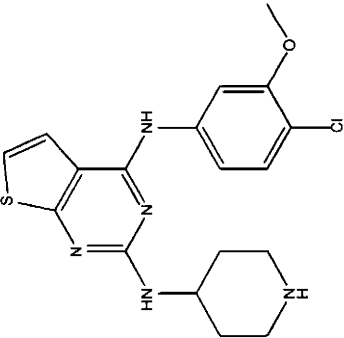
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 3】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
		NA	0.021	0.063	0.08	Data aw		
	NA	NA						

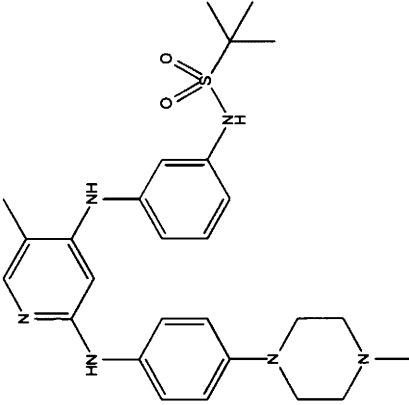
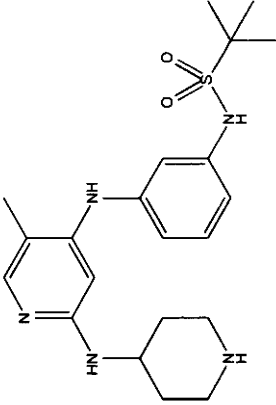
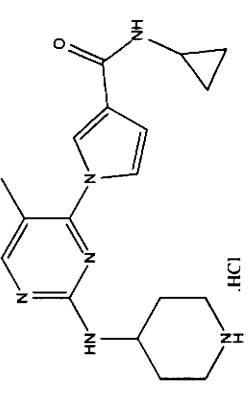
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 4】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	6.31	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

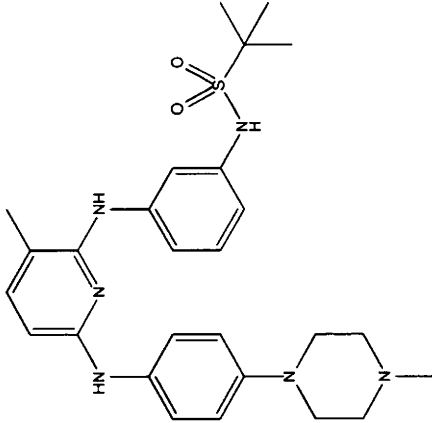
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 5】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	1.34	NA						
								

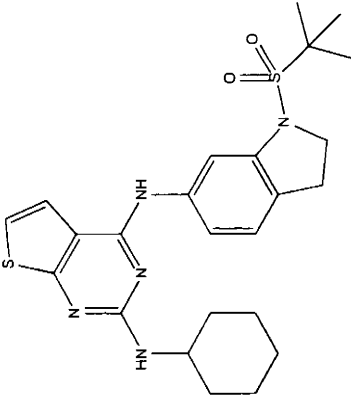
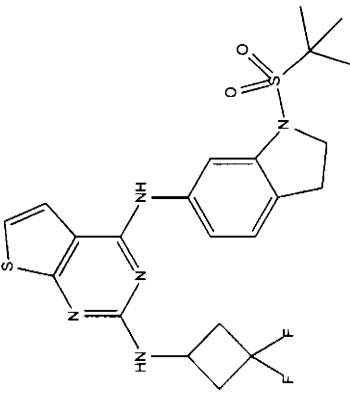
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 6】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	NA	NA						
								
								

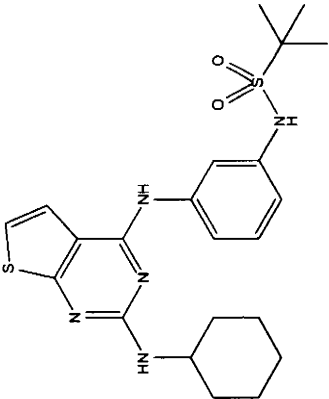
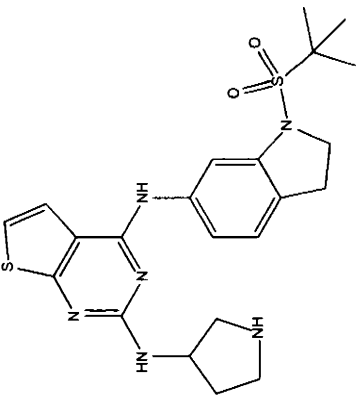
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	2.75
構造		

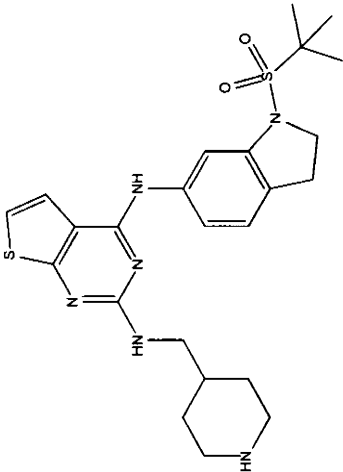
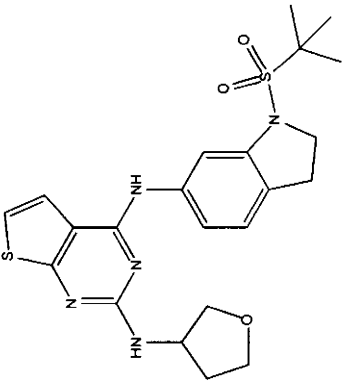
10

20

30

40

【表 1 6 - 5 8】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
		NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.17	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

10

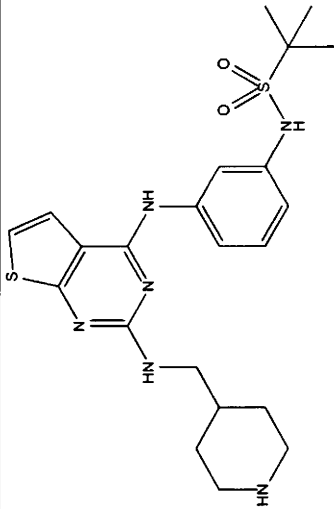
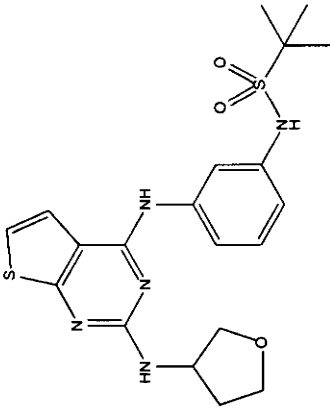
20

30

40



【表 1 6 - 5 9】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	2.67	NA						
								
								

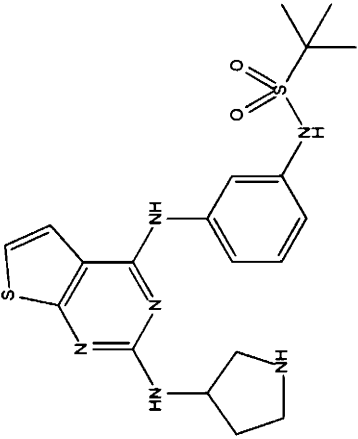
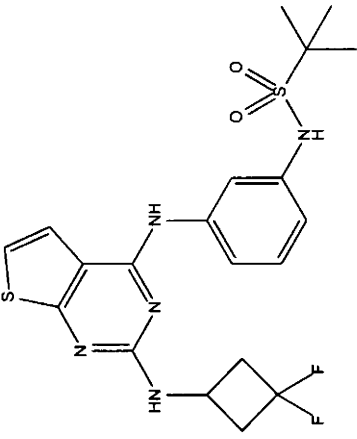
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 0】

JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
						NA	2.38	
						NA	NA	

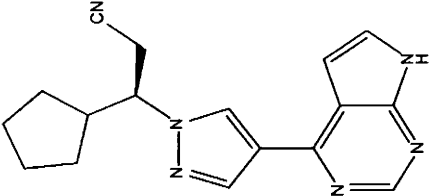
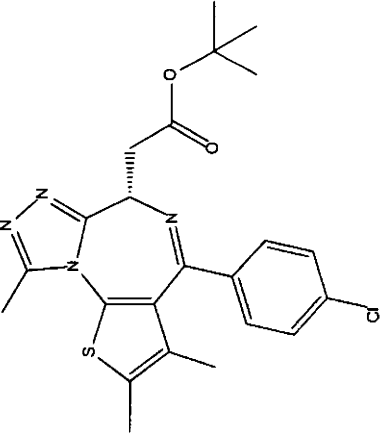
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.0031	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	0.019
構造		

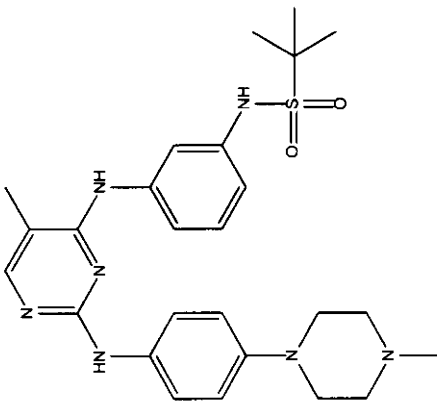
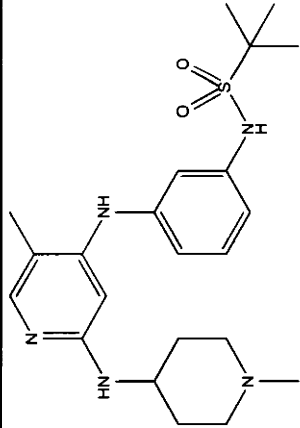
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.007	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.221	NA
構造		

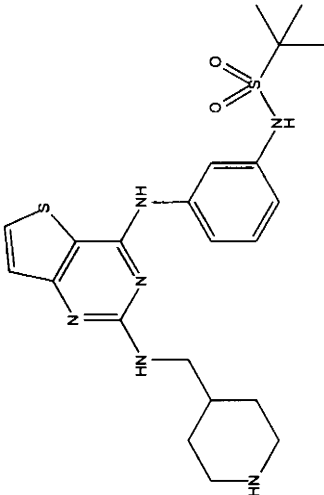
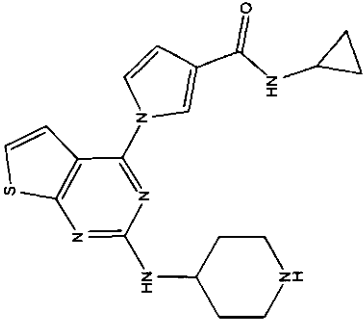
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 3】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD1(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	NA	NA						
								
	1.83	NA						

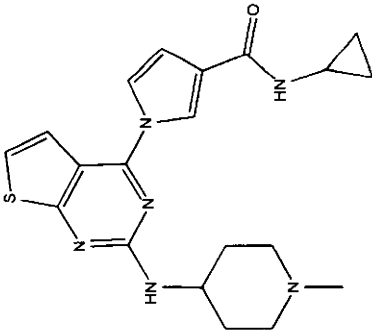
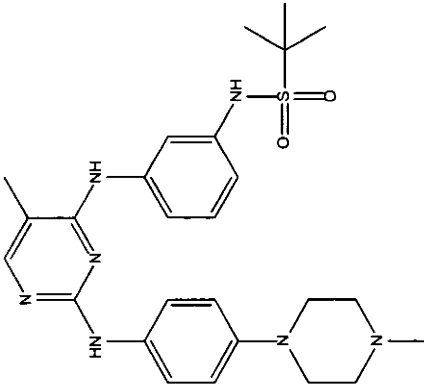
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 4】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	0.008
BRD4(1) IC50 (μM)	2.20	0.133
構造		

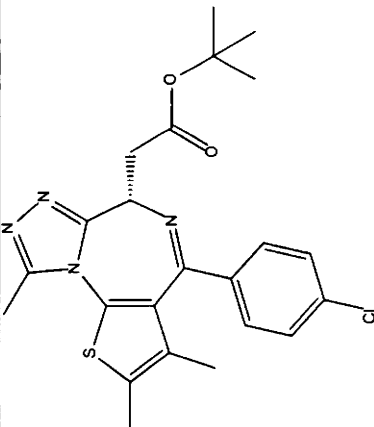
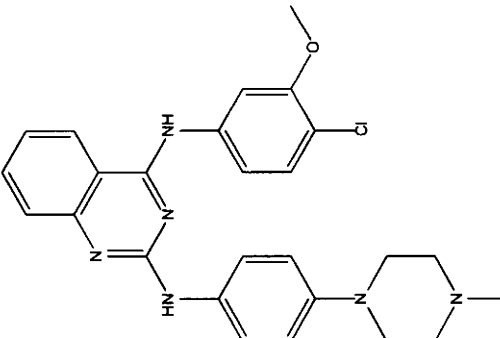
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.096	NA
構造		

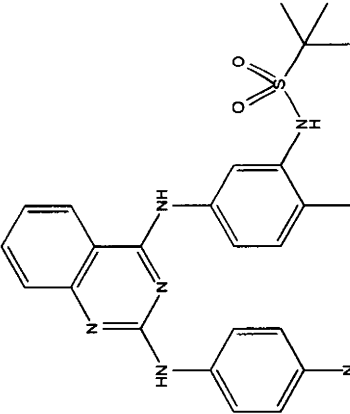
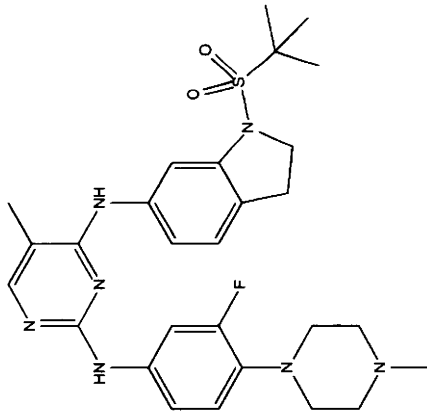
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 6】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.47	NA	1.13	0.636	3.2	1.8		NA
								
	0.155	0.012						

10

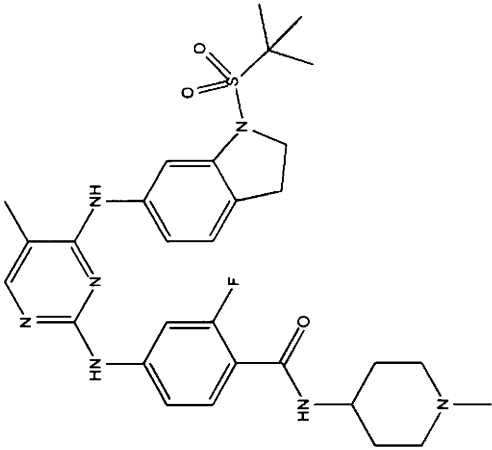
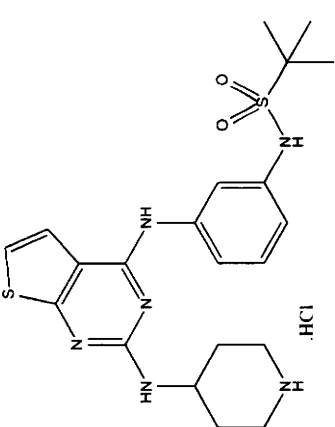
20

30

40



【表 1 6 - 6 7】

JAK3 IC50 (μM)	1.01	
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)	0.131	
BRD3(1) IC50 (μM)	0.092	
BRD2(1) IC50 (μM)	0.157	
BRD4(2) IC50 (μM)	0.030	
JAK2 IC50 (μM)	0.024	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.087	0.194
構造		

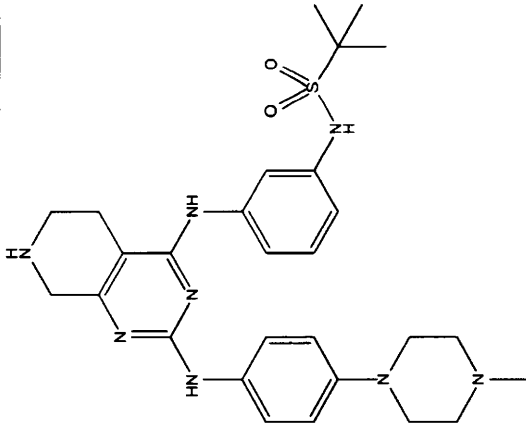
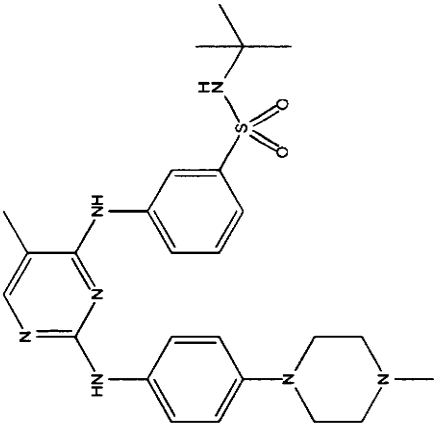
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	0.0018
BRD4(1) IC50 (μM)	3.20	0.581
構造		

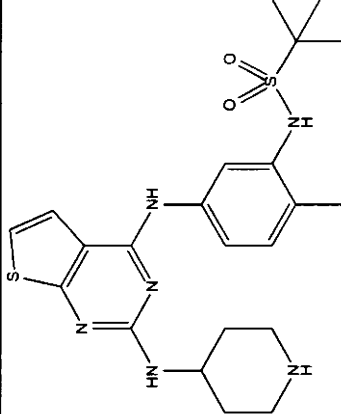
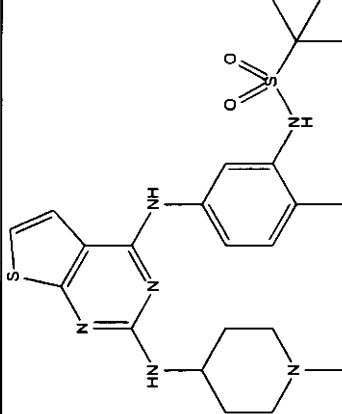
10

20

30

40

【表 1 6 - 6 9】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.318	NA						
	0.206	NA						

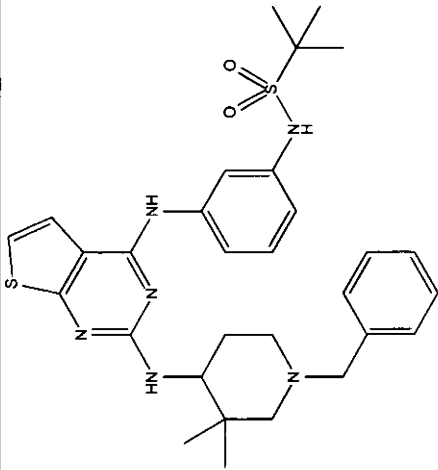
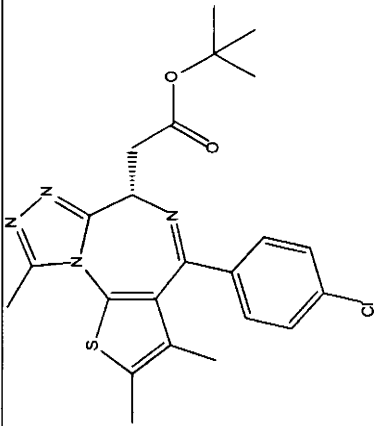
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	7.50	NA						
	0.066	NA						
								
								

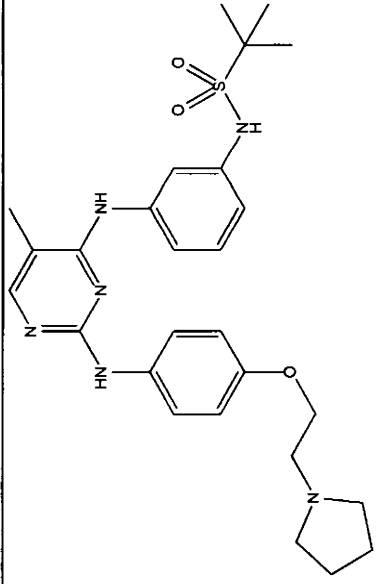
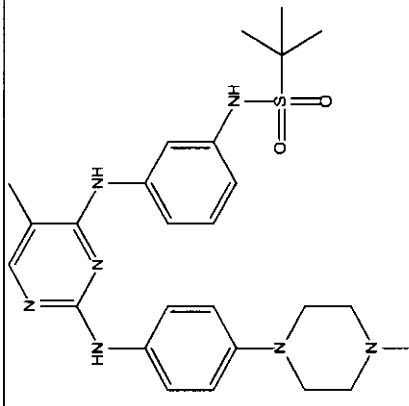
10

20

30

40

【表 16 - 71】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.42	0.0023	0.451	0.682	0.853	0.638		0.185
	0.118	0.004	0.073	0.448	0.366	0.23		

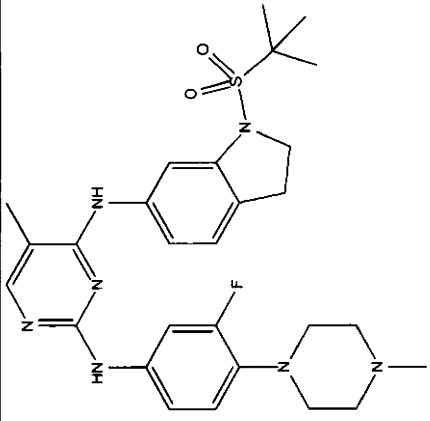
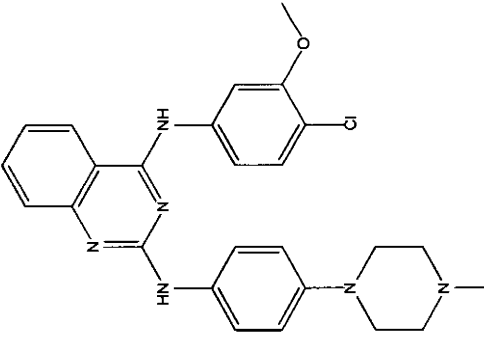
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 2】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.0934	0.0118	0.112	0.254	0.183	0.228		0.313
	6.30	NA	5.3	0.79	8.4	NA		NA
								
								

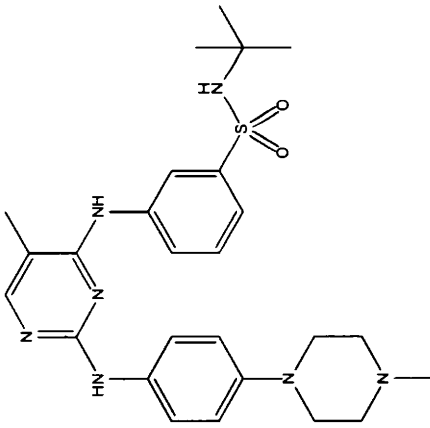
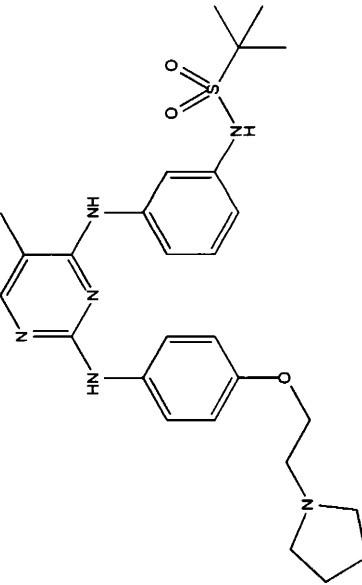
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 3】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.79	0.0014	0.736	0.678	1.4	1.4		0.220
								
	0.42	0.0023						

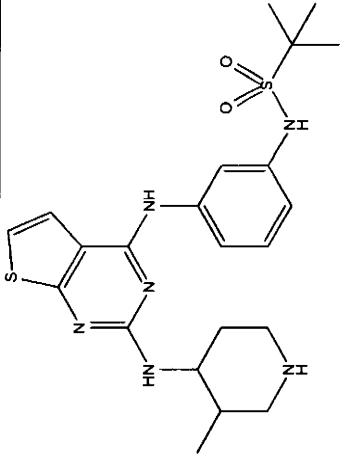
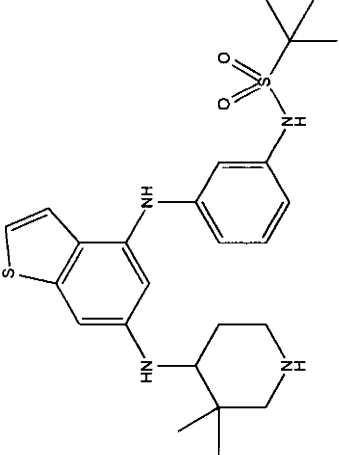
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 4】

	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	1.98	2.83		
	10	10		
				

10

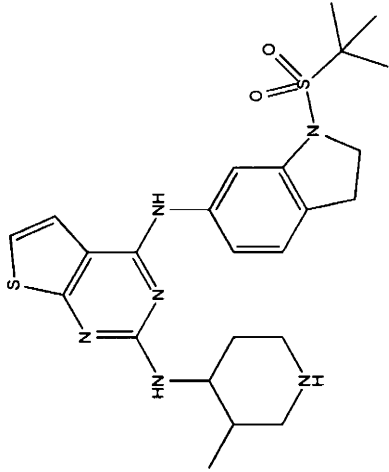
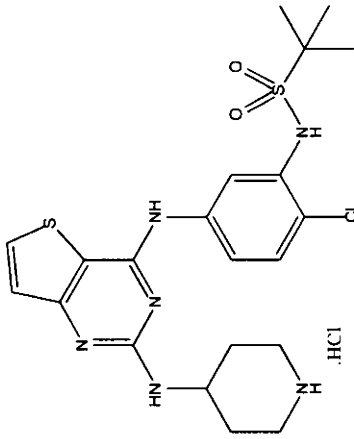
20

30

40



【表 1 6 - 7 5】

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	5.80	10						
								
	3.27	10						

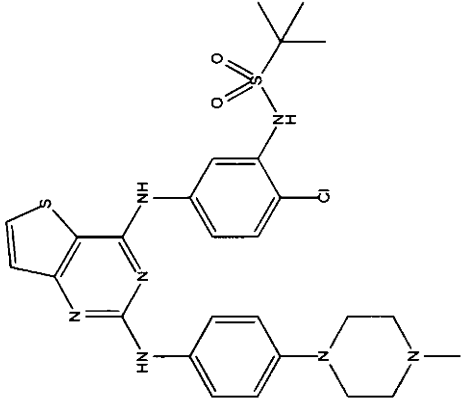
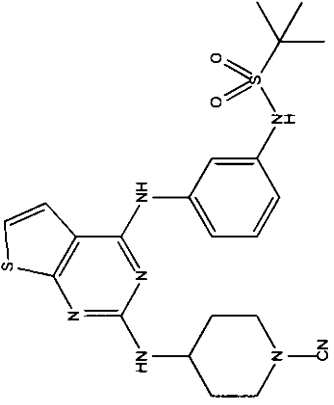
10

20

30

40

【表 16 - 76】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	10	10
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	2.68	10
構造		

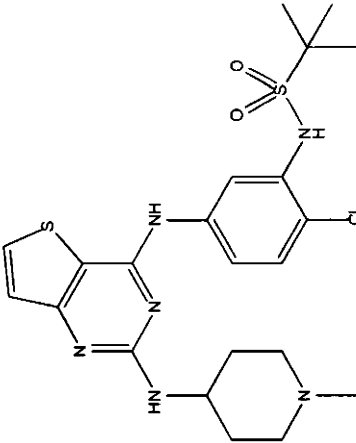
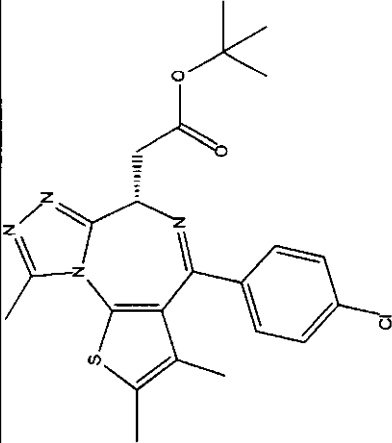
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	10	10
BRD4(1) IC50 (μM)	0.90	0.17
構造		

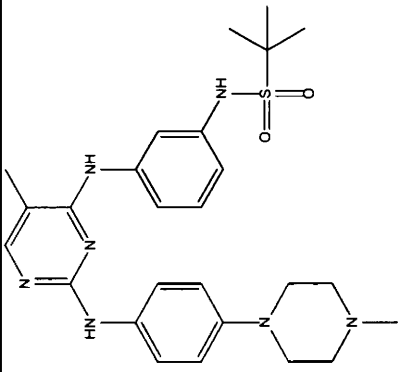
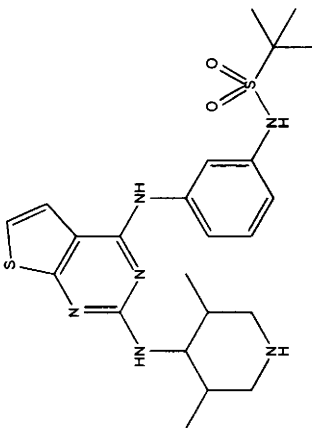
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 8】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.255	0.01						
	10	10						
								
								

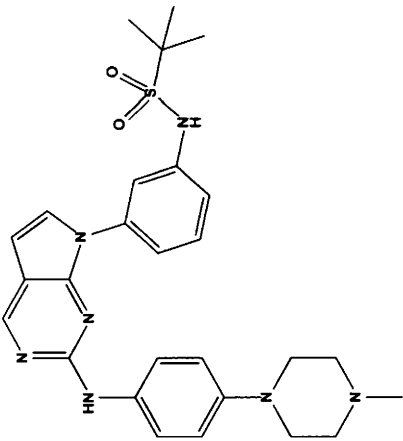
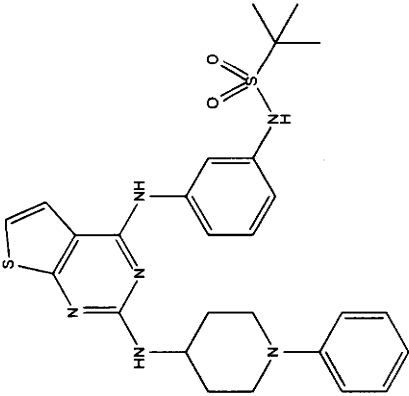
10

20

30

40

【表 1 6 - 7 9】

JAK3 IC50 (μM)	0.127	
JAK1 IC50 (μM)	0.243	
BRDT(1) IC50 (μM)	0.696	
BRD3(1) IC50 (μM)	0.27	
BRD2(1) IC50 (μM)	0.70	
BRD4(2) IC50 (μM)	0.175	
JAK2 IC50 (μM)	0.0074	10
BRD4(1) IC50 (μM)	0.22	10
構造		

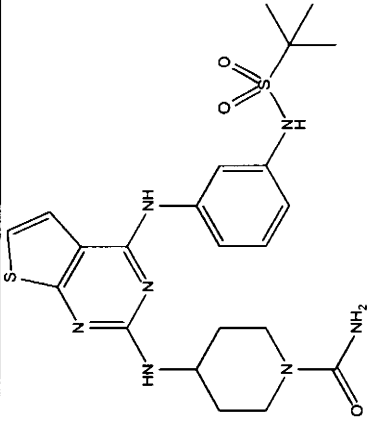
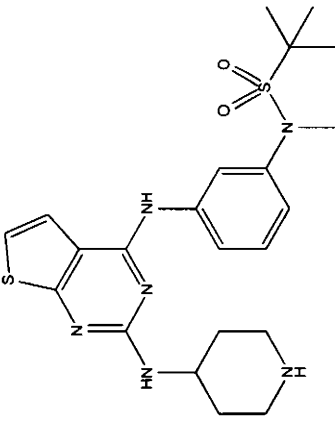
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	3.03	10						
	0.87	10						

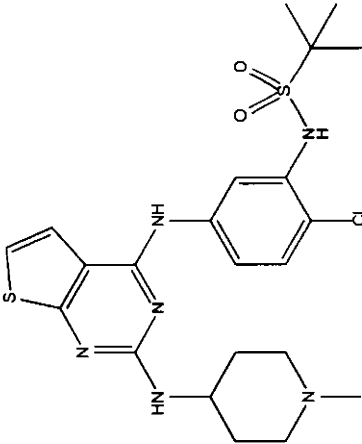
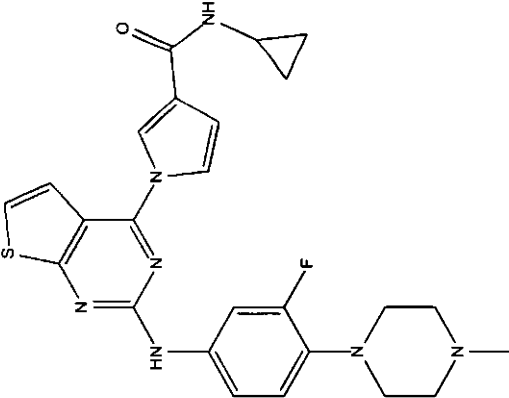
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 1】

JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
						8.93	0.18	
						10	10	

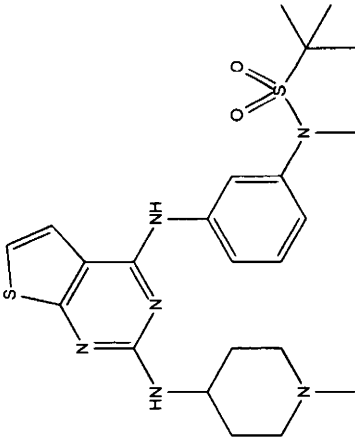
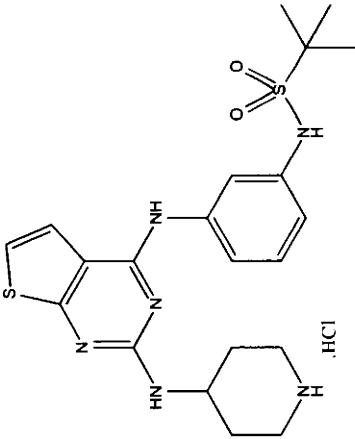
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 2】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.94	10						
	0.59	10						

10

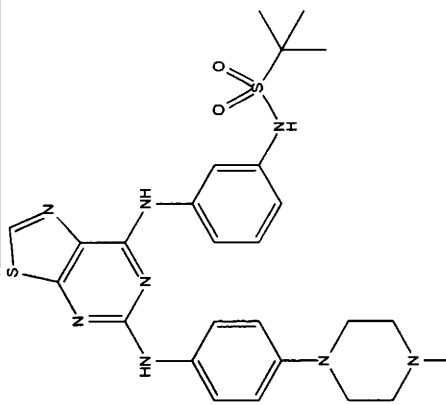
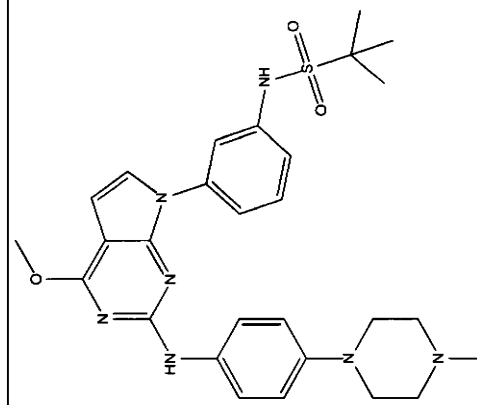
20

30

40



【表 1 6 - 8 3】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.542	10						
	5.156	10						

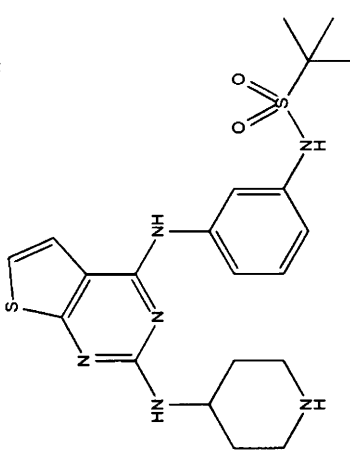
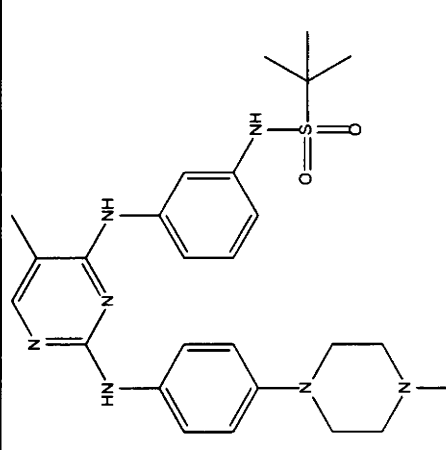
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 4】

構造		BRD4(1) IC50 (μM)	0.257	JAK2 IC50 (μM)	10	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
		0.22	0.007	0.073	0.448	0.366	0.23	NA			

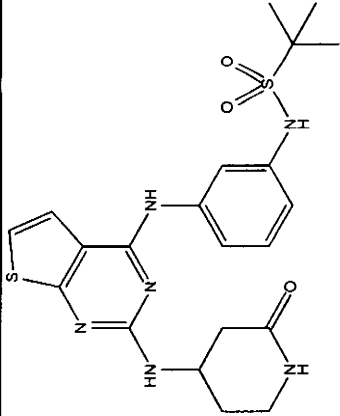
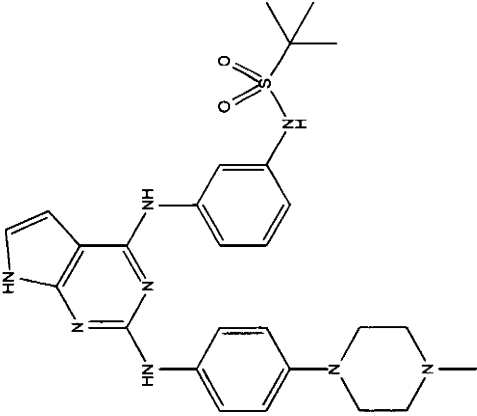
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	10	0.032
BRD4(1) IC50 (μM)	1.21	1.68
構造		

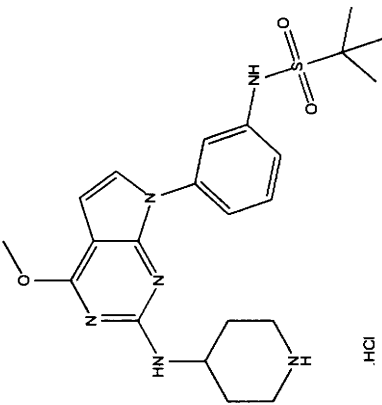
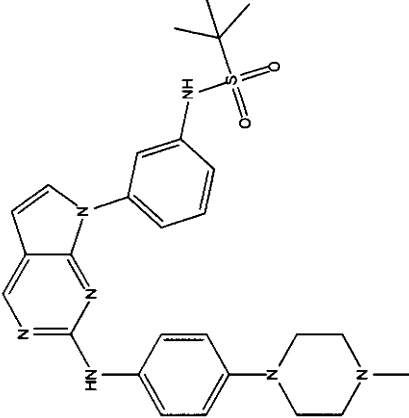
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	3.01	0.0058
BRD4(1) IC50 (μM)	0.122	0.242
構造		

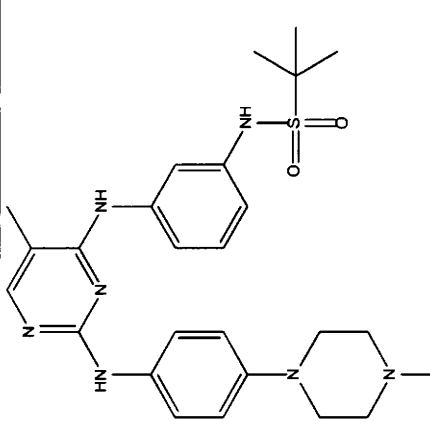
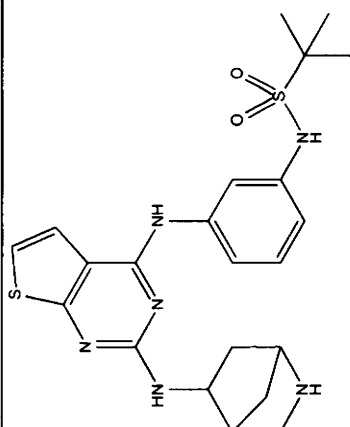
10

20

30

40

【表 16 - 87】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.008	4.17
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.164	0.26
構造		

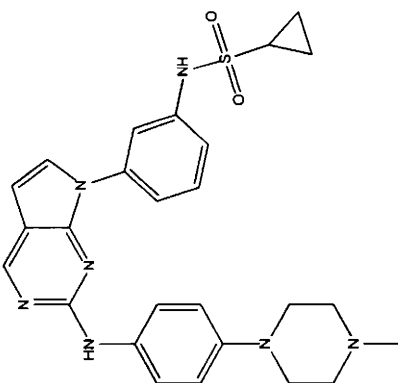
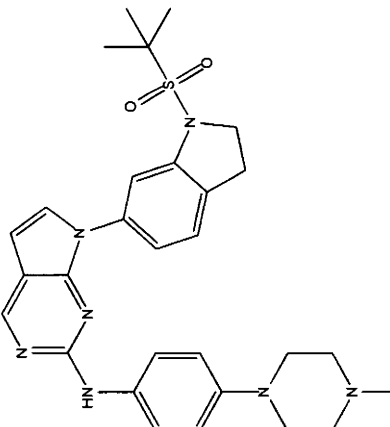
10

20

30

40

【表 1 6 - 8 8】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.355	1.41
	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.0025	0.032
	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	0.729	
	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	1.9	
	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.825	
	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	2.5	
	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	0.244	
	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)	0.069	
			

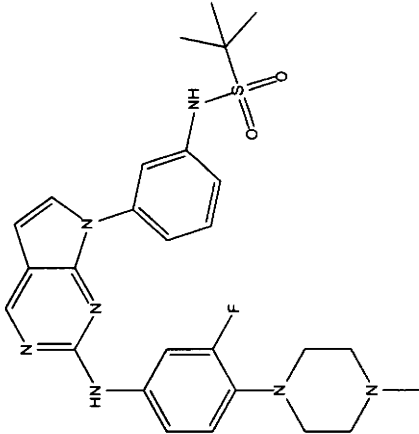
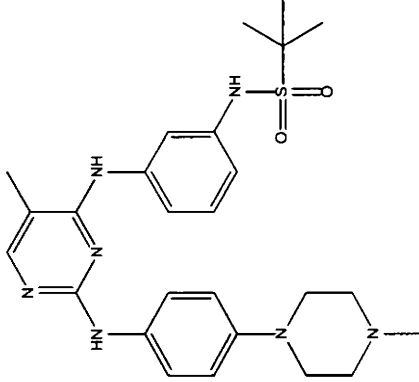
10

20

30

40

【表 16 - 89】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.434	0.018	0.487	2.86	0.652	1.11	0.424	0.125
	0.228	0.010						
								

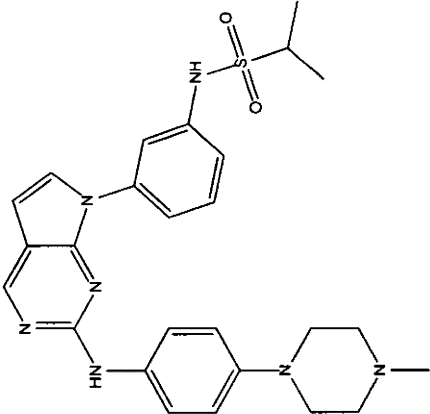
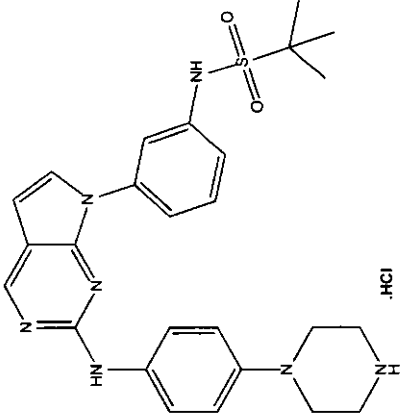
10

20

30

40

【表 1 6 - 9 0】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.02	0.0082						
								
	0.152	0.012	0.254	1.58	0.5	0.632	0.418	0.067

10

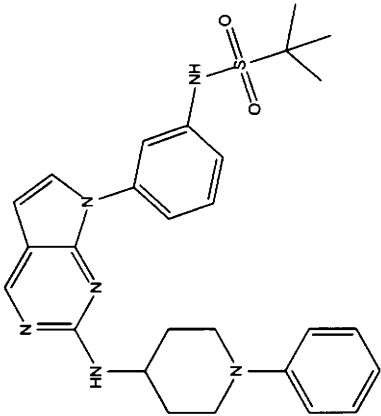
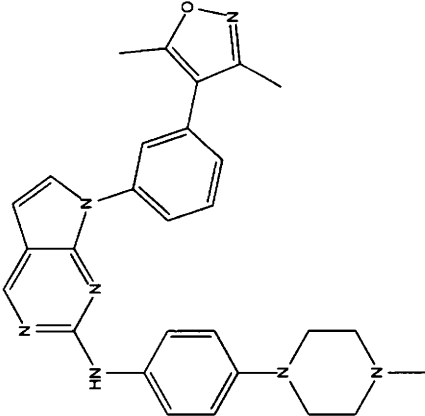
20

30

40



【表 1 6 - 9 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	10	0.003
BRD4(1) IC50 (μM)	10	2.33
構造		

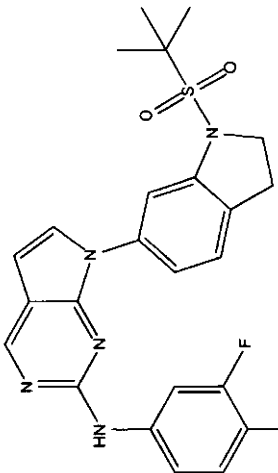
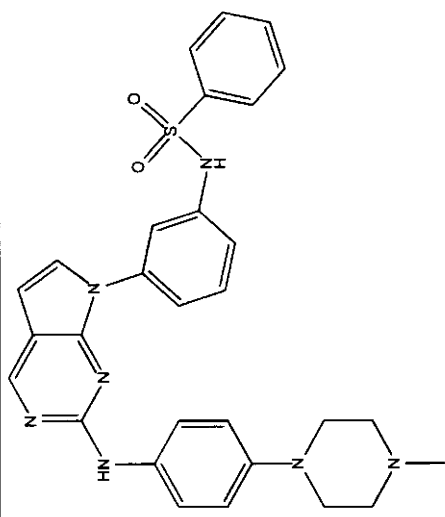
10

20

30

40

【表 16 - 92】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.30	0.038						
	10	0.003						
								
								

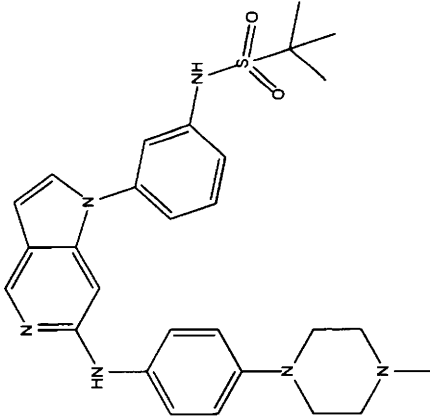
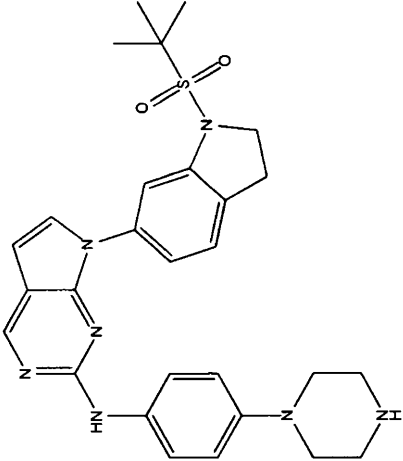
10

20

30

40

【表 1 6 - 9 3】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	1.66	0.04
BRD4(1) IC50 (μM)	5.01	1.94
構造		

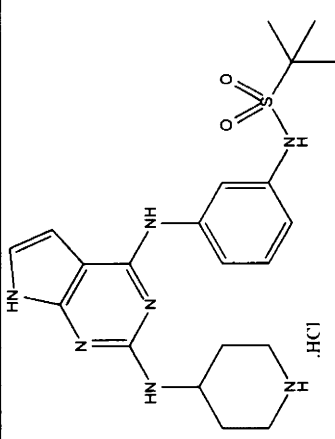
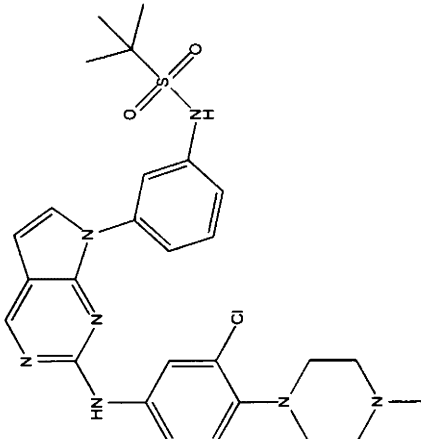
10

20

30

40

【表 1 6 - 9 4】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	10						
	1.13	0.008						

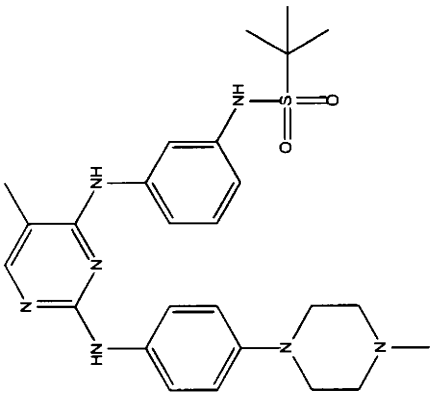
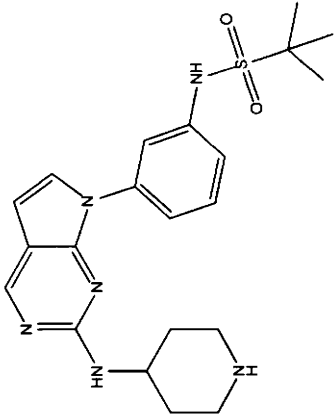
10

20

30

40

【表 16 - 95】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.009	10
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.28	10
構造		

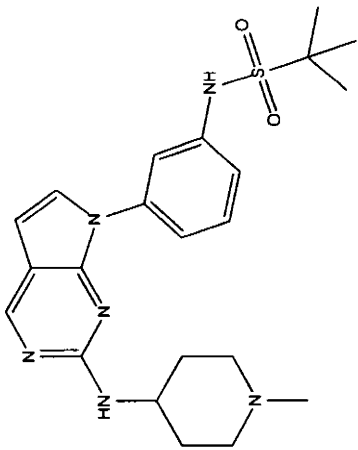
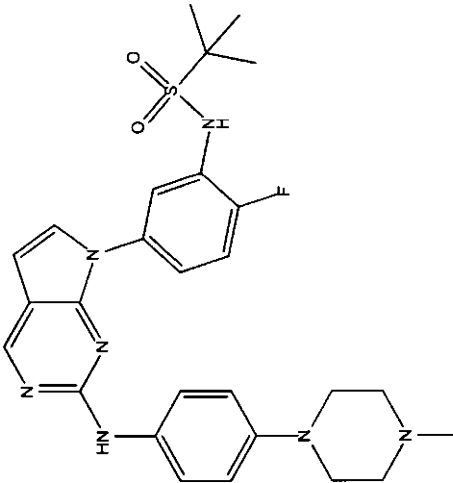
10

20

30

40

【表 16 - 96】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.284	1000	0.0675	0.49	0.109	0.182	0.972	0.105
								

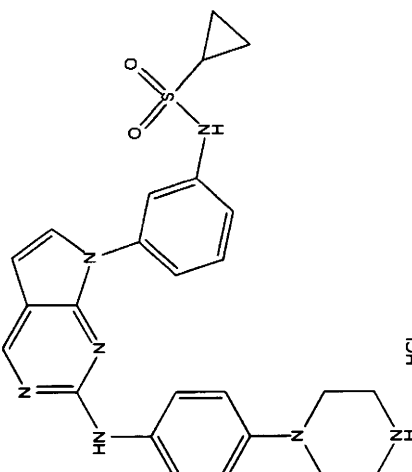
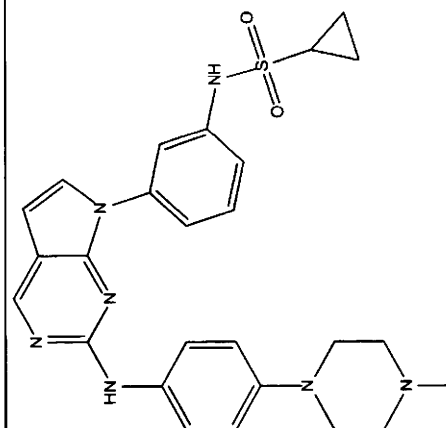
10

20

30

40

【表 16 - 97】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.677	0.002	0.574	2.961	0.914	1.21	0.188	0.015
	1.46	0.0043	1.349	6.207	1.735	2.633		0.031

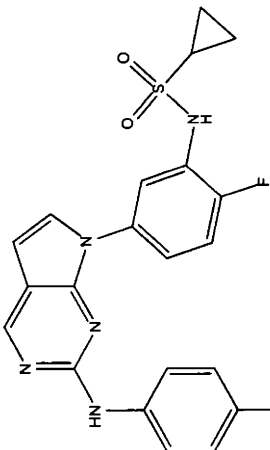
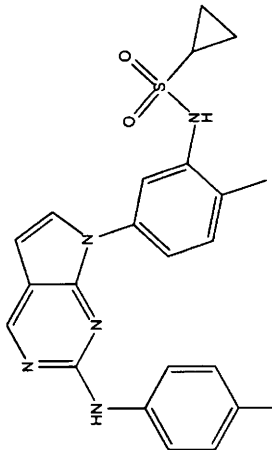
10

20

30

40

【表 1 6 - 9 8】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.0153	0.0197
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	1.49	3.055
構造		

10

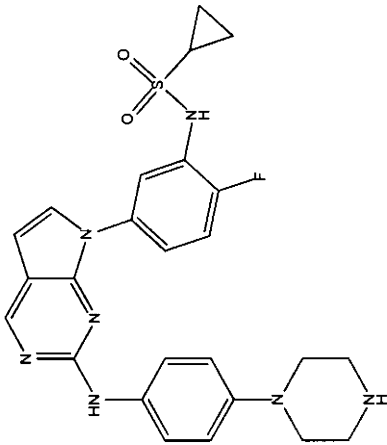
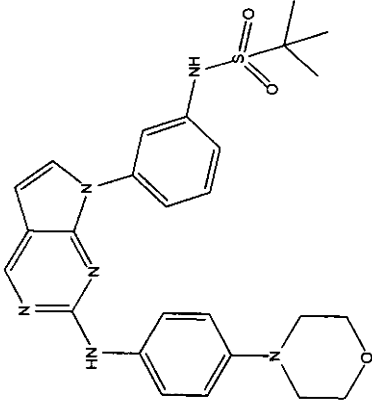
20

30

40



【表 1 6 - 9 9】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.0143	0.0244
BRD4(1) IC50 (μM)	1.043	5.529
構造		

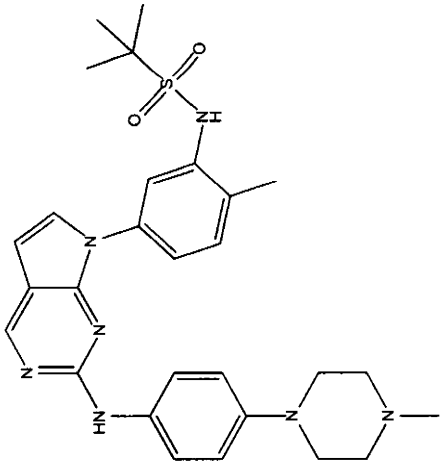
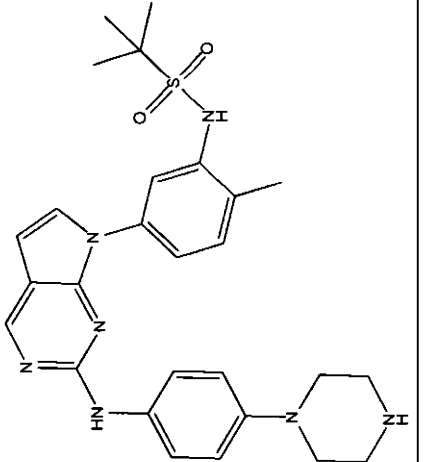
10

20

30

40

【表 16 - 100】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.23	0.176
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.68	0.641
構造		

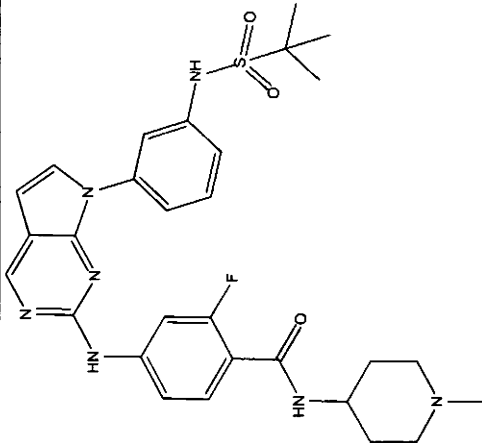
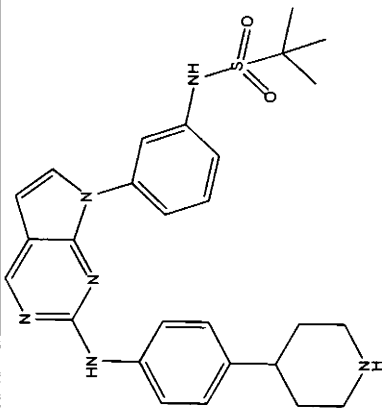
10

20

30

40

【表 16 - 101】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.24	0.0115	0.156	0.314	0.089	0.23	0.057	0.103
	0.676	0.0204	0.325	1.4	0.57	0.322	0.473	0.1
								
								

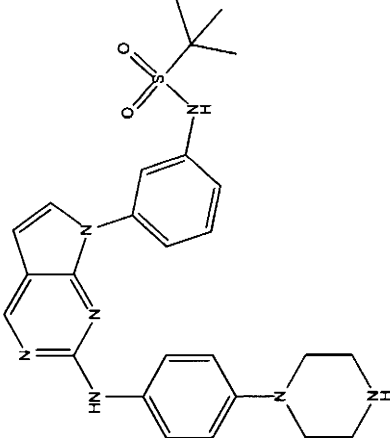
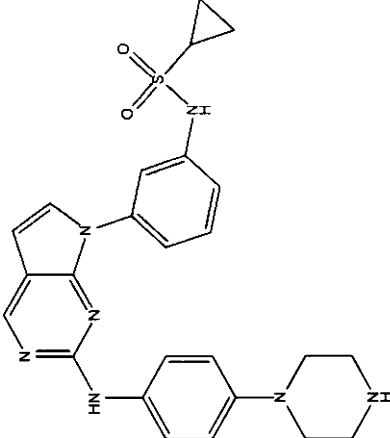
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 0 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.01	0.005
BRD4(1) IC50 (μM)	0.394	1.353
構造		

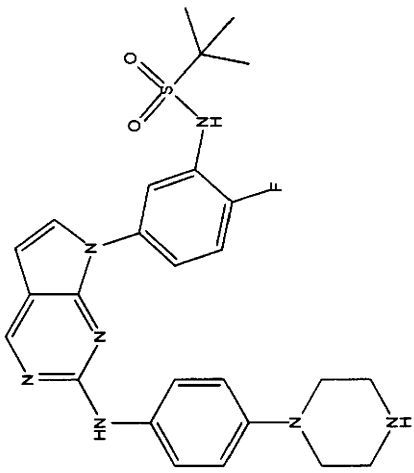
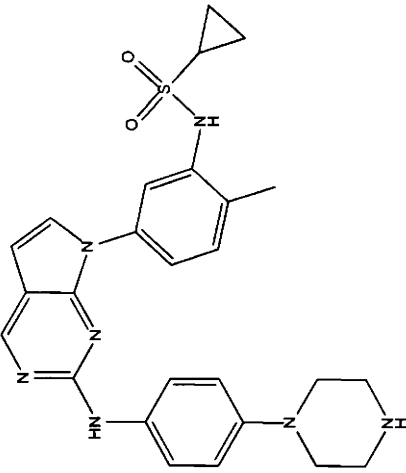
10

20

30

40

【表 16 - 103】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.208	0.101						
	2.2	0.031						
								
								

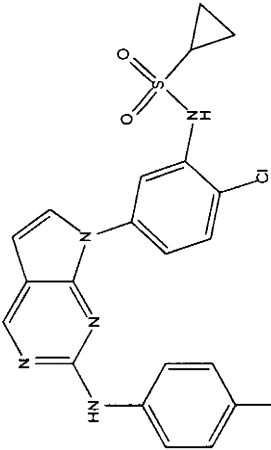
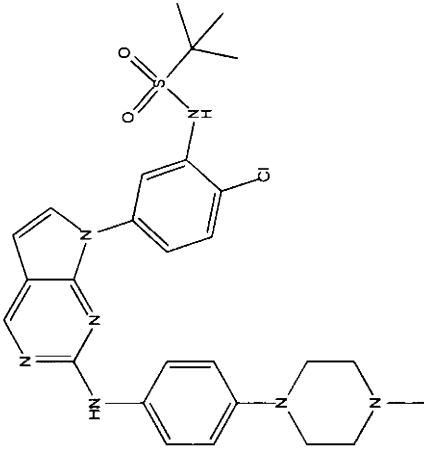
10

20

30

40

【表 16 - 104】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.043	0.165
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	1.70	0.481
構造		

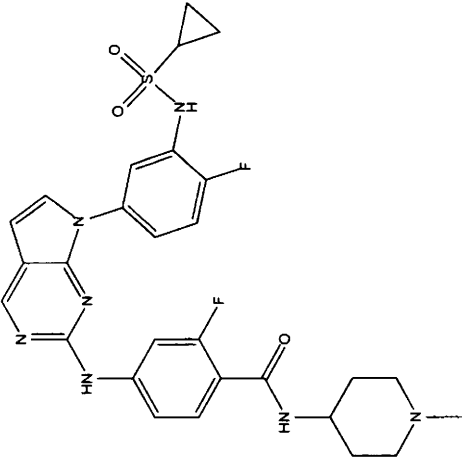
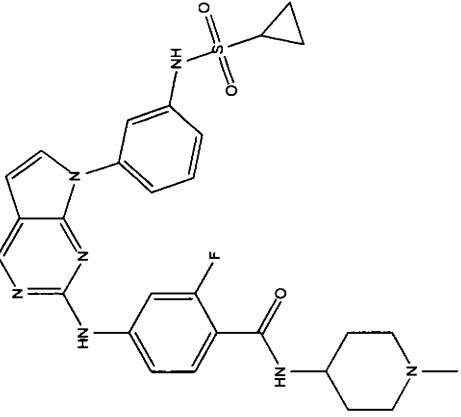
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 0 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.035	0.013
BRD4(1) IC50 (μM)	0.776	0.856
構造		

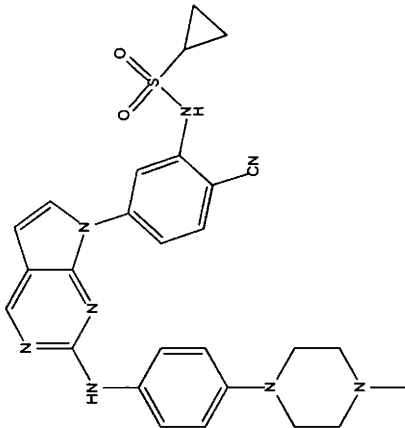
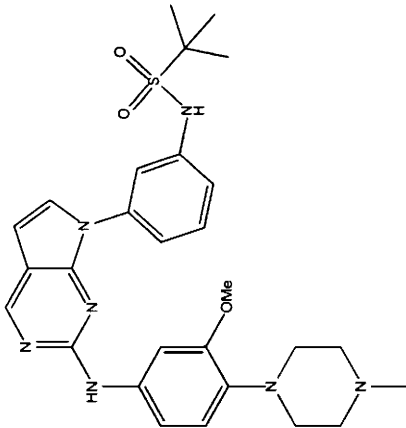
10

20

30

40

【表 16 - 106】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.8	0.078						
								
	0.431	0.0052	0.13	0.743	0.161	0.363	0.293	0.082

10

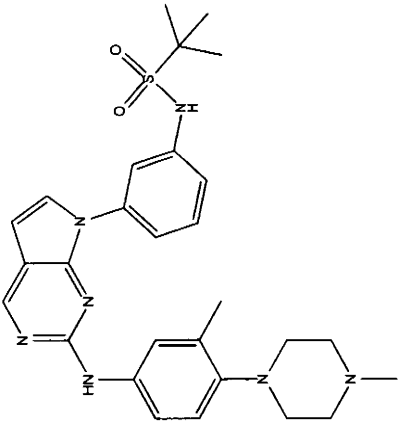
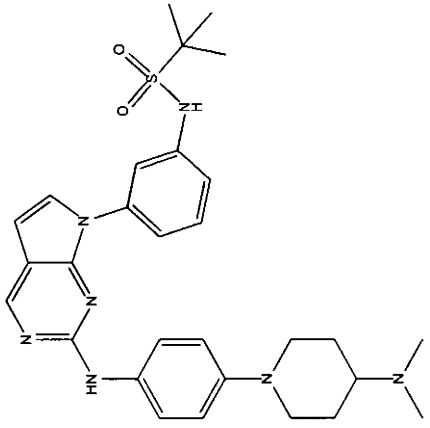
20

30

40



【表 16 - 107】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		0.081
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		0.4
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		0.406
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		0.164
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		0.632
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		0.062
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.011	0.0073
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.722	0.173
構造		
		

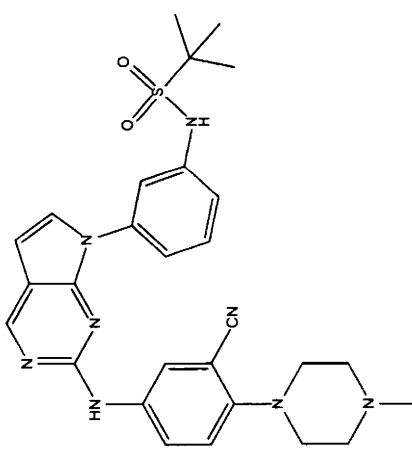
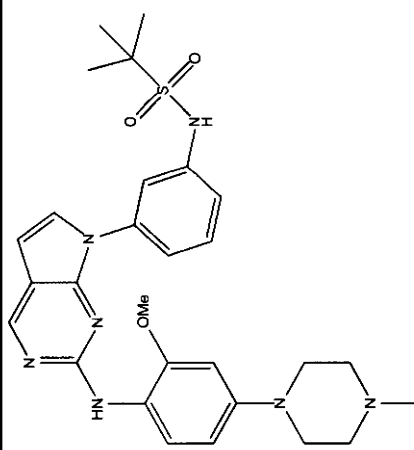
10

20

30

40

【表 16 - 108】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.378	1.6
	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.0189	2.8
	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.491	
	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	1.15	
	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.248	
	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	1	
	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	1.1	
	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.338	
			

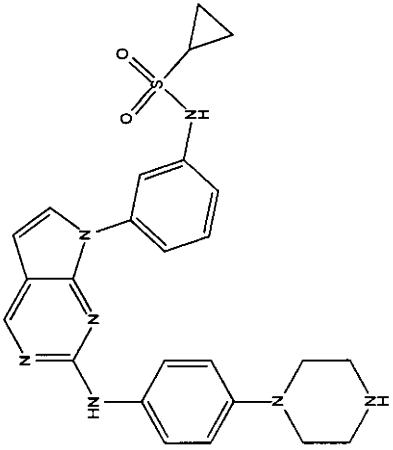
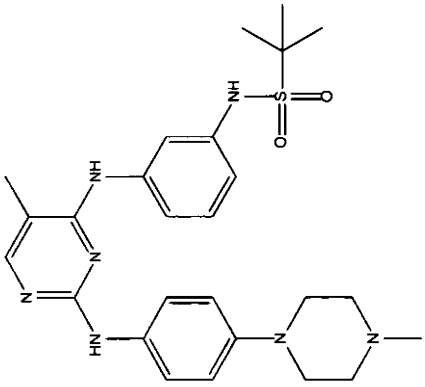
10

20

30

40

【表 16 - 109】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.006	0.013
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.451	0.166
構造		

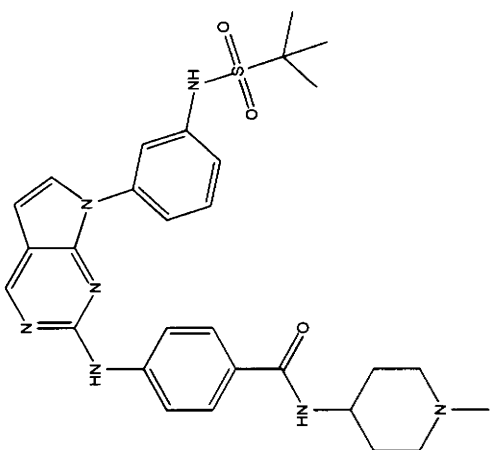
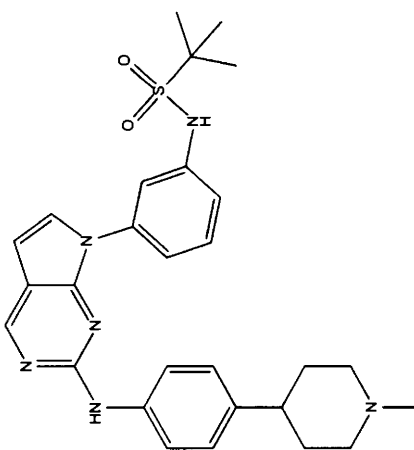
10

20

30

40

【表 16 - 110】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.026	0.074
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.407	0.581
構造		

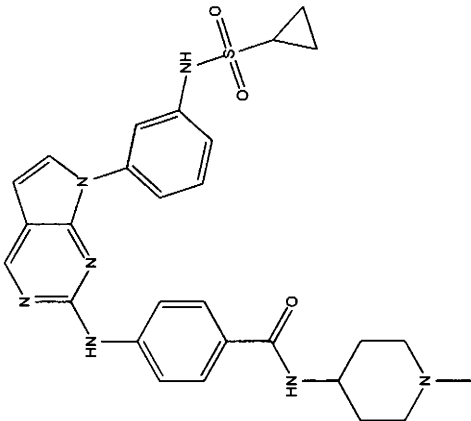
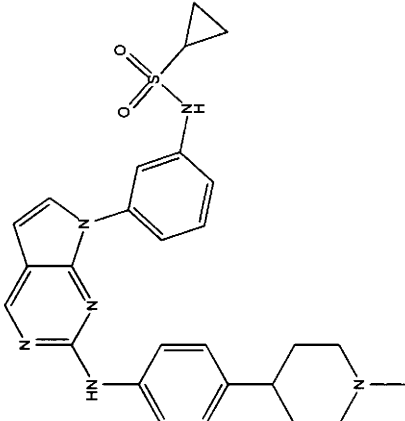
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 1】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD7(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.044	0.051
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	1.9	2.72
構造		

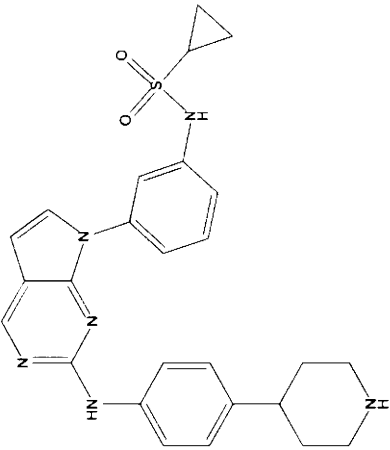
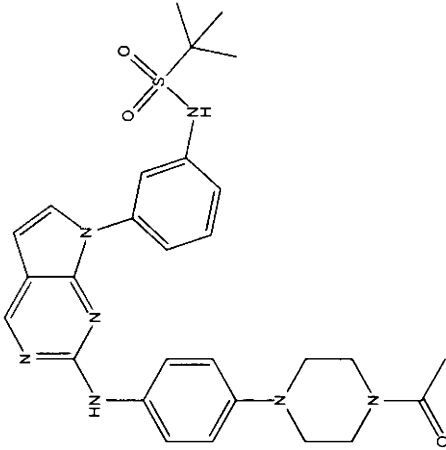
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.071	0.045
BRD4(1) IC50 (μM)	3.21	2..5
構造		

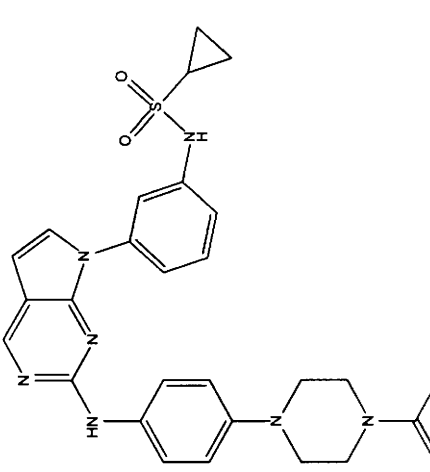
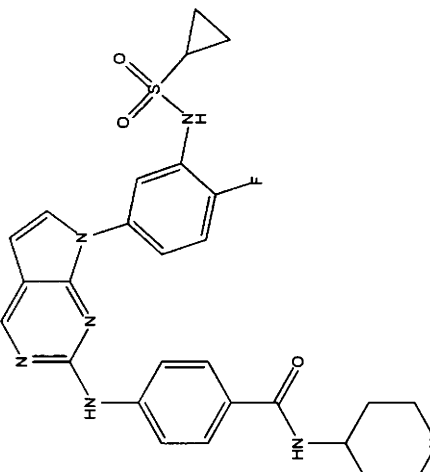
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 3】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	24.94	0.152
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	5.73	1.13
構造		

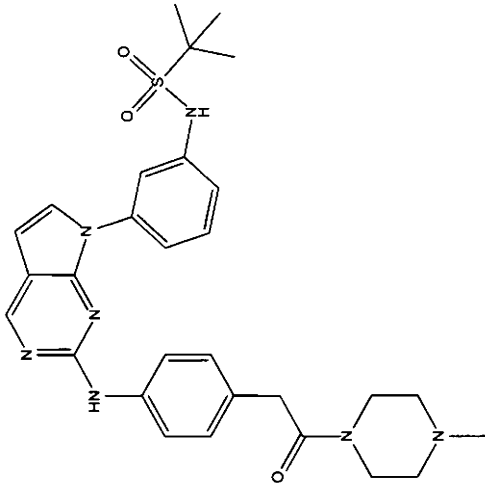
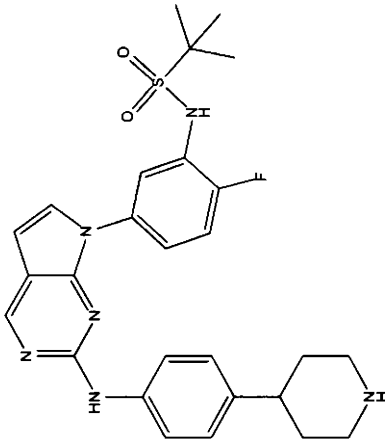
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 4】

JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
BRD1(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )		
JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.176	1.601
BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	0.916	0.475
構造		

10

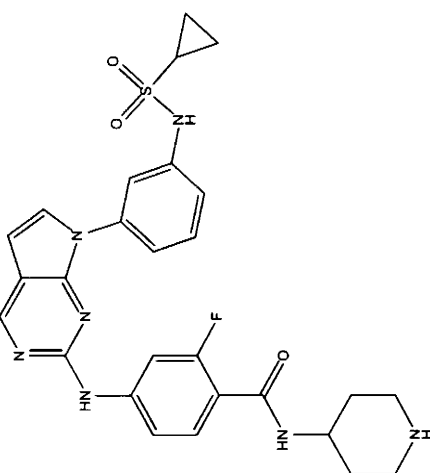
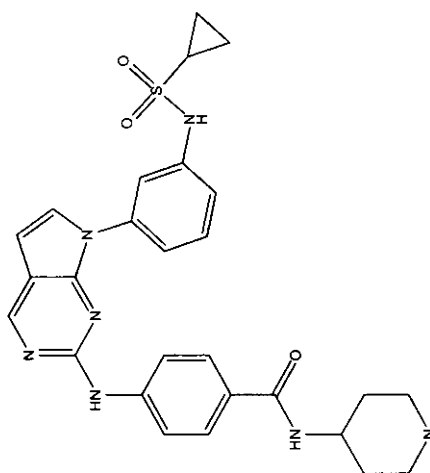
20

30

40



【表 16 - 115】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.069	0.04
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	1.59	2.1
構造		

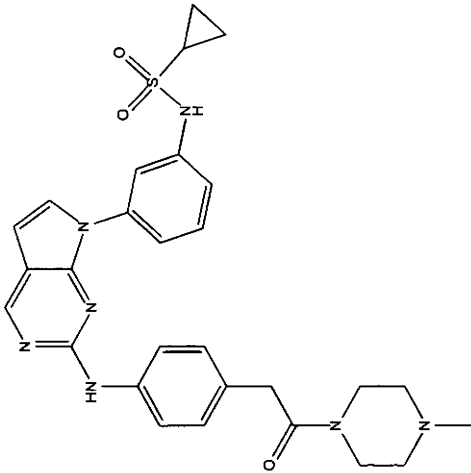
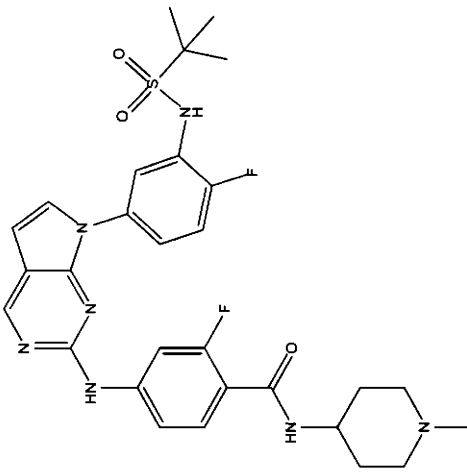
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 6】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.182	359.7
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	4.01	0.094
構造		

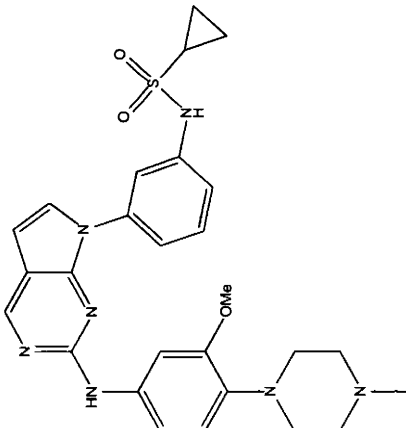
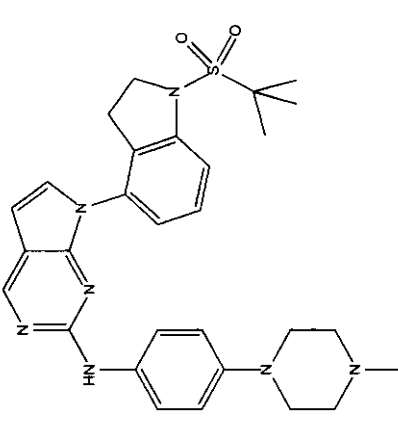
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 7】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	1.81	0.015						
	10	0.008						
								
								

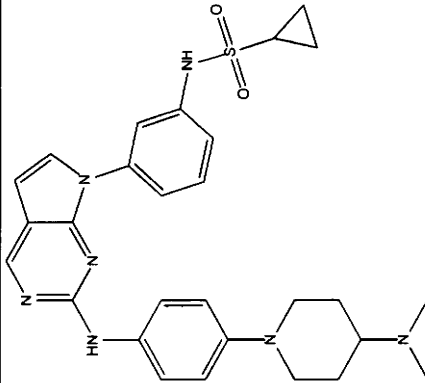
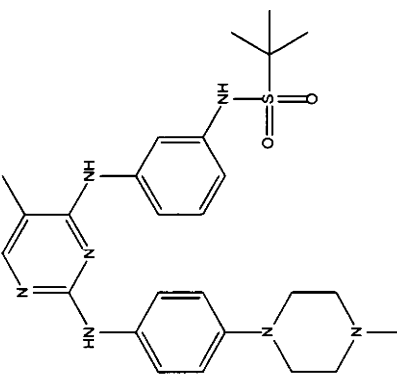
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 8】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.014	0.043
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.866	0.235
構造		

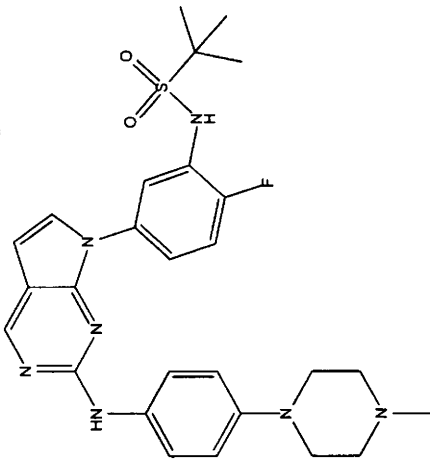
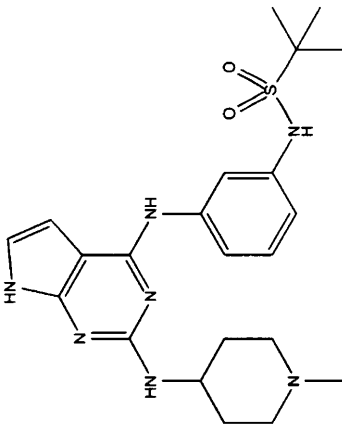
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 1 9】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.188	10
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.228	7.075
構造		

10

20

30

40

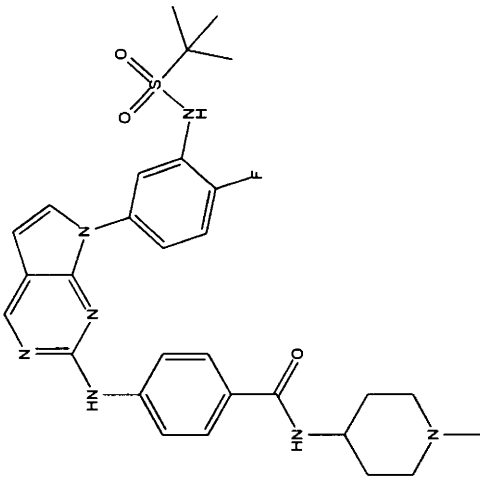
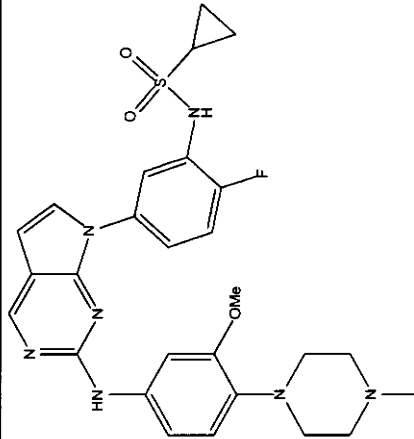
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 1】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.177	0.029
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.372	0.989
構造		

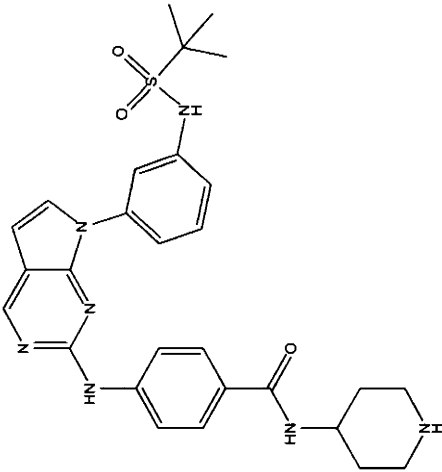
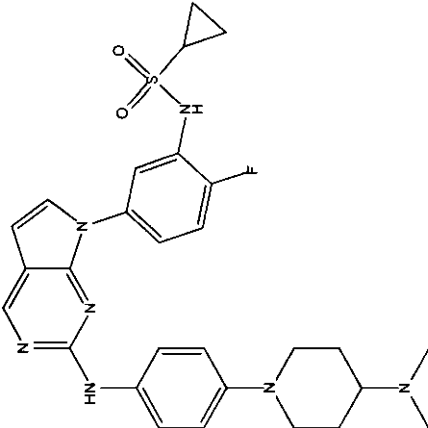
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 2】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.649	0.024						
	1.01	0.01						
								
								

10

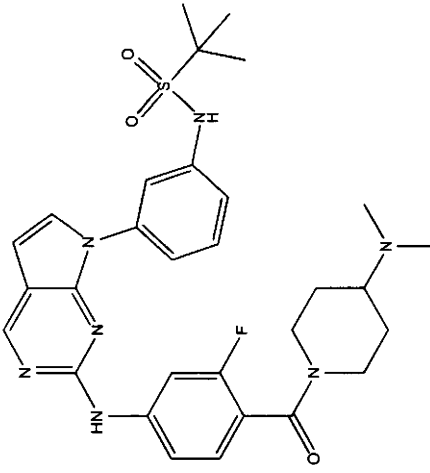
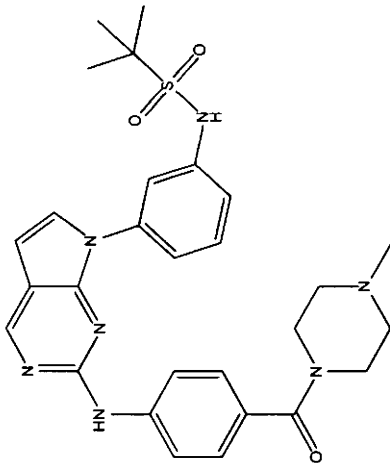
20

30

40



【表 1 6 - 1 2 3】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.246	0.02	0.029	0.318	0.117	0.189	1.1	0.292
								
	0.771	0.028						

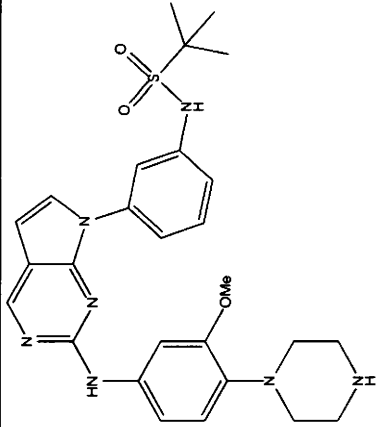
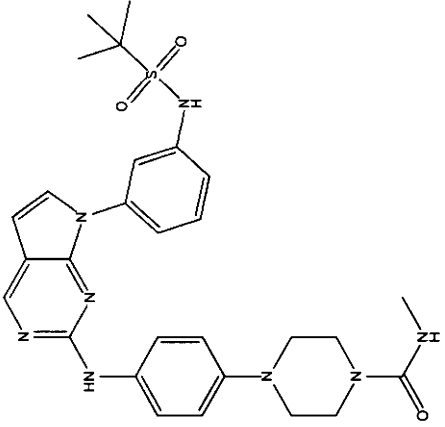
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 4】

構造		BRD4(1) IC50 (μM)	0.402	JAK2 IC50 (μM)	0.0028	BRD4(2) IC50 (μM)	0.128	BRD2(1) IC50 (μM)	0.548	BRD3(1) IC50 (μM)	0.142	BRDT(1) IC50 (μM)	0.32	JAK1 IC50 (μM)	0.275	JAK3 IC50 (μM)	0.112
		BRD4(1) IC50 (μM)	3.2	JAK2 IC50 (μM)	0.019	BRD4(2) IC50 (μM)		BRD2(1) IC50 (μM)		BRD3(1) IC50 (μM)		BRDT(1) IC50 (μM)		JAK1 IC50 (μM)		JAK3 IC50 (μM)	

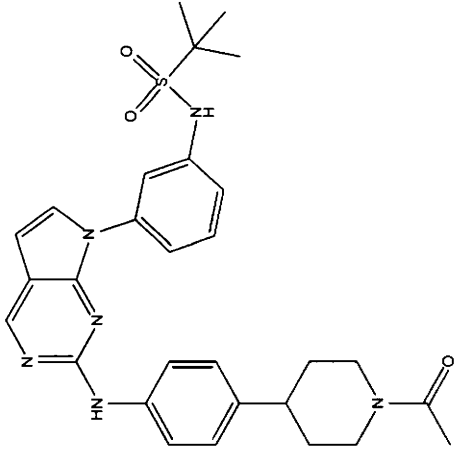
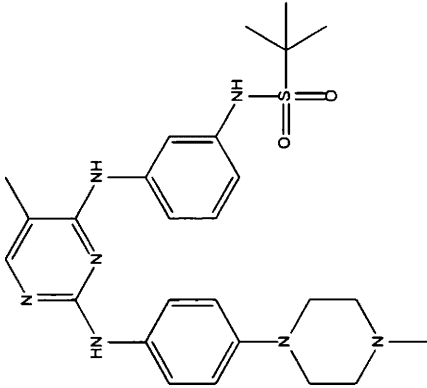
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.456	0.0066
BRD4(1) IC50 (μM)	10	0.278
構造		

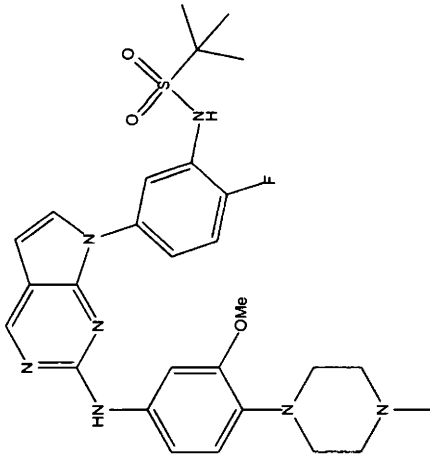
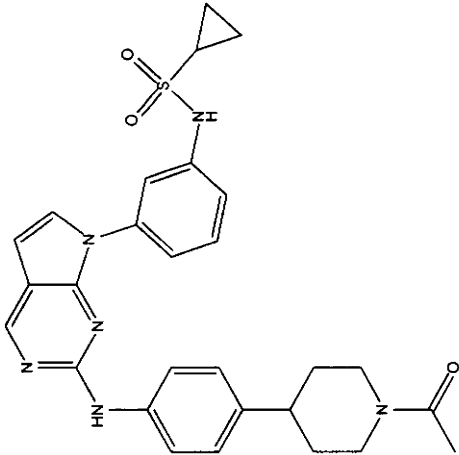
10

20

30

40

【表 16 - 126】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.09	0.14
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.272	10
構造		

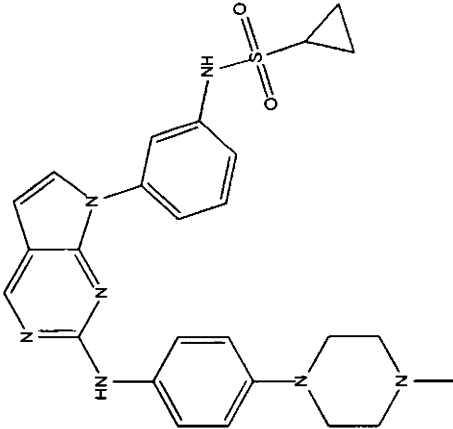
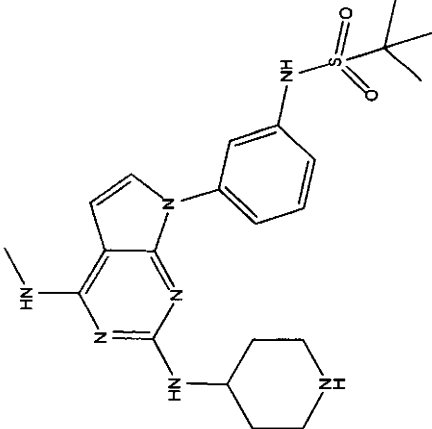
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.008	10
BRD4(1) IC50 (μM)	1.8	0.774
構造		

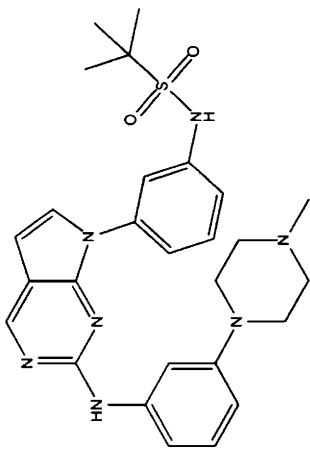
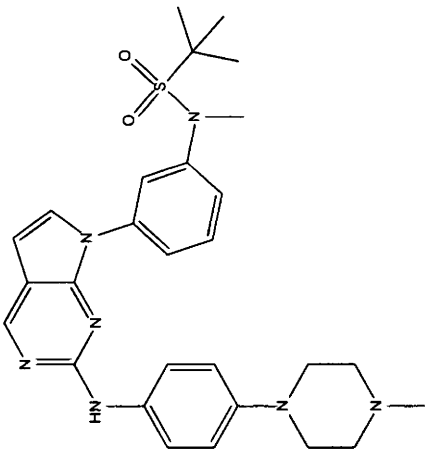
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 2 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.074	0.009
BRD4(1) IC50 (μM)	1.7	1.1
構造		

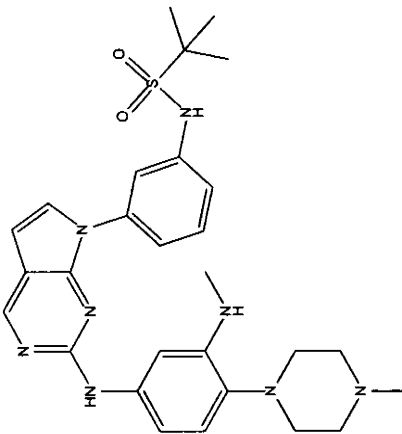
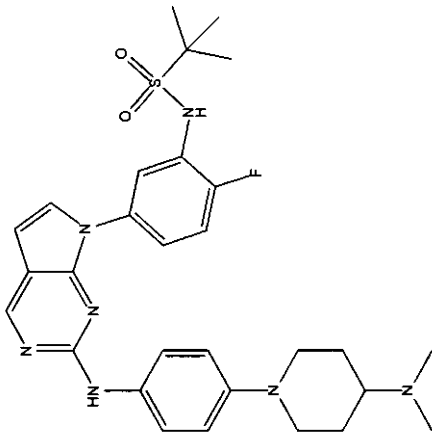
10

20

30

40

【表 16 - 129】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.022	0.082
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.561	0.258
構造		

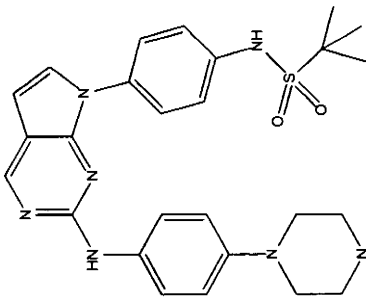
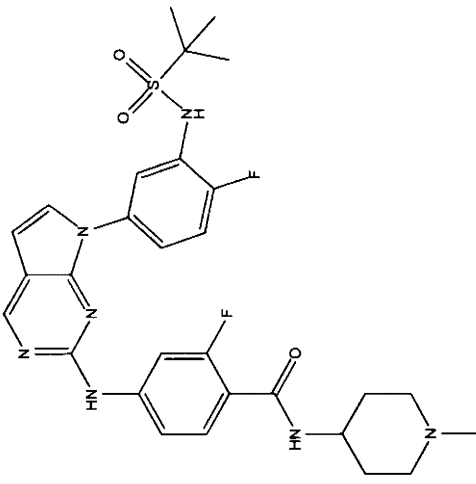
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 0】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.0007	0.13
BRD4(1) IC50 (μM)	10	0.134
構造		

10

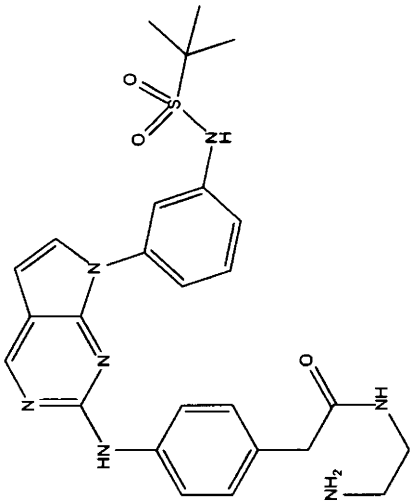
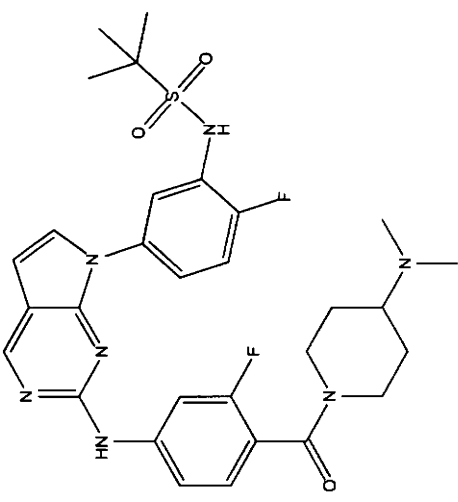
20

30

40



【表 1 6 - 1 3 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.064	0.17
BRD4(1) IC50 (μM)	0.406	0.123
構造		

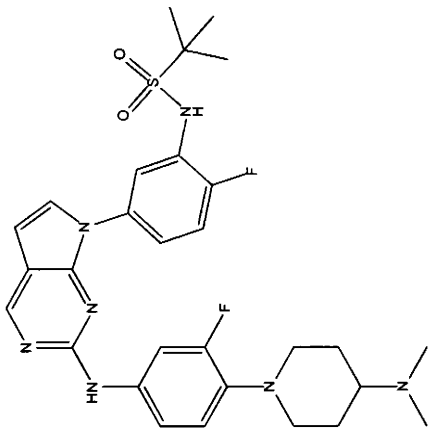
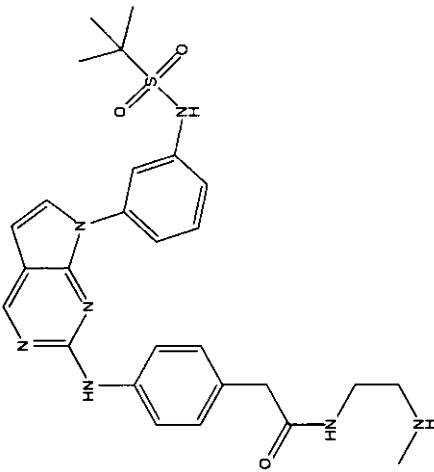
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 2】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.063	0.205
	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.027	0.05
	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	0.088	0.067
	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.231	0.576
	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.049	0.117
	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.14	0.268
	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	2.1	0.178
	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)	0.193	0.253
			

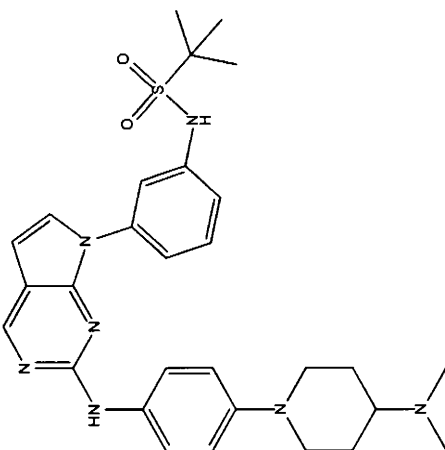
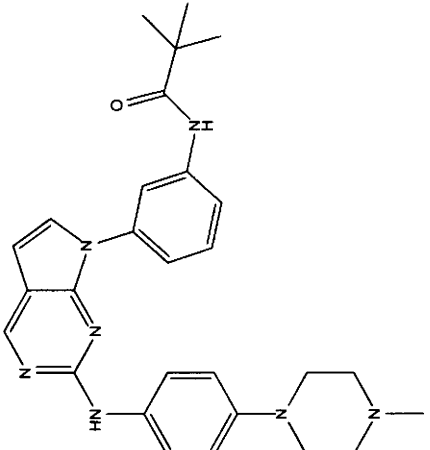
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 3】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.005	0.054
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.19	10
構造		

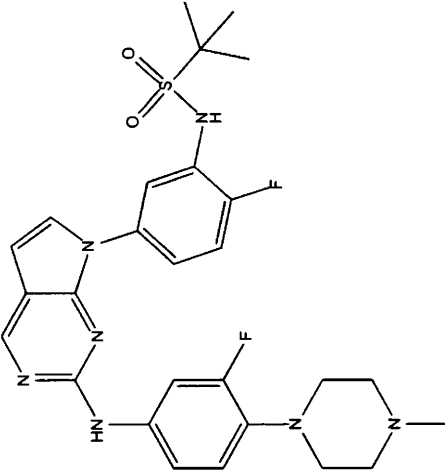
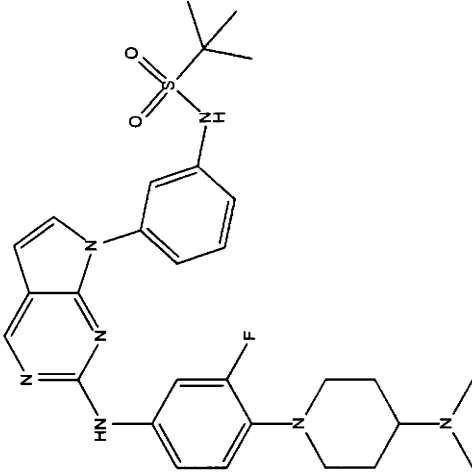
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 4】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.062	0.003
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.149	0.131
構造		

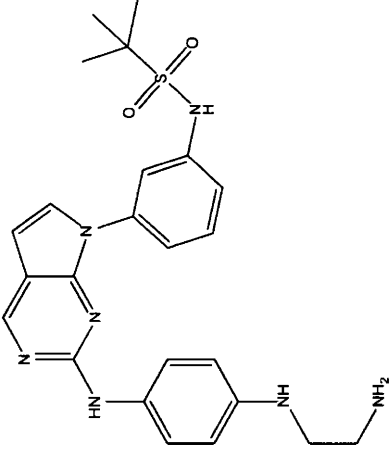
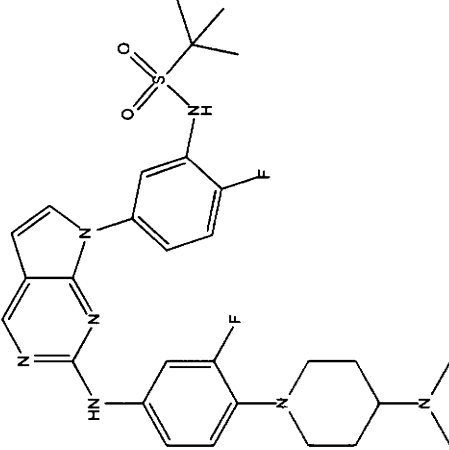
10

20

30

40

【表 16 - 135】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.02	0.027
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.682	0.153
構造		

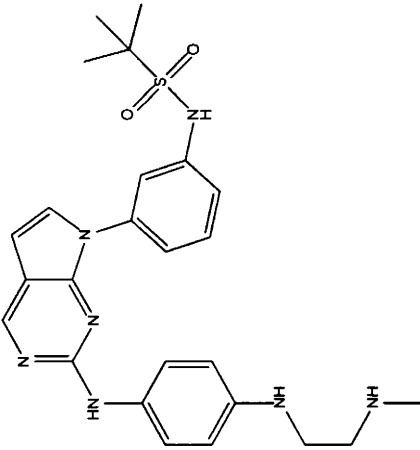
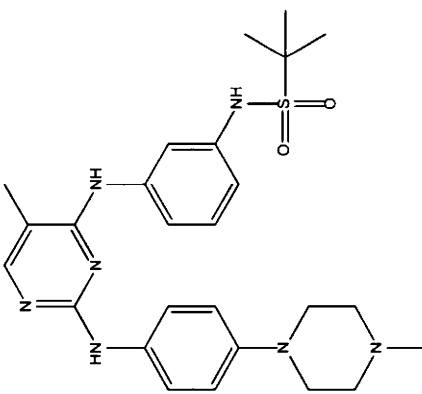
10

20

30

40

【表 16 - 136】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.407	0.024						
	0.316	0.0093						
								
								

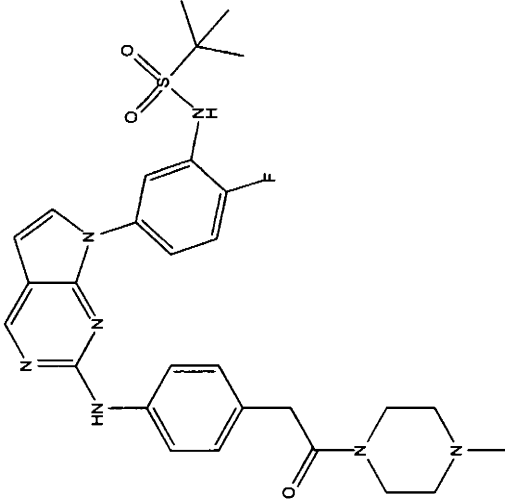
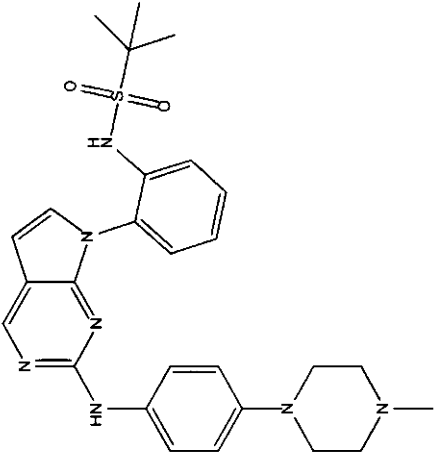
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 7 】

JAK3 IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(1) IC50 (μM)	構造
						0.239	0.643	
						2.4	10	

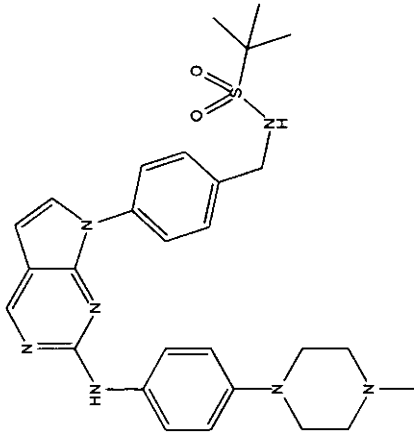
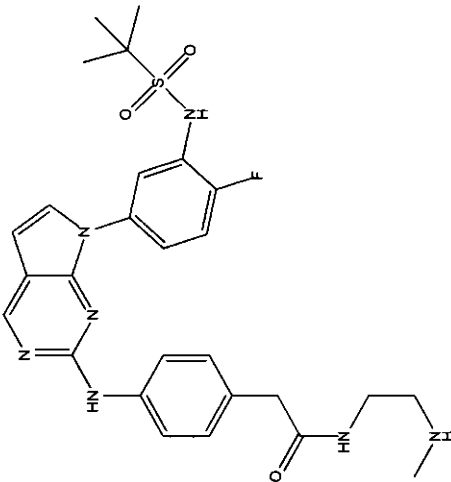
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 3 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.00018	0.359
BRD4(1) IC50 (μM)	10	0.193
構造		

10

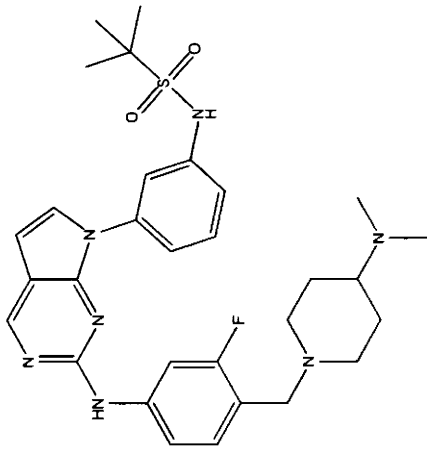
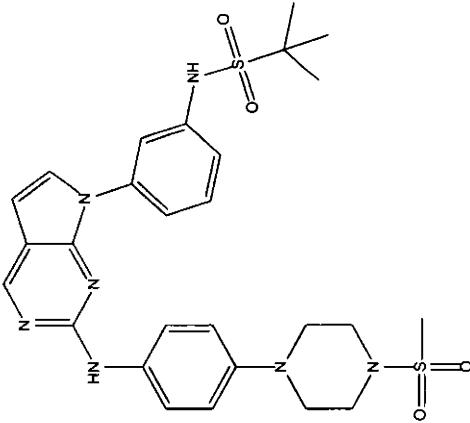
20

30

40



【表 16 - 139】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.051	0.04
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.145	4.6
構造		

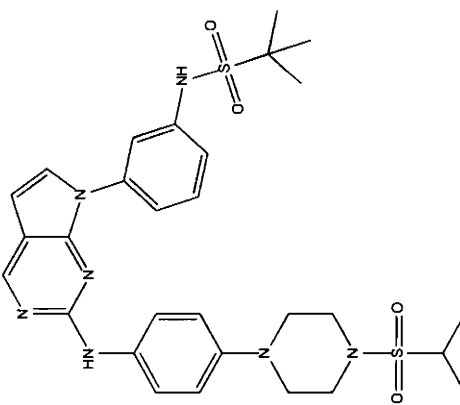
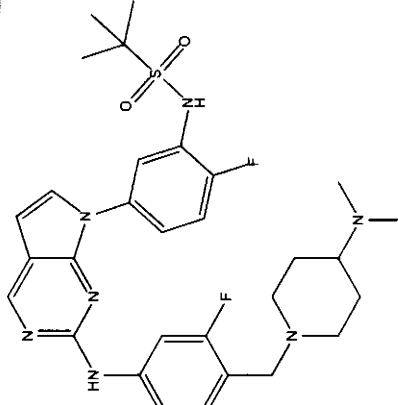
10

20

30

40

【表 16 - 140】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.12	0.265
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	8.3	0.105
構造		

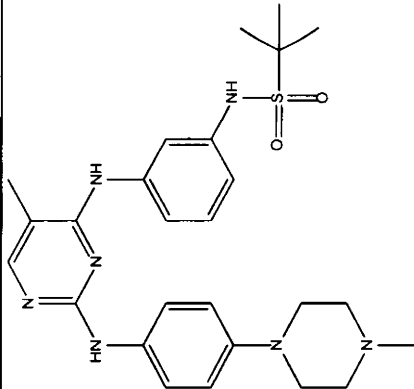
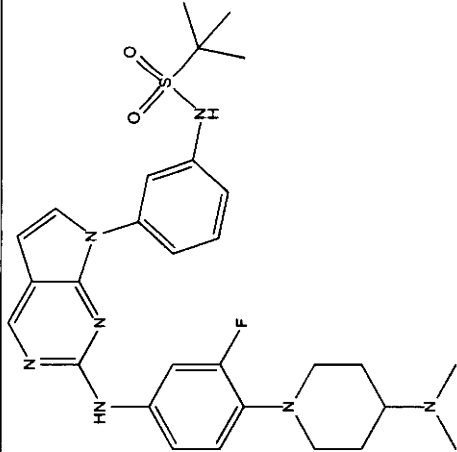
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.01	0.003
BRD4(1) IC50 (μM)	0.138	0.131
構造		

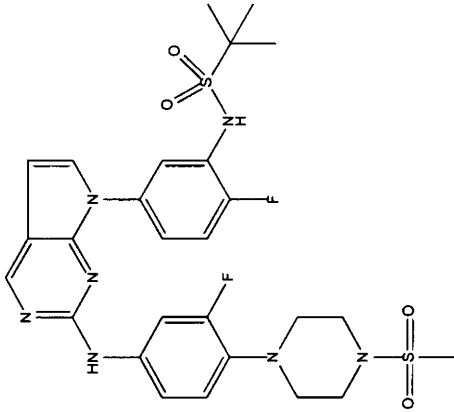
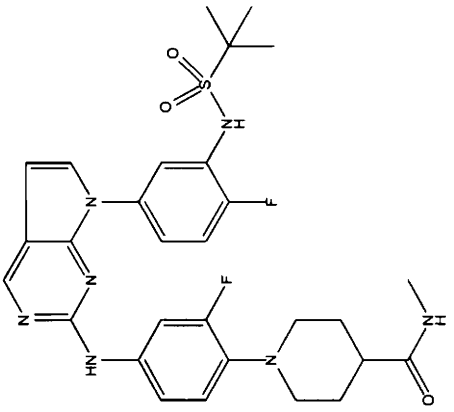
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.4	0.123
BRD4(1) IC50 (μM)	1.4	0.735
構造		

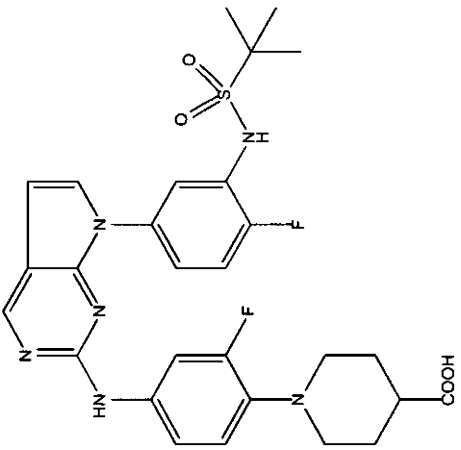
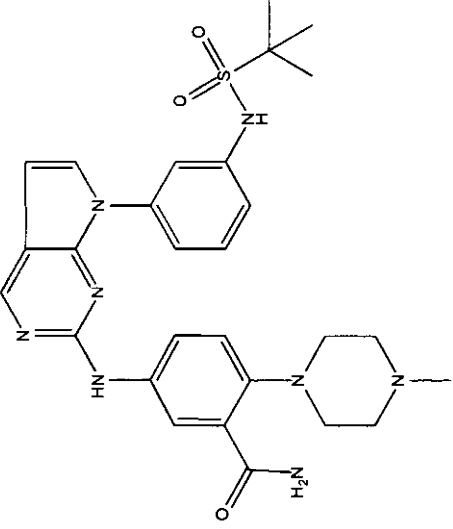
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 3】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.12	0.072
BRD4(1) IC50 (μM)	1.1	0.577
構造		

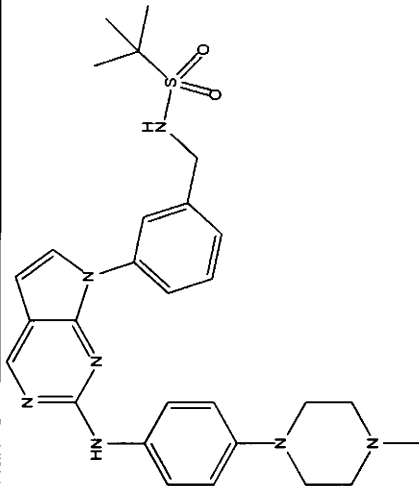
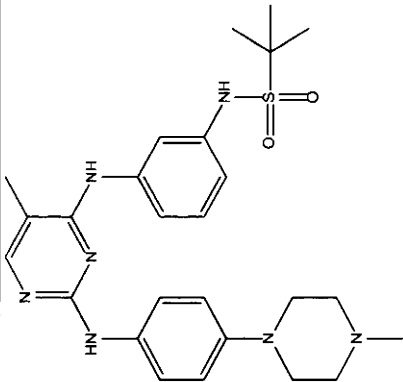
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 4】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.003	0.006
BRD4(1) IC50 (μM)	8.3	0.141
構造		

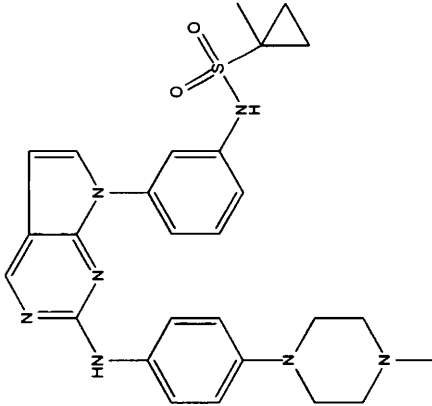
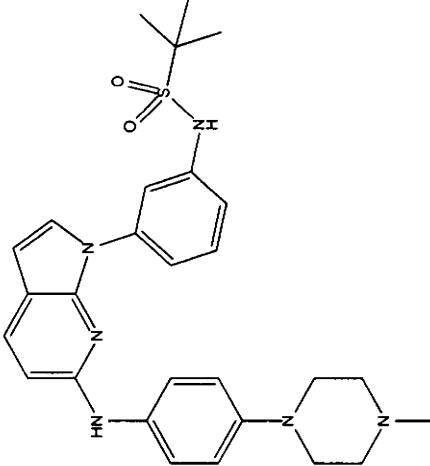
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 5】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.93	0.012						
								
								

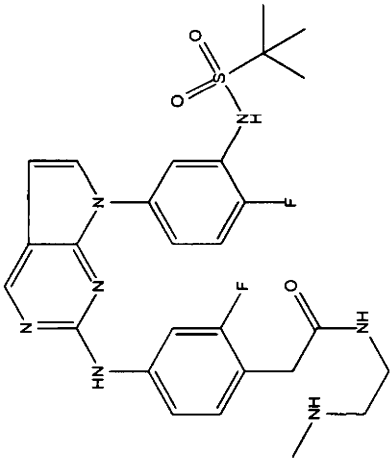
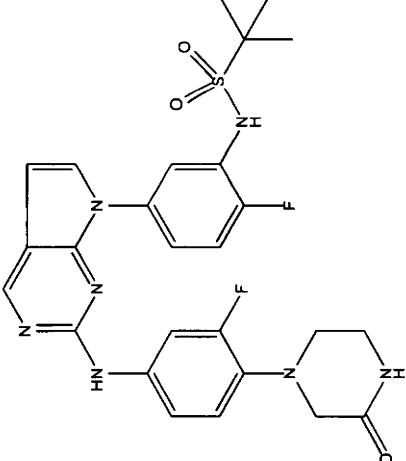
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.251	0.142
BRD4(1) IC50 (μM)	0.142	0.295
構造		

10

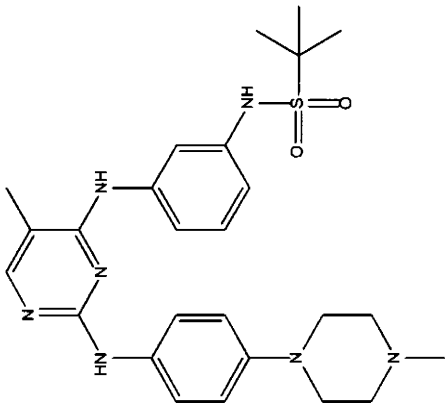
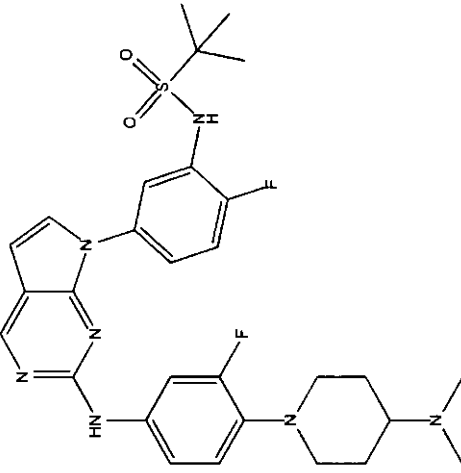
20

30

40



【表 1 6 - 1 4 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD7(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.007	0.027
BRD4(1) IC50 (μM)	0.155	0.063
構造		

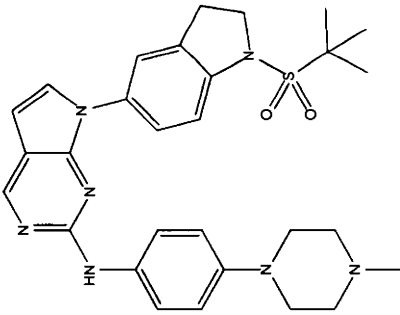
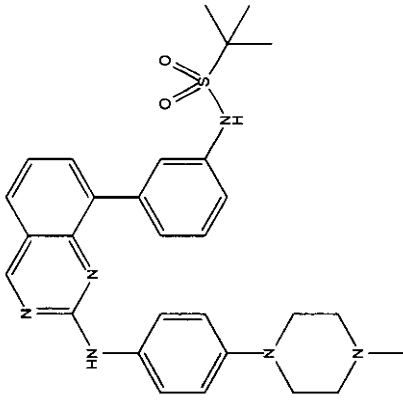
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 8】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	0.0006						
	3.8	0.01						
								
								

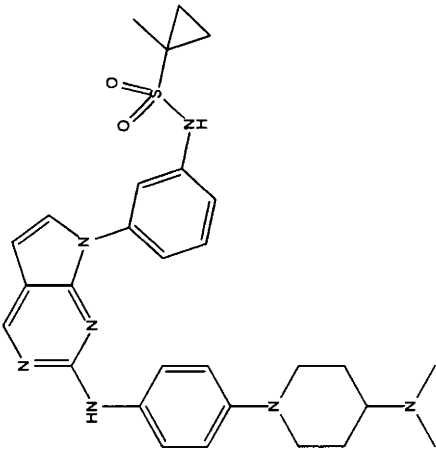
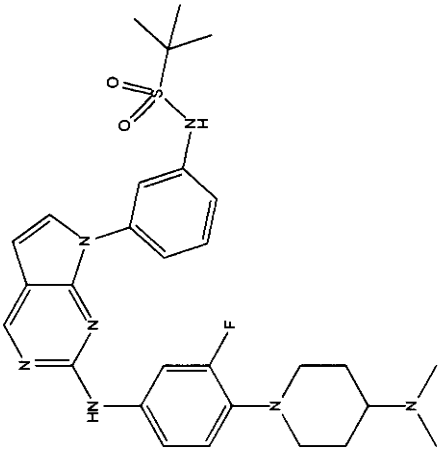
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 4 9】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.006	0.0044
BRD4(1) IC50 (μM)	0.636	0.377
構造		

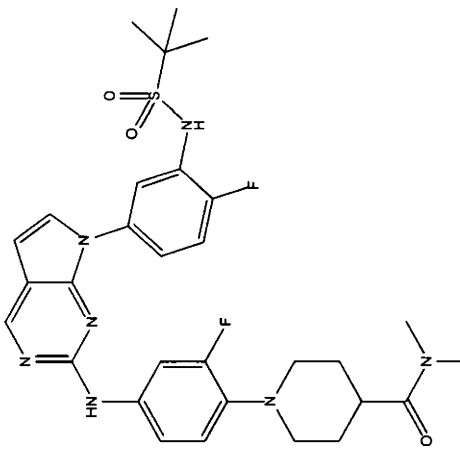
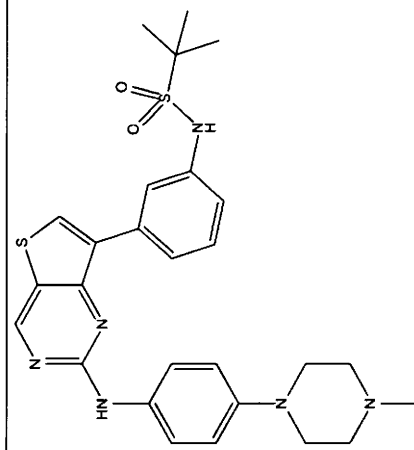
10

20

30

40

【表 16 - 150】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.129	0.0048
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.491	0.375
構造		

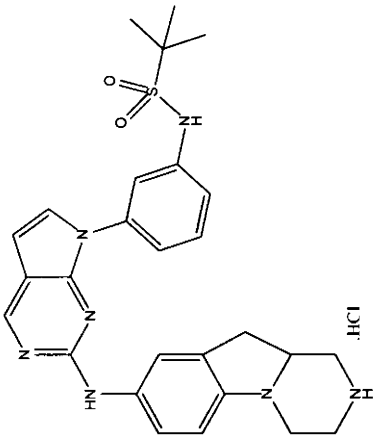
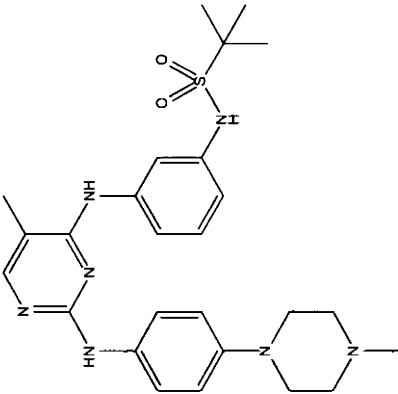
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD7(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.018	0.014
BRD4(1) IC50 (μM)	0.393	0.208
構造		

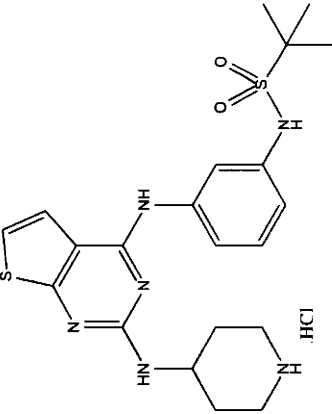
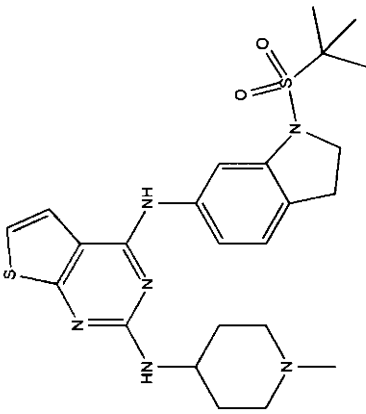
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	10	10
BRD4(1) IC50 (μM)	1.2	0.315
構造		

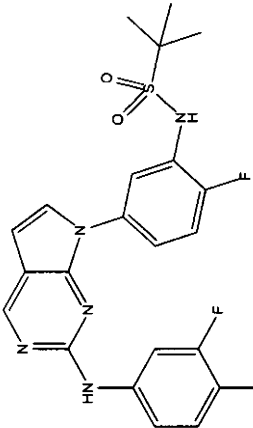
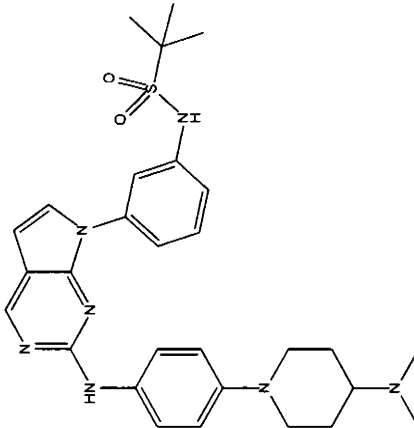
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 3】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.043	0.0065
BRD4(1) IC50 (μM)	0.063	0.229
構造		

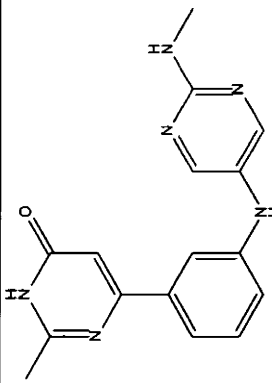
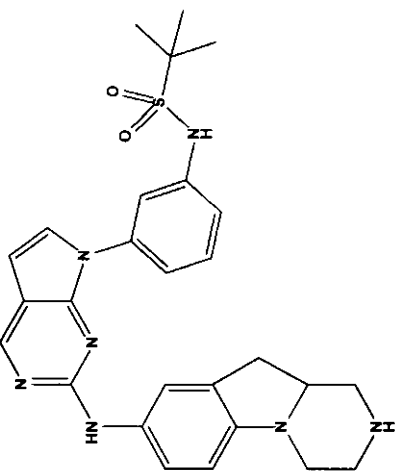
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 4】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	0.306	0.013						
								

10

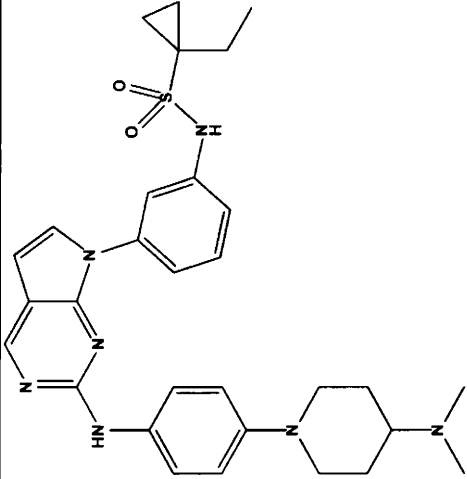
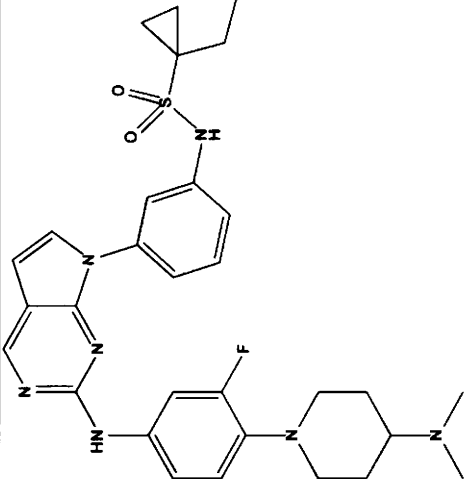
20

30

40



【表 1 6 - 1 5 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.0047	0.005
BRD4(1) IC50 (μM)	1.4	1.5
構造		

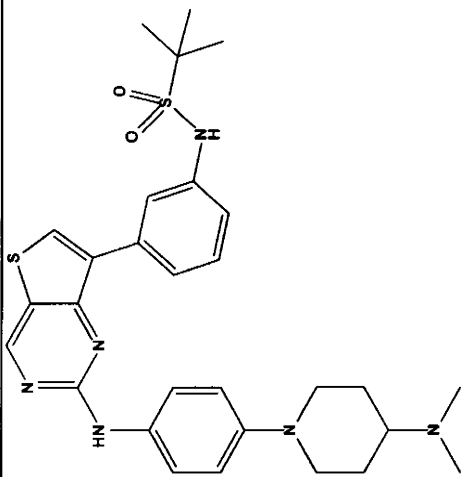
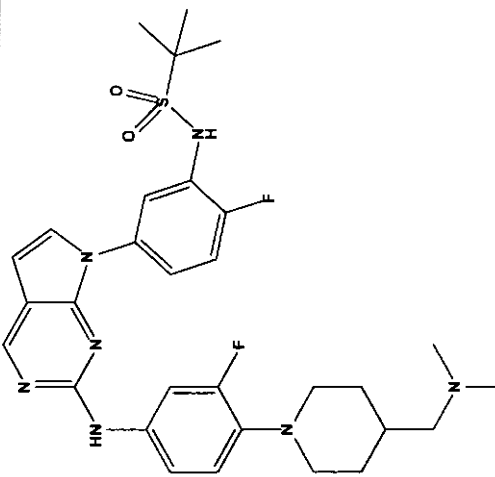
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 6】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.003	0.083
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.368	0.143
構造		

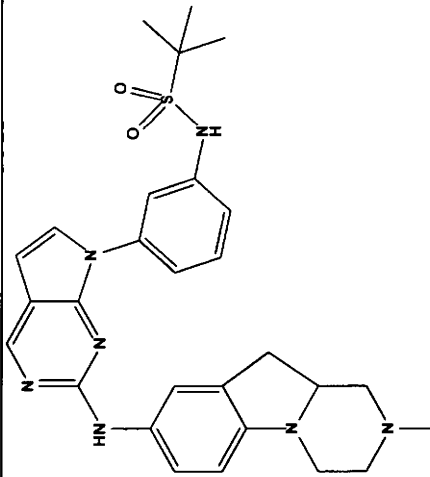
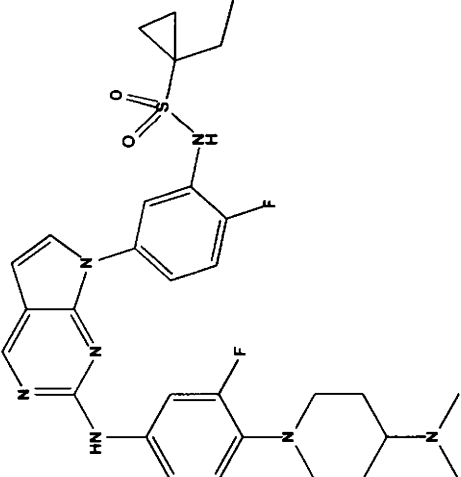
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 5 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.014	0.024
BRD4(1) IC50 (μM)	0.366	0.963
構造		

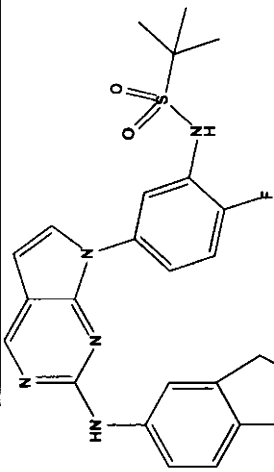
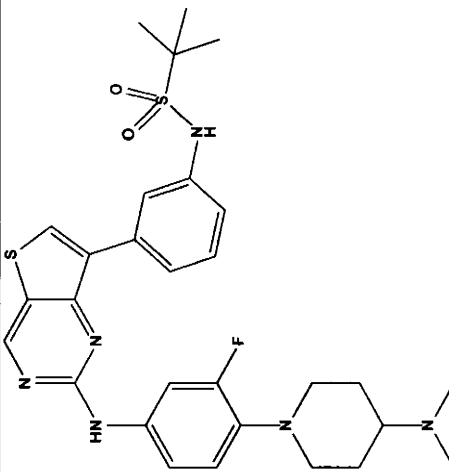
10

20

30

40

【表 16 - 158】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.321	0.137						
	0.297	0.004						
								
								

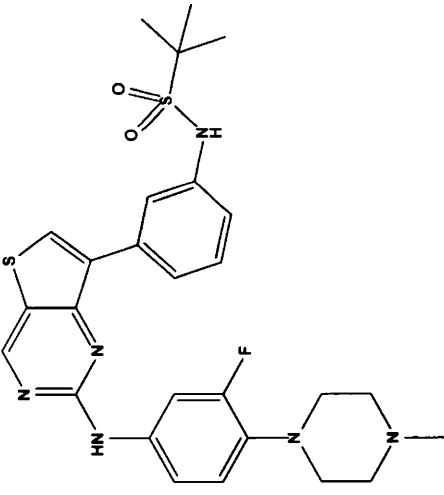
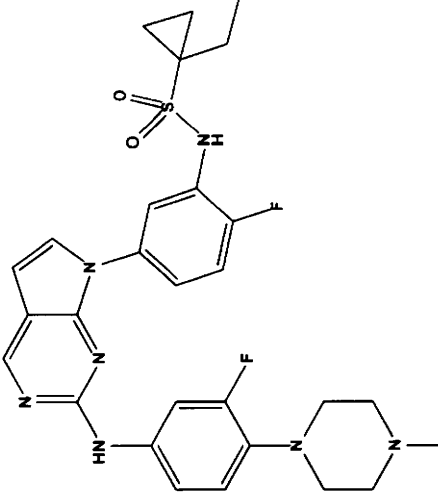
10

20

30

40

【表 16 - 159】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.393	0.018						
	1.5	0.103						

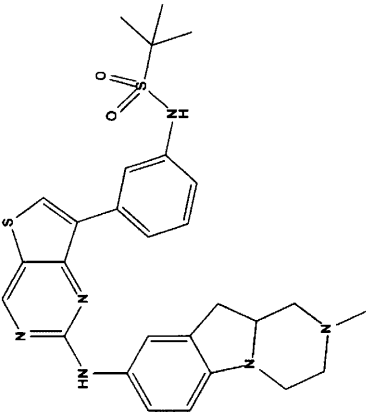
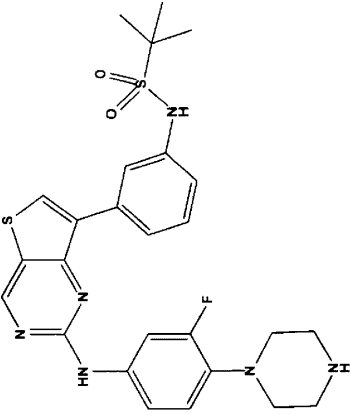
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 0】

<div>構造</div> <div></div>	BRD4(1) IC50 (μM)	0.607	0.295
	JAK2 IC50 (μM)	0.002	0.002
	BRD4(2) IC50 (μM)		0.193
	BRD2(1) IC50 (μM)		0.506
	BRD3(1) IC50 (μM)		0.181
	BRDT(1) IC50 (μM)		0.308
	JAK1 IC50 (μM)		0.169
	JAK3 IC50 (μM)		0.061
	<div></div>		

10

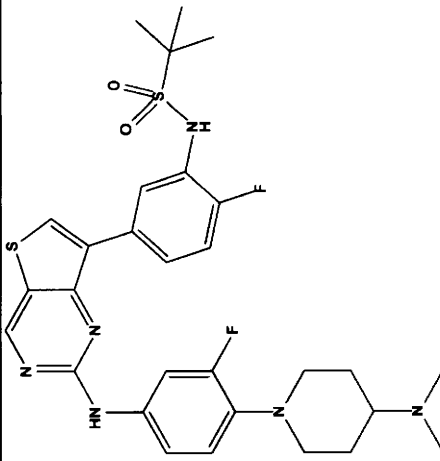
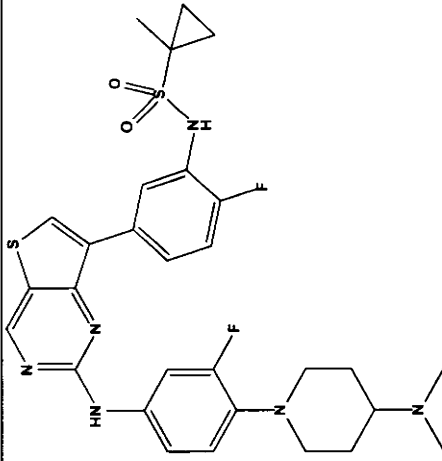
20

30

40

【表 1 6 - 1 6 1】

表 6

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	0.108	0.233
	JAK2 IC50 (μM)	0.008	0.011
	BRD4(2) IC50 (μM)	0.091	0.203
	BRD2(1) IC50 (μM)	0.292	0.605
	BRD3(1) IC50 (μM)	0.11	0.196
	BRDT(1) IC50 (μM)	0.177	0.329
	JAK1 IC50 (μM)	0.927	0.734
	JAK3 IC50 (μM)	0.097	0.06
			

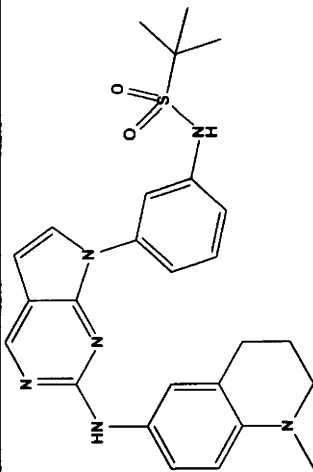
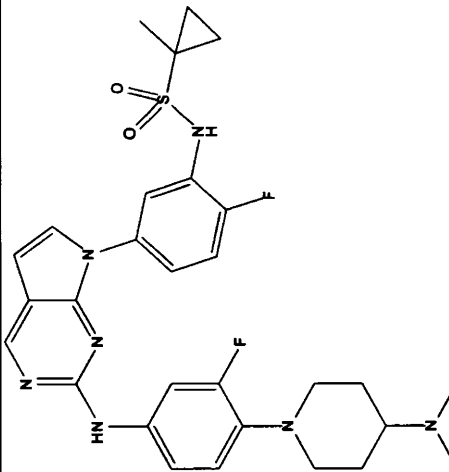
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 2】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.07	0.02
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.8	0.248
構造		

10

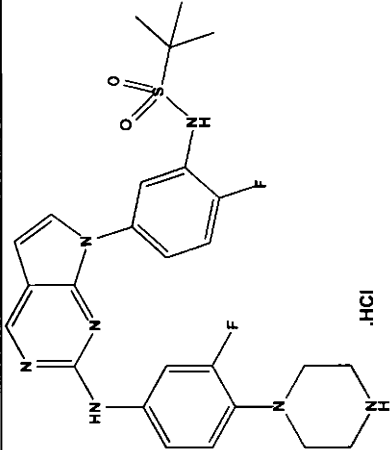
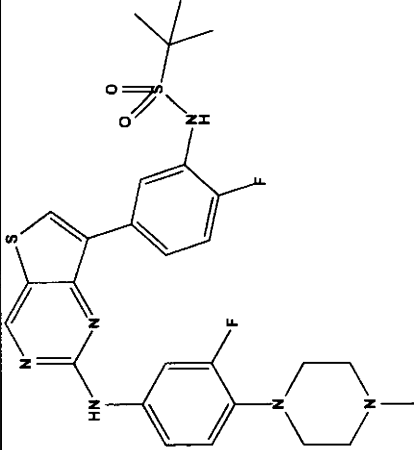
20

30

40



【表 1 6 - 1 6 3】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	0.06	0.228
	JAK2 IC50 (μM)	0.033	0.036
	BRD4(2) IC50 (μM)	0.064	
	BRD2(1) IC50 (μM)	0.216	
	BRD3(1) IC50 (μM)	0.059	
	BRDT(1) IC50 (μM)	0.118	
	JAK1 IC50 (μM)	2.1	
	JAK3 IC50 (μM)	0.272	
			

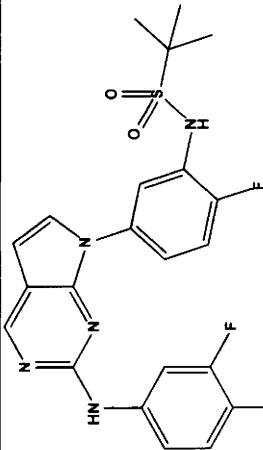
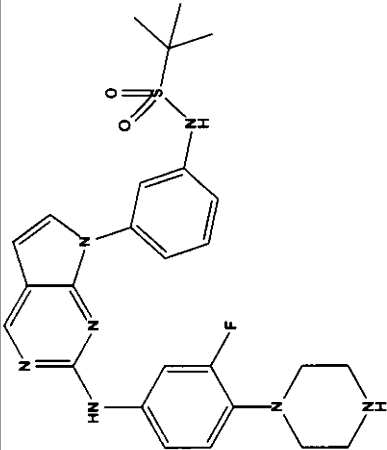
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 4】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.076	0.0096
BRD4(1) IC50 (μM)	0.125	0.248
構造		

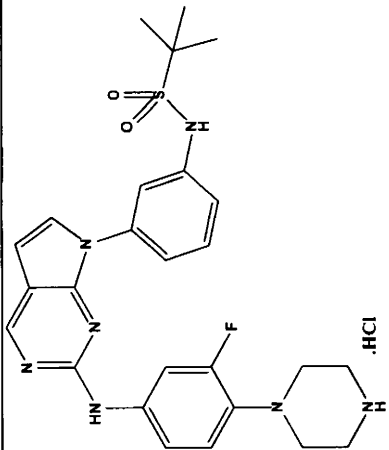
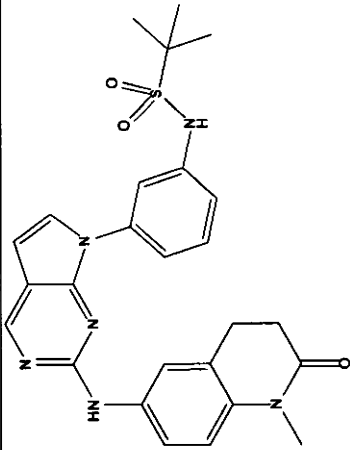
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 5】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.174	0.008						
	3.2	0.035						

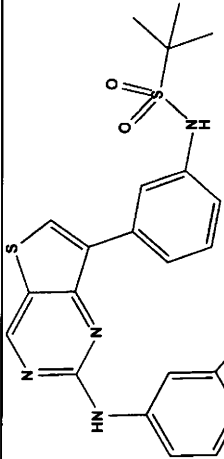
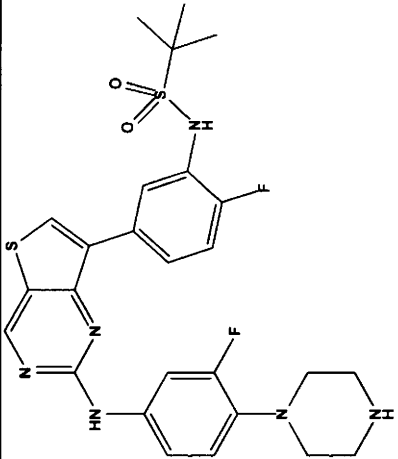
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 6】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.318	0.005						
	0.162	0.051						
								
								

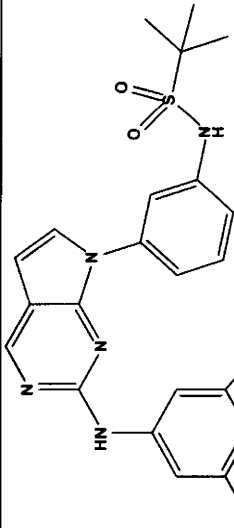
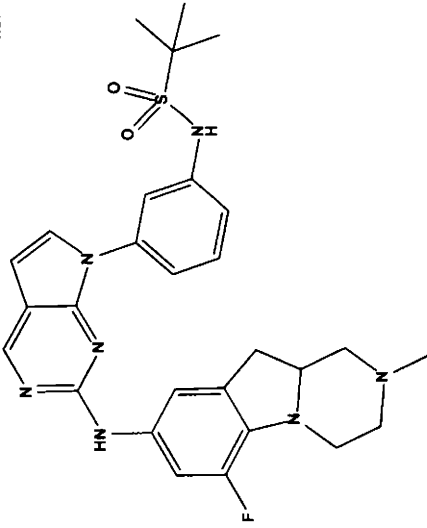
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 7】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.006	0.014
BRD4(1) IC50 (μM)	0.3	0.571
構造		

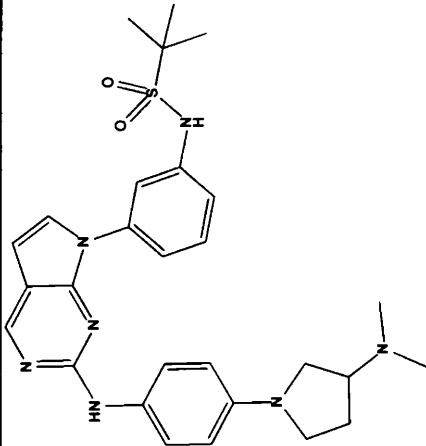
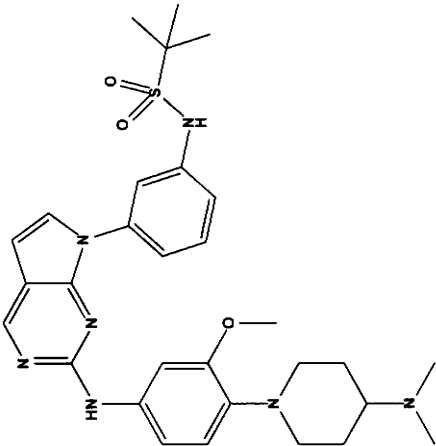
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.037	0.002
BRD4(1) IC50 (μM)	0.854	0.421
構造		

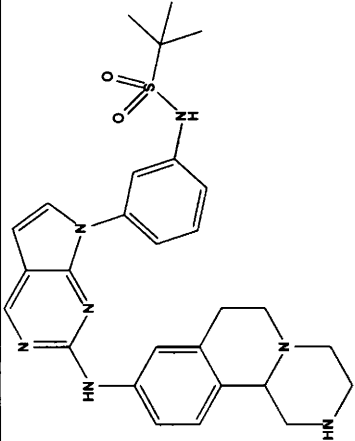
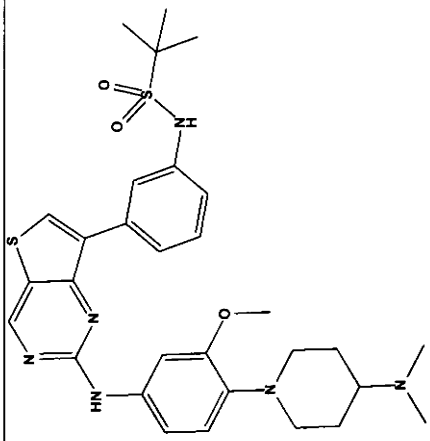
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 6 9】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.037	0.001
BRD4(1) IC50 (μM)	0.75	0.56
構造		

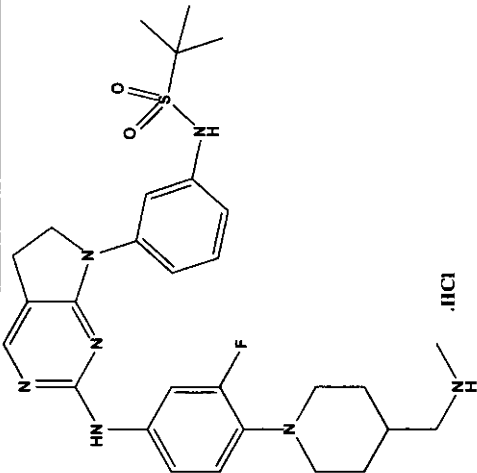
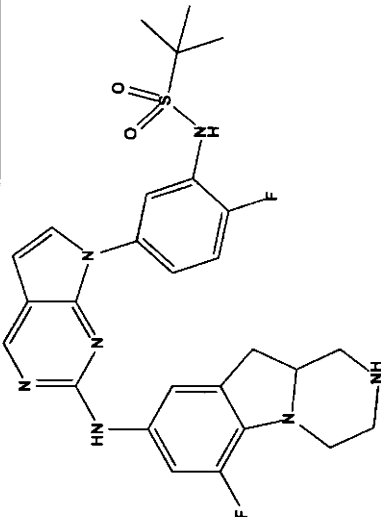
10

20

30

40

【表 16 - 170】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.58	0.009	0.085	0.235	0.081	0.185	3.7	0.206
								
								

10

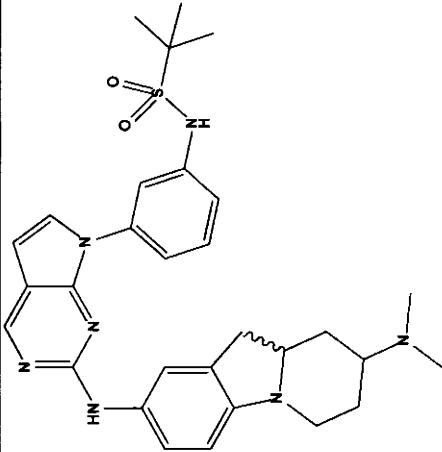
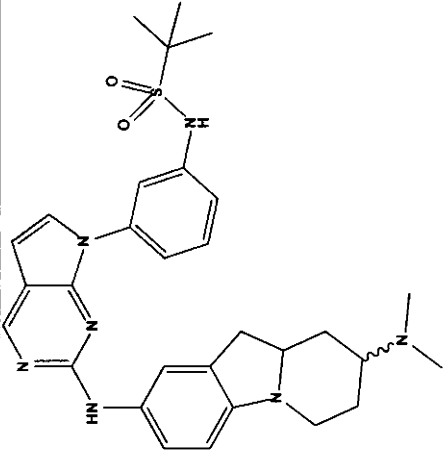
20

30

40



【表 1 6 - 1 7 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.008	0.012
BRD4(1) IC50 (μM)	0.268	0.105
構造		

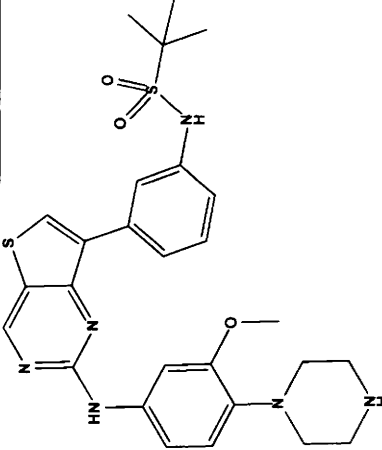
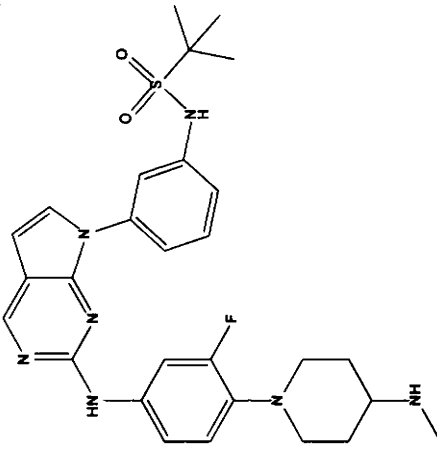
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 7 2】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.356	0.004						
	0.357	0.006						
								
								

10

20

30

40

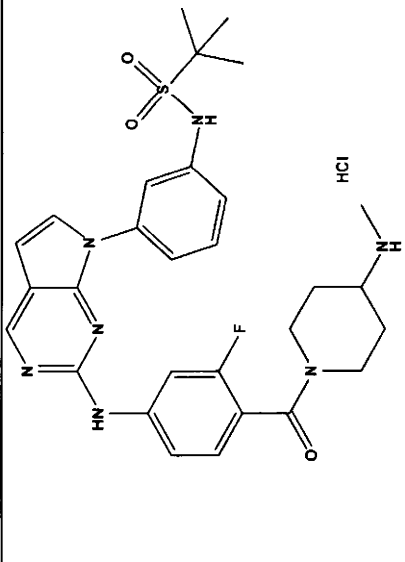
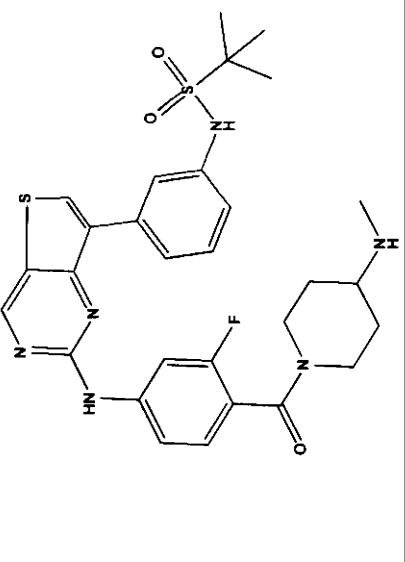
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 7 4】

	JAK3 IC50 (μM)		
	JAK1 IC50 (μM)		
	BRDT(1) IC50 (μM)		
	BRD3(1) IC50 (μM)		
	BRD2(1) IC50 (μM)		
	BRD4(2) IC50 (μM)		
	JAK2 IC50 (μM)	0.029	0.012
	BRD4(1) IC50 (μM)	0.234	0.298
構造			

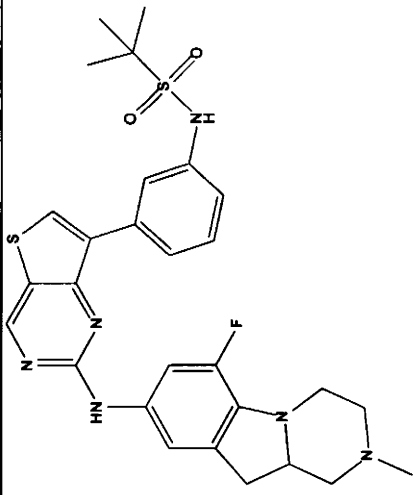
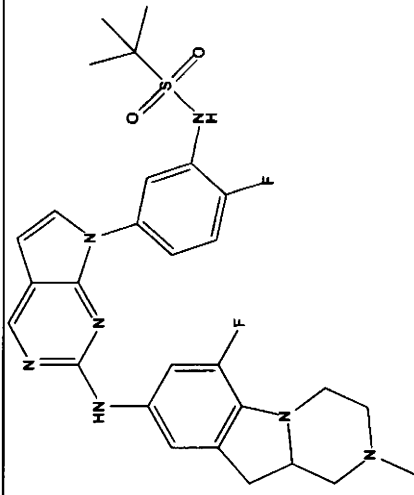
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 7 5】

構造	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.8	0.007						
	0.383	0.056						
								
								

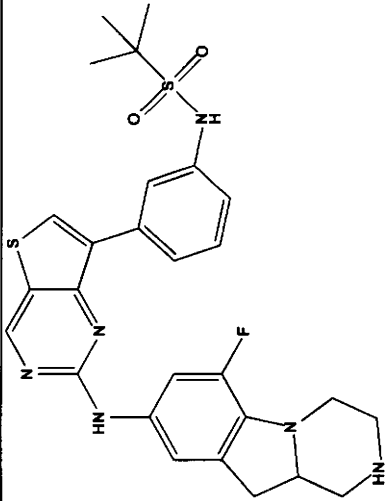
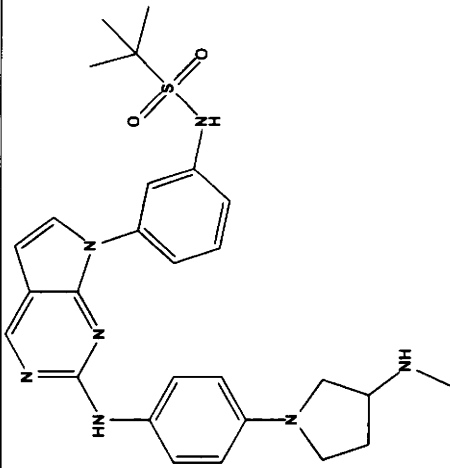
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 7 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.005	0.017
BRD4(1) IC50 (μM)	0.766	0.538
構造		

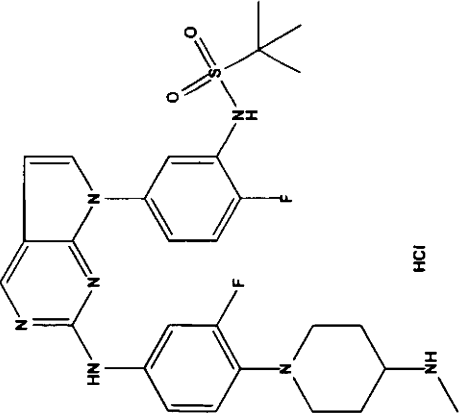
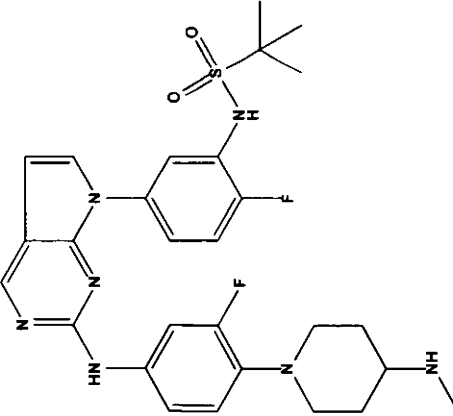
10

20

30

40

【表 16 - 177】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.123	0.039	0.086	0.36	0.097	0.185	1.5	0.173
								
	0.15	0.052	0.088	0.42		0.302	9.9	0.608

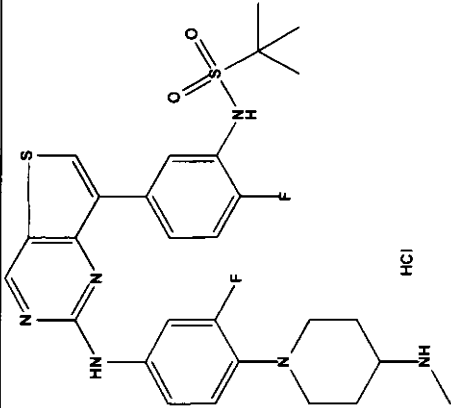
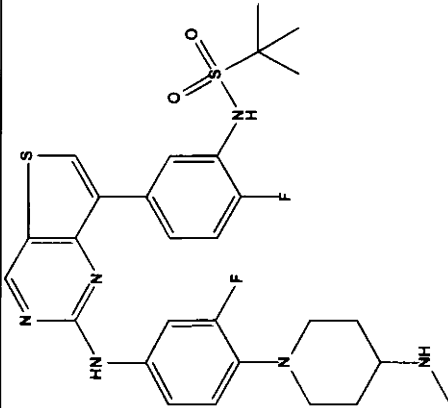
10

20

30

40

【表 16 - 178】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.192	0.01	0.092	0.67	0.154	0.223	1.2	0.082
								
	0.308	0.021						

10

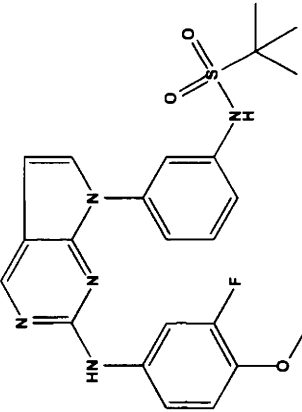
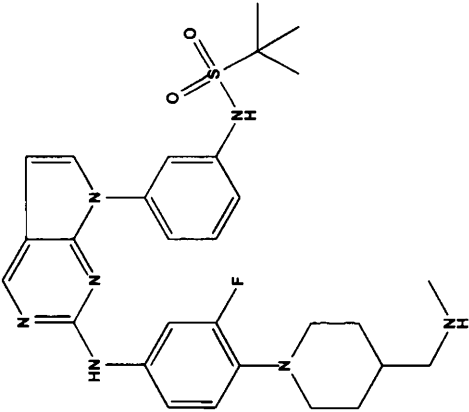
20

30

40



【表 1 6 - 1 7 9】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.05	0.007
BRD4(1) IC50 (μM)	2.3	0.22
構造		

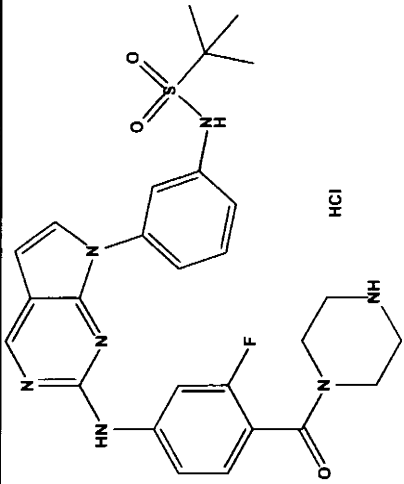
10

20

30

40

【表 16 - 180】

構造	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.125	0.052	0.054	0.473	0.158	0.268	0.992	0.403
	0.082	0.028	0.054	0.369	0.123	0.194	0.587	0.334

10

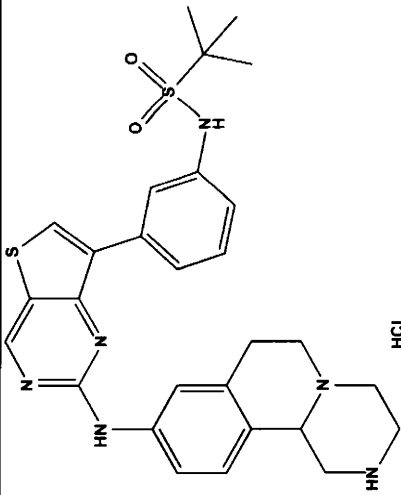
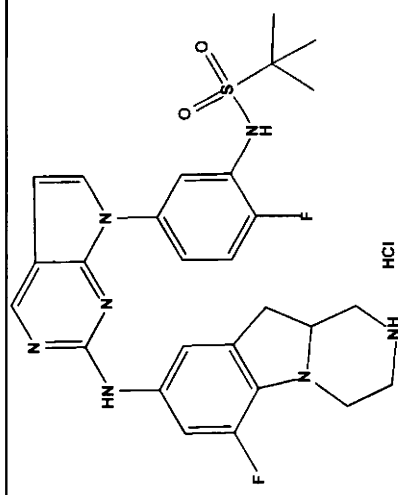
20

30

40

【表 1 6 - 1 8 1】

表 6

	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
構造	0.109	0.002	0.131	0.489	0.1	0.281	0.044	0.018
	0.115	0.061	0.12	0.353	0.083	0.292	10	0.285
								

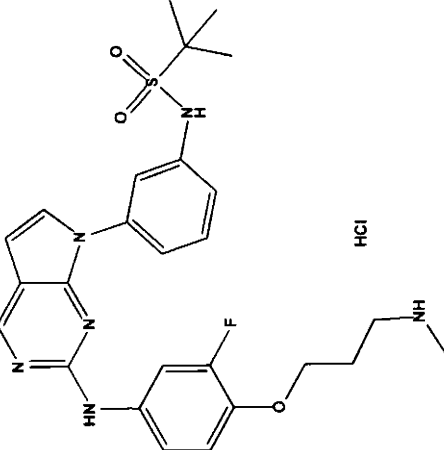
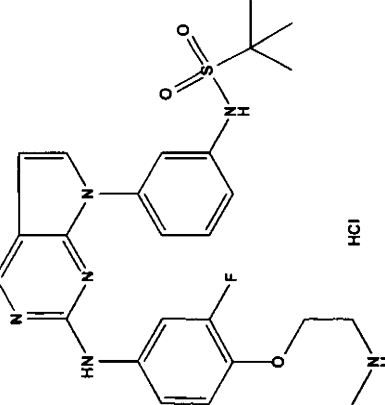
10

20

30

40

【表 16 - 182】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.027	0.079
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.2	1.3
構造		

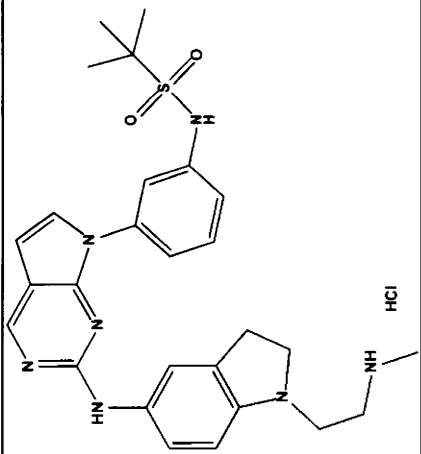
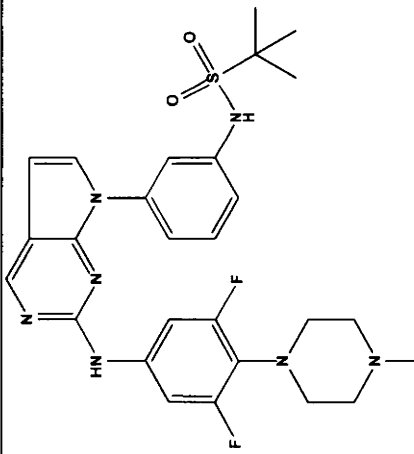
10

20

30

40

【表 16 - 183】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)		
構造		

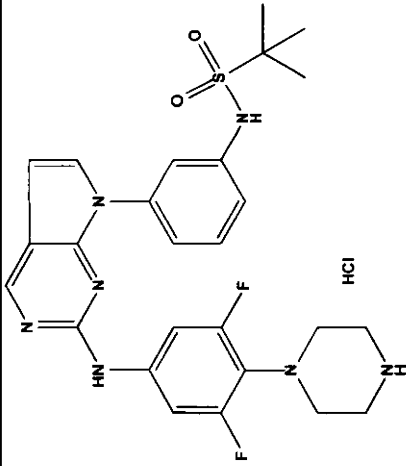
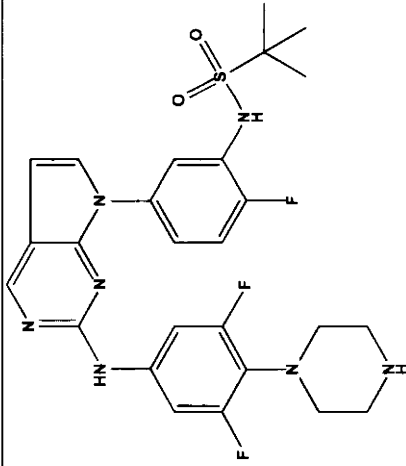
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 8 4 】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD7(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

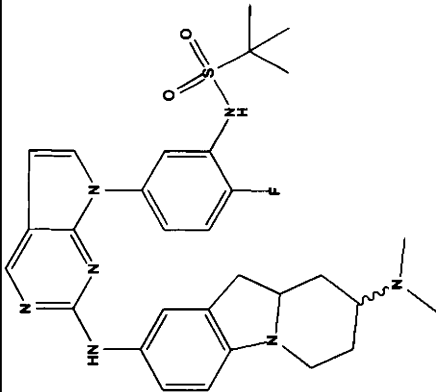
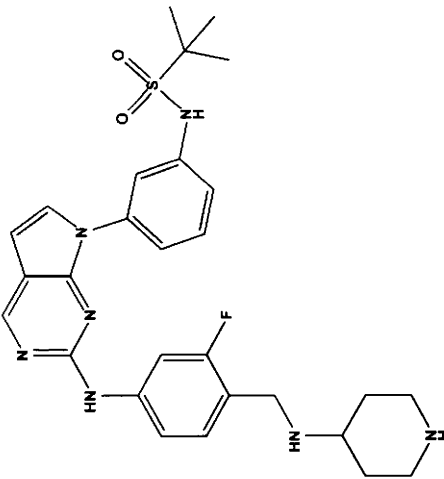
10

20

30

40

【表 16 - 185】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)		
構造		

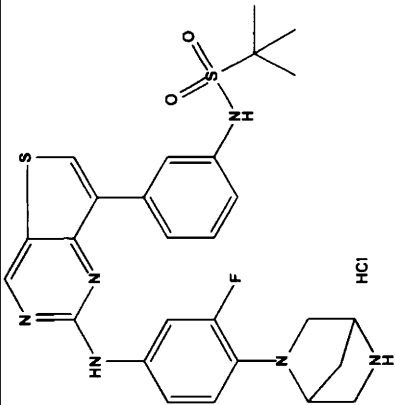
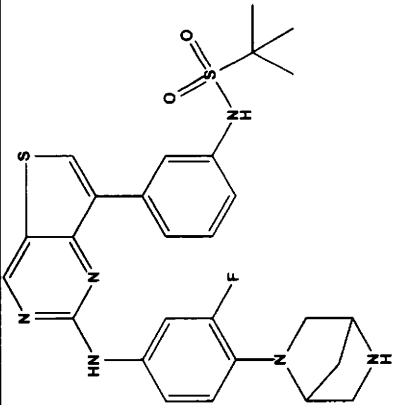
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 8 6】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

10

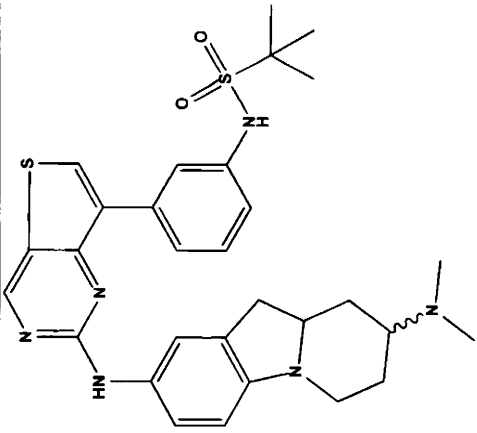
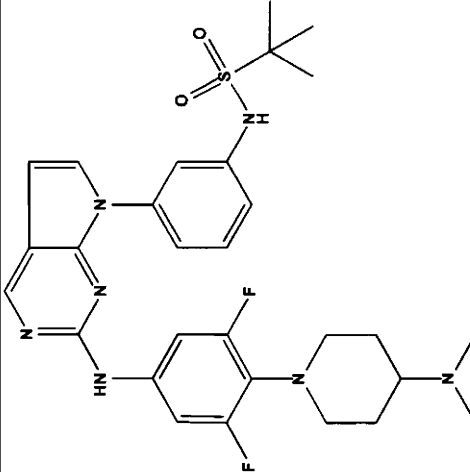
20

30

40



【表 1 6 - 1 8 7】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)		
構造		

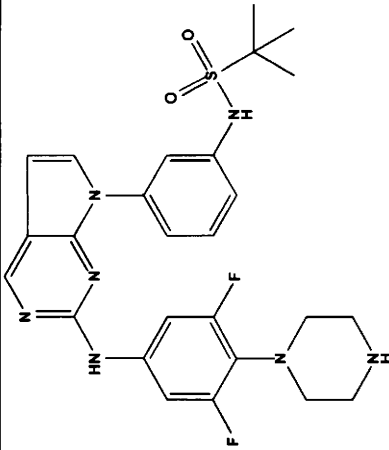
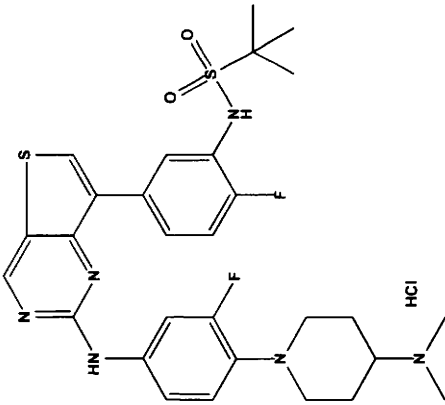
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 8 8】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

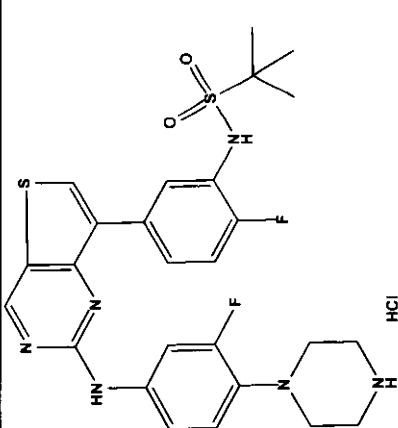
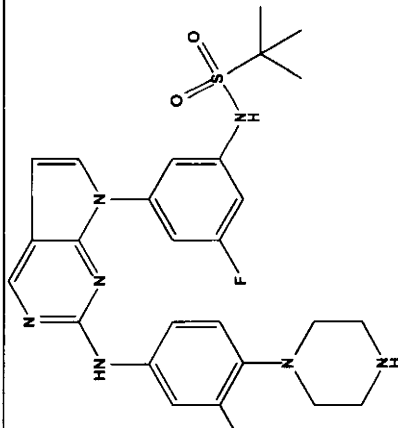
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 8 9】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

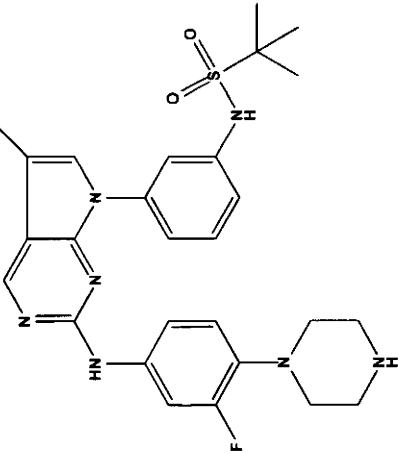
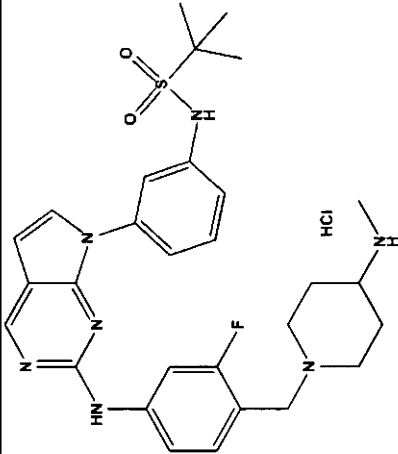
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 9 0】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

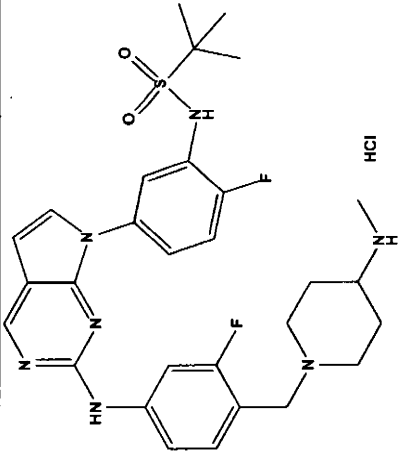
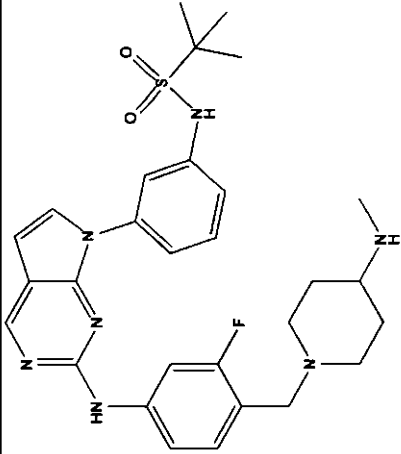
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 9 1】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

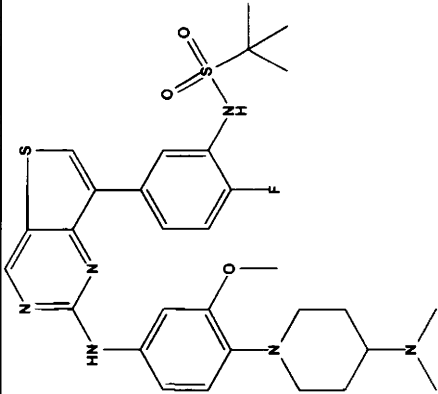
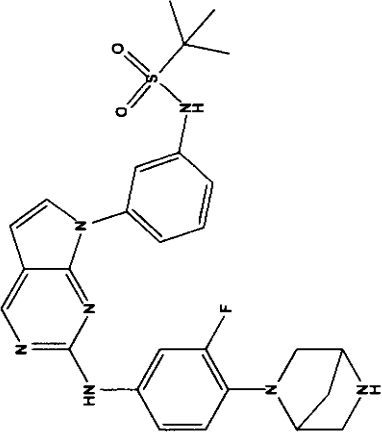
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 9 2】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

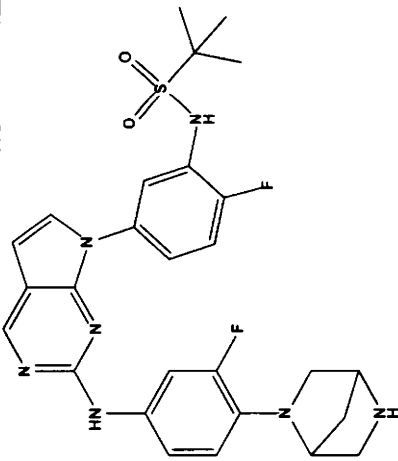
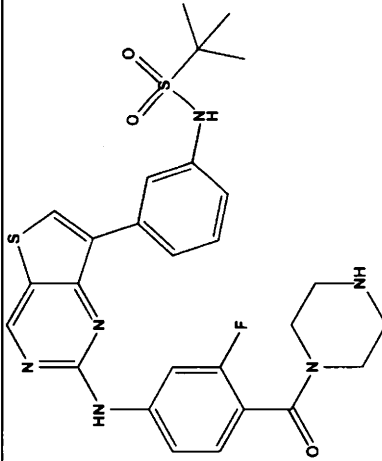
10

20

30

40

【表 16 - 193】

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)		
構造		

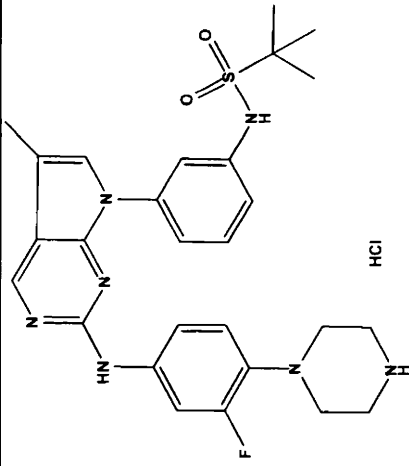
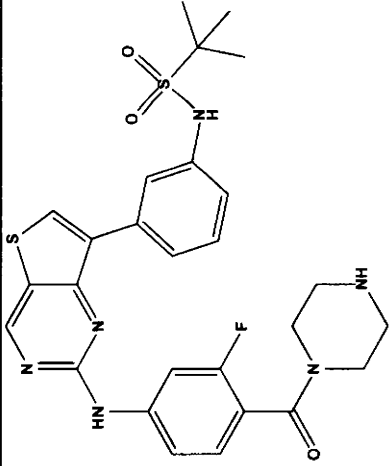
10

20

30

40

【表 1 6 - 1 9 4】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

10

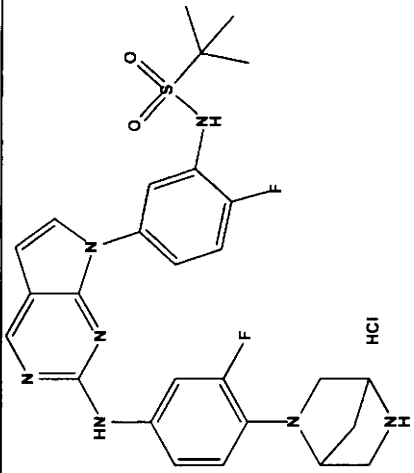
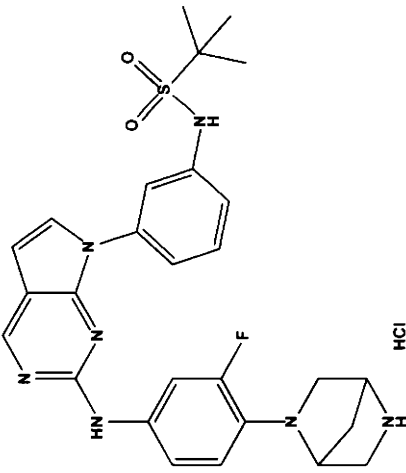
20

30

40



【表 1 6 - 1 9 5】

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
構造		

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CA2017/000258</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>C07D 495/04</i> (2006.01), <i>A61K 31/519</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01), <i>C07D 487/04</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C07D 495/04</i> (2006.01), <i>C07D 487/04</i> (2106.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN, Canadian Patent Database. Search terms : pyrrolopyrimidin*, thienopyrimidin*, bromodomain*, janus		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/038417 A1 (A.M. VENKATESAN et al.) 19 March 2015 (19-03-2015)	1-13, 16, 18-20, 27, 47-61
Y	Formula IA and embodiments thereof; claims 1-9, 55, 68-73	14, 15, 17, 21-26
X	US 8,586,580 B2 (T.B SIM et al.) 19 November 2013 (19-11-2013)	1, 28-36, 45, 47-61
Y	Formula I; examples 8, 20; claims 1-2	37-44, 46
X	WO 2009/062258 A1 (D.G. BOURKE et al.) 22 May 2009 (22-05-2009)	1, 28-40, 47-61
Y	Formula I; examples 12, 18, 25, 83, 91; claims 1-7, 14-16	41-46
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 18 January 2018 (18-01-2018)		Date of mailing of the international search report 27 February 2018 (27-02-2018)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer  Denis Bélanger (819) 639-8703

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CA2017/000258**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/062372 A2 (T.B SIM et al.) 26 May 2011 (26-05-2011)	1, 28-36, 47-61
Y	Formula I; examples 13, 17, 27, 31-38; claims 1, 2, 5-7	37-46
Y	WO 2016/022460 A1 (E. SCHÖNBRUNN et al.) 11 February 2016 (11-02-2016) Formula I; Table 1; examples pages 199-208, 213-239; claims 38-44	1-109
Y	CA 2,723,185 A1 (Y. SONG et al.) 29 October 2009 (29-10-2009) Formula I; example 96; section [0255]; claims 50, 90-92, 100	1-27, 47-61

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

International application No.

**PCT/CA2017/000258**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2015038417A1	19 March 2015 (19-03-2015)	WO2015038417A1 US2016222014A1	19 March 2015 (19-03-2015) 04 August 2016 (04-08-2016)
US8586580B2	19 November 2013 (19-11-2013)	US2012277424A1 CN102712656A CN102712656B EP2491043A2 EP2491043A4 EP2491043B1 JP2013508354A JP5563662B2 KR20110044053A KR101147550B1 WO2011049332A2 WO2011049332A3	01 November 2012 (01-11-2012) 03 October 2012 (03-10-2012) 20 January 2016 (20-01-2016) 29 August 2012 (29-08-2012) 22 May 2013 (22-05-2013) 16 July 2014 (16-07-2014) 07 March 2013 (07-03-2013) 30 July 2014 (30-07-2014) 28 April 2011 (28-04-2011) 17 May 2012 (17-05-2012) 28 April 2011 (28-04-2011) 13 October 2011 (13-10-2011)
WO2009062258A1	22 May 2009 (22-05-2009)	WO2009062258A1 AU2008323628A1 AU2008323628B2 CA2703600A1 CA2703600C EP2215094A1 EP2215094A4 EP2215094B1 EP3109249A1 ES2564422T3 HK1147252A1 JP2011503115A JP5489235B2 JP2014098024A JP5805807B2 JP2016006113A JP5997335B2 PL2215094T3 SI2215094T1 US2011092499A1 US8354408B2 US2013090336A1 US8765755B2 US2015018350A1 US9499560B2	22 May 2009 (22-05-2009) 22 May 2009 (22-05-2009) 17 October 2013 (17-10-2013) 22 May 2009 (22-05-2009) 25 April 2017 (25-04-2017) 11 August 2010 (11-08-2010) 25 January 2012 (25-01-2012) 27 January 2016 (27-01-2016) 28 December 2016 (28-12-2016) 22 March 2016 (22-03-2016) 10 February 2017 (10-02-2017) 27 January 2011 (27-01-2011) 14 May 2014 (14-05-2014) 29 May 2014 (29-05-2014) 10 November 2015 (10-11-2015) 14 January 2016 (14-01-2016) 28 September 2016 (28-09-2016) 30 September 2016 (30-09-2016) 31 May 2016 (31-05-2016) 21 April 2011 (21-04-2011) 15 January 2013 (15-01-2013) 11 April 2013 (11-04-2013) 01 July 2014 (01-07-2014) 15 January 2015 (15-01-2015) 22 November 2016 (22-11-2016)
WO2011062372A2	26 May 2011 (26-05-2011)	WO2011062372A2 WO2011062372A3 KR20110055202A KR101094446B1 US2013012703A1 US9422307B2	26 May 2011 (26-05-2011) 03 November 2011 (03-11-2011) 25 May 2011 (25-05-2011) 15 December 2011 (15-12-2011) 10 January 2013 (10-01-2013) 23 August 2016 (23-08-2016)
WO2016022460A1	11 February 2016 (11-02-2016)	WO2016022460A1 US2017226065A1	11 February 2016 (11-02-2016) 10 August 2017 (10-08-2017)
CA2723185A1	29 October 2009 (29-10-2009)	CA2723185A1 AU2009238590A1 CN102066338A CN103224497A EP2271631A2 IL208719D0 JP2011518219A NZ588830A US2009298823A1 US8258144B2 US2013029944A1 US9139581B2 WO2009131687A2 WO2009131687A3	29 October 2009 (29-10-2009) 29 October 2009 (29-10-2009) 18 May 2011 (18-05-2011) 31 July 2013 (31-07-2013) 12 January 2011 (12-01-2011) 30 December 2010 (30-12-2010) 23 June 2011 (23-06-2011) 30 November 2012 (30-11-2012) 03 December 2009 (03-12-2009) 04 September 2012 (04-09-2012) 31 January 2013 (31-01-2013) 22 September 2015 (22-09-2015) 29 October 2009 (29-10-2009) 07 January 2010 (07-01-2010)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
		C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
		A 6 1 K	31/5377	
		C 0 7 D	519/00	3 1 1
		C 0 7 D	519/00	3 0 1

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

(72)発明者 ウバダヤヤ, ラム シャンカー  
インド国, 5 0 0 0 3 3 , ジャーナリスト コロニー, ニア シンジケイト バンク, プロト ナンバー 1 0 5 エー, # 8 - 2 - 2 9 3 / 8 2 / ジェイ / エー / 1 0 5

(72)発明者 ケシリ, ラグハヴァ  
インド国, 5 6 0 0 6 1 , バンガロール, サブラマンヤ プラ ポスト, カリシュマ ヒルズ, シュリ ニラヤ, エイチ. ナンバー 2 2 7

(72)発明者 マダン, サチン  
インド国, 1 3 4 1 1 3 , ハリヤーナ, パンチュクラ, セクター - 9 , ハウス ナンバー 7 5 8

(72)発明者 ラジャイア, サントシュ クマール コツリ  
インド国, 5 0 0 0 2 6 , シカンデラバード, ウエスト マレドパリー, サイラム コロニー, # 6 - 8 / ビー

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC04 EE03 FF05 GG04 HH04  
4C071 AA01 BB01 EE13 FF05 HH17 JJ01 JJ05 JJ08 LL01  
4C072 MM01 MM08 UU01  
4C084 AA19 NA05 ZB211 ZB261 ZB271 ZC201 ZC411 ZC751  
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB29 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14  
ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC75