

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-500430
(P2025-500430A)

(43)公表日 令和7年1月9日(2025.1.9)

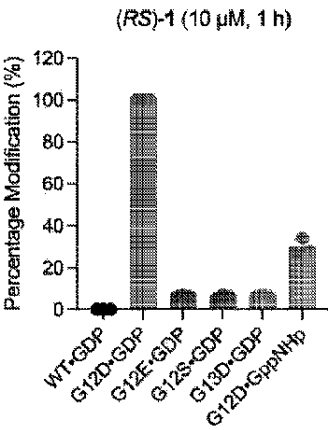
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00		3 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519(2006.01)		C 0 7 D 519/00			C S P 4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00		3 1 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 K 31/519			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全406頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-537994(P2024-537994)	(71)出願人	507127440
(86)(22)出願日	令和4年12月21日(2022.12.21)		ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティー・オブ・カリフォルニア
(85)翻訳文提出日	令和6年8月16日(2024.8.16)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
(86)国際出願番号	PCT/US2022/082136		6 0 7 - 5 2 0 0、オークランド、フランクリン・ストリート・1 1 1 1、トゥエルブス・フロアー
(87)国際公開番号	WO2023/122662	(74)代理人	110001173
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		弁理士法人川口国際特許事務所
(31)優先権主張番号	63/292,910	(72)発明者	ショカット, ケバン・エム
(32)優先日	令和3年12月22日(2021.12.22)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		1 4 3、サン・フランシスコ、シックスティーンズ・ストリート・6 0 0、ジェネンテック・ホール、スイート・エス・2 7 2、オフィス・オブ・テクノロジー
(31)優先権主張番号	63/313,040		
(32)優先日	令和4年2月23日(2022.2.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/322,528		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 K-RAS GTPaseのG12S、G12D、及び／又はG12E変異体の共有結合阻害剤

(57)【要約】
本明細書に記載されるのは、とりわけ、GTPase阻害剤及びその使用である。

FIG. 19B

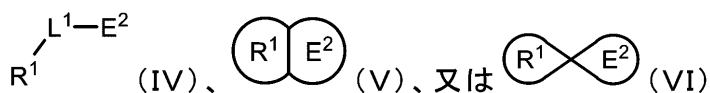


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式：

【化 1】



を有し、式中、

R^1 が、スイッチ I I 結合ポケット結合部分であり、

L^1 が、結合又は二価リンカーであり、

E^2 が、スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基又はスイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 2】

E^2 が、スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基が、天然のスイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

前記スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基が、変異体スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記変異体スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又は N-Ras (G12D) のアスパラギン酸残基 12 である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

前記変異体スイッチ I I GTPase タンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G13D)、H-Ras (G13D)、又は N-Ras (G13D) のアスパラギン酸残基 13 である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 7】

E^2 が、スイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記スイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基が、天然のスイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記スイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基が、変異体スイッチ I I GTPase タンパク質グルタミン酸残基である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 10】

E^2 が、β-ラクトンを含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

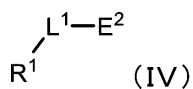
E^2 が、β-ラクタムを含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

前記式：

50

【化 2】

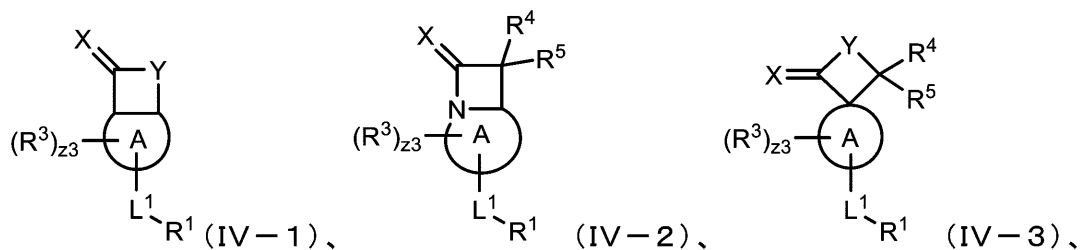


を有する、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

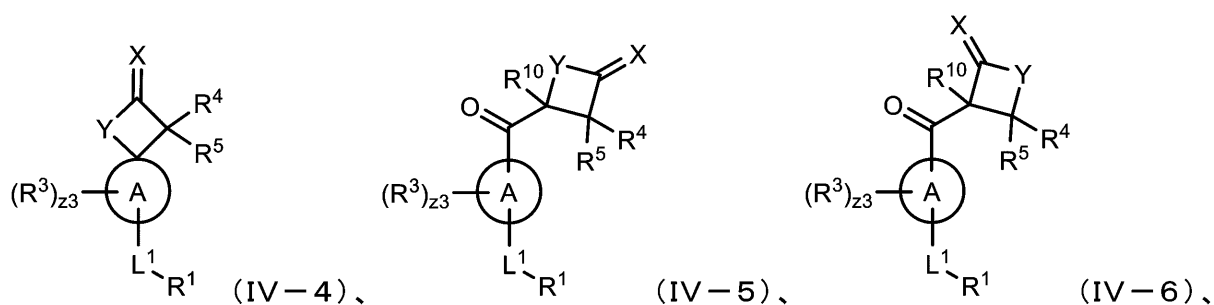
【請求項 13】

式：

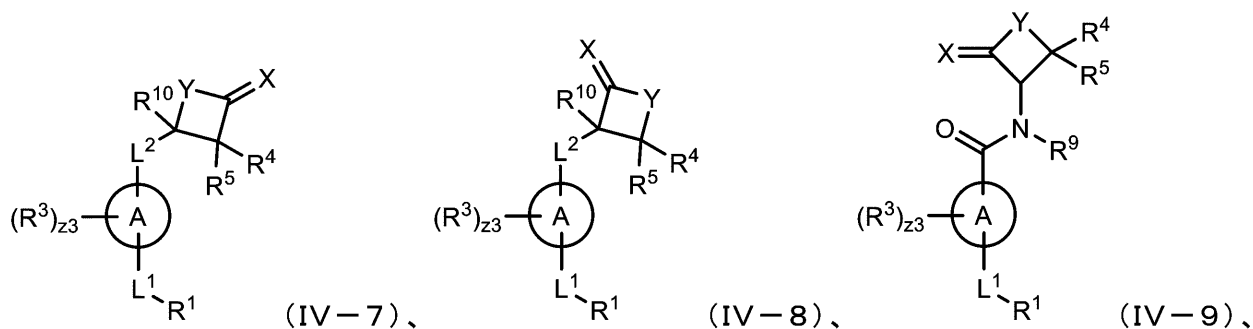
【化 3】



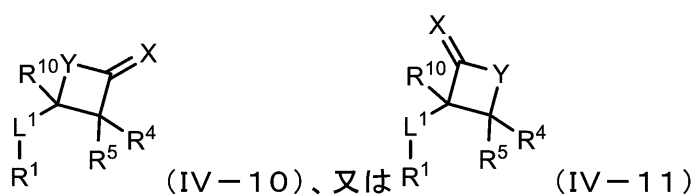
10



20



30



を有し、式中、

環 A が、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、

L² が、非置換 C₁～C₄ アルキレンであり、

X が、O 又は S であり、

Y が、O、S、又は NR² であり、

R² が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-

40

50

10

20

30

40

50

R⁹が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシ

クロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{10} が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 14】

環 A が、5～6 員ヘテロシクロアルキルである、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

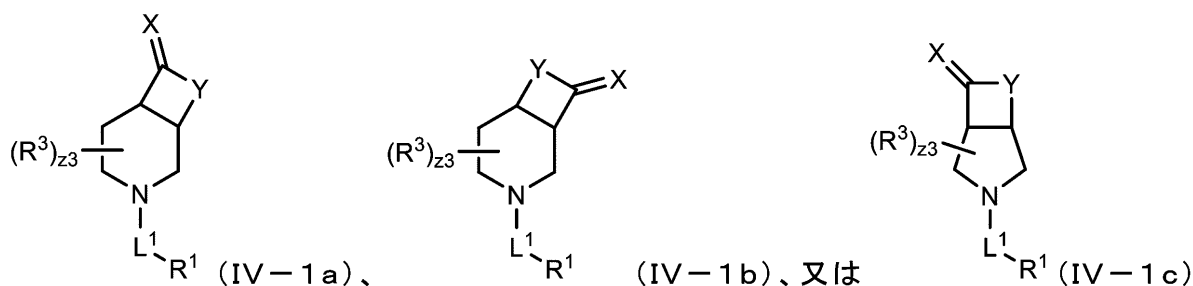
環 A が、ピペリジニル、ピロリジニル、又はピペラジニルである、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 16】

式：

【化 4】



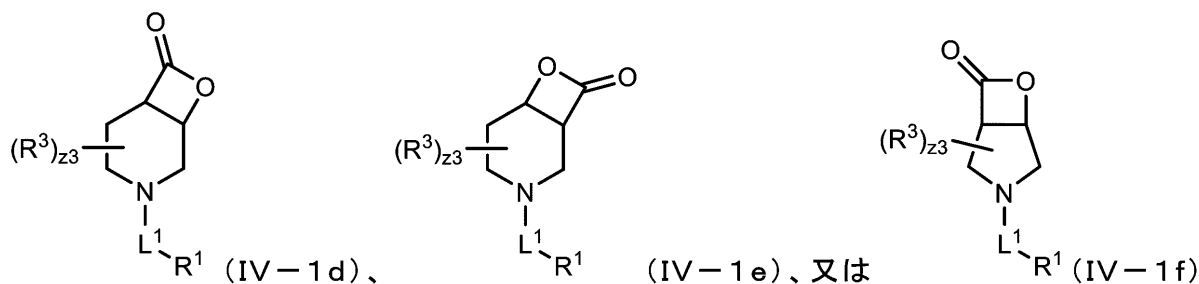
30

を有する、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

式：

【化 5】



40

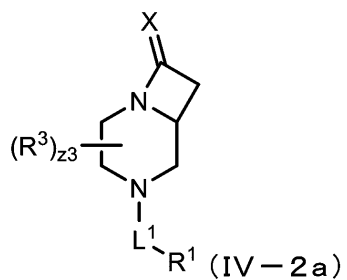
を有する、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

式：

50

【化 6】



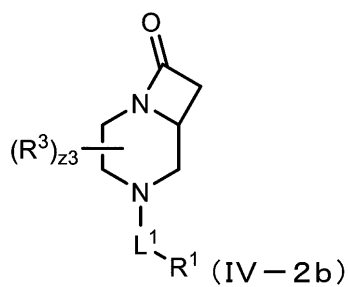
を有する、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 9】

式：

【化 7】



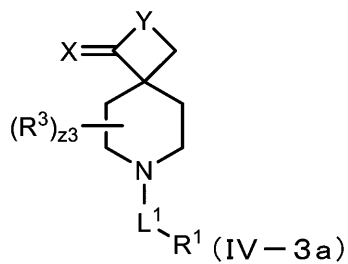
20

を有する、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

式：

【化 8】



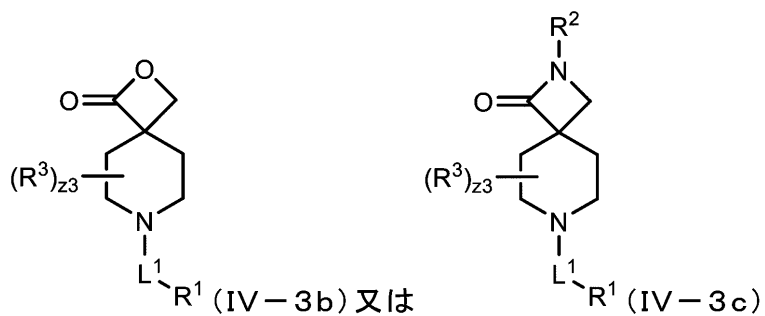
30

を有する、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

式：

【化 9】



40

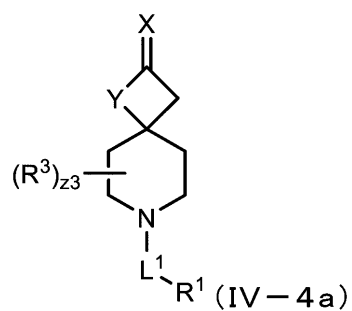
を有する、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

式：

50

【化 1 0】



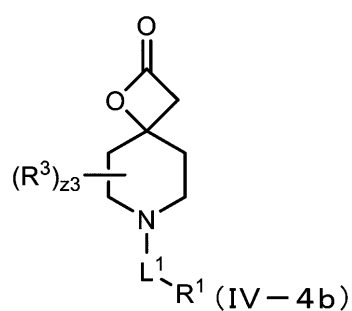
10

を有する、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式：

【化 1 1】



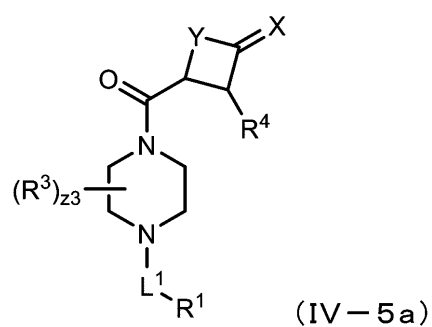
20

を有する、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式：

【化 1 2】



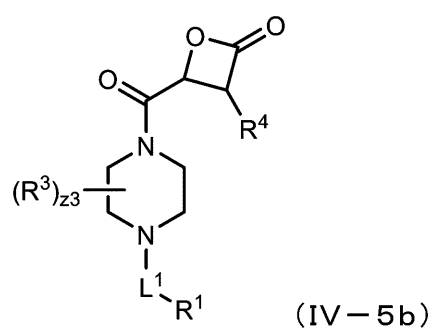
30

を有する、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式：

【化 1 3】



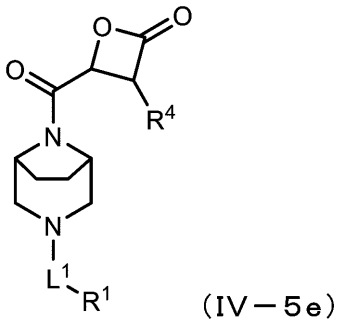
50

を有する、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式：

【化 1 4】



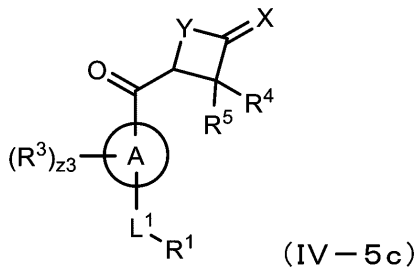
10

を有する、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

式：

【化 1 5】



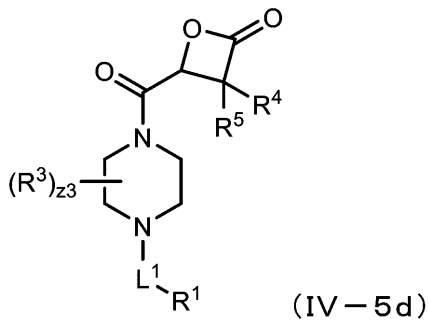
20

を有する、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

式：

【化 1 6】



30

を有する、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

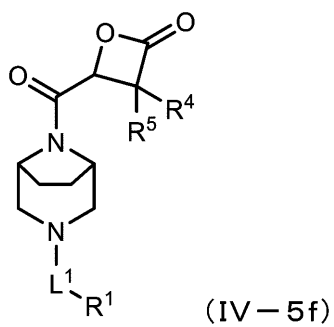
【請求項 2 9】

式：

40

50

【化 1 7】



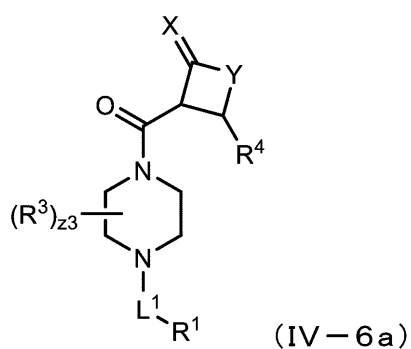
10

を有する、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

式：

【化 1 8】



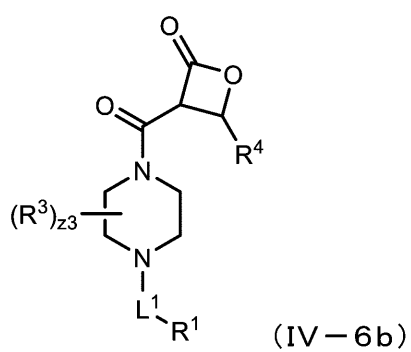
20

を有する、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

式：

【化 1 9】



30

を有する、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

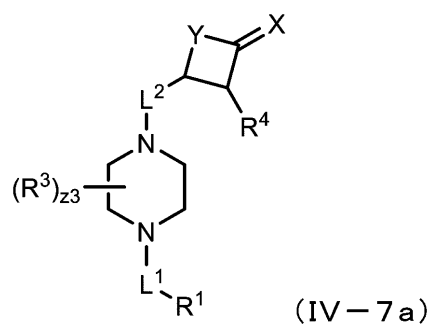
40

【請求項 3 2】

式：

50

【化 2 0】



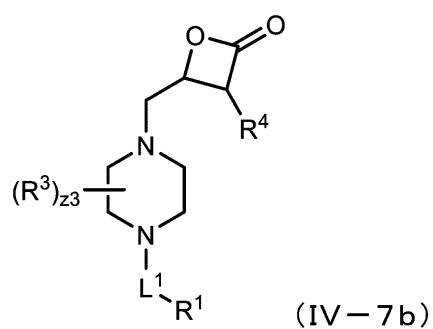
10

を有する、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 3】

式：

【化 2 1】



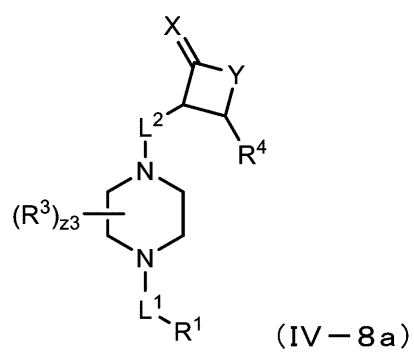
20

を有する、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

式：

【化 2 2】



30

を有する、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

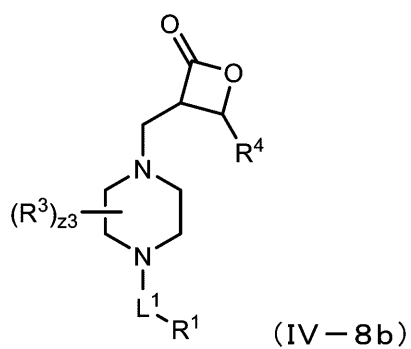
【請求項 3 5】

式：

40

50

【化 2 3】



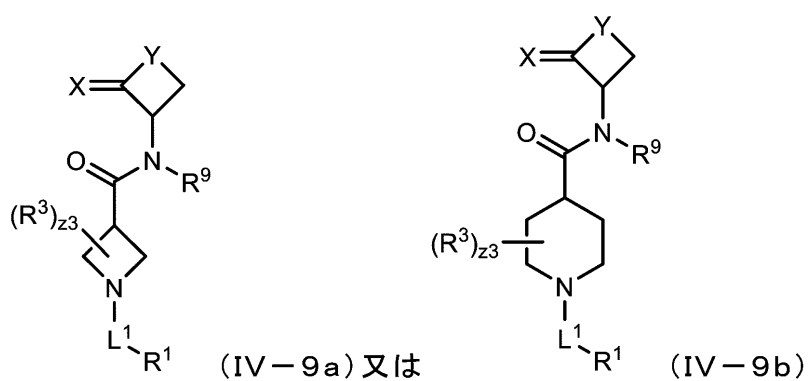
10

を有する、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

式：

【化 2 4】



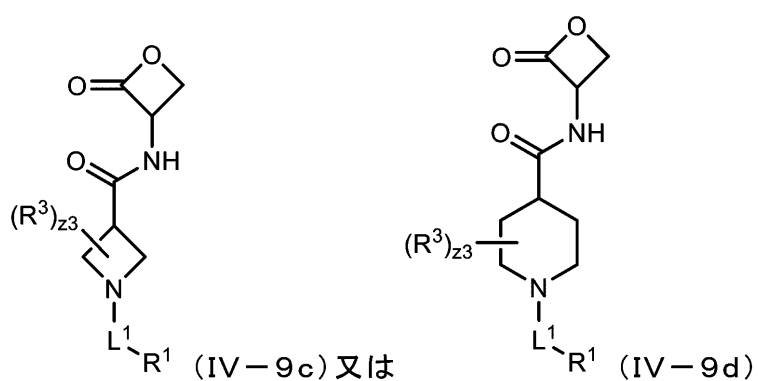
20

を有する、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

式：

【化 2 5】



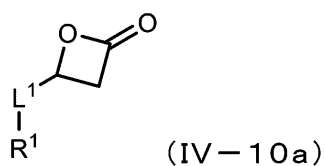
40

を有する、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

式：

【化 2 6】



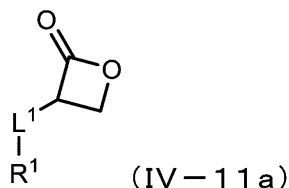
50

を有する、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

式：

【化 27】



10

を有する、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

R³ が、独立して、非置換 C₁～C₄ アルキルである、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

R³ が、独立して、非置換メチルである、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

2つの R³ 置換体が、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 43】

L¹ が、L¹⁰¹—L¹⁰²—L¹⁰³—であり、

L¹⁰¹ が、E² に直接接続され、

L¹⁰¹ が、結合、—C(O)—、—C(O)O—、—OC(O)—、—O—、—S—、—NR¹⁰¹—、—C(O)NR¹⁰¹—、—NR¹⁰¹C(O)—、—NR¹⁰¹C(O)O—、—OC(O)NR¹⁰¹—、—NR¹⁰¹C(O)NR¹⁰¹—、—NR¹⁰¹C(NH)NR¹⁰¹—、—S(O)₂—、—NR¹⁰¹S(O)₂—、—S(O)₂NR¹⁰¹—、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

30

L¹⁰² が、結合、—C(O)—、—C(O)O—、—OC(O)—、—O—、—S—、—NR¹⁰²—、—C(O)NR¹⁰²—、—NR¹⁰²C(O)—、—NR¹⁰²C(O)O—、—OC(O)NR¹⁰²—、—NR¹⁰²C(O)NR¹⁰²—、—NR¹⁰²C(NH)NR¹⁰²—、—S(O)₂—、—NR¹⁰²S(O)₂—、—S(O)₂NR¹⁰²—、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

L¹⁰³ が、結合、—C(O)—、—C(O)O—、—OC(O)—、—O—、—S—、—NR¹⁰³—、—C(O)NR¹⁰³—、—NR¹⁰³C(O)—、—NR¹⁰³C(O)O—、—OC(O)NR¹⁰³—、—NR¹⁰³C(O)NR¹⁰³—、—NR¹⁰³C(NH)NR¹⁰³—、—S(O)₂—、—NR¹⁰³S(O)₂—、—S(O)₂NR¹⁰³—、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

40

各 R¹⁰¹、R¹⁰²、及び R¹⁰³ が、独立して、水素、ハロゲン、—CCl₃—、—CBr₃—、—CF₃—、—CI₃—、—CH₂Cl—、—CH₂Br—、—CH₂F—、—CH₂I—、—CHCl₂—、—CHBr₂—、—CHF₂—、—CHI₂—、—CN—、—OH—、—NH₂—、—COOH—、—CONH₂—、—NO₂—、—SH—、—SO₃H—、—OSO₃H—、—SO₂NH₂—、—NHNH₂—、—ONH₂—、—NHC(O)NHNH₂—、—NHC(O)NH₂—、—

50

$\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

L^1 が、結合である、請求項 1～43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

L^1 が、 $-\text{C}(\text{O})-$ である、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の化合物。

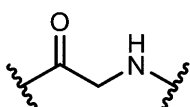
【請求項 46】

L^1 が、置換 2～6 員ヘテロアルキレンである、請求項 1～45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

L^1 が、

【化 28】

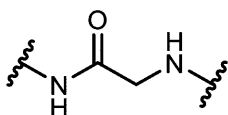


である、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

L^1 が、

【化 29】



である、請求項 1～47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

R^1 が、 $-\text{L}^{20}-\text{R}^{20}$ であり、

L^{20} が、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{200}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^{200} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

10

20

30

40

50

R^{20} が、水素、ハロゲン、 $-CX^{20}_3$ 、 $-CHX^{20}_2$ 、 $-CH_2X^{20}$ 、 $-OCX^{20}_3$ 、 $-OCH_2X^{20}$ 、 $-OCHX^{20}_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n20}R^{20D}$ 、 $-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-ONR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NH C(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-N(O)m^{20}$ 、 $-NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-C(O)R^{20C}$ 、 $-C(O)OR^{20C}$ 、 $-C(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-OR^{20D}$ 、 $-SR^{20D}$ 、 $-NR^{20A}SO_2R^{20D}$ 、 $-NR^{20A}C(O)R^{20C}$ 、 $-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$ 、 $-NR^{20A}OR^{20C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{20A} 、 R^{20B} 、 R^{20C} 、及び R^{20D} が、独立して、水素、 $-CCl_3$ 、 $-CB r_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{20} が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

n^{20} が、0～4の整数であり、

m^{20} 及び v^{20} が、独立して、1又は2である、請求項1～48のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項50】

R^1 が、

10

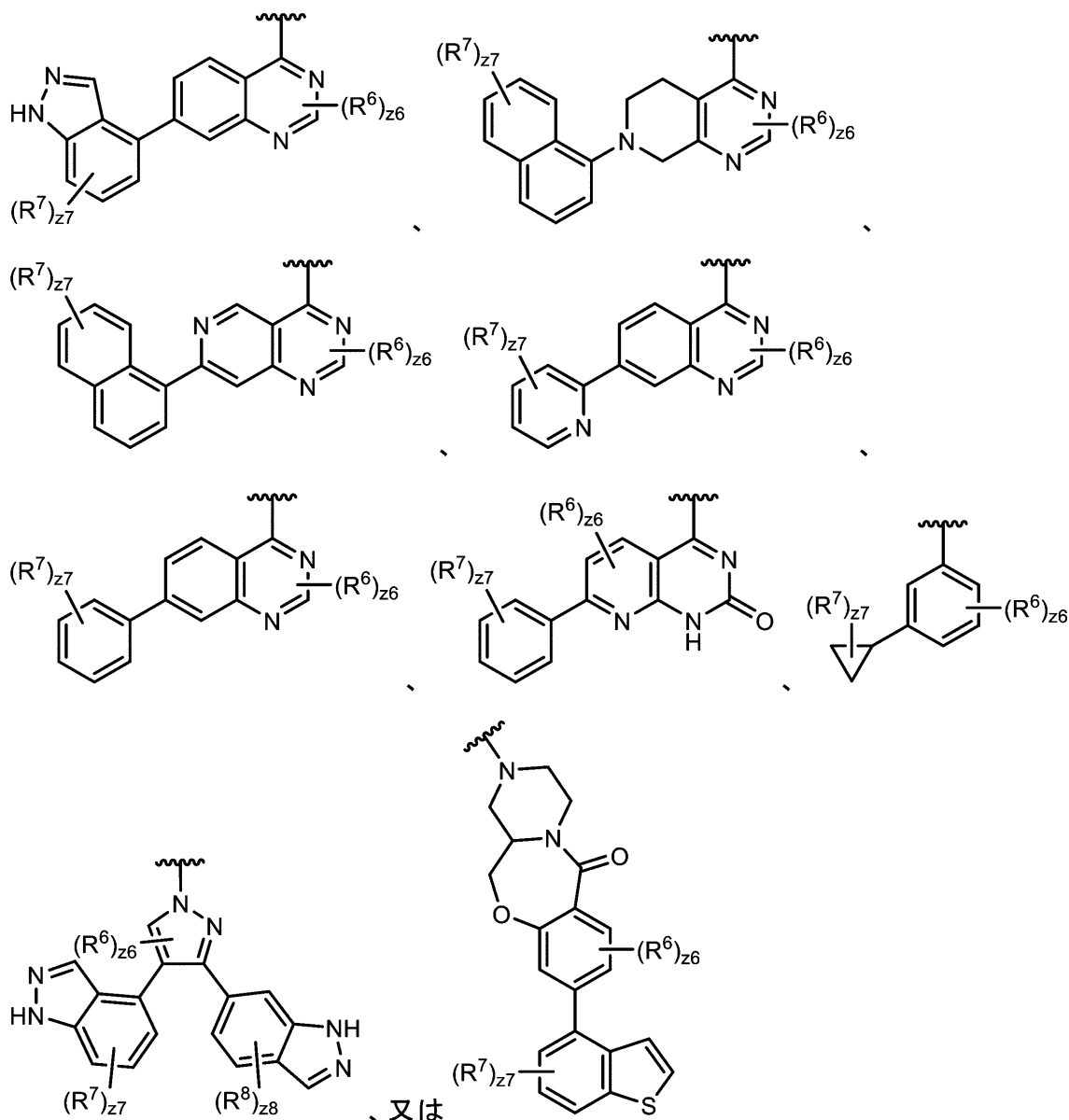
20

30

40

50

【化 30】



であり、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$

H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0～7の整数であり、

z_7 が、0～7の整数であり、

z_8 が、0～5の整数である、請求項1～49のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項51】

R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、置換2～6員ヘテロアルキル、又は置換5～6員ヘテロアリールである、請求項1～50のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項52】

R^6 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は非置換メチルである、請求項1～51のいずれか一項に記載の化合物。

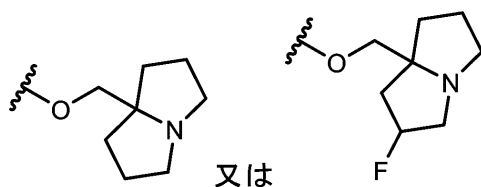
【請求項53】

R^6 が、独立して、置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換縮合ヘテロシクロアルキルで置換された2～6員ヘテロアルキルである、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項54】

R^6 が、独立して、

【化31】



である、請求項1～53のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項55】

R^6 が、独立して、置換ピリジルである、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項56】

z_6 が、1、2、又は3である、請求項1～55のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項57】

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、又は非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニルである、請求項1～56のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 58】

R⁷ が、独立して、-F、-Cl、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、非置換メチル、又は非置換エチニルである、請求項 1～57 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

z⁷ が、1、2、又は3である、請求項 1～58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

R⁸ が、独立して、ハロゲン又は非置換 C₁～C₄ アルキルである、請求項 1～59 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

R⁸ が、独立して、-Cl 又は非置換メチルである、請求項 1～60 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 62】

z⁸ が、1である、請求項 1～61 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

R¹ が、

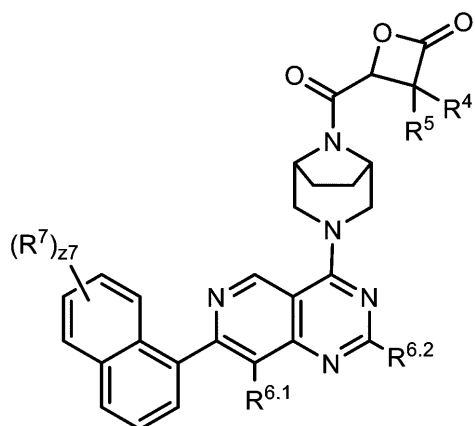
20

30

40

50

【化 3 3】



10

を有し、式中、

R^4 及び R^5 が、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

$R^{6.1}$ が、ハロゲンであり、

$R^{6.2}$ が、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルが、ハロゲン又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換された 5 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルで置換されており、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、又は非置換 C_2 アルキニルであり、

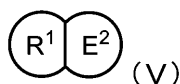
z_7 が、1、2、又は 3 である、請求項 1 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 6 5】

前記式：

【化 3 4】

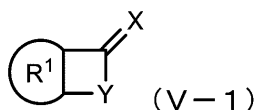


を有する、請求項 1 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 6】

式：

【化 3 5】



を有し、式中、

X が、 O 又は S であり、

Y が、 O 、 S 、又は NR^2 であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の化合物。

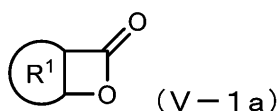
40

【請求項 6 7】

50

式：

【化 3 6】

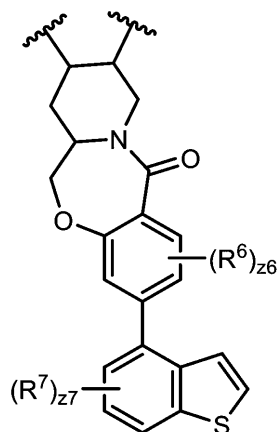


を有する、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 8】

R¹ が、

【化 3 7】



であり、式中、

R⁶ が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R⁷ が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z₆ が、0 ～ 3 の整数であり、

z₇ が、0 ～ 5 の整数である、請求項 1 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 9】

R¹ が、

10

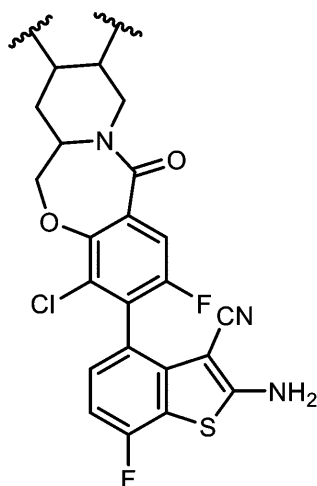
20

30

40

50

【化 3 8】



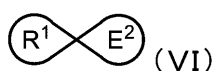
10

である、請求項 1 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 0】

式：

【化 3 9】



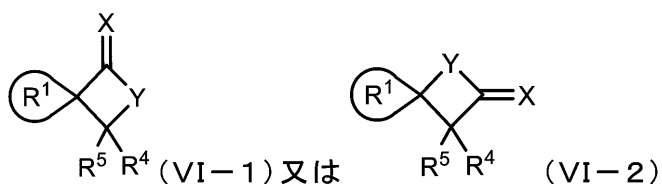
20

を有する、請求項 1 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 1】

前記式：

【化 4 0】



30

を有し、式中、

X が、O 又は S であり、

Y が、O、S、又は NR^2 であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}$

50

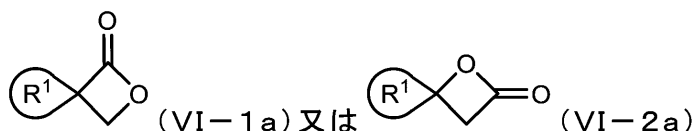
(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R⁵が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、請求項1～70のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項72】

式：

【化41】

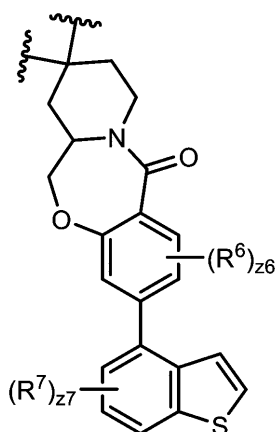


を有する、請求項1～71のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項73】

R¹が、

【化42】



であり、式中、

R⁶が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂

2、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

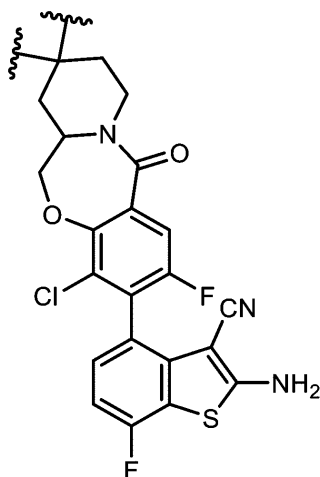
z_6 が、0～3の整数であり、

z_7 が、0～5の整数である、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項74】

R^1 が、

【化43】



である、請求項1～73のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項75】

式：

10

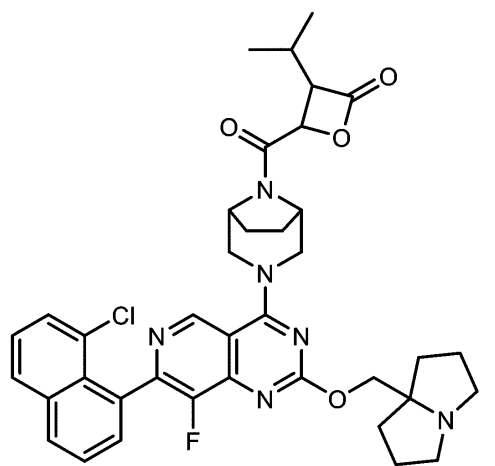
20

30

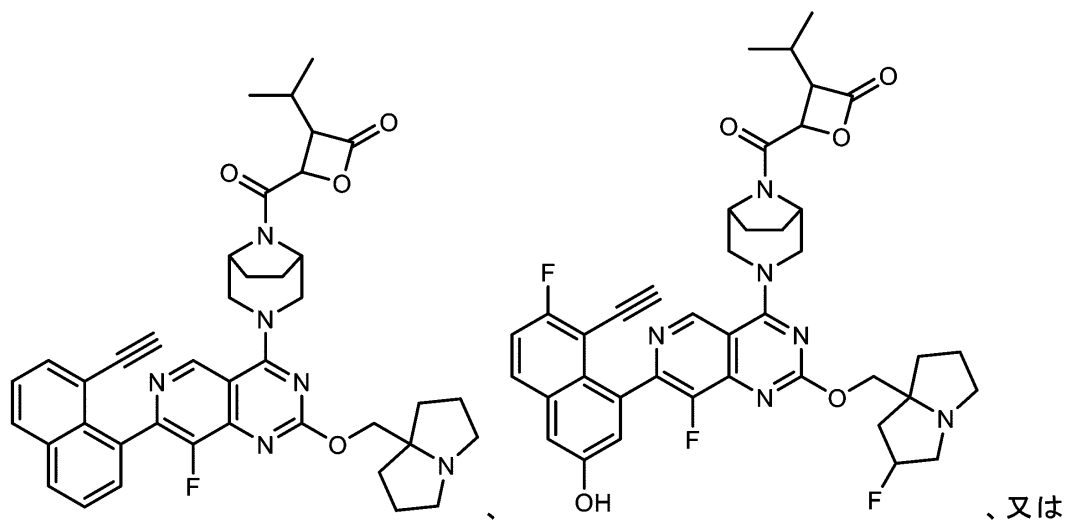
40

50

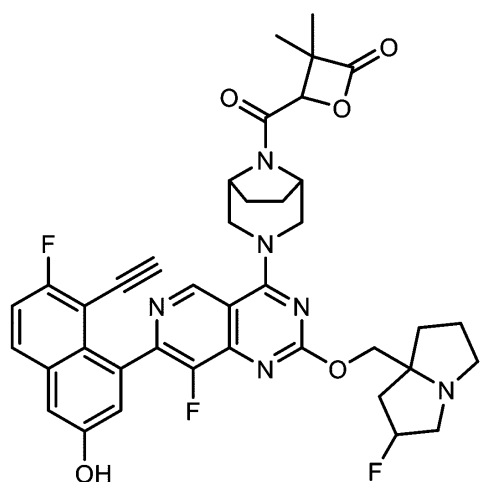
【化 4 4】



10



20



30

40

を有する、請求項 1 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 6】

薬学的に許容される賦形剤と、請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 77】

がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1 ～ 75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 7 8】

前記がんが、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髓異形成症候群、又は急性骨髓性白血病である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

K-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 80】

H-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

10

【請求項 81】

N-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記それを必要とする対象に、治療有効量の請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 82】

細胞における K-Ras タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、前記細胞を、有効量の請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【請求項 83】

前記活性の前記調節することが、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 若しくは GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras 細胞内局在、K-Ras 翻訳後プロセッシング、又は K-Ras 翻訳後修飾を調節することを含む、請求項 82 に記載の方法。

20

【請求項 84】

前記調節することが、前記 K-Ras タンパク質の前記活性を増加させることである、請求項 82 又は 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記調節することが、前記 K-Ras タンパク質の前記活性を低減することである、請求項 82 又は 83 に記載の方法。

30

【請求項 86】

前記 K-Ras タンパク質が、ヒト K-Ras タンパク質である、請求項 82～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

前記ヒト K-Ras タンパク質が、G12D 変異を含有する、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

細胞における H-Ras タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、前記細胞を、有効量の請求項 1～75 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

40

【請求項 89】

前記活性の前記調節することが、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 若しくは GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras 細胞内局在、H-Ras 翻訳後プロセッシング、又は H-Ras 翻訳後修飾を調節することを含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記調節することが、前記 H-Ras タンパク質の前記活性を増加させることである、請求項 88 又は 89 に記載の方法。

【請求項 91】

50

前記調節することが、前記H-Rasタンパク質の前記活性を低減することである、請求項88又は89に記載の方法。

【請求項92】

前記H-Rasタンパク質が、ヒトH-Rasタンパク質である、請求項88～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項93】

前記ヒトH-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

細胞におけるN-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、前記細胞を、有効量の請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

10

【請求項95】

前記活性の前記調節することが、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras細胞内局在、N-Ras翻訳後プロセッシング、又はN-Ras翻訳後修飾を調節することを含む、請求項94に記載の方法。

【請求項96】

前記調節することが、前記N-Rasタンパク質の前記活性を増加させることである、請求項94又は95に記載の方法。

20

【請求項97】

前記調節することが、前記N-Rasタンパク質の前記活性を低減することである、請求項94又は95に記載の方法。

【請求項98】

前記N-Rasタンパク質が、ヒトK-Rasタンパク質である、請求項94～97のいずれか一項に記載の方法。

【請求項99】

前記ヒトN-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、請求項98に記載の方法。

30

【請求項100】

請求項1～75のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、前記化合物が、前記K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、K-Rasタンパク質。

【請求項101】

前記化合物が、前記K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、請求項100に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【請求項102】

前記化合物が、前記K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、請求項100に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

40

【請求項103】

前記共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、前記活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、及びK-Ras翻訳後修飾から選択される、請求項100～102のいずれか一項に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【請求項104】

前記K-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、請求項100～102のい

50

れか一項に記載の共有結合的に修飾された K-R a s タンパク質。

【請求項 1 0 5】

前記化合物が、アスパラギン酸残基 1 2 に共有結合している、請求項 1 0 4 に記載の共有結合的に修飾された K-R a s タンパク質。

【請求項 1 0 6】

請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した H-R a s タンパク質であって、前記化合物が、前記 H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、H-R a s タンパク質。

【請求項 1 0 7】

前記化合物が、前記 H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、請求項 1 0 6 に記載の共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質。

10

【請求項 1 0 8】

前記化合物が、前記 H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、請求項 1 0 6 に記載の共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質。

【請求項 1 0 9】

前記共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、前記活性が、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的 G D P 又は G T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-R a s 細胞内局在、H-R a s 翻訳後プロセッシング、及び H-R a s 翻訳後修飾から選択される、請求項 1 0 6 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質。

20

【請求項 1 1 0】

前記 H-R a s タンパク質が、G 1 2 D 変異を含有する、請求項 1 0 6 ～ 1 0 9 のいずれか一項に記載の共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質。

【請求項 1 1 1】

前記化合物が、アスパラギン酸残基 1 2 に共有結合している、請求項 1 1 0 に記載の共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質。

【請求項 1 1 2】

請求項 1 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した N-R a s タンパク質であって、前記化合物が、前記 N-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、N-R a s タンパク質。

30

【請求項 1 1 3】

前記化合物が、前記 N-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、請求項 1 1 2 に記載の共有結合的に修飾された N-R a s タンパク質。

【請求項 1 1 4】

前記化合物が、前記 N-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、請求項 1 1 2 に記載の共有結合的に修飾された N-R a s タンパク質。

【請求項 1 1 5】

前記共有結合的に修飾された H-R a s タンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、前記活性が、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的 G D P 又は G T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-R a s 細胞内局在、N-R a s 翻訳後プロセッシング、及び N-R a s 翻訳後修飾から選択される、請求項 1 1 2 ～ 1 1 4 のいずれか一項に記載の共有結合的に修飾された N-R a s タンパク質。

40

【請求項 1 1 6】

前記 H-R a s タンパク質が、G 1 2 D 変異を含有する、請求項 1 1 2 ～ 1 1 5 のいずれか一項に記載の共有結合的に修飾された N-R a s タンパク質。

【請求項 1 1 7】

50

前記化合物が、アスパラギン酸残基 12 に共有結合している、請求項 116 に記載の共有結合的に修飾された N-R a s タンパク質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、あらゆる目的のためにそれら全体が参照により本明細書に組み込まれる、2022年3月22日に提出された米国仮出願第63/322,528号、2022年2月23日に提出された米国仮出願第63/313,040号、及び2021年12月22日に提出された米国仮出願第63/292,910号の利益を主張する。

10

【0002】

電子配列表への参照

電子配列表の内容(048536-724001WO__Sequence__Listing__ST26.xml; サイズ: 75,428バイト; 作成日: 2022年12月14日)は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

ドライバがん遺伝子の機能を直接妨げる薬物は、がんの治療のための例外的な有効性及び治療域を提供する。最近承認されたK-R a sのG12C変異体の変異体選択的小分子システイン反応性共有結合阻害剤であるソトラシブは、当面の問題点を提供する。K R A Sは、ヒトがんにおいて最も頻繁に変異するがん原遺伝子であるが、G12C対立遺伝子を標的とすることが成功しているにもかかわらず、K R A Sの他のホットスポット変異体に対する標的療法については、記載されたことがない。R a sの発がん性変異は、ヒトがんにおける最も一般的な遺伝子変化のうちの1つであり、世界中で年間3百万人超の患者の推定疾患負担を有する。K R A S遺伝子において、コドン12におけるG G TからG A Tへのヌクレオチドトランジション(c. 35 G>A)は、K R A S G12Dを生じ、これは、R a s 駆動性がんのうちの約23%を占める最も頻繁なR a s 変異である。野生型K R A Sを温存しながらK R A S G12Dを選択的に標的とすることは、がん治療のための大きな治療域を可能にするので、多くの研究群によって追求される非常に望ましい治療目標である。とりわけ、当該技術分野におけるこれらの問題及びその他の問題に対する解決策が本明細書に開示される。

20

30

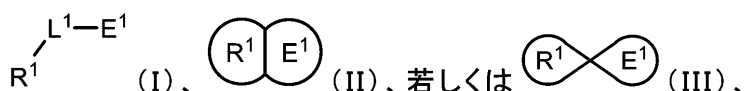
【発明の概要】

【0004】

一態様では、以下の式を有する化合物:

【0005】

【化1】



40

又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0006】

R¹は、スイッチII結合ポケット結合部分である。

【0007】

L¹は、結合又は二価リンカーである。

【0008】

E¹は、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基又はスイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。

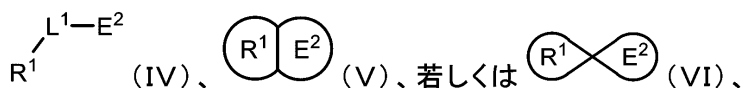
【0009】

50

一態様では、以下の式を有する化合物：

【0010】

【化2】



又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0011】

R^1 は、スイッチII結合ポケット結合部分である。

【0012】

L^1 は、結合又は二価リンカーである。

【0013】

E^2 は、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基又はスイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。

【0014】

一態様では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。

【0015】

一態様では、がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0016】

一態様では、K-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0017】

一態様では、H-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0018】

一態様では、N-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0019】

一態様では、K-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0020】

一態様では、H-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0021】

一態様では、N-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

【0022】

一態様では、細胞におけるK-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0023】

一態様では、細胞におけるH-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0024】

一態様では、細胞におけるN-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0025】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。

10

【0026】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Rasタンパク質であって、化合物が、H-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、H-Rasタンパク質が提供される。

【0027】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。

20

【0028】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。

【0029】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Rasタンパク質であって、化合物が、H-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、H-Rasタンパク質が提供される。

【0030】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1A】野生型K-Ras、K-Ras (G12S)、又はK-Ras (G12C)を発現するBa/F3細胞のイムノブロット。IL-3を培養培地から除去した10分後に、細胞を溶解させ分析した。データは、独立して生成したBa/F3形質導入体を使用する2つの実験の代表である。

【図1B】IL-3の非存在下でのBa/F3形質導入体の成長。データは、独立して生成したBa/F3形質導入体を使用する2つの実験の代表である。エラーバーは、標準偏差を表す。

40

【図1C】野生型K-Ras (丸)、K-Ras (G12S) (四角)、及びK-Ras (G12C) (三角)の内因性及びNF1媒介性単一ターンオーバーGTPase活性 (n=3)。エラーバーは、標準偏差を表す。

【図2A】β-ラクトン1'及び2'の構造。

【図2B】全タンパク質質量分析 (n=3) によって評価した、10 μMの1' (2つの各組における第1のバー) 又は2' (2つの各組の第2のバー) で処理した4 μMの組換えK-Ras (G12S)・GDP又は野生型K-Ras・GDPタンパク質の共有結合修飾。

【図2C】非修飾K-Ras (G12S)・GDP (黒色) 及びK-Ras (G12S)

50

・GDP・1'複合体(灰色)の示差走査蛍光定量法($n=3$)。

【図2D】蛍光-GDP類似体を使用してヌクレオチド交換を監視する生化学アッセイの説明図。

【図2E】マグネシウム(内因性)、Soss、又はEDTAの存在下での、野生型K-Ras(丸)、K-Ras(G12S)(四角)、又はK-Ras(G12S)・1'付加物(三角)のヌクレオチド交換($n=3$)。

【図2F】K-Ras(G12S)・GDP・1'複合体のX線共結晶構造。リガンド1'及びセリン12についての $2F_o - F_c$ マップを、灰色の網掛けで示す(1.0σ)。

【図2G】セリン12による1'中の β -ラク톤の求核開環のスキーム図。

【図3A】K-Ras(G12S)リガンド3'~5'の構造。

10

【図3B】全タンパク質質量分析によって評価した、23℃での、10 μ Mの化合物(ADA:丸;化合物3':四角;化合物4:上向き三角;化合物5':下向き三角)による組換えK-Ras(G12S)・GDPタンパク質の時間依存的共有結合修飾($n=3$ 、反復を、個々のデータ点としてプロットしている)。

【図3C】10 μ Mのアダグラシブ、3'、4'、又は5'で2時間処理したA549細胞のイムノプロット。データは、2つの独立した実験の代表である。

【図3D】様々な濃度の5'で2時間処理したA549細胞のイムノプロット。データは、2つの独立した実験の代表である。

【図3E】DMSO又は10 μ Mの5'で2時間処理したA549、A375、SW1990、及びH358細胞のイムノプロット。データは、2つの独立した実験の代表である。

20

【図3F】アダグラシブ又は5'で72時間処理した後のBa/F3親細胞(+10ng/mLのIL-3)(丸)及びBa/F3:K-Ras(G12S)細胞(IL-3なし)(四角)の相対成長。データは、3つの独立した実験の代表である。

【図4】K-Ras(G12S)・GDPと化合物1との間の反応についての K_i 及び k_{inact} の測定。

【図5】化合物1'は、GppNHp充填K-Ras(G12S)と反応しない。

【図6A】求電子性リガンドによって結合された、K-Ras(G12S)・GDP・化合物1'付加物の構造の、K-Ras(G12C)・GDPの報告された結晶構造との比較。K-Ras(G12S)・GDP・化合物1'付加物の結晶構造。

30

【図6B】求電子性リガンドによって結合された、K-Ras(G12S)・GDP・化合物1'付加物の構造の、K-Ras(G12C)・GDPの報告された結晶構造との比較。K-Ras(G12C)・GDP・アダグラシブ付加物(PDB:6USZ)の結晶構造。

【図6C】求電子性リガンドによって結合された、K-Ras(G12S)・GDP・化合物1'付加物の構造の、K-Ras(G12C)・GDPの報告された結晶構造との比較。スイッチIIポケット:化合物1'、アダグラシブ(PDB:6USZ)、ソトラシブ(PDB:6OIM)、ARS1620(PDB:5V9U)の共有結合リガンドの立体構造の重ね合わせ。

【図7】アダグラシブ又は5'で1時間処理した後の、Ba/F3親細胞(+10ng/mLのIL-3)(丸)及びBa/F3/K-Ras(G12S)細胞(IL-3なし)(四角)のホスホ-ERKレベル。

40

【図8】G12S-変異体細胞株のKRASエクソン2のサンガー配列決定。ゲノムDNA配列を、アンチセンス鎖として提示する。矢印は、c.34G>A変異を示す。A549及びKMS20は、ホモ接合型KRAS p.G12S変異を担持すると決定され、HKA-1及びLS123は、ヘテロ接合型KRAS p.G12S変異を担持すると決定された。配列:K-Ras GASGVGKS(配列番号4の残基10~17)又はGAGGVGKS(配列番号1の残基10~17)。gDNA(アンチセンス):ACTCTTGCCCTACGCCACTAGCTCCA(配列番号5)。

【図9】変異体特異的Ras(G12S)抗体の検証。組換えK-Ras野生型、K-R

50

as (G12S)、及びK-Ras (G12S)・1'付加物を検出するために、汎Ras (abcam108602) 及び変異体特異的Ras (G12S) (NewEast Bio26186) を使用した。

【図10】図1Aの切り取られていないイムノプロット画像。

【図11】図3Cの切り取られていないイムノプロット画像。

【図12】図3Dの切り取られていないイムノプロット画像。注：ゲルサイズ（12ウェル）の制限に起因して、試料（1～10及び11～14）を2つの別々のゲル上で泳動させ、単一の転写サンドイッチにおいて単一の膜上に転写した。転写中にゲルを完全にアラインメントさせることが技術的に困難であることに起因して、いくつかのバンドは、2つのゲル間で垂直方向にオフセットさせている。

【図13】12位又は等価な位置（すなわち、12位に対応する）にセリンを含有するGTPaseの例：ヒトKRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVV GASGVGKSALT IQLIQNH FVDEYDPTIED SYRKQVVIDGE TCLLDILD TAGQEEYSA（配列番号4の残基1～66）、ヒトERas (UniProt Q7Z444)：MELPTKPGT FDLGLATWSPSFQGET HRAQARRRDVGRQLPEYKAVVVGASGVGKSALT IQLNHQC FVEDHDPTIQDSYWKE LTLD SGDCILNVLD TAGQA IHRA（配列番号6）、ヒトRASD1 (UniProt Q9Y272)：MKLAAMIKK MCPSDSELSIPAKNCYRMVILGSSKVGKTAIVSRFLTGRF EDAYTPTIED FHRKFYSIRGEVYQLDILD TSGNHFPFPA（配列番号7）、ヒトRhes (UniProt Q96D21)：MMKTLSSGNCT LSVPAKNSYRMVVLGASRVGKSSIVSRFLNGRFEDQYTPT IEDFHRK VYNIRGDMYQLDILD TSGNHFPFPA（配列番号8）、ヒトRASL11B (UniProt Q9BPW5)：MRLIQNMCTIAEYPA PGNA AASDC CVGAAGRRLVKIAVVGASGVGKTALVVRFLT KRFIGDYERNAGNLYTRQVQIEGETLALQVQDTPGIQVHE NSL（配列番号9）、ヒトREM2 (UniProt Q8IYK8)：GAPRRR GSMPVPYKHQLRRAQAVDELDWPPQASSSGSSD SLGSGEA APAQKDGIFKVMLVGESGVGKSTLAGTFGG LQGDSAHEPE NPEDTYERRIMVDKEEVTLVVYDIWEQGD（配列番号10）。部分的な配列アラインメントのみを示す。K-Ras 配列 (RASK__HUMAN) は、G12S 変異体として示す。

【図14】12位又は等価な位置（すなわち、12位に対応する）にセリンを含有するGTPaseの例：ヒトKRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVV GASGVGKSALT IQLIQNH FVDEYDPTIED SYRKQVVIDGE TCLLDILD TAGQEEYSA MRDQYMRTGEGFLCVFAINN TKSFEDIHHYREQ（配列番号4の残基1～99）、ヒトRHOH (UniProt Q15669)：MLSSI KCVLVGDSAVGKTSLLVRFTSETFP EAYKPTVYENTGVDFVMDGIQISLGLWD TAGNDAFRSIRPLS YQQADVVL MCYSVANHNSFLNLKNKWIGE（配列番号11）、ヒトRND3 (UniProt P61587)：MKERRASQKLSSKSIMDPN QNVKCKIVVVGDSQCGKTALLHVFAKDCFPENYVPTV FENY TASFEIDTQRIELSLWD TSGSPYYDNVRPLSYPDSDA VLICFDISRPE TLDSVLKKWKGE（配列番号12）。部分的な配列アラインメントのみを示す。K-Ras 配列 (RASK__HUMAN) は、G12S 変異体として示す。

【図15】12位又は等価な位置（すなわち、12位に対応する）にセリンを含有するGTPaseの例：ヒトKRas (UniProt P01116)：MTEYKLVVV GASGVGKSALT IQLIQNH FVDEYDPTIED SYRKQVVIDGE TCLLDILD TAGQEEYSA MRDQYMRTGEGFLCVFAINN TKSS

F E D I H H Y R E Q I K R V K D S E D V P M (配列番号4の残基1~111)、ヒト R A B 1 A (Un i P r o t P 6 2 8 2 0) : M S S M N P E Y D Y L F K L L L I G D S G V G K S C L L L R F A D D T Y T E S Y I S T I G V D F K I R T I E L D G K T I K L Q I W D T A G Q E R F R T I T S S Y Y R G A H G I I V V Y D V T D Q E S F N N V K Q W L Q E I D R Y A S E N V N K (配列番号13)、ヒト R A B 1 B (Un i P r o t Q 9 H 0 U 4) : M N P E Y D Y L F K L L L I G D S G V G K S C L L L R F A D D T Y T E S Y I S T I G V D F K I R T I E L D G K T I K L Q I W D T A G Q E R F R T I T S S Y Y R G A H G I I V V Y D V T D Q E S Y A N V K Q W L Q E I D R Y A S E N V N K (配列番号14)、ヒト R A B 2 A (Un i P r o t P 6 1 0 1 9) : M A Y A Y L F K Y I I I G D T G V G K S C L L L Q F T D K R F Q P V H D L T I G V E F G A R M I T I D G K Q I K L Q I W D T A G Q E S F R S I T R S Y Y R G A A G A L L V Y D I T R R D T F N H L T T W L E D A R Q H S N S N M V I (配列番号15)、ヒト R A B 2 B (Un i P r o t Q 8 W U D 1) : M T Y A Y L F K Y I I I G D T G V G K S C L L L Q F T D K R F Q P V H D L T I G V E F G A R M V N I D G K Q I K L Q I W D T A G Q E S F R S I T R S Y Y R G A A G A L L V Y D I T R R E T F N H L T S W L E D A R Q H S S S N M V I (配列番号16)。部分的な配列アラインメントのみを示す。K-Ras 配列 (R A S K _ H U M A N) は、G 1 2 S 変異体として示す。

10

【図16】12位又は等価な位置(すなわち、12位に対応する)にセリンを含有する G T P a s e の例: ヒト K R a s (Un i P r o t P 0 1 1 1 6) : M T E Y K L V V V G A S G V G K S A L T I Q L I Q N H F V D E Y D P T I E D S Y R K Q V V I D G E T C L L D I L D T A G Q E E Y S A M R D Q Y M R T G E G F L C V F A I N N T K S F E D I H H Y R E Q I K R V K D S E D V P (配列番号4の残基1~110)、ヒト G N A Z (Un i P r o t P 1 9 0 8 6) : M G C R Q S S E E K E A A R R S R R I D R H L R S E S Q R Q R R E I K L L L L G T S N S G K S T I V K Q M K I I H S G G F N L E A C K E Y K P L I I Y N A I D S L T R I I R A L A A L R I D F H N P D R A Y D A V Q L F A L T G P A E S K G E I T P E L L G V M R R L W A D P G A Q A C F S R S S E Y H L E D N A A Y Y L N D L E R I A A A D Y I P (配列番号17)。部分的な配列アラインメントのみを示す。K-Ras 配列 (R A S K _ H U M A N) は、G 1 2 S 変異体として示す。

20

30

【図17】12位又は等価な位置(すなわち、12位に対応する)にセリンを含有する G T P a s e の例: ヒト K R a s (Un i P r o t P 0 1 1 1 6) : M T E Y K L V V V G A S G V G K S A L T I Q L I Q N H F V D E Y D P T I E D S Y R K Q V V I D G E T C L L D I L D T A G Q E E Y S A M R D Q Y M R T G E G F L C V F A I N N T K S F E D I H H Y R E Q I K R V K D S E D V P M V L V G N K C D L P S R T V D T K Q A Q D L A R S Y G I P F I E T S A K T R Q R (配列番号4)、ヒト L R R K 2 (Un i P r o t Q 5 S 0 0 7) : F L Q Q R L K K A V P Y N R M K L M I V G N T G S G K T T L L Q Q L M K T K K S D L G M Q S A T V G I D V K D W P I Q I R D K R K R D L V L N W D F A G R E E F Y S T H P H F M T Q R A L Y L A V Y D L S K G Q A E V D A M K P W L F N I K A R A S S S P V I L V G T H L D V S D E K Q R K A C M S K I T K E L L N K R G F P A I R D Y H F V N A T (配列番号18)。部分的な配列アラインメントのみを示す。K-Ras 配列 (R A S K _ H U M A N) は、G 1 2 S 変異体として示す。

40

【図18A】β-プロピオラク톤は、K-Ras (G 1 2 D) 中の変異体アスパラギン酸を共有結合的に修飾する。アスパラギン酸残基とβ-プロピオラク톤との間の反応を示す概略図。

【図18B】β-プロピオラク톤は、K-Ras (G 1 2 D) 中の変異体アスパラギン酸を共有結合的に修飾する。β-プロピオラク톤修飾K-Ras (G 1 2 D) ペプチドのMS/MSスペクトル。配列: L V V V G A D G V G K (配列番号19)。

【図18C】β-プロピオラク톤は、K-Ras (G 1 2 D) 中の変異体アスパラギン

50

酸を共有結合的に修飾する。異なる処理条件下での図 18 B に示される修飾ペプチドの強度。

【図 19 A】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。β-ラクトン化合物 1 の化学構造。

【図 19 B】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。10 μM の化合物 1 による組換え K-Ras タンパク質の、23 °C での共有結合修飾。

【図 19 C】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。10 μM の化合物 1 による、23 °C での K-Ras (G12D)・GDP 及び K-Ras (G12D)・GppNHp の時間依存的共有結合修飾。

【図 19 D】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。化合物 1 との、K-Ras (G12D)・GDP、K-Ras (G12D)・GppNHp、及びそれらの共有結合付加物についての示差走査蛍光定量法。

【図 19 E】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。バイオレイヤー干渉法によって測定した、固定化 K-Ras (G12D)・GppNHp 及び K-Ras (G12D)・GppNHp・1 への GST-Raf1-RBD の結合。

【図 19 F】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。(RS)-1 処理あり又はなしの K-Ras (G12D) の無傷のタンパク質質量スペクトル。

【図 19 G】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。(RS)-1 による K-Ras (G12D) の共有結合修飾の速度。

【図 19 H】化合物 1 は、K-Ras (G12D) の選択的共有結合リガンドである。化合物 (RS)-1 は、Ras-RafRBD 結合を破壊した。

【図 20 A】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。K-Ras (G12D)・GDP と化合物 1 との間の共有結合付加物の結晶構造。

【図 20 B】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。2.0 σ で輪郭を描いた、リガンド及び Asp12 の Fo-Fc オミットマップ (omit map)。

【図 20 C】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。β-ラクトン環の開環後にリガンドと Asp12 との間に形成された付加物の化学構造。

【図 20 D】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。観察された付加物の立体化学をもたらす、2 つの可能な反応経路。

【図 20 E】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。エナンチオ純粋な (S)-2 及び (R)-2 の化学構造。

【図 20 F】化合物 1 と K-Ras (G12D) との間の反応は、立体選択的である。10 μM の (S)-2 又は 10 μM の (R)-2 による、K-Ras (G12D)・GDP の時間依存的共有結合修飾。

【図 21 A】14-049 と称される化合物 1 は、KRAS G12D 変異体細胞における p-ERK シグナル伝達を阻害する。IL-3 の存在下又は非存在下での化合物 1 による BaF3 / K-Ras (G12D) 細胞の成長阻害。

【図 21 B】14-049 と称される化合物 1 は、KRAS G12D 変異体細胞における p-ERK シグナル伝達を阻害する。化合物 1 は、KRAS G12D がん細胞株の成長を阻害した。

【図 21 C】14-049 と称される化合物 1 は、KRAS G12D 変異体細胞における p-ERK シグナル伝達を阻害する。化合物 1 による K-Ras (G12D) 細胞株の成長阻害。

【図 22 A】共有結合付加物形成は、GDP 及び GTP 状態の両方において K-Ras (G12D) を安定化する。K-Ras (G12D)・GDP、K-Ras (G12D)・GppNHp、及びそれらの化合物 14-005 との共有結合付加物についての示差走査蛍光定量法。β-ラクトン 14-005 安定化 K-Ras (G12D)・GDP。

【図 22 B】共有結合付加物形成は、GDP 及び GTP 状態の両方において K-Ras (

G12D)を安定化する。K-Ras (G12D)・GDP、K-Ras (G12D)・GppNHp、及びそれらの化合物14-005との共有結合付加物についての示差走査蛍光定量法。β-ラクトン14-005安定化K-Ras (G12D)・GppNHp。

【図23】β-ラクトンは、K-Ras (G12D)を共有結合的に修飾する。10μMの14-005、14-036、及び14-049による、23℃でのK-Ras (G12D)・GDP及びK-Ras (G12D)・GppNHpの時間依存的共有結合修飾。

【図24】14-049とも称される化合物1は、K-Ras (G12D)変異体細胞の増殖を阻害する。14-005、14-036、及び14-049によるAsPC-1及びSW1990細胞の成長阻害。

【図25】化合物1によるK-RasとRaf1-RBDとの間の相互作用の阻害。

【図26A】置換β-ラクトンの化学構造。

【図26B】K-Ras (G12D)・GDPの時間依存的共有結合修飾。

【図26C】23℃でのPBS7.4中の置換β-ラクトンの安定性。

【図26D】置換β-ラクトンによるBaF3/K-Ras (G12D)細胞の成長阻害。

【図26E】化合物4の2つのエナンチオマーの化学構造。

【図26F】K-Ras (G12D)・GDPの時間依存的共有結合修飾。

【図26G】化合物4の各エナンチオマーによるBaF3/K-Ras (G12D)細胞の成長阻害。

【図26H】SW1990細胞におけるK-Ras (G12D)シグナル伝達の阻害。

【図27】12位又は等価な位置（すなわち、12位に対応する）にアスパラギン酸を含有するGTPaseの例：ARF1（例えば、UniProt P84077）：MGNIFANLFGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKCLKLG（配列番号20）、ARF3（例えば、UniProt P61204）：MGNIFGNLLKSLIGKKEMRILMVGLDAAGKTTILYKCLKLG（配列番号21）、ARF4（例えば、UniProt P18085）：MGLTISSSLFSRLFGKKQMRLIMVGLDAAGKTTILYKCLKLG（配列番号22）、ARF5（例えば、UniProt P84085）：MGLTVSALFSRIFGKKQMRLIMVGLDAAGKTTILYKCLKLG（配列番号23）、ARF6（例えば、UniProt P62330）：MGKVLISKIFGNKEMRILMLGLDAAGKTTILYKCLKLG（配列番号24）、TRIM23（例えば、UniProt P36406）：MAFTKDNRVHIGPKMEIRVVTLGLDGAGKTTILFKLKQD（配列番号25）、ARL1（例えば、UniProt P40616）：MGFFSSIFSSLFGTREMRILILGLDGAGKTTILYRLQVG（配列番号26）、ARL2（例えば、UniProt P36404）：MGLLTILKKMKQKERELRLLMLGLDNAGKTTILKK（配列番号27）、ARL3（例えば、UniProt P36405）：MGLLSILRKCLKSAPDQEVRIILLGLDNAGKTTLLKQ（配列番号28）、ARL4A（例えば、UniProt P40617）：MGDQTSILSNLPSFQS FHI VILGLDCAGKTTVLYRLQFN（配列番号29）、ARL4B：MGDQTSILSSSLPSFQS FHI VMLGLDCAGKTTVLYRLQFN（配列番号30）、ARL5：MGILFTRIWRLFNHQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFSMN（配列番号31）、ARL6（例えば、UniProt Q9H0F7）：MGLLDRLSVLLGLKKKEVHVLCLGLDNSGKTTIINKCLKPSN（配列番号32）、ARL7：MGNISSNISAFQSLHIVMLGLDSAGKTTVLYRLKFN（配列番号33）、ARL8：MGLIFAKLWSLFCNQEHKVIIVGLDNAGKTTILYQFLMN（配列番号34）、ARL9（例えば、UniProt Q6T311）：MRWKALSHPAWPEEKNKQILVLGLDGAGKTSVLHSLASN（配列番号35）、ARL12：MGQLIAKLMSIFGNQEH TVIIVGLDNEGKTTILYRFLT N（配列番号36）、ARF4L：MG

10

20

30

40

50

MAPTASSFLPHFQALHVVVIGLDSAGKTSLLYRLKFK (配列番号37)、ARL11 (例えば、UniProt Q969Q4):MGSVNSRGHKA EAQVMMGLDSAGKTTLLYKLGKH (配列番号38)、ARF7:MGSLGSKNPQTKQAQVLLGLDSAGKSTLLYKLLKLA (配列番号39)、339231 (例えば、UniProt QPN6):MCLLLGATGVGKTTLLVKRLQEV (配列番号40)、DKFZp761:MFC CGWFKRWREPVRKVTLLMVGLDNAGKTATAKGIQGE (配列番号41)、ARFRP1 (例えば、UniProt Q13795):MYTLLSGLYKYMFQKDEYCIILILGLDNAGKTTTFLEQSKTRF (配列番号42)、ARFRP2 (例えば、UniProt Q9NXU5):MSRALCCKGPPPARPEYDLVCI GLTGS GKTSLLSKLCSE (配列番号43)、ARL10A (例えば、UniProt Q8N8L6):MADEEDEEPAL EEELEQREVLVLGLDGAGKSTFLRVLSGKP (配列番号44)、ARL10B (例えば、UniProt Q96BM9):MIKLLDWFKA LFWKEEMELTLVGLQYSGKTTTFVNVIASGQ (配列番号45)、ARL10C:MLRLLDWFRSLFWKEEMELTLVGLQYSGKTTTFVNVIASGQ (配列番号46)、344988:MSFSSVPQFLGLNKKS GKL L FVGLNNTDKTILLHMIKDD (配列番号47)、SARA1 (例えば、UniProt Q6FID4):MSFSSVLQFLGLYKKSGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD (配列番号48)、SARA2:MSFSSVLQFLGLYKKTGKLVFLGLDNAGKTTLLHMLKDD (配列番号49)。部分的な配列アラインメントのみを示す。

【図28A】(2R, 3S) - 4、(2R, 3S) - 5、及び(2R, 3S) - 6の化学構造。

【図28B】GTP状態反応性β-ラクトンK-Ras (G12D)阻害剤。イソプロピル置換β-ラクトンによるK-Ras (G12D)標識化の擬一次速度。

【図28C】ウェスタンブロットの時間経過は、観察された組換えK-Ras (G12D)標識化速度と一致する。

【図29A】化合物(R) - 7の化学構造。

【図29B】(R) - 7を用いた組換えK-Ras (G12D)の標識化速度。

【図29C】(R) - 7を用いた組換えK-Ras (G12D)の二次速度。

【図29D】化合物(R) - 7は、両方のヌクレオチド状態において、組換えK-Ras (G12D)を選択的に修飾した。

【図29E】化合物(R) - 7は、細胞K-Ras (G12D)を選択的に修飾し、シグナル伝達経路を阻害した。

【図29F】化合物(R) - 7は、K-Ras (G12D)のオンターゲット阻害を介してBa/F3 KRAS G12D細胞株成長を強力に阻害した。

【図29G】化合物(R) - 7は、K-Ras (G12D)変異を有するがん細胞株の成長を選択的に阻害した。

【図29H】化合物(R) - 7誘導性アポトーシス間の差は、K-Ras (G12D)細胞株と非K-Ras (G12D)細胞株との間で顕著であった。

【図30】化合物6は、マイクロモル以下の濃度で細胞においてK-Ras (G12D)を完全に標識する。

【図31】化合物6についての細胞におけるK-Ras (G12D)の選択的共有結合的係合。

【図32A】完全な細胞内共有結合標識化は、40nM程度の低い化合物6を繰り返し投与することによって達成することができる。(2R, 3S) - 6誘導性細胞内K-Ras (G12D)標識化及び下流シグナル伝達経路阻害の時間経過。

【図32B】完全な細胞内共有結合標識化は、40nM程度の低い化合物6を繰り返し投与することによって達成することができる。培地交換は、40nMでの(2R, 3S) -

6 による内因性 K-Ras (G12D) の完全な標識化を可能にした。

【図 33A】 BaF3 / K-Ras (G12D) 細胞において評価したオンターゲット成長阻害。(2R, 3S) - 5 による Ba / F3 KRAS G12D 細胞の成長阻害。

【図 33B】 BaF3 / K-Ras (G12D) 細胞において評価したオンターゲット成長阻害。(2R, 3S) - 6 による Ba / F3 KRAS G12D 細胞の成長阻害。

【図 33C】 BaF3 / K-Ras (G12D) 細胞において評価したオンターゲット成長阻害。(RS) - 7 による Ba / F3 KRAS G12D 細胞の成長阻害。

【図 34】 β -ラクトン K-Ras (G12D) 反応基 (warhead) の立体特異的合成。

【図 35】 化合物 7 の合成方法の一例。

10

【発明を実施するための形態】

【0032】

I. 定義

本明細書で使用される略語は、化学的分野内及び生物学的分野内の、それらの従来の意味を有する。本明細書に記載の化学構造及び式は、化学的分野に既知の化学原子価の標準規則に従って構築される。

【0033】

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

20

【0034】

「アルキル」という用語は、単独で、又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、直鎖状（すなわち、非分岐状）若しくは分岐状の炭素鎖（若しくは炭素）、又はそれらの組み合わせを意味し、これは、完全飽和、一価不飽和、又は多価不飽和であってもよく、一価、二価、及び多価ラジカルを含んでもよい。アルキルは、指定された数の炭素を含んでもよい（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1～10 個の炭素を意味する）。実施形態では、アルキルは、完全に飽和している。実施形態では、アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）は、完全に飽和している。実施形態では、アルキルは、一価不飽和である。実施形態では、アルキルは、多価不飽和である。アルキルは非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、メチルなどの基、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの相同体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つ以上の二重結合又は三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、並びに高級相同体及び異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、酸素リンカー（ $-O-$ ）を介して分子の残りに結合したアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であり得る。実施形態では、アルキル部分は、アルケニル部分（例えば、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、又は $C_2 \sim C_4$ アルケニル）であり得る。アルキル部分は、アルキニル部分であり得る。実施形態では、アルキル部分は、アルキニル部分（例えば、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、又は $C_2 \sim C_4$ アルキニル）であり得る。アルケニルは、1つ以上の二重結合を含む。アルキニルは、1つ以上の三重結合を含む。

30

40

【0035】

「アルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、アルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ によって例示される。典型的には、アルキル（又はアルキレン）基は、1～24 個の炭素原子を有し、10 個以下の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」又は「低級アルキレン」は、概して 8 個以下の炭素原子を有する短

50

鎖のアルキル基又はアルキレン基である。「アルケニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、アルケンに由来する二価のラジカルを意味する。「アルキニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、アルキンに由来する二価のラジカルを意味する。実施形態では、アルキレンは、完全に飽和している。実施形態では、アルキレンは、一価不飽和である。実施形態では、アルキレンは、多価不飽和である。アルケニレンは、1つ以上の二重結合を含む。アルキニレンは、1つ以上の三重結合を含む。

【0036】

「ヘテロアルキル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、少なくとも1個の炭素原子及び少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、N、P、Si、及びS）を含む安定した直鎖若しくは分岐鎖、又はそれらの組み合わせを意味し、窒素原子及び硫黄原子は、任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化され得る。ヘテロ原子（例えば、N、S、Si、又はP）は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置又はアルキル基が分子の残りに結合している位置に配置されていてもよい。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、及び $-\text{CN}$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などの最大2個又は3個のヘテロ原子が連続し得る。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、2個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、3個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、4個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、5個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。ヘテロアルキル部分は、最大8個の任意に異なるヘテロ原子（例えば、O、N、S、Si、又はP）を含み得る。「ヘテロアルケニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、任意に、1つ以上の二重結合に加えて、1つ超の二重結合及び／又は1つ以上の三重結合を含み得る。「ヘテロアルキニル」という用語は、単独で、又は別の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、少なくとも1つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、任意に、1つ以上の三重結合に加えて、1つ超の三重結合及び／又は1つ以上の二重結合を含み得る。実施形態では、ヘテロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロアルキルは、多価不飽和である。

【0037】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、ヘテロアルキルに由来する二価のラジカルを意味し、限定はされないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及び $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ によって例示される。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖の末端のいずれか、又は両方を占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なお更に、アルキレン及びヘテロアルキレン連結基の場合、連結基の配向は、連結基の式が書かれた方向によって暗示されない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ は、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ 及び $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を表す。上記のように、本明細書で使用されるヘテロアルキル基は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、及び／又は $-\text{SR}'\text{R}''$ などの、ヘテロ原子を介して分子の残りに結合している基を含む。「ヘテロアルキル」が列挙された後に特定のヘテロアルキル基、例えば、 $-\text{NR}'\text{R}''$ などが列挙される場合、ヘテロアルキ

10

20

30

40

50

ル及び「NR' R」 という用語が冗長でも相互排他的でもないことが理解されよう。むしろ、特定のヘテロアルキル基が明確化のために列挙される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、本明細書では、「NR' R」などの特定のヘテロアルキル基を除外するものとして解釈されるべきではない。「ヘテロアルケニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、ヘテロアルケンに由来する二価ラジカルを意味する。「ヘテロアルキニレン」という用語は、それ自体で又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、ヘテロアルキンに由来する二価ラジカルを意味する。実施形態では、ヘテロアルキレンは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロアルキレンは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロアルキレンは、多価不飽和である。ヘテロアルケニレンは、1つ以上の二重結合を含む。ヘテロアルキニレンは、1つ以上の三重結合を含む。

10

【0038】

「シクロアルキル」及び「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体で又は他の用語と組み合わせて、別途明記されない限り、それぞれ「アルキル」及び「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合している位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7-イルである。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、2-ピロリジニルである。「シクロアルキレン」及び「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、又は別の置換体の一部として、それぞれ、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルに由来する二価のラジカルを意味する。実施形態では、シクロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、シクロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、シクロアルキルは、多価不飽和である。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、完全に飽和している。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、一価不飽和である。実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、多価不飽和である。

20

30

【0039】

実施形態では、「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式又は多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、3～8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であり、そのような基は、飽和又は不飽和であり得るが、芳香族ではない。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和している。二環式又は多環式シクロアルキル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも1つは、シクロアルキル環であり、複数の環は、複数の環のシクロアルキル環内に含有された任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。

40

【0040】

実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。「シクロアルケニル」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式又は多環式シクロアルケニル環系である。二環式又は多環式シクロアルケニル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合された環のうちの少なくとも1つは、シクロアルケニル環であり、複数の環は、複数の環のシクロアルケニル環内に含有された任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。

【0041】

実施形態では、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は多環式ヘテロシクロアルキル環系を意味する。実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、完全

50

に飽和している。実施形態では、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、5～6員、又は5～8員）基は、完全に飽和している。二環式又は多環式ヘテロシクロアルキル環系は、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも1つは、ヘテロシクロアルキル環であり、複数の環は、複数の環のヘテロシクロアルキル環内に含有された任意の原子を介して親分子部分に結合している。

【0042】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独で、又は別の置換体の一部として、別途明記されない限り、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ(C₁～C₄)アルキル」という用語としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

「アシル」という用語は、別途明記されない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0044】

「アリール」という用語は、別途明記されない限り、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換体を意味し、これらは、単一の環、又は一緒に縮合している（すなわち縮合環アリール）若しくは共有結合している多環（好ましくは1～3環）であり得る。縮合環アリールは、一緒に縮合された複数の環を指し、縮合環のうちの少なくとも1つは、アリール環であり、複数の環は、複数の環のアリール環内に含有された任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、又はSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を含有するアリール基（又は環）を指し、窒素原子及び硫黄原子は任意に酸化され、窒素原子は任意に四級化される。したがって、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基を含む（すなわち、一緒に縮合された複数の環であり、縮合環のうちの少なくとも1つは、ヘテロ芳香族環であり、複数の環は、複数の環のヘテロ芳香族環内に含有された任意の原子を介して親分子部分に結合している）。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。また、6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、一緒に縮合している2つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残りに結合することができる。アリール基及びヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、キノリル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンゾイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、及び6-キノリルが挙げられる。上記のアリール環系及

10

20

30

40

50

びヘテロアリール環系の各々に対する置換体は、以下に記載の許容される置換体の群から選択される。「アリーレン」及び「ヘテロアリーレン」は、単独で、又は別の置換体の一部として、それぞれ、アリール及びヘテロアリールに由来する二価のラジカルを意味する。ヘテロアリール基置換体は、環ヘテロ原子窒素に－O－結合していてもよい。

【0045】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子を介して結合している2つ以上の環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なってもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換体を有してもよい。スピロ環式環内の個々の環の可能な置換体は、スピロ環式環の一部ではない場合、同じ環の可能な置換体（例えば、シクロアルキル環又はヘテロシクロアルキル環の置換体）である。スピロ環式環は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環式環基内の個々の環は、1種類の全ての環（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環が同じ又は異なる置換ヘテロシクロアルキレンであってもよい）を含む、直前のリストのうちのいずれかであってもよい。スピロ環式環系について言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよい、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換体が、任意に異なってもよいことを意味する。

10

20

【0046】

記号

【0047】

【化3】

「」

は、分子又は化学式の残りへの化学部分の結合点を示す。

【0048】

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

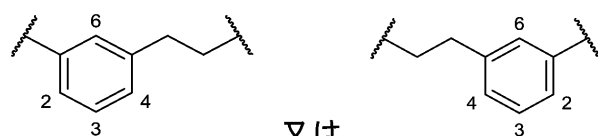
30

【0049】

アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも称される）に共有結合しているアリーレン部分としての「アルキルアリーレン」という用語。実施形態では、アルキルアリーレン基は、式：

【0050】

【化4】



40

を有する。

【0051】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分又はアリーレンリンカーにおいて（例えば、炭素2、3、4、又は6において）、ハロゲン、オキソ、－N₃、－CF₃、－CCl₃、－CBr₃、－CI₃、－CN、－CHO、－OH、－NH₂、－COOH、－CONH₂、－NO₂、－SH、－SO₂CH₃、－SO₃H、－OSO₃H、－SO₂NH₂、－NHNH₂、－ONH₂、－NHC(O)NHNH₂、置換若しくは非置換C₁～C₅アルキル、又は置換若しくは非置換2～5員ヘテロアルキル）で（例えば、置換基で）置換されていてもよい。実施形態では、アルキルアリーレンは、非置換である。

50

【0052】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、及び「ヘテロアリール」）の各々は、示されるラジカルの置換形態及び非置換形態の両方を含む。各種類のラジカルの好ましい置換体が以下に提供される。

【0053】

アルキルラジカル及びヘテロアルキルラジカル（多くの場合、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルケニルと称される基を含む）の置換体は、ゼロから $(2m' + 1)$ （式中、 m' はそのようなラジカル内の炭素原子の総数である 10）までの範囲の数で、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'_2R''C(O)CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-R''C(O)_2R'$ 、 $-NRC(NR'R''R''') = NR''''$ 、 $-NRC(NR'R'') = NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSOR'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR''''R'''''$ 、 $-CN$ 、 $-NOR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択されるが、これらに限定されない、様々な基のうちの1個以上であり得る。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は、各々好ましくは独立して、水素、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール（例えば、1～3個のハロゲンで置換されたアリール）、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキル、アルコキシ、若しくはチオアルコキシ基、又はアリールアルキル基を指す。本明細書に記載の化合物が、1つ超の R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は、これらの基が1つ超存在するとき、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基として独立して選択される。 R' 及び R'' が同じ窒素原子に結合している場合、それらは、窒素原子と組み合わせられて、4、5、6、又は7員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ としては、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換体についての上記の考察から、当業者であれば、「アルキル」という用語が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）及びアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの水素基以外の基に結合している炭素原子を含む基を含むよう意図されていることを理解するであろう。

【0054】

アルキルラジカルについて記載した置換体と同様に、アリール及びヘテロアリール基のための置換体は変化し、例えば、芳香環系上の0から開放原子価の総数までの範囲の数で、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)NR'-C(NR'R''R''') = NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'') = NR''''$ 、 $-S(O)R'_2R''S$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSOR'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C_4(O)NR''NR''''R'''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、及びフルオロ($C_1 \sim C_4$)アルキル、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'OR''$ から選択され、式中、 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' は、好ましくは独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。本明細書に記載の化合物が、1つ超の R 基を含む場合、例えば、 R 基の各々は、これらの基が1つ超存在するとき、各 R' 、 R'' 、 R''' 、及び R'''' 基として独立して選択される。

【0055】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、又はヘテロアリーレン）の置換体は、環の特定の原子上ではなく、環上の置換体（一般的に浮遊置換体と称される）として示されてもよい。そのような場合、置換体は、（化学原子価の規則に従って）環原子のうちのいずれかに結合してもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、縮合環又はスピロ環式環の1員と結合しているものとして示される置換体（単環上の浮遊置換基）は、縮合環又はスピロ環式環のうちのいずれか上の置換基（多環上の浮遊置換体）であってもよい。置換体が特定の原子ではなく環に結合しており（浮遊置換体）、置換体の下付き文字が1より大きい整数である場合、複数の置換体は、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上にあってもよく、各置換体は任意に異なってもよい。分子の残りへの環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮遊置換基）、結合点は、その環の任意の原子であってもよく、縮合環又はスピロ環式環の場合、化学原子価の規則に従って、縮合環又はスピロ環式環のうちのいずれかの任意の原子であり得る。環、縮合環、又はスピロ環式環が1つ以上の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環、又はスピロ環式環がもう1つの浮遊置換体（分子の残りへの結合点を含むが、これに限定されない）とともに示される場合、浮遊置換体は、ヘテロ原子に結合してもよい。環ヘテロ原子が浮遊置換体を有する構造又は式において、1つ以上の水素に結合していることが示される場合（例えば、環原子への2つの結合及び水素への第3の結合を有する環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置換体に結合しているとき、置換体は、化学原子価の規則に従って、水素を置き換えると理解されよう。

10

20

【0056】

2つ以上の置換体が、任意に連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基を形成し得る。そのようないわゆる環形成置換体は、必ずとは言えないが典型的には、環式基礎構造に結合した形で認められる。一実施形態では、環形成置換体は、基礎構造の隣接する成員に結合している。例えば、環式基礎構造の隣接する成員に結合している2つの環形成置換体は、縮合環構造を形成する。別の実施形態では、環形成置換体は、基礎構造の単一の成員に結合している。例えば、環式基礎構造の単一の成員に結合している2つの環形成置換体は、スピロ環式構造を創出する。更に別の実施形態では、環形成置換体は、基礎構造の隣接していない成員に結合している。

【0057】

アリール又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換体のうちの2つは、任意に、式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ の環を形成し得、式中、T及びUは、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、又は単結合であり、qは、0～3の整数である。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換体のうちの2つは、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ （式中、A及びBが独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、又は単結合であり、rが、1～4の整数である）の置換体で任意に置き換えられ得る。そのように形成された新たな環の単結合のうちの1つは、二重結合で任意に置き換えられ得る。代替的に、アリール環又はヘテロアリール環の隣接する原子上の置換体のうちの2つは、任意に、式 $-(CRR')_s-X'-(C''R''R'd)-$ の置換体で置き換えられてもよく、式中、s及びdは、独立して、0～3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-S(O)_2NR'-$ である。置換体R、R'、R''、及びR''', は、好ましくは、独立して、水素、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、及び置換若しくは非置換ヘテロアリールから選択される。

30

40

50

【0058】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、セレン(Se)、及びケイ素(Si)を含むことを意味する。実施形態では、「ヘテロ原子」又は「環ヘテロ原子」は、酸素(O

)、窒素 (N)、硫黄 (S)、リン (P)、及びケイ素 (Si) を含むことを意味する。
【0059】

本明細書で使用される「置換基」は、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NH$ 10
 SO_2H 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）、及び

(B) アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ 20
アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）であって、以下から選択される少なくとも1個の置換体で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NH$ 30
 SO_2H 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール）、及び

(ii) アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ 40
アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル）、シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5 50

～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)であって、以下から選択される少なくとも1個の置換体で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール:

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)、及び

(b) アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)であって、以下から選択される少なくとも1個の置換体で置換されている、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール: オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、又は2～4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、又は5～6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 C_{10} アリール、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、又は5～6員ヘテロアリール)。

【0060】

本明細書で使用される「サイズ限定置換体」又は「サイズ限定置換基」は、「置換基」について上述した全ての置換体から選択される基を意味し、各置換若しくは非置換アルキ

ルは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 $2 \sim 20$ 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールである。

【0061】

「低級置換体」又は「低級置換基」は、本明細書で使用される場合、「置換基」について上述される全ての置換体から選択される基を意味し、各置換又は非置換アルキルは、置換又は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換又は非置換ヘテロアルキルは、置換又は非置換 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキルであり、各置換又は非置換シクロアルキルは、置換又は非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキルは、置換又は非置換 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換又は非置換アリールは、置換又は非置換フェニルであり、各置換又は非置換ヘテロアリールは、置換又は非置換 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリールである。

【0062】

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

【0063】

本明細書の化合物の他の実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり得、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 $2 \sim 20$ 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、かつ／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールである。本明細書の化合物のいくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキレンは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキレンは、置換若しくは非置換 $2 \sim 20$ 員ヘテロアルキレンであり、各置換若しくは非置換シクロアルキレンは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換若しくは非置換 $3 \sim 8$ 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換若しくは非置換アリーレンは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンであり、かつ／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリーレンは、置換若しくは非置換 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリーレンである。

【0064】

いくつかの実施形態では、各置換若しくは非置換アルキルは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロアルキルは、置換若しくは非置換 $2 \sim 8$ 員ヘテロアルキルであり、各置換若しくは非置換シクロアルキルは、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換若しくは非置換 $3 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換若しくは非置換アリールは、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、かつ／又は各置換若しくは非置換ヘテロアリールは、置換若しくは非置換 $5 \sim 9$ 員ヘテロアリールである。いくつかの実

施形態では、各置換又は非置換アルキレンは、置換又は非置換 C₁～C₈ アルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロアルキレンは、置換又は非置換 2～8 員ヘテロアルキレンであり、各置換又は非置換シクロアルキレンは、置換又は非置換 C₃～C₇ シクロアルキレンであり、各置換又は非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換又は非置換 3～7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換又は非置換アリーレンは、置換又は非置換 C₆～C₁₀ アリーレンであり、かつ／又は各置換又は非置換ヘテロアリーレンは、置換又は非置換 5～9 員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、化合物は、以下の実施例の項、図、又は表に記載の化学種である。

【0065】

実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、及び／又は非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換若しくは非置換部分（例えば、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、及び／又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換である（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレンである）。

【0066】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つの置換基で置換され、置換部分が、複数の置換基で置換される場合、各置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が複数の置換基で置換される場合、各置換基は異なる。

【0067】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つのサイズ限定置換基で置換され、置換部分が、複数の置換基で置換される場合、各サイズ限定置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が複数のサイズ限定置換基で置換される場合、各サイズ限定置換基は異なる。

【0068】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも 1 つの低級置換基で置換され、置換部分が、複数の低級置換基で置換される場合、各低級置換基は、任意に異な

ていてもよい。実施形態では、置換部分が複数の低級置換基で置換される場合、各低級置換基は異なる。

【0069】

実施形態では、置換部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換部分が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、置換部分が置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の群で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、異なる。

10

【0070】

本明細書の引用された特許請求の範囲又は化学式の説明において、「置換された」基を構成する任意の化学部分の同一性に関して言及することなく、「置換されている」と記載されている各R置換体又はLリンカー（本明細書ではR置換基若しくはLリンカーに対する「オープン置換」又は「オープンに置換された」R置換体又はLリンカーとも称される）、列挙されたR置換体又はLリンカーは、実施形態では、以下に定義される1つ以上の第1の置換基で置換され得る。

20

【0071】

第1の置換基は、例えば、 R^1 が、 $R^{1 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^2 が、 $R^{2 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^3 が、 $R^{3 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^4 が、 $R^{4 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^5 が、 $R^{5 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応する R^{100} が、 $R^{100 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得るように、対応する第1の小数点付番システムによって示される。更なる例として、 R^{1A} が、 $R^{1A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^{2A} が、 $R^{2A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^{3A} が、 $R^{3A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^{4A} が、 $R^{4A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 R^{5A} が、 $R^{5A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応する R^{100A} が、 $R^{100A \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得る。更なる例として、 L^1 が、 $R^{L1 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 L^2 が、 $R^{L2 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 L^3 が、 $R^{L3 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 L^4 が、 $R^{L4 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、 L^5 が、 $R^{L5 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得、同様に、最大又は対応する L^{100} が、 $R^{L100 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換され得る。したがって、本明細書に記載の各付番R基又はL基（代替的に、本明細書では R^{WW} 又は L^{WW} と称され、「WW」は対象R基又はL基の記載された上付き数字を表す）は、本明細書で一般にそれぞれ $R^{WW \cdot 1}$ 又は $R^{LWW \cdot 1}$ と称される1つ以上の第1の置換基で置換され得る。次に、各第1の置換基（例えば、 $R^{1 \cdot 1}$ 、 $R^{2 \cdot 1}$ 、 $R^{3 \cdot 1}$ 、 $R^{4 \cdot 1}$ 、 $R^{5 \cdot 1}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100 \cdot 1}$ ； $R^{1A \cdot 1}$ 、 $R^{2A \cdot 1}$ 、 $R^{3A \cdot 1}$ 、 $R^{4A \cdot 1}$ 、 $R^{5A \cdot 1}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100A \cdot 1}$ ； $R^{L1 \cdot 1}$ 、 $R^{L2 \cdot 1}$ 、 $R^{L3 \cdot 1}$ 、 $R^{L4 \cdot 1}$ 、 $R^{L5 \cdot 1}$ 、 $\dots$ 、 $R^{L100 \cdot 1}$ ）は、1つ以上の第2の置換基（例えば、それぞれ、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{2 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{5 \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100 \cdot 2}$ ； $R^{1A \cdot 2}$ 、 $R^{2A \cdot 2}$ 、 $R^{3A \cdot 2}$ 、 $R^{4A \cdot 2}$ 、 $R^{5A \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100A \cdot 2}$ ； $R^{L1 \cdot 2}$ 、 $R^{L2 \cdot 2}$ 、 $R^{L3 \cdot 2}$ 、 $R^{L4 \cdot 2}$ 、 $R^{L5 \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{L100 \cdot 2}$ ）で更に置換されていてもよい。したがって、本明細書では上記のように $R^{WW \cdot 1}$ として代替的に表され得る各第1の置換基は、本明細書では $R^{WW \cdot 2}$ として代替的に表され得る1つ以上の第

30

40

50

2の置換基で更に置換され得る。

【0072】

最後に、各第2の置換基（例えば、 $R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{2 \cdot 2}$ 、 $R^{3 \cdot 2}$ 、 $R^{4 \cdot 2}$ 、 $R^{5 \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100 \cdot 2}$ ； $R^{1A \cdot 2}$ 、 $R^{2A \cdot 2}$ 、 $R^{3A \cdot 2}$ 、 $R^{4A \cdot 2}$ 、 $R^{5A \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100A \cdot 2}$ ； $R^{L1 \cdot 2}$ 、 $R^{L2 \cdot 2}$ 、 $R^{L3 \cdot 2}$ 、 $R^{L4 \cdot 2}$ 、 $R^{L5 \cdot 2}$ 、 $\dots$ 、 $R^{L100 \cdot 2}$ ）は、1つ以上の第3の置換基（例えば、それぞれ、 $R^{1 \cdot 3}$ 、 $R^{2 \cdot 3}$ 、 $R^{3 \cdot 3}$ 、 $R^{4 \cdot 3}$ 、 $R^{5 \cdot 3}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100 \cdot 3}$ ； $R^{1A \cdot 3}$ 、 $R^{2A \cdot 3}$ 、 $R^{3A \cdot 3}$ 、 $R^{4A \cdot 3}$ 、 $R^{5A \cdot 3}$ 、 $\dots$ 、 $R^{100A \cdot 3}$ ； $R^{L1 \cdot 3}$ 、 $R^{L2 \cdot 3}$ 、 $R^{L3 \cdot 3}$ 、 $R^{L4 \cdot 3}$ 、 $R^{L5 \cdot 3}$ 、 $\dots$ 、 $R^{L100 \cdot 3}$ ）で更に置換されていてもよい。したがって、本明細書では上記のように $R^{WW \cdot 2}$ として代替的に表され得る各第2の置換基は、本明細書では $R^{WW \cdot 3}$ として代替的に表され得る1つ以上の第3の置換基で更に置換され得る。第1の置換基の各々は、任意に異なり得る。第2の置換基の各々は、任意に異なり得る。第3の置換基の各々は、任意に異なり得る。

10

【0073】

したがって、本明細書で使用される場合、 R^{WW} は、特許請求の範囲又は本明細書の化学式の説明に列挙された、オープンに置換された置換体を表す。「WW」は、対象のR基の記載された上付き数字（1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3Bなど）を表す。同様に、 L^{WW} は、オープンに置換された、本明細書の特許請求の範囲又は化学式の説明に記載されているリンカーである。更に、「WW」は、対象のL基の記載された上付き数字（1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3Bなど）を表す。上記のように、実施形態では、各 R^{WW} は、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{WW \cdot 1}$ と称される1つ以上の第1の置換基で独立して置換されていてもよく、各第1の置換基 $R^{WW \cdot 1}$ は、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{WW \cdot 2}$ と称される1つ以上の第2の置換基で独立して置換されていてもよく、各第2の置換基は、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{WW \cdot 3}$ と称される1つ以上の第3の置換基で独立して置換されていてもよい。同様に、各 L^{WW} リンカーは、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{LWW \cdot 1}$ と称される1つ以上の第1の置換基で独立して置換されていてもよく、各第1の置換基 $R^{LWW \cdot 1}$ は、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{LWW \cdot 2}$ と称される1つ以上の第2の置換基で独立して置換されていてもよく、各第2の置換基は、非置換であってもよく、又は本明細書において $R^{LWW \cdot 3}$ と称される1つ以上の第3の置換基で独立して置換されていてもよい。各第1の置換基は、任意に異なる。各第2の置換基は、任意に異なる。各第3の置換基は、任意に異なる。例えば、 R^{WW} がフェニルである場合、当該フェニル基は、以下に定義される1つ以上の $R^{WW \cdot 1}$ 基によって任意に置換され、例えば、 $R^{WW \cdot 1}$ が $R^{WW \cdot 2}$ 置換又は非置換アルキルの場合、そのように形成された基の例としては、1つ以上の $R^{WW \cdot 2}$ によって任意に置換されたそれ自体が挙げられるがこれらに限定されず、この $R^{WW \cdot 2}$ は、1つ以上の $R^{WW \cdot 3}$ によって任意に置換される。例として、 R^{WW} 基がメチルである $R^{WW \cdot 1}$ によって置換されたフェニルである場合、メチル基は更に置換されて、

20

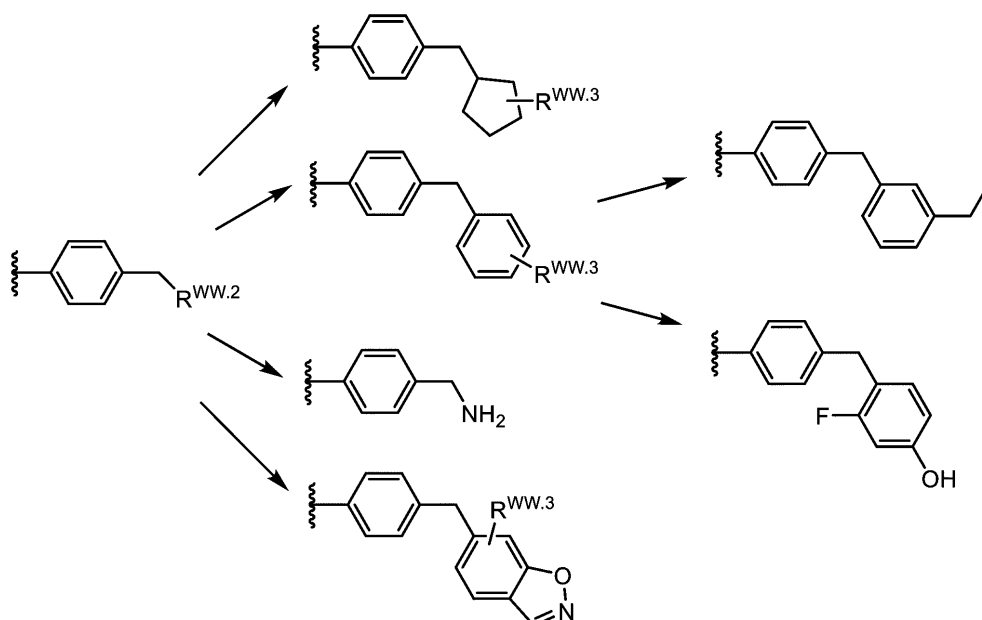
30

【0074】

40

50

【化 5】



10

が挙げられるが、これに限定されない基を形成してもよい。

20

【0075】

$R^{WW.1}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{WW.1}_3$ 、 $-CHX^{WW.1}_2$ 、 $-CH_2X^{WW.1}$ 、 $-OCX^{WW.1}_3$ 、 $-OCH_2X^{WW.1}$ 、 $-OCHX^{WW.1}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、 $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は 4～5員）、 $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、 $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は 5～6員）、 $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル）、又は $R^{WW.2}$ 置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は 5～6員）である。実施形態では、 $R^{WW.1}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{WW.1}_3$ 、 $-CHX^{WW.1}_2$ 、 $-CH_2X^{WW.1}$ 、 $-OCX^{WW.1}_3$ 、 $-OCH_2X^{WW.1}$ 、 $-OCHX^{WW.1}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は 4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は 5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は 5～6員）である。 $X^{WW.1}$ は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

30

40

【0076】

$R^{WW.2}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{WW.2}_3$ 、 $-CHX^{WW.2}_2$ 、 $-CH_2X^{WW.2}$ 、 $-OCX^{WW.2}_3$ 、 $-OCH_2X^{WW.2}$ 、 $-OCHX^{WW.2}_2$ 、

50

$-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ）、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、又はフェニル）、又は $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ 置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。実施形態では、 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 2}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{\text{WW}\cdot 2}_3$ 、 $-\text{CHX}^{\text{WW}\cdot 2}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{\text{WW}\cdot 2}$ 、 $-\text{OCX}^{\text{WW}\cdot 2}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{\text{WW}\cdot 2}$ 、 $-\text{OCHX}^{\text{WW}\cdot 2}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 $\text{X}^{\text{WW}\cdot 2}$ は、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。

10

20

30

40

50

【0077】

$\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CX}^{\text{WW}\cdot 3}_3$ 、 $-\text{CHX}^{\text{WW}\cdot 3}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{\text{WW}\cdot 3}$ 、 $-\text{OCX}^{\text{WW}\cdot 3}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{\text{WW}\cdot 3}$ 、 $-\text{OCHX}^{\text{WW}\cdot 3}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ 、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 $\text{X}^{\text{WW}\cdot 3}$ は、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、又は $-\text{I}$ である。

【0078】

2つの異なる R^{WW} 置換体が一緒に連結して、オープンに置換された環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、実施形態では、オープンに置換された環は、本明細書において $\text{R}^{\text{WW}\cdot 1}$ と称される1つ以上の第1の置換基で独立して置換されていてもよく、各第1の置換基 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 1}$ は、非置換であってもよく、又は本明細書において $\text{R}^{\text{WW}\cdot 2}$ と称される1つ以上の第2の置換基で独立して置換されていてもよく、各第2の置換基 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 2}$ は、非置換であってもよく、又は本明細書において $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ と称される1つ以上の第3の置換基で独立して置換されていてもよく、各第3の置換基 $\text{R}^{\text{WW}\cdot 3}$ は、非置換である。各第1の置換基は、任意に異なる。各第2の置換基は、任意に異なる。各第3の置換基は、任意に異なる。2つの異なる R^{WW} 置換体が一緒に連結して、オープンに置換された環を形成

する文脈において、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ における「WW」記号は、2つの異なる R^{WW} 置換体のうちの1つの指定された数を指す。例えば、 R^{100A} 及び R^{100B} が任意に一緒に連結して、オープンに置換された環を形成する実施形態では、 $R^{WW} \cdot 1$ は $R^{100A} \cdot 1$ であり、 $R^{WW} \cdot 2$ は $R^{100A} \cdot 2$ であり、 $R^{WW} \cdot 3$ は $R^{100A} \cdot 3$ である。代替的に、 R^{100A} 及び R^{100B} が任意に一緒に連結して、オープンに置換された環を形成する実施形態では、 $R^{WW} \cdot 1$ は $R^{100B} \cdot 1$ であり、 $R^{WW} \cdot 2$ は $R^{100B} \cdot 2$ であり、 $R^{WW} \cdot 3$ は $R^{100B} \cdot 3$ である。本段落の $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ は、前の段落で定義したとおりである。

【0079】

$R^{LWW} \cdot 1$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{LWW} \cdot 1_3$ 、 $-CHX^{LWW} \cdot 1_2$ 、 $-CH_2X^{LWW} \cdot 1$ 、 $-OCX^{LWW} \cdot 1_3$ 、 $-OCH_2X^{LWW} \cdot 1$ 、 $-OCHX^{LWW} \cdot 1_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、 $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、 $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、 $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、 $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル）、又は $R^{LWW} \cdot 2$ 置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。実施形態では、 $R^{LWW} \cdot 1$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{LWW} \cdot 1_3$ 、 $-CHX^{LWW} \cdot 1_2$ 、 $-CH_2X^{LWW} \cdot 1$ 、 $-OCX^{LWW} \cdot 1_3$ 、 $-OCH_2X^{LWW} \cdot 1$ 、 $-OCHX^{LWW} \cdot 1_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル）、又は非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。 $X^{LWW} \cdot 1$ は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

【0080】

$R^{LWW} \cdot 2$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{LWW} \cdot 2_3$ 、 $-CHX^{LWW} \cdot 2_2$ 、 $-CH_2X^{LWW} \cdot 2$ 、 $-OCX^{LWW} \cdot 2_3$ 、 $-OCH_2X^{LWW} \cdot 2$ 、 $-OCHX^{LWW} \cdot 2_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、 $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、 $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、 $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、 $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル）、又は $R^{LWW} \cdot 3$ 置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

員、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。実施形態では、 $R^{LWW \cdot 2}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{LWW \cdot 2}_3$ 、 $-CHX^{LWW \cdot 2}_2$ 、 $-CH_2X^{LWW \cdot 2}$ 、 $-OCX^{LWW \cdot 2}_3$ 、 $-OCH_2X^{LWW \cdot 2}$ 、 $-OCHX^{LWW \cdot 2}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。 $X^{LWW \cdot 2}$ は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

10

[0081]

$R^{LWW \cdot 3}$ は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{LWW \cdot 3}_3$ 、 $-CHX^{LWW \cdot 3}_2$ 、 $-CH_2X^{LWW \cdot 3}$ 、 $-OCX^{LWW \cdot 3}_3$ 、 $-OCH_2X^{LWW \cdot 3}$ 、 $-OCHX^{LWW \cdot 3}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル)、又は非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。 $X^{LWW \cdot 3}$ は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

20

[0082]

本明細書に記載の鎖又は化学式の説明に列挙されている任意のR基(R^{WW} 置換体)が、本開示において具体的に定義されていない場合、そのR基(R^{WW} 基)は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CX^{WW}_3$ 、 $-CHX^{WW}_2$ 、 $-CH_2X^{WW}$ 、 $-OCX^{WW}_3$ 、 $-OCH_2X^{WW}$ 、 $-OCHX^{WW}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-N_3$ 、 $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、 $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員)、 $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、 $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員)、 $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル)、又は $R^{WW \cdot 1}$ 置換若しくは非置換ヘテロアリール(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員)として本明細書に定義される。 X^{WW} は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ である。再度、「WW」は、対象のR基の記載された上付き数字(例えば、1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3Bなど)を表す。 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、上記で定義したとおりである。

30

40

[0083]

本明細書に記載の鎖又は化学式の説明に列挙されている任意のLリンカー基(すなわち

50

、 L^{WW} 置換体)が明確に定義されていない場合、その L 基(L^{WW} 基)は、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、 $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員)、 $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、 $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員)、 $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{12}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ 、又はフェニル)、又は $R^{LWW.1}$ 置換若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～12員、5～10員、5～9員、又は5～6員)として本明細書で定義される。更に、「 WW 」は、対象の L 基の記載された上付き数字(1、2、3、1A、2A、3A、1B、2B、3Bなど)を表す。 $R^{LWW.1}$ 、並びに $R^{LWW.2}$ 及び $R^{LWW.3}$ は、上記で定義したとおりである。

10

【0084】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子(光学中心又はキラル中心)又は二重結合を有し、絶対立体化学の観点から、アミノ酸について(R)－若しくは(S)－又は(D)－若しくは(L)として定義され得る、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体の形態、並びに個々の異性体が、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成及び／又は単離するには不安定すぎるものが当該技術分野で既知の化合物を含まない。本開示は、ラセミ体及び光学的に純粋な形態の化合物を含むよう意図されている。光学的に活性な(R)－及び(S)－又は(D)－及び(L)－異性体は、キラルシントロン又はキラル試薬を使用して調製されても、従来の技法を使用して分解されてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン結合又は他の幾何不斉中心を含有する場合、別途指定されない限り、化合物がE幾何異性体及びZ幾何異性体の両方を含むよう意図されている。

20

【0085】

本明細書で使用される場合、「異性体」という用語は、同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、原子の構造配置又は立体配置に関しては異なる化合物を指す。

30

【0086】

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

【0087】

本開示のある特定の化合物が互変異性体形態で存在してもよく、化合物の全てのそのような互変異性体形態が開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。

【0088】

別途明記されない限り、本明細書に示される構造はまた、その構造の全ての立体化学形態を含むことを意味し、すなわち、各不斉中心に対するR及びS立体配置である。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

40

【0089】

別途記述されない限り、本明細書に示される構造はまた、1個以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むようにも意図されている。例えば、重水素若しくは三重水素による水素の置き換え、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置き換えを除く、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0090】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上で、不自然な割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、又は炭素-14(^{14}C)などの放射性同位元素で放射

50

性標識化されてもよい。本開示の化合物の全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含される。

【0091】

本出願を通じて、選択肢、例えば、1つ超の可能なアミノ酸を含有する各アミノ酸位置は、マーカッシュ群で記載されることに留意されたい。マーカッシュ群の各成員が別個に考慮されるべきであり、それにより、別の実施形態を含み、マーカッシュ群が単一の単位として読まれるべきではないことが特に企図される。

【0092】

本明細書で使用される場合、「バイオコンジュゲート」及び「バイオコンジュゲートリンカー」という用語は、バイオコンジュゲート反応性基又はバイオコンジュゲート反応性部分の原子又は分子間の結果として生じる会合を指す。会合は、直接的又は間接的であり得る。例えば、本明細書に提供される、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-N$ -ヒドロキシスクシンイミド、又はマレイミド）と第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル、硫黄含有アミノ酸、アミン、アミン側鎖含有アミノ酸、又はカルボン酸）との間のコンジュゲートは、例えば、共有結合若しくはリンカー（例えば、第2のリンカーの第1のリンカー）による直接的、又は、例えば、非共有結合（例えば、静電相互作用（例えば、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合）、ファンデルワールス相互作用（例えば、双極子-双極子、双極子-誘起双極子、ロンドン分散）、環スタッキング（ π 効果）、疎水性相互作用など）による間接的であり得る。実施形態では、バイオコンジュゲートあるいはバイオコンジュゲートリンカーは、求核置換（例えば、アミン及びアルコールと、ハロゲン化アシル、活性エステルとの反応）、求電子性置換（例えば、エナミン反応）、並びに炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子の多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス-アルダー付加）を含むがこれらに限定されないバイオコンジュゲート化学（すなわち、2つのバイオコンジュゲート反応性基の会合）を使用して形成される。これら及び他の有用な反応は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985、Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996、及びFeeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982で考察されている。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ハロアセチル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ピリジル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-N$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合している。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、スルフヒドリル）に共有結合している。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-スルホ-N$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合している。

【0093】

本明細書のバイオコンジュゲート化学に使用される有用なバイオコンジュゲート反応性基としては、例えば、(a) カルボキシル基及び N -ヒドロキシスクシンイミドエステル、 N -ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、 p -ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニル、及び芳香族エステルを含むがこれらに限定されないそれらの様々な誘導体、(b) エステル、

エーテル、アルデヒドなどに変換され得るヒドロキシル基、(c) ハロゲン化物が、後に、例えば、アミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルボアニオン、又はアルコキシドイオンなどの求核基で置き換えられ得、それにより、ハロゲン原子の部位で新しい基の共有結合が生じる、ハロアルキル基、(d) 例えば、マレイミド又はマレイミド基など、ディールス・アルダー反応に関与することができるジエノフィル基、(e) 例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾン、若しくはオキシムなどのカルボニル誘導体の形成を介して、又はグリニャール付加若しくはアルキルリチウム付加などの機序を介して、後続する誘導体化が可能であるような、アルデヒド又はケトン基、(f) 例えば、スルホンアミドを形成するためのアミンとの後続する反応のためのハロゲン化スルホニル基、(g) ジスルフィドへの変換、ハロゲン化アシルとの反応、金などの金属への結合、マレイミドとの反応が可能、チオール基、(h) 例えば、アシル化、アルキル化、又は酸化され得る、アミン又はスルフヒドリル基（例えば、システインに存在するもの）、(i) 例えば、環化付加、アシル化、マイケル付加などを受け得る、アルケン、(j) 例えば、アミン及びヒドロキシル化合物と反応し得る、エポキシド、(k) 核酸合成に有用なホスホルアミダイト及び他の標準的な官能基、(l) 金属酸化ケイ素結合、(m) 例えば、リン酸ジエステル結合を形成するための反応性リン基（例えば、ホスフィン）への金属結合、(n) 銅触媒環化付加クリック化学を使用してアルキンにカップリングされたアジド、及び(o) アビジン又はストレプトアビジンと反応して、アビジン-ビオチン複合体又はストレプトアビジン-ビオチン複合体を形成することができるビオチンコンジュゲートが挙げられる。

10

20

【0094】

バイオコンジュゲート反応性基は、それらが本明細書に記載のコンジュゲートの化学的安定性に関与しない、又は干渉しないように選択することができる。代替的に、反応性官能基は、保護基の存在によって架橋反応に関与することから保護することができる。実施形態では、バイオコンジュゲートは、マレイミドなどの不飽和結合とスルフヒドリル基との反応から得られる分子実体を含む。

【0095】

「類似体 (Analog)」、「類似体 (analogue)」、又は「誘導体」は、化学及び生物学内のその平易な通常の意味に従って使用され、別の化合物（すなわち、いわゆる「参照」化合物）と構造的に類似しているが、組成、例えば、異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、又は特定の官能基の存在下、又は別の官能基による1つの官能基の置き換え、又は参照化合物の1つ以上のキラル中心の絶対立体化学が異なる化合物を指す。したがって、類似体は、参照化合物と機能及び外観の点で同様又は同等であるが、構造又は起源の点では異なる化合物である。

30

【0096】

本明細書で使用される「a」又は「an」という用語は、1つ以上を意味する。加えて、本明細書で使用される場合、「a [n] で置換される」という語句は、特定の基が、指定された置換体のいずれか又は全てのうちの1つ以上で置換され得ることを意味する。例えば、アルキル基又はヘテロアリール基などの基が「非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル又は非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキルで置換されている」場合、基は、1つ以上の非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル及び／又は1つ以上の非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキルを含有し得る。

40

【0097】

更に、ある部分が R 置換体で置換される場合、その基は、「R 置換」と称されてもよい。ある部分が R 置換される場合、その部分は、少なくとも1つの R 置換体で置換されており、各 R 置換体は、任意に異なる。特定の R 基が化学種（式 (I) など）の説明中に存在する場合、ローマアルファベット記号が、その特定の R 基の各外観を区別するために使用されてもよい。例えば、複数の R¹³ 置換体が存在する場合、各 R¹³ 置換体は、R¹³・A、R¹³・B、R¹³・C、R¹³・D などと区別され得、R¹³・A、R¹³・B、R¹³・C、R¹³・D などの各々は、R¹³ の定義の範囲内で、任意に異なって定義される。

50

【0098】

本開示の化合物の記載は、当業者に既知の化学結合の原理によって制限される。したがって、基がいくつかの置換体のうちの1つ以上で置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、かつ本質的に不安定ではなく、かつ／又は水性、中性、及びいくつかの既知の生理学的条件などの周囲条件下では不安定である可能性が高いと当業者に既知であろう、化合物をもたらすように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキル又はヘテロアリアルは、当業者に既知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子を介して分子の残りに結合し、それによって本質的に不安定な化合物が回避される。

【0099】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換体に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、中性形態のそのような化合物を、十分な量の所望の塩基と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、若しくはマグネシウム塩、又は同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、中性形態のそのような化合物を、十分な量の所望の酸と、そのまま又は好適な不活性溶媒中で接触させることによって得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、又は亜リン酸などの無機酸に由来する塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。アルギニン酸塩などのアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトノロン (galactunoric) 酸などの有機酸の塩も含まれる (例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい)。本開示のある特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性官能基及び酸性官能基の両方を含有する。

【0100】

このため、本開示の化合物は、薬学的に許容される酸などとの塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩 (例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、又はラセミ混合物を含むそれらの混合物)、コハク酸塩、安息香酸塩、及びアミノ酸を有する塩、例えば、グルタミン酸、並びに四級アンモニウム塩 (例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど) が挙げられる。これらの塩は、当業者に既知の方法によって調製され得る。

【0101】

中性形態の化合物は、好ましくは、塩を塩基又は酸と接触させて、従来の様式で親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度などのある特定の物理的特性の点で様々な塩形態とは異なり得る。

【0102】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本開示の化合物をもたらす化合物である。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、投与後にインビボで変換され得る。加えて、プロドラッグは、例えば、好適な酵素又は化学試薬と接触した場合などに、エクスピボ環境において化学的又は生化学的方法によって、本発明の化合物に変換され得る。

【0103】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態、及び水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、多結晶形態又は非晶質形態で存在し得る。概して、全ての物理的形態が本開示によって企図される使用について同等であり、本開示の範囲内であるよう意図されている。

【0104】

ポリペプチド又は細胞は、それが人工的若しくは操作された場合、又は人工的若しくは操作されたタンパク質若しくは核酸（例えば、非天然型又は非野生型）に由来するか又はそれを含有する場合、「組換え」である。例えば、天然に見られるようにポリヌクレオチドに通常隣接するヌクレオチド配列と会合しないように、例えば組換え生物のゲノム中のベクター又は任意の他の異種位置に挿入されるポリヌクレオチドは、組換えポリヌクレオチドである。組換えポリヌクレオチドから、インビトロ又はインビボで、発現されたタンパク質は、組換えポリペプチドの例である。同様に、天然には見られないポリヌクレオチド配列、例えば天然に存在する遺伝子のバリエーションは、組換えである。

10

【0105】

「同時投与する」は、本明細書に記載の組成物が、1つ以上の追加の治療薬の投与と同時に、その直前に、又はその直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に、単独で投与することも、同時投与することもできる。同時投与は、化合物（1つ超の化合物）を個別に又は組み合わせて同時投与又は順次投与することを含むよう意図される。このため、調製物は、所望の場合、他の活性物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を低減するため）。

20

【0106】

本明細書で使用される「細胞」は、そのゲノムDNAを保存又は複製するのに十分な代謝機能又は他の機能を実行する細胞を指す。細胞は、例えば、無傷の膜の存在、特定の染料による染色、子孫を産生する能力、又は配偶子の場合、第2の配偶子と組み合わせて、生存能力のある子孫を生み出す能力を含む、当該技術分野で周知の方法によって特定され得る。細胞としては、原核細胞及び真核細胞が挙げられ得る。原核細胞として、細菌が挙げられるが、これに限定されない。真核細胞としては、酵母細胞並びに植物及び動物に由来する細胞、例えば、哺乳動物細胞、昆虫細胞（例えば、スポドプテラ（spodoptera））、及びヒト細胞が挙げられるが、これらに限定されない。細胞は、天然に非接着性であるか、又は例えばトリプシン処理によって表面に接着しないように処理されている場合に、有用であり得る。

30

【0107】

「治療すること」又は「治療」という用語は、治療における成功、又は損傷、疾患、病状、若しくは状態の改善の任意の徴候を指し、軽減、寛解、症状の減少、又は損傷、病状、若しくは状態を患者にとってより耐えられるようにすること、変性又は減退の速度を遅くすること、変性の最終点をそれほど衰弱させないこと、患者の身体的又は精神的な健康を改善すること、などの任意の客観的又は主観的パラメータを含む。症状の治療又は改善は、客観的又は主観的パラメータに基づくことができ、身体検査、神経精神医学的検査、及び／又は精神鑑定の結果を含む。例えば、本明細書に提示されるある特定の方法は、がんの発生率を減少させることによって、及び又はがんの寛解を生じさせることによって、がんを首尾よく治療する。本明細書に記載の組成物又は方法のいくつかの実施形態では、がんの治療は、がん細胞の成長若しくは拡散の速度を遅延させること、転移を低減すること、又は転移性腫瘍の成長を低減することを含む。「治療すること」という用語及びその活用は、損傷、病状、状態、又は疾患の予防を含む。実施形態では、治療することは、予防することである。実施形態では、治療することは、予防することを含まない。実施形態では、治療すること又は治療は、予防的治療ではない。

40

【0108】

「有効量」は、化合物の非存在と比べて、化合物が所定の目的を達成する（例えば、投与されることの効果を達成する、疾患を治療する、酵素活性を低減する、酵素活性を増加

50

させる、シグナル伝達経路を低減する、疾患又は状態の1つ以上の症状を軽減する)のに十分な量である。「有効量」の一例は、疾患の症状又は症状の治療、予防、又は軽減に寄与するのに十分な量であり、これはこの文脈で言及される場合は「治療有効量」とも称され得る。症状(単数又は複数)の「軽減」(及びこの語句の文法的等価物)は、症状の重症度若しくは頻度の低下、又は症状の排除を意味する。薬物の「予防有効量」は、対象に投与されると、意図された予防効果があるであろう薬物の量、例えば、損傷、疾患、病状、若しくは状態の発症(若しくは再発)を予防若しくは遅延するか、又は損傷、疾患、病状、若しくは状態、若しくはこれらの症状の発症(若しくは再発)の可能性を低減する薬物の量である。完全な予防効果は、必ずしも1回用量の投与によって生じるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ生じ得る。したがって、予防有効量は、1回以上の投与で投与され得る。本明細書で使用される「活性を減少させる量」とは、アンタゴニストの非存在と比べて酵素の活性を減少させるのに必要なアンタゴニストの量を指す。本明細書で使用される「機能を妨害する量」は、アンタゴニストの非存在下と比べて酵素又はタンパク質の機能を妨害するのに必要なアンタゴニストの量を指す。本明細書で使用される「活性を増加させる量」は、アゴニストの非存在下と比べて酵素の活性を増加させるのに必要なアゴニストの量を指す。本明細書で使用される「機能を増加させる量」は、アゴニストの非存在下と比べて酵素又はタンパク質の機能を増加させるのに必要なアゴニストの量を指す。その正確な量は、治療の目的に依存し、既知の技法を使用して当業者によって解明可能であろう(例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)、Pickar, Dosage Calculations (1999)、及びRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins)を参照されたい。

10

20

【0109】

「対照」又は「対照実験」は、その平易な通常の意味に従って使用され、実験の対象又は試薬が、実験の手順、試薬、又は変数の省略を除いて並行実験と同様に扱われる実験を指す。いくつかの場合、対照は、実験効果を評価する際の比較の基準として使用される。いくつかの実施形態では、対照は、本明細書(実施形態、実施例、図面、又は表を含む)に記載の化合物の非存在下でのタンパク質の活性(例えば、シグナル伝達経路)の測定である。

30

【0110】

「接触させること」とは、その平易な通常の意味に従って使用され、少なくとも2つの別個の種(例えば、生体分子又は細胞を含む化学化合物)が、反応、相互作用、又は物理的に接するように十分近位になることを可能にするプロセスを指す。しかしながら、結果として生じる反応生成物は、添加された試薬間の反応から直接生成され得る、又は反応混合物中に生成され得る、添加された試薬のうちの1種以上からの中間体から生成され得ることが理解されるべきである。

40

【0111】

「接触させること」という用語は、2つの種が反応、相互作用、又は物理的に接することを可能にすることを含んでもよく、ここで、2つの種は、本明細書に記載の化合物及び細胞成分(例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、ウイルス、脂質滴、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子)であってもよい。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に記載の化合物が、シグナル伝達経路に関与する細胞成分(例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、ウイルス、脂質滴、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子)と相互作用すること

50

を可能にすることを含む。

【0112】

本明細書で定義されるとおり、タンパク質に関して「活性化」、「活性化する」、「活性化すること」などという用語は、タンパク質を初期の不活性な状態又は不活性化された状態から生物学的に活性な誘導体に変換することを指す。これらの用語は、シグナル変換若しくは酵素活性又はある疾患において減少したタンパク質の量を、活性化、又は活性化すること、感作させること、又は上方調節することを指す。

【0113】

「アゴニスト」、「活性化因子」、「上方調節因子」などの用語は、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に増加させることが可能な物質を指す。アゴニストは、アゴニストの非存在下での対照と比較して、発現又は活性を、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%増加させることができる。ある特定の例では、発現又は活性は、アゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍以上高い。

【0114】

本明細書で定義されるとおり、細胞成分－阻害剤相互作用に関して、「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、阻害剤の非存在下での細胞成分の活性又は機能と比べて、細胞成分の活性又は機能に悪影響を及ぼす（例えば、それらを減少させる）（例えば、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、ウイルス、脂質滴、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）によって刺激されたシグナル伝達経路を減少させる）ことを意味する。実施形態では、阻害は、阻害剤の非存在下での細胞成分の濃度又はレベルと比べて、細胞成分の濃度又はレベルに悪影響を及ぼす（例えば、それを減少させる）ことを意味する。実施形態では、阻害は、疾患又は疾患症状の軽減を指す。いくつかの実施形態では、阻害は、シグナル変換経路又はシグナル伝達経路の活性の低減（例えば、細胞成分が関与する経路の低減）を指す。このため、阻害は、少なくとも部分的に、刺激を部分的に又は完全に遮断すること、シグナル伝達経路若しくは酵素活性又は細胞成分の量を、減少させること、防止すること、又は活性化を遅延させること、又は不活性化すること、脱感作させること、又は下方調節することを含む。

【0115】

「阻害剤」、「抑制因子」、「アンタゴニスト」、又は「下方調節因子」という用語は、所与の遺伝子又はタンパク質の発現又は活性を検出可能に減少させることが可能な物質を同義に指す。アンタゴニストは、アンタゴニストの非存在下での対照と比較して、発現又は活性を、少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、又は99%減少させることができる。ある特定の例では、発現又は活性は、アンタゴニストの非存在下での発現又は活性よりも、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、又はそれ以上低い。

【0116】

「調節因子」という用語は、組成物の非存在と比べて、標的分子のレベル又は標的分子の機能又は分子の標的の物理的状态を増加又は減少させる組成物を指す（例えば、標的は、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、ウイルス、脂質滴、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）であってもよい）。

【0117】

「発現」という用語は、転写、転写後修飾、翻訳、翻訳後修飾、及び分泌を含むが、これらに限定されない、ポリペプチドの産生に関与する任意の段階を含む。発現は、タンパク質を検出するための従来の技法（例えば、ELISA、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、免疫蛍光、免疫組織化学など）を使用して検出され得る。

【0118】

「調節する」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、1つ以上の特性を変化又は変動させる作用を指す。「調節」は、1つ以上の特性を変化又は変動させるプロセスを指す。例えば、標的タンパク質に及ぼす調節因子の効果に適用されるように、調節するとは、標的分子の特性若しくは機能又は標的分子の量を増加又は減少させることによって変化させることを意味する。

【0119】

「患者」、「それを必要とする患者」、「対象」又は「それを必要とする対象」とは、本明細書に提供されるような薬学的組成物の投与によって治療することができる疾患又は状態に罹患しているか又は罹患しやすい生物を指す。非限定的な例としては、ヒト、その他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、及びその他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。実施形態では、それを必要とする患者は、ヒトである。実施形態では、対象は、ヒトである。実施形態では、それを必要とする対象は、ヒトである。

10

【0120】

「疾患」又は「状態」は、本明細書に提供される化合物又は方法で治療することが可能な患者又は対象の存在状態又は健康状態を指す。いくつかの実施形態では、疾患は、細胞成分（例えば、タンパク質、イオン、脂質、核酸、ヌクレオチド、アミノ酸、タンパク質、粒子、オルガネラ、細胞内コンパートメント、微生物、小胞、小分子、タンパク質複合体、タンパク質凝集体、又は高分子）に関係する（例えば、それによって生じる）疾患である。実施形態では、疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髓異形成症候群、又は急性骨髓性白血病）である。実施形態では、疾患は、コストロ症候群である。

20

【0121】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）に見出される全種類のがん、新生物、又は悪性腫瘍を指し、白血病、リンパ腫、がん腫、及び肉腫を含む。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的ながんとしては、甲状腺がん、内分泌系がん、脳がん、乳がん、頸がん、結腸がん、頭頸部がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺癌、黒色腫、中皮腫、卵巣がん、肉腫、胃がん、子宮がん、髄芽腫、結腸直腸がん、又は膵臓がんが挙げられる。更なる例としては、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽腫、神経膠腫、多形性膠芽細胞腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵インスulinoma（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、食道がん、尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌若しくは外分泌膵臓新生物、甲状腺髄様がん、甲状腺髄様がん腫、黒色腫、結腸直腸がん、乳頭様甲状腺がん、肝細胞がん、又は前立腺がんが挙げられ得る。

30

【0122】

「白血病」という用語は、造血器官の進行性の悪性疾患を広く指し、一般に血液及び骨髓中での白血球及びそれらの前駆細胞の歪んだ増殖及び発達を特徴とする。白血病は、一般に、（1）疾患の期間及び特徴－急性又は慢性、（2）関与する細胞のタイプ、骨髓（骨髓性）、リンパ（リンパ行性）、又は単球、及び（3）血中の異常細胞数の増加又は非増加－白血病又は非白血病（亜白血病）に基づいて臨床的に分類される。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的な白血病としては、例えば、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髓球性白血病、成人T細胞性白血病、非白血性白血病（aleukemic leukemia）、白血球性白血病、好塩基球性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髓球性白血病、皮膚白血病、胎児性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血芽球性白血病、血球芽細胞性白血病、組織球性白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ行性白

40

50

血病、リンパ球系白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞性白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄球性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病 (subleukemic leukemia)、又は未分化細胞白血病が挙げられる。

【0123】

本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、造血組織及びリンパ系組織に影響を及ぼすがんの群を指す。これは、主にリンパ節、脾臓、胸腺、及び骨髄に見られる血球であるリンパ球で発症する。2つの主要な種類のリンパ腫は、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病である。ホジキン病は、診断された全リンパ腫のおよそ15%に相当する。これは、リード・シュテルンベルグ (Reed-Sternberg) 悪性Bリンパ球と関連付けられるがんである。非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin's lymphomas, NHL) は、がんが成長する速度及び関与する細胞の種類に基づいて分類され得る。NHLには、侵襲性 (高悪性度) 及び緩徐進行性 (低悪性度) の種類のNHLがある。関与する細胞の種類に基づいて、B細胞及びT細胞のNHLがある。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的なB細胞リンパ腫としては、小リンパ球性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、節外性 (marginal zone lymphoma, extranodal, MALT) リンパ腫、節性 (単球性B細胞) リンパ腫、脾リンパ腫、びまん性大細胞Bリンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、免疫芽球性大細胞リンパ腫、又は前駆体Bリンパ芽球性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的なT細胞リンパ腫としては、皮膚T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、菌状息肉腫、及び前駆体Tリンパ芽球性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0124】

「肉腫」という用語は、概して、胚生結合組織のような物質から構成され、概して線維性又は均質な物質中に埋め込まれた緊密に詰め込まれた細胞から構成される腫瘍を指す。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アベメシー肉腫、脂肪性肉腫、脂肪肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色肉腫、絨毛がん、胎児性肉腫、ウィルムス腫瘍性肉腫、子宮内膜肉腫、間質肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、B細胞免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T細胞免疫芽球性肉腫、イエンセン肉腫、カボジ肉腫、クッパー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉腫肉腫、傍骨性骨肉腫、網赤血球性肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢腫性肉腫、滑膜肉腫、又は毛細血管拡張性肉腫が挙げられる。

【0125】

「黒色腫」という用語は、皮膚及び他の臓器のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味すると解釈される。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る黒色腫としては、例えば、末端黒子型黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディング・パッセー (Harding-Passey) 黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下 (subungal) 黒色腫、又は表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【0126】

「がん腫」という用語は、周囲組織に浸潤し、転移を生じる傾向のある上皮細胞から構成される悪性新生物を指す。本明細書に提供される化合物又は方法で治療され得る例示的ながん腫としては、例えば、甲状腺髄様がん、家族性甲状腺髄様がん、細葉細胞がん、腺房細胞がん、腺細胞がん、腺様嚢胞がん、腺腫性がん (carcinoma adenomatosum)、副腎皮質がん、肺がん、肺細胞がん、基底細胞がん、基底細胞がん (carcinoma basocellulare)、類基底細胞がん、基底有棘細胞がん、細気管支肺がん、細気管支がん、気管支原性がん、大脳様がん (cerebriform carcinoma)、胆管細胞がん、絨毛細胞がん、コロイド状がん、コメドがん、体がん (corpus carcinoma)、篩状がん

、鑑状がん、皮膚がん、円筒状がん、円筒細胞がん、腺管がん、緻密性がん (carcinoma durum)、胎児性がん、脳様がん、類表皮がん、咽頭扁桃上皮がん、外方増殖性がん、潰瘍がん、繊維状がん、ゼラチン状がん、コロイド腺がん、巨細胞がん、巨細胞性がん、腺がん、顆粒膜細胞がん、毛母がん、血液様がん、肝細胞がん、ヒュルトレ細胞がん、ガラス様がん、副腎様がん、乳児性胎児性がん、上皮内がん (carcinoma in situ)、表皮内がん、上皮内がん、クロンペッカーがん (Krompecher's carcinoma)、Kulchitzky細胞がん、大細胞がん、レンズ状がん、レンズ性がん、脂肪腫性がん、リンパ上皮がん、髄様がん (carcinoma medullare)、髄様がん (medullary carcinoma)、黒色がん、軟性がん (carcinoma molle)、粘液性がん、粘液分泌性がん (carcinoma muciparum)、粘液細胞性がん、粘液性類表皮がん、粘液性がん (carcinoma mucosum)、粘膜がん、粘液腫様がん、上咽頭がん、燕麦細胞がん、骨化性がん、骨様がん、乳頭状がん、門脈周辺がん、前浸潤がん、有棘細胞がん、糊状がん、腎臓の腎細胞がん、貯蔵細胞がん、肉腫様がん、シュナイダーがん、硬性がん、陰嚢がん、印環細胞がん、単純がん、小細胞がん、ソラノイドがん (solanoid carcinoma)、球状細胞がん、紡錘体細胞がん、多孔性がん、扁平上皮がん、扁平上皮細胞がん、ストリングがん (string carcinoma)、毛細血管拡張性がん、毛細血管拡張様がん、移行上皮がん、結節性がん (carcinoma tuberosum)、結節状がん、疣状がん、又は絨毛性がんが挙げられる。

10

【0127】

本明細書で使用される場合、「転移」、「転移性」、及び「転移性がん」という用語は、互換的に使用することができ、ある器官若しくは別の隣接しない器官又は身体の一部からの、増殖性疾患又は障害、例えば、がんの広がりを目指す。「転移性がん」は、「ⅠⅤ期がん」とも呼ばれる。がんは、原発性腫瘍、例えば、原発性乳がんと呼ばれる発生源部位、例えば乳房で発生する。原発性腫瘍又は発生部位における一部のがん細胞は、局所領域での周囲の正常組織に浸透及び浸潤する能力、並びに／又はリンパ系若しくは血管系の壁に浸透し、系を介して身体他の部位及び組織へと循環する能力を獲得する。原発性腫瘍のがん細胞から形成された臨床的に検出可能な二次的な腫瘍は、転移性又は二次性腫瘍と呼ばれる。がん細胞が転移した場合、転移性腫瘍及びその細胞は元の腫瘍のものと同様であると推定される。したがって、肺がんが乳房に転移する場合、乳房の部位の二次性腫瘍は、異常な肺細胞からなり、異常な乳房細胞からなるのではない。乳房の二次性腫瘍は、転移性肺がんと呼ばれる。したがって、転移性がんという語句は、対象が、原発性腫瘍を有するか又は有していた、1つ以上の二次性腫瘍を有する疾患を指す。非転移性がん又は転移性ではないがんを有する対象という語句は、対象が原発性腫瘍を有するが1つ以上の二次性腫瘍を有しない疾患を指す。例えば、転移性肺がんは、原発性肺腫瘍の病歴を有するか又は病歴を有し、例えば乳房の第2の場所又は複数の場所に1つ以上の二次性腫瘍を有する対象における疾患を指す。

20

30

【0128】

「皮膚の転移」及び「皮膚転移」という用語は、皮膚における二次性悪性細胞成長を指し、悪性細胞は、原発性がん部位（例えば、乳房）に由来する。皮膚の転移では、原発性がん部位からのがん性細胞が皮膚に移動し、そこで分裂して病変を引き起こす可能性がある。皮膚の転移は、乳がん腫瘍から皮膚へのがん細胞の移動に起因する可能性がある。

40

【0129】

「内臓転移」という用語は、器官（例えば、心臓、肺、肝臓、脾臓、腸）又は体腔（例えば、胸膜、腹膜）における二次性悪性細胞成長を指し、悪性細胞は、原発性がん部位（例えば、頭頸部、肝臓、乳房）に由来する。内臓転移では、原発性がん部位からのがん性細胞が内臓に移動し、そこで分裂して病変を引き起こす可能性がある。内臓転移は、肝臓がん腫瘍又は頭頸部腫瘍から内臓へのがん細胞の移動に起因する可能性がある。

【0130】

本明細書で使用される場合、「RASopathy」という用語は、RAS/MAPKシグナル伝達経路の成分をコードする遺伝子の生殖系列変異によって引き起こされる疾患

50

を指す。実施形態では、RASopathyは、モザイクRASopathyである。実施形態では、RASopathyは、生殖系列RASopathyである。実施形態では、RASopathyは、発達症候群である。実施形態では、RASopathyは、ヌーナン症候群である。実施形態では、RASopathyは、表皮母斑である。実施形態では、RASopathyは、Schimmelpenninɡ症候群である。実施形態では、RASopathyは、脂腺母斑である。実施形態では、RASopathyは、内反尖足（例えば、先天性内反尖足）である。実施形態では、RASopathyは、PIK3CA関連過成長症候群（PIK3CA-related overgrowth syndrome、PROS）である。実施形態では、RASopathyは、軟組織のPTEN過誤腫（PTEN-Hamartoma of the soft tissue、PHOST）である。実施形態では、RASopathyは、線維脂肪性過成長、片側肥大多発性脂肪腫症、先天性脂肪腫過成長、血管奇形、表皮母斑、脊髄及び骨格症候群（spinal and skeletal syndrome）、巨指症候群、巨脳（megalencephaly）症候群、又は先天性びまん性浸潤性脂肪腫症である。実施形態では、RASopathyは、Klippel-Trenaunay症候群（Klippel-Trenaunay syndrome、KTS）、静脈奇形、又はリンパ奇形である。実施形態では、RASopathyは、毛細管奇形-AV奇形症候群である。実施形態では、RASopathyは、自己免疫性リンパ増殖症候群である。実施形態では、RASopathyは、心臓・顔・皮膚症候群である。実施形態では、RASopathyは、遺伝性歯肉線維腫症1型である。実施形態では、RASopathyは、神経線維腫症1型である。実施形態では、RASopathyは、コステロ症候群である。実施形態では、RASopathyは、レギウス症候群である。

10

20

【0131】

本明細書で使用される場合、「スイッチII GTPaseタンパク質関連疾患」という用語は、スイッチII GTPaseタンパク質の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質関連疾患は、RASopathyである。

【0132】

本明細書で使用される場合、「K-Ras（G12S）関連疾患」という用語は、K-Ras（G12S）の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K-Ras（G12S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras（G12S）関連疾患は、RASopathyである。

30

【0133】

本明細書で使用される場合、「H-Ras（G12S）関連疾患」という用語は、H-Ras（G12S）の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H-Ras（G12S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras（G12S）関連疾患は、コステロ症候群である。実施形態では、H-Ras（G12S）関連疾患は、RASopathyである。

40

【0134】

本明細書で使用される場合、「N-Ras（G12S）関連疾患」という用語は、N-Ras（G12S）の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N-Ras（G12S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras（G12S）関連

50

疾患は、RASopathyである。

【0135】

本明細書で使用される場合、「K-Ras (G13S) 関連疾患」という用語は、K-Ras (G13S) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K-Ras (G13S) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G13S) 関連疾患は、RASopathyである。

【0136】

本明細書で使用される場合、「H-Ras (G13S) 関連疾患」という用語は、H-Ras (G13S) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H-Ras (G13S) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G13S) 関連疾患は、RASopathyである。

【0137】

本明細書で使用される場合、「N-Ras (G13S) 関連疾患」という用語は、N-Ras (G13S) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N-Ras (G13S) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G13S) 関連疾患は、RASopathyである。

【0138】

本明細書で使用される場合、「K-Ras (G12T) 関連疾患」という用語は、K-Ras (G12T) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathyである。

【0139】

本明細書で使用される場合、「H-Ras (G12T) 関連疾患」という用語は、H-Ras (G12T) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathyである。

【0140】

本明細書で使用される場合、「N-Ras (G12T) 関連疾患」という用語は、N-Ras (G12T) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathyである。

【0141】

本明細書で使用される場合、「K-Ras (G12D) 関連疾患」という用語は、K-Ras (G12D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K-Ras (G12D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、K-Ras (G12D) 関連疾患は、RASopathyである。

【0142】

本明細書で使用される場合、「H-Ras (G12D) 関連疾患」という用語は、H-

10

20

30

40

50

R a s (G 1 2 D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H - R a s (G 1 2 D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、H - R a s (G 1 2 D) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 3 】

本明細書で使用される場合、「N - R a s (G 1 2 D) 関連疾患」という用語は、N - R a s (G 1 2 D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N - R a s (G 1 2 D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、N - R a s (G 1 2 D) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 4 】

本明細書で使用される場合、「K - R a s (G 1 3 D) 関連疾患」という用語は、K - R a s (G 1 3 D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、K - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 5 】

本明細書で使用される場合、「H - R a s (G 1 3 D) 関連疾患」という用語は、H - R a s (G 1 3 D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、H - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 6 】

本明細書で使用される場合、「N - R a s (G 1 3 D) 関連疾患」という用語は、N - R a s (G 1 3 D) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、がんである。実施形態では、N - R a s (G 1 3 D) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 7 】

本明細書で使用される場合、「K - R a s (G 1 2 E) 関連疾患」という用語は、K - R a s (G 1 2 E) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、K - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、がんである。実施形態では、K - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 8 】

本明細書で使用される場合、「H - R a s (G 1 2 E) 関連疾患」という用語は、H - R a s (G 1 2 E) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、H - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、がんである。実施形態では、H - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 4 9 】

本明細書で使用される場合、「N - R a s (G 1 2 E) 関連疾患」という用語は、N - R a s (G 1 2 E) の異常な活性又はシグナル伝達によって引き起こされる任意の疾患又は状態を指す。実施形態では、N - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、がんである。実施形態では、N - R a s (G 1 2 E) 関連疾患は、R A S o p a t h y である。

【 0 1 5 0 】

「薬物」という用語は、その一般的な意味に従って使用され、対象内又は対象に（例えば、対象又は患者の体内又は体表に）導入された場合に生理学的効果（例えば、有益な効果、対象を治療するのに有用である）を有する物質を指す。薬物部分は、薬物のラジカルである。

【 0 1 5 1 】

「検出可能な薬剤」、「検出可能な化合物」、「検出可能な標識」又は「検出可能な部分」は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、化学的、磁気共鳴画像法又は他の物理的手段によって検出可能な物質（例えば、元素）、分子、又は組成物である。例えば、検出可能な薬剤としては、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh

10

20

30

40

50

、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 、 Cr 、 V 、 Mn 、 Fe 、 Co 、 Ni 、 Cu 、 La 、 Ce 、 Pr 、 Nd 、 Pm 、 Sm 、 Eu 、 Gd 、 Tb 、 Dy 、 Ho 、 Er 、 Tm 、 Yb 、 Lu 、 ^{32}P 、フルオロフォア（例えば、蛍光色素）、修飾オリゴヌクレオチド（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、国際出願PCT/US2015/022063号に記載の部分）、高電子密度試薬、酵素（例えば、ELISAで一般的に使用される）、ビオチン、ジゴキシゲニン、常磁性分子、常磁性ナノ粒子、超小型超常磁性酸化鉄（ultrasmall superparamagnetic iron oxide、「USPIO」）ナノ粒子、USPIOナノ粒子凝集体、超常磁性酸化鉄（superparamagnetic iron oxide、「SPIO」）ナノ粒子、SPIOナノ粒子凝集体、単結晶酸化鉄ナノ粒子、単結晶酸化鉄、ナノ粒子造影剤、リポソーム、又はガドリニウムキレート（「Gd-キレート」）分子を含有する他の送達ビヒクル、ガドリニウム、放射性同位元素、放射性核種（例えば、炭素-11、窒素-13、酸素-15、フッ素-18、ルビジウム-82）、フルオロデオキシグルコース（例えば、フッ素-18標識）、任意のガンマ線放出放射性核種、陽電子放出放射性核種、放射性標識グルコース、放射性標識水、放射性標識アンモニア、生体コロイド、マイクロバブル（例えば、アルブミン、ガラクトース、脂質、及び／又はポリマーを含むマイクロバブルシェル、空気、重ガス、パーフルオロカーボン、窒素、オクタフルオロプロパン、パーフレクサン（perflexane）脂質ミクロスフェア、パーフルトレンなどを含むマイクロバブルガスコア）、ヨード造影剤（例えば、イオヘキソール、イोजキシサノール、イオベルソル、イオパミドール、イオキシラン、イオプロミド、ジアトリゾエート、メトリゾエート、イオキサグレート）、硫酸バリウム、二酸化トリウム、金、金ナノ粒子、金ナノ粒子凝集体、フルオロフォア、2光子フルオロフォア、又はハプテン、及びタンパク質、又は、例えば、放射性標識をペプチド、又は標的ペプチドと特異的に反応する抗体に組み込むことによって検出可能になることができる他の実体が挙げられる。

【0152】

本開示の実施形態による造影剤及び／又は標識剤として使用され得る放射性物質（例えば、放射性同位体）としては、 ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、及び ^{225}Ac が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の態様に従って追加の造影剤として使用することができる常磁性イオンとしては、遷移金属及びランタニド金属（例えば、原子番号が21～29、42、43、44、又は57～71である金属）のイオンが挙げられるが、これらに限定されない。これらの金属としては、 Cr 、 V 、 Mn 、 Fe 、 Co 、 Ni 、 Cu 、 La 、 Ce 、 Pr 、 Nd 、 Pm 、 Sm 、 Eu 、 Gd 、 Tb 、 Dy 、 Ho 、 Er 、 Tm 、 Yb 、及び Lu のイオンが挙げられる。

【0153】

「薬学的に許容される賦形剤」及び「薬学的に許容される担体」は、対象への活性剤の投与及び対象による吸収を補助し、患者に重大な有害毒性作用を引き起こすことなく、本発明の組成物に含まれ得る物質を指す。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、 NaCl 、標準生理食塩水、乳酸リンゲル液、標準スクロース、標準グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、食塩水（リンゲル液など）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロース、又はデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、

及び着色剤などが挙げられる。そのような調製物は、滅菌され得、所望の場合、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、着色剤、及び／又は本発明の化合物と有害に反応しない芳香物質などの助剤と混合し得る。当業者は、その他の薬学的賦形剤が、本発明において有用であることを認識するであろう。

【0154】

「調製物」という用語は、活性化合物と、カプセルを提供する担体としての封入材料との製剤を含むよう意図されており、そのカプセル中で、他の担体を有する又は有しない活性成分が担体に取り囲まれており、それゆえに、担体と会合している。同様に、カシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉末剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用され得る。

10

【0155】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、特定の値を含む、当業者がその特定の値に合理的に類似するとみなすであろう値の範囲を意味する。実施形態では、約は、当該技術分野で一般に許容される測定値を使用する標準偏差内を意味する。実施形態では、約は、特定の値の $+/-10\%$ に及ぶ範囲を意味する。実施形態では、約は、特定の値を含む。

【0156】

本明細書で使用される場合、「投与すること」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、対象への、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、髄腔内、鼻腔内若しくは皮下投与、又は徐放デバイス、例えば、小型浸透圧ポンプの移植を意味する。投与は非経口及び経粘膜（例えば、口腔、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔内、直腸内、又は経皮）を含む、任意の経路による。非経口投与としては、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内、及び頭蓋内の投与が挙げられる。他の送達様式としては、リポソーム製剤、静脈内注入、経皮パッチなどの使用が挙げられるが、これらに限定されない。「同時投与」は、本明細書に記載の組成物が、1つ以上の追加の治療法、例えば、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、又は免疫療法などのがん療法の投与と同時に、直前に、又は直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に、単独で投与することも、同時投与することもできる。同時投与は、化合物（1つ超の化合物）を個別に又は組み合わせて同時投与又は順次投与することを含むよう意図される。このため、調製物は、所望の場合、他の活性物質と組み合わせることもできる（例えば、代謝分解を低減するため）。本発明の組成物は、経皮的に送達することも、局所経路によって送達することも、アプリケータスティック、溶液、懸濁液、乳濁液、ゲル、クリーム、軟膏、ナノ粒子、ペースト、ゼリー、塗布剤、粉末、及びエアロゾルとして製剤化することもできる。

20

30

【0157】

本明細書に記載の化合物は、互いと組み合わせて、疾患関連細胞成分を発現する細胞と関連付けられる疾患の治療に有用であることが知られている他の活性剤と組み合わせて、又は単独では有効ではない可能性があるが活性剤の有効性に寄与し得る補助剤と組み合わせて、使用することができる。

【0158】

いくつかの実施形態では、共投与には、第2の活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、又は24時間以内に1つの活性剤を投与することが含まれる。共投与には、2つの活性剤を同時に、ほぼ同時に（例えば、互いの約1、5、10、15、20、又は30分以内に）、又は任意の順序で連続して投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、共投与は、共製剤化、すなわち、両方の活性剤を含む単一の薬学的組成物を調製することによって達成することができる。他の実施形態では、活性剤は、別々に製剤化することができる。別の実施形態では、活性剤及び／又は補助剤は、互いに結合又はコンジュゲートさせてもよい。

40

【0159】

疾患の治療のための治療的使用において、本発明の薬学的組成物に利用される化合物は

50

、毎日約0.001mg/kg～約1000mg/kgの初期投薬量で投与されてもよい。約0.01mg/kg～約500mg/kg、又は約0.1mg/kg～約200mg/kg、又は約1mg/kg～約100mg/kg、又は約10mg/kg～約50mg/kgの日用量範囲を使用することができる。しかしながら、投薬量は、患者の必要条件、治療される状態の重症度、及び用いられる化合物又は薬物に応じて異なり得る。例えば、投薬量は、特定の患者で診断された疾患（例えば、がん、RASopathy、又はコステロ症候群）の種類及び病期を考慮して経験的に決定することができる。本発明に照らして、患者に投与される用量は、有益な治療応答を患者に経時的にもたらすのに十分なものであるべきである。用量のサイズは、特定の患者における化合物の投与に随伴するいずれかの有害な副作用の存在、性質、及び程度によっても決定されることになる。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、当業者の能力の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適な用量未満であるより少ない投薬量から開始される。その後、投薬量を、環境下で最適な効果に達するまで少しずつ増加させる。便宜上、所望の場合、総日投薬量を分割し、1日の間に分割して投与してもよい。

10

【0160】

疾患（例えば、タンパク質関連疾患、細胞成分と関連付けられる疾患）に関連する物質又は物質の活性若しくは機能の文脈において、「関連」又は「と関連付けられる」という用語は、物質又は物質の活性若しくは機能によって、その疾患（例えば、がん、RASopathy、又はコステロ症候群）が（全体的に又は部分的に）引き起こされるか、又はその疾患の症状が（全体的に又は部分的に）引き起こされるか、あるいはその疾患の症状が、物質（例えば、細胞成分）を調節（例えば、阻害又は活性化）することによって治療され得ることを意味する。本明細書で使用される場合、疾患と関連付けられると説明されるものは、原因物質である場合、疾患の治療の標的であり得る。

20

【0161】

本明細書で使用される「異常な」という用語は、正常とは異なることを指す。酵素活性を説明するために使用される場合、異常とは、正常な対照又は正常な非疾患対照試料の平均よりも、大きい若しくは小さい活性を指す。異常な活性とは、疾患をもたらす活性の量を指してもよく、（例えば、化合物を投与するか、又は本明細書に記載の方法を使用することによって）異常な活性を正常な量又は非疾患関連量に戻すことにより、疾患又は1つ以上の疾患症状の軽減がもたらされる。

30

【0162】

本明細書で使用される「求電子性」という用語は、電子密度を受け取ることができる化学基を指す。「求電子性置換体」、「求電子性化学部分」、又は「求電子性部分」は、電子対又は電子密度を受け取って結合を形成することにより求核試薬などの電子供与性基と反応し得る、電子不足の化学基、置換体、又は部分（一価の化学基）を指す。

【0163】

本明細書で使用される「求核」は、電子密度を提供することができる化学基を指す。

【0164】

「単離された」という用語は、核酸又はタンパク質に適用される場合、核酸又はタンパク質が天然の状態に関連する他の細胞成分を本質的に含まないことを意味する。これは、例えば、均一な状態であることができ、乾燥又は水溶液のいずれかであってもよい。純度及び均一性は、典型的には、ポリアクリルアミドゲル電気泳動又は高速液体クロマトグラフィなどの分析化学技法を使用して決定される。製剤中に主たる種として存在するタンパク質は、実質的に精製されている。

40

【0165】

「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸及び合成アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様に機能するアミノ酸類似体及びアミノ酸模倣体を指す。天然に存在するアミノ酸は、遺伝コードによってコード化されたもの、並びに例えばヒドロキシプロリン、γ-カルボキシグルタメート、及びオーホスホセリンなど、後で修飾されるアミノ酸である。アミノ酸類似体とは、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわ

50

ち、水素、カルボキシル基、アミノ基、及び R 基に結合している α 炭素を有する化合物を指し、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムである。そのような類似体は、修飾 R 基（例えば、ノルロイシン）又は修飾されたペプチド骨格を有するが、天然に存在するアミノ酸と同じ基本的な化学構造を保持している。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を有するが天然に存在するアミノ酸と同様に機能する化合物を指す。「天然に存在しないアミノ酸」及び「非天然アミノ酸」という用語は、天然には見られないアミノ酸類似体、合成アミノ酸、及びアミノ酸模倣体を指す。

【0166】

アミノ酸は、本明細書では、それらの一般的に既知である 3 文字記号又は I U P A C – I U B 生化学命名委員会によって推奨される 1 文字記号のいずれかによって参照されてもよい。同様に、ヌクレオチドは、それらの一般的に認められている一文字コードによって参照されてもよい。

【0167】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために本明細書中で交換可能に使用され、ポリマーは、実施形態では、アミノ酸から構成されない部分に複合体化していてもよい。この用語は、1 つ以上のアミノ酸残基が対応する天然に存在するアミノ酸の人工化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、並びに天然に存在するアミノ酸ポリマー及び天然に存在しないアミノ酸ポリマーに対して適用される。

【0168】

アミノ酸又はヌクレオチド塩基の「位置」は、N 末端（又は 5' 末端）に対するその位置に基づいて、参照配列中の各アミノ酸（又はヌクレオチド塩基）を順次識別する番号によって示される。最適なアラインメントを決定する際に考慮しなければならない欠失、挿入、切断、融合などのため、一般に、単純に N 末端からカウントすることによって決定される試験配列のアミノ酸残基数は、必ずしも参照配列の対応する位置の数と同じではない。例えば、バリエントがアラインメントされた参照配列と比べて欠失を有する場合、欠失部位には参照配列の位置に対応するバリエントのアミノ酸は存在しないことになる。アラインメントされた参照配列に挿入がある場合、その挿入は参照配列中の付番されたアミノ酸位置に対応しないことになる。切断又は融合の場合、参照配列又はアラインメントされた配列のいずれかに、対応する配列のいずれのアミノ酸にも対応しないアミノ酸の区間が存在し得る。

【0169】

所与のアミノ酸又はポリヌクレオチド配列の付番の文脈で使用される場合、「参照して付番される」又は「対応する」という用語は、所与のアミノ酸又はポリヌクレオチド配列が参照配列と比較された場合の特定の参照配列の残基の付番を指す。

【0170】

タンパク質のアミノ酸残基は、所与の残基と同じタンパク質内の本質的な構造的な位置を占める場合、所与の残基に「対応する」。例えば、選択された残基が、K – R a s の G 1 2 と同じ本質的な空間的又は他の構造的関係を占める場合、選択されたタンパク質中の選択された残基は、K – R a s の G 1 2 に対応する。いくつかの実施形態では、選択されたタンパク質が K – R a s で最大の相同性についてアラインメントされる場合、G 1 2 とアラインメントするアラインメントされた選択されたタンパク質における位置は、G 1 2 に対応すると言われている。一次配列アラインメントの代わりに、例えば、選択されたタンパク質の構造を K – R a s と最大限に一致するようにアラインメントし、全体の構造を比較する場合、三次元構造アラインメントもまた使用することができる。この場合、構造モデルにおいて G 1 2 と同じ必須位置を占めるアミノ酸は、G 1 2 残基に対応すると言われている。

【0171】

「タンパク質複合体」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、追加の

10

20

30

40

50

物質（例えば、別のタンパク質、タンパク質サブユニット、又は化合物）と関連付けられるタンパク質を指す。タンパク質複合体は、典型的には、定義された四次構造を有する。タンパク質と追加の物質との関連は、共有結合であってもよい。実施形態では、タンパク質と追加の物質（例えば、化合物）との間の会合は、非共有相互作用を介する。実施形態では、タンパク質複合体は、2つ以上のポリペプチド鎖の群を指す。タンパク質複合体中のタンパク質は、非共有タンパク質間相互作用によって連結される。タンパク質複合体の非限定的な例はプロテアソームである。

【0172】

「タンパク質凝集体」という用語は、その平易な通常の意味に従って使用され、タンパク質（例えば、誤って折り畳まれたタンパク質）の異常な収集又は蓄積を指す。タンパク質凝集体は、多くの場合、疾患（例えば、アミロイドーシス）と関連付けられる。典型的には、アミノ酸配列における変化又は通常の前共有相互作用を破壊する天然の環境における変化の結果としてタンパク質が誤って折り畳まれ、この誤って折り畳まれたタンパク質が修正又は分解されない場合、折り畳まれていない／誤って折り畳まれたタンパク質が凝集し得る。形成し得るタンパク質凝集体には、非晶質凝集体、オリゴマー、及びアミロイド線維の3つの主要な種類がある。実施形態では、タンパク質凝集体はアグリソームと称される。

【0173】

本明細書で使用される「スイッチII」という用語は、K-Ras、H-Ras、又はN-Rasの残基60～76に対応する残基によって形成されるGTPaseタンパク質（例えば、Ras、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）のタンパク質ドメインを指す（例えば、K-RasスイッチIIは、K-Rasの残基60～76を指し、H-RasスイッチIIは、H-Rasの残基60～76を指し、N-RasスイッチIIは、N-Rasの残基60～76を指す）。「スイッチII結合ポケット」は、少なくとも部分的に、スイッチIIを形成するアミノ酸残基によって結合された空洞である（その限界又は境界が作製される）。いくつかの実施形態では、「スイッチII結合ポケット」は、スイッチIIを形成するアミノ酸残基によって少なくとも部分的に結合される（その限界又は境界が作製される）、GTPaseタンパク質（例えば、Ras、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）のGDP結合形態における空洞である。「スイッチII結合ポケット結合部分」は、スイッチII結合ポケットに結合する、（例えば、本明細書に記載の）化合物の部分である。

【0174】

本明細書で使用される「スイッチII GTPaseタンパク質」という用語は、スイッチIIを含むGTPaseタンパク質を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、スイッチII結合ポケットを含む。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、Rasタンパク質である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、K-Rasである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、H-Rasである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、N-Rasである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、E-Rasである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RASD1である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RHESである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RASL11Bである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、REM2である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RHOHである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RND3である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RAB1Aである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RAB1Bである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RAB2Aである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、RAB2Bである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、GNAZである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、LRRK2である。実施形態

10

20

30

40

50

では、スイッチII GTPaseタンパク質は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、Colicelli, J. Sci STKE, 2004, (250), RE13に列挙されているGTPaseタンパク質である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF1（例えば、UniProt P84077）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF3（例えば、UniProt P61204）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF4（例えば、UniProt P18085）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF5（例えば、UniProt P84085）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF6（例えば、UniProt P62330）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、TRIM23（例えば、UniProt P36406）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL1（例えば、UniProt P40616）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL2（例えば、UniProt P36404）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL3（例えば、UniProt P36405）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL4A（例えば、UniProt P40617）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL4Bである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL5である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL6（例えば、UniProt Q9H0F7）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL7である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL8である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL9（例えば、UniProt Q6T311）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL12である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL11（例えば、UniProt Q969Q4）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARF7である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、339231（例えば、UniProt Q0P5N6）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、DKFZp761である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARFRP1（例えば、UniProt Q13795）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARFRP2（例えば、UniProt Q9NXU5）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL10A（例えば、UniProt Q8N8L6）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL10B（例えば、UniProt Q96BM9）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、ARL10Cである。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、344988である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、SARA1（例えば、UniProt Q6FID4）である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質は、SARA2である。

10

20

30

40

【0175】

本明細書で使用される「スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基」という用語は、スイッチII GTPaseタンパク質のセリン残基を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質セリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、K-Ras（G12S）、H-Ras（G12S）、又はN-Ras（G12S）である。

50

【0176】

本明細書で使用する「スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基」という用語は、スイッチII GTPaseタンパク質のスレオニン残基を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するスレオニン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T) である。

10

【0177】

本明細書で使用する「スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基」という用語は、スイッチII GTPaseタンパク質のアスパラギン酸残基を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の13位に対応するアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D) のアスパラギン酸残基12である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、K-Ras (G13D)、H-Ras (G13D)、又はN-Ras (G13D) のアスパラギン酸残基13である。

20

【0178】

本明細書で使用する「スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基」という用語は、スイッチII GTPaseタンパク質のグルタミン酸残基を指す。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するグルタミン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D) のグルタミン酸残基12である。

30

【0179】

「Ras」という用語は、ヒトRas GTPaseタンパク質のファミリー（例えば、K-Ras、H-Ras、N-Ras）のうちの1つ以上を指し、それらの相合体、アイソフォーム、及び機能的断片を含む。

40

【0180】

「K-Ras」という用語は、ヒトにおいてKRAS遺伝子によってコードされるタンパク質を指す。K-Rasタンパク質は、GTPaseであり、グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換する。K-Rasタンパク質における変異（例えば、アミノ酸置換）は、様々な悪性腫瘍（例えば、肺腺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がん）を生じ得る。「K-Ras」という用語は、ヒトKRASのヌクレオチド配列又はタンパク質配列（例えば、Entrez 3845, UniProt P01116, RefSeq NM_004985.4, RefSeq NM_033360.3, RefSeq NP_004976.2、又はRefSeq NP_203524.1）を指し得る。実施形態で

50

は、K-Rasは、以下のアミノ酸配列を有する：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDS
YRKQVVIDGETCLLDILDITAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFL
CVFAINNNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCD
LPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTL
VREIRQYRLKKISKEEKTTPGCVKIKKCIIM（配列番号1）。

【0181】

実施形態では、K-Rasは、以下のアミノ酸配列を有する：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDS
YRKQVVIDGETCLLDILDITAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFL
CVFAINNNTKSFEDIHHYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCD
LPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTL
VREIRKHKEKMSKDGKSKKKKKSKTKCVIM（配列番号56）。

【0182】

「H-Ras」という用語は、ヒトにおいてHRAS遺伝子によってコードされる酵素を指す。H-Rasタンパク質は、GTPaseであり、グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換する。H-Rasタンパク質における変異（例えば、アミノ酸置換）は、様々な悪性腫瘍（例えば、膀胱がん、甲状腺がん、唾液腺管がん、上皮がん、又は腎臓がん）を生じ得る。「H-Ras」という用語は、ヒトHRASのヌクレオチド配列又はタンパク質配列（例えば、Entrez 3265、UniProt P01112、RefSeq NM_001130442.2、RefSeq NM_001318054.1、RefSeq NM_005343.3、RefSeq NM_00176795.4、RefSeq NP_001123914.1、RefSeq NP_001304983.1、RefSeq NP_005334.1、又はRefSeq NP_789765.1）を指し得る。実施形態では、H-Rasは、以下のアミノ酸配列を有する：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDS
YRKQVVIDGETCLLDILDITAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFL
CVFAINNNTKSFEDIHQYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCD
LAARTVESRQAQDLARSYGIPYIETSAKTRQGVDDAFYTL
VREIRQHKLRKLNPPDES GPGCMSCKCVLS（配列番号2）。

【0183】

「N-Ras」という用語は、ヒトにおいてNRAS遺伝子によってコードされる酵素を指す。N-Rasタンパク質は、GTPaseであり、グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換する。「N-Ras」という用語は、ヒトNRASのヌクレオチド配列又はタンパク質配列（例えば、Entrez 4893、UniProt P01111、RefSeq NM_002524.4、又はRefSeq NP_002515.1）を指し得る。実施形態では、N-Rasは、以下のアミノ酸配列を有する：

MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDS
YRKQVVIDGETCLLDILDITAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFL
CVFAINNNSKSFADINLYREQIKRVKDSDDVPMVLVGNKCD
LPTRTVDTKQAHELAKSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTL
VREIRQYRMKKLNSSDDG TQGCMGLPCVVM（配列番号3）。

【0184】

実施形態では、スイッチII結合ポケットは、K-RasのV7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及び／若しくはI100、又は相同な関連するRasタンパク質（例えば、H-Ras又はN-Ras）若しくは変異体Rasタンパク質における等価な残基のうちの1つ以上によって少なくとも部分的に結合される。スイッチII結合ポケットを形成するアミノ酸に結合するか、又はスイッチII結合ポケットを形成するアミノ酸と接触する、本明細

書に記載の化合物（実施形態、実施例、及び図を含む）は、「スイッチII結合ポケット結合化合物」であり、スイッチII結合ポケットを形成するアミノ酸に結合するか、又はスイッチII結合ポケットを形成するアミノ酸と接触する化合物の部分は、「スイッチII結合ポケット結合部分」である。

【0185】

実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、スイッチII結合ポケットを形成する1つのアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、スイッチII結合ポケットを形成する複数のアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポ
ケット結合部分は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、K-Ras（G13S）、又はK-Ras（G12T））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12S）、H-Ras（G13S）、H-Ras（G12T）、N-Ras、N-Ras（G12S）、N-Ras（G13S）、又はN-Ras（G12T））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される1つのアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分
は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、K-Ras（G13S）、又はK-Ras（G12T））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12S）、H-Ras（G13S）、H-Ras（G12T）、N-Ras、N-Ras（G12S）、N-Ras（G13S）、又はN-Ras（G12T））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される複数のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分
は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、K-Ras（G13S）、又はK-Ras（G12T））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12S）、H-Ras（G13S）、H-Ras（G12T）、N-Ras、N-Ras（G12S）、N-Ras（G13S）、又はN-Ras（G12T））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるア
ミノ酸から選択される2つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、K-Ras（G13S）、又はK-Ras（G12T））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12S）、H-Ras（G13S）、H-Ras（G12T）、N-Ras、N-Ras（G12S）、N-Ras（G13S）、又はN-Ras（G12T））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるア
ミノ酸から選択される3つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、K-Ras（G13S）、又はK-Ras（G12T））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12S）、H-Ras（G13S）、H-Ras（G12T）、N-Ras、N-Ras（G12S）、N-Ras（G13S）、又はN-Ras（G12T））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるア
ミノ酸から選択される4つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変

10

20

30

40

50

50

S)、H-Ras (G12T)、N-Ras、N-Ras (G12S)、N-Ras (G13S)、又はN-Ras (G12T)、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される11個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12S)、K-Ras (G13S)、又はK-Ras (G12T))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12S)、H-Ras (G13S)、H-Ras (G12T)、N-Ras、N-Ras (G12S)、N-Ras (G13S)、又はN-Ras (G12T))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される12個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12S)、K-Ras (G13S)、又はK-Ras (G12T))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12S)、H-Ras (G13S)、H-Ras (G12T)、N-Ras、N-Ras (G12S)、N-Ras (G13S)、又はN-Ras (G12T))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される13個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12S)、K-Ras (G13S)、又はK-Ras (G12T))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12S)、H-Ras (G13S)、H-Ras (G12T)、N-Ras、N-Ras (G12S)、N-Ras (G13S)、又はN-Ras (G12T))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される14個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12S)、K-Ras (G13S)、又はK-Ras (G12T))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12S)、H-Ras (G13S)、H-Ras (G12T)、N-Ras、N-Ras (G12S)、N-Ras (G13S))、又はN-Ras (G12T))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される15個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。

10

20

30

40

50

【0186】

実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される1つのアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D))

、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E)、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される複数のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される2つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される3つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される4つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される5つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される6つのK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチII結合ポケット結合化合物又はスイッチII結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras (例えば、K-Ras (G12D)、K-Ras (G13D)、又はK-Ras (G12E))、関連するRas (例えば、H-Ras、H-Ras (G12D)、H-Ras (G13D)、H-Ras (G12E)、N-Ras、N-Ras (G12D)、N-Ras (G13D)、又はN-Ras (G12E))、又はK-Ras 残基V7、V9、G10、P34、T58

10

20

30

40

50

、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9、及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 7 つの K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (例えば、K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連 R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9 及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 8 つの K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連する R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9、及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 9 つの K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (例えば、K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連する R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9、及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 10 個の K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (例えば、K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連 R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9 及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 11 個の K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (例えば、K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連する R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9、及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 12 個の K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチ I I 結合ポケット結合化合物又はスイッチ I I 結合ポケット結合部分は、変異体 K-R a s (例えば、K-R a s (G 1 2 D)、K-R a s (G 1 3 D)、又は K-R a s (G 1 2 E))、関連する R a s (例えば、H-R a s、H-R a s (G 1 2 D)、H-R a s (G 1 3 D)、H-R a s (G 1 2 E)、N-R a s、N-R a s (G 1 2 D)、N-R a s (G 1 3 D)、又は N-R a s (G 1 2 E))、又は K-R a s 残基 V 7、V 9、G 1 0、P 3 4、T 5 8、G 6 0、Q 6 1、E 6 2、E 6 3、R 6 8、Y 7 1、M 7 2、Y 9 6、Q 9 9、及び I 1 0 0 に対応する K-R a s の相同体におけるアミノ酸から選択される 13 個の K-R a s アミノ酸に結合するか、又は接触する。

10

20

30

40

50

実施形態では、スイッチⅠⅠ結合ポケット結合化合物又はスイッチⅠⅠ結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、又はK-Ras（G12E））、関連Ras（例えば、H-Ras、H-Ras（G12D）、H-Ras（G13D）、H-Ras（G12E）、N-Ras、N-Ras（G12D）、N-Ras（G13D）、又はN-Ras（G12E））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される14個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。実施形態では、スイッチⅠⅠ結合ポケット結合化合物又はスイッチⅠⅠ結合ポケット結合部分は、変異体K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、又はK-Ras（G12E））、関連するRas（例えば、H-Ras、H-Ras（G12D）、H-Ras（G13D）、H-Ras（G12E）、N-Ras、N-Ras（G12D）、N-Ras（G13D）、又はN-Ras（G12E））、又はK-Ras残基V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、及びI100に対応するK-Rasの相同体におけるアミノ酸から選択される15個のK-Rasアミノ酸に結合するか、又は接触する。

10

【0187】

化合物又は薬剤に関する「選択的」又は「選択性」などの用語は、1つ以上の異なる分子標的よりも優先的に特定の分子標的（例えば、タンパク質、酵素など）の活性の増加又は減少を引き起こす化合物又は薬剤の能力を指す（例えば、変異体K-Ras（G12S）に対する選択性を有する化合物は、他のK-Rasタンパク質（例えば、野生型K-Ras）よりもK-Ras（G12S）を優先的に阻害するか、又は変異体K-Ras（G12D）に対する選択性を有する化合物は、他のK-Rasタンパク質（例えば、野生型K-Ras）よりもK-Ras（G12D）を優先的に阻害するであろう）。実施形態では、「Ras（G12S）選択的化合物」は、Ras（G12S）に対する選択性を有する化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）を指す。実施形態では、「Ras（G12D）選択的化合物」は、Ras（G12D）に対する選択性を有する化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）を指す。

20

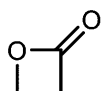
【0188】

「β-ラクトン」という用語は、有機化学におけるその平易な通常の意味に従って使用され、-C(O)O-部分を含有する4員ヘテロシクロアルキル環を指す。実施形態では、β-ラクトンは、式

30

【0189】

【化6】



を有する。

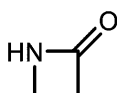
【0190】

「β-ラクタム」という用語は、有機化学におけるその平易な通常の意味に従って使用され、-C(O)NR-部分を含有する4員ヘテロシクロアルキル環を指す。実施形態では、β-ラクタムは、式

40

【0191】

【化7】



を有する。

50

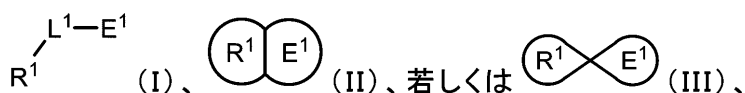
【0192】

II. 化合物

一態様では、以下の式を有する化合物：

【0193】

【化8】



又はその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0194】

 R^1 は、スイッチII結合ポケット結合部分である。

【0195】

 L^1 は、結合又は二価リンカーである。

【0196】

E^1 は、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基又はスイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。

【0197】

実施形態では、 E^1 は、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^1 は、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質セリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S) のセリン残基12である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S) のセリン残基13である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基は、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T) のスレオニン残基12である。

20

30

【0198】

実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、Rasタンパク質セリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、K-Rasセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、H-Rasセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、N-Rasセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseセリン残基タンパク質は、E-Rasセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、RASD1セリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、Rhesセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、RASL11Bセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、REM2セリン残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質セリン残基は、RHOHセリン残基である。実施形態では、スイッチII GTP

40

50

a s e タンパク質セリン残基は、R N D 3 セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、R A B 1 A セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、R A B 1 B セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、R A B 2 A セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、R A B 2 B セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、G N A Z セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、L R R K 2 セリン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質スレオニン残基は、L R R K 2 スレオニン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質セリン残基は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、C o l l i c e l l i , J . S c i S T K E , 2 0 0 4 , (2 5 0) , R E 1 3 に列挙されている G T P a s e タンパク質のセリン残基である。

10

【0199】

実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質スレオニン残基は、R a s タンパク質スレオニン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質スレオニン残基は、K - R a s スレオニン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質スレオニン残基は、H - R a s スレオニン残基である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク質スレオニン残基は、N - R a s スレオニン残基である。

20

【0200】

実施形態では、E¹ は、K - R a s セリン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、H - R a s セリン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、N - R a s セリン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、K - R a s スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、H - R a s スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、N - R a s スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、E¹ は、β - ラクトンを含む。実施形態では、E¹ は、β - ラクタムを含む。

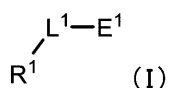
30

【0201】

実施形態では、化合物は、式：

【0202】

【化9】



を有する。R¹、L¹、及び E¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

40

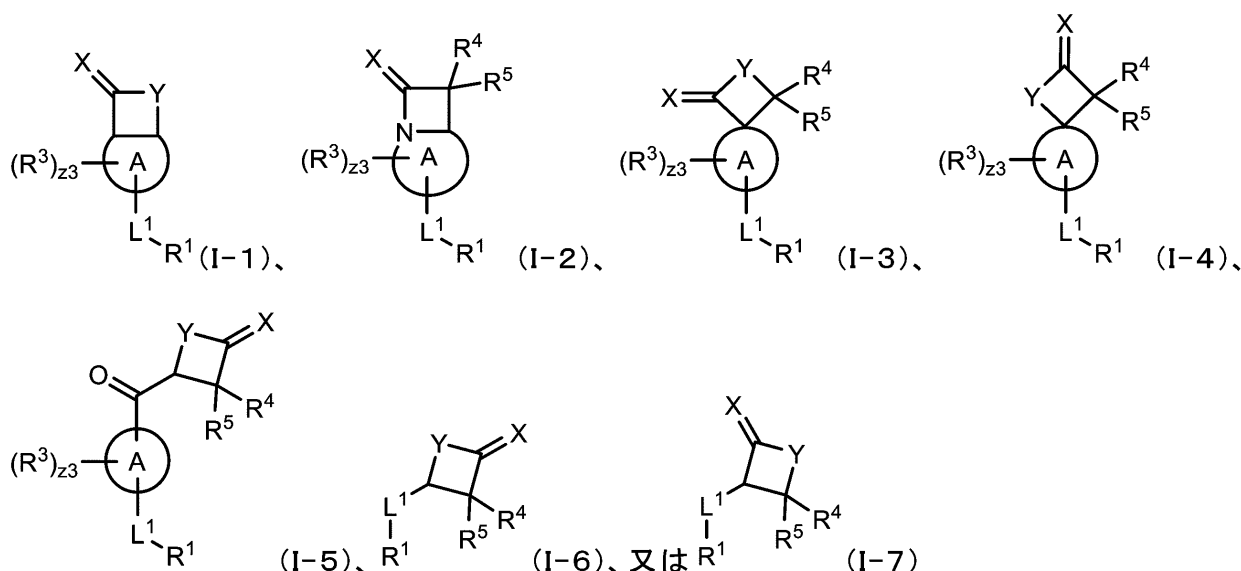
【0203】

実施形態では、化合物は、式：

【0204】

50

【化 10】



10

を有する。R¹ 及び L¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

20

【0205】

環 A は、シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又は C₅～C₆）、又はヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員、3～6 員、4～6 員、4～5 員、又は 5～6 員）である。

【0206】

X は、O 又は S である。

【0207】

Y は、O、S、又は NR² である。

【0208】

R² は、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、C₁～C₄、又は C₁～C₂）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8 員、2～6 員、4～6 員、2～3 員、又は 4～5 員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又は C₅～C₆）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員、3～6 員、4～6 員、4～5 員、又は 5～6 員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10 員、5～9 員、又は 5～6 員）である。

30

40

【0209】

R³ は、独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、C₁～C₄、又は C₁～C₂）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8 員、2～6 員、4～6 員、2～3 員、又は 4～5 員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又は C₅～C₆）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8 員、3～6 員、4～6 員、4～5 員、又は 5～6 員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10 員、5～9 員、又は 5～6 員）である。

50

CI_3 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）であり、2つの R^3 置換体は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）を形成し得る。

10

【0210】

記号 z 3は、0～10の整数である。

【0211】

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

20

30

【0212】

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

40

【0213】

実施形態では、環Aは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環Aは、シ

50

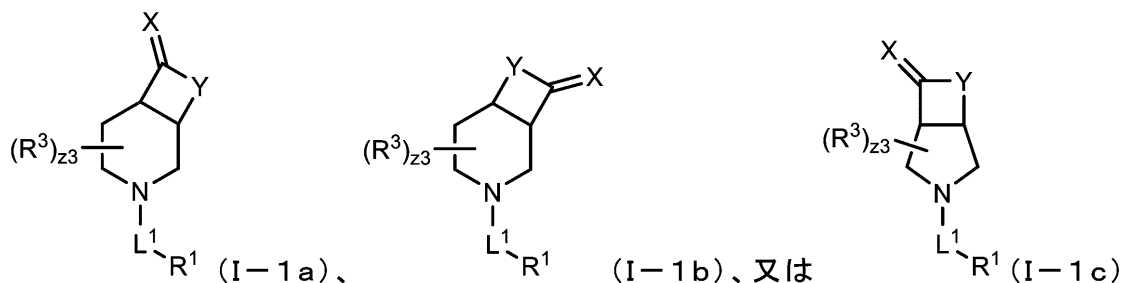
クロアルキルである。実施形態では、環 A は、シクロブチルである。実施形態では、環 A は、シクロペンチルである。実施形態では、環 A は、シクロヘキシルである。実施形態では、環 A は、シクロヘプチルである。実施形態では、環 A は、シクロオクチルである。実施形態では、環 A は、3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環 A は、5～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環 A は、ピペリジニル、ピロリジニル、又はピペラジニルである。実施形態では、環 A は、ピペリジニルである。実施形態では、環 A は、ピロリジニルである。実施形態では、環 A は、ピペラジニルである。

【0214】

実施形態では、化合物は、式：

【0215】

【化11】



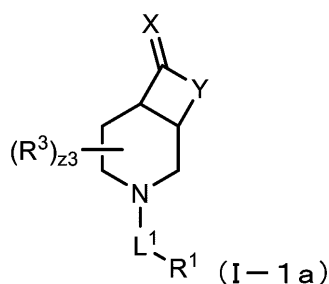
10

20

を有する。X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0216】

【化12】

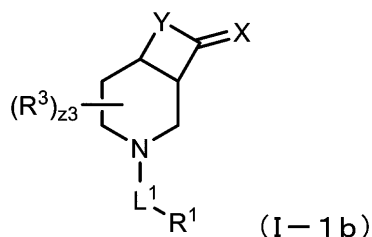


30

を有し、式中、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0217】

【化13】



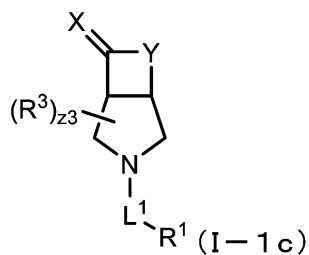
40

を有し、式中、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0218】

50

【化 1 4】



を有し、式中、 X 、 Y 、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

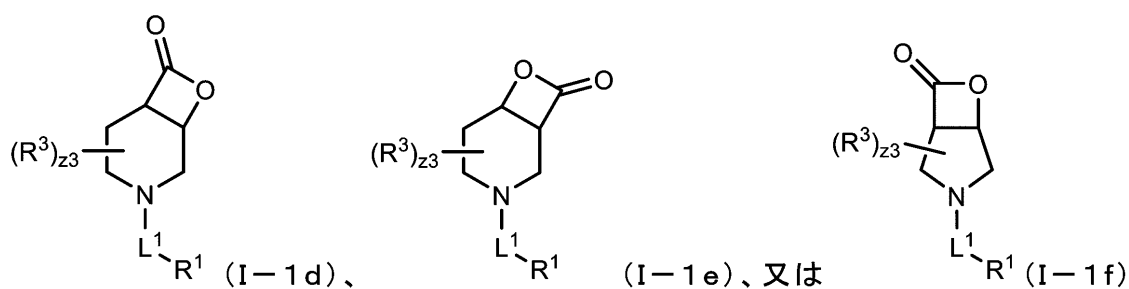
10

【0 2 1 9】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 2 0】

【化 1 5】

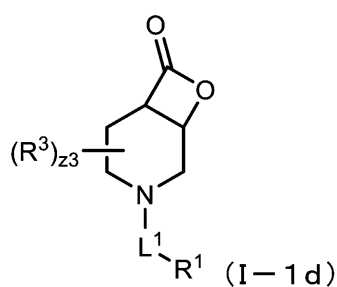


20

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 2 1】

【化 1 6】

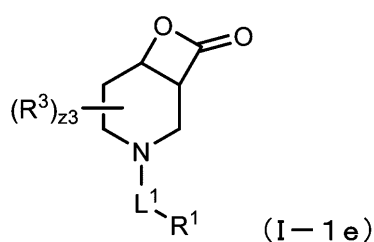


30

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 2 2】

【化 1 7】



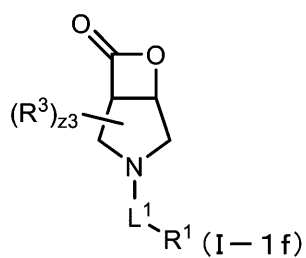
40

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 2 2 3 】

【 化 1 8 】



10

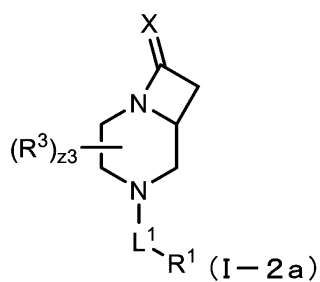
を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 2 4 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 2 5 】

【 化 1 9 】



20

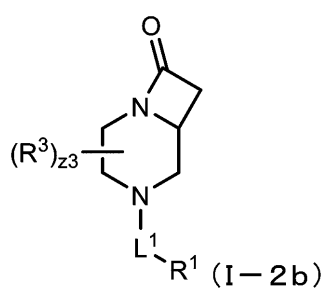
を有する。 X 、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 2 6 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 2 7 】

【 化 2 0 】



30

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

40

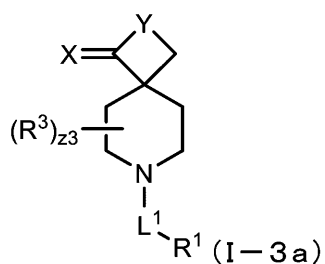
【 0 2 2 8 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 2 9 】

50

【化 2 1】



を有する。X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

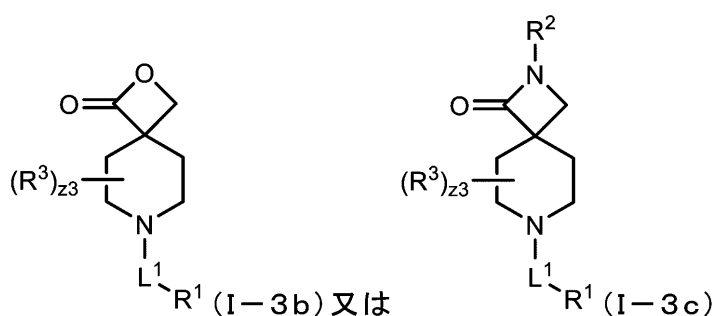
10

【0 2 3 0】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 3 1】

【化 2 2】

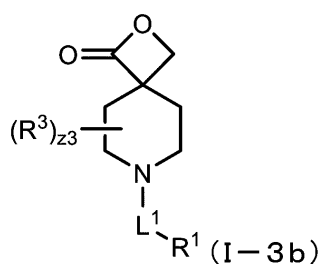


20

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^2 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 3 2】

【化 2 3】

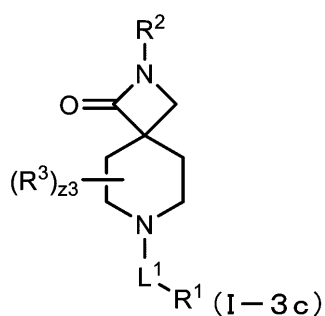


30

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 3 3】

【化 2 4】



40

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^2 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記

50

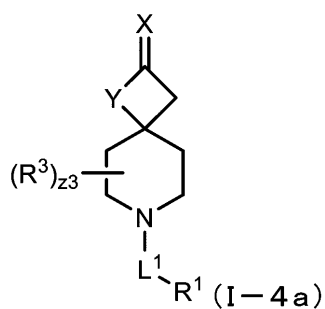
載されているとおりである。

【0234】

実施形態では、化合物は、式：

【0235】

【化25】



10

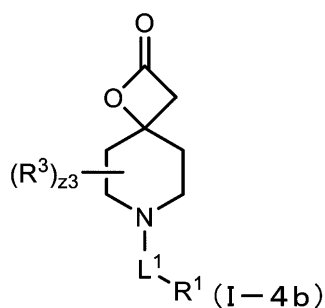
を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0236】

実施形態では、化合物は、式：

【0237】

【化26】



20

を有する。R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

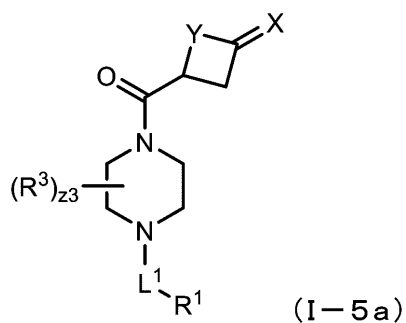
30

【0238】

実施形態では、化合物は、式：

【0239】

【化27】



40

を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

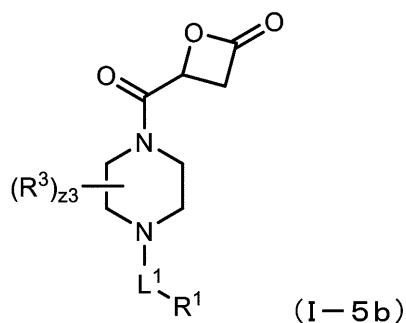
【0240】

実施形態では、化合物は、式：

【0241】

50

【化 2 8】



10

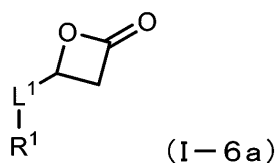
を有する。R¹、L¹、R³、及び z₃ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 2 4 2】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 4 3】

【化 2 9】



20

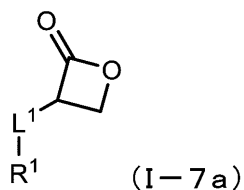
を有する。R¹ 及び L¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 2 4 4】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 4 5】

【化 3 0】



30

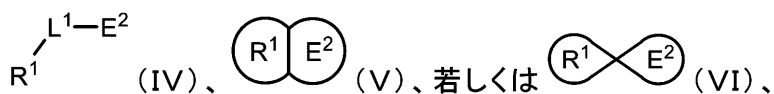
を有する。R¹ 及び L¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 2 4 6】

一態様では、以下の式を有する化合物：

【0 2 4 7】

【化 3 1】



40

又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0 2 4 8】

R¹ は、スイッチ II 結合ポケット結合部分である。

【0 2 4 9】

L¹ は、結合又は二価リンカーである。

【0 2 5 0】

50

E^2 は、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基又はスイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。

【0251】

実施形態では、 E^2 は、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、天然のスイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するアスパラギン酸残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D)のアスパラギン酸残基12である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の13位に対応するアスパラギン酸残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、K-Ras (G13D)、H-Ras (G13D)、又はN-Ras (G13D)のアスパラギン酸残基13である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、Rasタンパク質（例えば、K-Ras、H-Ras、又はN-Ras）の12位に対応するグルタミン酸残基である。実施形態では、変異体スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)のグルタミン酸残基12である。

【0252】

実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、Rasタンパク質アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、K-Rasアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、H-Rasアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、N-Rasアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF1（例えば、UniProt P84077）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF3（例えば、UniProt P61204）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF4（例えば、UniProt P18085）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF5（例えば、UniProt P84085）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF6（例えば、UniProt P62330）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、TRIM23（例えば、UniProt P36406）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL1（例えば、UniProt P40616）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL2（例えば、UniProt P36404）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL3（例えば、UniProt P36405）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL4A（例えば、UniProt P40617）アスパラギン酸残基である。実施形態では、

スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL4Bアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL5アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL6（例えば、UniProt Q9H0F7）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL7アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL8アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL9（例えば、UniProt Q6T311）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL12アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL11（例えば、UniProt Q969Q4）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARF7アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、339231（例えば、UniProt Q0P5N6）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、DKFZp761アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARFRP1（例えば、UniProt Q13795）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARFRP2（例えば、UniProt Q9NXU5）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL10A（例えば、UniProt Q8N8L6）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL10B（例えば、UniProt Q96BM9）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、ARL10Cアスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、344988アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、SARA1（例えば、UniProt Q6FID4）アスパラギン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基は、SARA2アスパラギン酸残基である。

10

20

30

【0253】

実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、Rasタンパク質グルタミン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、K-Rasグルタミン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、H-Rasグルタミン酸残基である。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質グルタミン酸残基は、N-Rasグルタミン酸残基である。

【0254】

実施形態では、 E^2 は、K-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、H-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、N-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、K-Rasグルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、H-Rasグルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、N-Rasグルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である。実施形態では、 E^2 は、 β -ラク톤を含む。実施形態では、 E^2 は、 β -ラクタムを含む。

40

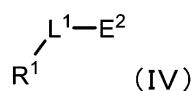
【0255】

実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 2 5 6 】

【 化 3 2 】



を有する。R¹、L¹、及びE²は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

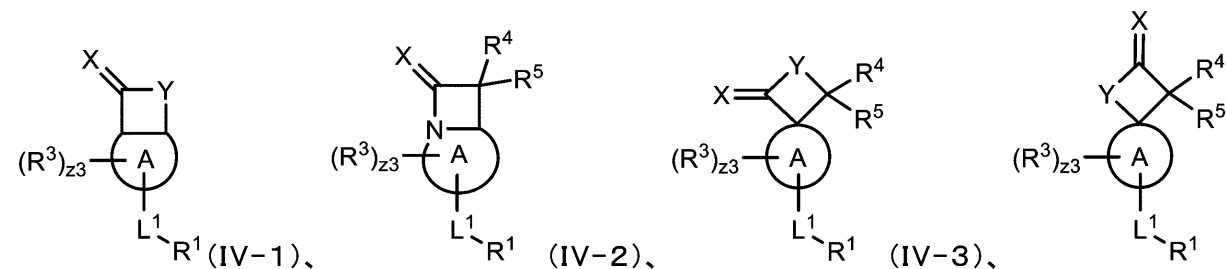
【 0 2 5 7 】

実施形態では、化合物は、式：

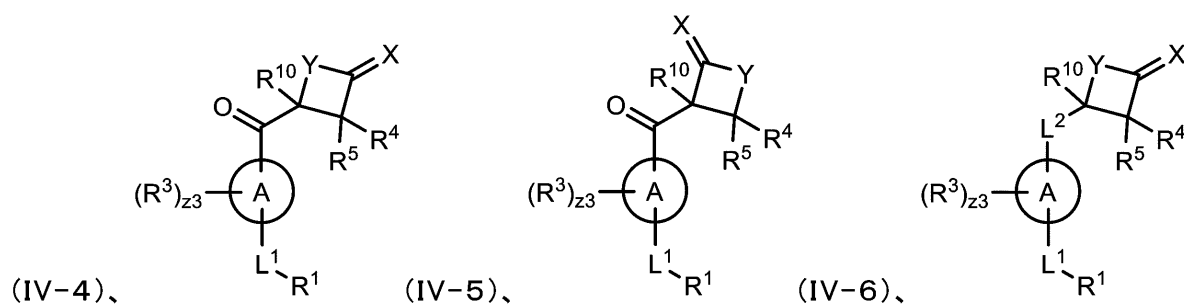
【 0 2 5 8 】

【 化 3 3 】

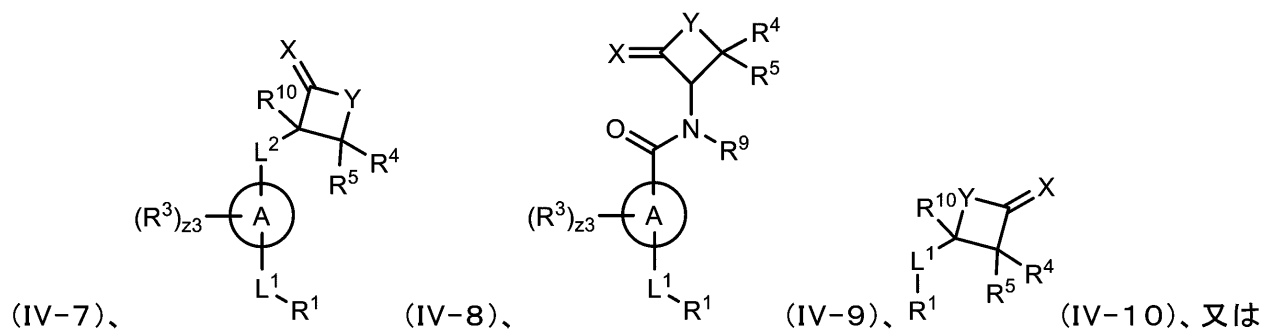
10



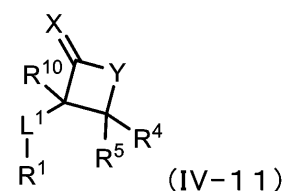
20



30



40



を有する。R¹及びL¹は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 5 9 】

環Aは、シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又はC₅～C₆）、又はヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）である。

【 0 2 6 0 】

50

L^2 は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。

【0261】

X は、O 又は S である。

【0262】

Y は、O、S、又は NR^2 である。

【0263】

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

10

20

【0264】

R^3 は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）であり、2つの R^3 置換体は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）を形成し得る。

30

40

【0265】

記号 z_3 は、0～10の整数である。

【0266】

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）を形成し得る。

50

C(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、C₁～C₄、又はC₁～C₂）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又はC₅～C₆）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

10

【0267】

R⁵は、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、C₁～C₄、又はC₁～C₂）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又はC₅～C₆）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

20

【0268】

R⁹は、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル（例えば、C₁～C₈、C₁～C₆、C₁～C₄、又はC₁～C₂）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃～C₈、C₃～C₆、C₄～C₆、又はC₅～C₆）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、C₆～C₁₀又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

30

40

【0269】

R¹⁰は、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-Cl₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCl₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-O

50

CHBr_2 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 、又は $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0270】

実施形態では、環Aは、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルである。実施形態では、環Aは、シクロアルキルである。実施形態では、環Aは、シクロブチルである。実施形態では、環Aは、シクロペンチルである。実施形態では、環Aは、シクロヘキシルである。実施形態では、環Aは、シクロヘプチルである。実施形態では、環Aは、シクロオクチルである。実施形態では、環Aは、3～8員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環Aは、5～6員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、環Aは、ピペリジニル、ピロリジニル、又はピペラジニルである。実施形態では、環Aは、ピペリジニルである。実施形態では、環Aは、ピロリジニルである。実施形態では、環Aは、ピペラジニルである。

10

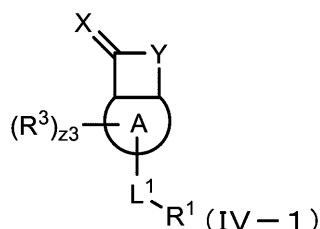
【0271】

実施形態では、化合物は、式：

【0272】

20

【化34】



を有する。環A、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

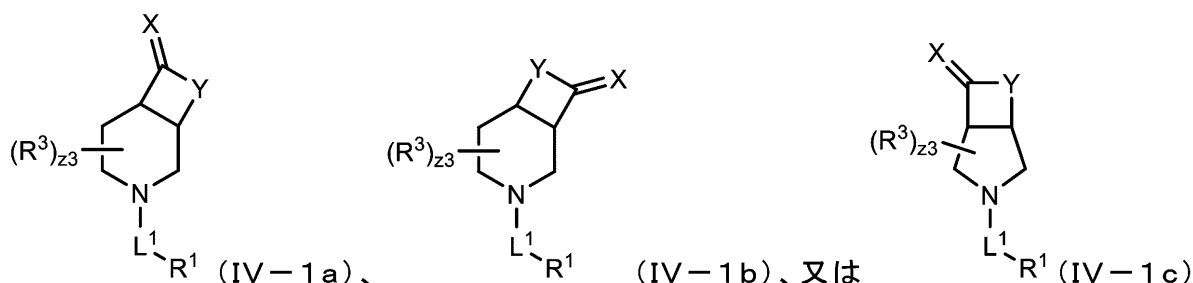
30

【0273】

実施形態では、化合物は、式：

【0274】

【化35】



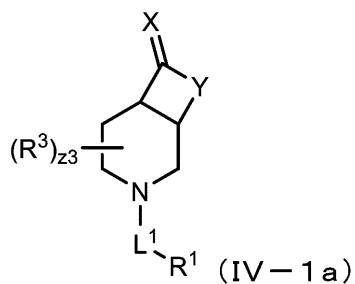
40

を有する。X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0275】

50

【化 3 6】

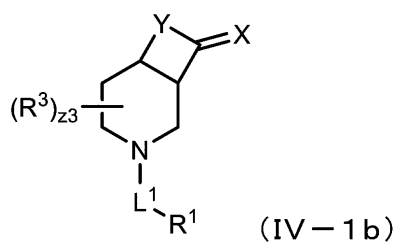


10

を有し、式中、 X 、 Y 、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 7 6】

【化 3 7】

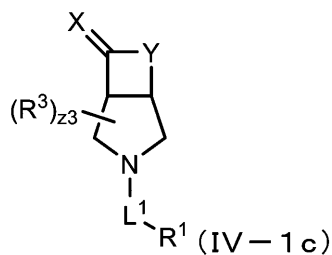


20

を有し、式中、 X 、 Y 、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 7 7】

【化 3 8】



30

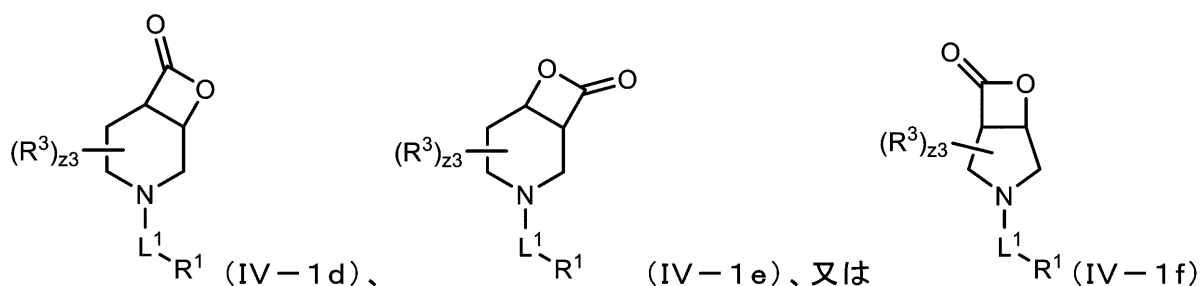
を有し、式中、 X 、 Y 、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 2 7 8】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 7 9】

【化 3 9】



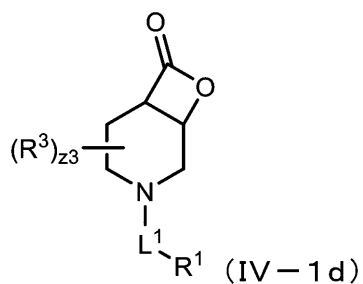
40

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 2 8 0 】

【 化 4 0 】

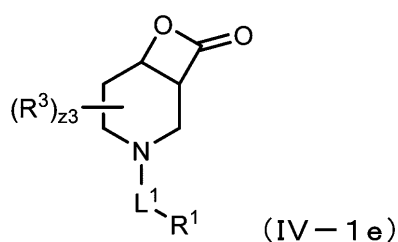


10

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 8 1 】

【 化 4 1 】

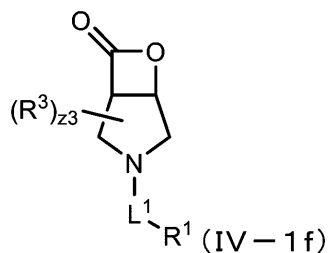


20

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 8 2 】

【 化 4 2 】



30

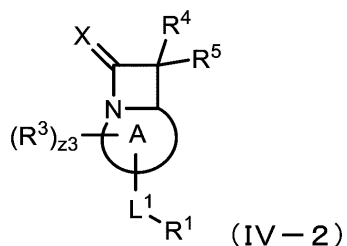
を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 8 3 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 8 4 】

【 化 4 3 】



40

を有する。環 A、X、 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、 R^4 、及び R^5 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

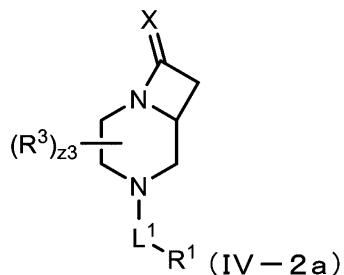
50

【 0 2 8 5 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 8 6 】

【 化 4 4 】



10

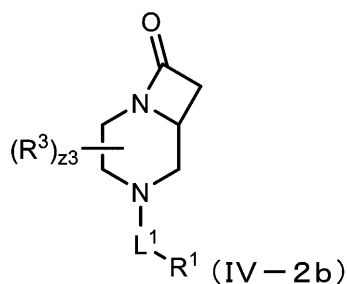
を有する。X、R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 8 7 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 8 8 】

【 化 4 5 】



20

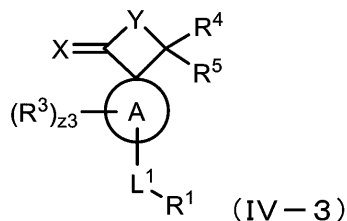
を有する。R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 2 8 9 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 9 0 】

【 化 4 6 】



40

を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及びR⁵は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

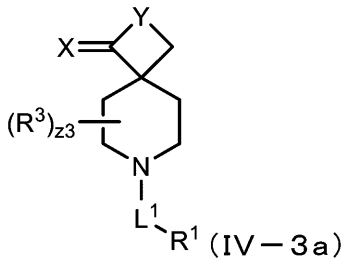
【 0 2 9 1 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 2 9 2 】

50

【化 4 7】



を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、及び z³ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

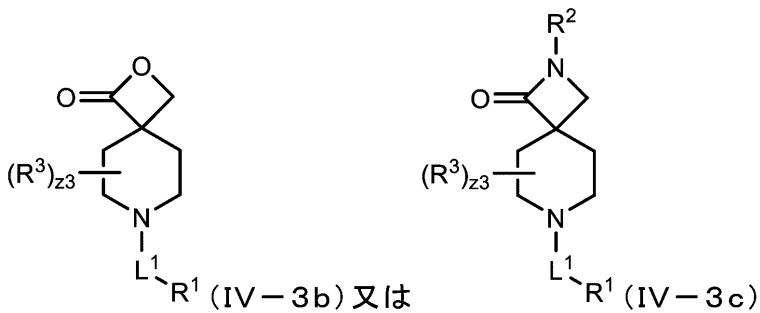
10

【0 2 9 3】

実施形態では、化合物は、式：

【0 2 9 4】

【化 4 8】

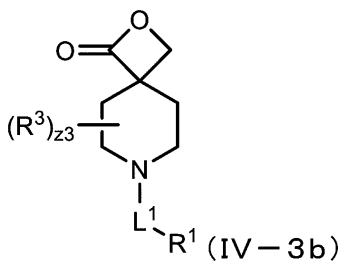


20

を有する。R¹、L¹、R²、R³、及び z³ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 9 5】

【化 4 9】

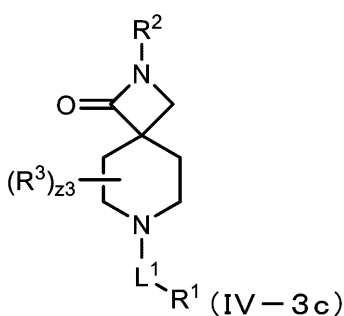


30

を有し、式中、R¹、L¹、R³、及び z³ が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 2 9 6】

【化 5 0】



40

を有し、式中、R¹、L¹、R²、R³、及び z³ が、実施形態を含めて本明細書に記

50

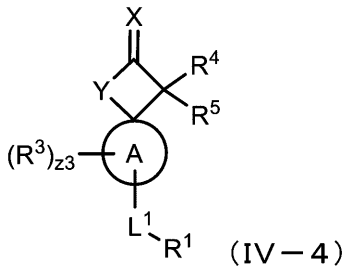
載されているとおりである。

【0297】

実施形態では、化合物は、式：

【0298】

【化51】



10

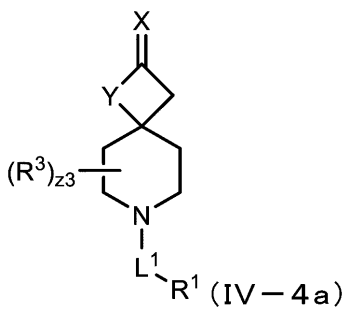
を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及びR⁵は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0299】

実施形態では、化合物は、式：

【0300】

【化52】



20

を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

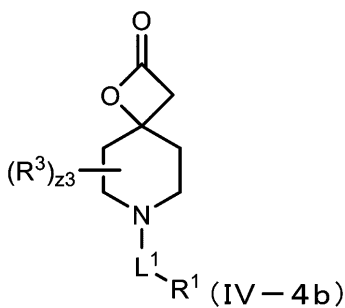
30

【0301】

実施形態では、化合物は、式：

【0302】

【化53】



40

を有する。R¹、L¹、R³、及びz₃は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

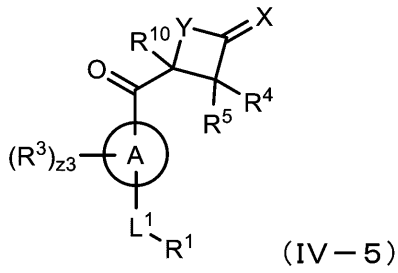
【0303】

実施形態では、化合物は、式：

【0304】

50

【化 5 4】



を有する。環 A、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、 R^4 、 R^5 、及び R^{10} は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

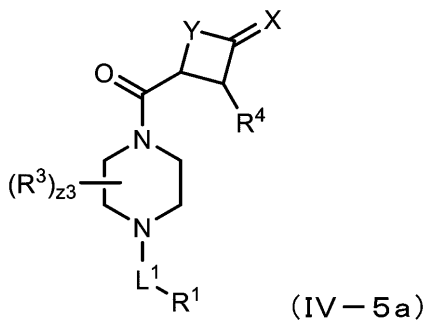
10

【0305】

実施形態では、化合物は、式：

【0306】

【化 5 5】



20

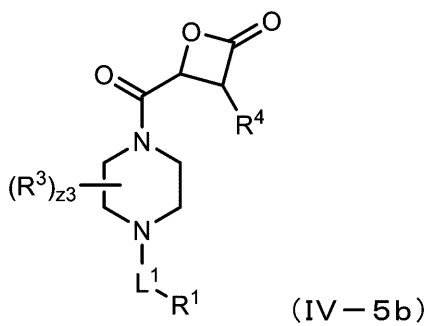
を有する。X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、及び R^4 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0307】

実施形態では、化合物は、式：

【0308】

【化 5 6】



40

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、及び R^4 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

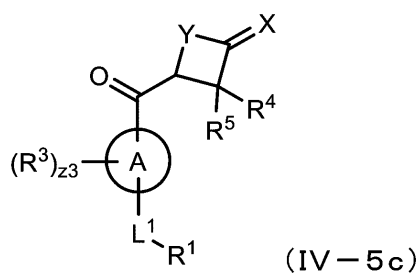
【0309】

実施形態では、化合物は、式：

【0310】

50

【化 5 7】



を有する。環 A、X、Y、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及び R⁵ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

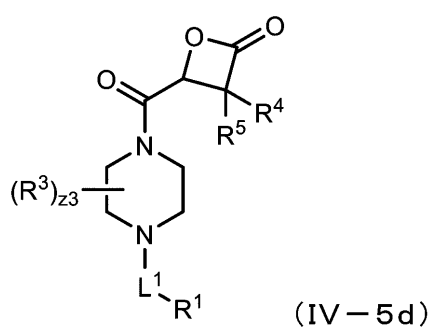
10

【0311】

実施形態では、化合物は、式：

【0312】

【化 5 8】



20

を有する。R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及び R⁵ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

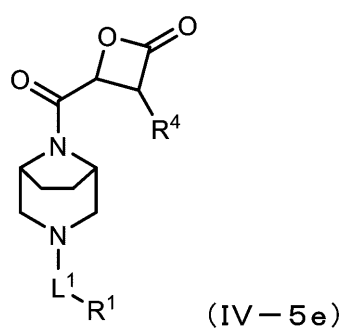
【0313】

実施形態では、化合物は、式：

【0314】

30

【化 5 9】



40

を有する。R¹、L¹、及び R⁴ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

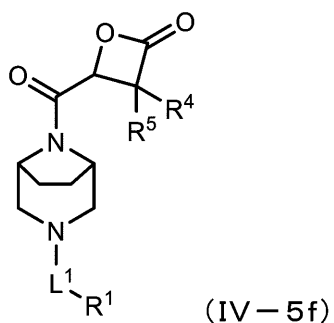
【0315】

実施形態では、化合物は、式：

【0316】

50

【化 6 0】



10

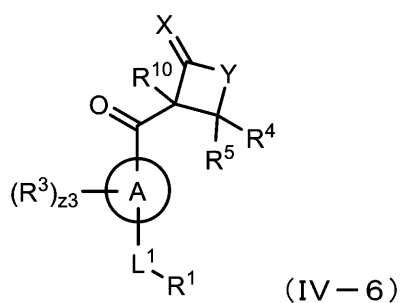
を有する。R¹、L¹、R⁴、及びR⁵は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0317】

実施形態では、化合物は、式：

【0318】

【化 6 1】



20

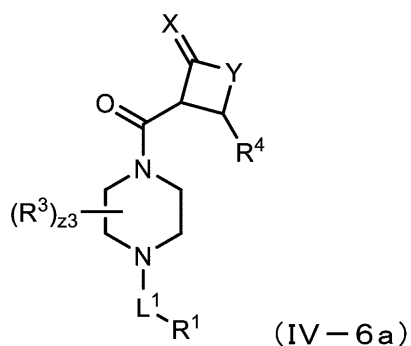
を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、R³、z³、R⁴、R⁵、及びR¹⁰は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0319】

実施形態では、化合物は、式：

【0320】

【化 6 2】



40

を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、z³、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

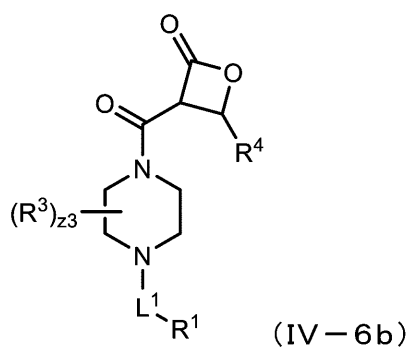
【0321】

実施形態では、化合物は、式：

【0322】

50

【化 6 3】



10

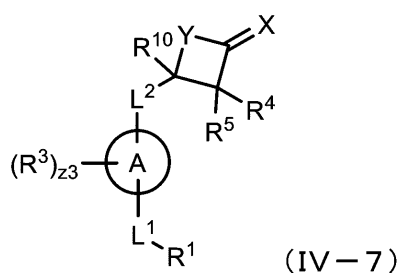
を有する。R¹、L¹、R³、z₃、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 3 2 3】

実施形態では、化合物は、式：

【0 3 2 4】

【化 6 4】



20

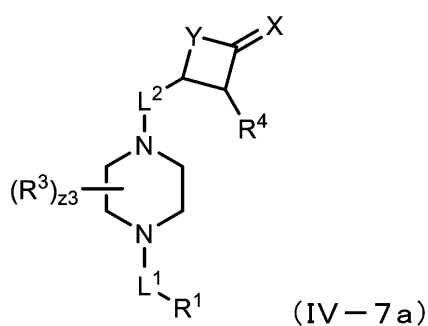
を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、L²、R³、z₃、R⁴、R⁵、及びR¹⁰は、実施形態を含めて、本明細書に記載されているとおりである。

【0 3 2 5】

実施形態では、化合物は、式：

【0 3 2 6】

【化 6 5】



40

を有する。X、Y、R¹、L¹、L²、R³、z₃、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

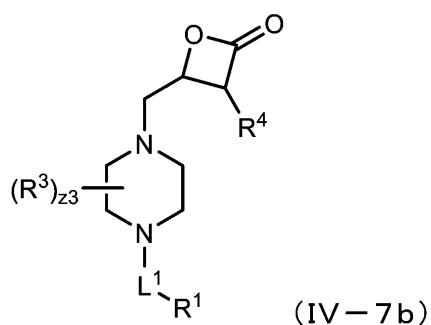
【0 3 2 7】

実施形態では、化合物は、式：

【0 3 2 8】

50

【化 6 6】



10

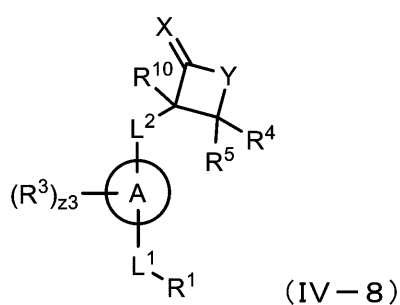
を有する。R¹、L¹、R³、z₃、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0329】

実施形態では、化合物は、式：

【0330】

【化 6 7】



20

を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、L²、R³、z₃、R⁴、R⁵、及びR¹⁰は、実施形態を含めて、本明細書に記載されているとおりである。

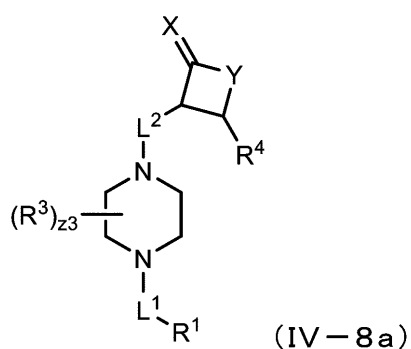
【0331】

実施形態では、化合物は、式：

30

【0332】

【化 6 8】



40

を有する。X、Y、R¹、L¹、L²、R³、z₃、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

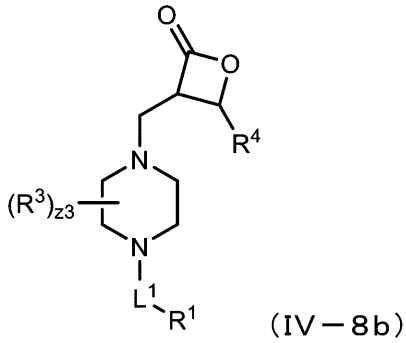
【0333】

実施形態では、化合物は、式：

【0334】

50

【化 6 9】



10

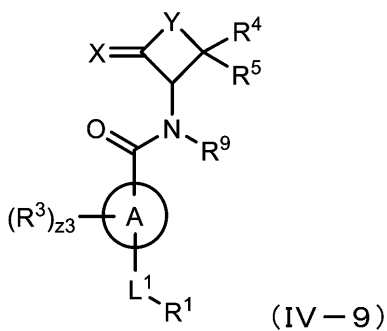
を有する。R¹、L¹、R³、z₃、及びR⁴は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0335】

実施形態では、化合物は、式：

【0336】

【化 7 0】



20

を有する。環A、X、Y、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、R⁵、及びR⁹は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

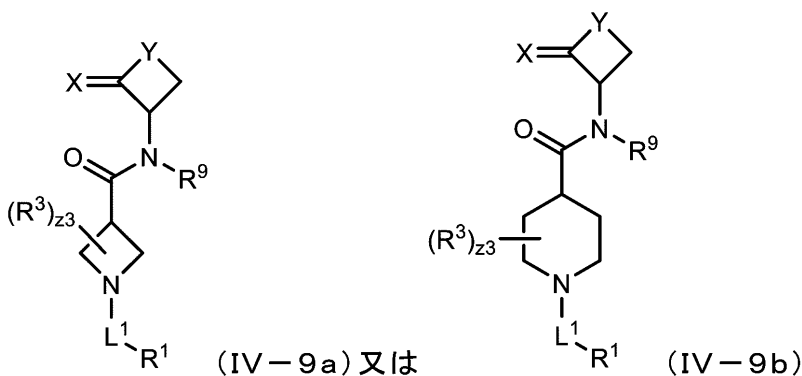
【0337】

30

実施形態では、化合物は、式：

【0338】

【化 7 1】



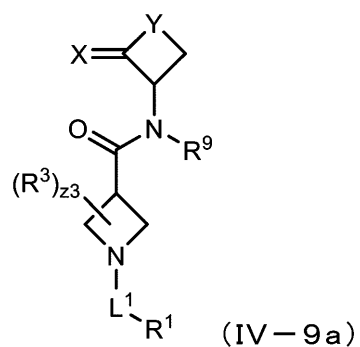
40

を有する。X、Y、R¹、L¹、R³、z₃、及びR⁹は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0339】

50

【化 7 2】

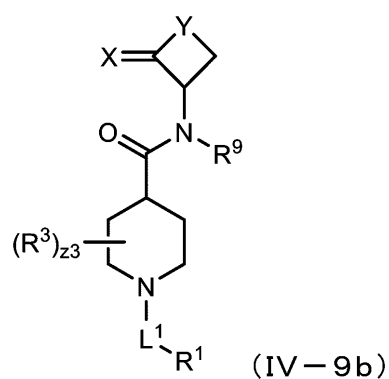


10

を有し、式中、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、及び R^9 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0340】

【化 7 3】



20

を有し、式中、X、Y、 R^1 、 L^1 、 R^3 、 z_3 、及び R^9 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

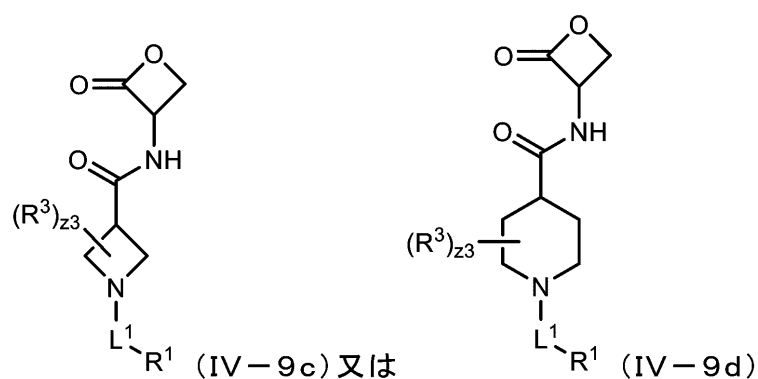
【0341】

実施形態では、化合物は、式：

30

【0342】

【化 7 4】



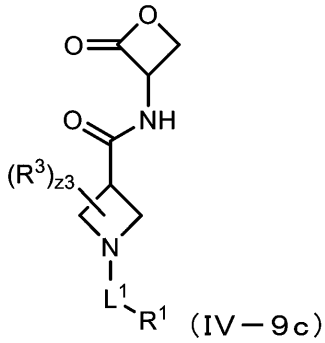
40

を有する。 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0343】

50

【化 7 5】

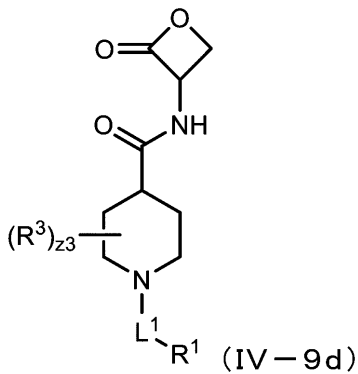


10

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 3 4 4】

【化 7 6】



20

を有し、式中、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

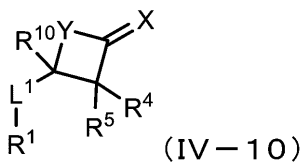
【0 3 4 5】

実施形態では、化合物は、式：

30

【0 3 4 6】

【化 7 7】



を有する。 X 、 Y 、 R^1 、 L^1 、 R^4 、 R^5 、及び R^{10} は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

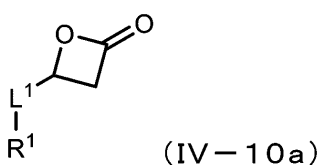
【0 3 4 7】

40

実施形態では、化合物は、式：

【0 3 4 8】

【化 7 8】



を有する。 R^1 及び L^1 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

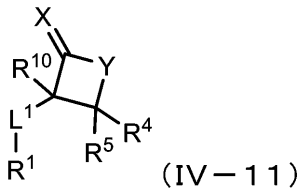
50

【0349】

実施形態では、化合物は、式：

【0350】

【化79】



10

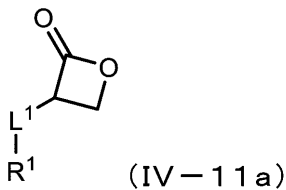
を有する。X、Y、R¹、L¹、R⁴、R⁵、及びR¹⁰は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0351】

実施形態では、化合物は、式：

【0352】

【化80】



20

を有する。R¹及びL¹は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0353】

実施形態では、置換R²（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R²が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているもよい。実施形態では、R²が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、R²が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、R²が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

30

【0354】

実施形態では、R²は、水素、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0355】

実施形態では、R²は、水素又は非置換C₁～C₄アルキルである。実施形態では、R²は、水素である。実施形態では、R²は、非置換C₁～C₄アルキルである。実施形態では、R²は、非置換メチルである。実施形態では、R²は、非置換エチルである。実施形態では、R²は、非置換プロピルである。実施形態では、R²は、非置換n-プロピルである。実施形態では、R²は、非置換イソプロピルである。実施形態では、R²は、非置換ブチルである。実施形態では、R²は、非置換n-ブチルである。実施形態では、R²は、非置換イソブチルである。実施形態では、R²は、非置換tert-ブチルである。

40

【0356】

実施形態では、置換R³（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロア

50

ルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^3 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^3 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^3 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^3 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0357】

実施形態では、2つの R^3 置換体が連結した場合に形成される置換環（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、2つの R^3 置換体が連結した場合に形成される置換環が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、2つの R^3 置換体が連結した場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、2つの R^3 置換体が連結した場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、2つの R^3 置換体が連結した場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0358】

実施形態では、 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）であり、2つの R^3 置換体は、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）を形成し得る。

【0359】

実施形態では、 R^3 は、独立して、オキソである。実施形態では、 R^3 は、独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、

R^3 は、独立して、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-NHOH$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 *tert*-ブチルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 2～4 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換ブトキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^3 は、独立して、非置換 *tert*-ブトキシである。

【0360】

実施形態では、2つの R^3 置換体は、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。実施形態では、2つの R^3 置換体は、連結して、置換又は非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成する。実施形態では、2つの R^3 置換体は、連結して、置換又は非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0361】

実施形態では、 z_3 は、0 である。実施形態では、 z_3 は、1 である。実施形態では、 z_3 は、2 である。実施形態では、 z_3 は、3 である。実施形態では、 z_3 は、4 である。実施形態では、 z_3 は、5 である。実施形態では、 z_3 は、6 である。実施形態では、 z_3 は、7 である。実施形態では、 z_3 は、8 である。実施形態では、 z_3 は、9 である。実施形態では、 z_3 は、10 である。

【0362】

実施形態では、置換 R^4 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^4 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^4 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^4 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^4 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0363】

実施形態では、 R^4 は、水素である。実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。実施形態では、 R^4 は、 $-F$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-Br$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-I$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CN$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OH$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-SH$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHHSO_2H$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^4 は、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^4 は、非置換 C_1-C_4 アルキルである。実施形態では、 R^4 は、非置換メチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換エチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換プロピルである。実施形態では、 R^4 は、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^4 は、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^4 は、非置換ブチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換 $tert$ -ブチルである。実施形態では、 R^4 は、非置換2～4員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^4 は、非置換メトキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換エトキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換ブトキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^4 は、非置換 $tert$ -ブトキシである。

【0364】

実施形態では、置換 R^5 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は

、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^5 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^5 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^5 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^5 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0365】

実施形態では、 R^5 は、水素である。実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。実施形態では、 R^5 は、 $-F$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-Br$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-I$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CN$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OH$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-SH$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NH-C(O)-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NHC(O)-NH_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NH-SO_2H$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NHC(O)-H$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NHC(O)-OH$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-NHOH$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^5 は、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^5 は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は、非置換メチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換エチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換プロピルである。実施形態では、 R^5 は、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^5 は、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^5 は、非置換ブチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換 $tert$ -ブチルである。実施形態では、 R^5 は、非置換 $2 \sim 4$ 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^5 は、非置換メトキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換エトキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換イソプロポキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換ブトキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^5 は、非置換 $tert$ -ブトキシである。

【0366】

実施形態では、 R^4 は、水素であり、 R^5 は、水素ではない。実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、水素ではない。

【0367】

実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであ

る。実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、置換若しくは非置換メチル、又は置換若しくは非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^4 は、水素であり、 R^5 は、非置換メチルである。実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、非置換メチルである。実施形態では、 R^4 は、水素であり、 R^5 は、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^5 は、水素であり、 R^4 は、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。実施形態では、 R^4 及び R^5 は、非置換メチルである。

【0368】

実施形態では、置換 R^9 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^9 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^9 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^9 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^9 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0369】

実施形態では、 R^9 は、水素、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0370】

実施形態では、 R^9 は、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^9 は、水素である。実施形態では、 R^9 は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^9 は、非置換メチルである。実施形態では、 R^9 は、非置換エチルである。実施形態では、 R^9 は、非置換プロピルである。実施形態では、 R^9 は、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^9 は、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^9 は、非置換ブチルである。実施形態では、 R^9 は、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^9 は、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^9 は、非置換tert-ブチルである。

【0371】

実施形態では、置換 R^{10} （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{10} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^{10} が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{10} が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{10} が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0372】

実施形態では、 R^{10} は、水素である。実施形態では、 R^{10} は、ハロゲンである。実施形態では、 R^{10} は、 $-F$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-Br$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-I$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2Br$ である。実

施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2I$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CHBr_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-CHI_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-CN$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-COOH$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-NO_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-SH$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-SO_3H$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-SO_2NH_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-ONH_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-NHC(O)NH_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-NHC(O)H$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-NHOH$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCBr_3$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCI_3$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCH_2Br$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCH_2I$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCHBr_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^{10} は、 $-OCHI_2$ である。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換メチルである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換エチルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換プロピルである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換イソプロピルである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換ブチルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換 n -ブチルである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換 $tert$ -ブチルである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 $2 \sim 4$ 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^{10} は、非置換メトキシである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換エトキシである。実施形態では、 R^{10} は、非置換プロポキシである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^{10} は、非置換イソプロポキシである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^{10} は、非置換イソブトキシである。
 実施形態では、 R^{10} は、非置換 $tert$ -ブトキシである。

10

20

30

40

50

【0373】

実施形態では、 L^2 は、非置換メチレンである。実施形態では、 L^2 は、非置換エチレンである。
 実施形態では、 L^2 は、非置換プロピレンである。実施形態では、 L^2 は、非置換 n -プロピレンである。
 実施形態では、 L^2 は、非置換イソプロピレンである。実施形態では、 L^2 は、非置換ブチレンである。
 実施形態では、 L^2 は、非置換 n -ブチレンである。実施形態では、 L^2 は、非置換イソブチレンである。
 実施形態では、 L^2 は、非置換 $tert$ -ブチレンである。

【0374】

実施形態では、 L^1 は、 $-L^{101}-L^{102}-L^{103}-$ である。

【0375】

L^{101} は、 E^1 又は E^2 に直接接続される。

【0376】

実施形態では、 L^{101} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{101}-$ 、 $-C(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(O)-$ 、 $-NR^{101}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{101}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{101}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C$

6、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0377】

実施形態では、 L^{102} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{102}-$ 、 $-C(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(O)-$ 、 $-NR^{102}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(NH)NR^{102}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{102}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{102}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0378】

実施形態では、 L^{103} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{103}-$ 、 $-C(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(O)-$ 、 $-NR^{103}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(NH)NR^{103}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{103}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{103}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0379】

各 R^{101} 、 R^{102} 、及び R^{103} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0380】

実施形態では、置換 L^{101} （例えば、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 L^{101} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 L^{101} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 L^{101} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 L^{101} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0381】

実施形態では、 L^{101} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

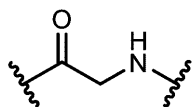
【0382】

実施形態では、 L^{101} は、結合である。実施形態では、 L^{101} は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-C(O)O-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-OC(O)-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-O-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-S-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-C(O)NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}C(O)-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}C(O)O-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NHC(O)O-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-OC(O)NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-OC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}C(O)NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NHC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NHC(NH)NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NR^{101}S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-NHS(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-S(O)_2NR^{101}-$ である。実施形態では、 L^{101} は、 $-S(O)_2NH-$ である。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換メチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換エチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換プロピレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 n -プロピレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換イソプロピレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換ブチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）非置換 n -ブチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換イソブチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 t -ブチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換ペンチレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非

置換ヘキシレンである。実施形態では、 L^{101} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 2～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^{101} は、

【0383】

【化81】



である。

【0384】

実施形態では、置換 R^{101} （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{101} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^{101} が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{101} が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{101} が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0385】

実施形態では、 R^{101} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、水素である。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^{101} は、独立して、非置換 *tert*-ブチルである。

【0386】

実施形態では、置換 L^{102} （例えば、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 L^{102} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 L^{102} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 L^{102} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 L^{102} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0387】

実施形態では、 L^{102} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim$

10

20

30

40

50

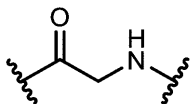
C₁₀又はフェニレン)、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)である。

【0388】

実施形態では、L¹⁰²は、結合である。実施形態では、L¹⁰²は、-C(O)-である。実施形態では、L¹⁰²は、-C(O)O-である。実施形態では、L¹⁰²は、-OC(O)-である。実施形態では、L¹⁰²は、-O-である。実施形態では、L¹⁰²は、-S-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、-C(O)NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-C(O)NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²C(O)-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NHC(O)-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²C(O)O-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NHC(O)O-である。実施形態では、L¹⁰²は、-OC(O)NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-OC(O)NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²C(O)NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NHC(O)NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²C(NH)NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NHC(NH)NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、-S(O)₂-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NR¹⁰²S(O)₂-である。実施形態では、L¹⁰²は、-NHS(O)₂-である。実施形態では、L¹⁰²は、-S(O)₂NR¹⁰²-である。実施形態では、L¹⁰²は、-S(O)₂NH-である。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換C₁～C₆アルキレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換メチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換エチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換プロピレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換n-プロピレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換イソプロピレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換ブチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換n-ブチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換イソブチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換tert-ブチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換ペンチレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換ヘキシレンである。実施形態では、L¹⁰²は、置換(例えば、オキシ置換)又は非置換2～6員ヘテロアルキレンである。実施形態では、L¹⁰²は、

【0389】

【化82】



である。

【0390】

実施形態では、置換R¹⁰²(例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール)は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換R¹⁰²が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、R¹⁰²が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、R¹⁰²が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、R¹⁰²が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0391】

実施形態では、 R^{102} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、水素である。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^{102} は、独立して、非置換tert-ブチルである。

10

【0392】

実施形態では、置換 L^{103} （例えば、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 L^{103} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 L^{103} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 L^{103} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 L^{103} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

20

【0393】

実施形態では、 L^{103} は、結合である。実施形態では、 L^{103} は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-C(O)O-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-OC(O)-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-O-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-S-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-C(O)NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}C(O)-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}C(O)O-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NHC(O)O-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-OC(O)NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-OC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}C(O)NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NHC(O)NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}C(NH)NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NHC(NH)NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NR^{103}S(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-NHS(O)_2-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-S(O)_2NR^{103}-$ である。実施形態では、 L^{103} は、 $-S(O)_2NH-$ である。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換メチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換エチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換プロピレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換 n -プロピレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換イソプロピレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換ブチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換 n -ブチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換イソブチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換tert-ブチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非置換ペンチレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキシ置換）又は非

30

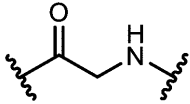
40

50

置換ヘキシレンである。実施形態では、 L^{103} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 2～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^{103} は、

【0394】

【化83】



である。

【0395】

実施形態では、置換 R^{103} （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{103} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、 R^{103} が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{103} が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{103} が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0396】

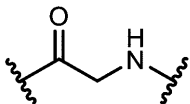
実施形態では、 R^{103} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、水素である。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^{103} は、独立して、非置換 $tert$ -ブチルである。

【0397】

実施形態では、 L^1 は、結合である。実施形態では、 L^1 は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L^1 は、置換 2～6 員ヘテロアルキレンである。実施形態では、 L^1 は、

【0398】

【化84】



である。

【0399】

実施形態では、化合物は、 $K-Ras$ スイッチ II の残基と接触する。実施形態では、化合物は、 $H-Ras$ スイッチ II の残基と接触する。実施形態では、化合物は、 $N-Ras$ スイッチ II の残基と接触する。化合物が $K-Ras$ （例えば、 $K-Ras (G12S)$ ）、ヒト $K-Ras (G12S)$ ）と接触する実施形態では、 R^1 は、V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、又はI100と接触する。実施形態では、 R^1 は、 $K-Ras$ （例えば、 $K-Ras (G12S)$ ）、ヒト $K-Ras (G12S)$ ）のG60、E62、又はE63のうちの少なくとも1つと接触する。実施形態では、化合物は、GTPと接触する $K-Ras$ （例えば、 $K-Ras (G12S)$ ）、ヒト $K-Ras (G12S)$ ）の残基と接触し

ない。実施形態では、化合物は、GTP又はGDPのグアニンと接触するK-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、ヒトK-Ras（G12S））の残基と接触しない。実施形態では、化合物は、GDPと接触するK-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、ヒトK-Ras（G12S））の残基と接触しない。実施形態では、 R^1 は、K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、ヒトK-Ras（G12S））のGTP結合形態においてスイッチIIと接触する残基と接触する。実施形態では、 R^1 は、K-Ras（例えば、K-Ras（G12S）、ヒトK-Ras（G12S））のGDP結合形態においてスイッチIIと接触する残基と接触する。

【0400】

実施形態では、化合物は、K-RasスイッチIIの残基と接触する。実施形態では、化合物は、H-RasスイッチIIの残基と接触する。実施形態では、化合物は、N-RasスイッチIIの残基と接触する。化合物が、K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））と接触する実施形態では、 R^1 は、V7、V9、G10、P34、T58、G60、Q61、E62、E63、R68、Y71、M72、Y96、Q99、又はI100と接触する。実施形態では、 R^1 は、K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））のG60、E62、又はE63のうちの少なくとも1つと接触する。実施形態では、化合物は、GTPと接触するK-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））の残基と接触しない。実施形態では、化合物は、GTP又はGDPのグアニンと接触するK-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））の残基と接触しない。実施形態では、化合物は、GDPと接触するK-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））の残基と接触しない。実施形態では、 R^1 は、K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））のGTP結合形態においてスイッチIIと接触する残基と接触する。実施形態では、 R^1 は、K-Ras（例えば、K-Ras（G12D）、ヒトK-Ras（G12D）、K-Ras（G13D）、ヒトK-Ras（G13D）、K-Ras（G12E）、ヒトK-Ras（G12E））のGDP結合形態においてスイッチIIと接触する残基と接触する。

【0401】

実施形態では、 R^1 は、 $-L^{20}-R^{20}$ である。

【0402】

実施形態では、 L^{20} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{200}-$ 、 $-C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)-$ 、 $-NR^{200}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{200}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{200}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1\sim C_8$ 、 $C_1\sim C_6$ 、 $C_1\sim C_4$ 、又は $C_1\sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3\sim C_8$ 、 $C_3\sim C_6$ 、 $C_4\sim C_6$ 、又は $C_5\sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6\sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0403】

R^{200} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

10

【0404】

R^{20} は、水素、ハロゲン、 $-CX^{20}_3$ 、 $-CHX^{20}_2$ 、 $-CH_2X^{20}$ 、 $-OCX^{20}_3$ 、 $-OCH_2X^{20}$ 、 $-OCHX^{20}_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n20}R^{20D}$ 、 $-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-ONR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-N(O)_m$ 、 $-NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-C(O)R^{20C}$ 、 $-C(O)OR^{20C}$ 、 $-C(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-OR^{20D}$ 、 $-SR^{20D}$ 、 $-NR^{20A}SO_2R^{20D}$ 、 $-NR^{20A}C(O)R^{20C}$ 、 $-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$ 、 $-NR^{20A}OR^{20C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

20

30

【0405】

R^{20A} 、 R^{20B} 、 R^{20C} 、及び R^{20D} は、独立して、水素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、若しくは $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 若しくはフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）であり、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）を形成し得る。

40

【0406】

X^{20} は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ である。

50

【0407】

記号 n_{20} は、0～4の整数である。

【0408】

記号 m_{20} 及び v_{20} は、独立して、1又は2である。

【0409】

実施形態では、置換 L_{20} （例えば、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、及び／又は置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 L_{20} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、 L_{20} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 L_{20} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 L_{20} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0410】

実施形態では、 L_{20} は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(NH)NH-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、置換若しくは非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニレン）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0411】

実施形態では、 L_{20} は、結合である。実施形態では、 L_{20} は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-C(O)O-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-OC(O)-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-O-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-S-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-C(O)NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-C(O)NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}C(O)-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NHC(O)-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}C(O)O-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NHC(O)O-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-OC(O)NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-OC(O)NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}C(O)NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NHC(O)NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NHC(NH)NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-S(O)_2-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NR^{200}S(O)_2-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-NHS(O)_2-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-S(O)_2NR^{200}-$ である。実施形態では、 L_{20} は、 $-S(O)_2NH-$ である。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換メチレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換エチレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換プロピレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換 n -プロピレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換イソプロピレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキソ置換）又は非置換ブチレンである。実施形態では、 L_{20} は、置換（例えば、オキ

ソ置換) 非置換 n -ブチレンである。実施形態では、 L^{20} は、置換 (例えば、オキソ置換) 又は非置換イソブチレンである。実施形態では、 L^{20} は、置換 (例えば、オキソ置換) 又は非置換 $tert$ -ブチレンである。実施形態では、 L^{20} は、置換 (例えば、オキソ置換) 又は非置換ペンチレンである。実施形態では、 L^{20} は、置換 (例えば、オキソ置換) 又は非置換ヘキシレンである。実施形態では、 L^{20} は、置換 (例えば、オキソ置換) 又は非置換 2~6 員ヘテロアルキレンである。

【0412】

実施形態では、置換 R^{200} (例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び/又は置換ヘテロアリール) は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{200} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び/又は低級置換基は、任意に異なっている。実施形態では、 R^{200} が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{200} が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{200} が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

10

【0413】

実施形態では、 R^{200} は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、水素である。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^{200} は、独立して、非置換 $tert$ -ブチルである。

20

【0414】

実施形態では、置換 R^{20} (例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び/又は置換ヘテロアリール) は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{20} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び/又は低級置換基は、任意に異なっている。実施形態では、 R^{20} が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{20} が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{20} が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

30

【0415】

実施形態では、置換 R^{20A} (例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び/又は置換ヘテロアリール) は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{20A} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び/又は低級置換基は、任意に異なっている。実施形態では、 R^{20A} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{20A} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{20A} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

40

【0416】

実施形態では、置換 R^{20B} (例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び/又は置換ヘテロアリール)

50

）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{20B} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、 R^{20B} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{20B} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{20B} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0417】

実施形態では、同じ窒素原子と結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が連結した場合に形成される置換環（例えば、置換ヘテロシクロアルキル及び／又は置換ヘテロアリール）が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換され、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が連結した場合に形成される置換環が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、同じ窒素原子と結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が連結する場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、同じ窒素原子と結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が連結する場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、同じ窒素原子と結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が連結する場合に形成される置換環が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

10

20

【0418】

実施形態では、置換 R^{20C} （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{20C} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、 R^{20C} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{20C} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{20C} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

30

【0419】

実施形態では、置換 R^{20D} （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^{20D} が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっているてもよい。実施形態では、 R^{20D} は、置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^{20D} は、置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^{20D} は、置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

40

【0420】

実施形態では、 R^{20} は、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換若しくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は置換若しくは非置換 5～10 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。実施形態では、 R^{20} は、置換 3～8 員ヘテロシクロアルキルである。実施形態では、 R^{20} は、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールである。実施形態では、 R^{20} は、置換フェニルである。実施形態では、 R^{20} は、置換 5～1

50

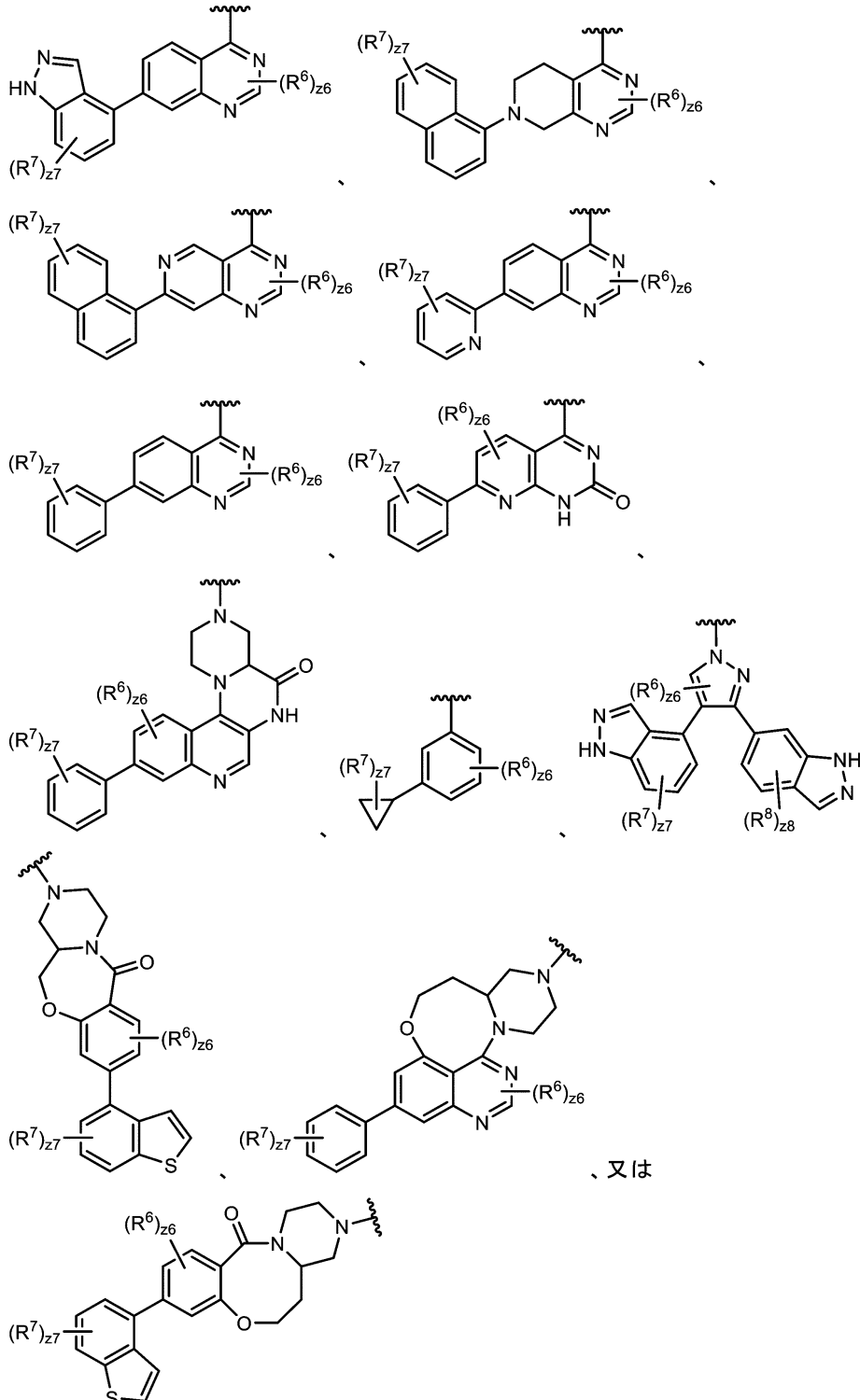
0員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^{20} は、置換ピリミジルである。実施形態では、 R^{20} は、置換テトラヒドロピリドピリミジルである。実施形態では、 R^{20} は、置換ピリドピリミジルである。実施形態では、 R^{20} は、置換キナゾリニルである。実施形態では、 R^{20} は、置換ピラゾリルである。実施形態では、 R^{20} は、置換ピペラジニルである。

【0421】

実施形態では、 R^1 は、

【0422】

【化85】



、又は

である。実施形態では、 R^1 は、

10

20

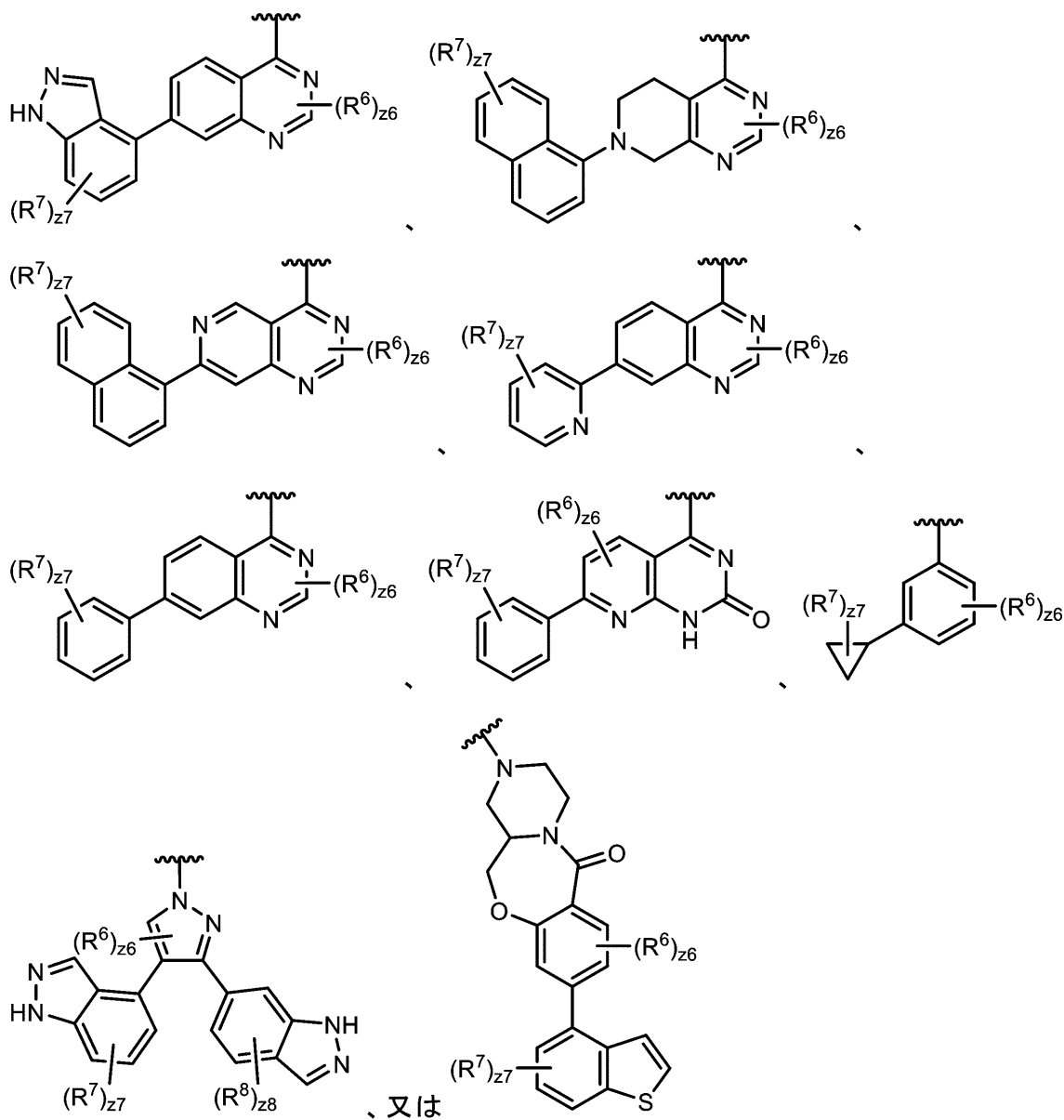
30

40

50

【 0 4 2 3 】

【 化 8 6 】



10

20

30

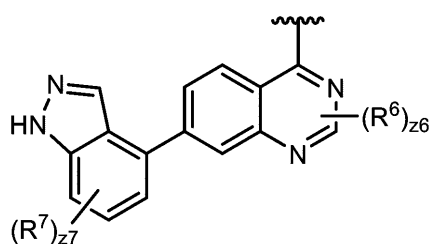
40

50

である。実施形態では、 R^1 は、

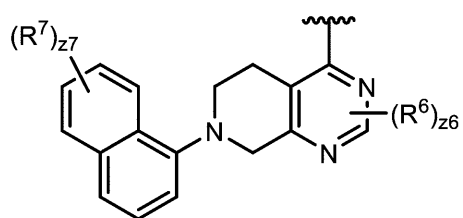
【 0 4 2 4 】

【 化 8 7 】

である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 2 5 】

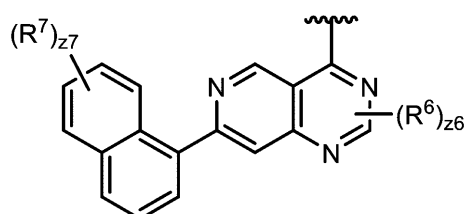
【化 8 8】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 2 6】

10

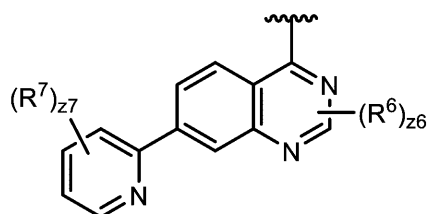
【化 8 9】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 2 7】

20

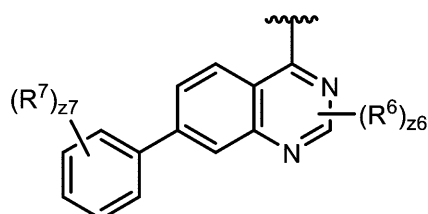
【化 9 0】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 2 8】

30

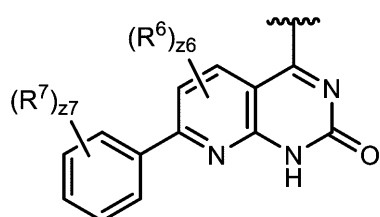
【化 9 1】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 2 9】

40

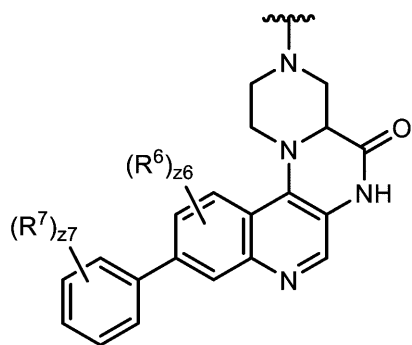
【化 9 2】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 0】

50

【化 9 3】

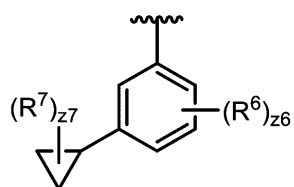


10

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 1】

【化 9 4】

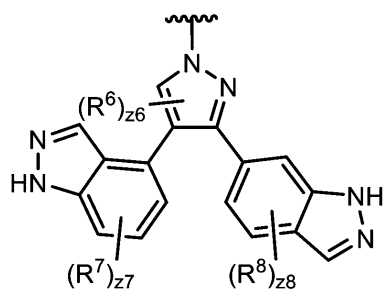


20

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 2】

【化 9 5】

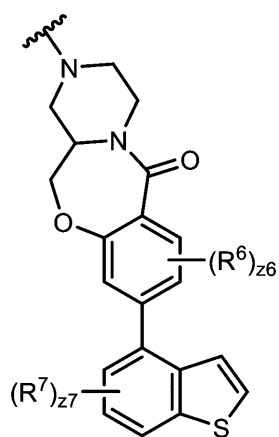


30

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 3】

【化 9 6】



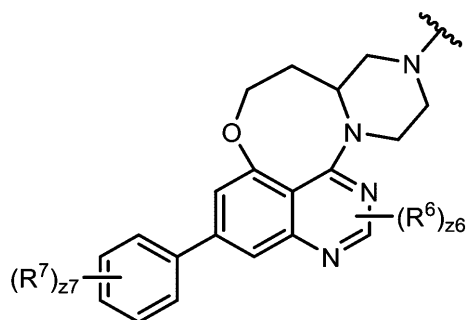
40

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 4】

50

【化 9 7】

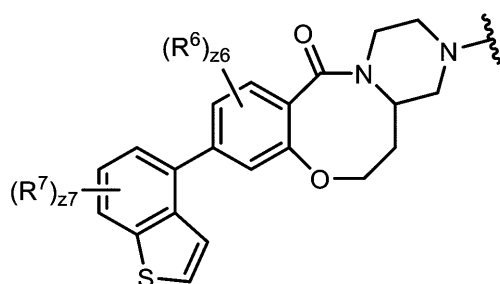


10

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 5】

【化 9 8】



20

である。

【0 4 3 6】

実施形態では、 R^1 は、

【0 4 3 7】

30

40

50

10

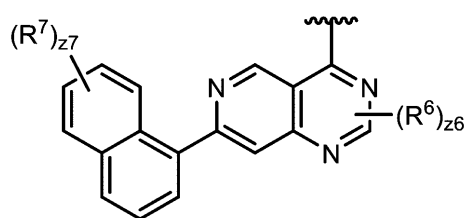


30

40

【 0 4 3 9 】

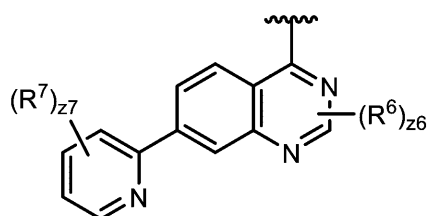
【化 1 0 1】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 0】

10

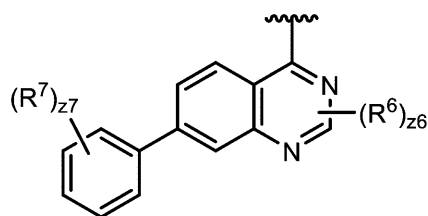
【化 1 0 2】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 1】

20

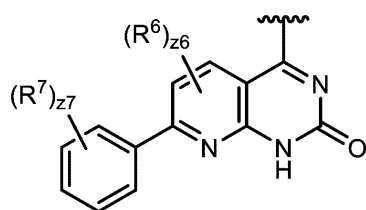
【化 1 0 3】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 2】

30

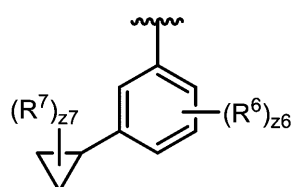
【化 1 0 4】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 3】

40

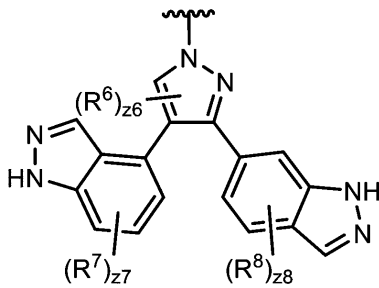
【化 1 0 5】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 4】

50

【化 1 0 6】

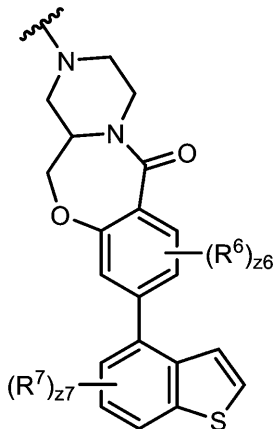


10

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 4 5】

【化 1 0 7】



20

である。

【0 4 4 6】

R^6 は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

30

40

【0 4 4 7】

R^7 は、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

50

2、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0448】

R^8 は、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0449】

記号 z_6 は、0～7の整数である。

【0450】

記号 z_7 は、0～7の整数である。

【0451】

記号 z_8 は、0～5の整数である。

【0452】

実施形態では、置換 R^6 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^6 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^6 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^6 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^6 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0453】

実施形態では、 R^6 は、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置

換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0454】

実施形態では、 R^6 は、独立して、オキソである。実施形態では、 R^6 は、独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-NHOH$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換tert-ブチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換2～6員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形

10

20

30

40

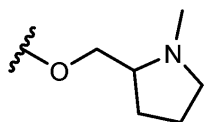
50

態では、 R^6 は、独立して、非置換ブトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換n-ブトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、非置換tert-ブトキシである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換又は非置換フェニルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換又は非置換5～6員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^6 は、独立して、-O-アルキル-（置換又は非置換ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 R^6 は、独立して、-O-CH₂-（置換又は非置換ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0455】

【化108】

10

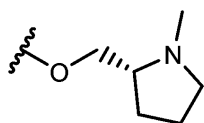


である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0456】

【化109】

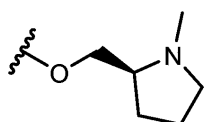
20



である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0457】

【化110】

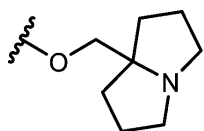


である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0458】

【化111】

30

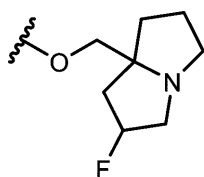


である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0459】

【化112】

40

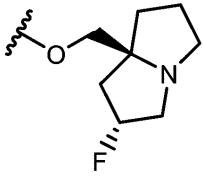


である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0460】

50

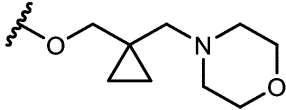
【化 1 1 3】



である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0 4 6 1】

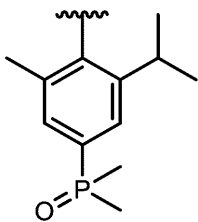
【化 1 1 4】



である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0 4 6 2】

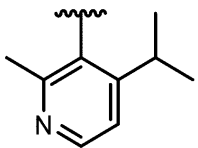
【化 1 1 5】



である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0 4 6 3】

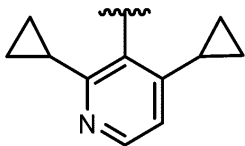
【化 1 1 6】



である。実施形態では、 R^6 は、独立して、

【0 4 6 4】

【化 1 1 7】



である。

【0 4 6 5】

実施形態では、 R^6 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換 2～6 員ヘテロアルキル、又は置換 5～6 員ヘテロアリールである。実施形態では、 R^6 は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、又は非置換メチルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換ヘテロシクロアルキル又は非置換縮合ヘテロシクロアルキルで置換された 2～6 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^6 は、独立して、置換ピリジルである。

【0 4 6 6】

実施形態では、 z_6 は、0 である。実施形態では、 z_6 は、1 である。実施形態では、

10

20

30

40

50

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

【0467】

実施形態では、置換 R^7 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^7 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なっている。実施形態では、 R^7 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^7 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。実施形態では、 R^7 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0468】

実施形態では、 R^7 は、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換若しくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換若しくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換若しくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、又は置換若しくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）である。

【0469】

実施形態では、 R^7 は、独立して、オキソである。実施形態では、 R^7 は、独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。実

施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NH SO_2 H$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-NHOH$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換tert-ブチルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換エチニルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換プロピニルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換ブチニルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、置換又は非置換2～6員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換ブトキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^7 は、独立して、非置換tert-ブトキシである。

10

20

30

40

50

【0470】

実施形態では、 R^7 は、独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、又は非置換メチルである。

【0471】

実施形態では、 R^7 は、独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニルである。実施形態では、 R^7 は、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、非置換メチル、又は非置換エチニルである。

【0472】

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

【0473】

実施形態では、置換 R^8 （例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、及び／又は置換ヘテロアリール）は、少なくとも1つの置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換されており、置換 R^8 が、置換基、サイズ限定置換基、及び低級置換基から選択される複数の基で置換される場合、各置換基、サイズ限定置換基、及び／又は低級置換基は、任意に異なってもよい。実施形態では、 R^8 が置換される場合、それは少なくとも1つの置換基で置換される。実施形態では、 R^8 が置換される場合、それは少なくとも1つのサイズ限定置換基で

置換される。実施形態では、 R^8 が置換される場合、それは少なくとも1つの低級置換基で置換される。

【0474】

実施形態では、 R^8 は、独立して、ハロゲンである。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-F$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-Cl$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-Br$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-I$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CCl_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CBr_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CF_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CI_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CH_2Cl$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CH_2Br$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CH_2F$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CH_2I$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CHCl_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CHBr_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CHF_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CHI_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CN$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OH$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-COOH$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-CONH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NO_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-SH$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-SO_3H$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OSO_3H$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-SO_2NH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHNH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-ONH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHC(O)NHNH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHC(O)NH_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NH SO_2H$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHC(O)H$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHC(O)OH$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-NHOH$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCCl_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCBr_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCF_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCI_3$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCH_2Cl$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCH_2Br$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCH_2F$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCH_2I$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCHCl_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCHBr_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCHF_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-OCHI_2$ である。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換メチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換エチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換プロピルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 n -プロピルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換イソプロピルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換ブチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 n -ブチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換イソブチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 $tert$ -ブチルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、置換又は非置換 2～6 員ヘテロアルキルである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換メトキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換エトキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換プロポキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 n -プロポキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換イソプロポキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 n -ブトキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換イソブトキシである。実施形態では、 R^8 は、独立して、非置換 $tert$ -ブトキシである。

【0475】

実施形態では、 R^8 は、独立して、ハロゲン、又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

実施形態では、 R^8 は、独立して、 $-Cl$ 、又は非置換メチルである。

【0476】

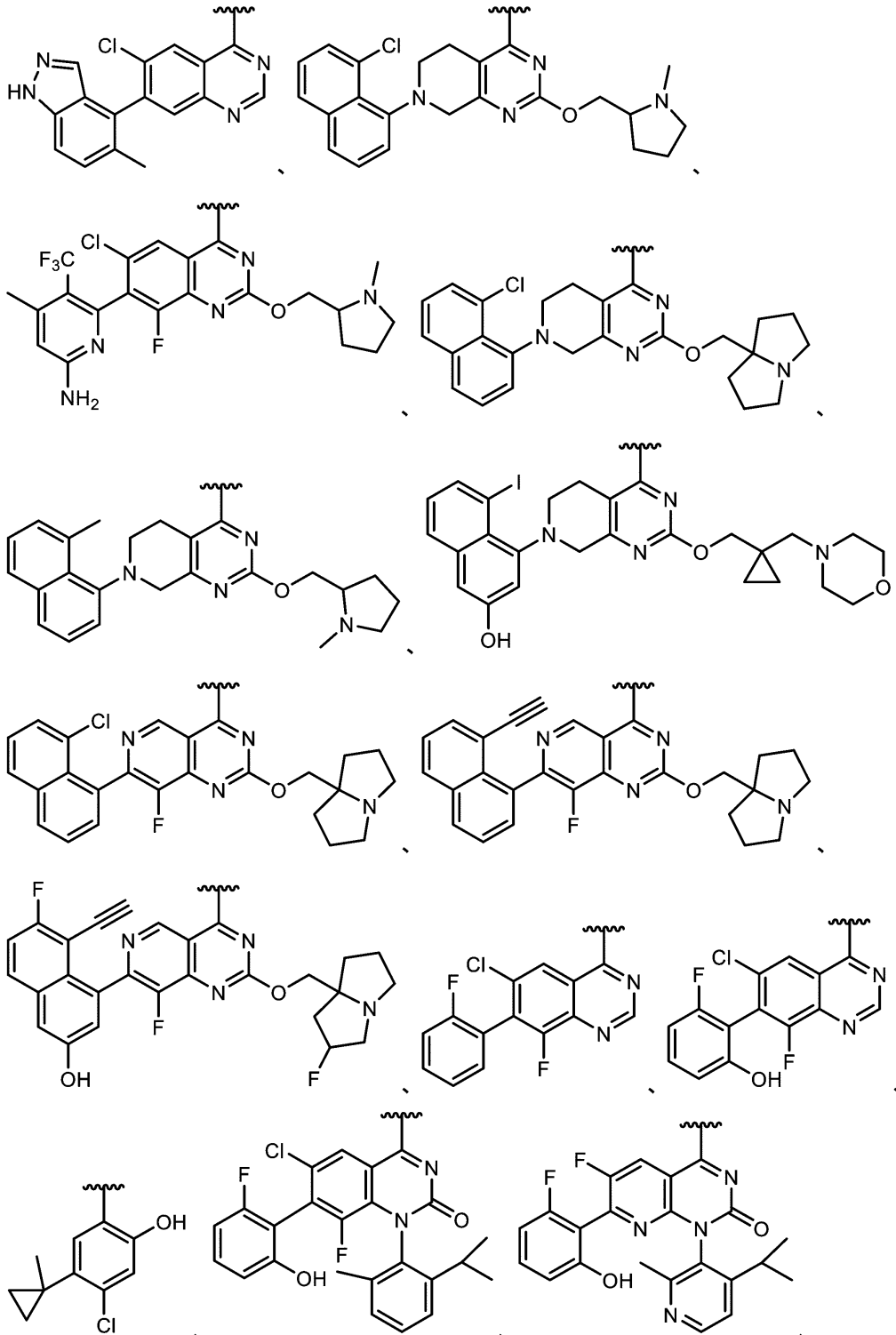
実施形態では、 z_8 は、0である。実施形態では、 z_8 は、1である。実施形態では、 z_8 は、2である。実施形態では、 z_8 は、3である。実施形態では、 z_8 は、4である。実施形態では、 z_8 は、5である。

【0477】

実施形態では、 R^1 は、

【0478】

【化118】



【0479】

10

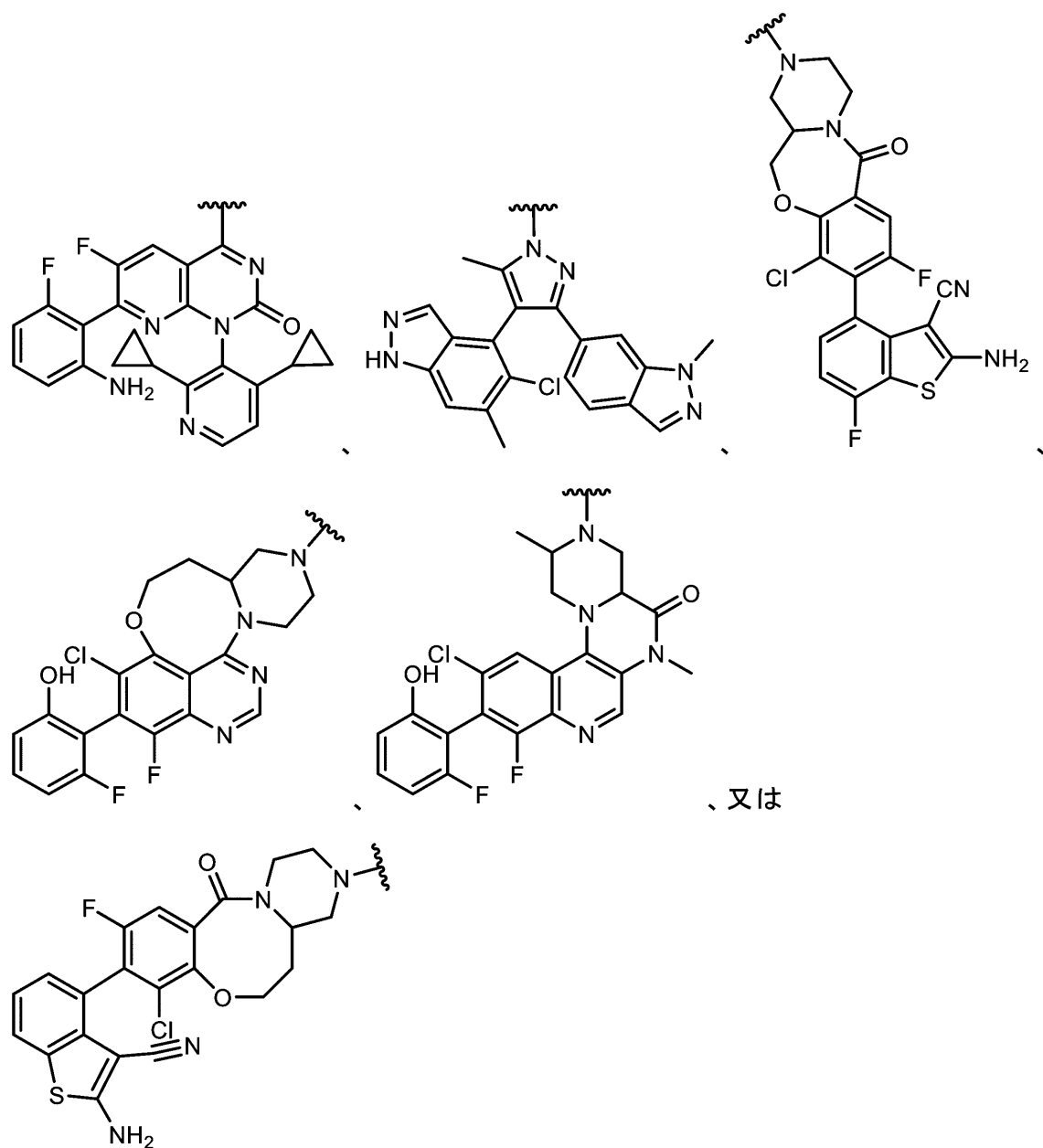
20

30

40

50

【化 1 1 9】



10

20

、又は

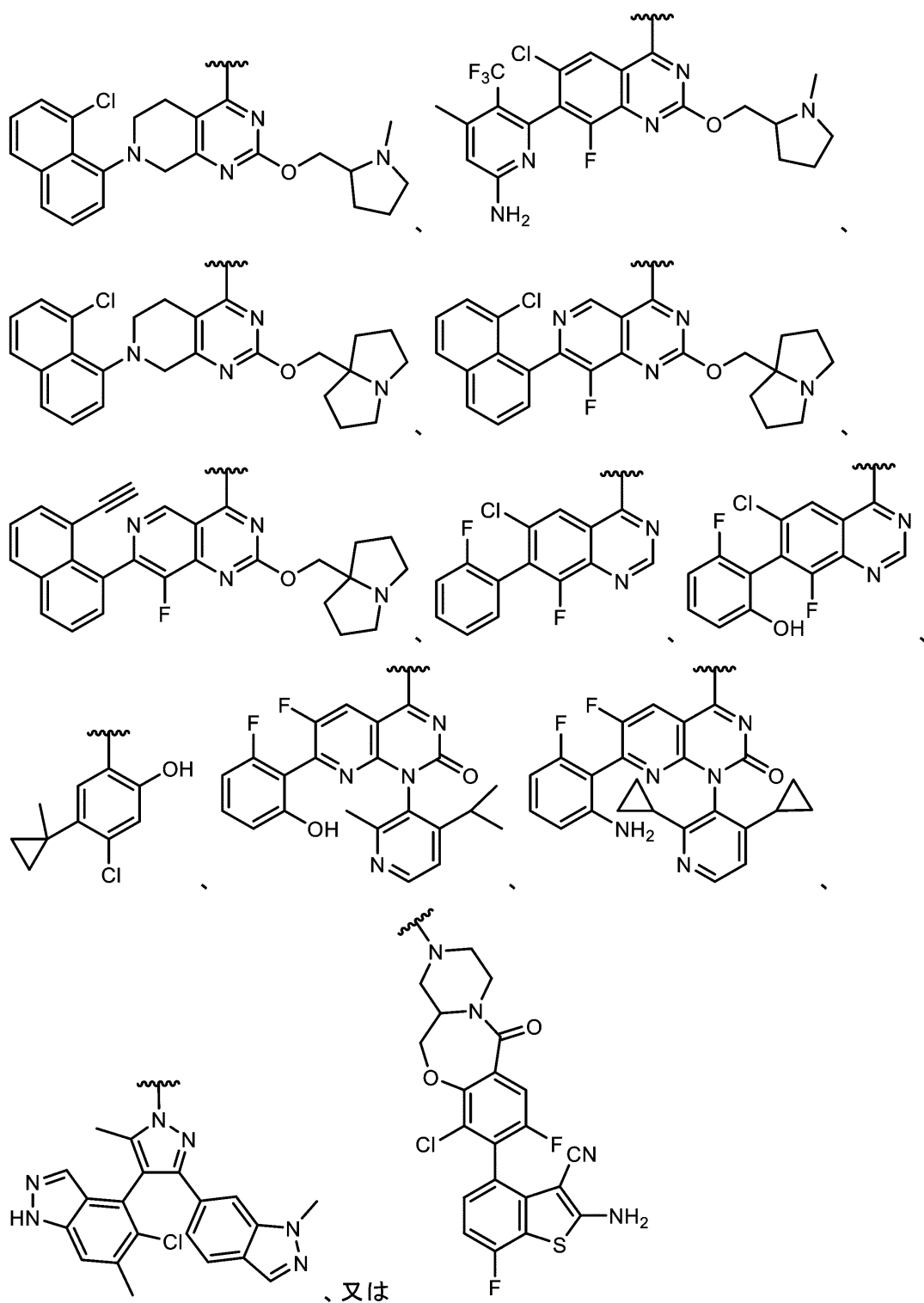
30

である。実施形態では、R¹は、
【0 4 8 0】

40

50

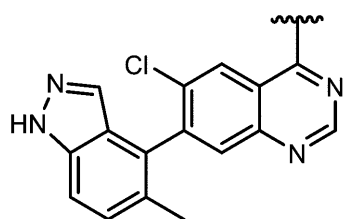
【化 1 2 0】



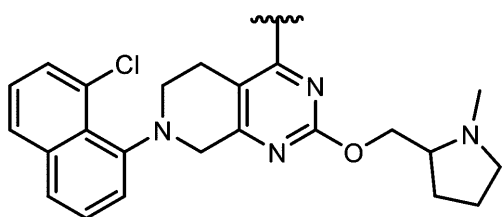
である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 8 1 】

【化 1 2 1】

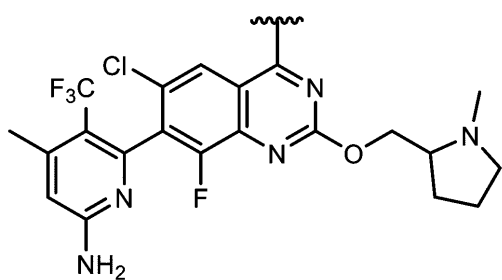


である。実施形態では、 R^1 は、
 【0482】
 【化122】



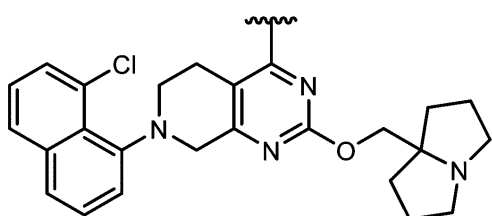
10

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0483】
 【化123】



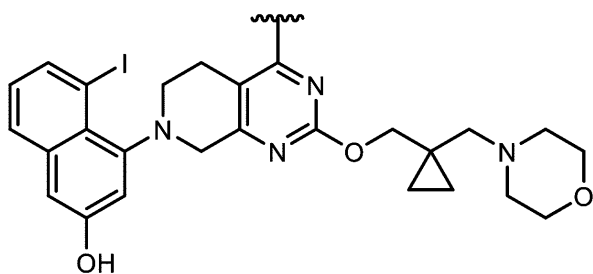
20

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0484】
 【化124】



30

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0485】
 【化125】

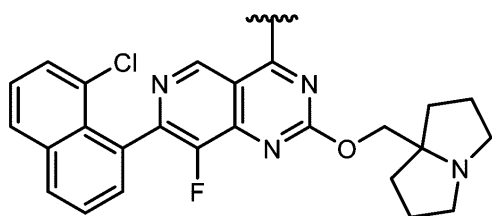


40

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0486】

50

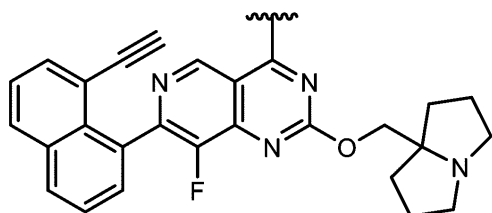
【化 1 2 6】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 8 7】

10

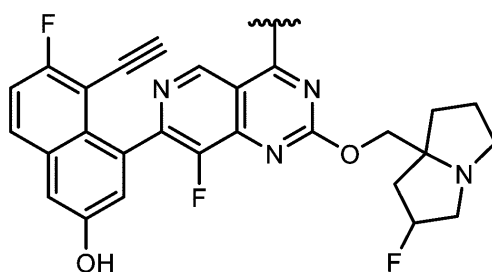
【化 1 2 7】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 8 8】

20

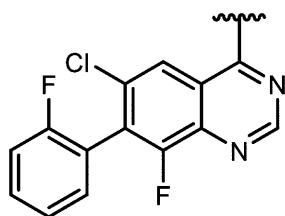
【化 1 2 8】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 8 9】

30

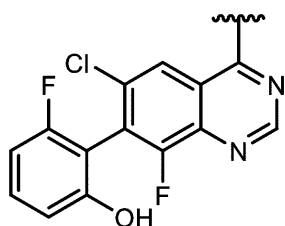
【化 1 2 9】

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 9 0】

40

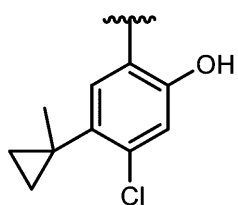
【化 1 3 0】

である。実施形態では、 R^1 は、

50

【 0 4 9 1 】

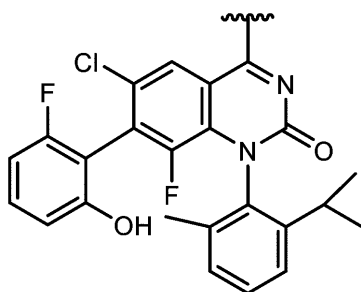
【 化 1 3 1 】

である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 9 2 】

【 化 1 3 2 】

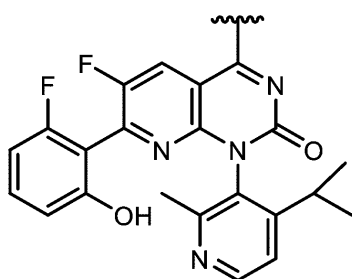
10

である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 9 3 】

【 化 1 3 3 】

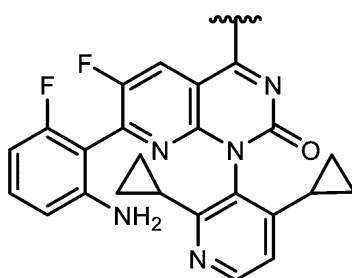
20

である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 9 4 】

【 化 1 3 4 】

30

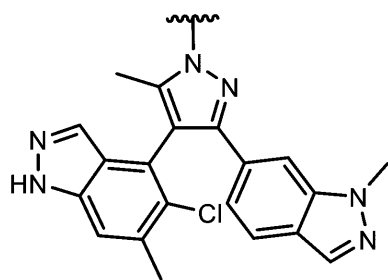
である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 4 9 5 】

40

50

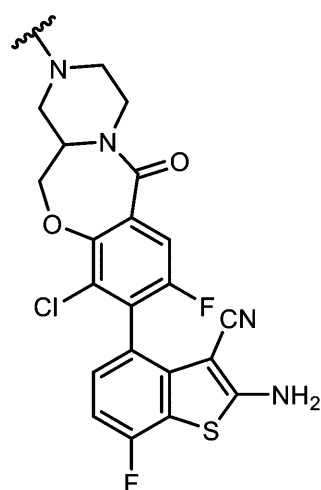
【化 1 3 5】



である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 9 6】

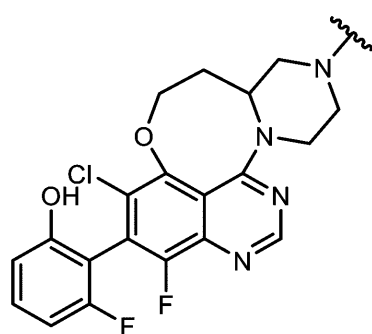
【化 1 3 6】



である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 9 7】

【化 1 3 7】



である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 9 8】

10

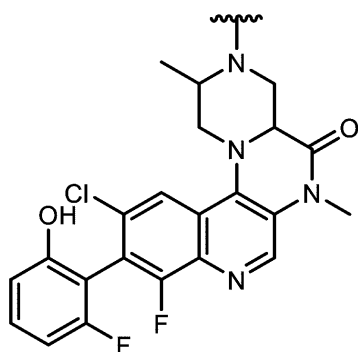
20

30

40

50

【化 1 3 8】

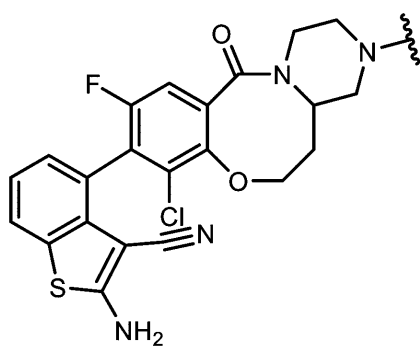


10

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 4 9 9】

【化 1 3 9】



20

である。

【0 5 0 0】

実施形態では、 R^1 は、

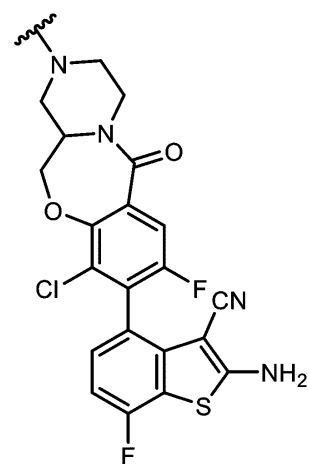
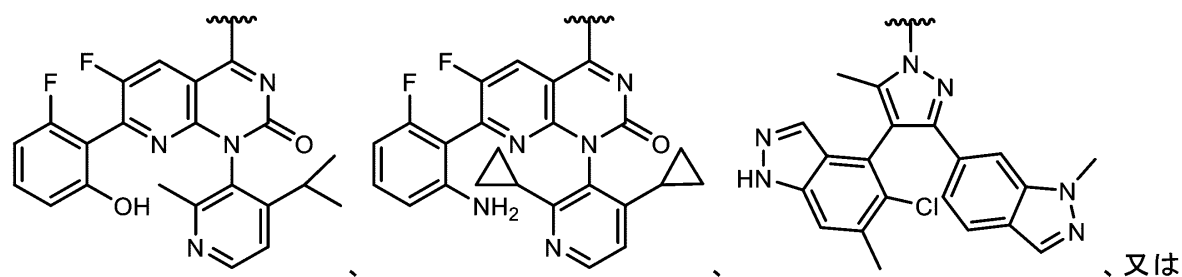
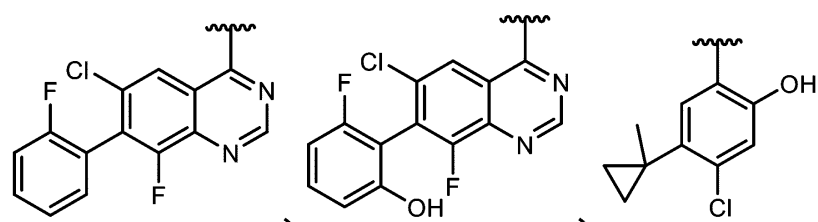
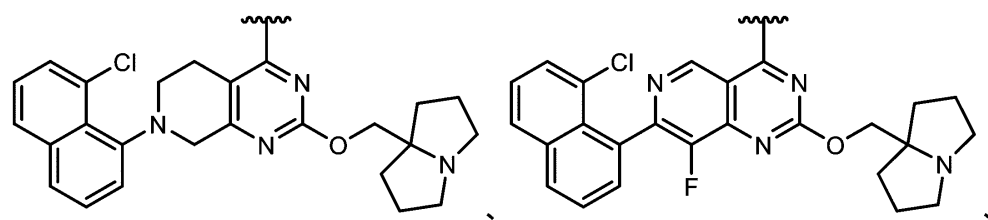
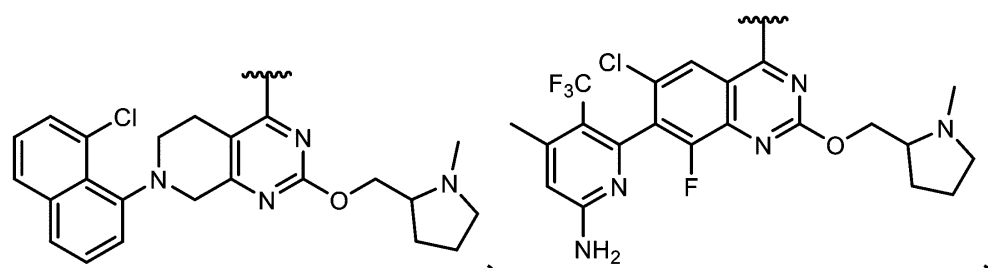
【0 5 0 1】

30

40

50

10

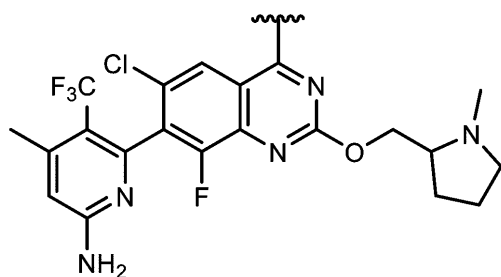


30

40

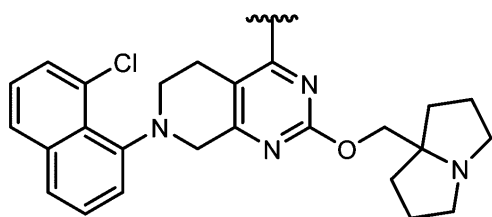
CN1CCCC1COc1nc2c(ncn2C3CCN(C3)CC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5Cl)CC6CCN(C6)CC7=CC=CC=C7

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0503】
 【化142】



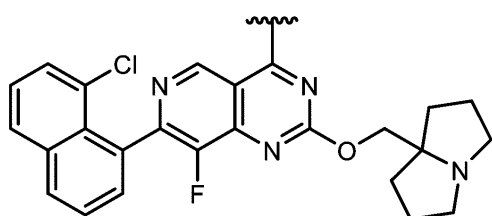
10

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0504】
 【化143】



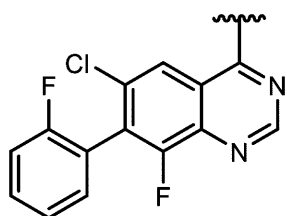
20

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0505】
 【化144】



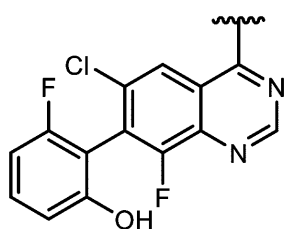
30

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0506】
 【化145】



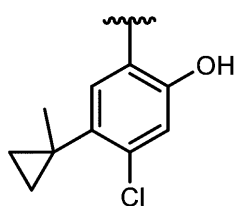
40

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0507】
 【化146】

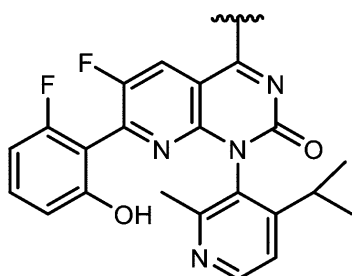


50

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0508】
 【化147】



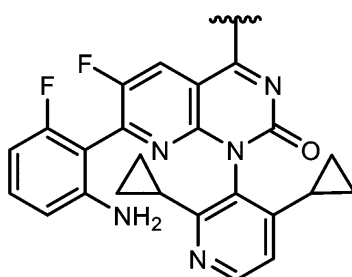
である。実施形態では、 R^1 は、
 【0509】
 【化148】



10

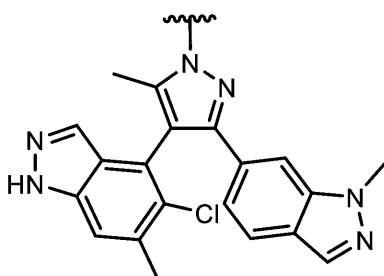
20

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0510】
 【化149】



30

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0511】
 【化150】

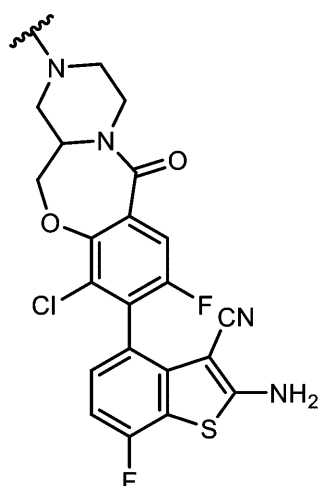


40

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0512】

50

【化 1 5 1】



10

である。

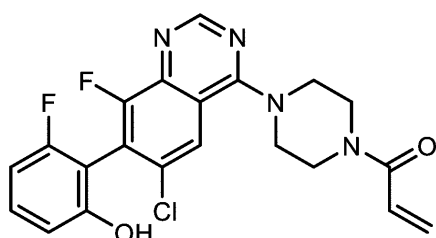
【0 5 1 3】

実施形態では、 R^1 は、ARS-1620 の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 1 4】

【化 1 5 2】

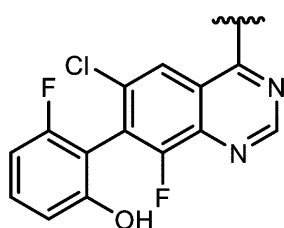
20

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 1 5】

【化 1 5 3】

30



である。実施形態では、 R^1 は、ARS-1620 の一部分の一価形態であり、 R^1 は、置換ピペラジニル部分を含まない。

【0 5 1 6】

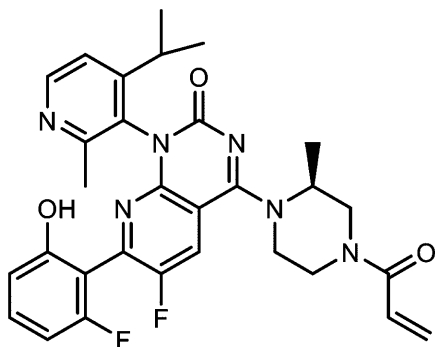
40

実施形態では、 R^1 は、AMG-510 の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、Canon, J. et al. Nature 575, 217-223 (2019) に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 1 7】

50

【化 1 5 4】

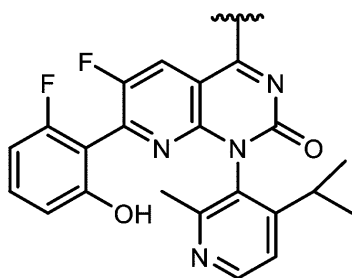


10

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 1 8】

【化 1 5 5】



20

である。実施形態では、 R^1 は、AMG-510の一部の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又はCanon, et al.に記載の化合物の等価物を含まない。

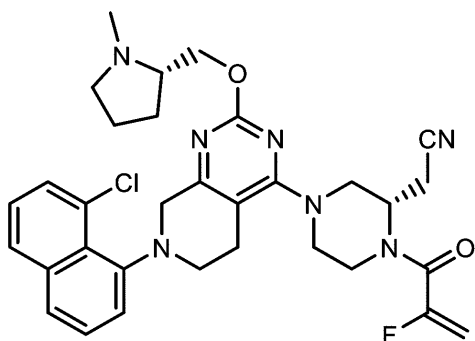
【0 5 1 9】

実施形態では、 R^1 は、MRTX-849の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、Fell, J. B. et al. J. Med. Chem. 63, 6679-6693 (2020)に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

30

【0 5 2 0】

【化 1 5 6】



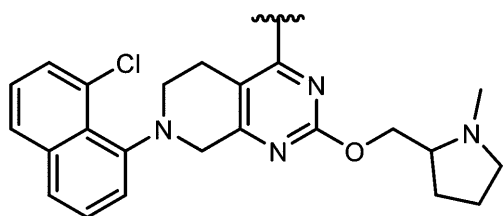
40

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 2 1】

50

【化 1 5 7】

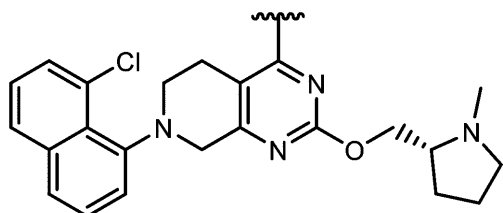


である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 5 2 2 】

10

【化 1 5 8】

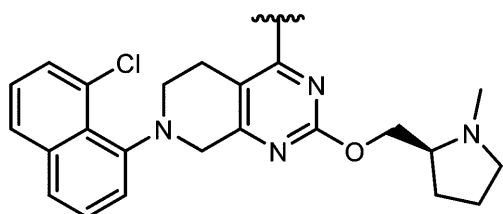


である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 5 2 3 】

20

【化 1 5 9】



である。実施形態では、 R^1 は、MRTX-849の一部の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又はFellet al.に記載の化合物の等価物を含まない。

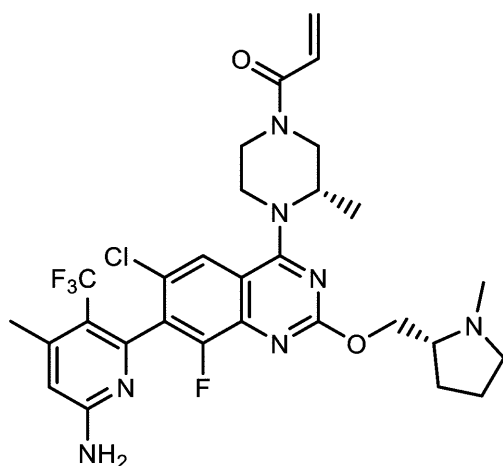
30

【 0 5 2 4 】

実施形態では、R¹は、GDC-6036の一価形態である。実施形態では、R¹は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2020097537号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、R¹は、

【 0 5 2 5 】

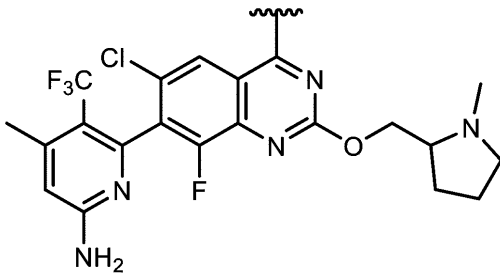
【化 1 6 0】



40

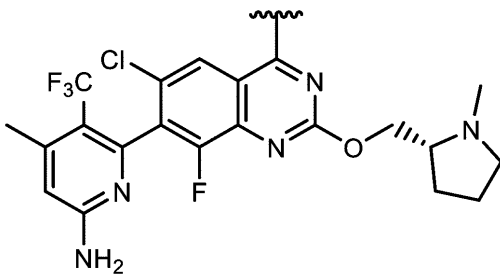
50

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、
 【0526】
 【化161】



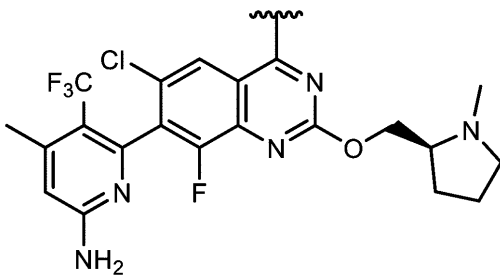
10

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0527】
 【化162】



20

である。実施形態では、 R^1 は、
 【0528】
 【化163】



30

である。実施形態では、 R^1 は、GDC-6036の一部の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又は国際公開第2020097537号に記載の化合物の等価物を含まない。

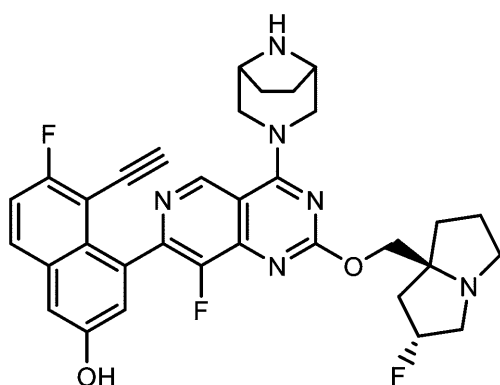
【0529】

実施形態では、 R^1 は、MRTX1133の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、Wang, X. et al. J. Med. Chem. 65, 3123-3133 (2022)に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

40

【0530】

【化 1 6 4】

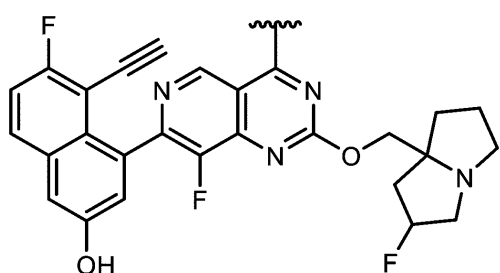


10

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 3 1】

【化 1 6 5】

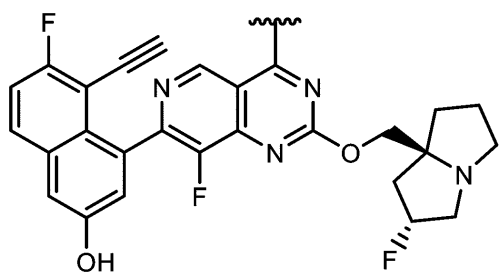


20

である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 3 2】

【化 1 6 6】



30

である。実施形態では、 R^1 は、MRTX 1133の一部の一価形態であり、 R^1 が、ジアザビシクロオクタニル部分、又はWang, et al. に記載の化合物の等価物を含まない。

【0 5 3 3】

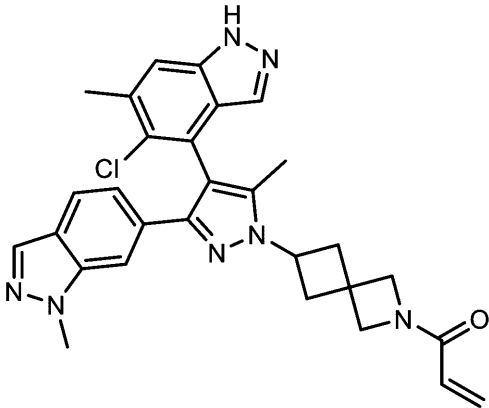
実施形態では、 R^1 は、JDQ-443の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2021120890号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

40

【0 5 3 4】

50

【化 1 6 7】

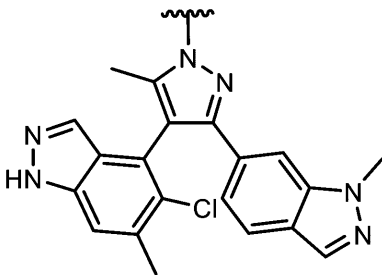


10

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0 5 3 5】

【化 1 6 8】



20

である。実施形態では、 R^1 は、JDQ-443の一部の一価形態であり、 R^1 が、アザスピロヘプタニル、又は国際公開第2021120890号に記載の化合物の等価物を含まない。

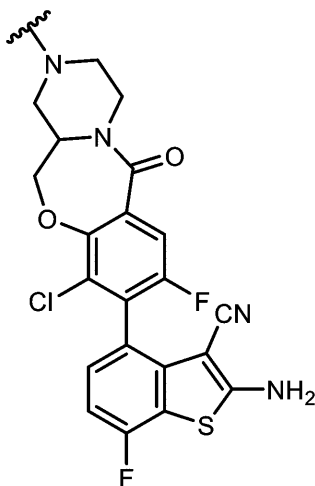
【0 5 3 6】

実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2021118877号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

30

【0 5 3 7】

【化 1 6 9】



40

である。実施形態では、 R^1 は、国際公開第2021118877号に記載の化合物の一部の一価形態であり、 R^1 が、アクリロイル部分、又は国際公開第2021118877号に記載の化合物の等価物を含まない。

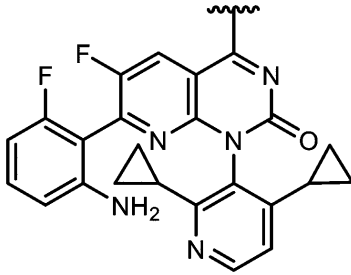
50

【 0 5 3 8 】

実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第 2 0 2 1 1 2 0 0 4 5 号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 5 3 9 】

【 化 1 7 0 】



10

である。実施形態では、 R^1 は、国際公開第 2 0 2 1 1 2 0 0 4 5 号に記載の化合物の一部分の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又は国際公開第 2 0 2 1 1 2 0 0 4 5 号に記載の化合物の等価物を含まない。

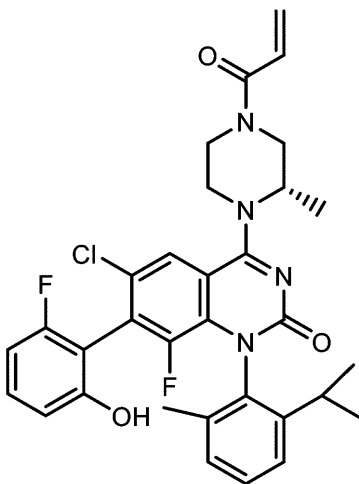
【 0 5 4 0 】

実施形態では、 R^1 は、ソトラシブの一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第 1 0 , 5 1 9 , 1 4 6 号、米国特許第 1 1 , 2 3 6 , 0 9 1 号、及び米国特許第 1 1 , 4 2 6 , 4 0 4 号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

20

【 0 5 4 1 】

【 化 1 7 1 】



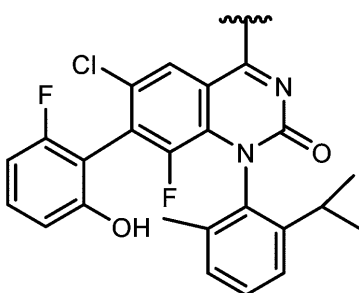
30

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【 0 5 4 2 】

40

【 化 1 7 2 】

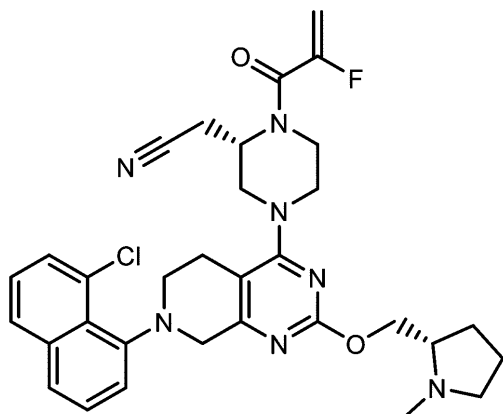


50

【 0 5 4 3 】

【 0 5 4 4 】

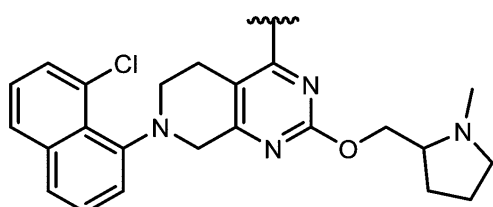
【化 1 7 3】



20

【 0 5 4 5 】

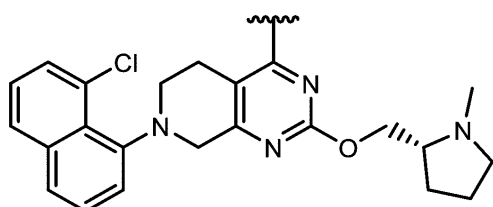
【化 1 7 4】



30

【 0 5 4 6 】

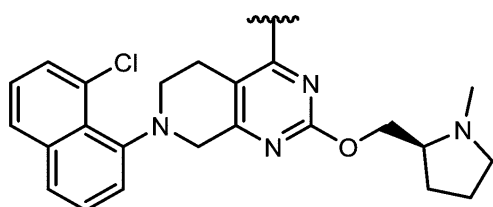
【化 1 7 5】



40

【 0 5 4 7 】

【化 1 7 6】



50

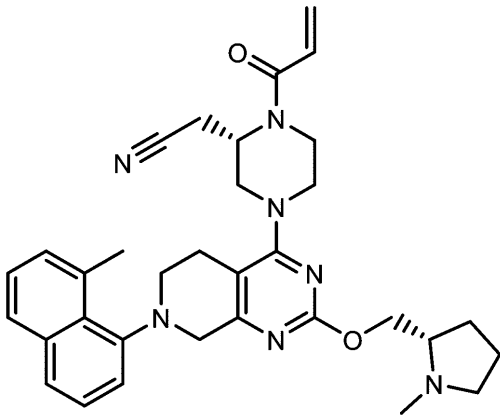
である。実施形態では、 R^1 は、アダグラシブの一部分の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又は国際公開第2021/037018号に記載の化合物の等価物を含まない。

【0548】

実施形態では、 R^1 は、MRTX1257の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第2018/0072723号に記載の化合物の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0549】

【化177】



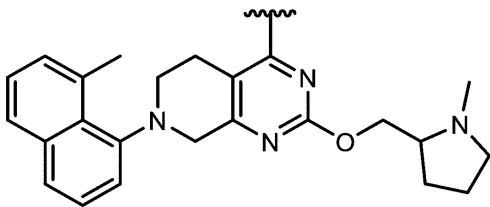
10

20

の一価形態である。実施形態では、 R^1 は、

【0550】

【化178】

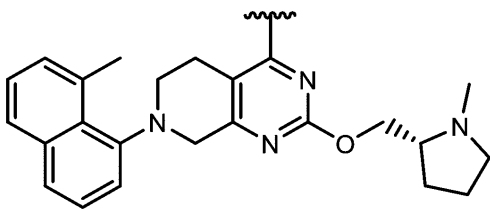


30

である。実施形態では、 R^1 は、

【0551】

【化179】

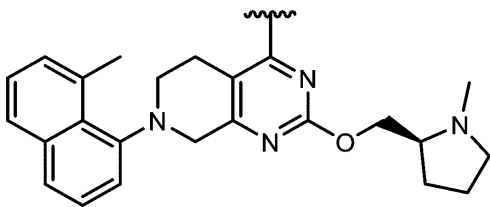


40

である。実施形態では、 R^1 は、

【0552】

【化180】



50

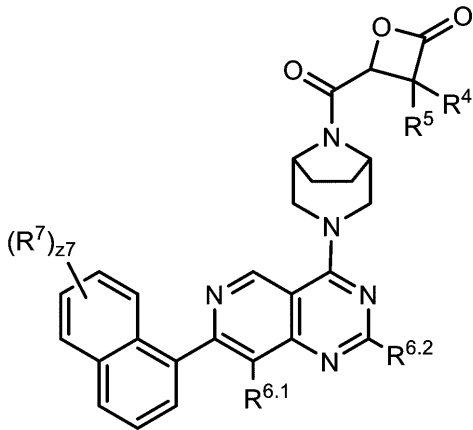
である。実施形態では、 R^1 は、MRTX 1257の一部の一価形態であり、 R^1 が、置換ピペラジニル部分、又は米国特許第2018/0072723号に記載の化合物の等価物を含まない。

【0553】

実施形態では、化合物は、式：

【0554】

【化181】



10

を有する。 R^4 、 R^5 、 R^7 、及び z_7 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりであり、 $R^{6.1}$ 及び $R^{6.2}$ は、独立して、水素、又は実施形態を含めて本明細書に記載の R^6 の任意の値である。

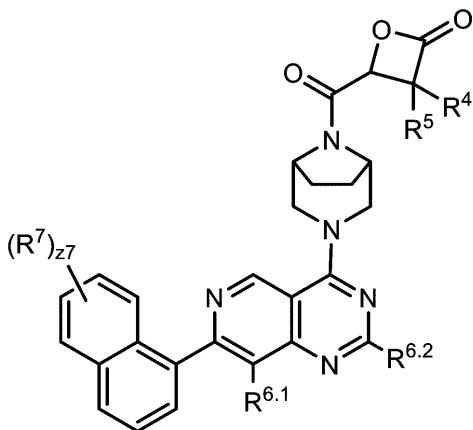
20

【0555】

実施形態では、化合物は、式：

【0556】

【化182】



30

を有し、式中、 R^4 及び R^5 が、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{6.1}$ が、ハロゲンであり、 $R^{6.2}$ が、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり、 $C_1 \sim C_4$ アルキルが、ハロゲン又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換された5～8員ヘテロシクロアルキルで置換されており、 R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニル（例えば、 C_2 アルキニル）であり、 z_7 が、1、2、又は3である。実施形態では、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{6.1}$ が、ハロゲンであり、 $R^{6.2}$ が、 $-O-CH_2-(5 \sim 8 \text{員ヘテロシクロアルキル})$ であり、式中、5～8員ヘテロシクロアルキルが、任意にハロゲンで置換されており、 R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、又は非置換 C_2 アルキニルであり、 z_7 が、1、2、又は3である。

40

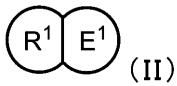
【0557】

実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 5 5 8 】

【 化 1 8 3 】



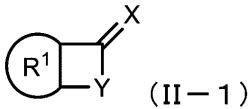
を有する。R¹ 及び E¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 5 5 9 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 5 6 0 】

【 化 1 8 4 】



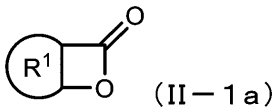
を有する。X、Y、及び R¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 5 6 1 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 5 6 2 】

【 化 1 8 5 】



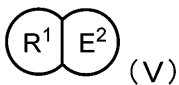
を有する。R¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 5 6 3 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 5 6 4 】

【 化 1 8 6 】



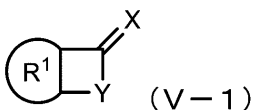
を有する。R¹ 及び E² は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 5 6 5 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 5 6 6 】

【 化 1 8 7 】



を有する。X、Y、及び R¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 5 6 7 】

実施形態では、化合物は、式：

【 0 5 6 8 】

10

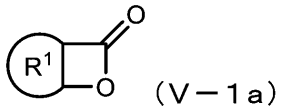
20

30

40

50

【化 1 8 8】



を有する。R¹は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

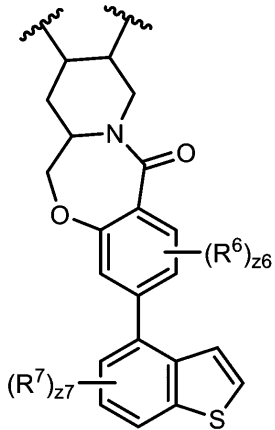
【0 5 6 9】

実施形態では、R¹は、

【0 5 7 0】

【化 1 8 9】

10



20

である。R⁶、x₆、R⁷、及びx₇は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

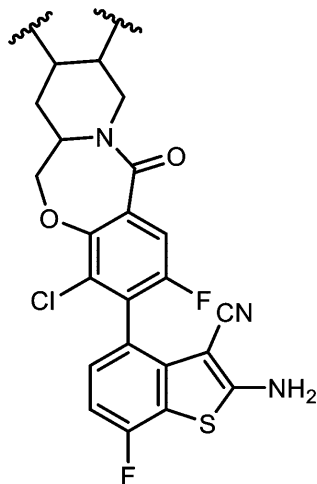
【0 5 7 1】

実施形態では、R¹は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2021118877号に記載の化合物の二価形態である。実施形態では、R¹は、

【0 5 7 2】

【化 1 9 0】

30



40

である。

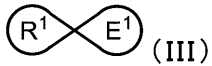
【0 5 7 3】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 7 4】

50

【化 1 9 1】



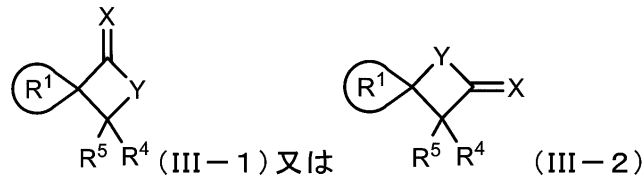
を有する。R¹ 及び E¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 7 5】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 7 6】

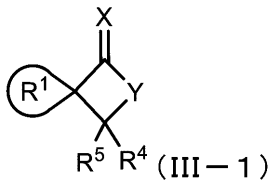
【化 1 9 2】



を有する。X、Y、R¹、R⁴、及び R⁵ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 7 7】

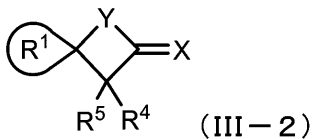
【化 1 9 3】



を有し、式中、X、Y、R¹、R⁴、及び R⁵ が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 7 8】

【化 1 9 4】



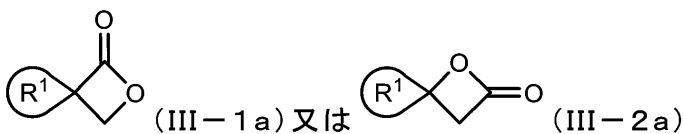
を有し、式中、X、Y、R¹、R⁴、及び R⁵ が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 7 9】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 0】

【化 1 9 5】



を有する。R¹ は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 1】

10

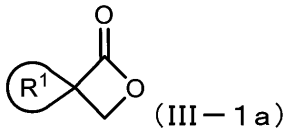
20

30

40

50

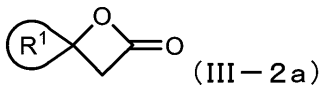
【化 1 9 6】



を有し、式中、 R^1 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 2】

【化 1 9 7】



10

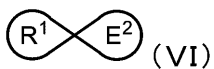
を有し、式中、 R^1 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 8 3】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 4】

【化 1 9 8】



20

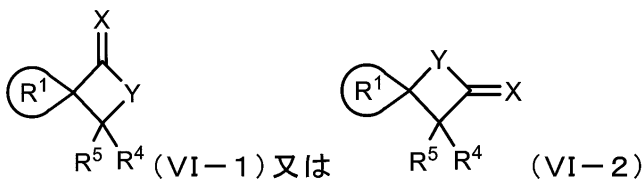
を有する。 R^1 及び E^2 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 8 5】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 6】

【化 1 9 9】

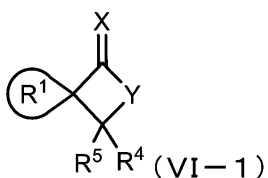


30

を有する。 X 、 Y 、 R^1 、 R^4 、及び R^5 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 7】

【化 2 0 0】



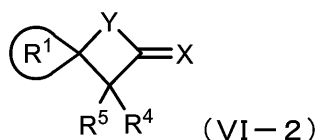
40

を有し、式中、 X 、 Y 、 R^1 、 R^4 、及び R^5 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 8 8】

50

【化 2 0 1】



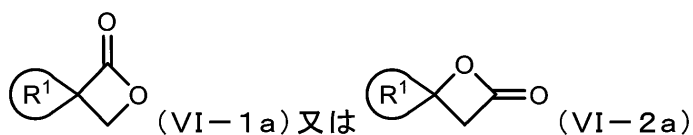
を有し、式中、X、Y、 R^1 、 R^4 、及び R^5 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 8 9】

実施形態では、化合物は、式：

【0 5 9 0】

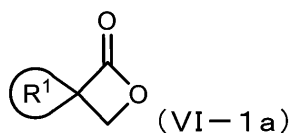
【化 2 0 2】



を有する。 R^1 は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 9 1】

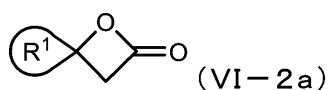
【化 2 0 3】



を有し、式中、 R^1 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。実施形態では、化合物は、式：

【0 5 9 2】

【化 2 0 4】



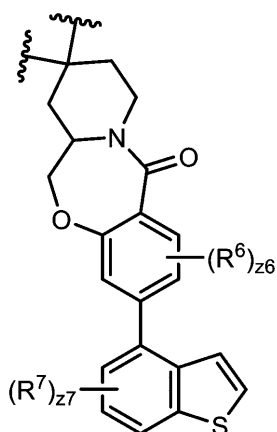
を有し、式中、 R^1 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0 5 9 3】

実施形態では、 R^1 は、

【0 5 9 4】

【化 2 0 5】



10

20

30

40

50

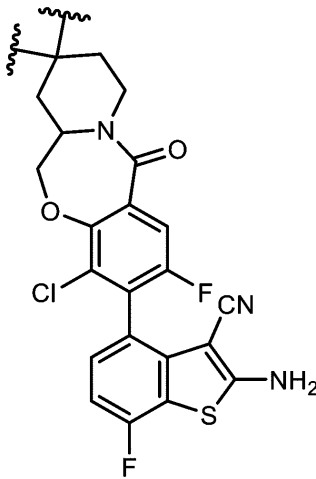
である。R⁶、z⁶、R⁷、及びz⁷は、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0595】

実施形態では、R¹は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際公開第2021118877号に記載の化合物の二価形態である。実施形態では、R¹は、

【0596】

【化206】



10

20

である。

【0597】

実施形態では、R²が置換される場合、R²は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{2.1}によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、R^{2.1}置換基が置換される場合、R^{2.1}置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{2.2}によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、R^{2.2}置換基が置換される場合、R^{2.2}置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{2.3}によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、R²、R^{2.1}、R^{2.2}、及びR^{2.3}は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、R^{WW.1}、R^{WW.2}、及びR^{WW.3}の値に対応する値を有し、R^{WW}、R^{WW.1}、R^{WW.2}、及びR^{WW.3}は、それぞれ、R²、R^{2.1}、R^{2.2}、及びR^{2.3}に対応する。

30

40

【0598】

実施形態では、R³が置換される場合、R³は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{3.1}によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、R^{3.1}置換基が置換される場合、R^{3.1}置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{3.2}によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、R^{3.2}置換基が置換される場合、R^{3.2}置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、R^{3.3}によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、R³、R^{3.1}、R^{3.2}、及びR^{3.3}は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、R^{WW}、R^{WW.1}、R^{WW.2}、及びR^{WW.3}の値に対応する値を有し、R^{WW}、R^{WW.1}、R^{WW.2}、及びR^{WW.3}は、それぞれ、R³、R^{3.1}、R^{3.2}、及びR^{3.3}に対応する。

【0599】

実施形態では、2つのR³置換体が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、又は置換ヘテロアリール）を

50

で置換される。実施形態では、 $R^{7 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{7 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{7 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{7 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{7 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{7 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^7 、 $R^{7 \cdot 1}$ 、 $R^{7 \cdot 2}$ 、及び $R^{7 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^7 、 $R^{7 \cdot 1}$ 、 $R^{7 \cdot 2}$ 、及び $R^{7 \cdot 3}$ に対応する。

【0604】

実施形態では、 R^8 が置換される場合、 R^8 は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{8 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{8 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{8 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{8 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{8 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{8 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{8 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^8 、 $R^{8 \cdot 1}$ 、 $R^{8 \cdot 2}$ 、及び $R^{8 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^8 、 $R^{8 \cdot 1}$ 、 $R^{8 \cdot 2}$ 、及び $R^{8 \cdot 3}$ に対応する。

【0605】

実施形態では、 R^9 が置換される場合、 R^9 は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{9 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{9 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{9 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{9 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{9 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{9 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{9 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^9 、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、及び $R^{9 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^9 、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、及び $R^{9 \cdot 3}$ に対応する。

【0606】

実施形態では、 R^{10} が置換される場合、 R^{10} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{10 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{10 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{10 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{10 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{10 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{10 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{10 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{10} 、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、及び $R^{10 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^{10} 、 $R^{10 \cdot 1}$ 、 $R^{10 \cdot 2}$ 、及び $R^{10 \cdot 3}$ に対応する。

【0607】

実施形態では、 R^{20} が置換される場合、 R^{20} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20 \cdot 1}$ 置換

基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20} \cdot 2$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20} \cdot 2$ 置換基が置換される場合、 $R^{20} \cdot 2$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20} \cdot 3$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{20} 、 $R^{20} \cdot 1$ 、 $R^{20} \cdot 2$ 、及び $R^{20} \cdot 3$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ は、それぞれ、 R^{20} 、 $R^{20} \cdot 1$ 、 $R^{20} \cdot 2$ 、及び $R^{20} \cdot 3$ に対応する。

【0608】

実施形態では、 R^{20A} が置換される場合、 R^{20A} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 1$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20A} \cdot 1$ 置換基が置換される場合、 $R^{20A} \cdot 1$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 2$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20A} \cdot 2$ 置換基が置換される場合、 $R^{20A} \cdot 2$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 3$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{20A} 、 $R^{20A} \cdot 1$ 、 $R^{20A} \cdot 2$ 、及び $R^{20A} \cdot 3$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ は、それぞれ、 R^{20A} 、 $R^{20A} \cdot 1$ 、 $R^{20A} \cdot 2$ 、及び $R^{20A} \cdot 3$ に対応する。

【0609】

実施形態では、 R^{20B} が置換される場合、 R^{20B} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20B} \cdot 1$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20B} \cdot 1$ 置換基が置換される場合、 $R^{20B} \cdot 1$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20B} \cdot 2$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20B} \cdot 2$ 置換基が置換される場合、 $R^{20B} \cdot 2$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20B} \cdot 3$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{20B} 、 $R^{20B} \cdot 1$ 、 $R^{20B} \cdot 2$ 、及び $R^{20B} \cdot 3$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ は、それぞれ、 R^{20B} 、 $R^{20B} \cdot 1$ 、 $R^{20B} \cdot 2$ 、及び $R^{20B} \cdot 3$ に対応する。

【0610】

実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 1$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20A} \cdot 1$ 置換基が置換される場合、 $R^{20A} \cdot 1$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 2$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20A} \cdot 2$ 置換基が置換される場合、 $R^{20A} \cdot 2$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20A} \cdot 3$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 $R^{20A} \cdot 1$ 、 $R^{20A} \cdot 2$ 、及び $R^{20A} \cdot 3$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ の値に対応する値を有し、 $R^{WW} \cdot 1$ 、 $R^{WW} \cdot 2$ 、及び $R^{WW} \cdot 3$ は、それぞれ、 $R^{20A} \cdot 1$ 、 $R^{20A} \cdot 2$ 、及び $R^{20A} \cdot 3$ に対応する。

【0611】

実施形態では、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が任意に連結して、置換された部分（例えば、置換ヘテロシクロアルキル又は置換ヘテロアリール）を形成する場合、その部分は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されるように、 $R^{20B.1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20B.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20B.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20B.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20B.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20B.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20B.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 $R^{20B.1}$ 、 $R^{20B.2}$ 、及び $R^{20B.3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ の値に対応する値を有し、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ は、それぞれ、 $R^{20B.1}$ 、 $R^{20B.2}$ 、及び $R^{20B.3}$ に対応する。

10

【0612】

実施形態では、 R^{20C} が置換される場合、 R^{20C} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20C.1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20C.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20C.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20C.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20C.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20C.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20C.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{20C} 、 $R^{20C.1}$ 、 $R^{20C.2}$ 、及び $R^{20C.3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ は、それぞれ、 R^{20C} 、 $R^{20C.1}$ 、 $R^{20C.2}$ 、及び $R^{20C.3}$ に対応する。

20

【0613】

実施形態では、 R^{20D} が置換される場合、 R^{20D} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20D.1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20D.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20D.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20D.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{20D.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{20D.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{20D.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{20D} 、 $R^{20D.1}$ 、 $R^{20D.2}$ 、及び $R^{20D.3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ は、それぞれ、 R^{20D} 、 $R^{20D.1}$ 、 $R^{20D.2}$ 、及び $R^{20D.3}$ に対応する。

30

【0614】

実施形態では、 R^{101} が置換される場合、 R^{101} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{101.1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{101.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{101.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{101.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{101.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{101.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{101.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{101} 、 $R^{101.1}$ 、 $R^{101.2}$ 、及び $R^{101.3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW.1}$ 、 $R^{WW.2}$ 、及び $R^{WW.3}$ の値に対応す

40

50

る値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^{101} 、 $R^{101 \cdot 1}$ 、 $R^{101 \cdot 2}$ 、及び $R^{101 \cdot 3}$ に対応する。

【0615】

実施形態では、 R^{102} が置換される場合、 R^{102} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{102 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{102 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{102 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{102 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{102 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{102 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{102 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{102} 、 $R^{102 \cdot 1}$ 、 $R^{102 \cdot 2}$ 、及び $R^{102 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^{102} 、 $R^{102 \cdot 1}$ 、 $R^{102 \cdot 2}$ 、及び $R^{102 \cdot 3}$ に対応する。

10

【0616】

実施形態では、 R^{103} が置換される場合、 R^{103} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{103 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{103 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{103 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{103 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{103 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{103 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{103 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{103} 、 $R^{103 \cdot 1}$ 、 $R^{103 \cdot 2}$ 、及び $R^{103 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^{103} 、 $R^{103 \cdot 1}$ 、 $R^{103 \cdot 2}$ 、及び $R^{103 \cdot 3}$ に対応する。

20

【0617】

実施形態では、 R^{200} が置換される場合、 R^{200} は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{200 \cdot 1}$ によって示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{200 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{200 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{200 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{200 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{200 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{200 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 R^{200} 、 $R^{200 \cdot 1}$ 、 $R^{200 \cdot 2}$ 、及び $R^{200 \cdot 3}$ は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ の値に対応する値を有し、 R^{WW} 、 $R^{WW \cdot 1}$ 、 $R^{WW \cdot 2}$ 、及び $R^{WW \cdot 3}$ は、それぞれ、 R^{200} 、 $R^{200 \cdot 1}$ 、 $R^{200 \cdot 2}$ 、及び $R^{200 \cdot 3}$ に対応する。

30

40

【0618】

実施形態では、 L^{20} が置換される場合、 L^{20} は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L20 \cdot 1}$ で示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L20 \cdot 1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L20 \cdot 1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L20 \cdot 2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L20 \cdot 2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L20 \cdot 2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L20 \cdot 3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 L^{20} 、 $R^{L20 \cdot 1}$ 、 $R^{L20 \cdot 2}$ 、及び

50

$R^{L20.3}$ は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ の値に対応する値を有し、 L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ は、それぞれ L^{20} 、 $R^{L20.1}$ 、 $R^{L20.2}$ 、及び $R^{L20.3}$ に対応する。

【0619】

実施形態では、 L^{101} が置換される場合、 L^{101} は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L101.1}$ で示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L101.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L101.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L101.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L101.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L101.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L101.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 L^{101} 、 $R^{L101.1}$ 、 $R^{L101.2}$ 、及び $R^{L101.3}$ は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ の値に対応する値を有し、 L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ は、それぞれ L^{101} 、 $R^{L101.1}$ 、 $R^{L101.2}$ 、及び $R^{L101.3}$ に対応する。

10

【0620】

実施形態では、 L^{102} が置換される場合、 L^{102} は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L102.1}$ で示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L102.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L102.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L102.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L102.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L102.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L102.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 L^{102} 、 $R^{L102.1}$ 、 $R^{L102.2}$ 、及び $R^{L102.3}$ は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ の値に対応する値を有し、 L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ は、それぞれ L^{102} 、 $R^{L102.1}$ 、 $R^{L102.2}$ 、及び $R^{L102.3}$ に対応する。

20

30

【0621】

実施形態では、 L^{103} が置換される場合、 L^{103} は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L103.1}$ で示される1つ以上の第1の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L103.1}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L103.1}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L103.2}$ によって示される1つ以上の第2の置換基で置換される。実施形態では、 $R^{L103.2}$ 置換基が置換される場合、 $R^{L103.2}$ 置換基は、「第1の置換基」の記載における上記の定義段落で説明されているように、 $R^{L103.3}$ によって示される1つ以上の第3の置換基で置換される。上記の実施形態では、 L^{103} 、 $R^{L103.1}$ 、 $R^{L103.2}$ 、及び $R^{L103.3}$ は、「第1の置換基」の説明における上記の定義段落で説明されているように、それぞれ L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ の値に対応する値を有し、 L^{WW} 、 $R^{LWW.1}$ 、 $R^{LWW.2}$ 、及び $R^{LWW.3}$ は、それぞれ L^{103} 、 $R^{L103.1}$ 、 $R^{L103.2}$ 、及び $R^{L103.3}$ に対応する。

40

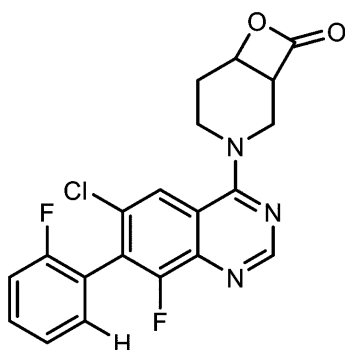
【0622】

実施形態では、化合物は、式：

【0623】

50

【化 2 0 7】

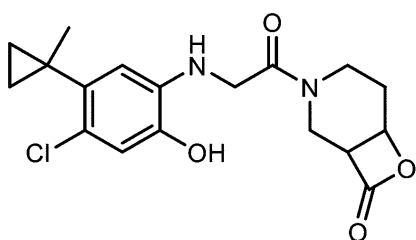


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 2 4】

【化 2 0 8】

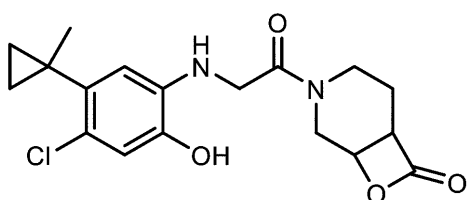


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 2 5】

【化 2 0 9】

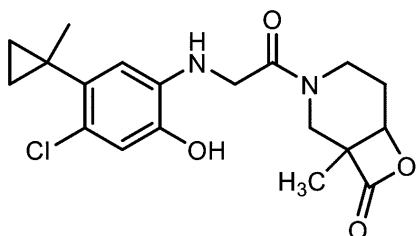


30

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 2 6】

【化 2 1 0】

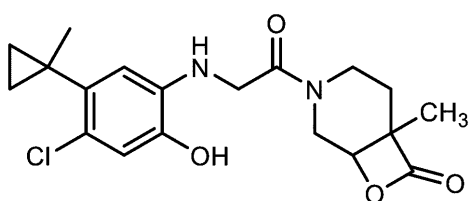


40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 2 7】

【化 2 1 1】

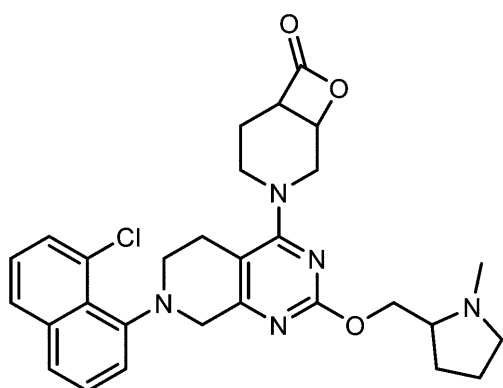


を有する。実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 6 2 8 】

【 化 2 1 2 】

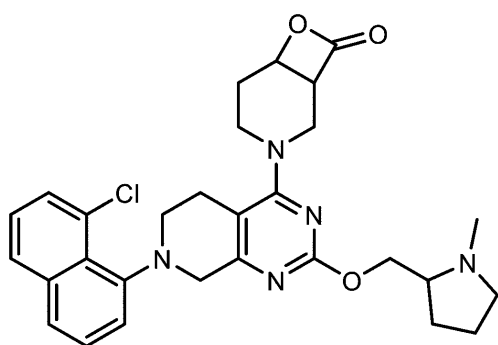


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 2 9 】

【 化 2 1 3 】

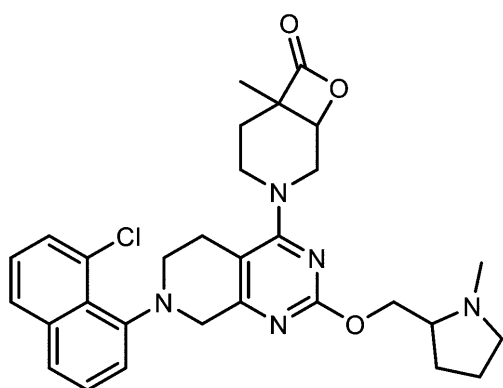


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 3 0 】

【 化 2 1 4 】



30

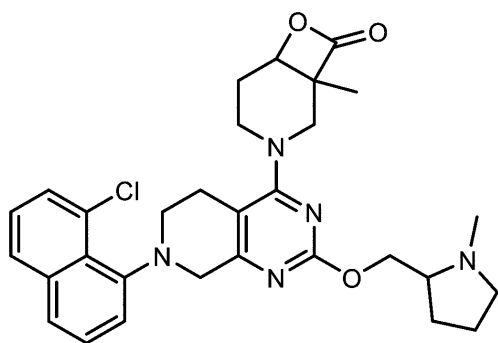
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 3 1 】

40

50

【化 2 1 5】

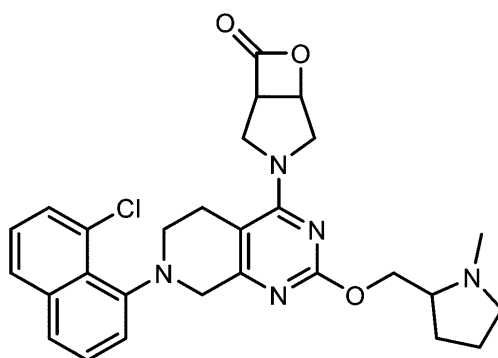


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 2】

【化 2 1 6】

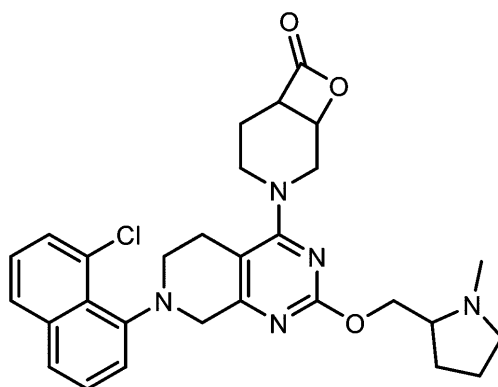


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 3】

【化 2 1 7】



30

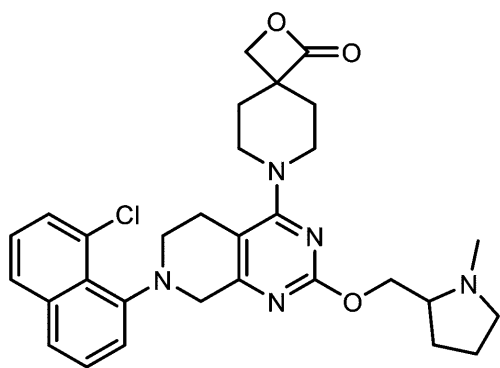
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 4】

40

50

【化 2 1 8】

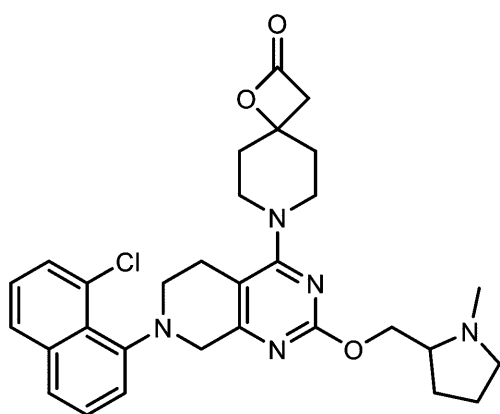


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 5】

【化 2 1 9】

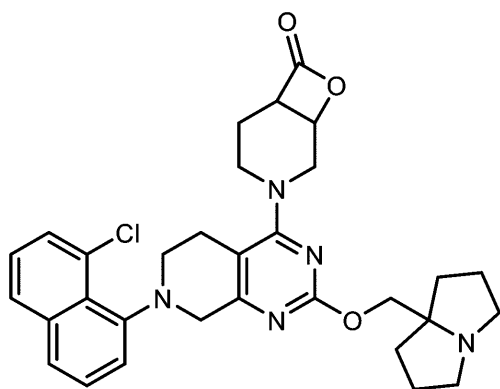


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 6】

【化 2 2 0】



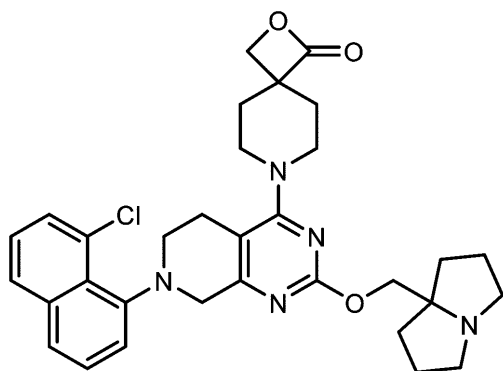
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 7】

50

【化 2 2 1】

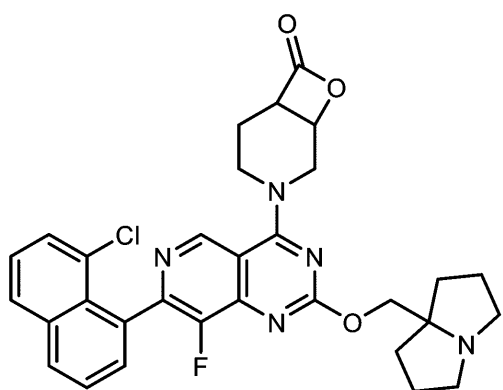


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 8】

【化 2 2 2】

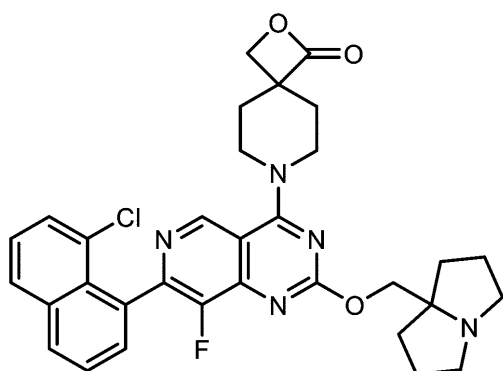


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 3 9】

【化 2 2 3】



30

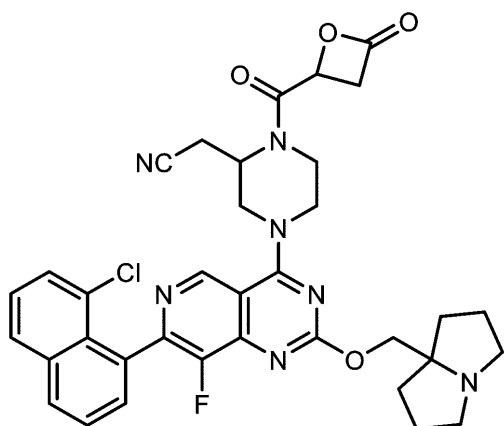
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 0】

40

50

【化 2 2 4】

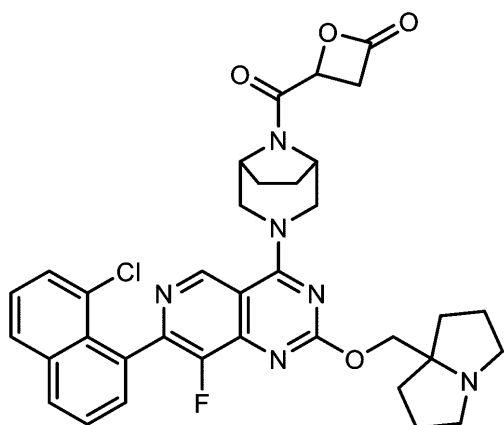


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 1】

【化 2 2 5】

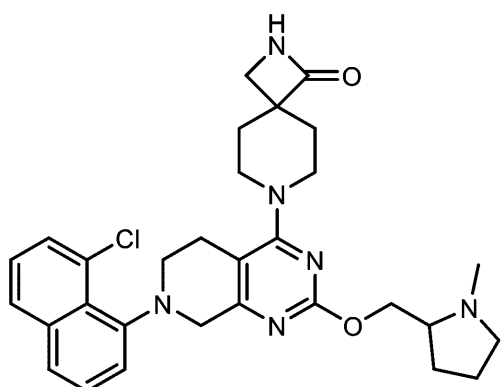


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 2】

【化 2 2 6】



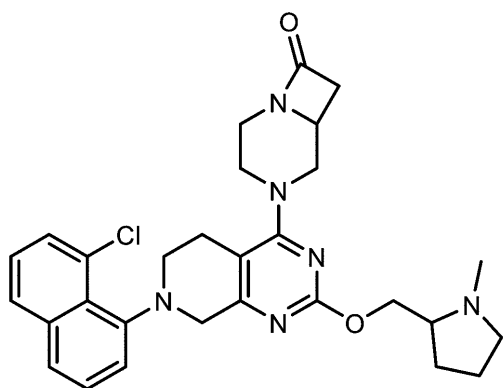
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 3】

50

【化 2 2 7】

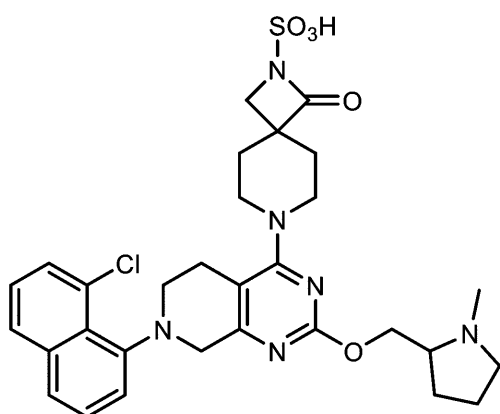


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 4】

【化 2 2 8】

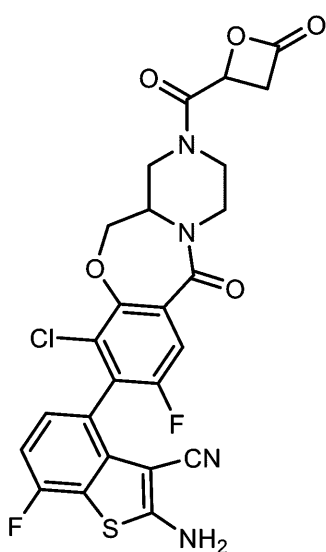


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 5】

【化 2 2 9】



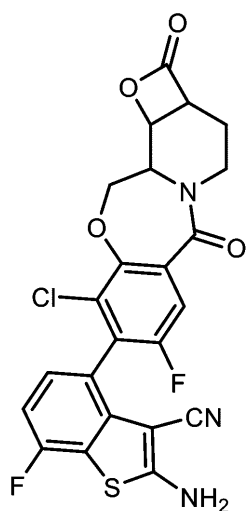
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 4 6】

50

【化 2 3 0】

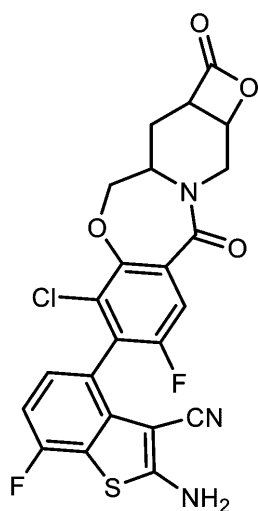


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 4 7】

【化 2 3 1】

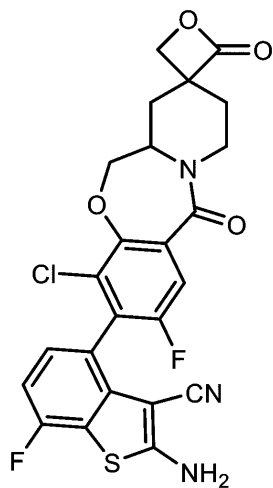


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 4 8】

【化 2 3 2】



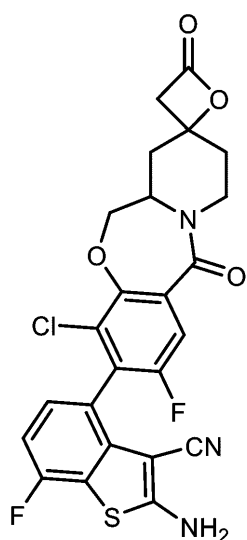
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

50

【 0 6 4 9 】

【 化 2 3 3 】



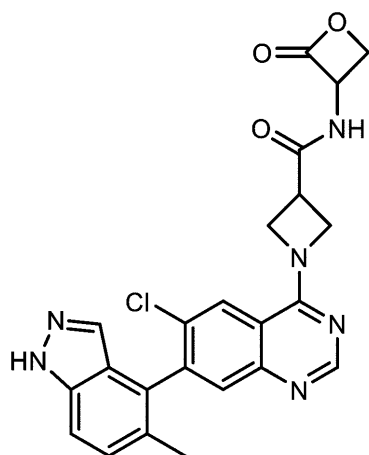
10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 5 0 】

【 化 2 3 4 】

20



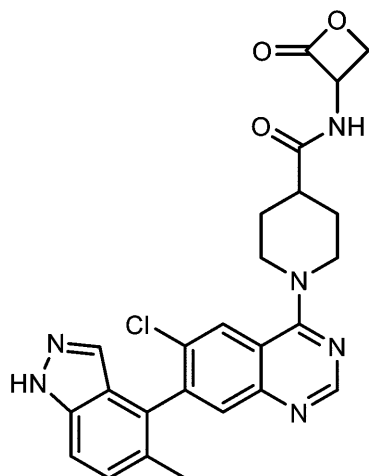
30

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 6 5 1 】

【 化 2 3 5 】

40

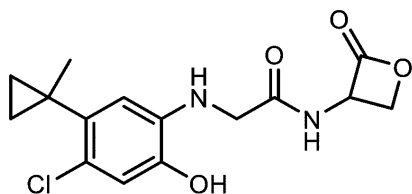


50

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0652】

【化236】

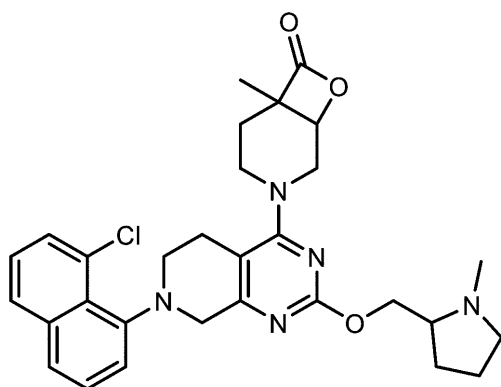


を有する。実施形態では、化合物は、式：

10

【0653】

【化237】

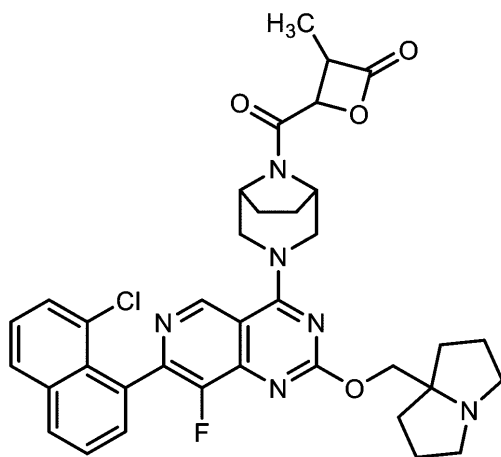


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0654】

【化238】



30

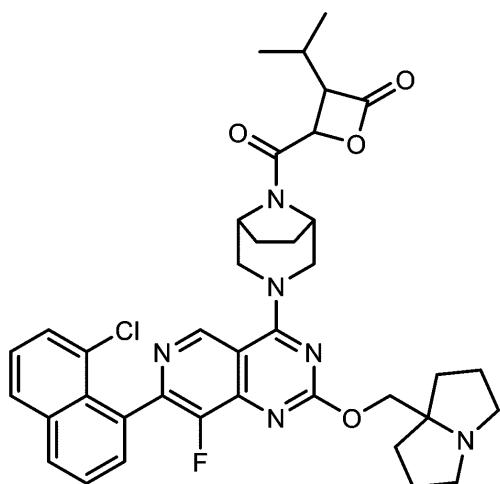
を有する。実施形態では、化合物は、式：

40

【0655】

50

【化 2 3 9】

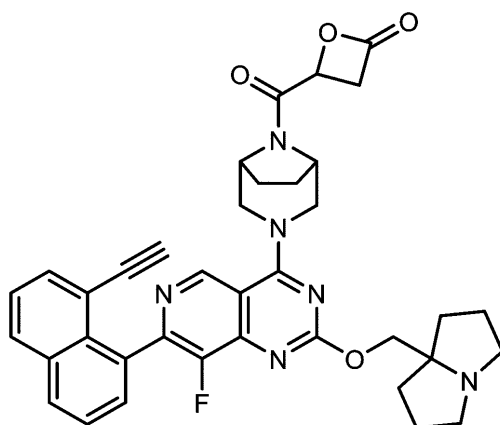


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 5 6】

【化 2 4 0】

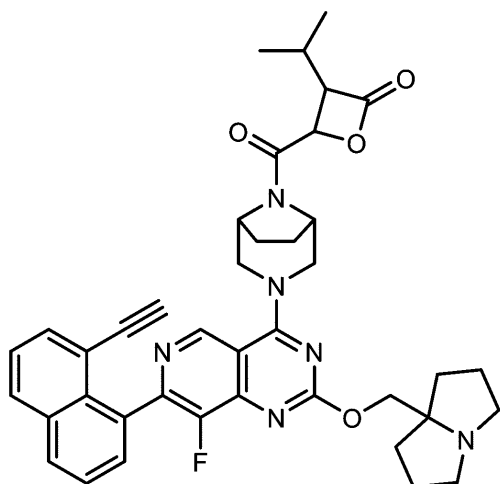


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 5 7】

【化 2 4 1】



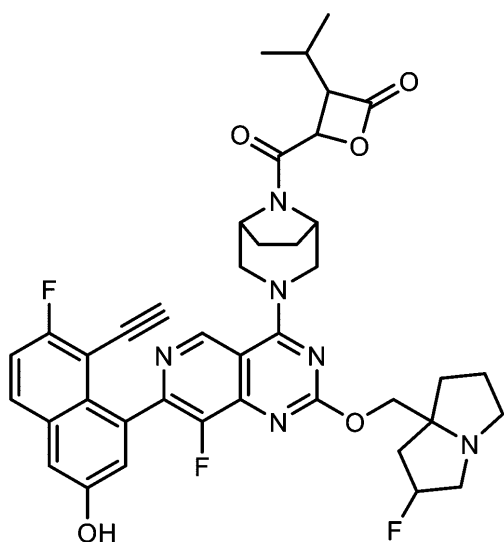
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 5 8】

50

【化 2 4 2】



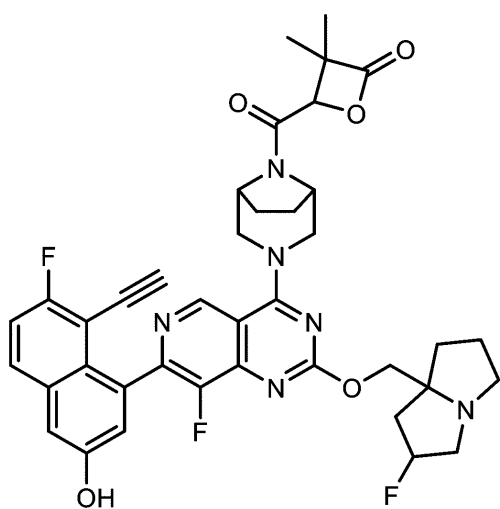
10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 5 9】

【化 2 4 3】

20



30

を有する。

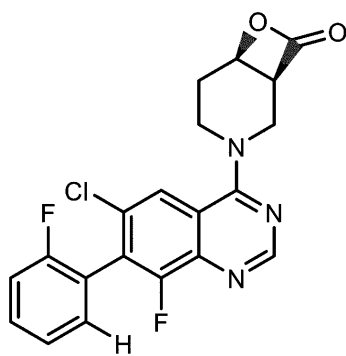
【0 6 6 0】

実施形態では、化合物は、式：

【0 6 6 1】

【化 2 4 4】

40



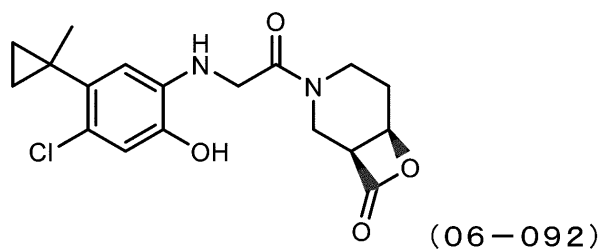
(04-005)

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 6 2】

50

【化 2 4 5】

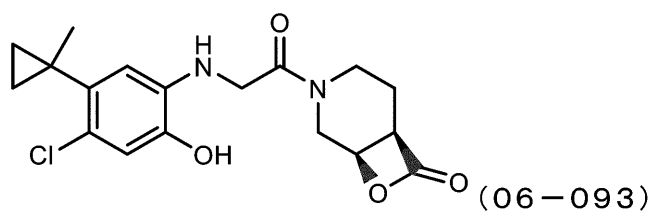


を有する。実施形態では、化合物は、式：

10

【0 6 6 3】

【化 2 4 6】

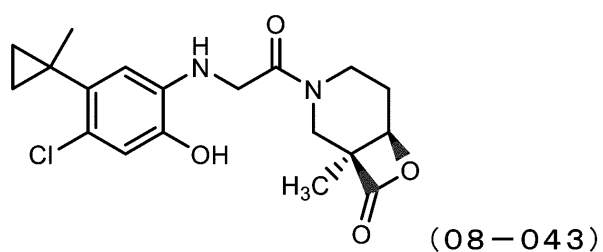


を有する。実施形態では、化合物は、式：

20

【0 6 6 4】

【化 2 4 7】

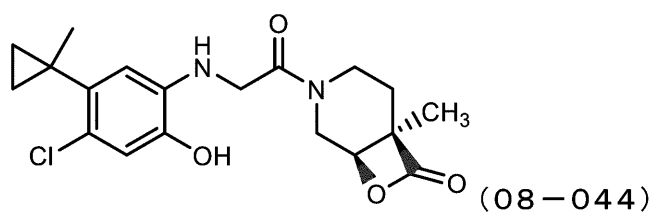


を有する。実施形態では、化合物は、式：

30

【0 6 6 5】

【化 2 4 8】



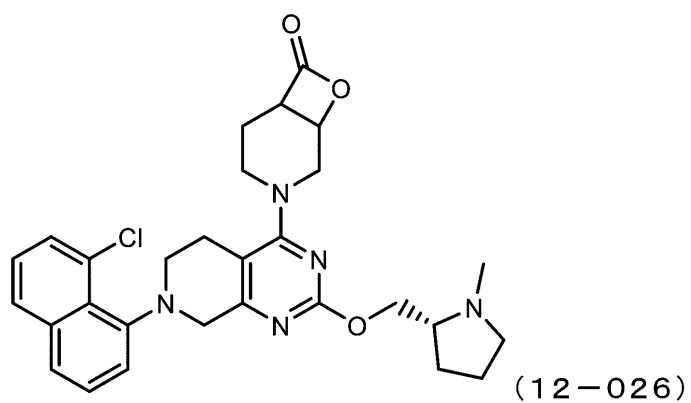
を有する。実施形態では、化合物は、式：

40

【0 6 6 6】

50

【化 2 4 9】

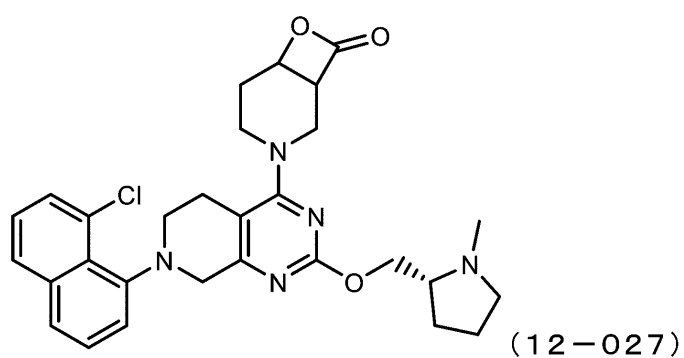


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 6 7】

【化 2 5 0】

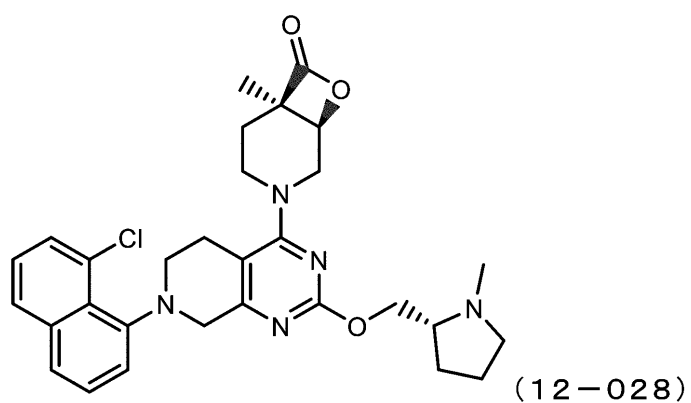


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 6 8】

【化 2 5 1】



30

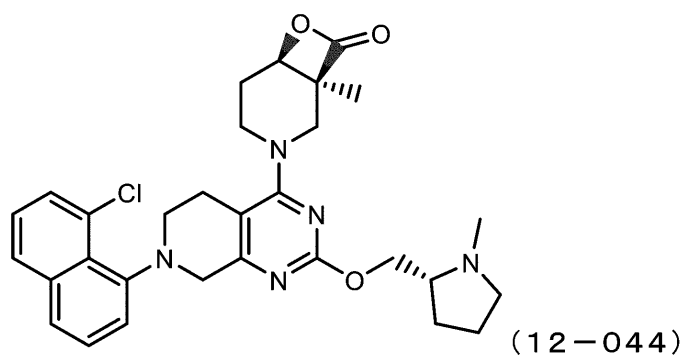
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 6 9】

40

50

【化 2 5 2】

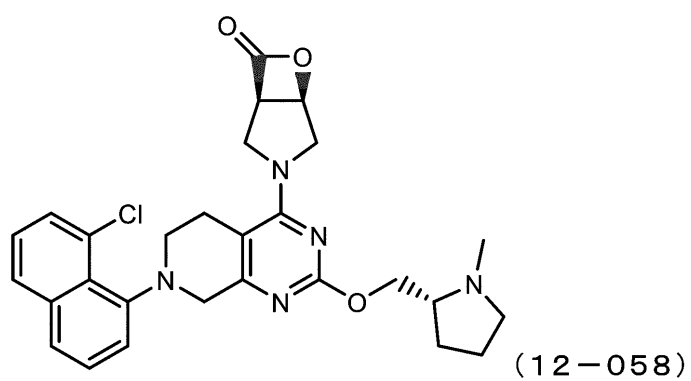


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 0】

【化 2 5 3】

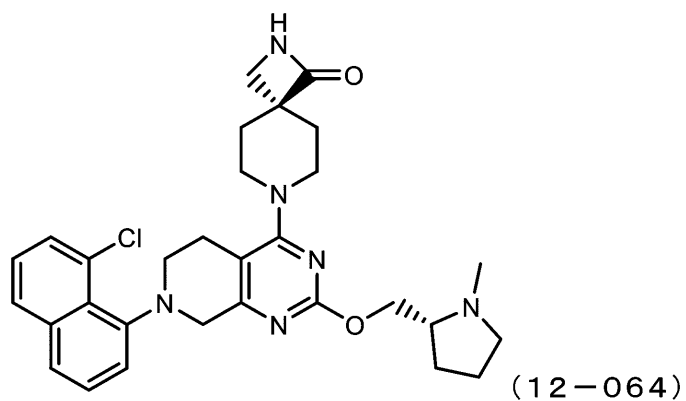


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 1】

【化 2 5 4】



30

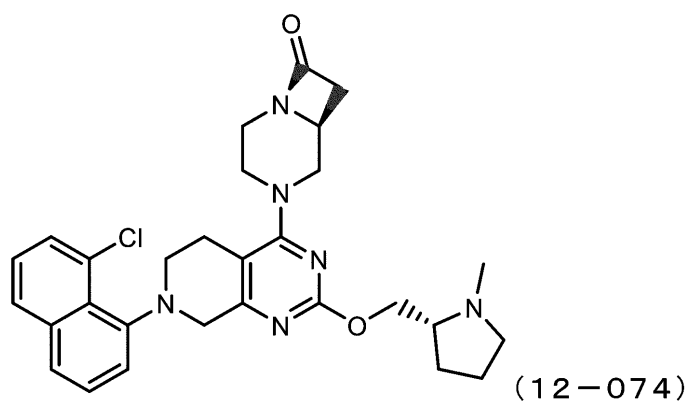
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 2】

40

50

【化 2 5 5】

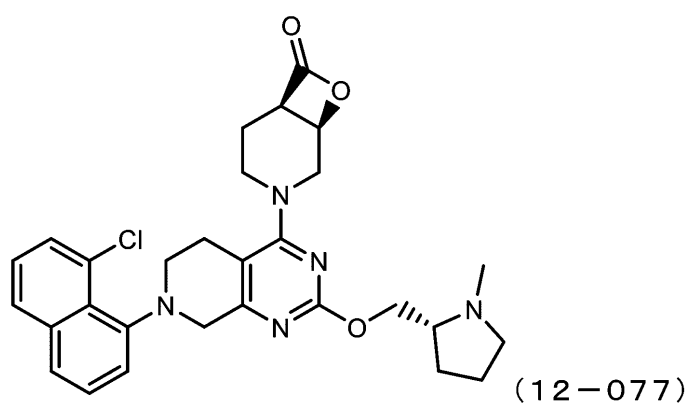


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 3】

【化 2 5 6】

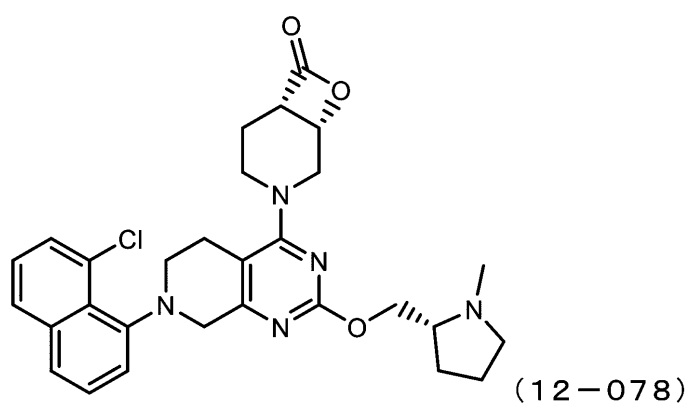


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 4】

【化 2 5 7】



30

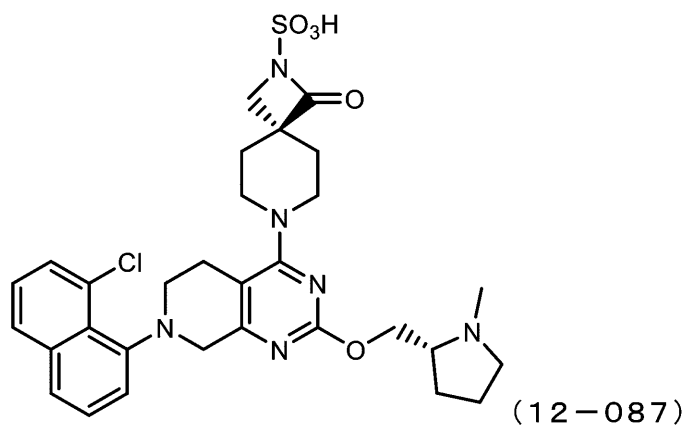
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 5】

40

50

【化 2 5 8】

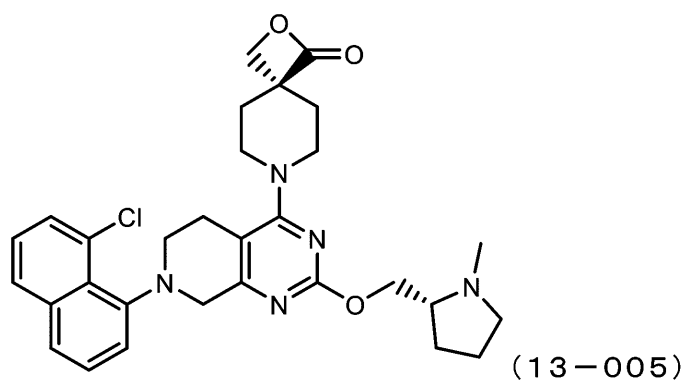


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 6】

【化 2 5 9】

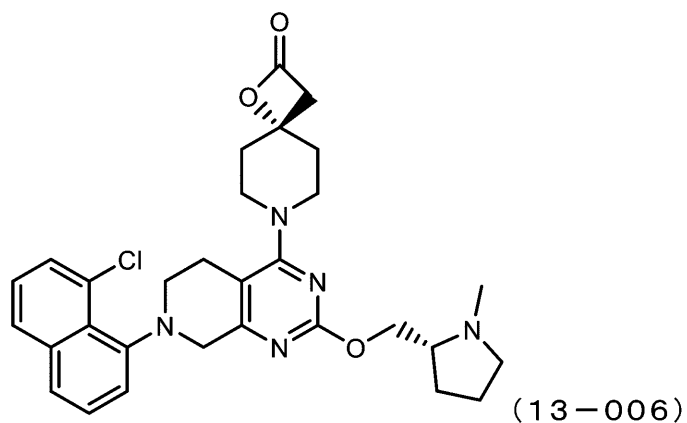


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 7】

【化 2 6 0】



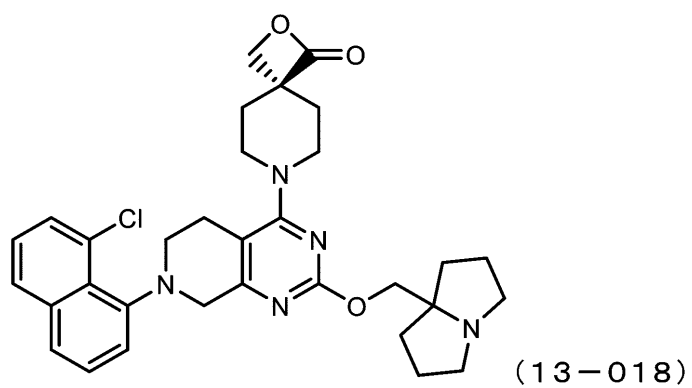
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 8】

50

【化 2 6 1】

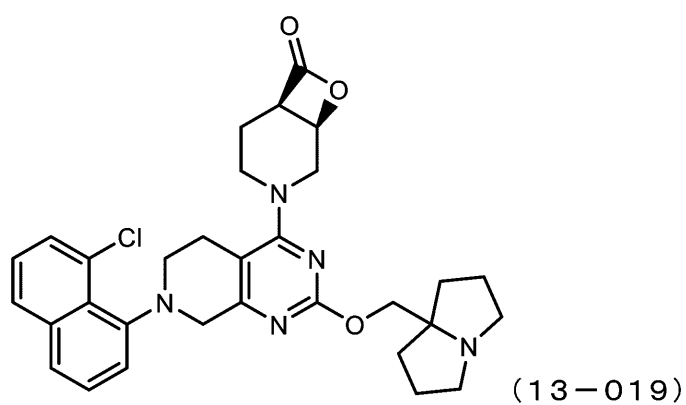


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 7 9】

【化 2 6 2】

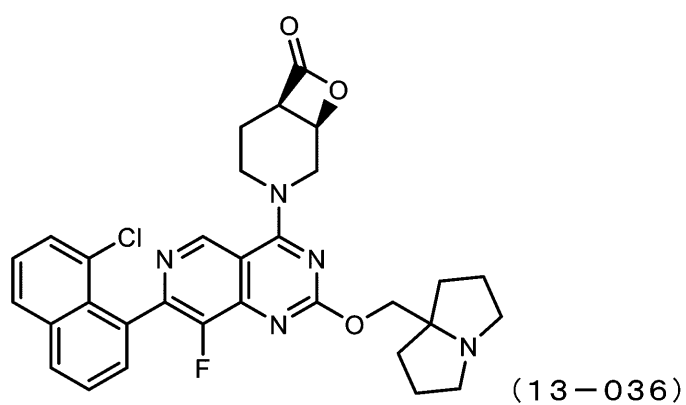


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 0】

【化 2 6 3】



30

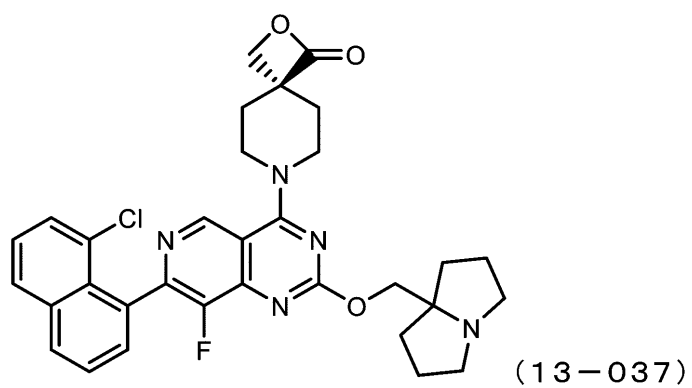
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 1】

40

50

【化 2 6 4】

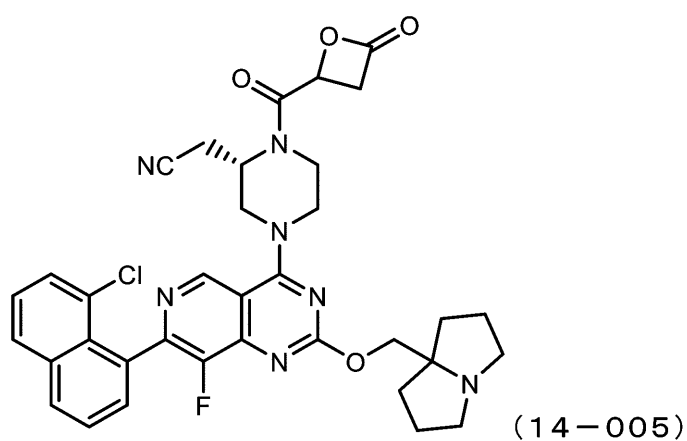


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 2】

【化 2 6 5】

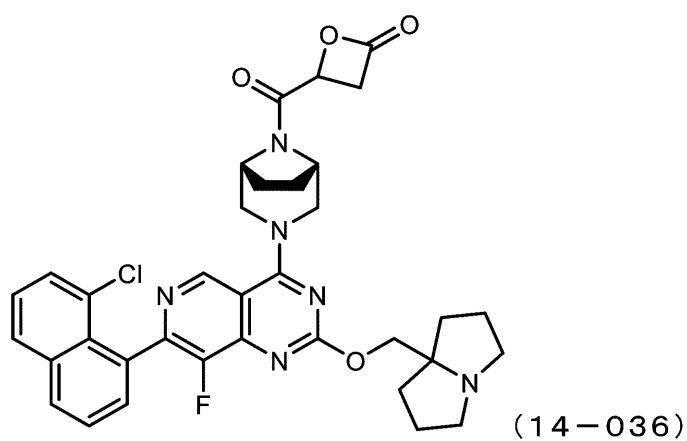


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 3】

【化 2 6 6】



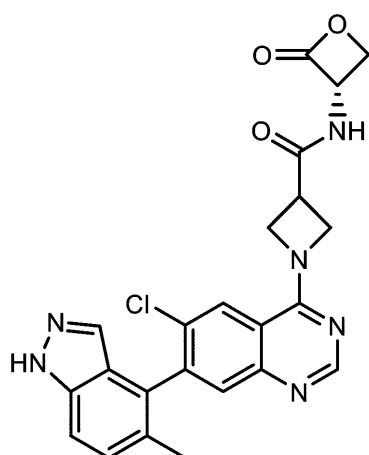
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 4】

50

【化 2 6 7】



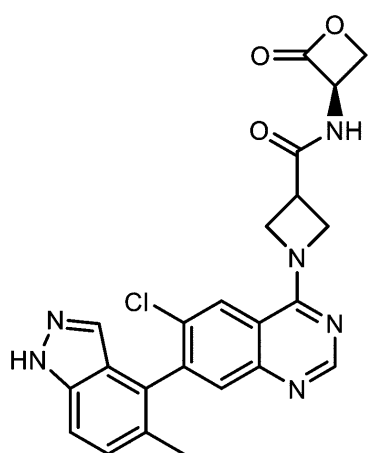
(03-099)

10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 5】

【化 2 6 8】



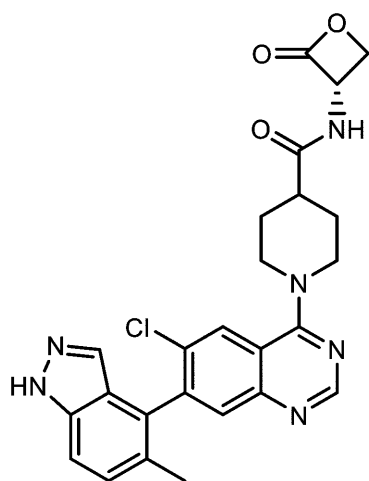
(03-100)

20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 6】

【化 2 6 9】



(04-022)

30

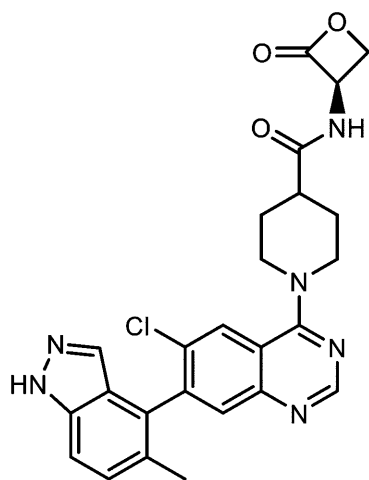
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 7】

40

50

【化 2 7 0】



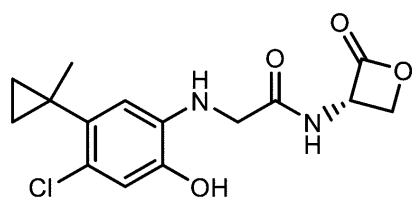
(04-023)

10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 8】

【化 2 7 1】



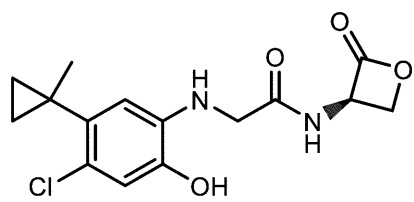
(06-094)

20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 8 9】

【化 2 7 2】



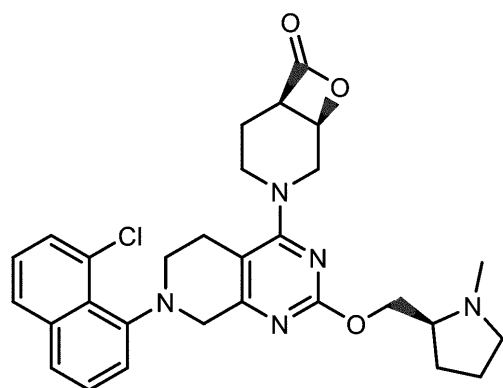
(06-095)

30

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 0】

【化 2 7 3】



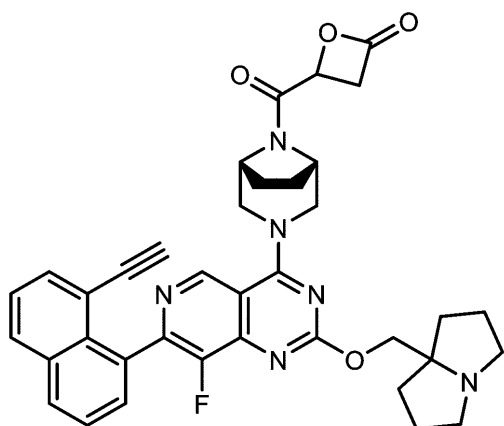
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 1】

40

50

【化 2 7 4】

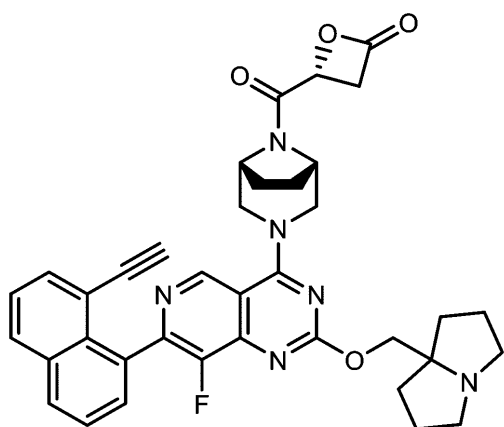


10

(14-049、本明細書では化合物 1 又は (RS) - 1 とも称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 2】

【化 2 7 5】



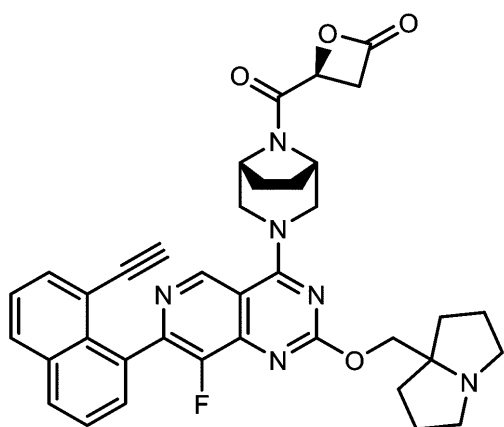
20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

30

【0 6 9 3】

【化 2 7 6】



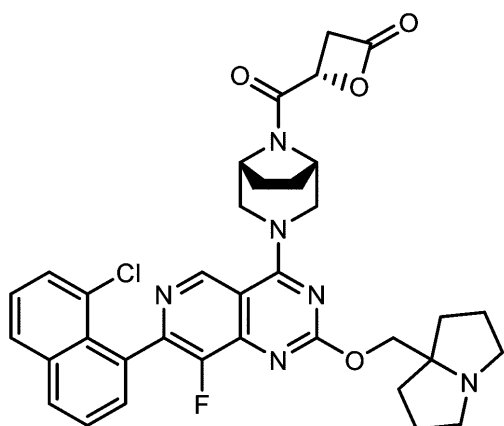
40

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 4】

50

【化 2 7 7】

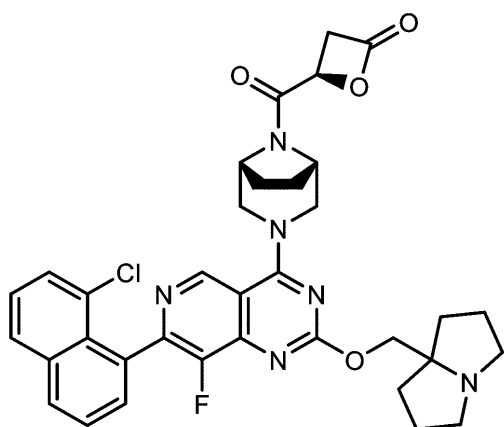


10

(14-075、本明細書では (S) - 2 とも称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0695】

【化 2 7 8】



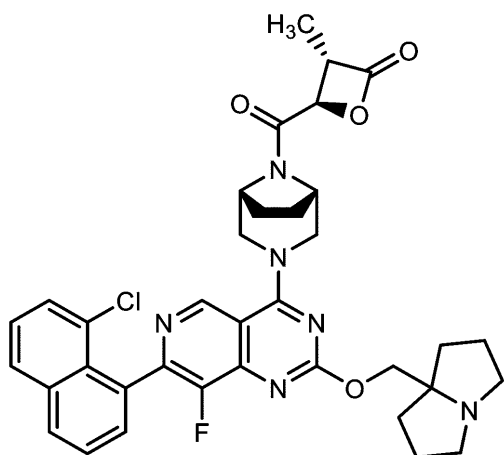
20

(14-076、本明細書では化合物 2 又は (R) - 2 とも称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

30

【0696】

【化 2 7 9】



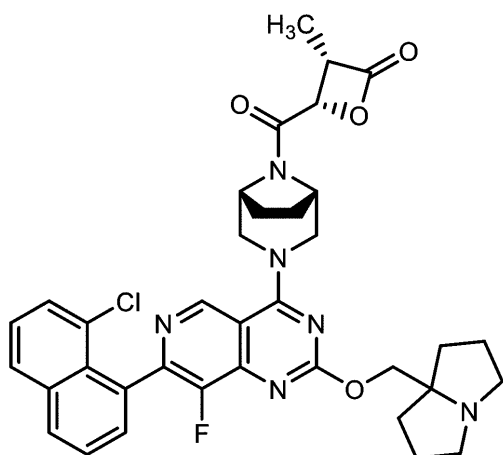
40

(14-082、本明細書では化合物 3 又は (2R, 3S) - 3 とも称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0697】

50

【化 2 8 0】

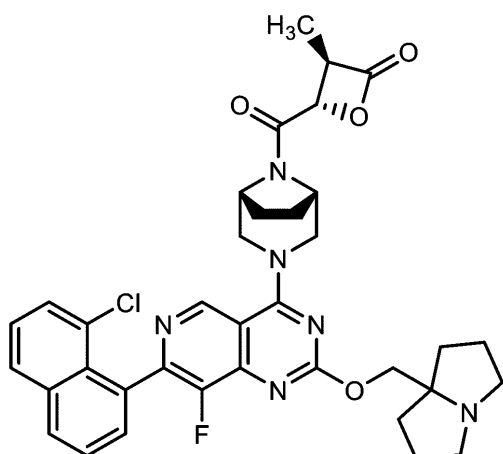


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 8】

【化 2 8 1】

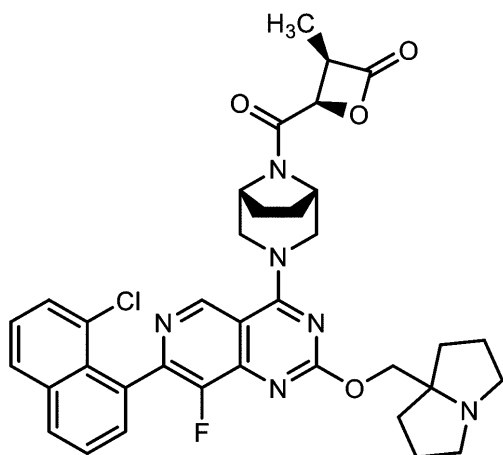


20

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 6 9 9】

【化 2 8 2】



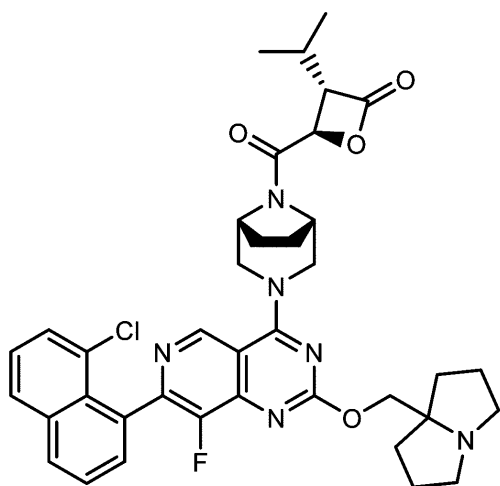
30

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 7 0 0】

50

【化 2 8 3】



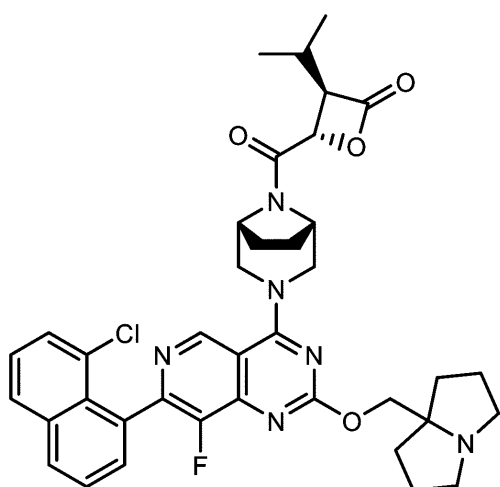
10

(15-011、本明細書では化合物 4 又は (2R, 3S) - 4 と称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0701】

【化 2 8 4】

20



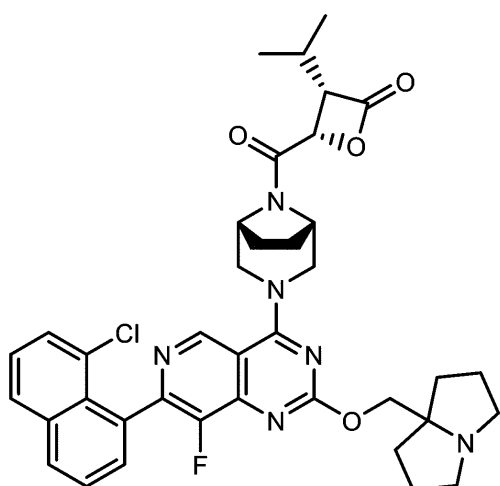
30

(15-014、本明細書では (2S, 3R) - 4 と称される) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0702】

【化 2 8 5】

40

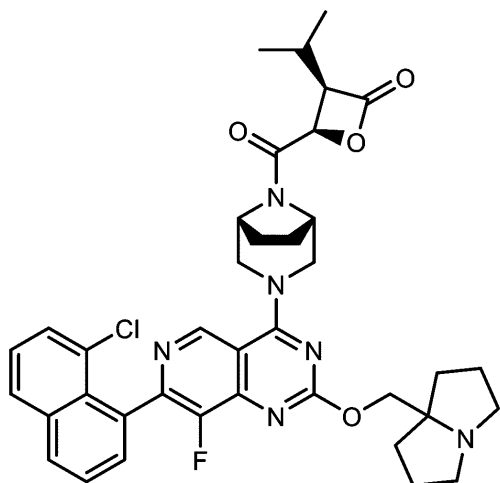


50

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 3 】

【 化 2 8 6 】

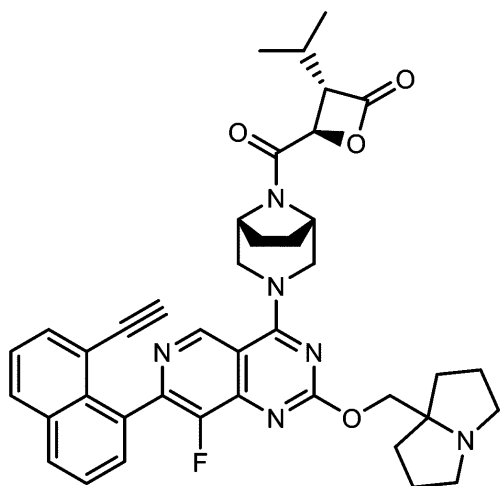


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 4 】

【 化 2 8 7 】



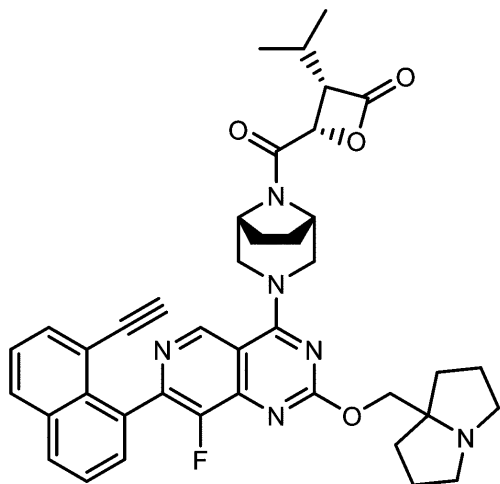
20

30

（化合物 5 又は（2 R，3 S）- 5）を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 5 】

【 化 2 8 8 】



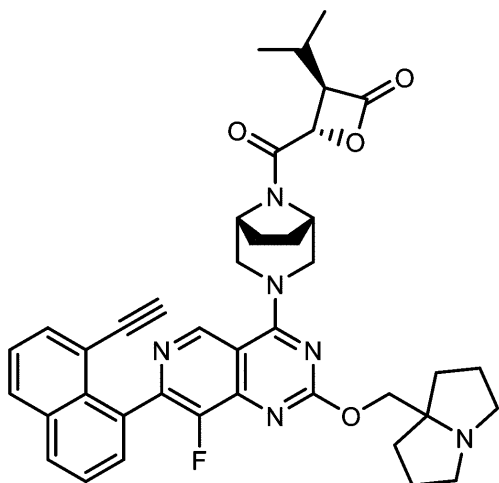
40

50

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 6 】

【 化 2 8 9 】

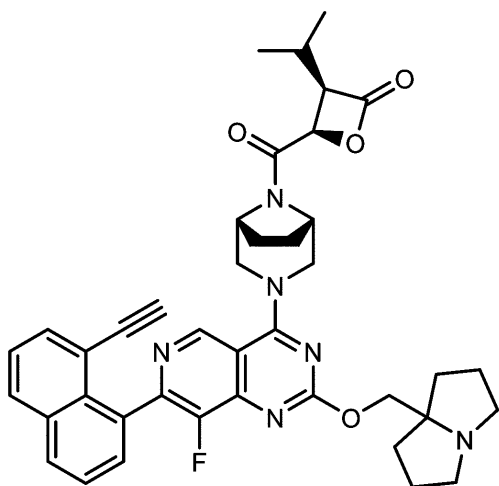


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 7 】

【 化 2 9 0 】



20

30

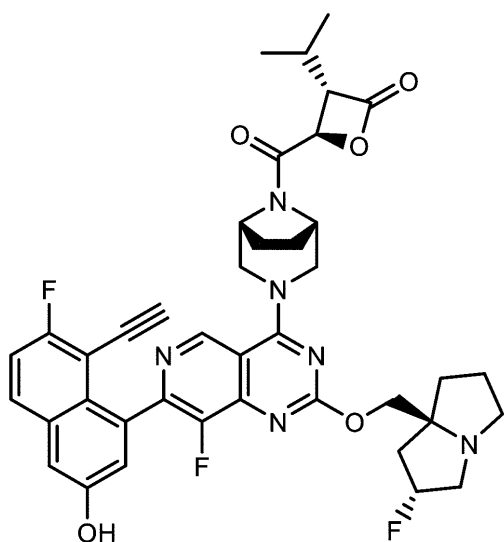
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 8 】

40

50

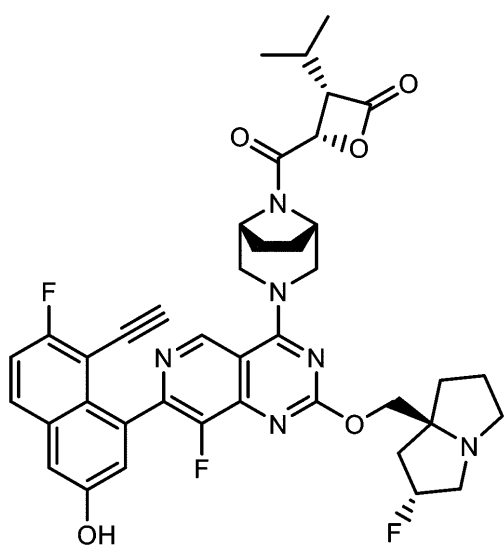
【化 2 9 1】



(化合物 6 又は (2 R, 3 S) - 6) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 0 9 】

【化 2 9 2】



を有する。実施形態では、化合物は、式：

【 0 7 1 0 】

10

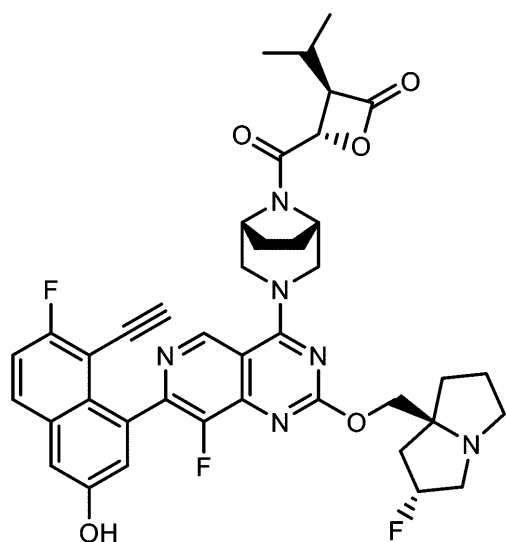
20

30

40

50

【化 2 9 3】



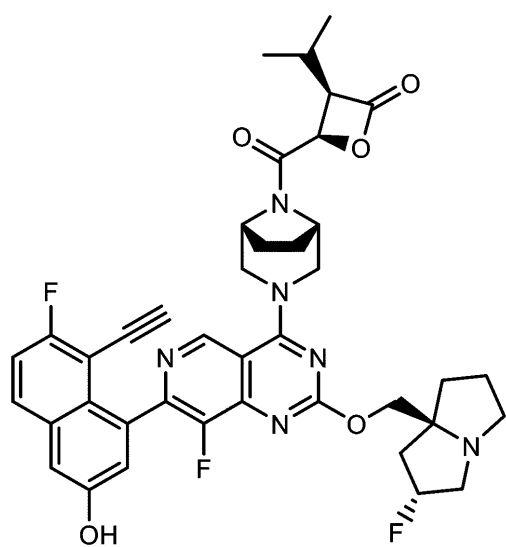
10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 7 1 1】

【化 2 9 4】

20



30

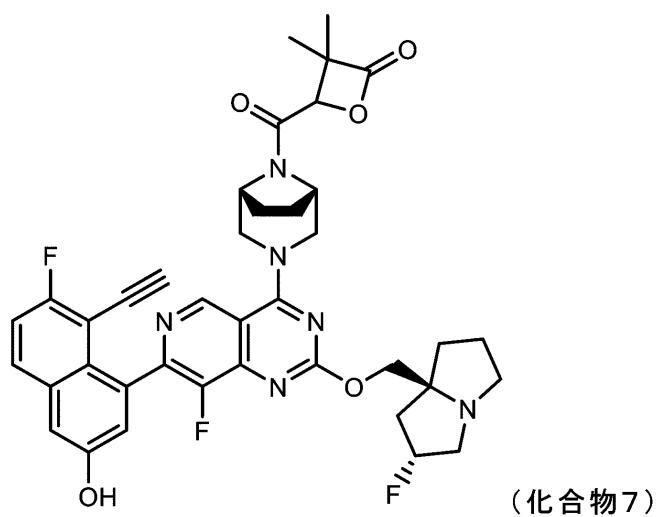
を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 7 1 2】

40

50

【化 2 9 5】

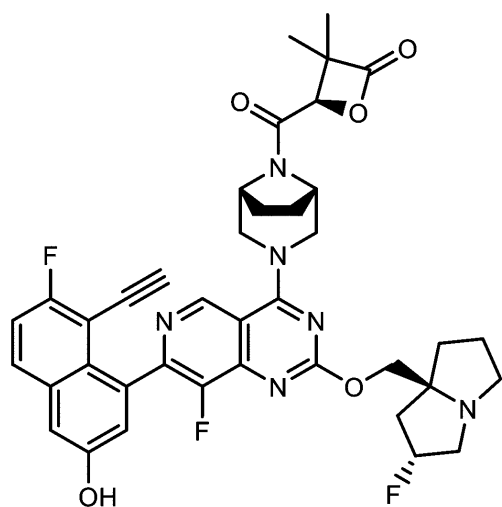


10

を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 7 1 3】

【化 2 9 6】



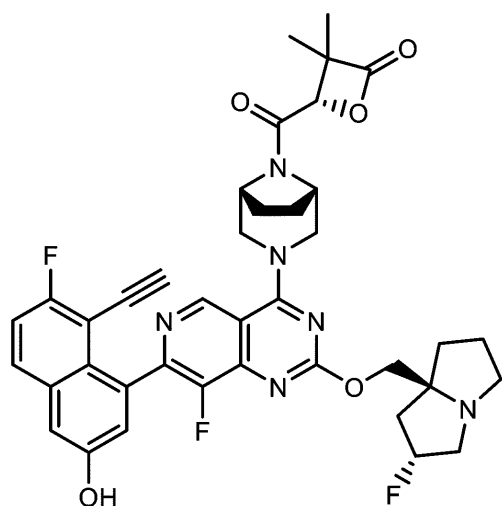
20

30

((R)-7) を有する。実施形態では、化合物は、式：

【0 7 1 4】

【化 2 9 7】



40

を有する。

50

【0715】

実施形態では、化合物は、スイッチIIの後ろでRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチIIの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの) Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) からのGDPの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの) Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) へのGTP類似体(例えば、mant-dGTP)の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas (G12S) (例えば、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又はN-Ras (G12S))

10

20

30

40

50

G 1 2 S)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、R a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) へのG T P及び／又はG D Pの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、R a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) からのG T P及び／又はG D Pの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、R a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) へのG T P及びG D Pの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、R a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) からのG T P及びG D Pの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG D P又はG T Pのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG D Pのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 S) (例えば、K - R a s (G 1 2 S)、H - R a s (G 1 2 S)、又はN - R a s (G 1 2 S)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG T Pのその後の結合を調節する。

10

20

【 0 7 1 6 】

実施形態では、化合物は、スイッチI Iの後ろでR a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチI Iの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、G D PをG T Pへの、又はG T PをG D Pへの) R a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、R a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) からのG D Pの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、G D PのR a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、R a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) へのG T Pの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、G D PをG T Pへの、又はG T PをG D Pへの) R a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1 3 S)、H - R a s (G 1 3 S)、又はN - R a s (G 1 3 S)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、R a s (G 1 3 S) (例えば、K - R a s (G 1

30

40

50

3 S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S)からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))へのGTP類似体 (例えば、mant-dGTP)の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))へのGTP及び／又はGDPの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))からのGTP及び／又はGDPの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))へのGTP及びGDPの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))からのGTP及びGDPの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDP又はGTPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G13S) (例えば、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又はN-Ras (G13S))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGTPのその後の結合を調節する。

10

20

30

40

【0717】

実施形態では、化合物は、スイッチIIの後ろでRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチIIの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの)Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65

50

、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上)阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))からのGDPの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの)Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上)増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))へのGTP類似体(例えば、mant-dGTP)の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))へのGTP及び／又はGDPの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))からのGTP及び／又はGDPの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))へのGTP及びGDPの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又

10

20

30

40

50

はN-Ras (G12T)からのGTP及びGDPの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDP又はGTPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas (G12T) (例えば、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T))タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGTPのその後の結合を調節する。

10

【0718】

実施形態では、化合物は、スイッチIIの後ろでRas (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチIIの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの)Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上)阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))からのGDPの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの)Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上)増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12D) (例えば、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D))へ

20

30

40

50

のGTP類似体（例えば、mant-dGTP）の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、Ras（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））へのGTP及び／又はGDPの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、Ras（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））からのGTP及び／又はGDPの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））へのGTP及びGDPの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））からのGTP及びGDPの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDP又はGTPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G12D）（例えば、K-Ras（G12D）、H-Ras（G12D）、又はN-Ras（G12D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGTPのその後の結合を調節する。

10

20

30

【0719】

実施形態では、化合物は、スイッチIIの後ろでRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチIIの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、（例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの）Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））ヌクレオチド交換を（例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上）阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））からのGDPの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、

40

50

化合物の非存在下と比べて、（例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの）Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））ヌクレオチド交換を（例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上）増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））へのGTP類似体（例えば、mant-dGTP）の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））へのGTP及び／又はGDPの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））からのGTP及び／又はGDPの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））へのGTP及びGDPの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、Ras（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））からのGTP及びGDPの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDP又はGTPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGDPのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、GDPに結合したRas（G13D）（例えば、K-Ras（G13D）、H-Ras（G13D）、又はN-Ras（G13D））タンパク質に結合し、GDPの放出後、化合物に結合したRasへのGTPのその後の結合を調節する。

10

20

30

40

50

【0720】

実施形態では、化合物は、スイッチIIの後ろでRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) に結合する。実施形態では、化合物は、スイッチIIの立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの) Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) からのGDPの放出を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) への結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、(例えば、GDPをGTPへの、又はGTPをGDPへの) Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) ヌクレオチド交換を(例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000倍以上) 増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) からのGDPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) からのGTPの放出を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、GDPのRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) への結合を増加させる。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) へのGTPの結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下と比べて、Ras (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) へのGTP類似体(例えば、mant-dGTP)の結合を阻害する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触するRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触するRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGTPと接触する複数のRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下でGDPと接触する複数のRas (G12E) (例えば、K-Ras (G12E)、H-Ras (G12E)、又はN-Ras (G12E))

10

20

30

40

50

G 1 2 E)) アミノ酸の立体構造を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での結合と比較して、R a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) へのG T P及び／又はG D Pの結合を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での放出と比較して、R a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) からのG T P及び／又はG D Pの放出を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、R a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) へのG T P及びG D Pの結合の比を調節する。実施形態では、化合物は、化合物の非存在下での比と比較して、R a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) からのG T P及びG D Pの放出速度の比を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG D P又はG T Pのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG D Pのその後の結合を調節する。実施形態では、化合物は、G D Pに結合したR a s (G 1 2 E) (例えば、K - R a s (G 1 2 E)、H - R a s (G 1 2 E)、又はN - R a s (G 1 2 E)) タンパク質に結合し、G D Pの放出後、化合物に結合したR a sへのG T Pのその後の結合を調節する。

10

20

【0721】

実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のスイッチII結合ポケットと接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のG 6 0、Q 6 1、D 6 9、D 9 2、H 9 5、Y 9 6、又はQ 9 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のG 6 0に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のQ 6 1に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のD 6 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のD 9 2に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のH 9 5に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のY 9 6に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトK - R a sタンパク質のQ 9 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。

30

【0722】

実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のスイッチII結合ポケットと接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のG 6 0、Q 6 1、D 6 9、D 9 2、Q 9 5、Y 9 6、又はQ 9 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のG 6 0に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のQ 6 1に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のD 6 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のD 9 2に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のQ 9 5に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のY 9 6に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトH - R a sタンパク質のQ 9 9に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。

40

【0723】

実施形態では、化合物は、ヒトN - R a sタンパク質のスイッチII結合ポケットと接

50

触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のG60、Q61、D69、D92、L95、Y96、又はQ99に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のG60に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のQ61に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のD69に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のD92に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のL95に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のY96に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。実施形態では、化合物は、ヒトN-Rasタンパク質のQ99に対応するスイッチII結合ポケットアミノ酸と接触する。

10

【0724】

実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも2倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも10倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも20倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する当該化合物よりも少なくとも40倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも60倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S)) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも80倍強く、ヒトRas (G12S) (例えば、ヒトK-Ras (G12S)、ヒトH-Ras (G12S)、又はヒトN-Ras (G12S))

20

30

40

50

10

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【 0 7 2 8 】

50

【 0 7 2 9 】

[illegible]

、又はヒトN-Ras (G12E) タンパク質-GDP複合体に結合する。実施形態では、化合物は、同一条件下で、ヒトRas (G12E) (例えば、ヒトK-Ras (G12E)、ヒトH-Ras (G12E)、又はヒトN-Ras (G12E) タンパク質-GTP複合体に結合する化合物よりも少なくとも500倍強く、ヒトRas (G12E) (例えば、ヒトK-Ras (G12E)、ヒトH-Ras (G12E)、又はヒトN-Ras (G12E) タンパク質-GDP複合体に結合する。

【0730】

実施形態では、化合物は、比較化合物として有用である。実施形態では、比較化合物は、本明細書 (例えば、実施例の項、図、又は表) に記載のアッセイにおいて示される試験化合物の活性を評価するために使用することができる。

10

【0731】

実施形態では、化合物は、実施形態を含めて本明細書に記載の化合物である。実施形態では、化合物は、本明細書 (例えば、実施例の項、図、表、又は特許請求の範囲) に記載の化合物である。

【0732】

III. 薬学的組成物

一態様では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物が提供される。

【0733】

実施形態では、薬学的組成物は、有効量の化合物を含む。実施形態では、薬学的組成物は、治療有効量の化合物を含む。実施形態では、化合物は、式(I)、(I-1)、(I-1a)、(I-1b)、(I-1c)、(I-1d)、(I-1e)、(I-1f)、(I-2)、(I-2a)、(I-2b)、(I-3)、(I-3a)、(I-3b)、(I-3c)、(I-4)、(I-4a)、(I-4b)、(I-5)、(I-5a)、(I-5b)、(I-6)、(I-6a)、(I-7)、(I-7a)、(II)、(II-1)、(II-1a)、(III)、(III-1)、(III-1a)、(III-2)、又は(III-2a)の化合物である。実施形態では、化合物は、式(IV)、(IV-1)、(IV-1a)、(IV-1b)、(IV-1c)、(IV-1d)、(IV-1e)、(IV-1f)、(IV-2)、(IV-2a)、(IV-2b)、(IV-3)、(IV-3a)、(IV-3b)、(IV-3c)、(IV-4)、(IV-4a)、(IV-4b)、(IV-5)、(IV-5a)、(IV-5b)、(IV-6)、(IV-6a)、(IV-6b)、(IV-7)、(IV-7a)、(IV-7b)、(IV-8)、(IV-8a)、(IV-8b)、(IV-9)、(IV-9a)、(IV-9b)、(IV-9c)、(IV-9d)、(IV-10)、(IV-10a)、(IV-11)、(IV-11a)、(V)、(V-1)、(V-1a)、(VI)、(VI-1)、(VI-1a)、(VI-2)、又は(VI-2a)の化合物である。

20

30

【0734】

IV. 用法

一態様では、がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。

40

【0735】

実施形態では、がんは、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髓異形成症候群、又は急性骨髓性白血病である。

【0736】

一態様では、スイッチII GTPaseタンパク質関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、スイッチII GTPaseタンパク質関連疾患は、がん (例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髓異

50

形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、スイッチ I I G T P a s e タンパク関連疾患は、R A S o p a t h y（例えば、毛細管奇形－A V 奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症 1 型、神経線維腫症 1 型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0737】

一態様では、K－R a s（G 1 2 S）関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、K－R a s（G 1 2 S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白

10

【0738】

一態様では、H－R a s（G 1 2 S）関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、H－R a s（G 1 2 S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白

20

【0739】

実施形態では、H－R a s（G 1 2 S）関連疾患は、コストロ症候群である。

【0740】

一態様では、N－R a s（G 1 2 S）関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、N－R a s（G 1 2 S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白

30

【0741】

一態様では、K－R a s（G 1 3 S）関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、K－R a s（G 1 3 S）関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白

40

【0742】

一態様では、H－R a s（G 1 3 S）関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では

50

、H-Ras (G13S) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G13S) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コステロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0743】

一態様では、N-Ras (G13S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、N-Ras (G13S) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G13S) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コステロ症候群、又はレギウス症候群）である。

10

【0744】

一態様では、K-Ras (G12T) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、K-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コステロ症候群、又はレギウス症候群）である。

20

【0745】

一態様では、H-Ras (G12T) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、H-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コステロ症候群、又はレギウス症候群）である。

30

【0746】

一態様では、N-Ras (G12T) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、N-Ras (G12T) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G12T) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コステロ症候群、又はレギウス症候群）である。

40

【0747】

一態様では、K-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では

50

、K-Ras (G12D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G12D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0748】

一態様では、H-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、H-Ras (G12D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G12D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

10

【0749】

一態様では、N-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、N-Ras (G12D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G12D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

20

【0750】

一態様では、K-Ras (G13D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、K-Ras (G13D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G13D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

30

【0751】

一態様では、H-Ras (G13D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、H-Ras (G13D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G13D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

40

【0752】

一態様では、N-Ras (G13D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では

50

、N-Ras (G13D) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G13D) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0753】

一態様では、K-Ras (G12E) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、K-Ras (G12E) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、K-Ras (G12E) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0754】

一態様では、H-Ras (G12E) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、H-Ras (G12E) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、H-Ras (G12E) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0755】

一態様では、N-Ras (G12E) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。実施形態では、N-Ras (G12E) 関連疾患は、がん（例えば、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病）である。実施形態では、N-Ras (G12E) 関連疾患は、RASopathy（例えば、毛細管奇形-AV奇形症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、心臓・顔・皮膚症候群、遺伝性歯肉線維腫症1型、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、コストロ症候群、又はレギウス症候群）である。

【0756】

一態様では、細胞におけるGTPaseタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0757】

一態様では、細胞におけるK-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0758】

実施形態では、活性の調節は、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (guanine exchange factor、GEF) 結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、又はK-Ras翻訳後修飾を調節することを含む。

【0759】

実施形態では、調節することは、K-Rasタンパク質の活性を増加させることである。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。

10

【0760】

実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍増加する。

20

【0761】

実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍増加する。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍増加する。

30

40

【0762】

実施形態では、調節することは、K-Rasタンパク質の活性を低減させることである。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍低減される。

50

0、700、800、900、又は1000倍低減される。

【0763】

実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍低減される。

10

【0764】

実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍低減される。実施形態では、K-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍低減される。

20

30

【0765】

実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。

【0766】

実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12E変異を含有する。

40

【0767】

一態様では、細胞におけるH-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0768】

実施形態では、活性の調節は、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（GEF）結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras細胞内局在、H-Ras翻訳後プロセッシング、又はH-Ras翻訳後修飾を調節することを含む。

50

【0769】

実施形態では、調節することは、H-R a s タンパク質の活性を増加させることである。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。

10

【0770】

実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍増加する。

20

【0771】

実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍増加する。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍増加する。

30

40

【0772】

実施形態では、調節することは、H-R a s タンパク質の活性を低減することである。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍低減される。実施形態では、H-R a s タンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600

50

、700、800、900、又は1000倍低減される。

【0773】

実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍低減される。

10

【0774】

実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍低減される。実施形態では、H-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍低減される。

20

30

【0775】

実施形態では、H-Rasタンパク質は、ヒトH-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。

【0776】

実施形態では、H-Rasタンパク質は、ヒトH-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。実施形態では、ヒトH-Rasタンパク質は、G12E変異を含有する。

40

【0777】

一態様では、細胞におけるN-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を有効量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が提供される。

【0778】

実施形態では、活性の調節は、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（GEF）結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras細胞内局在、N-Ras翻訳後プロセッシング、又はN-Ras翻訳後修飾を調節することを含む。

50

【0779】

実施形態では、調節することは、N-Rasタンパク質の活性を増加させることである。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍増加する。

10

【0780】

実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍増加する。

20

【0781】

実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍増加する。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍増加する。

30

40

【0782】

実施形態では、調節することは、N-Rasタンパク質の活性を低減させることである。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、又は1000倍低減される。

50

0、700、800、900、又は1000倍低減される。

【0783】

実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1.5倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約2倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約5倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約10倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約25倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約50倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約100倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約500倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、約1000倍低減される。

10

【0784】

実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1.5倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約2倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約5倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約10倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約25倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約50倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約100倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約500倍低減される。実施形態では、N-Rasタンパク質の活性のレベルは、対照（例えば、化合物の非存在）と比べて、少なくとも約1000倍低減される。

20

30

【0785】

実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。

【0786】

実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12E変異を含有する。

40

【0787】

V. タンパク質組成物

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したスイッチII GTPaseタンパク質であって、化合物が、スイッチII GTPaseタンパク質のセリン残基に共有結合している、スイッチII GTPaseタンパク質が提供される。

【0788】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したスイッチII GTPaseタンパク質であって、化合物が、スイッチII GTPaseタンパク質のスレオニン残基に共有結合している、スイッチII GTPaseタンパク

50

質が提供される。

【0789】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したスイッチII GTPaseタンパク質であって、化合物が、スイッチII GTPaseタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、スイッチII GTPaseタンパク質が提供される。

【0790】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したスイッチII GTPaseタンパク質であって、化合物が、スイッチII GTPaseタンパク質のグルタミン酸残基に共有結合している、スイッチII GTPaseタンパク質が提供される。

10

【0791】

一態様では、本明細書に記載の化合物の断片（例えば、部分、断片の部分）に共有結合したスイッチII GTPaseタンパク質が提供される。

【0792】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。

20

【0793】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のスレオニン残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。

【0794】

実施形態では、化合物は、K-Rasタンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-Rasタンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基12に共有結合している。実施形態では、K-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基13に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-Rasタンパク質のスレオニン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-Rasタンパク質のスレオニン残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。実施形態では、化合物は、スレオニン残基12に共有結合している。

30

【0795】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。

40

【0796】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、化合物が、K-Rasタンパク質のグルタミン酸残基に共有結合している、K-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、K-Rasタンパク質は、ヒトK-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトK-Rasタンパク質は、G12E変異を含有する。

50

【0797】

実施形態では、化合物は、K-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-R a s タンパク質は、G 1 2 D 変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基 1 2 に共有結合している。実施形態では、K-R a s タンパク質は、G 1 3 D 変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基 1 3 に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、K-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-R a s タンパク質は、G 1 2 E 変異を含有する。実施形態では、化合物は、グルタミン酸残基 1 2 に共有結合している。

10

【0798】

実施形態では、ヒト K-R a s タンパク質は、本明細書に記載の化合物の一部分に（例えば、可逆的又は不可逆的に）共有結合している。

【0799】

一態様では、本明細書に記載の化合物の断片（例えば、部分、断片の部分）に共有結合した K-R a s タンパク質が提供される。

【0800】

実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に共有結合している。実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）の一部分に共有結合している。実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）は、本明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S)）のセリン残基（例えば、ヒト K-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S、又はヒト K-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S に対応するセリン）に結合している。

20

30

【0801】

実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合した K-R a s (G 1 2 S) タンパク質は、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合した K-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物は、反応物 K-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合した K-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物の実施形態では、E 置換体の残りは、K-R a s (G 1 2 S) タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。K-R a s (G 1 2 S) タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りを K-R a s (G 1 2 S) タンパク質の残り（例えば、セリン酸素、ヒト K-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S に対応するアミノ酸の酸素）に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E¹ 置換体の残りは、結合、-S(O)₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH₂NH-, 置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又

40

50

は低級置換基で置換)又は非置換アルキレン(例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換ヘテロアルキレン(例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換シクロアルキレン(例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換ヘテロシクロアルキレン(例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル)、あるいは置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、化合物に共有結合したK-Ras (G12S) タンパク質は、以下の式を有し得、

10

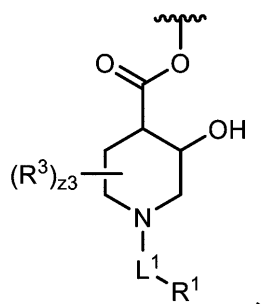
20

40

50

【0802】

【化298】



式中、Oが、K-Ras (G12S) タンパク質の残りに結合した、(例えば、ヒトK-Ras (G12S) のセリン残基12に対応する) K-Ras (G12S) タンパク質セリンの酸素であり、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0803】

実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-Ras (G13S) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G13S))のセリン残基(例えば、ヒトK-Ras (G13S) のG13S、又はヒトK-Ras (G13S) のG13Sに対応するセリン)に結合している。

【0804】

実施形態では、K-Ras (G12T) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12T) タンパク質(例えば、ヒトK-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras

(G12T) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12T)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12T) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12T)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12T) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12T)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12T) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12T)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-Ras (G12T) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12T)) のスレオニン残基 (例えば、ヒトK-Ras (G12T) のG12T、又はヒトK-Ras (G12T) のG12Tに対応するスレオニン) に結合している。

10

【0805】

実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-Ras (G12D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12D)) のアスパラギン酸残基 (例えば、ヒトK-Ras (G12D) のG12D、又はヒトK-Ras (G12D) のG12Dに対応するアスパラギン酸) に結合している。

20

【0806】

実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合したK-Ras (G12D) タンパク質は、K-Ras (G12D) タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合したK-Ras (G12D) タンパク質及び化合物は、反応物K-Ras (G12D) タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、K-Ras (G12D) タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合したK-Ras (G12D) タンパク質及び化合物の実施形態では、E置換体の残りは、K-Ras (G12D) タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。K-Ras (G12D) タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りをK-Ras (G12D) タンパク質の残り (例えば、アスパラギン酸酸素、ヒトK-Ras (G12D) のG12Dに対応するアミノ酸の酸素) に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E²置換体の残りは、結合、-S(O)₂-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH₂NH-, 置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換アルキレン (例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~C₄、又はC₁~C₂)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換ヘテロアルキレン (例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、又は4~5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換シクロアルキレン (例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、C₄~C₆、又はC₅~C₆)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)

30

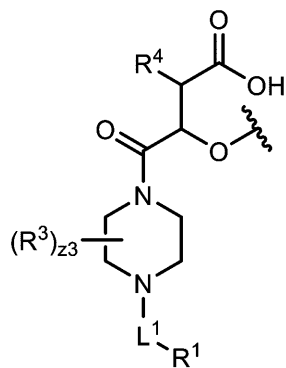
40

50

又は非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アリーレン（例えば、C₆～C₁₀又はフェニル）、あるいは置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、式（IV-5b）の化合物に共有結合したK-Ras（G12D）タンパク質は、以下の式を有し得、

【0807】

【化299】



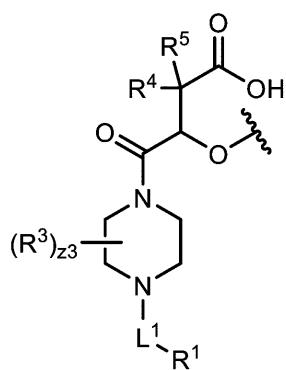
10

式中、一価Oが、K-Ras（G12D）タンパク質の残りに結合した、（例えば、ヒトK-Ras（G12D）のアスパラギン酸残基12に対応する）K-Ras（G12D）タンパク質アスパラギン酸の酸素であり、R¹、L¹、R³、及びz₃が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。更なる非限定的な例として、式（IV-5d）の化合物に共有結合したK-Ras（G12D）タンパク質は、以下の式を有し得、

20

【0808】

【化300】



30

式中、一価Oが、K-Ras（G12D）タンパク質の残りに結合した、（例えば、ヒトK-Ras（G12D）のアスパラギン酸残基12に対応する）K-Ras（G12D）タンパク質アスパラギン酸の酸素であり、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及びR⁵が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

40

【0809】

実施形態では、K-Ras（G13D）タンパク質（例えば、ヒトK-Ras（G13D））は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部）に共有結合している。実施形態では、K-Ras（G13D）タンパク質（例えば、ヒトK-Ras（G13D））は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部）に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras（G13D）タンパク質（例えば、ヒトK-Ras（G13D））は、化合物（例えば、

50

本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分)に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G13D)) のアスパラギン酸残基 (例えば、ヒトK-Ras (G13D) のG13D、又はヒトK-Ras (G13D) のG13Dに対応するアスパラギン酸) に結合している。

10

【0810】

実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分) に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分) に可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、K-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトK-Ras (G12E)) のグルタミン酸残基 (例えば、ヒトK-Ras (G12E) のG12E、又はヒトK-Ras (G12E) のG12Eに対応するグルタミン酸) に結合している。

20

【0811】

実施形態では、共有結合的に修飾されたK-Ras タンパク質は、対照と比べて調節された活性を有し、活性が、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、及びK-Ras翻訳後修飾から選択される。

30

【0812】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Ras タンパク質であって、化合物が、H-Ras タンパク質のセリン残基に共有結合している、H-Ras タンパク質が提供される。実施形態では、H-Ras タンパク質は、ヒトH-Ras タンパク質である。実施形態では、ヒトH-Ras タンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトH-Ras タンパク質は、G13S変異を含有する。

40

【0813】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Ras タンパク質であって、化合物が、H-Ras タンパク質のスレオニン残基に共有結合している、H-Ras タンパク質が提供される。実施形態では、H-Ras タンパク質は、ヒトH-Ras タンパク質である。実施形態では、ヒトH-Ras タンパク質は、G12T変異を含有する。

【0814】

実施形態では、化合物は、H-Ras タンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-Ras タンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結

50

合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 2 S 変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基 1 2 に共有結合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 3 S 変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基 1 3 に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のスレオニン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のスレオニン残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 2 T 変異を含有する。実施形態では、化合物は、スレオニン残基 1 2 に共有結合している。

【 0 8 1 5 】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した H-R a s タンパク質であって、化合物が、H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、H-R a s タンパク質が提供される。実施形態では、H-R a s タンパク質は、ヒト H-R a s タンパク質である。実施形態では、ヒト H-R a s タンパク質は、G 1 2 D 変異を含有する。実施形態では、ヒト H-R a s タンパク質は、G 1 3 D 変異を含有する。

10

【 0 8 1 6 】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した H-R a s タンパク質であって、化合物が、H-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に共有結合している、H-R a s タンパク質が提供される。実施形態では、H-R a s タンパク質は、ヒト H-R a s タンパク質である。実施形態では、ヒト H-R a s タンパク質は、G 1 2 E 変異を含有する。

20

【 0 8 1 7 】

実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 2 D 変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基 1 2 に共有結合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 3 D 変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基 1 3 に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、H-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s タンパク質は、G 1 2 E 変異を含有する。実施形態では、化合物は、グルタミン酸残基 1 2 に共有結合している。

30

【 0 8 1 8 】

実施形態では、ヒト H-R a s タンパク質は、本明細書に記載の化合物の一部分に（例えば、可逆的又は不可逆的に）共有結合している。

【 0 8 1 9 】

一態様では、本明細書に記載の化合物の断片（例えば、部分、断片の部分）に共有結合した H-R a s タンパク質が提供される。

【 0 8 2 0 】

実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）の一部分に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト H-R a s (G 1 2 S) ）は、本

40

50

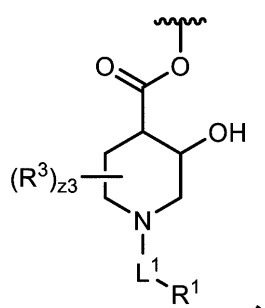
明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 $H-Ras$ (G12S) タンパク質 (例えば、ヒト $H-Ras$ (G12S)) のセリン残基 (例えば、ヒト $H-Ras$ (G12S) の G12S、又はヒト $H-Ras$ (G12S) の G12S に対応するセリン) に結合している。

【0821】

実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合した $H-Ras$ (G12S) タンパク質は、 $H-Ras$ (G12S) タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合した $H-Ras$ (G12S) タンパク質及び化合物は、反応物 $H-Ras$ (G12S) タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、 $H-Ras$ (G12S) タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合した $H-Ras$ (G12S) タンパク質及び化合物の実施形態では、E置換体の残りは、 $H-Ras$ (G12S) タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。 $H-Ras$ (G12S) タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りを $H-Ras$ (G12S) タンパク質の残り (例えば、セリン酸素、ヒト $H-Ras$ (G12S) の G12S に対応するアミノ酸の酸素) に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E¹置換体の残りは、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換アルキレン (例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換ヘテロアルキレン (例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、又は4~5員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換シクロアルキレン (例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換ヘテロシクロアルキレン (例えば、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、又は5~6員)、置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換アリーレン (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル)、あるいは置換 (例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換) 又は非置換ヘテロアリーレン (例えば、5~10員、5~9員、又は5~6員)、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、化合物に共有結合した $H-Ras$ (G12S) タンパク質は、以下の式を有し得、

【0822】

【化301】



式中、Oが、 $H-Ras$ (G12S) タンパク質の残りに結合した、(例えば、ヒト $H-Ras$ (G12S) のセリン残基12に対応する) $H-Ras$ (G12S) タンパク質セリンの酸素であり、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び z_3 が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0823】

実施形態では、 $H-Ras$ (G13S) タンパク質 (例えば、ヒト $H-Ras$ (G13S)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部

分)に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、H-R a s (G 1 3 S)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S))のセリン残基(例えば、ヒトH-R a s (G 1 3 S)のG 1 3 S、又はヒトH-R a s (G 1 3 S)のG 1 3 Sに対応するセリン)に結合している。

10

【0824】

実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、H-R a s (G 1 2 T)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T))のスレオニン残基(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 T)のG 1 2 T、又はヒトH-R a s (G 1 2 T)のG 1 2 Tに対応するスレオニン)に結合している。

20

30

【0825】

実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、H-R a s (G 1 2 D)タンパク質(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D))のアスパラギン酸残基(例えば、ヒトH-R a s (G 1 2 D)のG 1 2 D、又はヒトH-R a s (G 1 2 D)のG 1 2 Dに対応するアスパラギン酸)に結合している。

40

【0826】

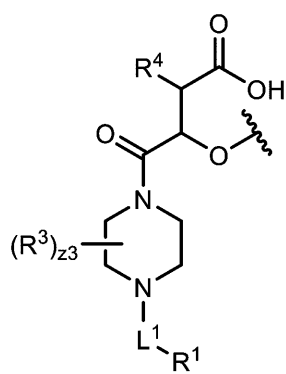
実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合したH-R a s (G 1 2 D)タンパ

50

ク質は、 $H-Ras$ (G12D) タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合した $H-Ras$ (G12D) タンパク質及び化合物は、反応物 $H-Ras$ (G12D) タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、 $H-Ras$ (G12D) タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合した $H-Ras$ (G12D) タンパク質及び化合物の実施形態では、E置換体の残りは、 $H-Ras$ (G12D) タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。 $H-Ras$ (G12D) タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りを $H-Ras$ (G12D) タンパク質の残り（例えば、アスパラギン酸酸素、ヒト $H-Ras$ (G12D) のG12Dに対応するアミノ酸の酸素）に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E²置換体の残りは、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、あるいは置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、式(IV-5b)の化合物に共有結合した $H-Ras$ (G12D) タンパク質は、以下の式を有し得、

【0827】

【化302】



式中、一価Oが、 $H-Ras$ (G12D) タンパク質の残りに結合した、（例えば、ヒト $H-Ras$ (G12D) のアスパラギン酸残基12に対応する） $H-Ras$ (G12D) タンパク質アスパラギン酸の酸素であり、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び $z3$ が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。更なる非限定的な例として、式(IV-5d)の化合物に共有結合した $H-Ras$ (G12D) タンパク質は、以下の式を有し得、

【0828】

10

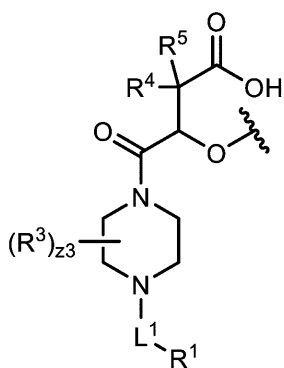
20

30

40

50

【化 3 0 3】



10

式中、一価Oが、H-Ras (G12D) タンパク質の残りに結合した、(例えば、ヒトH-Ras (G12D) のアスパラギン酸残基12に対応する) H-Ras (G12D) タンパク質アスパラギン酸の酸素であり、R¹、L¹、R³、z₃、R⁴、及びR⁵が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【0829】

実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に可逆的に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、H-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G13D)) のアスパラギン酸残基 (例えば、ヒトH-Ras (G13D) のG13D、又はヒトH-Ras (G13D) のG13Dに対応するアスパラギン酸) に結合している。

20

30

【0830】

実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、H-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトH-Ras (G12E)) のグルタミン酸残基 (例えば、ヒトH-Ras (G12E) のG12E、又はヒトH-Ras (G12E) のG12Eに対応するグルタミン酸) に結合している。

40

50

【0831】

実施形態では、共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質は、対照と比べて調節された活性を有し、活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras細胞内局在、H-Ras翻訳後プロセッシング、及びH-Ras翻訳後修飾から選択される。

【0832】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。

10

【0833】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のスレオニン残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。

20

【0834】

実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Rasタンパク質は、G12S変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基12に共有結合している。実施形態では、N-Rasタンパク質は、G13S変異を含有する。実施形態では、化合物は、セリン残基13に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のスレオニン残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のスレオニン残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Rasタンパク質は、G12T変異を含有する。実施形態では、化合物は、スレオニン残基12に共有結合している。

30

【0835】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。

【0836】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、化合物が、N-Rasタンパク質のグルタミン酸残基に共有結合している、N-Rasタンパク質が提供される。実施形態では、N-Rasタンパク質は、ヒトN-Rasタンパク質である。実施形態では、ヒトN-Rasタンパク質は、G12E変異を含有する。

40

【0837】

実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Rasタンパク質は、G12D変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基12に共有結合している。実施形態では、N-Rasタンパク質は、G13D変異を含有する。実施形態では、化合物は、アスパラギン酸残基13に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-Rasタ

50

ンパク質のグルタミン酸残基に可逆的に共有結合している。実施形態では、化合物は、N-R a s タンパク質のグルタミン酸残基に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-R a s タンパク質は、G 1 2 E 変異を含有する。実施形態では、化合物は、グルタミン酸残基 1 2 に共有結合している。

【0838】

実施形態では、ヒト N-R a s タンパク質は、本明細書に記載の化合物の一部分に（例えば、可逆的又は不可逆的に）共有結合している。

【0839】

一態様では、本明細書に記載の化合物の断片（例えば、部分、断片の部分）に共有結合した N-R a s タンパク質が提供される。

【0840】

実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に共有結合している。実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に可逆的に共有結合している。実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）の一部分に共有結合している。実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）は、本明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S)）のセリン残基（例えば、ヒト N-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S、又はヒト N-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S に対応するセリン）に結合している。

【0841】

実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合した N-R a s (G 1 2 S) タンパク質は、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合した N-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物は、反応物 N-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合した N-R a s (G 1 2 S) タンパク質及び化合物の実施形態では、E 置換体の残りは、N-R a s (G 1 2 S) タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。N-R a s (G 1 2 S) タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りを N-R a s (G 1 2 S) タンパク質の残り（例えば、セリン酸素、ヒト N-R a s (G 1 2 S) の G 1 2 S に対応するアミノ酸の酸素）に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E¹ 置換体の残りは、結合、-S(O)₂-、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NH-、-NH-C(O)-、-NH-C(O)NH-、-NH-C(O)NH-、-C(O)O-、-O-C(O)-、-CH₂NH-、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アルキレン（例えば、C₁~C₈、C₁~C₆、C₁~C₄、又は C₁~C₂）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2~8員、2~6員、4~6員、2~3員、又は 4~5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換シクロアルキレン（例えば、C₃~C₈、C₃~C₆、C₄~C₆、又は C₅~C₆）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3~8員、3~6員、4~6員、4~5員、又は 5

10

20

30

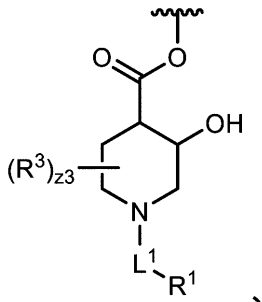
40

50

～6員)、置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換アリーレン(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル)、あるいは置換(例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換)又は非置換ヘテロアリーレン(例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員)、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、化合物に共有結合したN-Ras (G12S)タンパク質は、以下の式を有し得、

【0842】

【化304】



10

式中、Oが、N-Ras (G12S)タンパク質の残りに結合した、(例えば、ヒトN-Ras (G12S)のセリン残基12に対応する)N-Ras (G12S)タンパク質セリンの酸素であり、 R^1 、 L^1 、 R^3 、及び $z3$ が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

20

【0843】

実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-Ras (G13S)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G13S))のセリン残基(例えば、ヒトN-Ras (G13S)のG13S、又はヒトN-Ras (G13S)のG13Sに対応するセリン)に結合している。

30

【0844】

実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部)に可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、化合物(例えば、本明細書に記載の化合物)の一部に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12T)タンパク質(例えば、ヒトN-Ras (G12T))は、本

40

50

明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 $N-Ras(G12T)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12T)$ ）のスレオニン残基（例えば、ヒト $N-Ras(G12T)$ の $G12T$ 、又はヒト $N-Ras(G12T)$ の $G12T$ に対応するスレオニン）に結合している。

【0845】

実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に共有結合している。実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に不可逆的に共有結合している。実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部分）に可逆的に共有結合している。実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、化合物（例えば、本明細書に記載の化合物）の一部分に共有結合している。実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、本明細書に記載の化合物の一部分に不可逆的に共有結合している。実施形態では、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）は、本明細書に記載の化合物の一部分に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ ）のアスパラギン酸残基（例えば、ヒト $N-Ras(G12D)$ の $G12D$ 、又はヒト $N-Ras(G12D)$ の $G12D$ に対応するアスパラギン酸）に結合している。

【0846】

実施形態では、本明細書に記載の化合物に共有結合した $N-Ras(G12D)$ タンパク質は、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質と本明細書に記載の化合物との間の反応の生成物である。本明細書に記載の共有結合した $N-Ras(G12D)$ タンパク質及び化合物は、反応物 $N-Ras(G12D)$ タンパク質及び化合物の残りであり、各反応物が、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質と化合物との間の共有結合に関与することが理解されよう。本明細書に記載の共有結合した $N-Ras(G12D)$ タンパク質及び化合物の実施形態では、E置換体の残りは、 $N-Ras(G12D)$ タンパク質と本明細書に記載の化合物の残りとの間の共有結合を含むリンカーである。 $N-Ras(G12D)$ タンパク質が本明細書に記載の化合物に共有結合している場合、本明細書に記載の化合物は、反応前化合物の残りを形成し、結合が、化合物の残りを $N-Ras(G12D)$ タンパク質の残り（例えば、アスパラギン酸酸素、ヒト $N-Ras(G12D)$ の $G12D$ に対応するアミノ酸の酸素）に接続することが、当業者によって理解されよう。実施形態では、E²置換体の残りは、結合、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2NH-$ 、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アルキレン（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、又は $C_1 \sim C_2$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアルキレン（例えば、2～8員、2～6員、4～6員、2～3員、又は4～5員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、又は $C_5 \sim C_6$ ）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員、3～6員、4～6員、4～5員、又は5～6員）、置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 又はフェニル）、あるいは置換（例えば、置換基、サイズ限定置換基、又は低級置換基で置換）又は非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員、5～9員、又は5～6員）、から選択されるリンカーである。非限定的な例として、式 (IV-5d) の化合物に共有結合した $N-Ras(G12D)$ タンパク質は、以下の式を有し得、

10

20

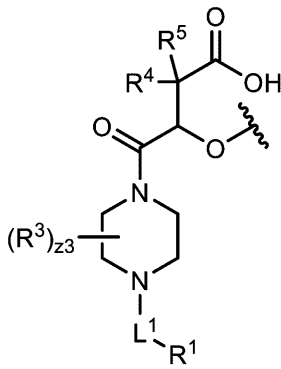
30

40

50

【 0 8 4 7 】

【 化 3 0 5 】



10

式中、一価Oが、N-Ras (G12D) タンパク質の残りに結合した、(例えば、ヒトN-Ras (G12D) のアスパラギン酸残基12に対応する) N-Ras (G12D) タンパク質アスパラギン酸の酸素であり、R¹、L¹、R³、z3、R⁴、及びR⁵が、実施形態を含めて本明細書に記載されているとおりである。

【 0 8 4 8 】

実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-Ras (G13D) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G13D)) のアスパラギン酸残基 (例えば、ヒトN-Ras (G13D) のG13D、又はヒトN-Ras (G13D) のG13Dに対応するアスパラギン酸) に結合している。

20

30

【 0 8 4 9 】

実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載の化合物の一部) に可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、化合物 (例えば、本明細書に記載の化合物) の一部分に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部に不可逆的に共有結合している。実施形態では、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) は、本明細書に記載の化合物の一部に可逆的に共有結合している。実施形態では、本明細書に記載の化合物は、N-Ras (G12E) タンパク質 (例えば、ヒトN-Ras (G12E)) のグルタミン酸残基 (例えば、ヒトN-Ras (G12E) のG12E、又はヒト

40

50

N-Ras (G12E) の G12E に対応するグルタミン酸) に結合している。

【0850】

実施形態では、共有結合的に修飾された N-Ras タンパク質は、対照と比べて調節された活性を有し、活性が、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 又は GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras 細胞内局在、N-Ras 翻訳後プロセッシング、及び N-Ras 翻訳後修飾から選択される。

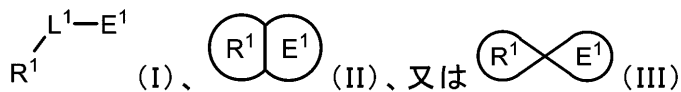
【0851】

VI. 実施形態

実施形態 Q1. 化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式：

【0852】

【化306】



を有し、式中、

R¹ が、スイッチ II 結合ポケット結合部分であり、

L¹ が、結合又は二価リンカーであり、

E¹ が、スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基又はスイッチ II GTPase タンパク質スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0853】

実施形態 Q2. E¹ が、スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態 Q1 に記載の化合物。

【0854】

実施形態 Q3. スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基が、天然のスイッチ II GTPase タンパク質セリン残基である、実施形態 Q2 に記載の化合物。

【0855】

実施形態 Q4. スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基が、変異体スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基である、実施形態 Q2 に記載の化合物。

【0856】

実施形態 Q5. 変異体スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基が、K-Ras (G12S)、H-Ras (G12S)、又は N-Ras (G12S) のセリン残基 12 である、実施形態 Q4 に記載の化合物。

【0857】

実施形態 Q6. 変異体スイッチ II GTPase タンパク質セリン残基が、K-Ras (G13S)、H-Ras (G13S)、又は N-Ras (G13S) のセリン残基 13 である、実施形態 Q4 に記載の化合物。

【0858】

実施形態 Q7. E¹ が、スイッチ II GTPase タンパク質スレオニン残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態 Q1 に記載の化合物。

【0859】

実施形態 Q8. スイッチ II GTPase タンパク質スレオニン残基が、天然のスイッチ II GTPase タンパク質スレオニン残基である、実施形態 Q7 に記載の化合物。

【0860】

実施形態 Q9. スイッチ II GTPase タンパク質スレオニン残基が、変異体スイッチ II GTPase タンパク質セリンスレオニンである、実施形態 Q7 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0861】

実施形態Q10．変異体スイッチII GTPaseタンパク質スレオニン残基が、K-Ras (G12T)、H-Ras (G12T)、又はN-Ras (G12T)のスレオニン残基12である、実施形態Q9に記載の化合物。

【0862】

実施形態Q11．E¹が、β-ラクトンを含む、実施形態Q1～Q10のうちの1つに記載の化合物。

【0863】

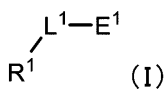
実施形態Q12．E¹が、β-ラクタムを含む、実施形態Q1～Q10のうちの1つに記載の化合物。

【0864】

実施形態Q13．式：

【0865】

【化307】



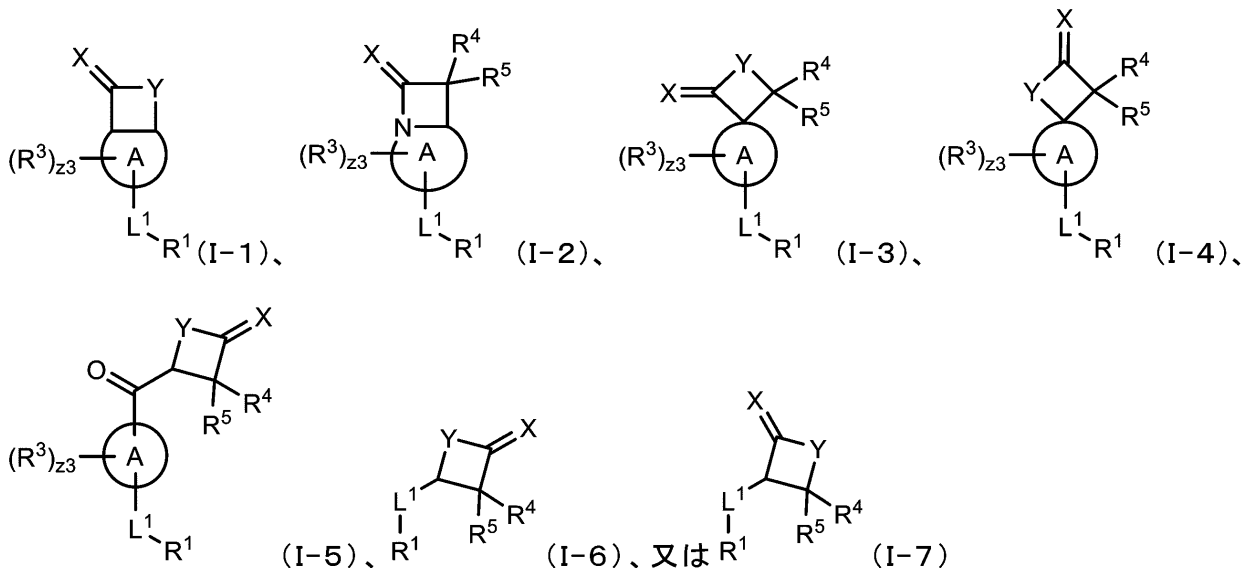
を有する、実施形態Q1～Q12のうちの1つに記載の化合物。

【0866】

実施形態Q14．式：

【0867】

【化308】



を有し、式中、

環Aが、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、

Xが、O又はSであり、

Yが、O、S、又はNR²であり、

R²が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非

10

20

30

40

50

置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、2つの R^3 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

z_3 が、0～10の整数であり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態Q13に記載の化合物。

【0868】

実施形態Q15．環Aが、5～6員ヘテロシクロアルキルである、実施形態Q14に記載の化合物。

【0869】

実施形態Q16．環Aが、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルである、実施形態Q14に記載の化合物。

【0870】

実施形態Q17．式：

【0871】

10

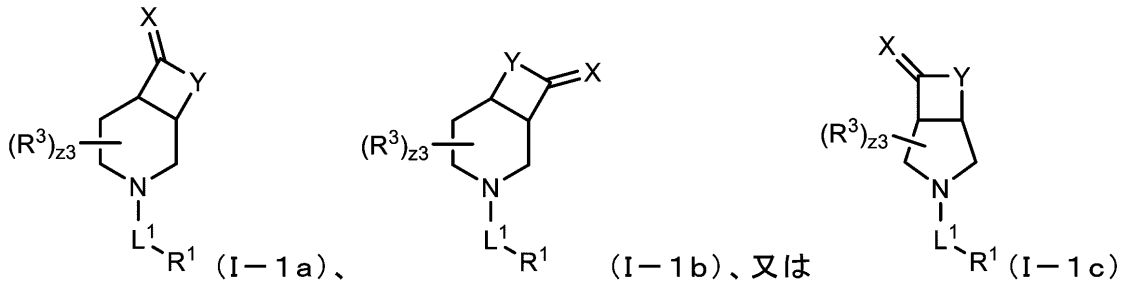
20

30

40

50

【化 3 0 9】



10

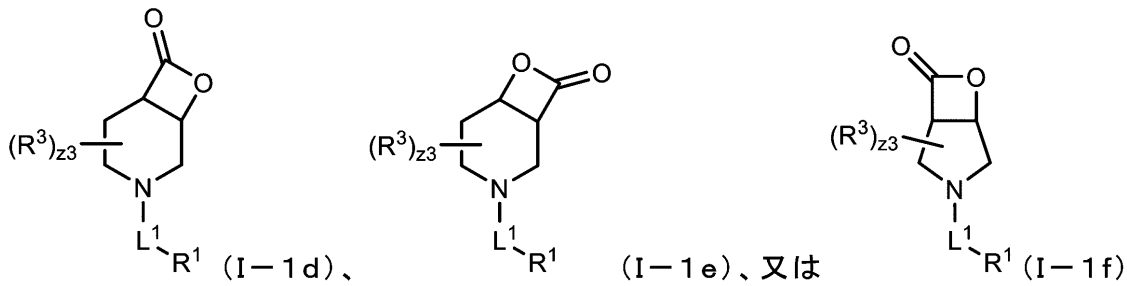
を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【 0 8 7 2】

実施形態 Q 1 8 . 式：

【 0 8 7 3】

【化 3 1 0】



20

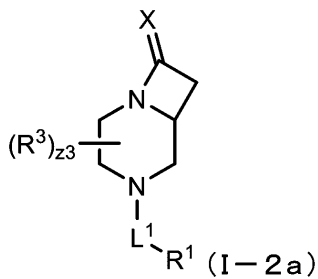
を有する、実施形態 Q 1 7 に記載の化合物。

【 0 8 7 4】

実施形態 Q 1 9 . 式：

【 0 8 7 5】

【化 3 1 1】



30

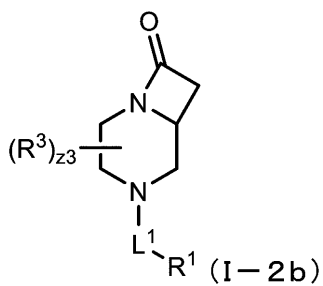
を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【 0 8 7 6】

実施形態 Q 2 0 . 式：

【 0 8 7 7】

【化 3 1 2】



50

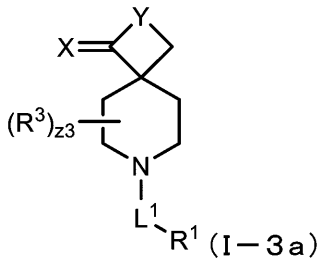
を有する、実施形態 Q 1 9 に記載の化合物。

【 0 8 7 8 】

実施形態 Q 2 1 . 式 :

【 0 8 7 9 】

【 化 3 1 3 】



10

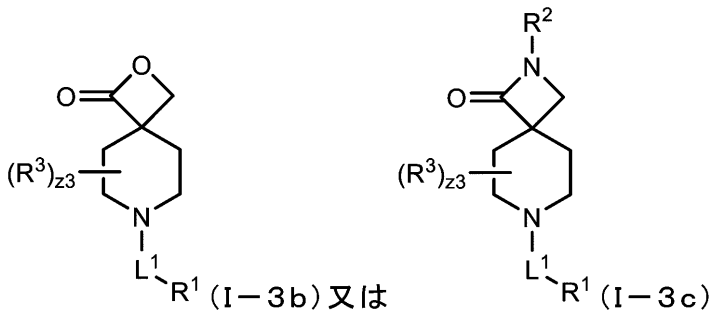
を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【 0 8 8 0 】

実施形態 Q 2 2 . 式 :

【 0 8 8 1 】

【 化 3 1 4 】



20

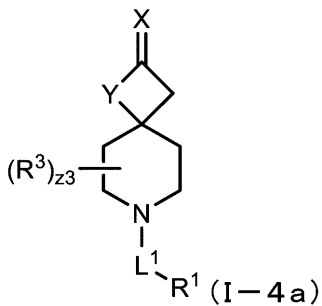
を有する、実施形態 Q 2 1 に記載の化合物。

【 0 8 8 2 】

実施形態 Q 2 3 . 式 :

【 0 8 8 3 】

【 化 3 1 5 】



40

を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

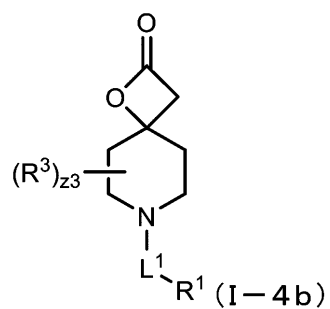
【 0 8 8 4 】

実施形態 Q 2 4 . 式 :

【 0 8 8 5 】

50

【化 3 1 6】



10

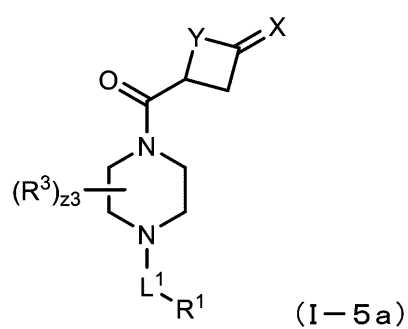
を有する、実施形態 Q 2 3 に記載の化合物。

【0 8 8 6】

実施形態 Q 2 5 . 式 :

【0 8 8 7】

【化 3 1 7】



20

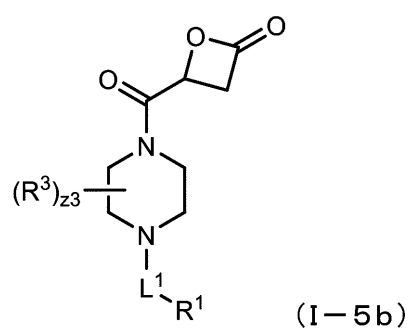
を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【0 8 8 8】

実施形態 Q 2 6 . 式 :

【0 8 8 9】

【化 3 1 8】



30

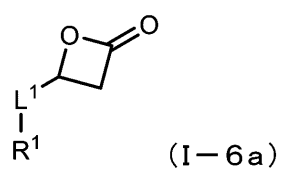
を有する、実施形態 Q 2 5 に記載の化合物。

【0 8 9 0】

実施形態 Q 2 7 . 式 :

【0 8 9 1】

【化 3 1 9】



40

50

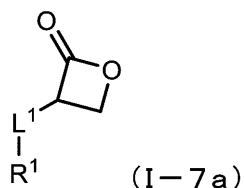
を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【0892】

実施形態 Q 2 8 . 式：

【0893】

【化320】



10

を有する、実施形態 Q 1 4 に記載の化合物。

【0894】

実施形態 Q 2 9 . R^3 が、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 Q 1 4 ~ Q 2 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0895】

実施形態 Q 3 0 . R^3 が、独立して、非置換メチルである、実施形態 Q 1 4 ~ Q 2 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0896】

実施形態 Q 3 1 . 2 つの R^3 置換体が、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 Q 1 4 ~ Q 2 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

20

【0897】

実施形態 Q 3 2 .

L^1 が、 $L^{101} - L^{102} - L^{103}$ であり、

L^{101} が、 E^1 に直接接続され、

L^{101} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{101}-$ 、 $-C(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(O)-$ 、 $-NR^{101}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(NH)NR^{101}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{101}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{101}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

30

L^{102} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{102}-$ 、 $-C(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(O)-$ 、 $-NR^{102}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(O)NR^{102}-$ 、 $-NR^{102}C(NH)NR^{102}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{102}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{102}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

40

L^{103} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{103}-$ 、 $-C(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(O)-$ 、 $-NR^{103}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(O)NR^{103}-$ 、 $-NR^{103}C(NH)NR^{103}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{103}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{103}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

各 R^{101} 、 R^{102} 、及び R^{103} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、-

50

COOH、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 Q 1～Q 31 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0898】

実施形態 Q 33. L^1 が、結合である、実施形態 Q 1～Q 31 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0899】

実施形態 Q 34. L^1 が、 $-\text{C}(\text{O})-$ である、実施形態 Q 1～Q 31 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0900】

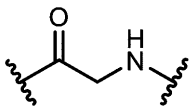
実施形態 Q 35. L^1 が、置換 2～6 員ヘテロアルキレンである、実施形態 Q 1～Q 31 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0901】

実施形態 Q 36. L^1 が、

【0902】

【化 321】



である、実施形態 Q 1～Q 31 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0903】

実施形態 Q 37. R^1 が、 $-\text{L}^{20}-\text{R}^{20}$ であり、

L^{20} が、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{200}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{200}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{200}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^{200} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^{20} が、水素、ハロゲン、 $-\text{CX}^{20}_3$ 、 $-\text{CHX}^{20}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{20}$ 、 $-\text{OCX}^{20}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{20}$ 、 $-\text{OCHX}^{20}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n20}\text{R}^{20D}$ 、 $-\text{SO}_{v20}\text{NR}^{20A}\text{R}^{20B}$ 、 $-\text{NR}^{20C}\text{NR}^{20A}\text{R}^{20B}$ 、 $-\text{ONR}^{20A}\text{R}^{20B}$ 、 $-\text{NH}$

10

20

30

40

50

$C(O)NR^{20}CNR^{20}AR^{20}B$ 、 $-NHC(O)NR^{20}AR^{20}B$ 、 $-N(O)m^{20}$ 、 $-NR^{20}AR^{20}B$ 、 $-C(O)R^{20}C$ 、 $-C(O)OR^{20}C$ 、 $-C(O)NR^{20}AR^{20}B$ 、 $-OR^{20}D$ 、 $-SR^{20}D$ 、 $-NR^{20}ASO_2R^{20}D$ 、 $-NR^{20}AC(O)R^{20}C$ 、 $-NR^{20}AC(O)OR^{20}C$ 、 $-NR^{20}AOR^{20}C$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

$R^{20}A$ 、 $R^{20}B$ 、 $R^{20}C$ 、及び $R^{20}D$ が、独立して、水素、 $-CCl_3$ 、 $-CB$
 r_3 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-$
 CH_2Cl 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C$
 OOH 、 $-CONH_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OC$
 HCl_2 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2$
 Br 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換
 ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロ
 アルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり
 、同じ窒素原子に結合した $R^{20}A$ 及び $R^{20}B$ 置換体が、任意に連結して、置換若しく
 は非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

10

X^{20} が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

n^{20} が、0～4の整数であり、

m^{20} 及び v^{20} が、独立して、1又は2である、実施形態Q1～Q36のうちの1つ
 に記載の化合物。

20

【0904】

実施形態Q38． R^1 が、

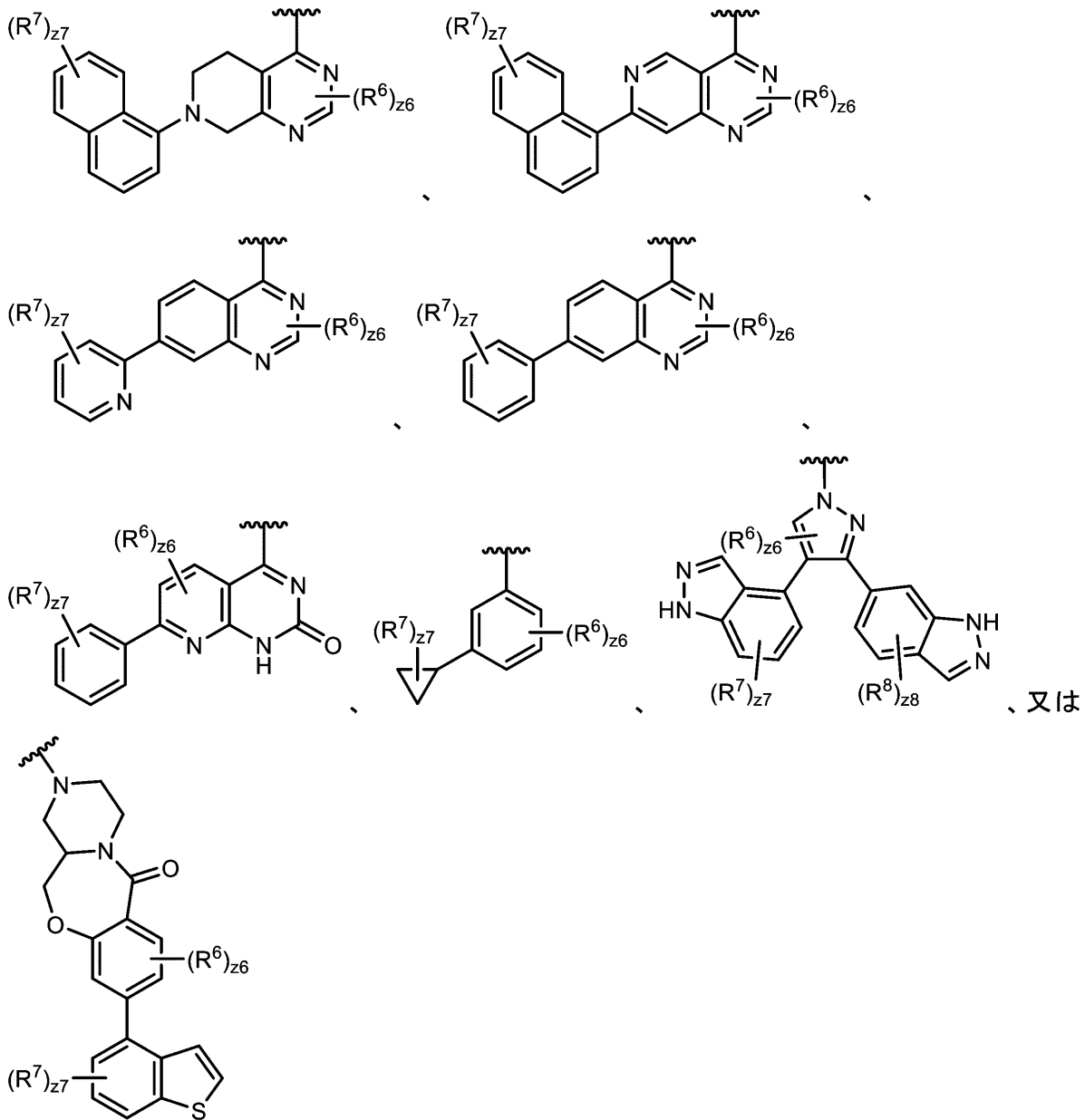
【0905】

30

40

50

【化 3 2 2】



であり、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$

10

20

30

40

50

、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0～7の整数であり、

z_7 が、0～7の整数であり、

z_8 が、0～5の整数である、実施形態 Q 1～Q 36 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0906】

実施形態 Q 39. R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、置換 2～6 員ヘテロアルキル、又は置換 5～6 員ヘテロアリールである、実施形態 Q 38 に記載の化合物。

【0907】

実施形態 Q 40. R^6 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は非置換メチルである、実施形態 Q 38 に記載の化合物。

【0908】

実施形態 Q 41. R^6 が、独立して、置換ヘテロシクロアルキル又は非置換縮合ヘテロシクロアルキルで置換された 2～6 員ヘテロアルキルである、実施形態 Q 38 に記載の化合物。

【0909】

実施形態 Q 42. R^6 が、独立して、置換ピリジルである、実施形態 Q 38 に記載の化合物。

【0910】

実施形態 Q 43. z_6 が、1、2、又は 3 である、実施形態 Q 38～Q 42 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0911】

実施形態 Q 44. R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである、実施形態 Q 38～Q 43 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0912】

実施形態 Q 45. R^7 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、又は非置換メチルである、実施形態 Q 38～Q 43 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0913】

実施形態 Q 46. z_7 が、1、2、又は 3 である、実施形態 Q 38～Q 45 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0914】

実施形態 Q 47. R^8 が、独立して、ハロゲン又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである、

実施形態 Q 3 8 ~ Q 4 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 0 9 1 5 】

実施形態 Q 4 8 . R^8 が、独立して、 $-C$ l 又は非置換メチルである、実施形態 Q 3 8 ~ Q 4 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 0 9 1 6 】

実施形態 Q 4 9 . z^8 が、1 である、実施形態 Q 3 8 ~ Q 4 8 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 0 9 1 7 】

実施形態 Q 5 0 . R^1 が、

【 0 9 1 8 】

10

20

30

40

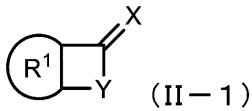
50

【0921】

実施形態Q52. 式：

【0922】

【化325】



を有し、式中、

Xが、O又はSであり、

Yが、O、S、又はNR²であり、

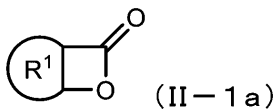
R²が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態Q51に記載の化合物。

【0923】

実施形態Q53. 式：

【0924】

【化326】



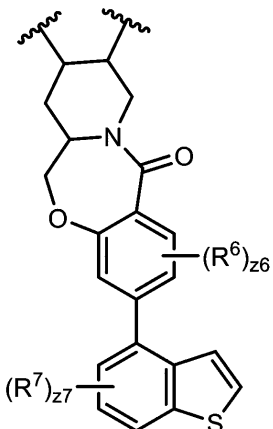
を有する、実施形態Q52に記載の化合物。

【0925】

実施形態Q54. R¹が、

【0926】

【化327】



であり、式中、

R⁶が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂

、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0～3の整数であり、

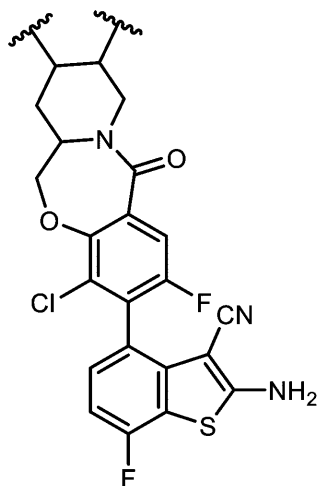
z_7 が、0～5の整数である、実施形態 Q 5 1～Q 5 3 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0927】

実施形態 Q 5 5. R^1 が、

【0928】

【化328】



である、実施形態 Q 5 4 に記載の化合物。

【0929】

実施形態 Q 5 6. 式：

【0930】

【化329】



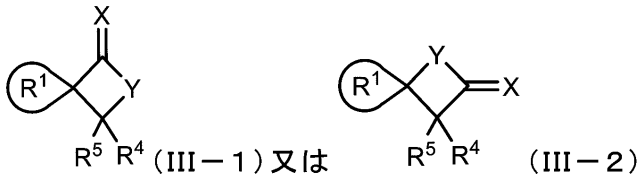
を有する、実施形態 Q 1～Q 12 のうちの 1 つに記載の化合物。

【0931】

実施形態 Q 5 7 . 式 :

【 0 9 3 2 】

【 化 3 3 0 】



を有し、式中、

X が、O 又は S であり、

Y が、O、S、又は NR^2 であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 Q 5 6 に記載の化合物。

【 0 9 3 3 】

実施形態 Q 5 8 . 式 :

【 0 9 3 4 】

10

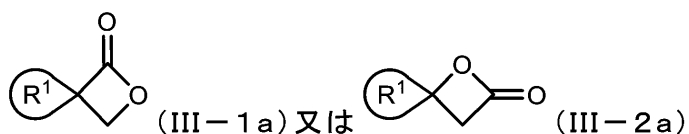
20

30

40

50

【化 3 3 1】



を有する、実施形態 Q 5 7 に記載の化合物。

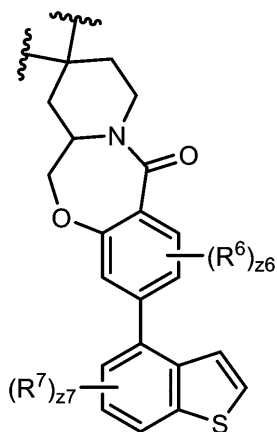
【0 9 3 5】

実施形態 Q 5 9 . R^1 が、

【0 9 3 6】

10

【化 3 3 2】



20

であり、式中、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

30

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

z_6 が、0～3の整数であり、

z_7 が、0～5の整数である、実施形態 Q 5 6～Q 5 8 のうちの1つに記載の化合物。

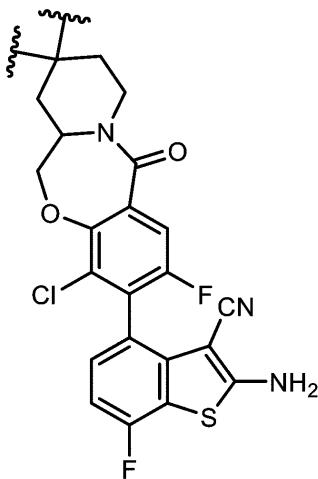
【0 9 3 7】

実施形態 Q 6 0 . R^1 が、

50

【0938】

【化333】



10

である、実施形態Q59に記載の化合物。

【0939】

実施形態Q61. 薬学的に許容される賦形剤と、実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、薬学的組成物。

20

【0940】

実施形態Q62. がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0941】

実施形態Q63. がんが、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髓異形成症候群、又は急性骨髓性白血病である、実施形態Q62に記載の方法。

【0942】

実施形態Q64. K-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

【0943】

実施形態Q65. H-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0944】

実施形態Q66. 当該H-Ras (G12S) 関連疾患が、コストロ症候群である、実施形態Q65に記載の方法。

40

【0945】

実施形態Q67. N-Ras (G12S) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0946】

実施形態Q68. 細胞におけるK-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

50

【0947】

実施形態Q69. 当該活性の当該調節することが、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、又はK-Ras翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態Q68に記載の方法。

【0948】

実施形態Q70. 当該調節することが、当該K-Rasタンパク質の活性を増加させることである、実施形態Q68又はQ69に記載の方法。

10

【0949】

実施形態Q71. 当該調節することが、当該K-Rasタンパク質の活性を低減することである、実施形態Q68又はQ69に記載の方法。

【0950】

実施形態Q72. 当該K-Rasタンパク質が、ヒトK-Rasタンパク質である、実施形態Q68～Q71のうちの1つに記載の方法。

【0951】

実施形態Q73. 当該ヒトK-Rasタンパク質が、G12S変異を含有する、実施形態Q72に記載の方法。

【0952】

実施形態Q74. 細胞におけるH-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

20

【0953】

実施形態Q75. 当該活性の当該調節することが、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras細胞内局在、H-Ras翻訳後プロセッシング、又はH-Ras翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態Q74に記載の方法。

30

【0954】

実施形態Q76. 当該調節することが、当該H-Rasタンパク質の活性を増加させることである、実施形態Q74又はQ75に記載の方法。

【0955】

実施形態Q77. 当該調節することが、当該H-Rasタンパク質の活性を低減することである、実施形態Q74又はQ75に記載の方法。

【0956】

実施形態Q78. 当該H-Rasタンパク質が、ヒトH-Rasタンパク質である、実施形態Q74～Q77のうちの1つに記載の方法。

【0957】

実施形態Q79. 当該ヒトH-Rasタンパク質が、G12S変異を含有する、実施形態Q78に記載の方法。

40

【0958】

実施形態Q80. 細胞におけるN-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【0959】

実施形態Q81. 当該活性の当該調節することが、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸

50

放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras細胞内局在、N-Ras翻訳後プロセッシング、又はN-Ras翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態Q80に記載の方法。

【0960】

実施形態Q82. 当該調節することが、当該N-Rasタンパク質の活性を増加させることである、実施形態Q80又はQ81に記載の方法。

【0961】

実施形態Q83. 当該調節することが、当該N-Rasタンパク質の活性を低減することである、実施形態Q80又はQ81に記載の方法。

【0962】

実施形態Q84. 当該N-Rasタンパク質が、ヒトK-Rasタンパク質である、実施形態Q80～Q83のうちの1つに記載の方法。

【0963】

実施形態Q85. 当該ヒトN-Rasタンパク質が、G12S変異を含有する、実施形態Q84に記載の方法。

【0964】

実施形態Q86. 実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、K-Rasタンパク質。

【0965】

実施形態Q87. 当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している、実施形態Q86に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【0966】

実施形態Q88. 当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結合している、実施形態Q86に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【0967】

実施形態Q89. 当該共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、及びK-Ras翻訳後修飾から選択される、実施形態Q86～Q88のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【0968】

実施形態Q90. 当該K-Rasタンパク質が、G12S変異を含有する、実施形態Q86～Q89のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【0969】

実施形態Q91. 当該化合物が、セリン残基12に共有結合している、実施形態Q90に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【0970】

実施形態Q92. 実施形態Q1～Q60のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Rasタンパク質であって、当該化合物が、当該H-Rasタンパク質のセリン残基に共有結合している、H-Rasタンパク質。

【0971】

実施形態Q93. 当該化合物が、当該H-Rasタンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している、実施形態Q92に記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

【0972】

10

20

30

40

50

実施形態 Q 9 4 . 当該化合物が、当該 H - R a s タンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結合している、実施形態 Q 9 2 に記載の共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質。

【 0 9 7 3 】

実施形態 Q 9 5 . 共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的 G D P 又は G T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H - R a s 細胞内局在、H - R a s 翻訳後プロセッシング、及び H - R a s 翻訳後修飾から選択される、実施形態 Q 9 2 ~ Q 9 4 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質。

10

【 0 9 7 4 】

実施形態 Q 9 6 . 当該 H - R a s タンパク質が、G 1 2 S 変異を含有する、実施形態 Q 9 2 ~ Q 9 5 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質。

【 0 9 7 5 】

実施形態 Q 9 7 . 当該化合物が、セリン残基 1 2 に共有結合している、実施形態 Q 9 6 に記載の共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質。

【 0 9 7 6 】

実施形態 Q 9 8 . 実施形態 Q 1 ~ Q 6 0 のうちの 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した N - R a s タンパク質であって、当該化合物が、当該 N - R a s タンパク質のセリン残基に共有結合している、N - R a s タンパク質。

20

【 0 9 7 7 】

実施形態 Q 9 9 . 当該化合物が、当該 N - R a s タンパク質のセリン残基に可逆的に共有結合している、実施形態 Q 9 8 に記載の共有結合的に修飾された N - R a s タンパク質。

【 0 9 7 8 】

実施形態 Q 1 0 0 . 当該化合物が、当該 N - R a s タンパク質のセリン残基に不可逆的に共有結合している、実施形態 Q 9 8 に記載の共有結合的に修飾された N - R a s タンパク質。

【 0 9 7 9 】

実施形態 Q 1 0 1 . 当該共有結合的に修飾された H - R a s タンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的 G D P 又は G T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (G E F) 結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N - R a s 細胞内局在、N - R a s 翻訳後プロセッシング、及び N - R a s 翻訳後修飾から選択される、実施形態 Q 9 8 ~ Q 1 0 0 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された N - R a s タンパク質。

30

【 0 9 8 0 】

実施形態 Q 1 0 2 . 当該 H - R a s タンパク質が、G 1 2 S 変異を含有する、実施形態 Q 9 8 ~ Q 1 0 1 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された N - R a s タンパク質。

40

【 0 9 8 1 】

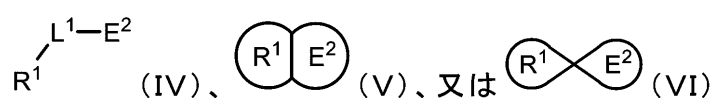
実施形態 Q 1 0 3 . 当該化合物が、セリン残基 1 2 に共有結合している、実施形態 Q 1 0 2 に記載の共有結合的に修飾された N - R a s タンパク質。

【 0 9 8 2 】

実施形態 D 1 . 化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式：

【 0 9 8 3 】

【 化 3 3 4 】



50

を有し、式中、

R^1 が、スイッチⅠⅠ結合ポケット結合部分であり、

L^1 が、結合又は二価リンカーであり、

E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基又はスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0984】

実施形態D2. E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態D1に記載の化合物。

【0985】

実施形態D3. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、天然のスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である、実施形態D2に記載の化合物。

【0986】

実施形態D4. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である、実施形態D2に記載の化合物。

【0987】

実施形態D5. 変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D)のアスパラギン酸残基12である、実施形態D4に記載の化合物。

【0988】

実施形態D6. 変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G13D)、H-Ras (G13D)、又はN-Ras (G13D)のアスパラギン酸残基13である、実施形態D4に記載の化合物。

【0989】

実施形態D7. E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態D1に記載の化合物。

【0990】

実施形態D8. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基が、天然のスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である、実施形態D7に記載の化合物。

【0991】

実施形態D9. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基が、変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である、実施形態D7に記載の化合物。

【0992】

実施形態D10. E^2 が、 β -ラクトンを含む、実施形態D1～D9のうちの1つに記載の化合物。

【0993】

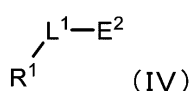
実施形態D11. E^2 が、 β -ラクタムを含む、実施形態D1～D9のうちの1つに記載の化合物。

【0994】

実施形態D12. 式：

【0995】

【化335】



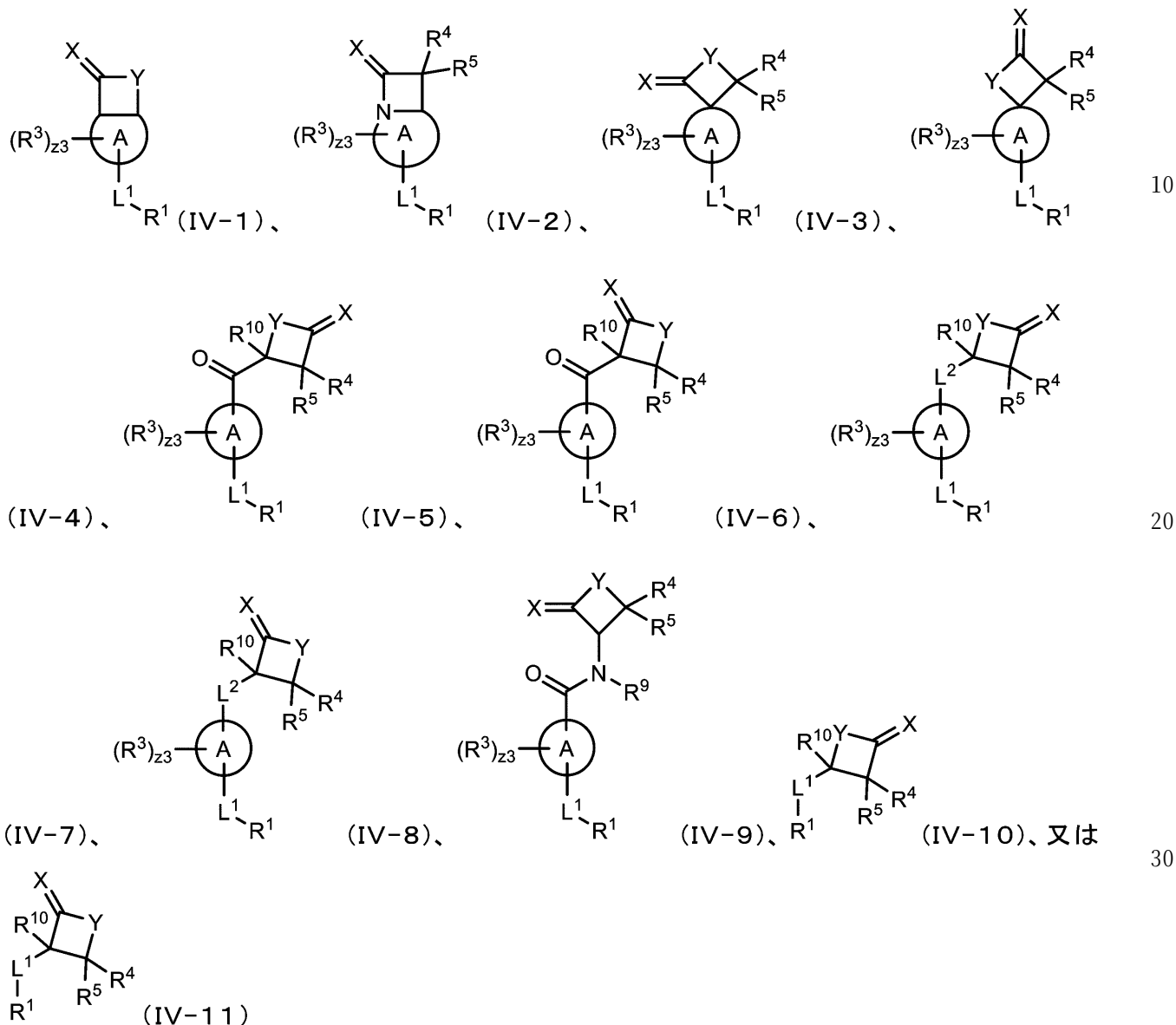
を有する、実施形態D1～D11のうちの1つに記載の化合物。

【0996】

実施形態D13. 式：

【0997】

【化336】



を有し、式中、

環Aが、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、

L²が、非置換C₁~C₄アルキレンであり、

Xが、O又はSであり、

Yが、O、S、又はNR²であり、

R²が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシ

クロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^3 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、2つの R^3 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

10

z が、0～10の整数であり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

30

R^9 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^{10} が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2$

50

Cl、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 D 1 2 に記載の化合物。

10

【0998】

実施形態 D 1 4 . 環 A が、5～6員ヘテロシクロアルキルである、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【0999】

実施形態 D 1 5 . 環 A が、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルである、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

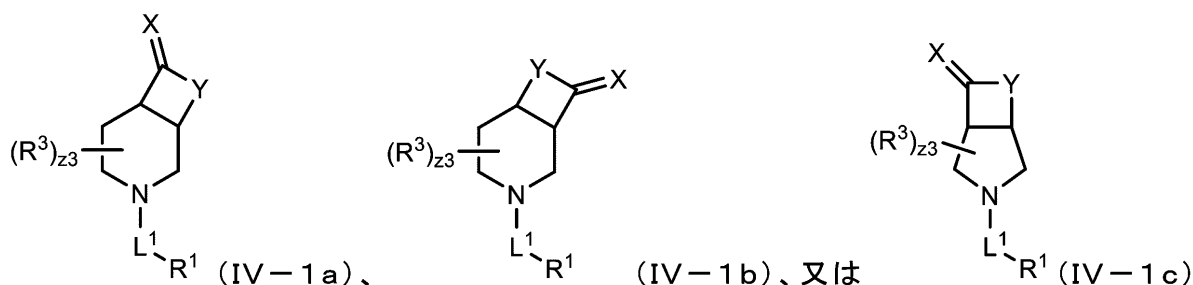
【1000】

実施形態 D 1 6 . 式：

【1001】

【化337】

20



を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

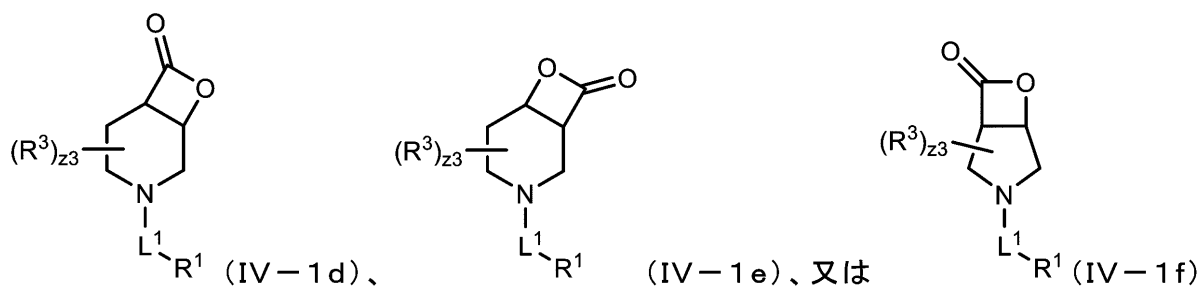
30

【1002】

実施形態 D 1 7 . 式：

【1003】

【化338】



40

を有する、実施形態 D 1 6 に記載の化合物。

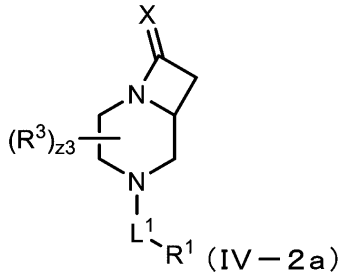
【1004】

実施形態 D 1 8 . 式：

【1005】

50

【化 3 3 9】



を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

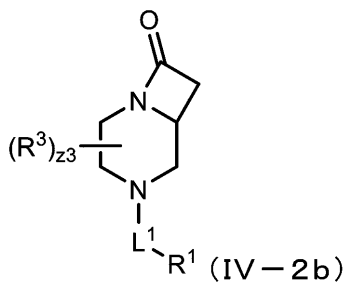
10

【1 0 0 6】

実施形態 D 1 9 . 式 :

【1 0 0 7】

【化 3 4 0】



20

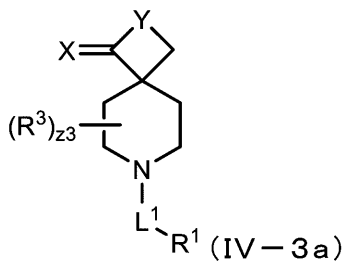
を有する、実施形態 D 1 8 に記載の化合物。

【1 0 0 8】

実施形態 D 2 0 . 式 :

【1 0 0 9】

【化 3 4 1】



30

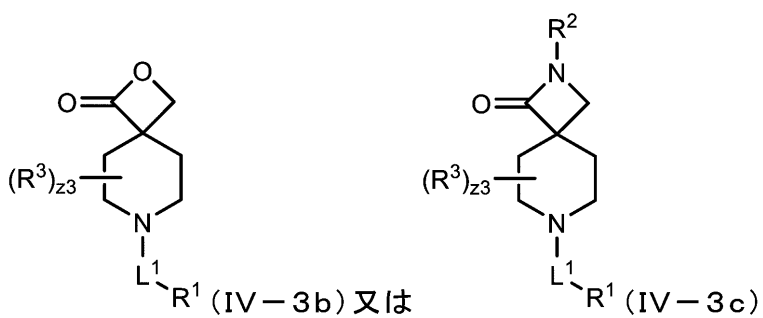
を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 1 0】

実施形態 D 2 1 . 式 :

【1 0 1 1】

【化 3 4 2】



40

50

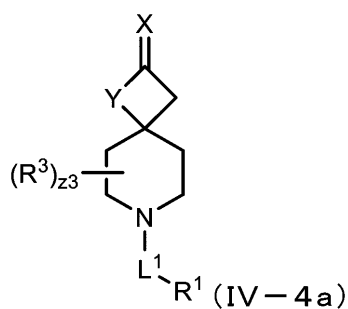
を有する、実施形態 D 2 0 に記載の化合物。

【1 0 1 2】

実施形態 D 2 2 . 式 :

【1 0 1 3】

【化 3 4 3】



10

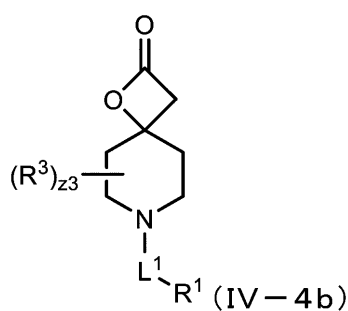
を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 1 4】

実施形態 D 2 3 . 式 :

【1 0 1 5】

【化 3 4 4】



20

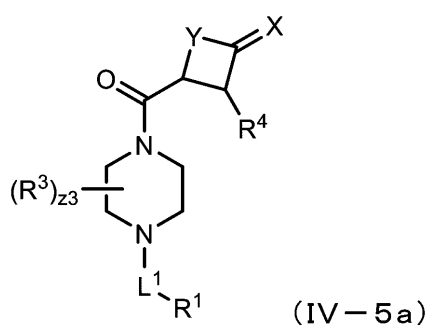
を有する、実施形態 D 2 2 に記載の化合物。

【1 0 1 6】

実施形態 D 2 4 . 式 :

【1 0 1 7】

【化 3 4 5】



40

を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

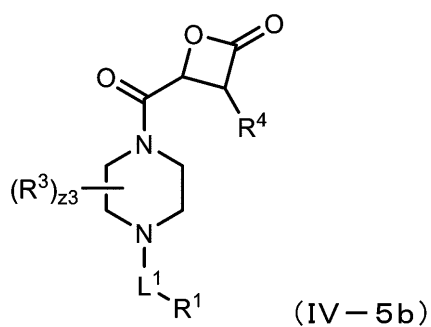
【1 0 1 8】

実施形態 D 2 5 . 式 :

【1 0 1 9】

50

【化 3 4 6】



10

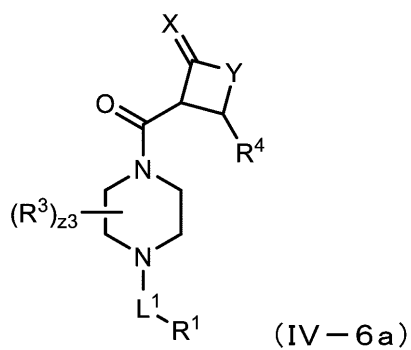
を有する、実施形態 D 2 4 に記載の化合物。

【1 0 2 0】

実施形態 D 2 6 . 式 :

【1 0 2 1】

【化 3 4 7】



20

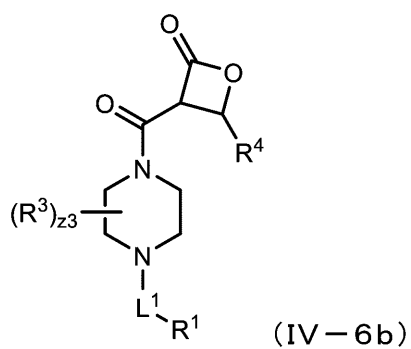
を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 2 2】

実施形態 D 2 7 . 式 :

【1 0 2 3】

【化 3 4 8】



40

を有する、実施形態 D 2 6 に記載の化合物。

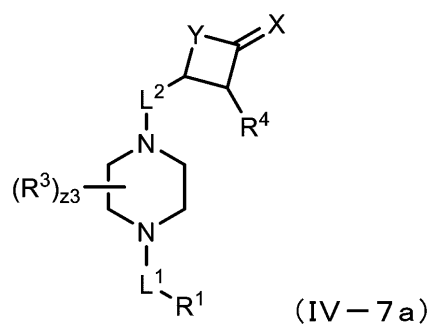
【1 0 2 4】

実施形態 D 2 8 . 式 :

【1 0 2 5】

50

【化 3 4 9】



10

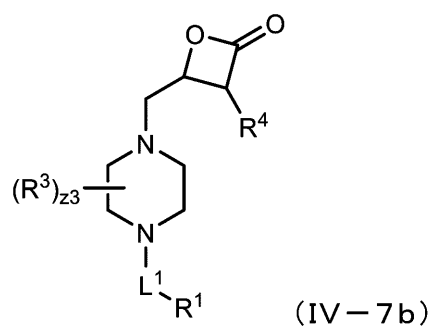
を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 2 6】

実施形態 D 2 9 . 式 :

【1 0 2 7】

【化 3 5 0】



20

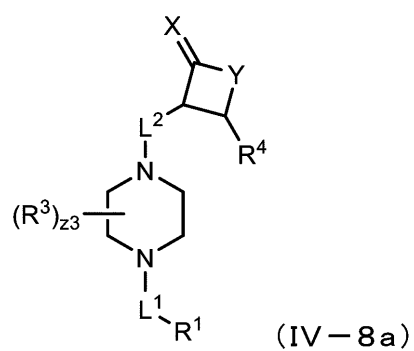
を有する、実施形態 D 2 8 に記載の化合物。

【1 0 2 8】

実施形態 D 3 0 . 式 :

【1 0 2 9】

【化 3 5 1】



40

を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

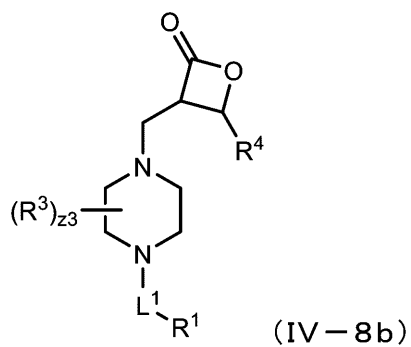
【1 0 3 0】

実施形態 D 3 1 . 式 :

【1 0 3 1】

50

【化 3 5 2】



10

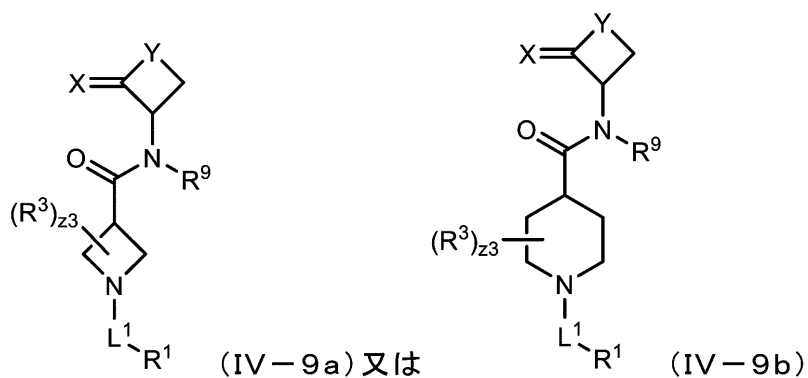
を有する、実施形態 D 3 0 に記載の化合物。

【1 0 3 2】

実施形態 D 3 2 . 式 :

【1 0 3 3】

【化 3 5 3】



20

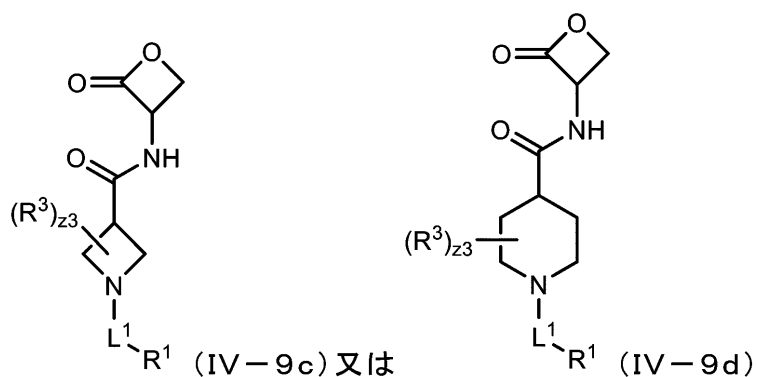
を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 3 4】

実施形態 D 3 3 . 式 :

【1 0 3 5】

【化 3 5 4】



40

を有する、実施形態 D 3 2 に記載の化合物。

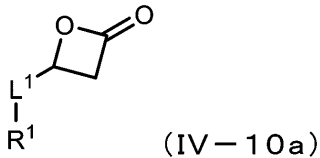
【1 0 3 6】

実施形態 D 3 4 . 式 :

【1 0 3 7】

50

【化 3 5 5】



を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

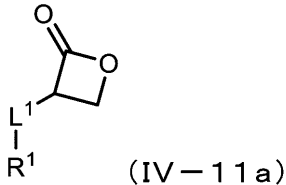
【1 0 3 8】

実施形態 D 3 5 . 式 :

【1 0 3 9】

10

【化 3 5 6】



を有する、実施形態 D 1 3 に記載の化合物。

【1 0 4 0】

実施形態 D 3 6 . R³ が、独立して、非置換 C₁ ~ C₄ アルキルである、実施形態 D 1 3 ~ D 3 5 のうちの 1 つに記載の化合物。

20

【1 0 4 1】

実施形態 D 3 7 . R³ が、独立して、非置換メチルである、実施形態 D 1 3 ~ D 3 5 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 0 4 2】

実施形態 D 3 8 . 2 つの R³ 置換体が、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 D 1 3 ~ D 3 5 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 0 4 3】

実施形態 D 3 9 .

30

L¹ が、L^{1 0 1} - L^{1 0 2} - L^{1 0 3} - であり、

L^{1 0 1} が、E² に直接接続され、

L^{1 0 1} が、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{1 0 1}-、-C(O)NR^{1 0 1}-、-NR^{1 0 1}C(O)-、-NR^{1 0 1}C(O)O-、-OC(O)NR^{1 0 1}-、-NR^{1 0 1}C(O)NR^{1 0 1}-、-NR^{1 0 1}C(NH)NR^{1 0 1}-、-S(O)₂-、-NR^{1 0 1}S(O)₂-、-S(O)₂NR^{1 0 1}-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

40

L^{1 0 2} が、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{1 0 2}-、-C(O)NR^{1 0 2}-、-NR^{1 0 2}C(O)-、-NR^{1 0 2}C(O)O-、-OC(O)NR^{1 0 2}-、-NR^{1 0 2}C(O)NR^{1 0 2}-、-NR^{1 0 2}C(NH)NR^{1 0 2}-、-S(O)₂-、-NR^{1 0 2}S(O)₂-、-S(O)₂NR^{1 0 2}-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

L^{1 0 3} が、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR^{1 0 3}-、-C(O)NR^{1 0 3}-、-NR^{1 0 3}C(O)-、-NR^{1 0 3}C(O)O-、-OC(O)NR^{1 0 3}-、-NR^{1 0 3}C(O)NR^{1 0 3}-、-NR^{1 0 3}C(NH)NR^{1 0 3}-、-S(O)₂-、-NR^{1 0 3}S(O)₂-、-S(O)₂NR^{1 0 3}-

50

103-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

各 R^{101} 、 R^{102} 、及び R^{103} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

10

【1044】

実施形態D40. L^1 が、結合である、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

【1045】

実施形態D41. L^1 が、 $-C(O)-$ である、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

20

【1046】

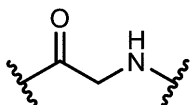
実施形態D42. L^1 が、置換2～6員ヘテロアルキレンである、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

【1047】

実施形態D43. L^1 が、

【1048】

【化357】



30

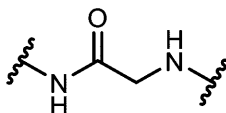
である、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

【1049】

実施形態D44. L^1 が、

【1050】

【化358】



40

である、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

【1051】

実施形態D45. R^1 が、 $-L^{20}-R^{20}$ であり、

L^{20} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{200}-$ 、 $-C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)-$ 、 $-NR^{200}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(NH)NR^{200}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{200}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{200}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンである、実施形態D1～D38のうちの1つに記載の化合物。

50

くは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^{200} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

10

R^{20} が、水素、ハロゲン、 $-CX^{20}_3$ 、 $-CHX^{20}_2$ 、 $-CH_2X^{20}$ 、 $-OCX^{20}_3$ 、 $-OCH_2X^{20}$ 、 $-OCHX^{20}_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n20}R^{20D}$ 、 $-SO_{v20}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-ONR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-N(O)m_{20}$ 、 $-NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-C(O)R^{20C}$ 、 $-C(O)OR^{20C}$ 、 $-C(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-OR^{20D}$ 、 $-SR^{20D}$ 、 $-NR^{20A}SO_2R^{20D}$ 、 $-NR^{20A}C(O)R^{20C}$ 、 $-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$ 、 $-NR^{20A}OR^{20C}$ 、 $-SF_5$ 、 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

R^{20A} 、 R^{20B} 、 R^{20C} 、及び R^{20D} が、独立して、水素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

30

X^{20} が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

n_{20} が、0～4の整数であり、

m_{20} 及び v_{20} が、独立して、1又は2である、実施形態D1～D44のうちの1つに記載の化合物。

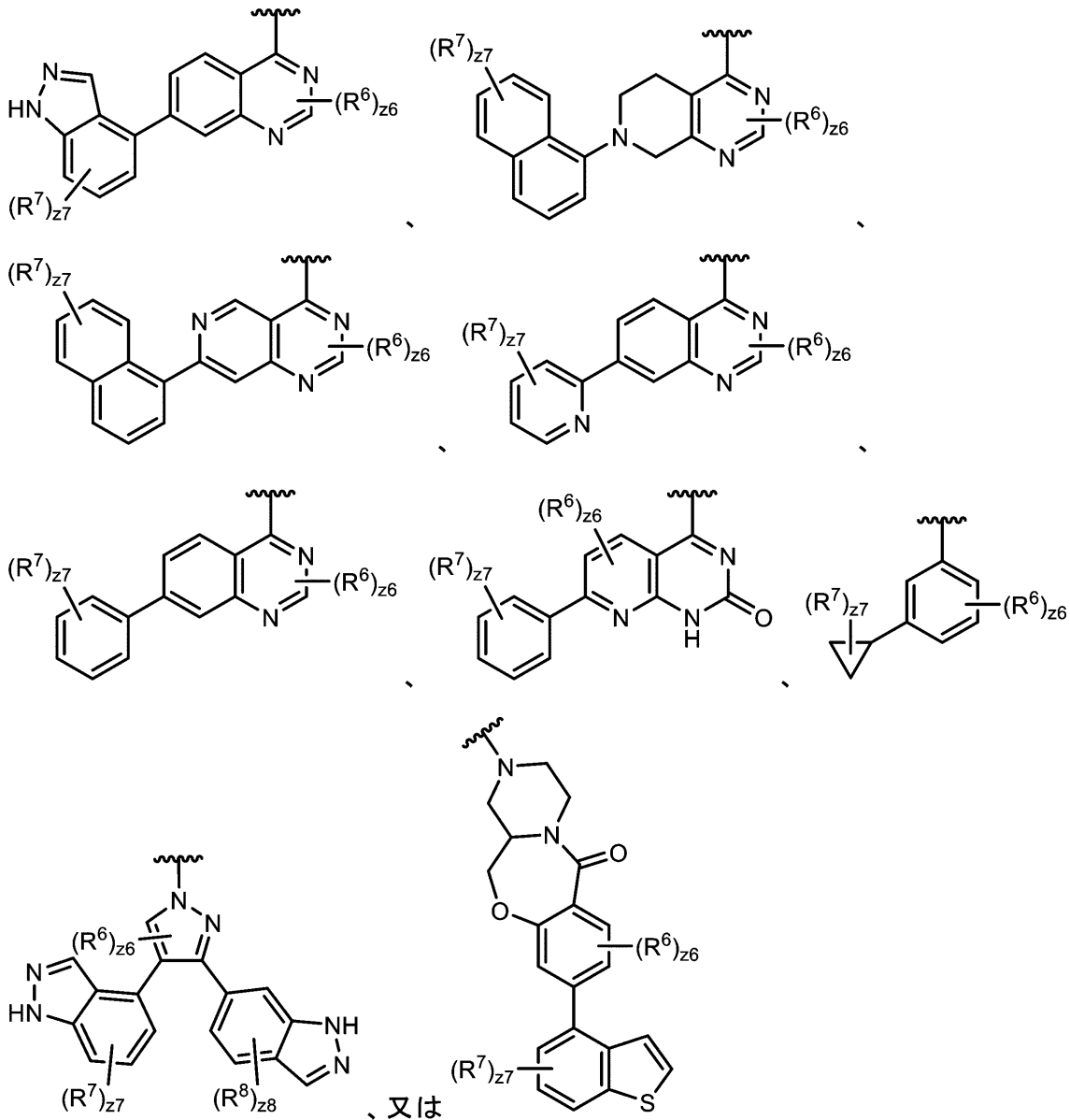
【1052】

実施形態D46． R^1 が、

【1053】

40

【化 3 5 9】



10

20

30

であり、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^7 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$

50

H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^8 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0～7の整数であり、

z_7 が、0～7の整数であり、

z_8 が、0～5の整数である、実施形態D1～D44のうちの1つに記載の化合物。

【1054】

実施形態D47. R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、置換2～6員ヘテロアルキル、又は置換5～6員ヘテロアリールである、実施形態D46に記載の化合物。

【1055】

実施形態D48. R^6 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は非置換メチルである、実施形態D46に記載の化合物。

【1056】

実施形態D49. R^6 が、独立して、置換ヘテロシクロアルキル又は非置換縮合ヘテロシクロアルキルで置換された2～6員ヘテロアルキルである、実施形態D46に記載の化合物。

【1057】

実施形態D50. R^6 が、独立して、置換ピリジルである、実施形態D46に記載の化合物。

【1058】

実施形態D51. z_6 が、1、2、又は3である、実施形態D46～D50のうちの1つに記載の化合物。

【1059】

実施形態D52. R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、又は非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルキニルである、実施形態D46～D51のうちの1つに記載の化合物。

【1060】

実施形態D53. R^7 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、非置換メチル、又は非置換エチニルである、実施形態D46～D51のうちの1つに記載の化合物。

【1061】

実施形態D54. z_7 が、1、2、又は3である、実施形態D46～D53のうちの1つに記載の化合物。

【1062】

実施形態D55. R^8 が、独立して、ハロゲン又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである、

実施形態 D 4 6 ~ D 5 4 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 1 0 6 3 】

実施形態 D 5 6 . R^8 が、独立して、 $-C$ し又は非置換メチルである、実施形態 D 4 6 ~ D 5 4 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 1 0 6 4 】

実施形態 D 5 7 . z^8 が、1 である、実施形態 D 4 6 ~ D 5 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 1 0 6 5 】

実施形態 D 5 8 . R^1 が、

【 1 0 6 6 】

10

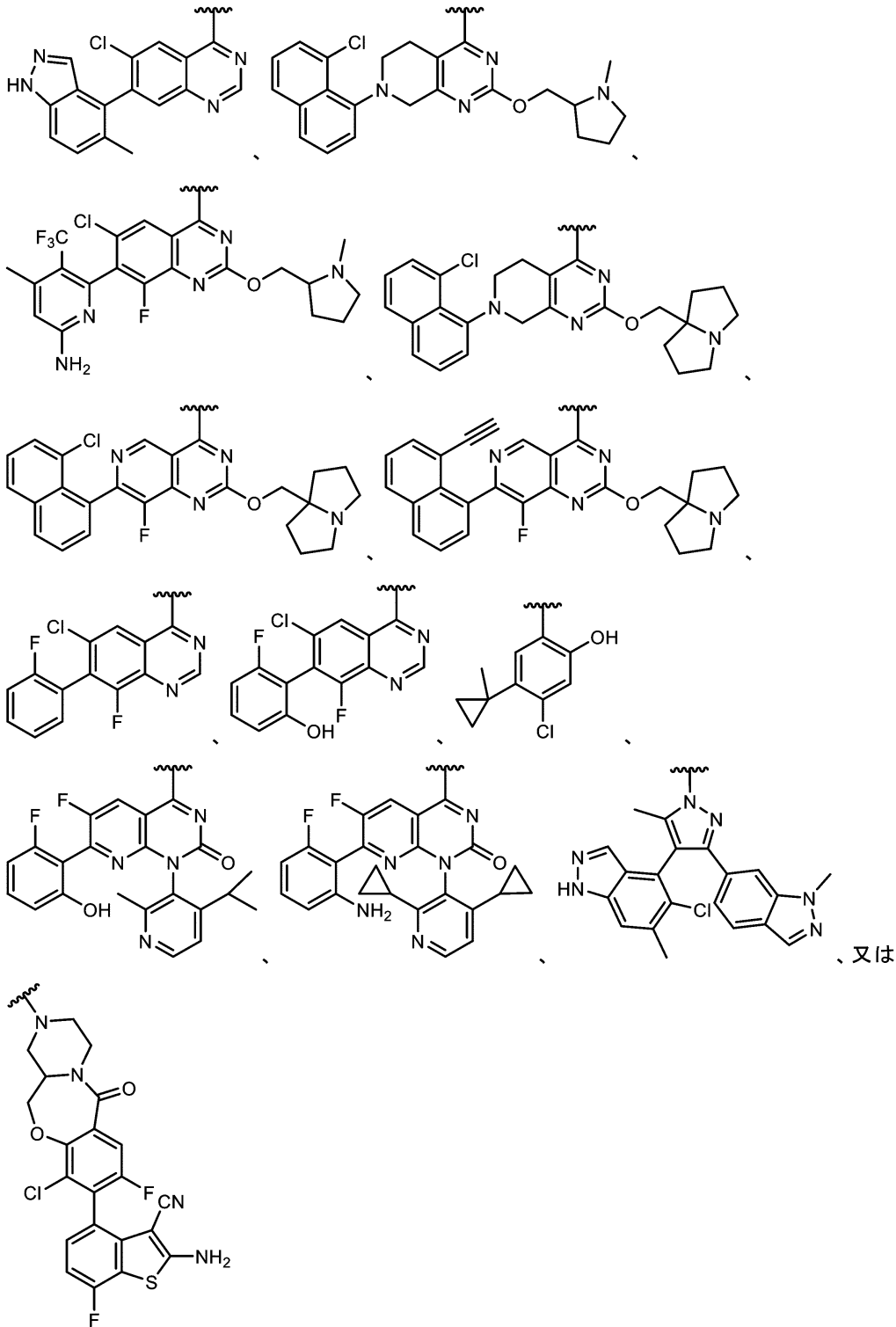
20

30

40

50

【化 3 6 0】



10

20

30

40

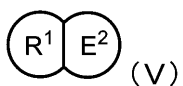
である、実施形態 D 1 ~ D 4 4 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 0 6 7】

実施形態 D 5 9 . 式 :

【1 0 6 8】

【化 3 6 1】



を有する、実施形態 D 1 ~ D 1 1 のうちの 1 つに記載の化合物。

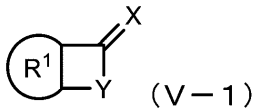
50

【1069】

実施形態D60. 式：

【1070】

【化362】



を有し、式中、

Xが、O又はSであり、

Yが、O、S、又はNR²であり、

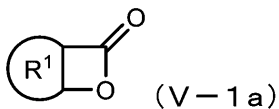
R²が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態D59に記載の化合物。

【1071】

実施形態D61. 式：

【1072】

【化363】



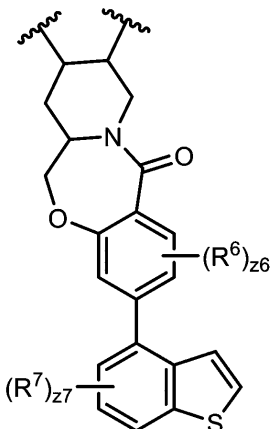
を有する、実施形態D60に記載の化合物。

【1073】

実施形態D62. R¹が、

【1074】

【化364】



であり、式中、

R⁶が、独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂

、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0～3の整数であり、

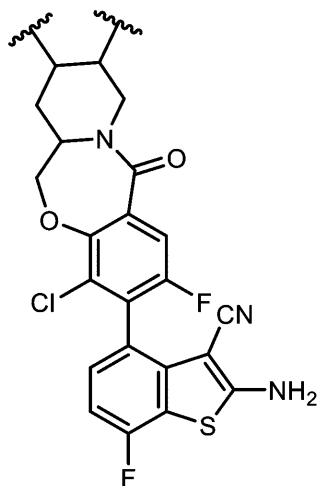
z_7 が、0～5の整数である、実施形態 D 5 9～D 6 1のうちの1つに記載の化合物。

【1075】

実施形態 D 6 3. R^1 が、

【1076】

【化365】



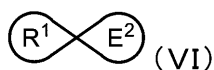
である、実施形態 D 6 2に記載の化合物。

【1077】

実施形態 D 6 4. 式：

【1078】

【化366】



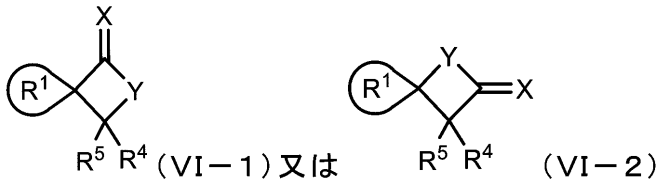
を有する、実施形態 D 1～D 11のうちの1つに記載の化合物。

【1079】

実施形態 D 6 5 . 式 :

【 1 0 8 0 】

【 化 3 6 7 】



を有し、式中、

X が、O 又は S であり、

Y が、O、S、又は NR^2 であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 D 6 4 に記載の化合物。

【 1 0 8 1 】

実施形態 D 6 6 . 式 :

【 1 0 8 2 】

10

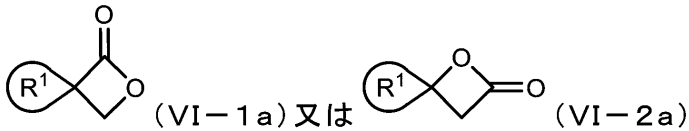
20

30

40

50

【化 3 6 8】



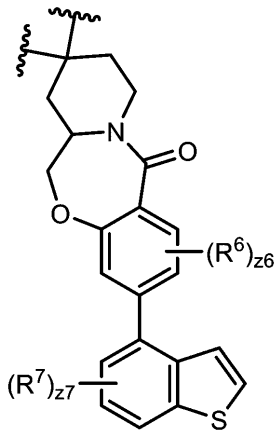
を有する、実施形態 D 6 5 に記載の化合物。

【1 0 8 3】

実施形態 D 6 7 . R^1 が、

【1 0 8 4】

【化 3 6 9】



であり、式中、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

z_6 が、0 ~ 3 の整数であり、

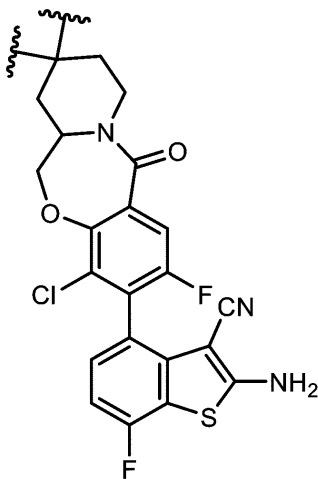
z_7 が、0 ~ 5 の整数である、実施形態 D 6 4 ~ D 6 6 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 0 8 5】

実施形態 D 6 8 . R^1 が、

【1086】

【化370】



10

である、実施形態D67に記載の化合物。

【1087】

実施形態D69. 薬学的に許容される賦形剤と、実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、薬学的組成物。

20

【1088】

実施形態D70. がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【1089】

実施形態D71. がんが、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、骨髓異形成症候群、又は急性骨髓性白血病である、実施形態D70に記載の方法。

【1090】

実施形態D72. K-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

30

【1091】

実施形態D73. H-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【1092】

実施形態D74. N-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

40

【1093】

実施形態D75. 細胞におけるK-Rasタンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1094】

実施形態D76. 当該活性の当該調節することが、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP若しくはGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータン

50

パク質活性化、グアニン交換因子（G E F）結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K - R a s 細胞内局在、K - R a s 翻訳後プロセッシング、又はK - R a s 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 D 7 5 に記載の方法。

【1095】

実施形態 D 7 7 . 当該調節することが、当該K - R a s タンパク質の活性を増加させることである、実施形態 D 7 5 又は D 7 6 に記載の方法。

【1096】

実施形態 D 7 8 . 当該調節することが、当該K - R a s タンパク質の活性を低減することである、実施形態 D 7 5 又は D 7 6 に記載の方法。

【1097】

実施形態 D 7 9 . 当該K - R a s タンパク質が、ヒトK - R a s タンパク質である、実施形態 D 7 5 ~ D 7 8 のうちの1つに記載の方法。

【1098】

実施形態 D 8 0 . 当該ヒトK - R a s タンパク質が、G 1 2 D 変異を含有する、実施形態 7 9 に記載の方法。

【1099】

実施形態 D 8 1 . 細胞におけるH - R a s タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 D 1 ~ D 6 8 のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1100】

実施形態 D 8 2 . 当該活性の当該調節することが、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的G D P 若しくはG T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（G E F）結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H - R a s 細胞内局在、H - R a s 翻訳後プロセッシング、又はH - R a s 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 D 8 1 に記載の方法。

【1101】

実施形態 D 8 3 . 当該調節することが、当該H - R a s タンパク質の活性を増加させることである、実施形態 D 8 1 又は D 8 2 に記載の方法。

【1102】

実施形態 D 8 4 . 当該調節することが、当該H - R a s タンパク質の活性を低減することである、実施形態 D 8 1 又は D 8 2 に記載の方法。

【1103】

実施形態 D 8 5 . 当該H - R a s タンパク質が、ヒトH - R a s タンパク質である、実施形態 D 8 1 ~ D 8 4 のうちの1つに記載の方法。

【1104】

実施形態 D 8 6 . 当該ヒトH - R a s タンパク質が、G 1 2 D 変異を含有する、実施形態 D 8 5 に記載の方法。

【1105】

実施形態 D 8 7 . 細胞におけるN - R a s タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 D 1 ~ D 6 8 のうちの1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1106】

実施形態 D 8 8 . 当該活性の当該調節することが、G T P a s e 活性、ヌクレオチド交換、差次的G D P 若しくはG T P 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（G E F）結合、G E F 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N - R a s 細胞内局在、N - R a s 翻訳後プロセッシング、又はN - R a s 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 D 8 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【1107】

実施形態D89. 当該調節することが、当該N-Rasタンパク質の活性を増加させることである、実施形態D87又はD88に記載の方法。

【1108】

実施形態D90. 当該調節することが、当該N-Rasタンパク質の活性を低減することである、実施形態D87又はD88に記載の方法。

【1109】

実施形態D91. 当該N-Rasタンパク質が、ヒトK-Rasタンパク質である、実施形態D87～D90のうちの1つに記載の方法。

【1110】

実施形態D92. 当該ヒトN-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態D91に記載の方法。

【1111】

実施形態D93. 実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したK-Rasタンパク質であって、当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、K-Rasタンパク質。

【1112】

実施形態D94. 当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態D93に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【1113】

実施形態D95. 当該化合物が、当該K-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態D93に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【1114】

実施形態D96. 当該共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras細胞内局在、K-Ras翻訳後プロセッシング、及びK-Ras翻訳後修飾から選択される、実施形態D93～D95のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【1115】

実施形態D97. 当該K-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態D93～D96のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【1116】

実施形態D98. 当該化合物が、アスパラギン酸残基12に共有結合している、実施形態D97に記載の共有結合的に修飾されたK-Rasタンパク質。

【1117】

実施形態D99. 実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したH-Rasタンパク質であって、当該化合物が、当該H-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、H-Rasタンパク質。

【1118】

実施形態D100. 当該化合物が、当該H-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態D99に記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

【1119】

実施形態D101. 当該化合物が、当該H-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態D99に記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

10

20

30

40

50

【1120】

実施形態D102. 共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras細胞内局在、H-Ras翻訳後プロセッシング、及びH-Ras翻訳後修飾から選択される、実施形態D99～D101のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

【1121】

実施形態D103. 当該H-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態D99～D102のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

10

【1122】

実施形態D104. 当該化合物が、アスパラギン酸残基12に共有結合している、実施形態D103に記載の共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質。

【1123】

実施形態D105. 実施形態D1～D68のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-Rasタンパク質であって、当該化合物が、当該N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、N-Rasタンパク質。

【1124】

実施形態D106. 当該化合物が、当該N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態D105に記載の共有結合的に修飾されたN-Rasタンパク質。

20

【1125】

実施形態D107. 当該化合物が、当該N-Rasタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態D105に記載の共有結合的に修飾されたN-Rasタンパク質。

【1126】

実施形態D108. 当該共有結合的に修飾されたH-Rasタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子(GEF)結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras細胞内局在、N-Ras翻訳後プロセッシング、及びN-Ras翻訳後修飾から選択される、実施形態D105～D107のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたN-Rasタンパク質。

30

【1127】

実施形態D109. 当該H-Rasタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態D105～D108のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたN-Rasタンパク質。

【1128】

実施形態D110. 当該化合物が、アスパラギン酸残基12に共有結合している、実施形態D109に記載の共有結合的に修飾されたN-Rasタンパク質。

40

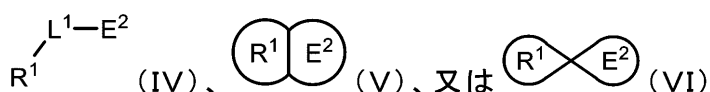
【1129】

VII. 追加の実施形態

実施形態1. 化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、式：

【1130】

【化371】



を有し、式中、

R^1 が、スイッチⅠⅠ結合ポケット結合部分であり、

L^1 が、結合又は二価リンカーであり、

E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基又はスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【1131】

実施形態2. E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態1に記載の化合物。

【1132】

実施形態3. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、天然のスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である、実施形態2に記載の化合物。

【1133】

実施形態4. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基である、実施形態2に記載の化合物。

【1134】

実施形態5. 変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G12D)、H-Ras (G12D)、又はN-Ras (G12D)のアスパラギン酸残基12である、実施形態4に記載の化合物。

【1135】

実施形態6. 変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質アスパラギン酸残基が、K-Ras (G13D)、H-Ras (G13D)、又はN-Ras (G13D)のアスパラギン酸残基13である、実施形態4に記載の化合物。

【1136】

実施形態7. E^2 が、スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性部分である、実施形態1に記載の化合物。

【1137】

実施形態8. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基が、天然のスイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である、実施形態7に記載の化合物。

【1138】

実施形態9. スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基が、変異体スイッチⅠⅠ GTPaseタンパク質グルタミン酸残基である、実施形態7に記載の化合物。

【1139】

実施形態10. E^2 が、 β -ラクトンを含む、実施形態1～9のうちの1つに記載の化合物。

【1140】

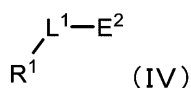
実施形態11. E^2 が、 β -ラクタムを含む、実施形態1～9のうちの1つに記載の化合物。

【1141】

実施形態12. 式：

【1142】

【化372】



を有する、実施形態1～11のうちの1つに記載の化合物。

【1143】

実施形態13. 式：

10

20

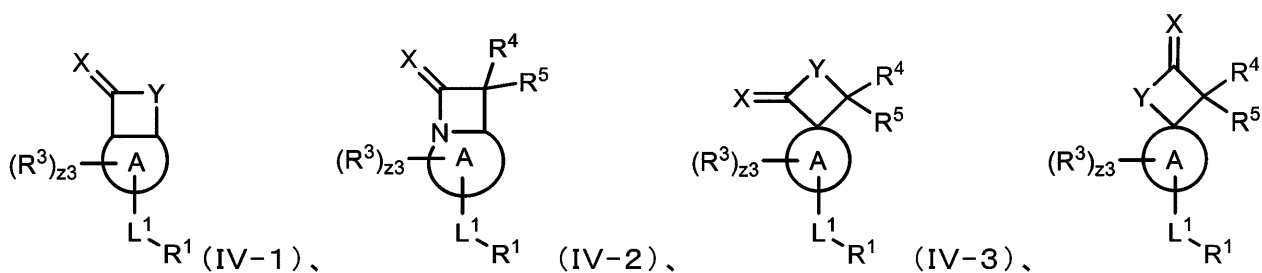
30

40

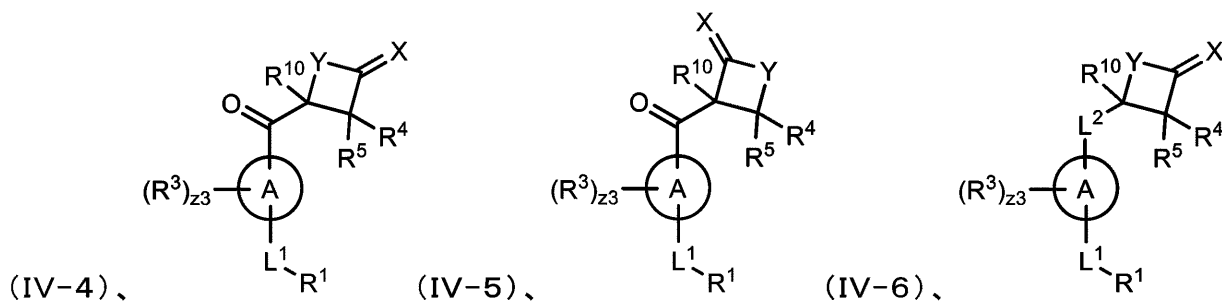
50

【 1 1 4 4 】

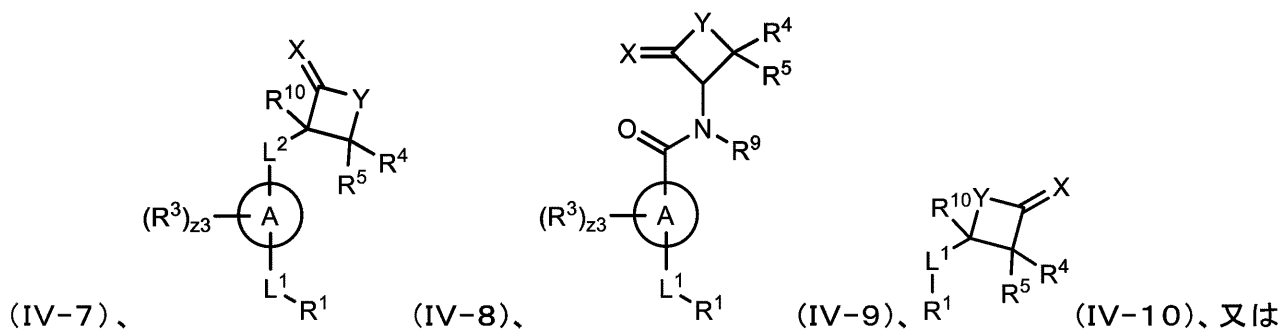
【 化 3 7 3 】



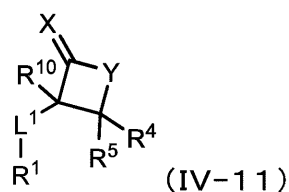
10



20



30



を有し、式中、

環 A が、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、

L² が、非置換 C₁～C₄ アルキレンであり、

X が、O 又は S であり、

Y が、O、S、又は NR² であり、

R² が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

50

R^3 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、2つの R^3 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

10

z が、0～10の整数であり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

30

R^9 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^{10} が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-$

50

SH、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 12 に記載の化合物。

【1145】

実施形態 14. 環 A が、5～6 員ヘテロシクロアルキルである、実施形態 13 に記載の化合物。 10

【1146】

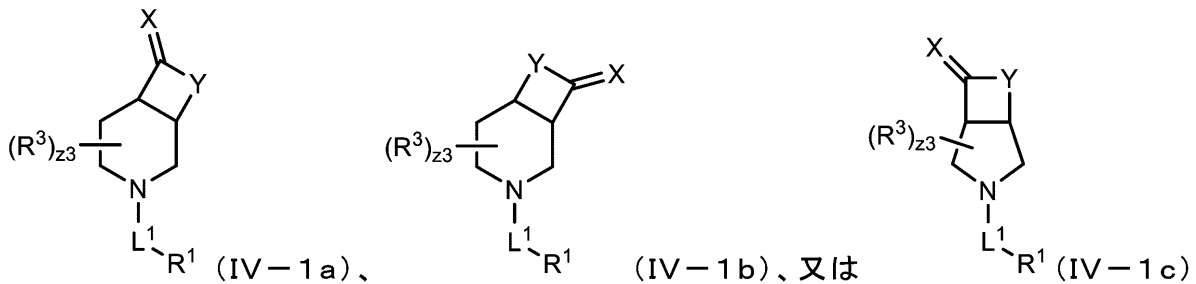
実施形態 15. 環 A が、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルである、実施形態 13 に記載の化合物。

【1147】

実施形態 16. 式：

【1148】

【化 374】



20

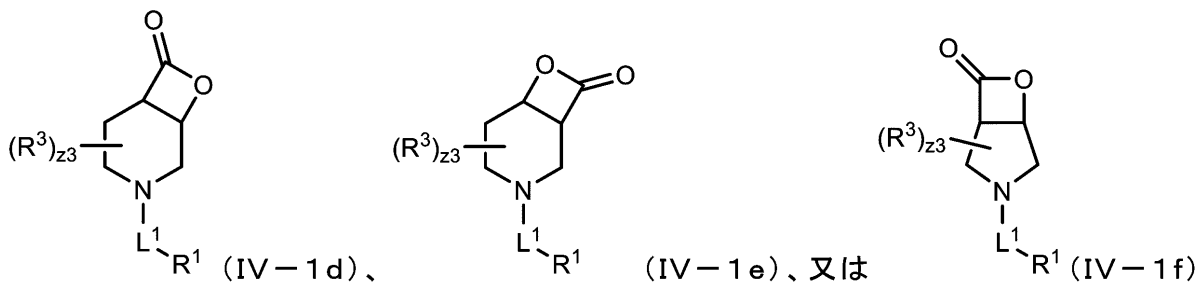
を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

【1149】

実施形態 17. 式：

【1150】

【化 375】



40

を有する、実施形態 16 に記載の化合物。

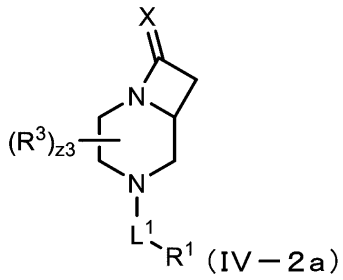
【1151】

実施形態 18. 式：

【1152】

50

【化 3 7 6】



を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

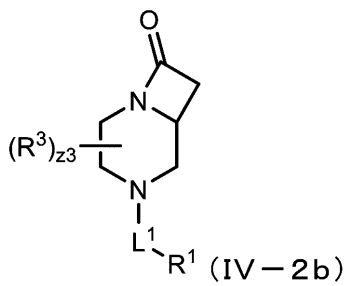
10

【1 1 5 3】

実施形態 19 . 式 :

【1 1 5 4】

【化 3 7 7】



20

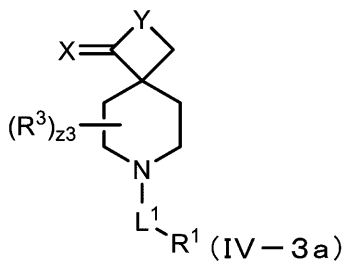
を有する、実施形態 18 に記載の化合物。

【1 1 5 5】

実施形態 20 . 式 :

【1 1 5 6】

【化 3 7 8】



30

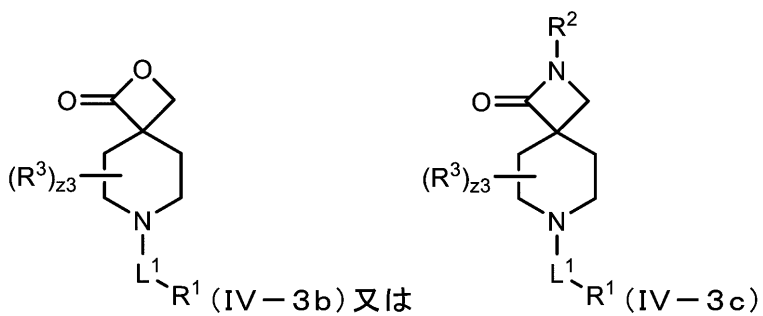
を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

【1 1 5 7】

実施形態 21 . 式 :

【1 1 5 8】

【化 3 7 9】



50

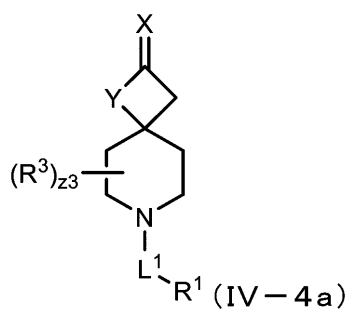
を有する、実施形態 20 に記載の化合物。

【1159】

実施形態 22 . 式：

【1160】

【化380】



10

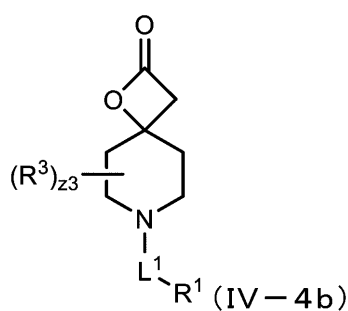
を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

【1161】

実施形態 23 . 式：

【1162】

【化381】



20

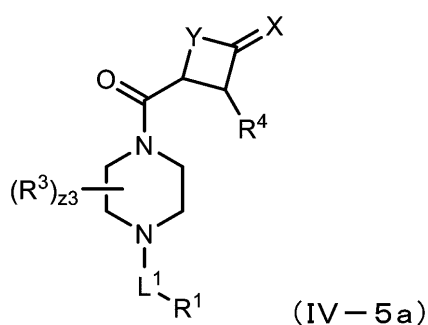
を有する、実施形態 22 に記載の化合物。

【1163】

実施形態 24 . 式：

【1164】

【化382】



40

を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

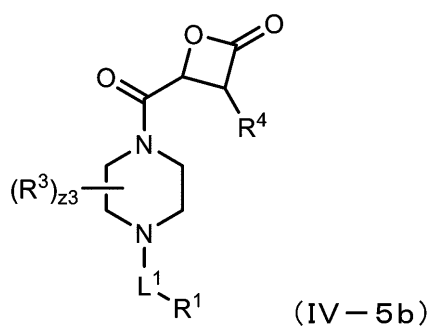
【1165】

実施形態 25 . 式：

【1166】

50

【化 3 8 3】



10

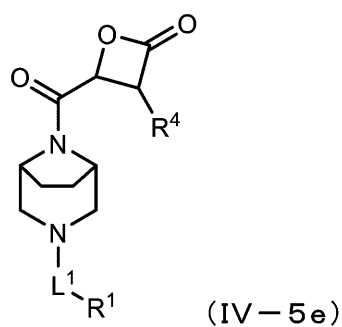
を有する、実施形態 2 4 に記載の化合物。

【1 1 6 7】

実施形態 2 6 . 式：

【1 1 6 8】

【化 3 8 4】



20

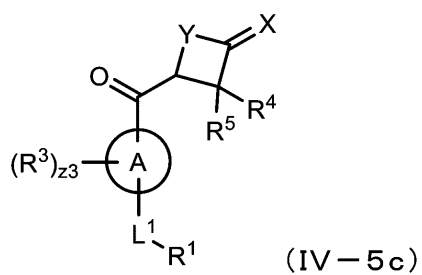
を有する、実施形態 2 4 又は 2 5 に記載の化合物。

【1 1 6 9】

実施形態 2 7 . 式：

【1 1 7 0】

【化 3 8 5】



30

を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

【1 1 7 1】

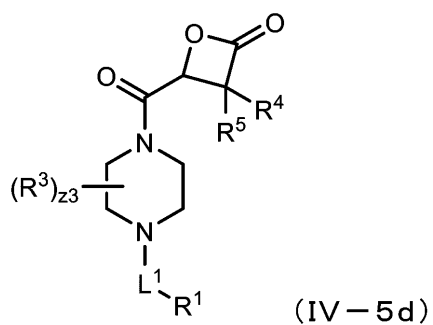
実施形態 2 8 . 式：

【1 1 7 2】

40

50

【化 3 8 6】



10

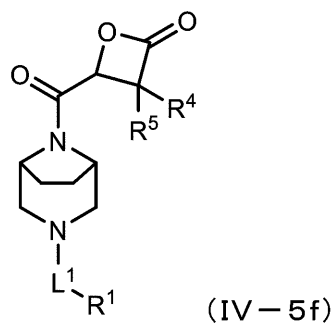
を有する、実施形態 27 に記載の化合物。

【1 1 7 3】

実施形態 29 . 式：

【1 1 7 4】

【化 3 8 7】



20

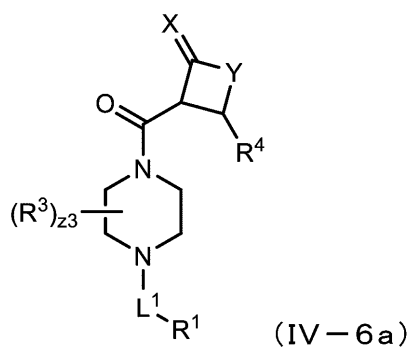
を有する、実施形態 27 又は 28 に記載の化合物。

【1 1 7 5】

実施形態 30 . 式：

【1 1 7 6】

【化 3 8 8】



40

を有する、実施形態 13 に記載の化合物。

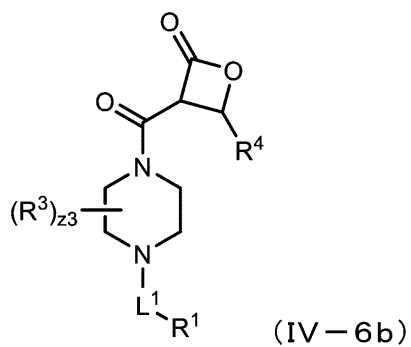
【1 1 7 7】

実施形態 31 . 式：

【1 1 7 8】

50

【化 3 8 9】



10

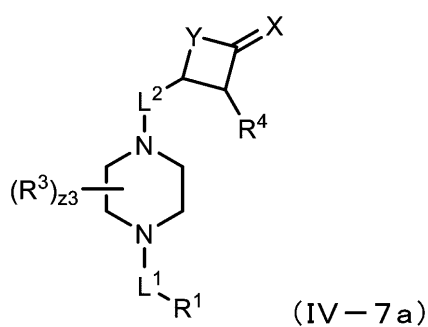
を有する、実施形態 3 0 に記載の化合物。

【1 1 7 9】

実施形態 3 2 . 式：

【1 1 8 0】

【化 3 9 0】



20

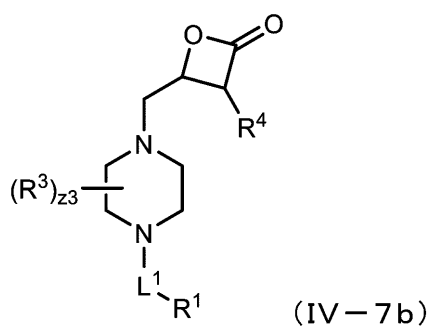
を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

【1 1 8 1】

実施形態 3 3 . 式：

【1 1 8 2】

【化 3 9 1】



40

を有する、実施形態 3 2 に記載の化合物。

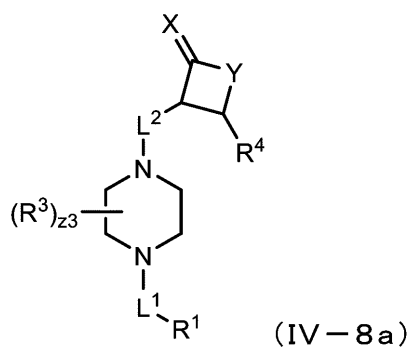
【1 1 8 3】

実施形態 3 4 . 式：

【1 1 8 4】

50

【化 3 9 2】



10

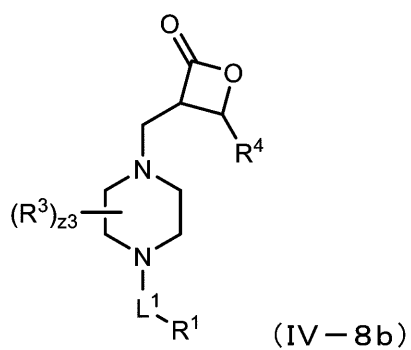
を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

【1 1 8 5】

実施形態 3 5 . 式：

【1 1 8 6】

【化 3 9 3】



20

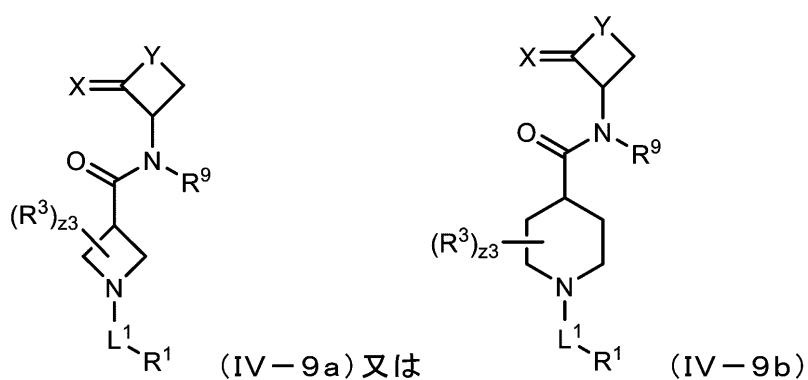
を有する、実施形態 3 4 に記載の化合物。

【1 1 8 7】

実施形態 3 6 . 式：

【1 1 8 8】

【化 3 9 4】



40

を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

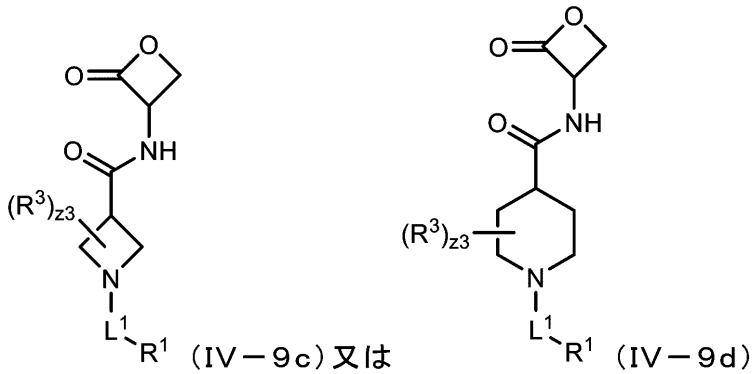
【1 1 8 9】

実施形態 3 7 . 式：

【1 1 9 0】

50

【化 3 9 5】



10

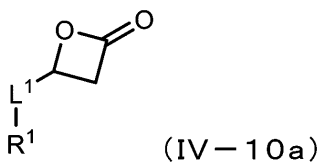
を有する、実施形態 3 6 に記載の化合物。

【1 1 9 1】

実施形態 3 8 . 式 :

【1 1 9 2】

【化 3 9 6】



20

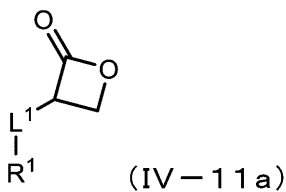
を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

【1 1 9 3】

実施形態 3 9 . 式 :

【1 1 9 4】

【化 3 9 7】



30

を有する、実施形態 1 3 に記載の化合物。

【1 1 9 5】

実施形態 4 0 . R^3 が、独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 1 3 ~ 2 5、2 7、2 8、及び 3 0 ~ 3 7 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 1 9 6】

実施形態 4 1 . R^3 が、独立して、非置換メチルである、実施形態 1 3 ~ 2 5、2 7、2 8、及び 3 0 ~ 3 7 のうちの 1 つに記載の化合物。

40

【1 1 9 7】

実施形態 4 2 . 2 つの R^3 置換体が、連結して、置換若しくは非置換シクロアルキル、又は置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 1 3 ~ 2 5、2 7、2 8、及び 3 0 ~ 3 7 のうちの 1 つに記載の化合物。

【1 1 9 8】

実施形態 4 3 .

L^1 が、 $L^{101} - L^{102} - L^{103} -$ であり、

L^{101} が、 E^2 に直接接続され、

L^{101} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{101}-$ 、 $-C(O)NR^{101}-$ 、 $-NR^{101}C(O)-$ 、 $-NR^{101}C($

50

O) O-、-OC(O)NR¹⁰¹-、-NR¹⁰¹C(O)NR¹⁰¹-、-NR¹⁰¹C(NH)NR¹⁰¹-、-S(O)₂-、-NR¹⁰¹S(O)₂-、-S(O)₂NR¹⁰¹-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

L¹⁰²が、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR¹⁰²-、-C(O)NR¹⁰²-、-NR¹⁰²C(O)-、-NR¹⁰²C(O)O-、-OC(O)NR¹⁰²-、-NR¹⁰²C(O)NR¹⁰²-、-NR¹⁰²C(NH)NR¹⁰²-、-S(O)₂-、-NR¹⁰²S(O)₂-、-S(O)₂NR¹⁰²-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

L¹⁰³が、結合、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-NR¹⁰³-、-C(O)NR¹⁰³-、-NR¹⁰³C(O)-、-NR¹⁰³C(O)O-、-OC(O)NR¹⁰³-、-NR¹⁰³C(O)NR¹⁰³-、-NR¹⁰³C(NH)NR¹⁰³-、-S(O)₂-、-NR¹⁰³S(O)₂-、-S(O)₂NR¹⁰³-、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

各R¹⁰¹、R¹⁰²、及びR¹⁰³が、独立して、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1199】

実施形態44．L¹が結合である、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1200】

実施形態45．L¹が-C(O)-である、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1201】

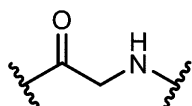
実施形態46．L¹が、置換2～6員ヘテロアルキレンである、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1202】

実施形態47．L¹が、

【1203】

【化398】



である、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1204】

実施形態48．L¹が、

10

20

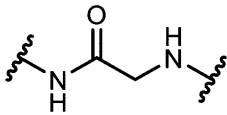
30

40

50

【1205】

【化399】



である、実施形態1～42のうちの1つに記載の化合物。

【1206】

実施形態49. R^1 が、 $-L^{20}-R^{20}$ であり、

L^{20} が、結合、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、
 $-NR^{200}-$ 、 $-C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)-$ 、 $-NR^{200}C(O)$
 $O-$ 、 $-OC(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C(O)NR^{200}-$ 、 $-NR^{200}C$
 $(NH)NR^{200}-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{200}S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{200}-$ 、置換若しくは非置換アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、置換若しくは非置換シクロアルキレン、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換若しくは非置換アリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^{200} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、
 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、
 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-$
 NO_2 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、
 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)$
 H 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、
 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、
 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換
 若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{20} が、水素、ハロゲン、 $-CX^{20}_3$ 、 $-CHX^{20}_2$ 、 $-CH_2X^{20}$ 、 $-OCX^{20}_3$ 、
 $-OCH_2X^{20}$ 、 $-OCHX^{20}_2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n20}R^{20D}$ 、 $-SO_{v20}$
 $NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-ONR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NH$
 $C(O)NR^{20C}NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-NHC(O)NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-N(O)_m$
 20 、 $-NR^{20A}R^{20B}$ 、 $-C(O)R^{20C}$ 、 $-C(O)OR^{20C}$ 、 $-C(O)N$
 $R^{20A}R^{20B}$ 、 $-OR^{20D}$ 、 $-SR^{20D}$ 、 $-NR^{20A}SO_2R^{20D}$ 、 $-NR^{20A}$
 $AC(O)R^{20C}$ 、 $-NR^{20A}C(O)OR^{20C}$ 、 $-NR^{20A}OR^{20C}$ 、 $-SF_5$ 、
 $-N_3$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^{20A} 、 R^{20B} 、 R^{20C} 、及び R^{20D} が、独立して、水素、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、
 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、
 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、
 $-CONH_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、
 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、
 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、
 同じ窒素原子に結合した R^{20A} 及び R^{20B} 置換体が、任意に連結して、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換ヘテロアリールを形成し得、

X^{20} が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ であり、

n_{20} が、0～4の整数であり、

m_{20} 及び v_{20} が、独立して、1又は2である、実施形態1～48のうちの1つに記載

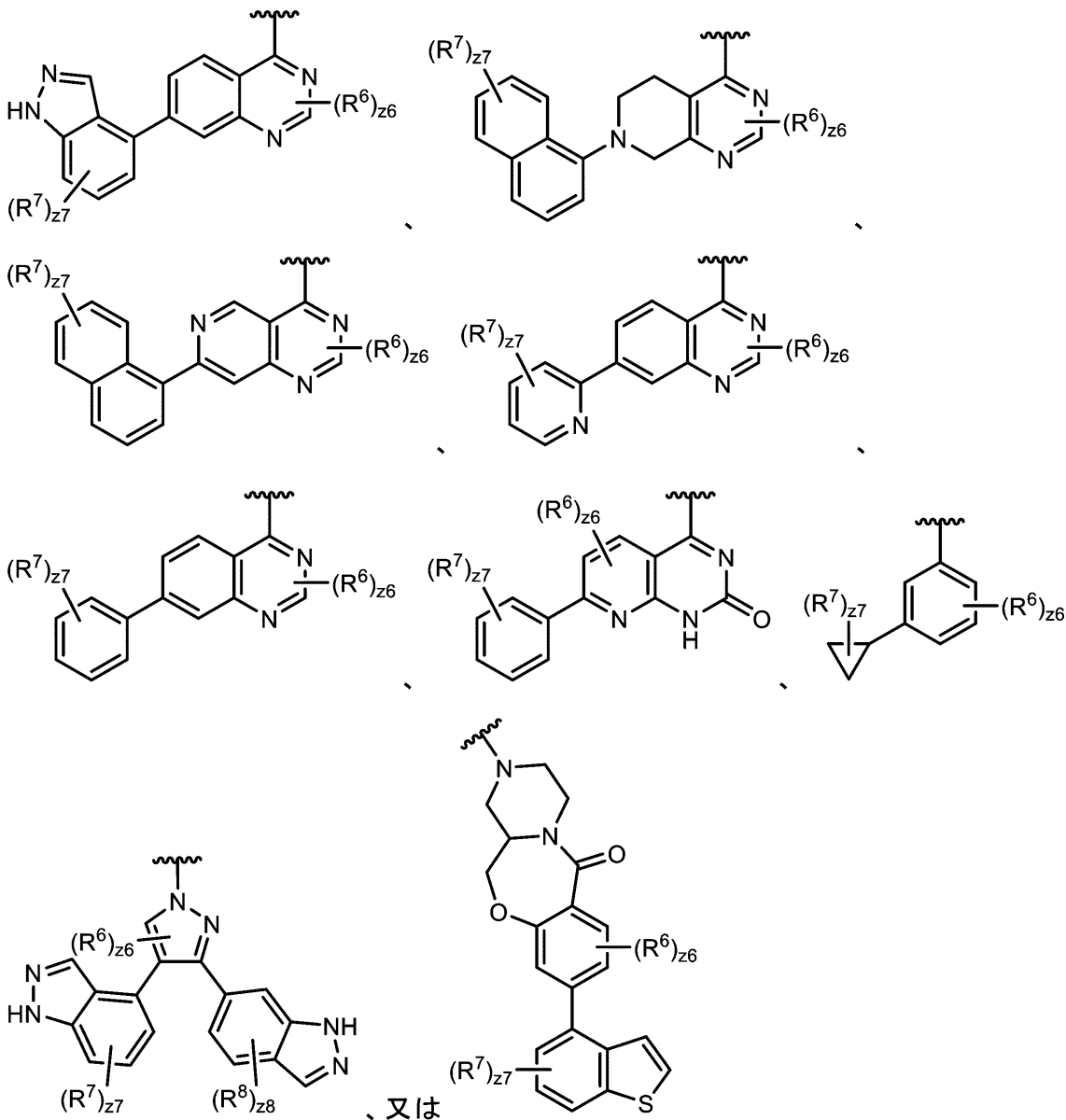
載の化合物。

【1207】

実施形態50. R^1 が、

【1208】

【化400】



10

20

30

であり、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^7 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$

50

、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

10

R^8 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{I}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHI}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCBr}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCI}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{I}$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCHBr}_2$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCHI}_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

z_6 が、0～7の整数であり、

z_7 が、0～7の整数であり、

z_8 が、0～5の整数である、実施形態1～48のうちの1つに記載の化合物。

【1209】

実施形態51. R^6 が、独立して、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、置換2～6員ヘテロアルキル、又は置換5～6員ヘテロアリールである、実施形態50に記載の化合物。

【1210】

実施形態52. R^6 が、独立して、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、又は非置換メチルである、実施形態50に記載の化合物。

30

【1211】

実施形態53. R^6 が、独立して、置換ヘテロシクロアルキル又は置換若しくは非置換縮合ヘテロシクロアルキルで置換された2～6員ヘテロアルキルである、実施形態50に記載の化合物。

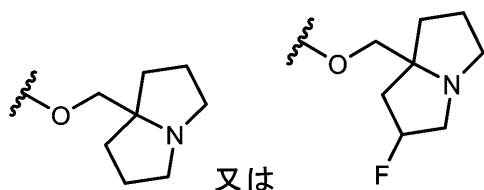
【1212】

実施形態54. R^6 が、独立して、

【1213】

【化401】

40



である、実施形態50に記載の化合物。

【1214】

実施形態55. R^6 が、独立して、置換ピリジルである、実施形態50に記載の化合物。

【1215】

50

実施形態 56. z_6 が、1、2、又は3である、実施形態 50～55 のうちの1つに記載の化合物。

【1216】

実施形態 57. R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキル、又は非置換 $C_2 \sim C_4$ アルキニルである、実施形態 50～56 のうちの1つに記載の化合物。

【1217】

実施形態 58. R^7 が、独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、非置換メチル、又は非置換エチニルである、実施形態 50～56 のうちの1つに記載の化合物。

【1218】

実施形態 59. z_7 が、1、2、又は3である、実施形態 50～58 のうちの1つに記載の化合物。

【1219】

実施形態 60. R^8 が、独立して、ハロゲン又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、実施形態 50～59 のうちの1つに記載の化合物。

【1220】

実施形態 61. R^8 が、独立して、 $-Cl$ 又は非置換メチルである、実施形態 50～59 のうちの1つに記載の化合物。

【1221】

実施形態 62. z_8 が、1である、実施形態 50～61 のうちの1つに記載の化合物。

【1222】

実施形態 63. R^1 が、

【1223】

10

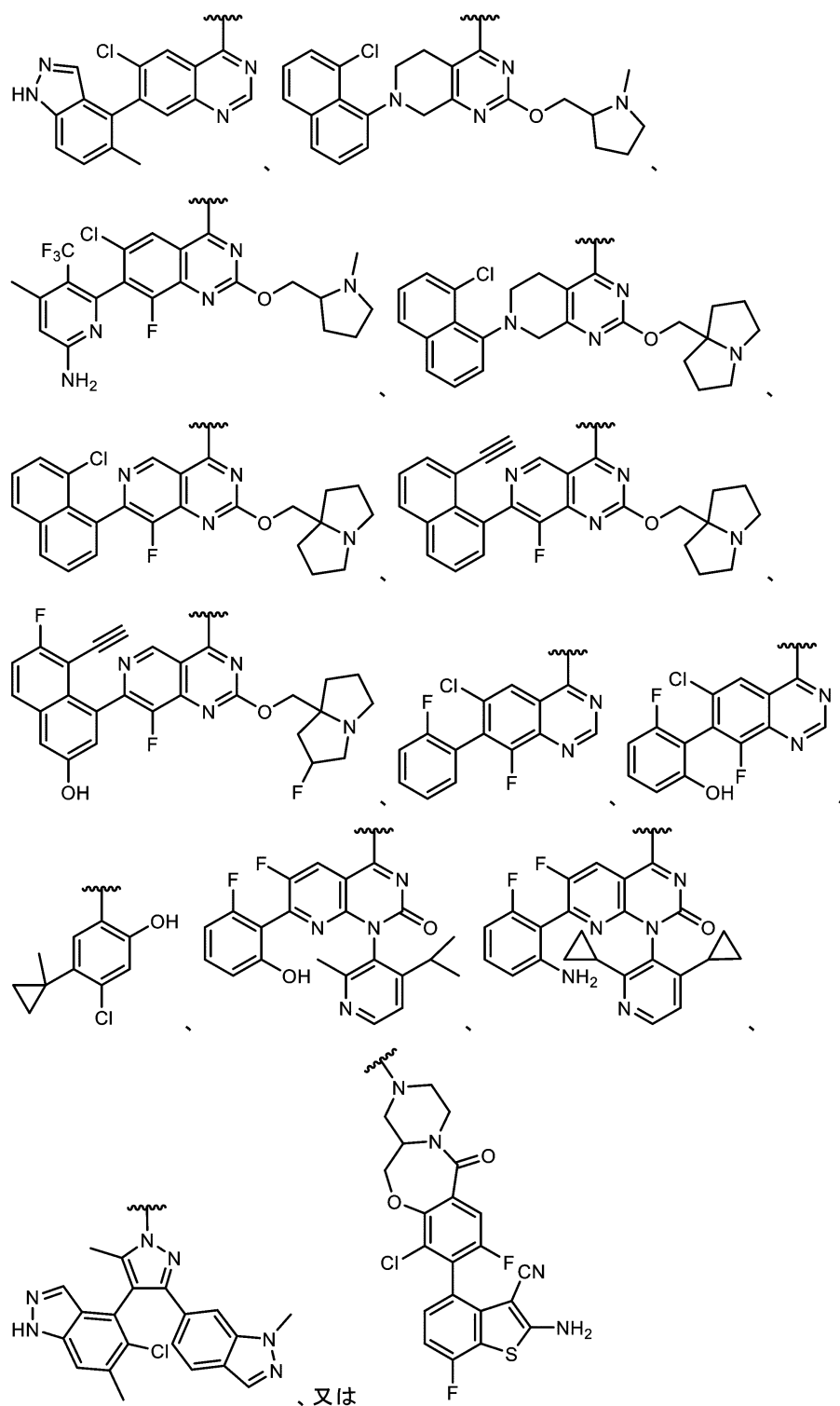
20

30

40

50

【化 4 0 2】



10

20

30

40

である、実施形態 1 ~ 48 のうちの 1 つに記載の化合物。

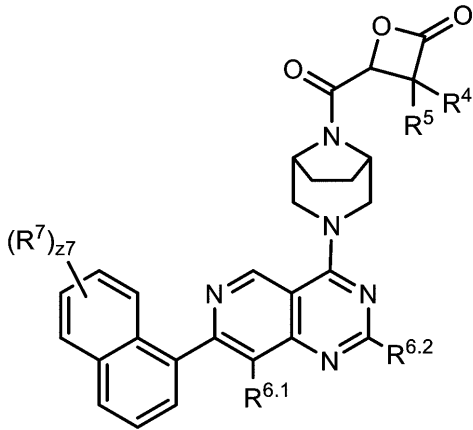
【1 2 2 4】

実施形態 64 . 式 :

【1 2 2 5】

50

【化 4 0 3】



10

を有し、式中、

R^4 及び R^5 が、独立して、水素又は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

$R^{6.1}$ が、ハロゲンであり、

$R^{6.2}$ が、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、 $C_1 \sim C_4$ アルキルが、ハロゲン又は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換された 5 ～ 8 員ヘテロシクロアルキルで置換されており、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、又は非置換 C_2 アルキニルであり、

20

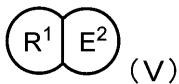
z_7 が、1、2、又は3である、実施形態 50 に記載の化合物。

【1 2 2 6】

実施形態 65 . 式：

【1 2 2 7】

【化 4 0 4】



を有する、実施形態 1 ～ 11 のうちの 1 つに記載の化合物。

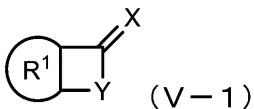
【1 2 2 8】

30

実施形態 66 . 式：

【1 2 2 9】

【化 4 0 5】



を有し、式中、

X が、 O 又は S であり、

Y が、 O 、 S 、又は NR^2 であり、

40

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールで

50

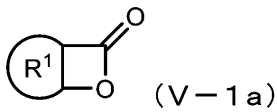
ある、実施形態 65 に記載の化合物。

【1230】

実施形態 67 . 式：

【1231】

【化 406】



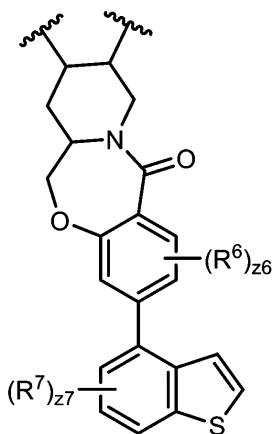
を有する、実施形態 66 に記載の化合物。

【1232】

実施形態 68 . R^1 が、

【1233】

【化 407】



であり、式中、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

$z6$ が、0～3の整数であり、

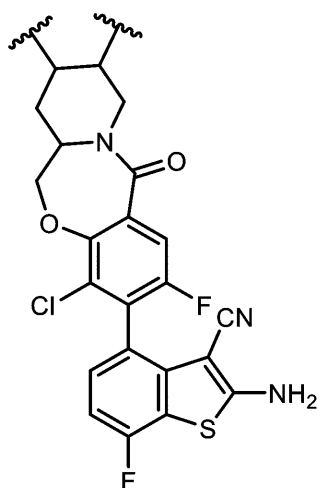
z 7 が、0～5の整数である、実施形態65～67のうちの1つに記載の化合物。

【1234】

実施形態69. R¹ が、

【1235】

【化408】



10

である、実施形態68に記載の化合物。

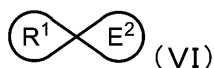
20

【1236】

実施形態70. 式：

【1237】

【化409】



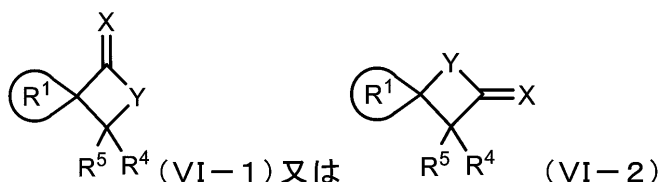
を有する、実施形態1～11のうちの1つに記載の化合物。

【1238】

実施形態71. 式：

【1239】

【化410】



30

を有し、式中、

Xが、O又はSであり、

40

Yが、O、S、又はNR²であり、

R²が、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-OSO₃H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCF₃、-OCI₃、-OCH₂Cl、-OCH₂Br、-OCH₂F、-OCH₂I、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHF₂、-OCHI₂、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシ

50

クロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

10

R^5 が、水素、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである、実施形態 70 に記載の化合物。

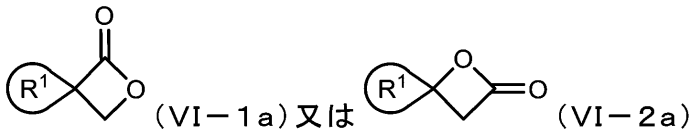
20

【1240】

実施形態 72. 式：

【1241】

【化 4 1 1】



30

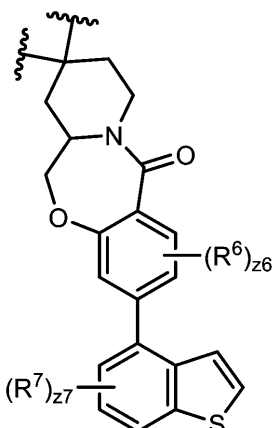
を有する、実施形態 71 に記載の化合物。

【1242】

実施形態 73. R^1 が、

【1243】

【化 4 1 2】



40

50

であり、式中、

R^6 が、独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

10

R^7 が、独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCHI_2$ 、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換ヘテロアルキル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

z_6 が、0～3の整数であり、

z_7 が、0～5の整数である、実施形態70～72のうちの1つに記載の化合物。

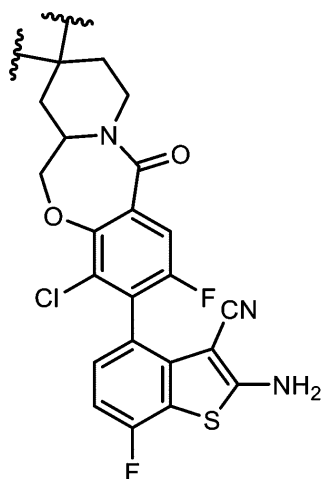
【1244】

実施形態74. R^1 が、

【1245】

【化413】

30



40

である、実施形態73に記載の化合物。

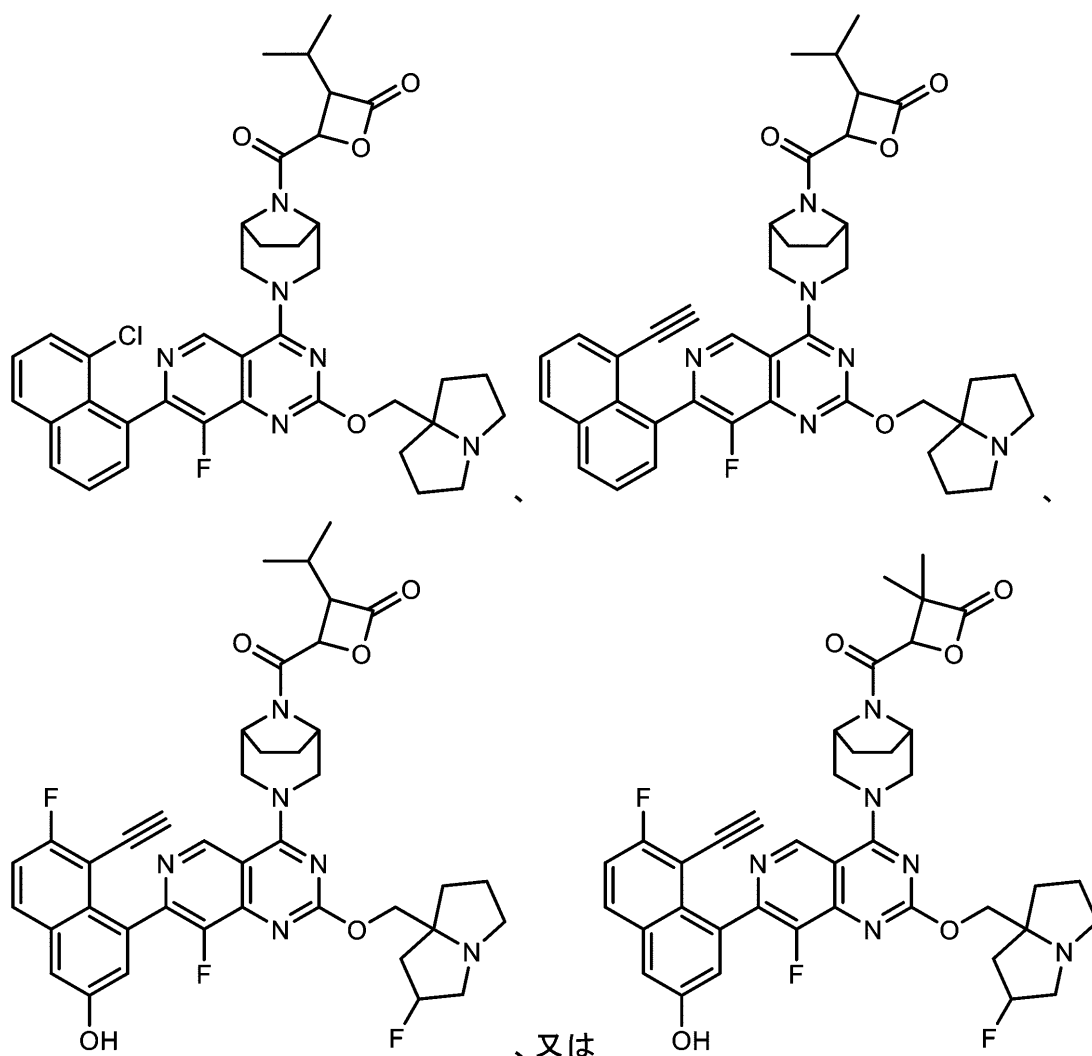
【1246】

実施形態75. 式：

【1247】

50

【化 4 1 4】



を有する、実施形態 1 ～ 10、及び 12 ～ 15 のうちの 1 つに記載の化合物。

【 1 2 4 8 】

実施形態 76. 薬学的に許容される賦形剤と、実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、薬学的組成物。

【 1 2 4 9 】

実施形態 77. がんの治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1 ~ 75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【 1 2 5 0 】

実施形態 78. がんが、直腸がん、結腸直腸腺がん、結腸直腸がん、非小細胞肺がん、扁平上皮細胞肺がん、骨髄異形成症候群、又は急性骨髄性白血病である、実施形態 77 に記載の方法。

【 1 2 5 1 】

実施形態 79. K-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【 1 2 5 2 】

実施形態 80. H-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【 1 2 5 3 】

実施形態 81. N-Ras (G12D) 関連疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【1254】

実施形態 82. 細胞における K-Ras タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1255】

実施形態 83. 当該活性の当該調節することが、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 若しくは GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras 細胞内局在、K-Ras 翻訳後プロセッシング、又は K-Ras 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 82 に記載の方法。

【1256】

実施形態 84. 当該調節することが、当該 K-Ras タンパク質の活性を増加させることである、実施形態 82 又は 83 に記載の方法。

【1257】

実施形態 85. 当該調節することが、当該 K-Ras タンパク質の活性を低減することである、実施形態 82 又は 83 に記載の方法。

【1258】

実施形態 86. 当該 K-Ras タンパク質が、ヒト K-Ras タンパク質である、実施形態 82～85 のうちの 1 つに記載の方法。

【1259】

実施形態 87. 当該ヒト K-Ras タンパク質が、G12D 変異を含有する、実施形態 86 に記載の方法。

【1260】

実施形態 88. 細胞における H-Ras タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1261】

実施形態 89. 当該活性の当該調節することが、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 若しくは GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-Ras 細胞内局在、H-Ras 翻訳後プロセッシング、又は H-Ras 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 88 に記載の方法。

【1262】

実施形態 90. 当該調節することが、当該 H-Ras タンパク質の活性を増加させることである、実施形態 88 又は 89 に記載の方法。

【1263】

実施形態 91. 当該調節することが、当該 H-Ras タンパク質の活性を低減することである、実施形態 88 又は 89 に記載の方法。

【1264】

実施形態 92. 当該 H-Ras タンパク質が、ヒト H-Ras タンパク質である、実施形態 88 又は 89 に記載の方法。

【1265】

実施形態 93. 当該ヒト H-Ras タンパク質が、G12D 変異を含有する、実施形態 92 に記載の方法。

【1266】

10

20

30

40

50

実施形態 94. 細胞における N-Ras タンパク質の活性のレベルを調節する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【1267】

実施形態 95. 当該活性の当該調節することが、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 若しくは GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-Ras 細胞内局在、N-Ras 翻訳後プロセッシング、又は N-Ras 翻訳後修飾を調節することを含む、実施形態 94 に記載の方法。

10

【1268】

実施形態 96. 当該調節することが、当該 N-Ras タンパク質の活性を増加させることである、実施形態 94 又は 95 に記載の方法。

【1269】

実施形態 97. 当該調節することが、当該 N-Ras タンパク質の活性を低減することである、実施形態 94 又は 95 に記載の方法。

【1270】

実施形態 98. 当該 N-Ras タンパク質が、ヒト K-Ras タンパク質である、実施形態 94～97 のうちの 1 つに記載の方法。

【1271】

実施形態 99. 当該ヒト N-Ras タンパク質が、G12D 変異を含有する、実施形態 98 に記載の方法。

20

【1272】

実施形態 100. 実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合した K-Ras タンパク質であって、当該化合物が、当該 K-Ras タンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、K-Ras タンパク質。

【1273】

実施形態 101. 当該化合物が、当該 K-Ras タンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態 100 に記載の共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質。

30

【1274】

実施形態 102. 当該化合物が、当該 K-Ras タンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態 100 に記載の共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質。

【1275】

実施形態 103. 当該共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase 活性、ヌクレオチド交換、差次的 GDP 又は GTP 結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子 (GEF) 結合、GEF 促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、K-Ras 細胞内局在、K-Ras 翻訳後プロセッシング、及び K-Ras 翻訳後修飾から選択される、実施形態 100～102 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質。

40

【1276】

実施形態 104. 当該 K-Ras タンパク質が、G12D 変異を含有する、実施形態 100～103 のうちの 1 つに記載の共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質。

【1277】

実施形態 105. 当該化合物が、アスパラギン酸残基 12 に共有結合している、実施形態 104 に記載の共有結合的に修飾された K-Ras タンパク質。

【1278】

実施形態 106. 実施形態 1～75 のうちの 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容

50

される塩に共有結合したH-R a sタンパク質であって、当該化合物が、当該H-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、H-R a sタンパク質。

【1279】

実施形態107．当該化合物が、当該H-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態106に記載の共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質。

【1280】

実施形態108．当該化合物が、当該H-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態106に記載の共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質。

【1281】

実施形態109．共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（GEF）結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、H-R a s細胞内局在、H-R a s翻訳後プロセッシング、及びH-R a s翻訳後修飾から選択される、実施形態106～108のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質。

【1282】

実施形態110．当該H-R a sタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態106～109のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質。

【1283】

実施形態111．当該化合物が、アスパラギン酸残基12に共有結合している、実施形態110に記載の共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質。

【1284】

実施形態112．実施形態1～75のうちの1つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩に共有結合したN-R a sタンパク質であって、当該化合物が、当該N-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に共有結合している、N-R a sタンパク質。

【1285】

実施形態113．当該化合物が、当該N-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に可逆的に共有結合している、実施形態112に記載の共有結合的に修飾されたN-R a sタンパク質。

【1286】

実施形態114．当該化合物が、当該N-R a sタンパク質のアスパラギン酸残基に不可逆的に共有結合している、実施形態112に記載の共有結合的に修飾されたN-R a sタンパク質。

【1287】

実施形態115．当該共有結合的に修飾されたH-R a sタンパク質が、対照と比べて調節された活性を有し、当該活性が、GTPase活性、ヌクレオチド交換、差次的GDP又はGTP結合、エフェクタータンパク質結合、エフェクタータンパク質活性化、グアニン交換因子（GEF）結合、GEF促進ヌクレオチド交換、リン酸放出、ヌクレオチド放出、ヌクレオチド結合、N-R a s細胞内局在、N-R a s翻訳後プロセッシング、及びN-R a s翻訳後修飾から選択される、実施形態112～114のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたN-R a sタンパク質。

【1288】

実施形態116．当該H-R a sタンパク質が、G12D変異を含有する、実施形態112～115のうちの1つに記載の共有結合的に修飾されたN-R a sタンパク質。

【1289】

実施形態117．当該化合物が、アスパラギン酸残基12に共有結合している、実施形態116に記載の共有結合的に修飾されたN-R a sタンパク質。

10

20

30

40

50

【1290】

本明細書に記載の実施例及び実施形態は例示目的のみのためであり、それを考慮した様々な修正又は変更が当業者に示唆され、本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれるべきであることが、理解される。本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【1291】

実施例1：獲得セリンの化学アシル化はRas (G12S)の発がん性シグナル伝達を抑制する

KRASがん原遺伝子における変異は、ヒトがんにおいて最も頻繁に観察された遺伝的病変であり、世界中で毎年100万人の死亡を占めると推定されている(1、2)。KRAS遺伝子は、GTP結合状態とGDP結合状態との間を循環することによって、細胞における成長促進シグナル伝達を制御する低分子GTPaseをコードする。KRAS上のホットスポット変異は、GTP加水分解を損ない(3~5)、シグナル伝達の延長及び増強をもたらす。発がん性K-Ras変異体の直接的な変異体選択的阻害は、理想的な治療機会を提示し、小分子(6、7、8~18)、環式ペプチド(19~21)、治療用高分子(22~27)、及び標的化タンパク質分解因子(28、29)などを含む様々なモダリティを有するものとして追求されてきた(30)。アロステリックスイッチIIポケット(Switch-II pocket、S-IIIP)の発見及びK-Ras (G12C)の共有結合リガンドの同定によって、K-Rasが創薬可能な標的であり、その阻害が顕著な臨床的利益を付与することが実証された。現在までに、1つのそのような阻害剤(ソトラシブ)は、米国食品医薬品局による承認を受けており、少なくとも5つの追加の薬物候補(アダグラシブ(31)、JNJ-74699157(32)、LY3499446(33)、GDC6036(34)、及びJDQ443(35)が、臨床調査中である。この成功にもかかわらず、K-Rasの他の非システインホットスポット変異体を標的とする共有結合薬物は、システイン以外の残基の求核性の低差に起因して、依然として開発中である。KRASにおけるGly-12コドン(GGT)は、がんにおいて観察された複数の塩基変化の部位である。TGTコドンを産生するための喫煙誘導性トランスポージョン変異(c.34G>T)は、創薬可能なG12Cがん遺伝子を生じる。第2位の非喫煙関連トランジション変異(c.35G>A)は、最も一般的なG12D対立遺伝子であるGATコドンを産生する。の第1位のc.34G>Aトランジションはセリンコドン(AGT)を産生する。とりわけ、本明細書で開示されるのは、全てのKRAS変異の4.4%を占めるホットスポット変異体であるK-Ras (G12S)に不可逆的に結合する小分子である。(36)。セリン残基を共有結合的に標的化するために、歪んだβ-ラクトン(例えば、サリノスポラミドA、オムラリドなど)を有し、触媒スレオニン(Thr1)と共有結合を形成することによって20Sプロテアソームを阻害する、天然産物のファミリーが鍵となった(37、38)。β-ラクトンを有するK-Rasリガンドは、Switch-IIポケット(S-IIIP)中のK-Ras (G12S)に結合し、より高く求核性のシステイン側鎖を標的とするためにアクリルアミドが使用されるのと非常に同じ方式で、変異体セリン残基を迅速にアシル化する強力な求電子剤であることが示されている。細胞内でK-Ras (G12S)に完全に係合し、その野生型対応物に影響を及ぼすことなく、その発がん性シグナル伝達を抑制する分子が同定されている。

【1292】

KRAS p. G12S変異は、何千人の患者腫瘍において観察されており(39)、結腸直腸腺がんの2.8%及び非小細胞肺がんの2.5%に発生する(40)。HRAS遺伝子上の同じ変異は、活性化変異であり(41)、コストロ症候群において一般的な変異であることが報告されている(42)。本発明者らは、コドン12におけるグリシンからセリンへの変化のみが、発がん性シグナル伝達が可能な変異体K-Rasタンパク質を作製するのに十分であるかどうかを求めた。K-Ras (G12S)による発がん性形質

10

20

30

40

50

転換を評価するために、本発明者らは、成長が外因性IL-3に依存するが、形質転換の際にIL-3非依存性成長を呈する不死化マウス細胞株であるBa/F3系を利用した。本発明者らは、細胞にエコトロピックレトロウイルスを感染させることによって野生型K-Ras又はK-Ras (G12S)を安定的に発現するBa/F3バリエーションを生成し、汎Ras及びRas (G12S)特異的抗体を使用するイムノブロットによってK-Rasの異所性発現を確認した(図1B)。本発明者らはまた、コンパレータとして、ヒトがんにおけるK-Rasの一般的なホットスポット変異体であるK-Ras (G12C)を発現するバリエーションを生成した。親株と比べて、K-Ras (G12S)及びK-Ras (G12C)を発現するBa/F3細胞は、上昇したホスホ-EKK及びホスホ-AKTレベルを有したが、野生型K-Rasを発現するものは有しなかった(図1B)。この観察と一致して、K-Ras (G12S)発現細胞及びK-Ras (G12C)発現細胞は、IL-3が培養培地から除去された後、匹敵する速度で増殖し続けた(図1C)。まとめると、これらの結果は、KRAS G12Sが、KRAS G12Cと同様の形質転換能を有する発がん性ドライバ変異であることを示唆している。

10

【1293】

次に、本発明者らは、G12S変異が、K-Rasホットスポット変異体に機能的活性化及び拡張された成長促進シグナル伝達を付与する一般的な生化学機序であるGTP加水分解の速度を妨げるかどうかを求めた(5)。本発明者らは、遊離リン酸形成を監視するプリンヌクレオシドホスホリラーゼ結合アッセイを使用して、K-Ras (G12S)による単一ターンオーバーGTP加水分解を測定した(図1A)。野生型K-Rasと比較して、K-Ras (G12S)は、減少した内因性GTP加水分解速度を示し、重要なことに、GTPase活性化タンパク質NF1媒介性加速に対して非感受性であった。

20

【1294】

GTPの残基内因性加水分解活性は、GDP結合状態が細胞K-Ras (G12S)の顕著な集団を構成し得、小分子リガンド、具体的には共有結合形成を通じてタンパク質に不可逆的に係合するものによって標的化可能であり得ることを示唆している。K-Ras (G12S)標的化化合物を設計するために、本発明者らは、K-Ras (G12C) (11、16、18、43)、並びに触媒スレオニン(Thr1)と共有結合を形成することによって20Sプロテアソームを阻害するβ-ラクトン含有天然産物のファミリー(例えば、サリノスポラミドA、オムラリドなど)に対して向けられた成功した薬物発見努力から教訓を引き出した(37、38)。S-IIPがK-Rasの特別な薬物結合ポケットであることが証明され、コドン12における変異体残基への直接アクセスを提供するので、本発明者らは、S-IIPを標的とすることを選択した。臨床候補MRTX849に見出されるテトラヒドロピリドピリミジン部分にβ-ラクトン求電子剤の対を結合させることによって、化合物1'及び2'(図2A)を合成し、全タンパク質質量分析を使用して、変異体セリン残基で組換えK-Ras (G12S)に共有結合的に係合するそれらの能力を評価した。化合物1'(10 μM)とK-Ras (G12S)・GDP(4 μM)との間との間での共有結合付加物形成が観察され、修飾の程度は、23℃で、1時間後に64%に達し、12時間後に100%に達した(図2B)。対照的に、化合物1'の位置異性体である化合物2'は、同一条件下で、共有結合付加物を全く生じず、これらの化合物のいずれも野生型K-Rasタンパク質と共有結合付加物を形成しなかった。付加物形成は、実証可能な熱安定化を伴い(図2C)、K-Ras (G12S)・GDPの融解温度(melting temperature、Tm)を53.7℃から70.9℃(+17.2℃)まで上昇させた。1'とK-Ras (G12S)との間の反応は、GDP結合状態に選択的であり、同一条件下で、GppNHp充填K-Ras (G12S)タンパク質との反応は観察されなかった(図5)。

30

40

【1295】

化合物1'がK-Rasのヌクレオチド循環に影響を及ぼすかどうかを評価するために、グアニンヌクレオチド交換因子Sos又は金属キレート剤EDTAの存在下で蛍光GDP類似体(BODIPY-GDP)の非標識GDPへの交換を監視することによって、ヌ

50

クレオチド交換実験を実施した（図2D～図2E）。K-Ras（G12C）のS-IIPリガンドで見られたように、化合物1'は、Sos触媒交換を遮断し、EDTA促進交換の速度を減少させた。

【1296】

β-ラク톤は、 22.7 kcal/mol の推定歪みエネルギーを有する高度に歪んだ求電子剤である（44）。本発明者らは、K-Ras（G12S）・GDPと化合物1'との間の付加物形成が、変異体セリン残基から1'におけるβ-ラク톤のカルボニル基への求核攻撃及びその後の開環に関与すると仮定した（図2G）。この仮説を試験するために、本発明者らは、K-Ras（G12S）・GDP・1'複合体の $2.0 \text{ \AA}$ 結晶構造を解明した（図2F）。この構造と、以前に報告されたS-IIPリガンドとK-Ras（G12C）との共結晶構造との比較は、化合物1'がS-IIPにおいて結合し、G12Cリガンドと同様の配向をとることを示している（RMSD $0.273 \text{ \AA}$ 、図6A～図6C）。明確な電子密度によって、Ser12が化合物1'によってアシル化されると（図2F挿入図）、エステル結合によって媒介されるタンパク質-薬物複合体が生じ、タンパク質-薬物複合体中で、歪んだβ-ラク톤エステルが歪んでいないエステルによって置き換えられていることが確認された。本発明者らはまた、このエステル基のカルボニル酸素が、Lys16との水素結合に係合していること、及びβ-ラク톤開環から生じる二級アルコールが、グリシン10の骨格カルボニルと水素結合を形成したことを観察した（図2F挿入図）。同じ二級アルコールとグリシン10の骨格N-Hとを架橋する水分子も観察された。Lys16とアクリルアミド求電子剤上のカルボニル基との間の水素結合が、K-Ras（G12C）阻害剤に対する反応性を大きく増強すると提唱されている（45）。これらの固着相互作用は、密接に関連した化合物1'と2'との間の活性における劇的な差を説明しており、後者は、アラインメントしていない求電子剤を有するだけでなく、これらの水素結合のうちのいずれかを形成するための正しい形状を欠くためである。

10

20

【1297】

この構造分析はまた、1'におけるコアファーマコフォアとして、[4.2.0]二環式系の一部であるβ-ラク톤を再確認した。化合物1'はジアステレオマーの混合物として調製されたが、(1R, 6R)-1'（図2Gに示される）が、優勢に活性なジアステレオマーであることは明らかである。本発明者らは、1'の効力の改善を試みたので、本発明者らは、最初に、分子内求核試薬触媒アルドールラクトン化（nucleophile-catalyzed aldol lactonization、NCAL）法を使用して、高いジアステレオマー純度を有する(1R, 6R)-1'を合成した（以下、3'と称される）（実施例2を参照されたい）（46、47）。1'について測定した可逆的阻害定数 K_i （ $97 \mu\text{M}$ ）及び一次速度定数 k_{inact} （ 0.41 min^{-1} ）（図4）が、可逆的結合を改善する潜在的な利益を示唆したので、本発明者らはまた、最近の特許文献（48）に基づいてN-メチルプロリノール置換体及びテトラヒドロピリドピリミジン部分を変動させて、化合物4'及び5'を得た（図3A）。化合物3'、4'、及び5'は、全て、組換えK-Ras（G12S）・GDPタンパク質との増強された反応を受け、5'が最も強力であり、 $10 \mu\text{M}$ で、10分未満で100%修飾に達した（図3B）。比較すると、2-フルオロアクリルアミド求電子剤を担持するK-Ras（G12C）標的化臨床候補アダグラシブは、長時間のインキュベーション後であっても、K-Ras（G12S）・GDPと反応しなかった。

30

40

【1298】

本発明者らは、これらの最適化されたβ-ラク톤が、遺伝的に特徴付けられたがん細胞株においてK-Ras（G12S）の標的化阻害を可能にするかどうかを求めた。本発明者らは、A549細胞（ホモ接合型KRAS p.G12S変異）を $10 \mu\text{M}$ のアダグラシブ、3'、4'、又は5'で2時間処理し、ホスホ-Akt及びホスホ-Erkレベルを監視した。本発明者らはまた、共有結合的に修飾されたK-Ras（G12S）タンパク質と反応しない、Ras（G12S）を認識する変異体選択的抗体（その検証については実施例2を参照されたい）を利用し、これをRaf-RBDプルダウンとともに使用し

50

て、GTP結合K-Ras (G12S)の細胞内レベルを評価した。アダグラシブも3'もこれらのマーカーに対して観察可能な効果を有しなかったが、4'による治療は、Ras・GTPのレベルを減少させ、5'による治療は、Ras・GTPのほぼ完全な喪失及びホスホ-Erkの同時阻害をもたらした(図3C)。これらの変化は、抗RasプロットにおけるK-Rasバンドの上方シフト及び抗Ras (G12S)プロットにおけるシグナルの消失に見られるように、細胞K-Ras (G12S)との直接的な付加物形成を伴った。A549細胞における5'によるRasシグナル伝達の阻害は、用量依存的であり、これらの治療条件下で見かけのIC₅₀は、約3 μMであった(図3E)。次に、本発明者らは、確認されたKRAS p. G12S変異を有する4つの細胞株を調べた(配列決定データについては実施例2を参照されたい)。これらの細胞株の各々において、化合物5'による処理は、ホスホ-Erkレベルの低減及びK-Rasタンパク質のゲル移動度シフトをもたらした(図3D)。一方、化合物5'は、A375細胞(野生型KRAS)又はSW1990細胞(ホモ接合型KRAS p. G12D)におけるシグナル伝達を混乱させず、H358細胞(ヘテロ接合型KRAS p. G12C)におけるホスホ-Erkの弱い阻害しか有せず、この効果は、求核性システインによるβ-ラク톤の開環による可能性が高いと本発明者らはみなした。

10

【1299】

これらのデータは、KRAS G12S対立遺伝子に対する5'の特異性を確認したが、本発明者らは、β-ラク톤基によってコードされる化学選択性が、変異体K-Ras (G12S)を発現する細胞と野生型K-Rasを発現する細胞との間の治療域を提供し得ると推論した。これを試験するために、本発明者らは、Ba/F3:K-Ras (G12S)細胞(IL-3なし)と親Ba/F3細胞(IL-3あり)の増殖に対する5'の効果を比較した。化合物5は、2.4 μMのIC₅₀でK-Ras (G12S)形質導入細胞の成長を優先的に阻害し、12.5 μMのIC₅₀で親細胞の成長をより少ない程度まで阻害した。注目すべきことに、非G12S標的化合物アダグラシブは、そのような選択性を示さず、両方の細胞株に10 μMで完全な細胞死を引き起こした。この結果と一致して、化合物5'によるBa/F3:K-Ras (G12S)細胞の治療は、ホスホ-Erkレベルの用量依存的低減をもたらした(図7)。化合物5'で観察された5倍の選択性は広範な最適化に値するが、本明細書のデータは、小分子薬剤を使用するK-Ras (G12S)変異体の選択的標的化の最初の例を提供する。

20

30

【1300】

低分子求電子剤によって、K-Ras (G12C)における変異体システインを利用することができるという画期的な発見は、K-Ras標的化剤を開発するための新たな努力を刺激し、臨床調査中の5つの更なる薬物候補とともにソトラシブの最近の米国食品医薬品局の承認に至った。それにもかかわらず、K-Rasの他のホットスポット変異体に対する治療戦略は報告されていない。システインと比較して、K-Ras (G12S)における獲得セリン残基は、非常に弱い求核性を有し、K-Ras (G12C)のために調整された求電子剤と反応しない。4員の歪んだβ-ラク톤を含有する天然産物を標的とするスレオニンのファミリーによって触発され、本発明者らは、K-RasのG12S対立遺伝子を標的とすることを試みた。構造誘導による化学設計を使用して、本発明者らは、β-ラク톤をK-Ras (G12S)における獲得セリンに対する優先的求電子剤として同定し、この変異体残基との共有結合的係合を迅速に受けるS-IIPリガンドを合成した。K-Ras (G12C)阻害剤の場合と同様に、実施例1の化合物は、K-Ras (G12S)のGTP結合形態に結合しないが、その内因性GTPase活性は、この変異体対立遺伝子の完全な不可逆的捕捉及び発がん性細胞シグナル伝達の対立遺伝子特異的抑制を支持するのに十分である。

40

【1301】

天然(49)及び合成β-ラク톤は、酵素(例えば、オムラリド/20Sプロテアソーム、リプスタチン/脾臓リパーゼ、パルモスタチンB/アシルプロテインチオエステラーゼなど)中の触媒的に活性なセリン又はスレオニン残基からの求核攻撃後に開環を受け

50

ることが知られている。しかし、本発明者らの知る限りでは、そのような反応性は、変異体タンパク質における獲得セリンを含む非触媒セリンでは観察されていない。本発明者らの研究は、 β -ラクトン求電子剤を使用して、非触媒セリンの化学アシル化を達成することができることを実証している（50、51）。

【1302】

実施例1の参考文献

1. Simanshu, D. K. ; Nissley, D. V. ; McCormick, F. Cell 2017, 170 (1), 17-33. 2. Prior, I. A. ; Hod, F. E. ; Hartley, J. L. Cancer Res. 2020, 80 (14), 2969-2974. 3. Gibbs, J. B. ; Sigal, I. S. ; Poe, M. ; Scolnick, E. M. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1984, 81 (18 I), 5704-5708. 4. Trahey, M. ; McCormick, F. Science 1987, 238 (4826), 542-545. 5. Hunter, J. C. ; Manandhar, A. ; Carrasco, M. A. ; Gurbani, D. ; Gondi, S. ; Westover, K. D. Mol. Cancer Res. 2015, 1325-1336. 6. Taveras, A. G. ; Remiszewski, S. W. ; Doll, R. J. ; Cesarz, D. ; Huang, E. C. ; Kirschmeier, P. ; Pramanik, B. N. ; Snow, M. E. ; Wang, Y. S. ; Del Rosario, J. D. ; Vibulbhan, B. ; Bauer, B. B. ; Brown, J. E. ; Carr, D. ; Catino, J. ; Evans, C. A. ; Girijavallabhan, V. ; Heiemark, L. ; James, L. ; Liberles, S. ; Nash, C. ; Perkins, L. ; Senior, M. M. ; Tsarbopoulos, A. ; Ganguly, A. K. ; Aust, R. ; Brown, E. ; Delisle, D. ; Fuhman, S. ; Hendrickson, T. ; Kissinger, C. ; Love, R. ; Sisson, W. ; Villafranca, E. ; Webber, S. E. Bioorganic Med. Chem. 1997, 5 (1), 125-133. 7. Patgiri, A. ; Yadav, K. K. ; Arora, P. S. ; Bar-Sagi, D. Nat. Chem. Biol. 2011, 7 (9), 585-587. 8. Maurer, T. ; Garrenton, L. S. ; Oh, A. ; Pitts, K. ; Anderson, D. J. ; Skelton, N. J. ; Fauber, B. P. ; Pan, B. ; Malek, S. ; Stokoe, D. ; Ludlam, M. J. C. ; Bowman, K. K. ; Wu, J. ; Giannetti, A. M. ; Starovasnik, M. A. ; Mellman, I. ; Jackson, P. K. ; Rudolph, J. ; Wang, W. ; Fang, G. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2012, 109 (14), 5299-5304. 9. Sun, Q. ; Burke, J. P. ; Phan, J. ; Burns, M. C. ; Olejniczak, E. T. ; Waterson, A. G. ; Lee, T. ; Rossanese, O. W. ; Fesik, S. W. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51 (25), 6140-6143. 10. Shima, F. ; Yoshikawa, Y. ; Ye, M. ; Araki, M. ; Matsumoto, S. ; Liao, J. ; Hu, L. ; Sugimoto, T. ; Ijiri, Y. ; Takeda, A. ; Nishiyama, Y. ; Sato, C. ; Muraoka, S. ; Tamura, A. ; Osoda, T. ; Tsuda, K. -i. ; Miyakawa, T. ; Fukunishi, H. ; Shimada, J. ; Kumasaka, T. ; Yamamoto, M. ; Kataoka, T. Proc. Natl. Acad. Sci. 2013, 110 (20), 8182-8187. 11. Ostrem, J. M. ; Peters, U. ; Sos, M. L. ; Wells, J. A. ; Shokat, K. M. K-Ras (G12C) Nature 2013, 503 (7477), 548-551. 12. Lim, S. M. ; Westover, K. D. ; Ficarro, S. B. ; Harrison, R. A. ; Choi, H. G. ; P

10

20

30

40

50

a cold, M. E. ; Carrasco, M. ; Hunter, J. ; Kim, N. D
 . ; Xie, T. ; Sim, T. ; Janne, P. A. ; Meyerson, M. ; M
 arto, J. A. ; Engen, J. R. ; Gray, N. S. *Angew. Chem*
. Int. Ed. 2014, 53 (1), 199–204. 13. Spencer–Sm
 ith, R. ; Koide, A. ; Zhou, Y. ; Eguchi, R. R. ; Sha,
 F. ; Gajwani, P. ; Santana, D. ; Gupta, A. ; Jacobs
 , M. ; Herrero–Garcia, E. ; Cobbert, J. ; Lavoie,
 H. ; Smith, M. ; Rajakulendran, T. ; Dowdell, E. ;
 Okur, M. N. ; Dementieva, I. ; Sicheri, F. ; Ther
 rien, M. ; Hancock, J. F. ; Ikura, M. ; Koide, S. ; O' 10
 Bryan, J. P. *Nat. Chem. Biol.* 2017, 13 (1), 62–68
 . 14. Martin–Gago, P. ; Fansa, E. K. ; Klein, C. H.
 ; Murarka, S. ; Janning, P. ; Schurmann, M. ; Metz
 , M. ; Ismail, S. ; Schultz–Fademrecht, C. ; Baum
 ann, M. ; Bastiaens, P. I. H. ; Wittinghofer, A. ;
 Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56 (9),
 2423–2428. 15. Welsch, M. E. ; Kaplan, A. ; Chamb
 ers, J. M. ; Stokes, M. E. ; Bos, P. H. ; Zask, A. ; Zh
 ang, Y. ; Sanchez–Martin, M. ; Badgley, M. A. ; Hu
 ang, C. S. ; Tran, T. H. ; Akkiraju, H. ; Brown, L. M 20
 . ; Nandakumar, R. ; Cremers, S. ; Yang, W. S. ; Ton
 g, L. ; Olive, K. P. ; Ferrando, A. ; Stockwell, B.
 R. *Cell* 2017, 168 (5), 878–889. e29. 16. Janes,
 M. R. ; Zhang, J. ; Li, L. S. ; Hansen, R. ; Peters, U
 . ; Guo, X. ; Chen, Y. ; Babbar, A. ; Firdaus, S. J. ;
 Darjanian, L. ; Feng, J. ; Chen, J. H. ; Li, S. ; Li, S
 . ; Long, Y. O. ; Thach, C. ; Liu, Y. ; Zariw, A. ; El
 y, T. ; Kucharski, J. M. ; Kessler, L. V. ; Wu, T. ; Y
 u, K. ; Wang, Y. ; Yao, Y. ; Deng, X. ; Zarrinkar, P.
 P. ; Brehmer, D. ; Dhanak, D. ; Lorenzi, M. V. ; Hu– 30
 Lowe, D. ; Patricelli, M. P. ; Ren, P. ; Liu, Y. *Cell*
 2018, 172 (3), 578–589. e17. 17. Canon, J. ; Re
 x, K. ; Saiki, A. Y. ; Mohr, C. ; Cooke, K. ; Bagal, D
 . ; Gaida, K. ; Holt, T. ; Knutson, C. G. ; Koppada,
 N. ; Lanman, B. A. ; Werner, J. ; Rapaport, A. S. ; S
 an Miguel, T. ; Ortiz, R. ; Osgood, T. ; Sun, J. R.
 ; Zhu, X. ; McCarter, J. D. ; Volak, L. P. ; Houk, B.
 E. ; Fakihi, M. G. ; O'Neil, B. H. ; Price, T. J. ; Fal
 chook, G. S. ; Desai, J. ; Kuo, J. ; Govindan, R. ; H
 ong, D. S. ; Ouyang, W. ; Henary, H. ; Arvedson, T. 40
 ; Cee, V. J. ; Lipford, J. R. *Nature* 2019, 575 (77
 81), 217–223. 18. Fell, J. B. ; Fischer, J. P. ; Ba
 er, B. R. ; Blake, J. F. ; Bouhana, K. ; Briere, D. M
 . ; Brown, K. D. ; Burgess, L. E. ; Burns, A. C. ; Bur
 kard, M. R. ; Chiang, H. ; Chicarella, M. J. ; Cook
 , A. W. ; Gaudino, J. J. ; Hallin, J. ; Hanson, L. ; H
 artley, D. P. ; Hicken, E. J. ; Hingorani, G. P. ; H
 inklin, R. J. ; Mejia, M. J. ; Olson, P. ; Otten, J.
 N. ; Rhodes, S. P. ; Rodriguez, M. E. ; Savechenko
 v, P. ; Smith, D. J. ; Sudhakar, N. ; Sullivan, F. X 50

. ; Tang, T. P. ; Vigers, G. P. ; Wollenberg, L. ; Christensen, J. G. ; Marx, M. A. J. *Med. Chem.* 2020, 63 (13), 6679–6693. 19. Trinh, T. B. ; Upadhyaya, P. ; Qian, Z. ; Pei, D. *ACS Comb. Sci.* 2016, 18 (1), 75–85. 20. Sakamoto, K. ; Kamada, Y. ; Sameshima, T. ; Yaguchi, M. ; Niida, A. ; Sasaki, S. ; Miwa, M. ; Ohkubo, S. ; Sakamoto, J. ichi ; Kamaura, M. ; Cho, N. ; Tani, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 484 (3), 605–611. 21. Zhang, Z. ; Gao, R. ; Hu, Q. ; Peacock, H. ; Peacock, D. M. ; Dai, S. ; Shokat, K. M. ; Suga, H. *ACS Cent Sci.* 2020, 6 (10) 1753–1761. 22. Hons, M. ; Niebel, B. ; Karnowski, N. ; Weiche, B. ; Famulok, M. *ChemBioChem* 2012, 13 (10), 1433–1437. 23. Guillard, S. ; Kolasinska-Zwiercz, P. ; Debreczeni, J. ; Breed, J. ; Zhang, J. ; Bery, N. ; Marwood, R. ; Tart, J. ; Overman, R. ; Stocki, P. ; Mistry, B. ; Phillips, C. ; Rabbitts, T. ; Jackson, R. ; Minter, R. *Nat. Commun.* 2017, 8 (1), 16111. 24. Cetin, M. ; Evenson, W. E. ; Gross, G. G. ; Jalali-Yazdi, F. ; Krieger, D. ; Arnold, D. ; Takahashi, T. T. ; Roberts, R. W. J. *Mol. Biol.* 2017, 429 (4), 562–573. 25. Kauke, M. J. ; Traxlmayr, M. W. ; Parker, J. A. ; Kiefer, J. D. ; Knihtila, R. ; McGee, J. ; Verdine, G. ; Mattos, C. ; Dane Witttrup, K. *Sci. Rep.* 2017, 7 (1), 1–9. 26. McGee, J. H. ; Shim, S. Y. ; Lee, S. J. ; Swanson, P. K. ; Jiang, S. Y. ; Durney, M. A. ; Verdine, G. L. J. *Biol. Chem.* 2018, 293 (9), 3265–3280. 27. Teng, K. W. ; Tsai, S. T. ; Hattori, T. ; Fedele, C. ; Koide, A. ; Yang, C. ; Hou, X. ; Zhang, Y. ; Neel, B. G. ; O' Bryan, J. P. ; Koide, S. *Nat. Commun.* 2021, 12 (1), 1–13. 28. Zeng, M. ; Xiong, Y. ; Safaee, N. ; Nowak, R. P. ; Donovan, K. A. ; Yuan, C. J. ; Nabett, B. ; Gero, T. W. ; Feru, F. ; Li, L. ; Gondi, S. ; Ombelet, L. J. ; Quan, C. ; Janne, P. A. ; Kostic, M. ; Scott, D. A. ; Westover, K. D. ; Fischer, E. S. ; Gray, N. S. *Cell Chem. Biol.* 2020, 27 (1), 19–31. e6. 29. Bond, M. J. ; Chu, L. ; Nalawansha, D. A. ; Li, K. ; Crews, C. *ChemRxiv* 2020, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12091176.v1>. 30. Reck, M. ; Carbone, D. P. ; Garassino, M. ; Barlesi, F. *Ann. Oncol.* 2021, 32 (9), 1101–1110. 31. Papadopoulos, K. P. ; Ou, S. -H. I. ; Johnson, M. L. ; Christensen, J. ; Velastegui, K. ; Potvin, D. ; Faltaos, D. ; Chao, R. C. J. *Clin. Oncol.* 2019, 37 (15_suppl), TPS3161–TPS3161. 32. First-in-Human Study of JNJ-74699157 in Participants With Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0400>

10

20

30

40

50

6301 (accessed Aug 5, 2021). 33. A Study of LY3499446 in Participants With Advanced Solid Tumors With KRAS G12C Mutation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04165031> (accessed Aug 5, 2021). 34. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449874> (accessed Aug 5, 2021). 35. Study of JDQ443 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699188> (accessed Aug 5, 2021). 36. O' Bryan, J. P. *Pharmacol. Res.* 2019, 139 (October 2018), 503–511. 37. Felling, R. H.; Buchanan, G. O.; Mincer, T. J.; Kauffman, C. A.; Jensen, P. R.; Fenical, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2003, 42 (3), 355–357. 38. Groll, M.; Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130 (45), 14981–14983. 39. Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) Version 94. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/> (accessed Aug 4, 2021). 40. Sweeney, S. M.; Cerami, E.; Baras, A.; Pugh, T. J.; Schultz, N.; Stricker, T.; Lindsay, J.; Del Vecchio Fitz, C.; Kumari, P.; Michael, C.; Shaw, K.; Gao, J.; Moore, N.; Stricker, T.; Kandoth, C.; Reardon, B.; Lepisto, E.; Gardos, S.; Dang, K.; Guinney, J.; Omberg, L.; Yu, T.; Gross, B.; Heins, Z.; Hyman, D.; Rollins, B.; Sawyers, C.; Solit, D.; Schrag, D.; Velculescu, V.; Andre, F.; Bedard, P.; Levy, M.; Meijer, G.; Rollins, B.; Shaw, K. *Cancer Discov.* 2017, 7 (8), 818–831. 41. Seeburg, P. H.; Colby, W. W.; Capon, D. J.; Goeddel, D. V.; Levinson, A. D. *Nature* 2009, 312 (5989), 71–75. 42. Wey, M.; Lee, J.; Jeong, S. S.; Kim, J.; Heo, J. *Biochemistry* 2013, 52 (47), 8465–8479. 43. Lanman, B. A.; Allen, J. R.; Allen, J. G.; Amegadzie, A. K.; Ashton, K. S.; Booker, S. K.; Chen, J. J.; Chen, N.; Frohn, M. J.; Goodman, G.; Kopecky, D. J.; Liu, L.; Lopez, P.; Low, J. D.; Ma, V.; Minatti, A. E.; Nguyen, T. T.; Nishimura, N.; Pickrell, A. J.; Reed, A. B.; Shin, Y.; Siegmund, A. C.; Tamayo, N. A.; Tegley, C. M.; Walton, M. C.; Wang, H. L.; Wurcz, R. P.; Xue, M.; Yang, K. C.; Achant, P.; Bartberger, M. D.; Canon, J.; Hollis, L. S.; McCarter, J. D.; Mohr, C.; Rex, K.; Saiki, A. Y.; San Miguel, T.; Volak, L. P.; Wang, K. H.; Whittington, D. A.; Zech

10

20

30

40

50

, S. G. ; Lipford, J. R. ; Cee, V. J. J. Med. Chem. 2020, 63 (1), 52-65. 44. Bach, R. D. ; Dmitrenko, O. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128 (14), 4598-4611. 45. Hansen, R. ; Peters, U. ; Babbar, A. ; Chen, Y. ; Feng, J. ; Janes, M. R. ; Li, L. S. ; Ren, P. ; Liu, Y. ; Zarrinkar, P. P. Nat. Struct. Mol. Biol. 2018, 25 (6), 454-462. 46. Cortez, G. S. ; Tennyson, R. L. ; Romo, D. Journal of the American Chemical Society. 2001, pp 7945-7946. 47. Sikriwal, D. ; Dikshit, D. K. Tetrahedron 2011, 67 (1), 210-215. 48. KRAS G12C Inhibitors. 米国特許出願第2020/0331911A1号、2020. 49. Robinson, S. L. ; Christenson, J. K. ; Wackett, L. P. Nat. Prod. Rep. 2019, 36 (3), 458-475. 50. Shannon, D. A. ; Weerapana, E. Curr. Opin. Chem. Biol. 2015, 24, 18-26. 51. Martin, J. S. ; MacKenzie, C. J. ; Fletcher, D. ; Gilbert, I. H. Bioorganic Med. Chem. 2019, 27 (10), 2066-2074.

10

20

30

40

50

【1303】

実施例2：実験方法

細胞培養

Ba/F3細胞は、Trevor Bivona博士（UCSF）から贈与されたものであり、10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）及び10ng/mLの組換えマウスインターロイキン-3（Gibco PMC0031）を補充したRPMI 1640（Gibco 11875093）中で維持した。A549細胞は、UCSF Cell Culture Facilityから入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。LS123細胞は、ATCC（CCL-255）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。HKA-1細胞は、JRCB Cell Bank（JRCB1017）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。KMS-20細胞は、JRCB Cell Bank（JRCB1196）から入手し、10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充したRPMI 1640（Gibco 11875093）中で維持した。NCI-H358細胞は、ATCC（CRL-5807）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。A375細胞は、ATCC（CRL-1619）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。SW1990細胞は、ATCC（CRL-2172）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。

【1304】

細胞は、アッセイに使用する前に、低温回復 (cryorecovery) 後少なくとも2世代継代させた。MycoAlert (商標) マイコプラズマ検出キット (Lonza) を使用して、マイコプラズマ陰性であると全ての細胞株を試験した。示された場合、1%の最終DMSO濃度の40~60%のコンフルエンスの薬物で、細胞を処理した。処理期間の終わりに、細胞を氷上に置いた。別途示されない限り、接着細胞を氷冷PBS (1mL) で1回洗浄し、スパチュラで掻き取り、遠心分離 (500×g、5分間) によってペレット化した。懸濁細胞を遠心分離 (500×g、5分) によってペレット化し、1mLの氷冷PBSで洗浄し、再度ペレット化した。プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤 (Complete及びphosSTOP、Roche) を補充したRIPA緩衝液中で、細胞を10分間氷上で溶解させた。RBDプルダウン実験のために、RIPA緩衝液の代わりにCo-IP溶解緩衝液中で、細胞を溶解させた。溶解物を高速遠心分離 (19,000×g、10分) によって清澄化した。溶解物の濃度をタンパク質BCAアッセイ (Thermo Fisher) で決定し、追加のRIPA緩衝液 (又はCo-IP溶解緩衝液) で2mg/mLまで調整した。試料を5×SDS Loading Dyeと混合し、95℃で5分間加熱した。

10

【1305】

Raf-RBDプルダウンによるGTP結合Rasの分析

GST-RBDアガロースビーズ (Cytoskeleton、10μL、30μg充填GST-RBD) を用いて、Ras・GTPプルダウンを実施した。50μL溶解物 (2mg/mL) を10μLビーズと混合し、懸濁液を4℃で1時間、絶えず最初から最後まで回転させながらインキュベートした。ビーズを遠心分離 (500×g、5分) によって沈降させ、上清を注意深く除去した。ビーズを2×500μLの氷冷Co-IP洗浄緩衝液で洗浄した。結合したタンパク質を10μLの2×SDS Loading Bufferで溶出させた。

20

【1306】

ゲル電気泳動及びイムノブロット

別途記載されない限り、SDS-PAGEは、製造業者の指示に従って、MES泳動緩衝液 (Invitrogen) 中16%のNovex Bis-Trisゲル (Invitrogen) を用いて200Vで60分間行った。ウェットタンク転写装置 (Bio-Rad Criterion Blotter) を使用して、10%のメタノールを含む1×TOWBIN緩衝液中、75Vで45分間、タンパク質バンドを0.2μmのニトロセルロース膜 (Bio-Rad) 上に転写した。5%のBSA-TBST中で、膜を23℃で1時間遮断した。一次抗体結合を、5%のBSA-TBSTで希釈した示された抗体を用いて、4℃で少なくとも16時間実施した。膜をTBSTで3回洗浄した後 (各洗浄5分)、二次抗体 (ヤギ抗ウサギIgG-IRDye 800及びヤギ抗マウスIgG-IRDye 680、Li-COR) を、製造業者によって推奨される希釈で5%のスキムミルク-TBST中の溶液として添加した。二次抗体結合を23℃で1時間進行させた。膜をTBSTで3回洗浄し (各洗浄5分)、Li-COR Odyssey 蛍光撮像装置で撮像した。

30

【1307】

マウス幹細胞ウイルス (Mouse Stem Cell Virus、MSCV) の調製

BamHI部位とXhoI部位との間にKRAS遺伝子断片を挿入することによって、標準的な分子生物学技法を使用して、完全長ヒトKRAS遺伝子 (野生型、G12S、G12C) を含有するpMSCV-Puroプラスミドを構築した。ZymoPure II Plasmid Midiprepキットを使用して、トランスフェクショングレードのプラスミドを調製した。EcoPack 293細胞 (Takara Bio) を6ウェルプレートにプレーティングした (3×10⁵/mL、2mL)。翌日、製造業者の指示に従って、リポフェクタミン3000を使用して、2.5μgのpMSCVプラスミドで細胞をトランスフェクトした。細胞を66時間インキュベートし、次いでウイルス含有上清を収集し、0.22μmのシリンジフィルタに通した。採取したウイルスを、Ba

40

50

／F3細胞のスピン感染（spinfection）に直ちに使用するか、又は－80℃で保存した。

【1308】

安定なBa／F3形質導入体の生成

1mLのMSCV含有上清（上記参照）を、60%のRPMI 1640、40%の熱不活性化FBS、10ngの MausIL-3、及び4μgのポリブレンで構成された1mLの培地中 1×10^6 のBa／F3細胞を含有する6ウェルプレートの1つのウェルに添加した。細胞を、室温で90分間、2000gで遠心分離することによってスピン感染させ（spinfect）、次いで、インキュベータ内に24時間置いた。1日後、10mLの培養培地（RPMI 1640＋10%の熱不活性化FBS、10ng/mLの MausIL-3）で細胞を希釈し、スピン感染後2日目に回収した。スピン感染後3日目に、細胞を500×gで5分間ペレット化し、10mLの選択培地（RPMI 1640＋10%の熱不活性化FBS、10ng/mLの MausIL-3、1.25μg/mLのピューロマイシン）に再懸濁させた。細胞をピューロマイシン選択下で4～7日間維持し、密度 $< 2 \times 10^6$ 細胞/mLを維持するために必要に応じて分割した。7日後、細胞をペレット化し、IL-3を含まない培養培地（RPMI 1640＋10%の熱不活性化FBS）で1回洗浄し、再度ペレット化した後、IL-3を含まない培養培地中 $2 \sim 4 \times 10^5$ 細胞/mLで再懸濁させた。細胞をこれらの条件下で7日間維持し、必要に応じて継代させて、密度 $< 2 \times 10^6$ 細胞/mLを維持した。これらの7日間にわたって成長を監視して（Countess II Cell Counter）、IL-3非依存性集団が達成されたことを確認した。

10

20

【1309】

ホスホ－ERKアッセイ

Ba／F3親細胞をペレット化し、IL-3補充成長培地（RPMI 1640、10%の熱不活性化FBS、10ng/mLの MausIL-3培地）中 1×10^7 /mLまで再懸濁させた。Ba／F3 K-Ras（G12S）形質導入体細胞をペレット化し、IL-3を含まない成長培地RPMI 1640、10%の熱不活性化FBS）中 1×10^7 /mLまで再懸濁させた。25μLの細胞を96ウェルプレートの各ウェルに添加し（ 2.5×10^5 細胞/ウェル）、続いて5μLの6×化合物溶液（6%のDMSO）を添加した。混合物を37℃で1時間インキュベートした。Cisbio Advancedホスホ－ERK（Thr202／Tyr204）細胞キット（PerkinElmer 64AERPEG）を製造業者の指示に従って使用して、細胞溶解及びその後のハイスループットホスホ－ERKアッセイを実施した。

30

【1310】

GTPaseアッセイ

EnzCheck Phosphate Assay Kit（Invitrogen E6646）を使用して、以前に報告された手順（1）を改変して使用して、GTPaseアッセイを実施した。K-Rasタンパク質に以下のようにGTPを充填した。K-Rasタンパク質を、1mMのGTPを補充したEDTA緩衝液（25mMのHEPES 7.5、150mMのNaCl、5mMのEDTA、1mMのDTT）に0℃で100μMまで希釈した。氷上で1時間インキュベートした後、タンパク質溶液を、製造業者の指示に従ってPD-10カラムを使用して反応緩衝液（20mMのHEPES 7.5、150mMのNaCl、1mMのDTT）に交換した。10K-MWCO Amicon-4濃縮器を使用して、溶出させたタンパク質（3.5mL）を濃縮し、タンパク質濃度をReaction Bufferで100μMまで調整した。透明な96ウェル半体積UV-starプレート（Greiner Bio-one 675801）内で、GTPaseアッセイを以下のように実施した。各ウェルに以下の成分を添加した：100μMのタンパク50μL、1.0mMの2-アミノ-6-メルカプト-7-メチルプリンリボシド（MESG）20μL、0.1U/μLのプリンヌクレオチドホスホリラーゼ5μL。タンパク質溶液を反応緩衝液（「ブランク対照」）又は100μMの遊離リン酸標準（「P

40

50

i 対照」) と置換した対照条件も含めた。25 μ L の 4 x Mg 緩衝液 (40 mM の MgCl₂) 又は 4 x NF1 緩衝液 (200 μ M の NF1-GRD、40 mM の MgCl₂) の添加によって、GTPase 反応を開始した。これは、15 秒以内に完了するはずである。TECAN Spark 20M プレートリーダーを使用して、23 °C で 3600 秒間、30 秒毎に 360 nm での吸光度を直ちに読み取った。各データ点では、吸光度は、ブランク対照における読み取り値を差し引き、次いで Pi 対照とブランク対照との間の差に対して正規化し、理論的加水分解のパーセンテージとして報告した。

【1311】

Sos 又は EDTA 媒介性ヌクレオチド交換アッセイ

以前に報告されたもの (2~5) をわずかに改変して、このアッセイを実施した。BODIPY-GDP 充填 K-Ras タンパク質を、以下のように新たに調製した。SEC 緩衝液 (1 mL) 中の K-Ras (野生型)・GDP、K-Ras (G12S)・GDP、又は K-Ras (G12S)・GDP・1' の 10 μ M 溶液に、BODIPY-GDP (5 mM、40 μ L、Thermo Fisher、最終濃度 200 μ M) 及び Na-EDTA pH 8.0 (0.5 M、5 μ L、最終濃度 2.5 mM) を順次添加した。混合物を 23 °C で 1 時間インキュベートし、MgCl₂ の溶液 (1.0 M、20 μ L、最終濃度 10 mM) を反応混合物に添加した。製造業者のプロトコルに従って、タンパク質溶液を PD-10 カラムに通して過剰なヌクレオチドを除去した。簡潔には、試料 (約 1.0 mL) 及び過剰な緩衝液 (1.5 mL) を (NucEx 緩衝液で平衡化した) カラムに充填し、脱塩したタンパク質を NucEx 緩衝液 (3.5 mL) で溶出させた。タンパク質濃度を Bradford アッセイで測定し、NucEx 緩衝液で 1.25 μ M まで調整した。12 μ L のこの溶液 (各条件について 3 回) を黒色 384 ウェル低体積アッセイプレート (Corning 4514) のウェルに添加した。1 mM の GDP、1 mM の GDP + 5 μ M の Sos、又は 1 mM の GDP + 40 mM の EDTA (全て NucEx 緩衝液中で調製) のいずれかの 3 μ L を、マルチチャンネルピペットを介してウェルに迅速に添加した。これは、完了するまで 15 秒未満かかるはずである。プレートを直ちに TECAN Spark 20M プレートリーダーに入れ、BODIPY の蛍光 (励起 488 nm、発光 520 nm) を 1 時間にわたって 30 秒毎に読み取った。蛍光強度を時間 0 での値に対して正規化し、再度時間をプロットした。観察された速度定数 (k_{obs}) は、曲線を一次速度等式に適合させることによって導出し、

$$F = (F_0 - F_\infty) \exp[-k_{obs}t] + F_\infty$$

時間に対してプロットした。

【1312】

示差走査蛍光定量法

対象のタンパク質を、SEC Buffer [20 mM の HEPES 7.5、150 mM の NaCl、1 mM の MgCl₂] で 8 μ M まで希釈した。この溶液を白色 96 ウェル PCR プレートのウェルの 3 つに分注した (25 μ L / ウェル)。蛍光は、FRET 設定を使用して Bio-Rad CFX 96 qPCR システムで、25 °C から 95 °C まで 30 秒毎に 0.5 °C の温度間隔で測定した。各データセットを最高蛍光に対して正規化し、正規化した蛍光読み取り値を GraphPad Prism 8.0 において温度に対してプロットした。T_m 値は、曲線の一次導関数の最大値 (maximum、ma) に対応する温度として決定した。

【1313】

質量分析による K-Ras タンパク質の共有結合修飾の検出

試験化合物を DMSO 中の 100 x ストック溶液として調製した。K-Ras タンパク質を SEC 緩衝液 (20 mM の HEPES 7.5、150 mM の NaCl、1 mM の MgCl₂) で 400 nM 又は 1 μ M まで希釈した。典型的な反応では、0.5 μ L の 100 x 化合物ストックを 50 μ L の希釈した K-Ras タンパク質と混合し、結果として生じる混合物を所望の時間量の間インキュベートした。修飾の程度は、Acquity UPLC BEH C4 1.7 μ m カラムを備えた Waters Xevo G2-XS シ

ステムを使用して、エレクトロスプレー質量分析によって評価した。移動相は、5～95 %のアセトニトリル／水＋0.05 %のギ酸の直線勾配であった。速度測定のために、2×化合物溶液を最初にSEC緩衝液中で調製し、次いでこれを400 nMのK-Ras (G12S) タンパク質と1:1 (v/v) 比で混合した。注入タイムスタンプを使用して、経過時間を計算した。

【1314】

細胞生存率アッセイ

細胞を96ウェル白色平底プレート(1,000細胞/ウェル)(Corning)に播種し、一晚インキュベートした。細胞を、9.3倍希釈系列(100 µL最終体積)中の示された化合物で処理し、72時間インキュベートした。細胞生存率を、市販のCell Titer-Glo (CTG) 発光ベースアッセイ(Promega)を使用して評価した。簡潔には、96ウェルプレートを室温まで平衡化した後、希釈したCTG試薬(100 µL)(1:4のCTG試薬:PBS)を添加した。プレートをオービタルシェーカー上に30分間置いた後、Spark 20M (Tecan) プレートリーダーを使用して発光を記録した。

【1315】

組換えタンパク質の発現及び精製

K-Ras (野生型)、K-Ras (G12S)、及びK-Ras (G12S) Cys light

ヒトK-Ras (野生型、aa1~169)、ヒトK-Ras (G12S、aa1~169)、ヒトK-Ras G12S Cys light (G12S/C51S/C80L/C118S、aa1~169)、ヒトNF1-GRD (aa1203~1530) をコードする配列をコドン最適化し、Twist Biosciencesによって合成し、Gibson Assembly法を使用してpJExpress411ベクターにクローニングした(6)。結果として生じる構築物は、N末端6xHisタグ及びTEV切断部位(ENLYFQG)を含有する。タンパク質を、以前に報告されたプロトコルに従って発現させ、精製した(2、7)。簡潔には、化学的にコンピテントなBL21(DE3)細胞を、対応するプラスミドで形質転換し、50 µg/mLのカナマイシンを含有するLB寒天プレート上で成長させた。単一のコロニーを使用して、50 µg/mLのカナマイシンを含有するテリフィックブロス(terrific broth)中、37°C、220 rpmで培養物に接種した。光学密度が0.6に達したときに、培養温度を20°Cまで低減し、IPTGを1 mMまで添加することによって、タンパク質発現を誘導した。20°Cで16時間後、細胞を遠心分離(6,500×g、10分)によってペレット化し、高圧ホモジナイザー(Microfluidics、Westwood, MA)を用いて溶解緩衝液[20 mMのTris 8.0、500 mMのNaCl、5 mMのイミダゾール]中で溶解させた。溶解物を高速遠心分離(19,000×g、15分)によって清澄化し、上清を固定化金属アフィニティークロマトグラフィ(immobilized metal affinity chromatography、IMAC)によるその後の精製に使用した。His-TEVタグ付きタンパク質を、Co-TALON樹脂(Clontech、Takara Bio USA、2 mLのスラリー/培養物リットル)を用いて、4°Cで1時間、絶えず最初から最後まで混合しながら捕捉した。次いで、充填したビーズを溶解緩衝液(50 mL/リットルの培養物)で洗浄し、タンパク質を溶出緩衝液[20 mMのTris 8.0、300 mMのNaCl、300 mMのイミダゾール]で溶出させた。このタンパク質溶液に、Hisタグ付きTEVプロテアーゼ(0.05 mgのTEV/Rasタンパク質mg)及びGDP(1 mg/Rasタンパク質mg)を添加し、LC-MS分析が完全な切断を示すまで(典型的には16~24時間)、10K MWCO透析カセットを使用して、混合物をTEV切断緩衝液[20 mMのTris 8.0、300 mMのNaCl、1 mMのEDTA、1 mMのDTT]に対して4°Cで透析した。MgCl₂を5 mMの最終濃度まで添加し、混合物を1 mLのNi-NTA(Qiagen)ビーズとともに4°Cで1時間インキュベートして、TEVプロテアーゼ、任意の残留Hisタグ付きタンパク質、及びペプチドを

10

20

30

40

50

除去した。タンパク質溶液を、20mMのTris 8.0で1:10 v/vまで希釈し、20mMのTris 8.0中50mM~500mMのNaCl勾配を使用して、アニオン交換クロマトグラフィ(HiTrap Qカラム、GE Healthcare Life Sciences)で更に精製した。ヌクレオチド充填は、イオン交換精製したタンパク質を過剰なGDP(5mg/培養物リットル)又はGppNHp(5mg/培養物リットル)、及び5mMのEDTAと23℃で30分間混合することによって実施した。MgCl₂を10mMまで添加することによって反応を停止させた。GppNHpでは、追加の仔ウシ腸ホスファターゼ処理を以下のように実施して、充填されたヌクレオチドの高い均質性を確実にした。HiTrap Desalting Column(GE Healthcare Life Sciences)を用いて、タンパク質緩衝液をホスファターゼ緩衝液[32mMのTris 8.0、200mMの硫酸アンモニウム、0.1mMのZnCl₂]に交換した。緩衝液交換したタンパク質溶液に、GppNHpを5mg/mLまで添加し、仔ウシ腸ホスファターゼ(Calf Intestine Phosphatase、NEB)を10U/mLまで添加した。反応混合物を氷上で1時間インキュベートし、MgCl₂を20mMの最終濃度まで添加した。ヌクレオチド充填後、タンパク質を、10K MWCO遠心濃縮器(Amicon-15、Millipore)を使用して20mg/mLまで濃縮し、Superdex 75 10/300 GLカラム(GE Healthcare Life Sciences)でのサイズ排除クロマトグラフィによって精製した。純粋なピオチン化Rasタンパク質を含有する画分をプールし、20mg/mLまで濃縮し、-78℃で保存した。本発明者らの手では、このプロトコルは、5~15mg/培養物リットルの典型的な収量が得られる。

10

20

【1316】

NF1-GRD

ヒトNF1-GRD(aa1203~1530)をコードするDNA配列をコドン最適化し、Twist Biosciencesによって合成し、Gibson Assembly法を使用して、pJExpress411ベクターにクローニングした。結果として生じる構築物は、N末端6xHisタグ及びTEV切断部位(ENLYFQG(配列番号50))を含有する。イオン交換及びヌクレオチド充填ステップを省略したことを除いて、Rasタンパク質の場合と同一のプロトコルを使用して、タンパク質を発現させ、精製した。本発明者らの手では、このプロトコルは、5~15mg/培養物リットルの典型的な収量が得られる。

30

【1317】

Soscat

Sosの触媒ドメイン(残基466~1049、Soscat)を発現させ、公開されているプロトコル(8)に従って精製した。

【1318】

結晶化

サイズ排除クロマトグラフィによって精製したGDPによって結合されたK-Ras(G12S)Cyslight(G12S/C51S/C80L/C118S)を、反応緩衝液(20mMのHEPES 7.5、150mMのNaCl、1mMのMgCl₂)で100μMまで希釈した。化合物1'を、DMSO中10mMの溶液として200μMの最終濃度まで添加した。反応混合物のLC-MS分析が単一の共有結合付加物への完全な変換を示すまで、混合物を23℃で静置した。反応混合物をサイズ排除クロマトグラフィ(Superdex 75、20mMのHEPES 7.5、150mMのNaCl、1mMのMgCl₂)によって精製し、20mg/mLまで濃縮した。結晶化のために、0.1μLのタンパク質を、0.1Mの酢酸ナトリウム4.6、30%w/vのPEG MME 2K、0.2Mの硫酸アンモニウムを含有する0.1μLのウェル緩衝液と混合した。ハンギングドロップ蒸気拡散法を使用して、96ウェルプレート内で結晶を20℃で成長させた。最大の結晶成長は、7日後に達成された。結晶を凍結保護剤溶液(0.1Mの酢酸ナトリウム4.6、30%w/vのPEG MME 2K、0.2Mの硫酸アンモニウム

40

50

、20%のグリセロール)に移し、液体窒素中で瞬間凍結させた。

【1319】

X線データ収集及び構造決定

Advanced Light Sourceビームライン8.2.2において、0.999907 Åの波長のX線を用いて、データセットを収集した。CCP4ソフトウェアスイート(Winn et al., 2011)において、iMosflm(Battye et al., 2011)を使用してデータセットにインデックスを付け、統合し、Scala(Evans, 2006)でスケーリングし、Phaser(McCoy et al., 2007)を使用する分子置き換えによって解明した。GDP結合K-Ras(G12C)-MRTX849付加物(PDBコード: 6USZ)の結晶構造を、初期モデルとして使用した。構造は、Coot(Emsley et al., 2010)及びPHENIX(Adams et al., 2010)を用いて手動で精緻化した。

10

【1320】

【表1】

表1. 抗体のリスト。

標的	供給元	識別子	希釈
P-AKT[S473]	Cell Signaling Technology	4060	1:1000
P-AKT[T308]	Cell Signaling Technology	4056	1:1000
AKT	Cell Signaling Technology	2920	1:1000
P-ERK[T202/Y204]	Cell Signaling Technology	9101	1:1000
総ERK	Cell Signaling Technology	4695	1:1000
汎Ras	Abcam	108602	1:5000
Ras(G12S)	NewEast Bio	26186	1:1000
GAPDH	Proteintech	60004-1-Ig	1:50000

20

【1321】

30

40

50

【表 2】

表 2. 緩衝液組成物のリスト。

名称	組成物
RIPA緩衝液	25mMのTris 7.4 150mMのNaCl 0.1%のSDS 1%のNP-40 0.5%のデオキシコール酸ナトリウム
Co-IP溶解緩衝液 (NBDプルダウンの場合)	50mMのHEPES7.4 120mMのNaCl 1%のNP-40 1mMのMgCl ₂
Co-IP洗浄緩衝液 (NBDプルダウンの場合)	50mMのHEPES7.4 120mMのNaCl 0.01%のNP-40 1mMのMgCl ₂
5×SDS Loading Buffer	250mMのTris 6.8 500mMのDTT 10%w/vのSDS 0.1%w/vのプロモフェノールブルー 50%のグリセロール
TOWBIN緩衝液	25mMのTris 192mMのグリシン pH8.3
溶解緩衝液	20mMのTris 8.0 500mMのNaCl 5mMのイミダゾール
溶出緩衝液	20mMのTris 8.0 300mMのNaCl 300mMのイミダゾール
TEV切断緩衝液	20mMのTris 8.0 300mMのNaCl 1mMのEDTA 1mMのDTT
ホスファターゼ緩衝液	32mMのTris 8.0 200mMの硫酸アンモニウム 0.1mMのZnCl ₂
SEC緩衝液	20mMのHEPES7.5 150mMのNaCl 1mMのMgCl ₂
ヌクレオチド交換緩衝液	20mMのHEPES7.5 150mMのNaCl 1mMのMgCl ₂ 1mMのDTT
GTPase反応緩衝液	20mMのHEPS7.5 150mMのNaCl 1mMのDTT

【1322】

本研究で使用した組換えタンパク質配列のリスト

【1323】

K-Ras 野生型

MHHHHHHSSSGRENLYFQGMTEYKLVVVVGAGGVGKSALTI
 QLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDITAGQ
 EEYSAMRDQYMRGTGEGFLCVFAINNNTKSFEDIHHYREQIK
 RVKDSIEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPF
 IETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (配列番号51)

【1324】

K-Ras 野生型 CysLight

MHHHHHHHSSSGRENLYFQGMTEYKLVVVVGAGGVGKSALTI
QLIQNH FVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETSLLDILDITAGQ
EEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNNTKSFEDIHHYREQIK
RVKDSEDPVPMVLVGNKSDLP SRTVDTKQAQDLARSYGIPF
IETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (配列番号52)

【1325】

K-Ras G12S

MHHHHHHHSSSGRENLYFQGMTEYKLVVVVGASGVGKSALTI
QLIQNH FVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLLDILDITAGQ
EEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNNTKSFEDIHHYREQIK
RVKDSEDPVPMVLVGNKCDLP SRTVDTKQAQDLARSYGIPF
IETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (配列番号53)

【1326】

K-Ras G12S CysLight

MHHHHHHHSSSGRENLYFQGMTEYKLVVVVGASGVGKSALTI
QLIQNH FVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETSLLDILDITAGQ
EEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNNTKSFEDIHHYREQIK
RVKDSEDPVPMVLVGNKSDLP SRTVDTKQAQDLARSYGIPF
IETSAKTRQGVDDAFYTLVREIRKHKEK (配列番号54)

【1327】

NF1-GRD

MHHHHHHHSSSGRENLYFQGDRFERLVELVTMMGDQGELPI
AMALANVVP CSQWDELARVLVTLFDSRHLLYQLLWNMF SK
EVELADSMQTLFRGNSLASKIMTFCFKVYGATY LQKLLDP
LLRIVITSSSDWQHVSFEVDPTRLEPSESLEENQRNLLQMT
EKFFHAIISSSSEFP PQLRSVCHCLYQVVSQRFPQNSIGA
VGSAMFLRFINPAIVSPYEAGILDKKPPPRIERG LKLM SK
ILQSIANHVLF TKEEHMRPFNDFVKS NFDAARRFFLDIAS
DCPTSDAVNHSLSFISDGNVLALHRL LWN NQEKIGQYLS S
NRDHKAVGRRPFDKMATLLAYLG PPEH (配列番号55)

【1328】

化学合成

一般実験手順

全ての反応は、別途記載されない限り、アルゴンの陽圧下で、ゴム隔膜を備えたオープン乾燥させたガラス器具内で実施した。空気及び湿気に敏感な液体は、シリンジを介して移した。溶液は、40℃以下の回転蒸発によって濃縮した。分析的薄層クロマトグラフィ (thin-layer chromatography、TLC) は、蛍光指示薬 (254nm) を含浸させたシリカゲル (0.25mm、60Å孔径、230~400メッシュ、Merck KG A) で事前にコーティングしたガラスプレートを使用して実施した。TLCプレートは、紫外光 (ultraviolet light、UV) への曝露によって可視化し、次いで、エタノール中10%のリンモリブデン酸 (phosphomolybdic acid、PMA) 溶液又はp-アニスアルデヒドの酸性エタノール溶液 (この溶液は、濃硫酸 (5.0mL)、氷酢酸 (1.5mL)、及びp-アニスアルデヒド (3.7mL) を無水エタノール (135mL) に23℃で効率的に攪拌しながら順次添加することによって調製した) 中に浸漬させ、続いてホットプレート上で短時間加熱することによって染色した。フラッシュカラムクロマトグラフィは、事前に充填したシリカゲルカートリッジ (Telodyne ISCO RediSep) を用いて、Telodyne ISCO CombiFlash EZ Prep クロマトグラフィシステムで実施した。

【1329】

溶媒及び試薬

無水溶媒は、Acros Organicsから購入した。別途以下に指定されない限り、全ての化学試薬は、Sigma-Aldrich、AK Scientific、又はChemsceneから購入した。市販の溶媒及び試薬は、受け取ったまま使用した。

【1330】

計装

プロトン核磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトル、炭素核磁気共鳴 (^{13}C NMR) スペクトル、及びフッ素核磁気共鳴 (^{19}F NMR) スペクトルは、Bruker Avance II HD機器 (400 MHz / 100 MHz / 376 MHz) で、23 °C で記録した。プロトン化学シフトは、百万分率 (parts per million、ppm、 δ スケール) で表し、NMR 溶媒中の残留プロチウムを基準とする (CHCl_3 : δ 7.26、 D_2HCO : δ 3.31)。炭素化学シフトは、百万分率 (ppm、 δ スケール) で表し、NMR 溶媒の炭素共鳴を基準とする (CDCl_3 : δ 77.0、 CD_3OD : δ 49.0)。フッ素化学シフトは、百万分率 (ppm、 δ スケール) で表し、トリフルオロ酢酸の外部標準を基準とする (-76.55 ppm)。データは、以下のとおり表す：化学シフト、多重度 (s = 単線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、dd = 二重線の二重線、dt = 三重線の二重線、m = 多重線、br = 幅広線、app = 見かけ)、積分、及びヘルツ (Hertz、Hz) 単位のカップリング定数 (J)。高分解能質量スペクトルは、Waters Xevo G2-XS 飛行時間型質量分析計を使用して得た。

10

20

【1331】

ミニワークアップ

ミニワークアップ (A / B) が手順において示される場合、以下のように実施した：反応混合物のアリコート (5 μL) をガラスピペットで回収し、0.2 mL の有機溶媒 A 及び 0.2 mL の水溶液 B を含有するプラスチックバイアルに添加した。バイアルを激しく振盪し、2つの層が分離するまで静置した。次いで、手順において指定される TLC 又は LC-MS 分析のために、有機層を使用した。

【1332】

LC-MS による反応進行の監視

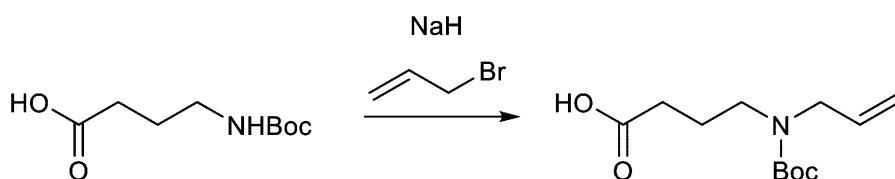
反応混合物の LC-MS 分析が、手順において示される場合、以下のように実施した。反応混合物 (又はミニワークアップ混合物の有機相) のアリコート (1 μL) を 100 μL の 1 : 1 アセトニトリル : 水で希釈した。1 μL の希釈溶液を Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm カラムに注入し、5 ~ 95 % のアセトニトリル / 水 (+ 0.1 % のギ酸) の直線勾配で 3.0 分間かけて溶出させた。クロマトグラムは、254 nm に設定した UV 検出器及び飛行時間型質量分析計 (Waters Xevo G2-XS) を用いて記録した。

30

【1333】

【化415】

40



S1

【1334】

4 - (アリル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) 酪酸 (S1)

THF (10.0 mL) 中の 4 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] 酪酸 (

50

5.00 g、24.6 mmol、1当量)の溶液を、THF (15.0 mL) 中の水素化ナトリウム (鉱油中60%、2.46 g、2.50当量)の懸濁液に23℃で滴加した。ガス発生が静まった後、臭化アリル (3.19 mL、36.9 mmol、1.50当量)をシリンジを介して滴加した。結果として生じる混合物を23℃で24時間攪拌した。溶液のpHが5に達するまで、10%のクエン酸を滴加した。溶液の添加が速すぎる場合、過剰な水素化ナトリウムが水と激しく反応する場合があるので、添加の開始時には注意を払う必要がある。反応混合物をエーテル (3×20 mL)で抽出した。合わせたエーテル層を水 (2×30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL)で洗浄した。洗浄した溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥溶液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (20~50%の酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、生成物 (4.70 g、78.5%) を無色の油として得た。

10

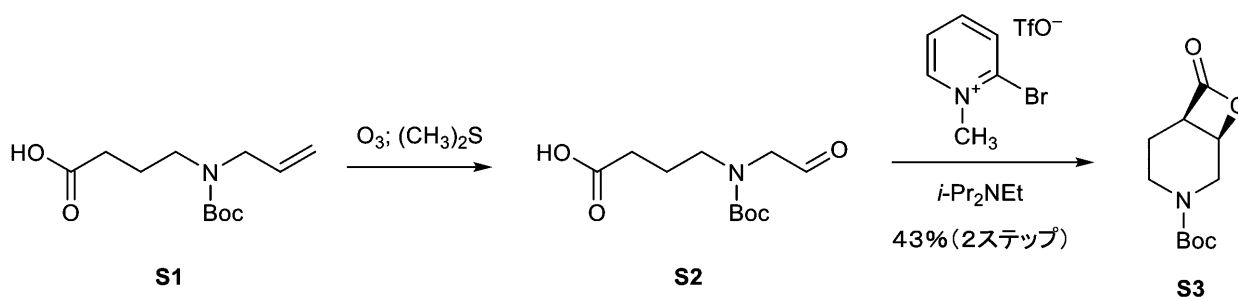
【1335】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J=16.3, 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.19–5.10 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.30 (br s, 2H), 2.39 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.87 (p, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.53, 155.70 (br), 133.93, 116.55 (br), 79.93, 49.52 (br), 45.63, 31.22 (br), 28.34, 23.31。 HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{Na}$) $^+$ 計算値: 266.1368、実測値: 266.1383。

20

【1336】

【化416】



30

【1337】

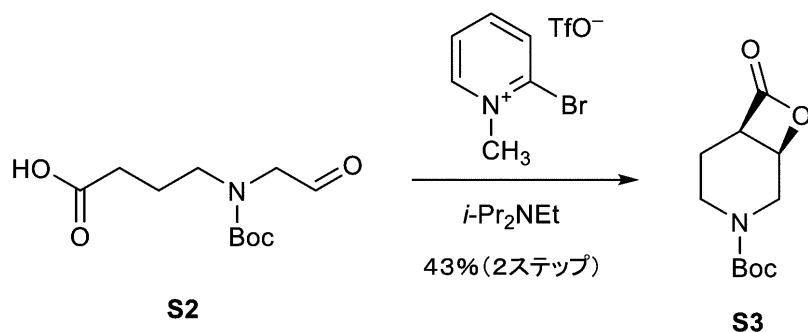
4-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxoethylamine (S2) ジクロロメタン (96.5 mL) 中の S1 (4.70 g、19.3 mmol、1当量)の溶液を、-78℃まで冷却した (ドライアイス/アセトン浴)。持続的な淡青色が観察されるまで、オゾン流を溶液に吹き込んだ。硫化ジメチル (7.09 mL、96.5 mmol、5.00当量)を反応混合物に添加し、溶液を23℃まで温めた。結果として生じる混合物を23℃で24時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL)で直接洗浄し、洗浄した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を無色の油として得た。更に精製することなく、生成物を使用した。

40

【1338】

50

【化 4 1 7】



10

【1 3 3 9】

(1R, 6R) - 7-オキソ-8-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (S3)

アセトニトリル (32.62 mL) 中の S2 (800 mg、3.26 mmol、1 当量) の溶液を、アセトニトリル (32.6 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2-ブロモ-1-メチルピリジニウム (3.15 g、9.78 mmol、3.00 当量)、酢酸キニーネ (239 mg、0.652 mmol、0.200 当量)、及びトリエチルアミン (1.82 mL、13.05 mmol、4.00 当量) の攪拌溶液に 23℃ で 1 時間かけて滴加した。結果として生じる混合物を 23℃ で 22 時間更に攪拌した。反応混合物を直接濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (30~100% の酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、生成物 (322 mg、43.4%) を無色の油として得、これを静置すると固化した。

20

【1 3 4 0】

^1H NMR (回転異性体の 1:1 混合物、2つの回転異性体では、いくつかのピークが分解された、400 MHz, CDCl_3) δ 4.82 (br s, 0.5 H), 4.77 (br s, 0.5 H), 4.41 (br d, $J=15.6$ Hz, 0.5 H), 4.28 (br d, $J=15.6$ Hz, 0.5 H), 3.90-3.82 (m, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 3.52-3.28 (m, 2 H), 2.25-2.06 (m, 1 H), 2.06-1.86 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H)。 ^{13}C NMR (回転異性体の 1:1 混合物、2つの回転異性体では、いくつかのピークが分解された、100 MHz, CDCl_3) δ 169.66 (br), 155.27 (br), 80.41, 69.32 (br), 68.97 (br), 47.54 (br), 42.32 (br), 40.87 (br), 40.06 (br), 39.15 (br), 28.38, 19.83。 HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{H-tBu}$)⁺ 計算値: 172.0610、実測値: 172.0621。

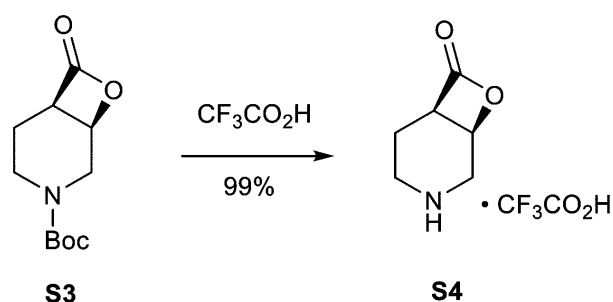
30

【1 3 4 1】

酢酸キニーネを反応混合物から省略したことを除いて、この化合物のラセミ体を同様の様式で調製した。

【1 3 4 2】

【化 4 1 8】



40

50

【1343】

トリフルオロ酢酸（1R, 6R）-8-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-7-オン（S4）

S3（200mg、0.880mmol、1当量）を、1：1のトリフルオロ酢酸：ジクロロメタン（1.0mL）に溶解させた。結果として生じる黄色の溶液を0℃で1時間静置し、次いで真空中で濃縮した。結果として生じる黄色の油を無水エーテル（10mL）でトリチュレートし、結果として生じる固体を遠心分離によって収集した。真空下での乾燥によって、生成物（210mg、99.0%）を黄色の粉末として得た。

【1344】

^1H NMR（400MHz, MeOD） δ 4.99（ddd, $J=5.9, 3.4, 2.0$ Hz, 1H）, 4.11（td, $J=6.8, 3.8$ Hz, 1H）, 3.73（dd, $J=15.1, 2.1$ Hz, 1H）, 3.58（dd, $J=15.1, 3.4$ Hz, 1H）, 3.38–3.20（m, 2H）, 2.35–2.13（m, 2H）。 ^{13}C NMR（100MHz, MeOD） δ 169.33, 65.77, 45.81, 41.15, 38.29, 16.72。トリフルオロ酢酸アニオンからのシグナルは、弱すぎて観察されなかった。 ^{19}F NMR（376MHz, MeOD） δ -76.92。HRMS（ $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2 + \text{H}$ ） $^+$ 計算値：128.0712、実測値：128.0707。

10

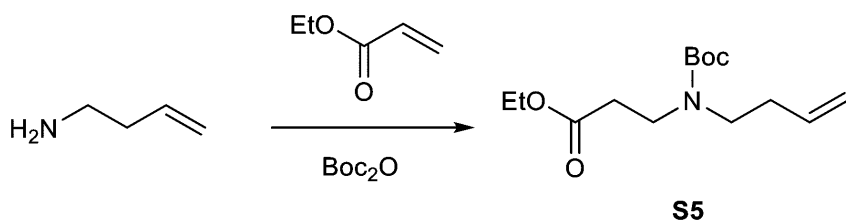
【1345】

この化合物のラセミ体を、同様の様式で調製した。

【1346】

20

【化419】



【1347】

3-（ブタ-3-エン-1-イル（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸エチル（S5）

30

1-アミノ-3-ブテン塩酸塩（538mg、5mmol、1当量）を、THF（5.0mL）中のアクリル酸エチル（500mg、5.00mmol、1.00当量）及びトリエチルアミン（697μL、5.00mmol、1.00当量）の溶液に23℃で滴加した。結果として生じる混合物を23℃で攪拌した。16時間以内に、TLC分析（100%の酢酸エチル）は、アミン出発材料の完全な消費を示した。反応混合物を真空中で濃縮した。THF（10mL）、続いてトリエチルアミン（697μL、5.00mmol、1.00当量）及び二炭酸ジ-tert-ブチル（1.09g、5.00mmol、1.00当量）を残留物に添加した。ガス発生が直ちに起こり、約20分かけて静まった。反応混合物を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ（20～50%の酢酸エチル-ヘキサン）によって精製して、中間体マイケル付加生成物（650mg、47.9%）を無色の油として得た。

40

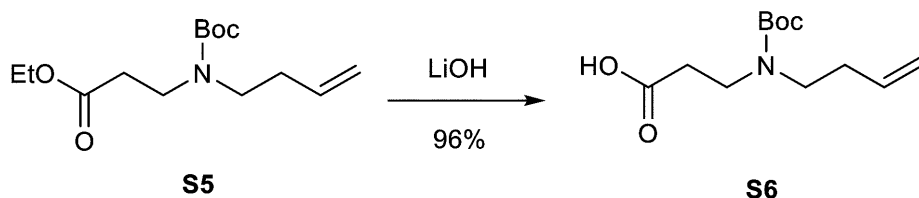
【1348】

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 5.78（td, $J=17.0, 6.9$ Hz, 1H）, 5.17–5.00（m, 2H）, 4.16（q, $J=7.1$ Hz, 2H）, 3.48（s, 2H）, 3.28（s, 2H）, 2.58（s, 2H）, 2.35–2.25（m, 2H）, 1.48（s, 9H）, 1.28（t, $J=7.1$ Hz, 3H）。

【1349】

50

【化 4 2 0】



【1 3 5 0】

3-（ブタ-3-エン-1-イル（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン酸（S6）

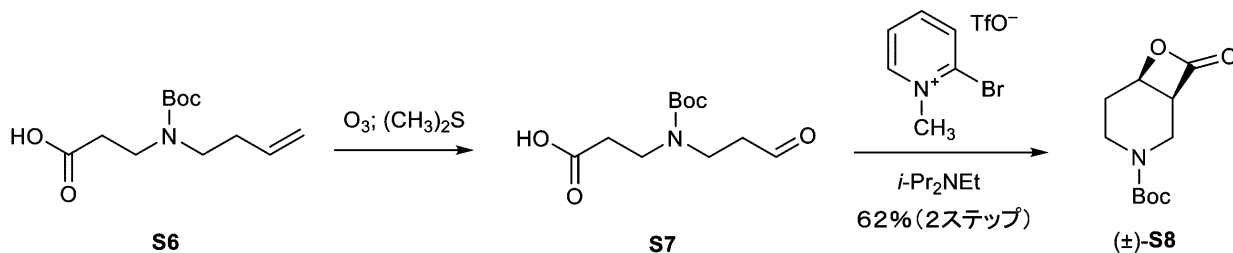
23℃の1：1のTHF（1.5 mL）水（1.5 mL）中のS5（209 mg、0.772 mmol、1当量）の溶液に、水酸化リチウム水和物（64.8 mg、1.54 mmol）を添加した。結果として生じる二相混合物をその温度で4時間攪拌した。この時点でのTLC分析（50%の酢酸エチル-ヘキサン）は、エステル出発材料の完全な消費を示した。10%のクエン酸（10 mL）を反応混合物に添加した。反応混合物をエーテル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮して、生成物（180 mg、95.8%）を無色の油として得た。

【1 3 5 1】

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 5.78（ddt, $J=17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H）, 5.13–5.02（m, 2H）, 3.50（t, $J=6.9$ Hz, 2H）, 3.31（t, $J=7.3$ Hz, 2H）, 2.67（s, 2H）, 2.29（p, $J=7.3$ Hz, 2H）, 1.49（s, 9H）。HRMS（ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{Na}$ ） $^+$ 計算値：266.1368、実測値：266.1383。

【1 3 5 2】

【化 4 2 1】



【1 3 5 3】

3-（（tert-ブトキシカルボニル）（3-オキソプロピル）アミノ）プロパン酸（S7）

ジクロロメタン（4.52 mL）中のS6（246 mg、1.01 mmol、1当量）の溶液に、紫色が持続する間-78℃でオゾン吹き込んだ。ガス源をアルゴンに切り替え、吹き込みを10分間続けて過剰なオゾン除去した。硫化ジメチル（0.74 mL、10.1 mmol、10.0当量）を添加し、反応混合物を23℃まで温め、その温度で15時間攪拌し続けた。反応混合物を水（5 mL）とジクロロメタン（5 mL）との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮して、生成物を黄色の油として得た。生成物を更に精製することなく次の反応で利用した。

【1 3 5 4】

（1S, 6R）-8-オキソ-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-3-カルボン酸 Rac-tert-ブチル（±S8）

火力乾燥させた100 mLフラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸2-ブromo-1-メチルピリジニウム（969 mg、3.01 mmol、3.00当量）、アセトニトリ

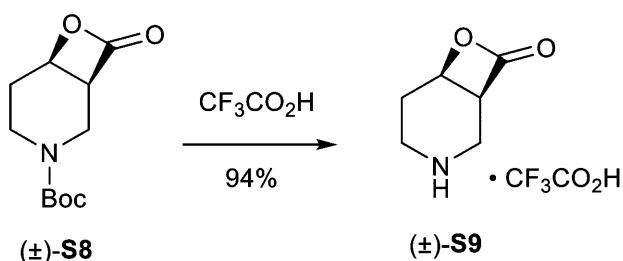
ル (17.1 mL)、トリエチルアミン (0.56 mL、4.012 mmol、4.00 当量)、及び磁気攪拌棒を入れた。アセトニトリル (6 mL) 中の S7 (246 mg、1.00 mmol、1 当量) の溶液を、2 mL/分の速度で、シリンジポンプを用いて添加した。添加後、反応溶液を 23°C で 16 時間攪拌し続けた。反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を 0.5 M の pH 7 のリン酸緩衝液 (10 mL) とジクロロメタン (10 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥させた溶液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (10 ~ 100% の酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、生成物 (141 mg、61.9%) を無色の油として得、これを静置すると固化した。

【1355】

¹H NMR (回転異性体の 1:1 混合物、2つの回転異性体では、いくつかのピークが分解された、400 MHz, CDCl₃) δ 4.89 (dt, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 4.24–4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 0.5H), 3.84 (s, 0.5H), 3.63–3.44 (m, 2H), 3.63–3.44 (m, 2H), 3.38–3.25 (m, 1H), 2.42–2.25 (m, 1H), 2.18–2.01 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.80, 154.66 (br), 80.38 (br), 68.40, 68.27, 50.16, 49.84, 37.99, 36.95, 36.46, 35.68, 28.34, 25.31。HRMS (C₁₁H₁₇NO₄ + Na)⁺ 計算値: 250.1055、実測値: 250.1060。

【1356】

【化422】



【1357】

Rac-(1S, 6R)-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-8-オン (±S9)

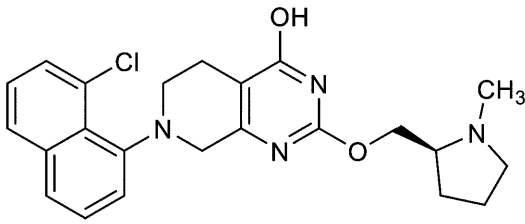
(1S, 6R)-8-オキソ-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-3-カルボン酸 Rac-tert-ブチル (±S8) (200 mg、0.880 mmol、1 当量) を 1:1 のトリフルオロ酢酸:ジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させた。結果として生じる黄色の溶液を 0°C で 1 時間静置し、次いで真空中で濃縮した。結果として生じる黄色の油を無水エーテル (10 mL) でトリチュレートし、結果として生じる固体を遠心分離によって収集した。真空下での乾燥によって、生成物 (200 mg、94.2%) を黄色の粉末として得た。

【1358】

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.02 (ddd, J = 7.1, 4.3, 3.0 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 7.5, 6.7, 2.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 3.35–3.23 (m, 2H), 2.48–2.32 (m, 2H)。¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 168.92, 66.53, 44.69, 36.39, 35.77, 23.48。トリフルオロ酢酸アニオンからのシグナルは、弱すぎて観察されなかった。¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ -76.92。HRMS (C₆H₉NO₂ + H)⁺ 計算値: 128.0712、実測値: 128.0707。

【1359】

【化423】



S10

10

【1360】

7-(8-クロロ-1-ナフチル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(S10)を、米国特許出願第2020/0331911号に記載のプロトコルに従って調製した。

【1361】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37 (s, 2H), 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=7.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.73 (td, $J=13.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=17.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=17.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J=12.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.19 (dt, $J=11.2, 8.0$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=10.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.54 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 166.56, 165.02, 158.63, 154.85, 154.82, 148.37, 148.33, 137.51, 129.53, 129.30, 128.17, 126.32, 125.71, 125.70, 125.34, 124.88, 124.85, 118.67, 118.63, 113.05, 113.03, 66.84, 65.02, 57.03, 56.91, 56.85, 49.61, 49.51, 40.01, 26.18, 26.16, 21.98, 21.95, 21.84, 21.78。 HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ 計算値: 425.1744、実測値: 425.1732。

20

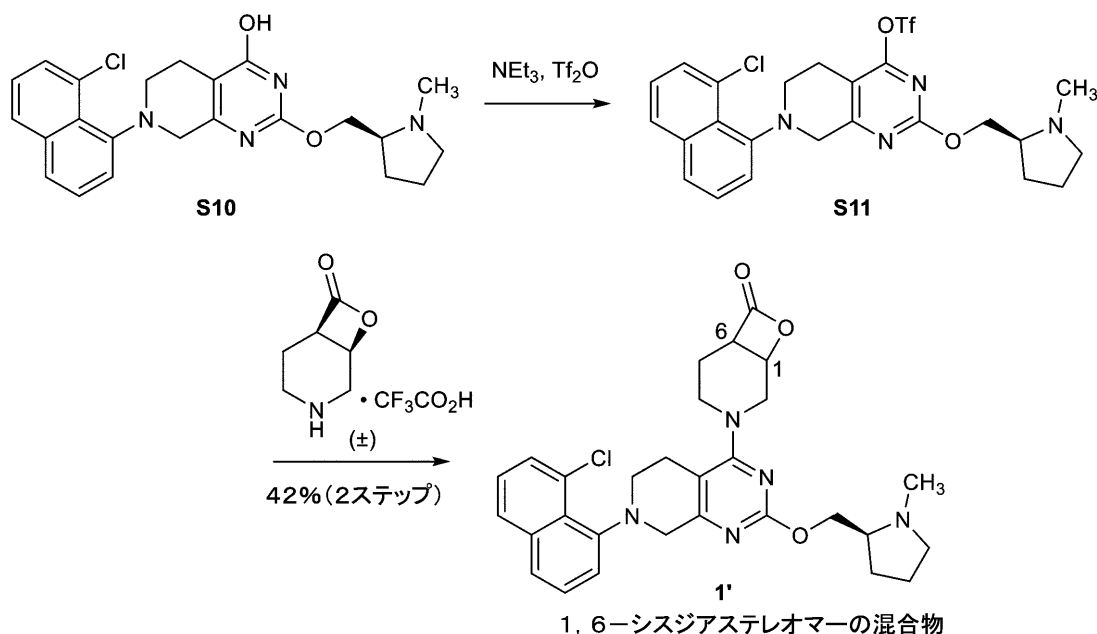
30

【1362】

40

50

10



20

20

30

30

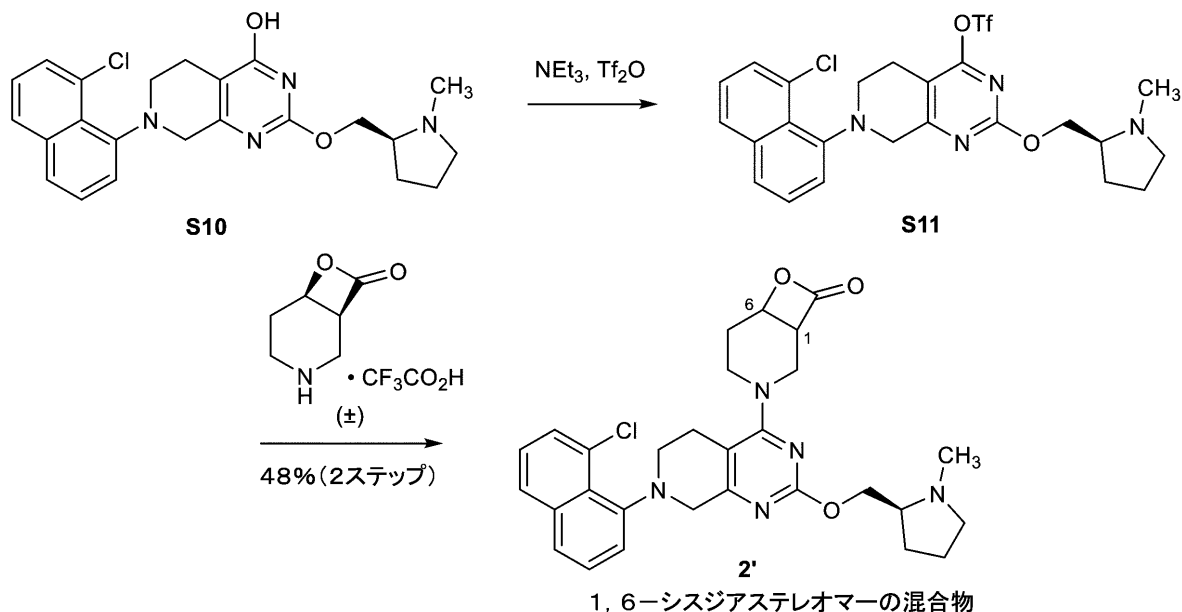
40

50

。HRMS ($C_{29}H_{32}ClN_5O_3 + H$)⁺ 計算値：534.2272、実測値：534.2305。

【1366】

【化425】



10

20

【1367】

β-ラクトン 2' (ジアステレオマーの混合物) は、本明細書では 12-027 とも称される。

【1368】

トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (14.2 μL、0.0850 mmol、1.20 当量) を、DCM (0.18 mL) 中の S10 (30.0 mg、0.0710 mmol、1 当量) の攪拌溶液に 0℃ で順次添加した。15 分以内に、TLC 分析 (10% のメタノール/ジクロロメタン) は、わずかに極性の低いスポットへの出発材料の完全な変換を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮して、トリフラートを粗生成物として得た。DMF (0.350 mL) を残留物に添加した。Rac- (1S, 6R) -7-オキサ-3-アザビシクロ [4.2.0] オクタン-8-オントリフルオロ酢酸塩 (34.0 mg、0.141 mmol、2.00 当量) を、結果として生じる溶液に固体として添加した。トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) をシリンジを介して添加した。結果として生じる褐色の混合物を、23℃ で 1 時間攪拌した。2.0 mL の体積まで残留物を 50% のアセトニトリル-水で希釈し、溶液を 0.45 μM の PTFE シリンジフィルタに通して濾過した。濾液を、10% のアセトニトリル-水 + 0.1 のギ酸で平衡化した Redi-Sep C18 30 g Gold カラムに充填し、生成物をカラムクロマトグラフィ (10~100% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸) によって精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させて、生成物 (18.0 mg、47.7%) を白色の固体として得た。

30

40

【1369】

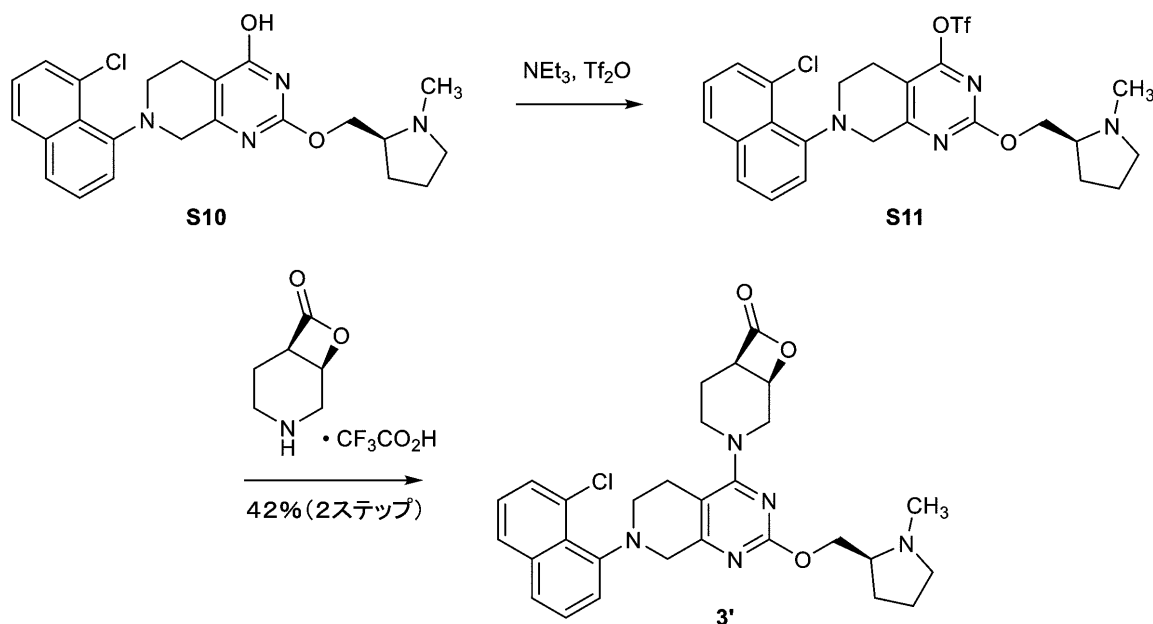
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79–7.72 (m, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.58–7.40 (m, 2H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.27–7.12 (m, 1H), 5.03–4.92 (m, 1H), 4.52–4.34 (m, 3H), 4.28–4.14 (m, 1H), 4.13–3.95 (m, 2H), 3.94–3.69 (m, 1H), 3.69–3.45 (m, 2H), 3.4

50

3-2.88 (m, 4H), 2.85-2.59 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 3H), 2.50-2.16 (m, 2H), 2.16-2.01 (m, 2H), 2.01-1.72 (m, 3H)。注：生成物は、ジアステレオ異性体の混合物であった。NMRピークは、見られたままで報告した。HRMS (C₂₉H₃₂ClN₅O₃ + H)⁺ 計算値：534.2272、実測値：534.2305。

【1370】

【化426】



10

20

【1371】

β-ラクトン 3'。

【1372】

トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (14.2 μL、0.0850 mmol、1.20 当量) を、DCM (0.18 mL) 中の S10 (30.0 mg、0.0710 mmol、1 当量) の攪拌溶液に 0℃ で順次添加した。15 分以内に、TLC 分析 (10% のメタノール-ジクロロメタン) は、わずかに極性の低いスポットへの出発材料の完全な変換を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮して、トリフラートを粗生成物として得た。DMF (0.350 mL) を残留物に添加した。(1R, 6R)-7-オキサ-4-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-8-オントリフルオロ酢酸塩 (34.0 mg、0.141 mmol、2.00 当量) を、結果として生じる溶液に固体として添加した。トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) をシリンジを介して添加した。結果として生じる褐色の混合物を、23℃ で 1 時間攪拌した。2.0 mL の体積まで残留物を 50% のアセトニトリル-水で希釈し、溶液を 0.45 μm の PTFE シリンジフィルタに通して濾過した。濾液を、10% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸で平衡化した Redi-Sep C18 30 g Gold カラムに充填し、生成物をカラムクロマトグラフィ (10~100% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸) によって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、生成物 (16.0 mg、42.4%) を白色の固体として得た。

30

40

【1373】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80-7.70 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.35 (app t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 1H), 4.97-4.81 (m,

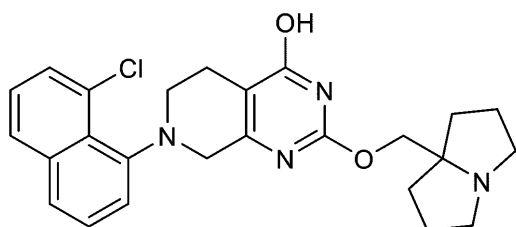
50

1 H), 4.49–4.34 (m, 3 H), 4.22–4.09 (m, 1 H), 4.01–3.89 (m, 2 H), 3.89–3.67 (m, 2 H), 3.64–3.39 (m, 2 H), 3.38–3.18 (m, 1 H), 3.18–2.87 (m, 2 H), 2.81–2.58 (m, 2 H), 2.50 (app d, 3 H), 2.41–2.22 (m, 2 H), 2.16–2.01 (m, 2 H), 1.92–1.70 (m, 3 H)。注：生成物は、立体構造的異性体の混合物として現れる。NMRピークは、見られたままで報告した。HRMS ($C_{29}H_{32}ClN_5O_3 + H$)⁺ 計算値：534.2272、実測値：534.2257。

【1374】

【化427】

10



S12

【1375】

7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(S12)は、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノールを(2S)-1-メチルピロリジンに置換したことを除いて、化合物S10について記載したプロトコルに従って調製した。

20

【1376】

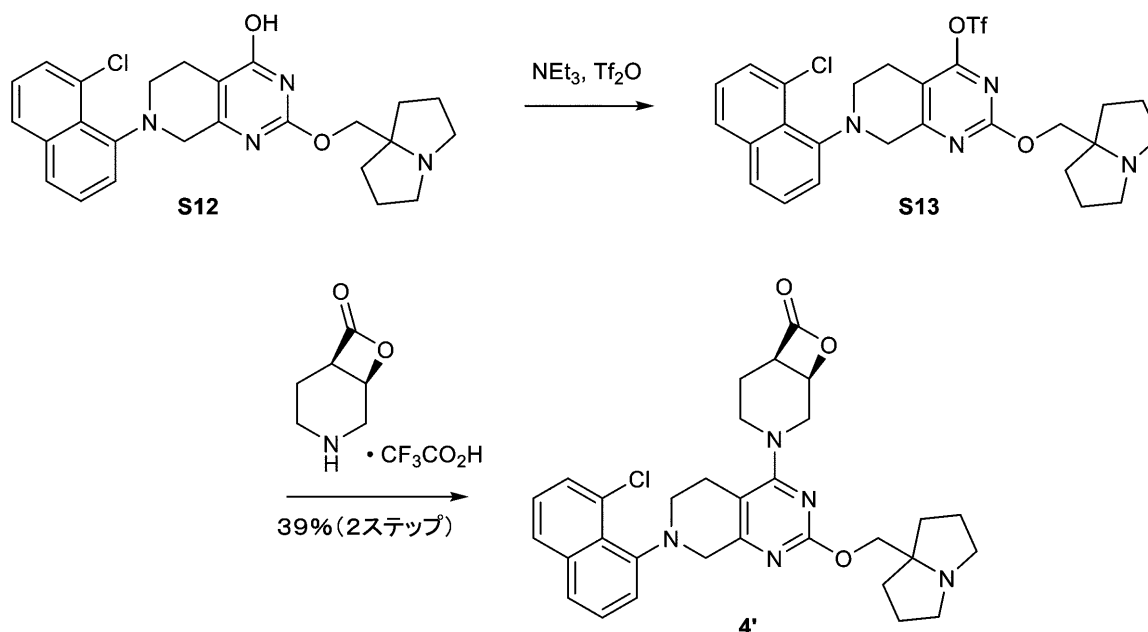
¹H NMR (ギ酸塩, 400 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 2 H), 7.83 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.56–7.44 (m, 2 H), 7.42–7.31 (m, 2 H), 4.63–4.43 (m, 2 H), 4.07 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.75–3.62 (m, 3 H), 3.55 (ddt, J=11.9, 5.9, 2.1 Hz, 1 H), 3.28 (dt, J=12.1, 6.5 Hz, 2 H), 3.17 (ddd, J=11.9, 10.3, 4.1 Hz, 1 H), 2.93–2.79 (m, 1 H), 2.60 (ddt, J=16.6, 4.1, 2.0 Hz, 1 H), 2.32–2.02 (m, 8 H)。¹³C NMR (ギ酸塩, 100 MHz, MeOD) δ 165.60, 158.74, 155.07, 148.38, 137.55, 129.53, 129.28, 128.16, 126.31, 125.72, 125.33, 124.86, 118.63, 113.18, 79.65, 68.77, 57.12, 55.30, 49.48, 33.98, 33.96, 23.74, 21.85。HRMS ($C_{25}H_{27}ClN_4O_2 + H$)⁺ 計算値：451.1901、実測値：451.1911。

30

【1377】

40

【化 4 2 8】



10

【1 3 7 8】

β-ラクトン 4'、本明細書では13-019とも称される。

20

【1 3 7 9】

トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (14.2 μL、0.0850 mmol、1.20 当量) を、ジクロロメタン (0.18 mL) 中の S12 (30.0 mg、0.0710 mmol、1 当量) の攪拌溶液に 0℃ で順次添加した。15 分以内に、TLC 分析 (10% のメタノール-ジクロロメタン) は、わずかに極性の低いスポットへの出発材料の完全な変換を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮して、トリフラートを粗生成物として得た。DMF (0.350 mL) を残留物に添加した。(1R, 6R)-7-オキサ-4-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-8-オントリフルオロ酢酸塩 (34.0 mg、0.141 mmol、2.00 当量) を、結果として生じる溶液に固体として添加した。トリエチルアミン (29.5 μL、0.212 mmol、3.00 当量) をシリンジを介して添加した。結果として生じる褐色の混合物を、23℃ で 1 時間攪拌した。2.0 mL の体積まで残留物を 50% のアセトニトリル-水で希釈し、溶液を 0.45 μm の PTFE シリンジフィルタに通して濾過した。濾液を、10% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸で平衡化した Redi-Sep C18 30 g Gold カラムに充填し、生成物をカラムクロマトグラフィ (10~100% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸) によって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥させて、生成物 (14.7 mg、39.0%) を白色の固体として得た。

30

40

【1 3 8 0】

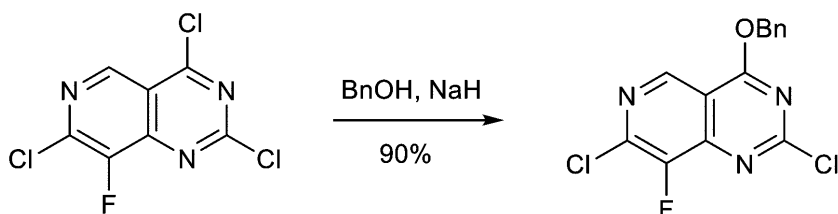
¹H NMR (ギ酸塩, 400 MHz, MeOD) δ 7.83 (ddd, J = 8.2, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.42-7.24 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.50-4.24 (m, 4H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.75-3.46 (m, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.26-2.90 (m, 4H), 2.86-2.56 (m, 2H), 2.41-1.84 (m, 10H)。¹³C NMR (ギ酸塩, 100 MHz, MeOD) δ 171.40, 168.86, 166.52, 164.39, 161.57, 148.47, 137.49, 129.51, 129.37, 128.17, 126.42, 125.

50

71, 125.37, 124.96, 118.57, 107.77, 76.95, 70.06, 69.83, 59.34, 55.17, 49.83, 46.17, 44.00, 43.81, 34.76, 26.87, 25.74, 24.08, 19.51, 18.99。
注：生成物は、立体構造的異性体の混合物として現れる。NMRピークは、見られたままで報告した。HRMS ($C_{31}H_{34}ClN_5O_3 + H$)⁺ 計算値：560.2428、実測値：560.2427。

【1381】

【化429】



S14

10

【1382】

4-(ベンジルオキシ)-2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン (S14)

20

オープン乾燥させたバイアルに、水素化ナトリウム（鉱油中60%の分散体、1.0 g、25.0 mmol）、THF（12.5 mL）、及び磁気攪拌棒を入れた。ベンジルアルコールの溶液（12.5 mLのTHF中2.5 mL）を23℃で滴加した。10分以内に、ガス発生が静まった。結果として生じる濁った混合物を約30分間沈降させ、上清をTHF中1.0 MのBnONa溶液として使用した。別の100 mLフラスコ内で、2,4,7-トリクロロ-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン（2.50 g、9.90 mmol、1当量）をTHF（7.6 mL）に溶解させ、結果として生じる溶液を0℃まで冷却した。BnONa（THF中1.0 M、17.0 mL、1.70当量）をシリンジを介して添加し、結果として生じる混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50 mL）と酢酸エチル（50 mL）との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ（0～30%の酢酸エチル-ヘキサン、80-g RediSep（R）Rfカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE）によって精製して、生成物（2.90 g、90%）を白色の固体として得た。

30

【1383】

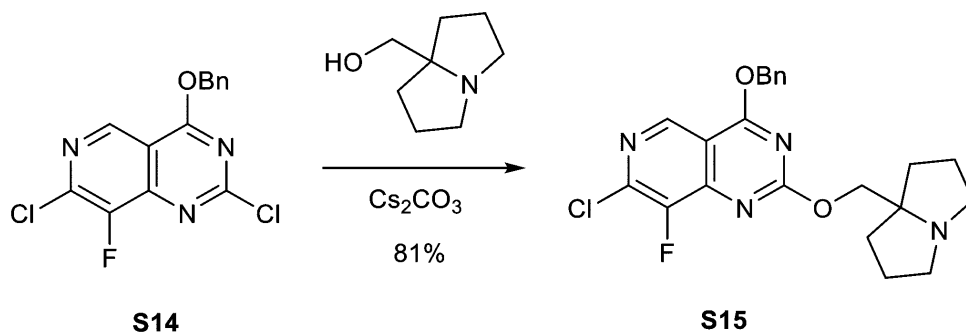
¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.10（s, 1H）, 7.57–7.49（m, 2H）, 7.49–7.39（m, 3H）, 5.72（s, 2H）。¹³C NMR（100 MHz, CDCl₃）δ 167.93（d, J=2 Hz）, 161.85, 148.20（d, J=270 Hz）, 146.38（d, J=12 Hz）, 143.64（d, J=8 Hz）, 141.06（d, J=16 Hz）, 133.89, 129.26, 129.03, 128.91, 111.70, 71.25。¹⁹F NMR（376 MHz, CDCl₃）δ -131.58。HRMS（ $C_{14}H_8Cl_2FN_3O + H$ ）⁺ 計算値：324.0107、実測値：324.0267。

40

【1384】

50

【化 4 3 0】



10

【1 3 8 5】

4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン(S15)

オーブン乾燥させた20mLバイアルに、4-ベンジルオキシ-2,7-ジクロロ-8-フルオロ-ピリド[4,3-d]ピリミジン(2.50g、7.71mmol、1当量)、炭酸セシウム(6.28g、19.3mmol、2.50当量)、及び磁気攪拌棒を入れた。1,4-ジオキサン(15.4mL)及び1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール(1.63g、11.6mmol、1.50当量)をシリンジを介して順次添加した。結果として生じる混合物を60℃まで3時間加熱した。反応混合物を10ミクロンのポリエチレン漏斗に通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ(0~20%のメタノール-ジクロロメタン+0.2%の水酸化アンモニウム、80-g Redi Sep(R) Rfカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE)によって精製して、生成物(2.69g、81.3%)を白色の固体として得た。

20

【1 3 8 6】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.47–7.36 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.25–3.07 (m, 2H), 2.67 (dt, $J=10.2, 6.8$ Hz, 2H), 2.06 (dt, $J=12.4, 6.1$ Hz, 2H), 1.90 (p, $J=6.5$ Hz, 4H), 1.69 (dt, $J=12.5, 7.5$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 169.03, 165.23, 149.63, 147.78, 147.67, 146.96, 143.12, 143.04, 140.07, 134.74, 128.85, 128.79, 128.56, 111.15, 74.30, 72.29, 70.05, 55.69, 36.04, 25.58. ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -134.41. HRMS ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ 計算値: 429.1494、実測値: 429.1590。

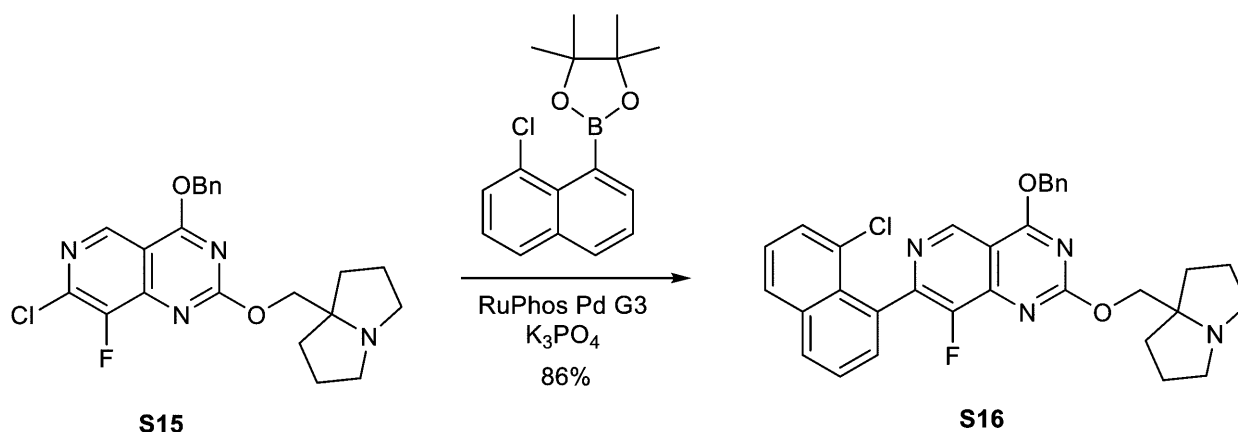
30

【1 3 8 7】

40

50

【化 4 3 1】



10

【1 3 8 8】

4-ベンジルオキシ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン (S16)

100 mL フラスコに、4-ベンジルオキシ-7-クロロ-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン (1.50 g、3.50 mmol、1 当量)、2-(8-クロロ-1-ナフチル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.51 g、5.25 mmol、1.50 当量)、及び磁気攪拌棒を入れた。トルエン (5.8 mL) 及びリン酸カリウム水溶液 (1.50 M、7.0 mL、10.5 mmol、3.00 当量) を順次添加すると、二相混合物が生じた。アルゴン流を、20 G ニードルを介して混合物に5分間吹き込んだ。RuPhos Pd G3 (585 mg、0.700 mmol、0.200 当量) を一度に添加し、フラスコにゴムセプタムを取り付け、反応混合物を60℃まで18時間加熱した。反応混合物を23℃まで冷却し、次いで水 (20 mL) と酢酸エチル (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、洗浄した溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (0~30%のメタノール-ジクロロメタン、40-g RediSep (R) Rf カラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、生成物 (1.67 g、86%) を黄色の粉末として得た。

20

30

【1 3 8 9】

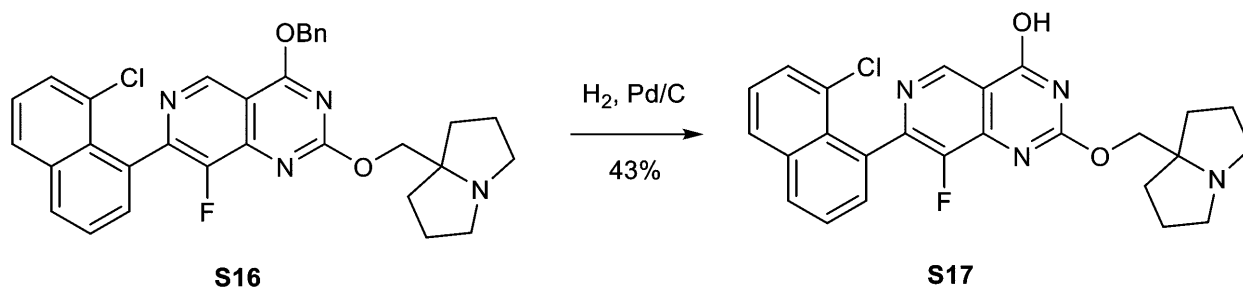
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 6H), 7.51-7.37 (m, 5H), 5.74 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.23 (dt, J=11.0, 5.7 Hz, 2H), 2.71 (dt, J=10.3, 6.8 Hz, 2H), 2.29-2.05 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 2H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.20, 164.87, 151.39, 149.83, 149.69, 147.83, 146.79, 142.60, 142.53, 135.93, 135.14, 131.76, 130.98, 130.62, 130.58, 129.38, 128.80, 128.76, 128.69, 128.56, 128.52, 128.35, 126.00, 125.56, 111.03, 73.95, 72.48, 69.75, 55.69, 55.67, 36.06, 36.04, 25.56, 25.54。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -138.14。HRMS (C₃₂H₂₈ClFN₄O₂+H)⁺ 計算値: 555.1963、実測値: 555.1953。

40

【1 3 9 0】

50

【化 4 3 2】



10

【1 3 9 1】

7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-4-オール(S17)

アルゴンを、メタノール(45 mL)中の4-ベンジルオキシ-7-(8-クロロ-1-ナフチル)-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン(2.50 g、4.50 mmol、1当量)の溶液に、20 Gニードルを介して5分間吹き込んだ。パラジウム炭素(10重量%、479 mg、0.450 mmol、0.10当量)をアルゴンブランケット下で慎重に添加した。バイアルにゴムセプタムを取り付け、水素流(バルーン)を22 G×4”ニードルを通じて反応混合物に吹き込んだ。1時間以内に、LC-MS分析は、出発材料の完全な消費を示した。ガス源をアルゴンに切り替え、吹き込みを5分間続けた。反応混合物を、アルゴンの保護下で密に充填したセライトパッドに通して濾過し、濾過ケーキをメタノール(2×10 mL)ですすいだ。濾過ケーキを乾燥させないように注意し、濾過が完了したら直ちに濾過ケーキを水で湿らせた。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ(0~30%のメタノール-ジクロロメタン、4-g Redi Sep(R) Rfカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE)によって精製して、生成物(890 mg、42.5%)を黄色の粉末として得た。

20

【1 3 9 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=6.7, 2.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.64–7.52 (m, 3H), 7.41 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.47 (app q, $J=12.7$ Hz, 2H), 3.64–3.49 (m, 2H), 3.04–2.89 (m, 2H), 2.29–2.03 (m, 6H), 1.98–1.84 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -139.61。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.68, 162.34, 151.65, 149.89, 149.74, 149.08, 145.20, 145.09, 144.21, 144.15, 135.83, 132.22, 132.19, 131.00, 130.72, 130.17, 129.21, 128.69, 128.23, 125.77, 125.64, 116.97, 71.29, 55.51, 54.93, 35.19, 34.69, 24.90, 24.62。 HRMS ($\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$ 計算値: 465.1494、実測値: 465.1518。

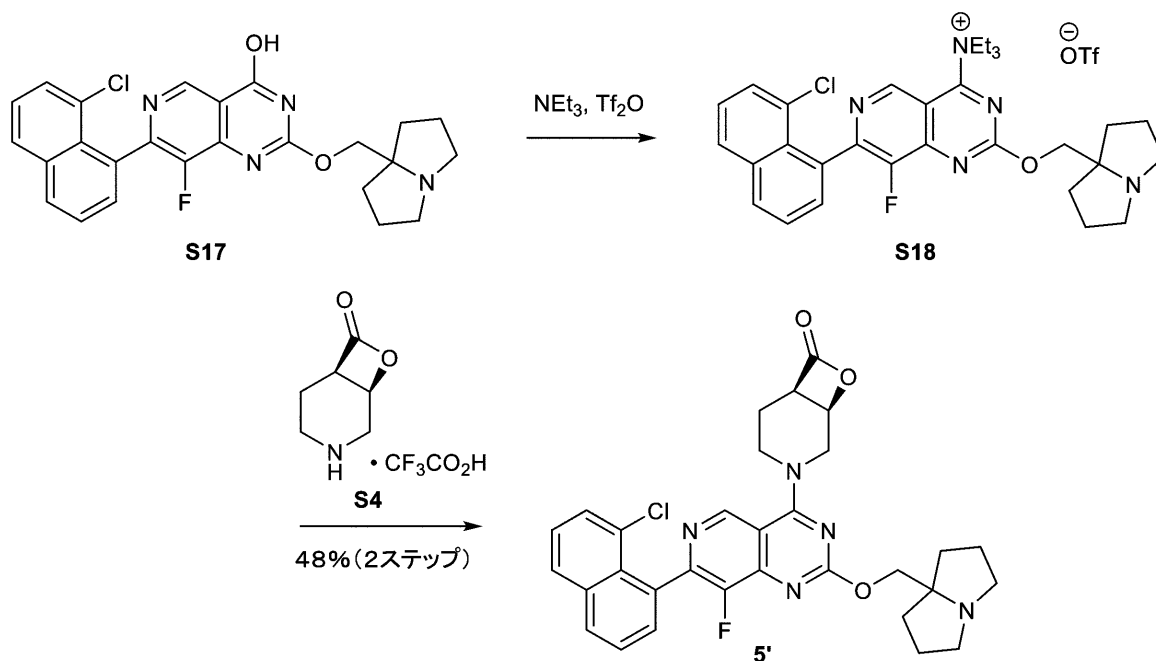
30

40

【1 3 9 3】

50

【化 4 3 3】



10

【1 3 9 4】

β-ラクトン 5' は、本明細書では 13-036 と称される。

20

【1 3 9 5】

ジクロロメタン (0.27 mL) 中の S17 (50.0 mg、0.107 mmol、1 当量) の溶液を 0℃ まで冷却し、トリエチルアミン (45.0 μL、0.323 mmol、3.00 当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (36.1 μL、0.215 mmol、2.00 当量) をシリンジを介して順次添加した。0℃ で 1 時間以内に、LC-MS 分析は、出発材料がトリメチルアミン付加物に完全に変換されたことを示した。反応混合物を減圧下で直接濃縮した。DMF (0.27 mL) 及びトリエチルアミン (45.0 μL、0.323 mmol、3.00 当量) を残留物に添加すると、褐色の溶液が生じた。(1R, 6R)-8-オキサ-3-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-7-オントリフルオロ酢酸塩 (25.9 mg、0.107 mmol、2.00 当量) を固体として添加した。23℃ で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 2.0 mL の 1:1 のアセトニトリル:水 + 5% のギ酸で希釈した。結果として生じる溶液を逆相 C18 カラム (T e l e d y n e I S C O R e d i S e p C 1 8 3 0 g G o l d) に充填した。10~95% のアセトニトリル-水 + 0.1% のギ酸の直線勾配で溶出を実施し、生成物を含む画分を凍結乾燥させて、生成物 (31.0 mg、48.3%) を黄色の粉末として得た。

30

【1 3 9 6】

^1H NMR (ギ酸塩, 400 MHz, MeOD) δ 8.17 (dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.75–7.61 (m, 3H), 7.57–7.48 (m, 1H), 5.18–5.08 (m, 1H), 4.93 (dtd, $J=15.7, 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.28–4.08 (m, 3H), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.33–3.25 (m, 2H), 2.42–2.30 (m, 4H), 2.30–2.03 (m, 5H), 1.43–1.29 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (ギ酸塩, 376 MHz, MeOD) δ -139.57, -139.90。 ^{13}C NMR (ギ酸塩, 100 MHz, MeOD) δ 170.17, 164.48, 163.18, 144.08, 144.01, 136.00, 135.95, 130.90, 130.76, 129.88, 129.26, 128.47, 128.24, 126.08, 125.48, 125.43, 121.77, 118.83, 111.03, 80.32,

40

50

69.59, 68.97, 55.26, 46.42, 45.91, 45.69, 34.00, 23.86, 19.63, 19.54, 7.59。注：生成物は、立体構造的異性体の混合物として現れる。NMRピークは、見られたままで報告した。HRMS ($C_{31}H_{29}ClFN_5O_3 + H$)⁺ 計算値：574.2021、実測値：574.2015。

【1397】

実施例2の参考文献

1. Hunter, J. C. ; Manandhar, A. ; Carrasco, M. A. ; Gurbani, D. ; Gondi, S. ; Westover, K. D. *Mol. Cancer Res.* 2015, 1325–1336. 2. Ostrem, J. M. ; Peters, U. ; Sos, M. L. ; Wells, J. A. ; Shokat, K. M. *Nature* 2013, 503 (7477), 548–551. 3. Ahmadian, M. R. ; Zor, T. ; Vogt, D. ; Kabsch, W. ; Selinger, Z. ; Wittinghofer, A. ; Scheffzek, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999, 96 (12), 7065–7070. 4. Huehls, A. M. ; Coupert, T. A. ; Sentman, C. L. *Immunol. Cell Biol.* 2014, 93 (10), 290–296. 5. Maurer, T. ; Garrenton, L. S. ; Oh, A. ; Pitts, K. ; Anderson, D. J. ; Skelton, N. J. ; Fauber, B. P. ; Pan, B. ; Malek, S. ; Stokoe, D. ; Ludlam, M. J. C. ; Bowman, K. K. ; Wu, J. ; Giannetti, A. M. ; Starovasnik, M. A. ; Mellman, I. ; Jackson, P. K. ; Rudolph, J. ; Wang, W. ; Fang, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012, 109 (14), 5299–5304. 6. Gibson, D. G. ; Young, L. ; Chuang, R. Y. ; Venter, J. C. ; Hutchison, C. A. ; Smith, H. O. *Nat. Methods* 2009, 6 (5), 343–345. 7. Gentile, D. R. ; Rathinaswamy, M. K. ; Jenkins, M. L. ; Moss, S. M. ; Siempelkamp, B. D. ; Renslo, A. R. ; Burke, J. E. ; Shokat, K. M. *Cell Chem. Biol.* 2017, 24 (12), 1455–1466. e14. 8. Sondermann, H. ; Soisson, S. M. ; Boykevich, S. ; Yang, S. S. ; Bar-Sagi, D. ; Kuriyan, J. *Cell* 2004, 119 (3), 393–405.

【1398】

実施例3：生物学的データ

【1399】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. データは、pH 7.5、23℃で100 μMの化合物とともに24時間インキュベートした後の試験タンパク質の共有結合修飾のパーセンテージを表す。

化合物	野生型K-Rasの共有結合修飾%	K-Ras G12Sの共有結合修飾%
04-005	0%	0%
06-092	8.0%	0%
06-093	4.8%	0%
08-043	0%	入手不可
08-044	0%	入手不可
12-026	7.0%	100%
12-027	0%	23.0%
12-028	0%	19.0%
12-044	0%	0%
12-058	6.0%	94.0%
12-064	0%	0%
12-074	0%	0%
12-077	7.5%	100%
12-078	入手不可	入手不可
12-087	0%	0%
13-005	73.7%	72.1%
13-006	0%	0%
13-018	85.8%	92.8%
13-019	0%	100%
13-036	0%	100%
13-037	0%	42.5%
14-005	0%	100%
14-036	22.0%	42.0%

【1400】

実施例 4: Asp12の化学アルキル化はRas (G12D)の変異体選択的標的化を可能にする

本明細書で開示されるのは、とりわけ、GDP及びGTP結合状態、並びにブロックエフェクター相互作用の両方において、K-Ras (G12D)中の変異体アスパラギン酸をアルキル化するリガンドの組である。実施形態では、これらのリガンドは、G12D変異体に高度に特異的であり、試験されたアッセイにおいて野生型K-Rasと反応しない。

【1401】

組換えK-Ras (G12D)・GDPタンパク質を、23℃で1時間、1mM又は10mMのβ-プロピオラクトンで処理し、タンパク質をトリプシンで消化させ、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析によって試料を分析した。β-プロピオラクトン付加物を担持する様々なペプチドが検出された(図18A)。これらの中でも、ペプチドLVVVGAD*GVGK(配列番号19)(aa.7~16)は、変異体アスパラギン酸が、2-カルボキシルエチル基によって共有結合的にアルキル化された(図18B)。このペプチドの強度は、β-プロピオラクトンの濃度とともに増加し(図18C)、この部位がこれらの条件下で飽和されなかったことを示唆している。これらのデータは、Asp12が、β-ラクトン求電子剤によるアルキル化に感受性であることを示す。

【1402】

K-Ras (G12D)に選択的に係合する化合物を設計するために、β-プロピオラクトンを求電子性断片として、K-Rasスイッチ-IIポケット(S-IIP)リガン

ド足場にグラフトした。S-IIPリガンドは、K-RasのPループに直接隣接するアロステリックポケットを占有し、コドン12変異体残基への直接アクセスを可能にする化学ベクターを提供する。(±)-β-カルボキシル-β-プロピオラク톤を、汎K-RasのS-IIPリガンド足場のピペラジン基にカップリングすることによって、ラセミ体として化合物1を調製した(図19A)。全タンパク質質量分析を使用して、組換えK-Rasタンパク質と10 μMの化合物1との間の反応を23℃で評価した(図19B、図19F)。化合物1は、K-Ras(G12D)・GDPと99秒(95%CI:83~118秒)、及び完全修飾K-Ras(G12D)・GDPと15分未満の半減期で迅速に反応した(図19G)。対照的に、1時間後にK-Ras(G13D)・GDPの6.5±0.3%の修飾しか達成されず、K-Ras(野生型)・GDPの修飾は検出可能ではなかった。興味深いことに、化合物1は、G12D(Asp)におけるものよりも骨格から遠くにそのカルボン酸求核試薬(Glu)が位置する非天然変異体である修飾K-Ras(G12E)・GDPとの反応性の顕著な低減を示した。化合物1はまた、異なるβ-ラクトン求電子剤で最近標的化されている変異体であるK-Ras(G12S)・GDPと反応しなかった(22)。効力は低い、化合物1は、GppNHp結合K-Ras(G12D)に対しても活性であった。これは、GDP結合状態を特異的に認識することが報告されているS-IIP K-Ras(G12C)阻害剤とは異なる。化合物1によるAsp12の共有結合修飾は、K-Ras(G12D)・GDP及びK-Ras(G12D)・GppNHpの両方を熱変性に対して安定化させた(ΔTm=それぞれ+10.3℃及び+2.5℃、図19D)。K-Ras(G12D)と化合物1との間の付加物は、pHのある範囲(5.0~8.5)にわたって安定であり、1mMのDTTの存在下では、23℃で分解しなかった。

10

20

30

40

50

【1403】

そのような共有結合修飾が、Rafなどのエフェクタータンパク質との相互作用を破壊し得るかどうかを更に試験した。時間分解蛍光エネルギー転移アッセイを使用して、化合物1が、Raf-RBDとK-Ras(G12D)との間の相互作用を用量依存的様式で阻害したが、野生型K-Rasは阻害しなかったことが見出された(図19H)。固定化Raf-RBDと完全標識K-Ras(G12D)・GppNHp・化合物1との間の相互作用を、バイオレイヤー干渉法を使用して測定した。非修飾K-Ras(G12D)・GppNHpと比較して、K-Ras(G12D)・GppNHp・化合物1複合体は、Raf-RBDへの結合の実質的な減少を示し(図19E)、化合物1が、GTP状態でRas-エフェクター相互作用を直接妨げたことを示した。

【1404】

β-ラク톤は、アシル化試薬(カルボニル基に対する求核攻撃を介して)又はアルキル化試薬(β-炭素に対する求核攻撃を介して)のいずれかとして作用し得るので、化合物1とK-Ras(G12D)との間の反応は、無水生成物又はエステル生成物を与え得る。K-Ras(G12D)・GDP・1付加物の1.7 Å結晶構造(図20A)を使用して、反応経路を解明した。S-IIPポケット内の化合物1は、K-Ras(G12C)阻害剤について見られるものと同様の立体構造をとることが観察され、Asp12と化合物との間の共有結合、並びに開環から生じる遊離カルボキシル基についての明確な電子密度を有した(図20B)。この高分解能構造はまた、β炭素でSとして付加物の立体化学を割り当てることを可能にした(図20C)。ラセミ化合物1を使用して共結晶が得られたので、このS立体化学は、理論的には、(1)1のRエナンチオマーのβ-炭素に対するS_N2攻撃、又は(2)1のSエナンチオマーのカルボニルに対する攻撃、続いてアシル転移から生じ得る(図20D)。構造類似体2の純粋なR及びSエナンチオマーを調製した。K-Ras(G12D)・GDPを用いた反応速度の監視は、Rエナンチオマーが、K-Ras(G12D)・GDPに対してより反応性であることを示した(図20F)。

【1405】

化合物2~4は、α-炭素のプロS位における立体障害を増加させて合成した(図26

A)。化合物2～4は、K-Ras (G12D)と反応する能力を維持したが、より嵩高い化合物は、反応速度の減少を呈した(図26B)。一方、イソプロピル基を担持する化合物4は、加水分解に抵抗し、材料の>90%が、23℃及びpH7.4で24時間後に無傷のままであった。対照的に、化合物2及び3は、それぞれ1.7時間及び2.5時間の半減期を有した(図26C)。化合物4は、BaF3/K-Ras (G12D)細胞(その増殖がKRAS G12Dに依存する操作された細胞株)の成長を、71 nMのIC₅₀で阻害した(95%CI: 48~105 nM)(図26D)。興味深いことに、(2R, 3S)-4のエナンチオマーは、延長されたインキュベーション後でさえ、K-Ras (G12D)との検出可能な反応性を示さず、化合物4中のβ-ラク톤の2R, 3S立体化学が、リガンド-タンパク質認識に必須であることを確認した。このエナンチオマー化合物((2S, 3R)-4)はまた、BaF3/K-Ras (G12D)増殖の阻害においてはるかに効力が低いことが見出された(IC₅₀=4.4 μM、95%CI: 3.1~6.3 μM)。まとめると、データは、(2R, 3S)-4が、細胞活性を有するK-Ras (G12D)の強力な共有結合リガンドであることを示唆している。

10

20

30

40

50

【1406】

GDP状態標識化の速い速度が持続したので、化合物5及び6は、化合物4よりも最大200倍速くGTP状態を標識した。10 μMで試験した場合、化合物6は、K-Ras (G12D)・GppNHpを5分以内に完全に標識した。ウェスタンブロット時間経過による細胞内K-Ras (G12D)共有結合標識化速度は、化合物6が、抗Rasイムノブロットにおけるゲル移動度シフト、及び同時のホスホ-ERKレベルの低減によって示されるように、2時間以内にホモ接合型KRAS G12D/G12Dがん細胞株SW1990において内因性K-Ras (G12D)を完全に標識した、組換えタンパク質結果を反映した(図28C)。より低いGTPase活性の結果として、細胞K-Ras (G12D)が、GTP結合状態で濃縮されるので、これは、K-Ras (G12D)・GppNHpで観察されたより高い効力と一致する(23)。ホスホ-AKTレベルに対する両方の化合物の効果の欠如は、K-Ras (G12D)が、Aktリン酸化を誘導しないという以前の報告と一致する(24)。

【1407】

第2の置換をpro-R位に導入して、3,3-gem-ジメチル置換化合物(R)-7をもたらした。化合物(R)-7は、化合物5に匹敵する標識化速度を示し、それぞれ、30分及び300分以内にK-Ras (G12D)・GDP及びK-Ras (G12D)・GppNHpを完全に標識した(図29B)。K-Ras (G12D)・GDPに対するこの分子の効力を、k_{inact}/K_I、11 mM⁻¹ s⁻¹によって評価した。この分子は、高い変異体選択性を示し、G12DのGDP及びGppNHp状態のみを標識したが、WT、G12E、G12S、又はG13Dのものは標識しなかった(図29D)。

【1408】

変異体選択的な細胞内共有結合標識化を、ウェスタンブロットによって更に実証し、(R)-7が、ホモ接合型KRAS G12D/G12D細胞株SW1990及びAsPC-1において完全に内因性K-Ras (G12D)を標識し、ヘテロ接合型KRAS G12D/WT AGS細胞株において2つの対立遺伝子の半分のみを標識し、非G12D変異細胞株においては標識しなかった(図29E)。化合物(R)-7は、73±17 nMのIC₅₀でBa/F3の成長を阻害した。インターロイキン-3 (interleukin-3、IL-3、10 ng/mL)で同時処理した同じ細胞は、最大10 μMまで(R)-7に対する感受性を喪失し、観察された細胞死滅がオンターゲット阻害に起因することを示唆している。この化合物は、更に、KRAS G12D変異(SW1990、AsPC-1、及びAGS)と非G12D変異がん細胞株(H1299、HCT116、A549、A375)との間で顕著に示差的な阻害プロファイル(10 μM、P=0.0025)を示した。化合物(R)-7は、最大10 μMの濃度まで後者の細胞株に対して最小限の毒性を示した。

【1409】

実施例 4 の参考文献

1. I. A. Prior, F. E. Hood, J. L. Hartley, *Cancer Res.* 2020; 80: 2969.
2. M. E. Welsh, A. Kaplan, J. M. Chambers, M. E. Stokes, P. H. Bos, A. Zask, Y. Zhang, M. Sanchez-Martin, M. A. Badgley, C. S. Huang, T. H. Tran, H. Akkiraju, L. M. Brown, R. Nandakumar, S. Cremers, W. S. Yang, L. Tong, K. P. Olive, A. Ferrando, B. R. Stockwell, *Cell* 2017; 168: 878.
3. D. Kessler, M. Gmachl, A. Mantoulidis, L. J. Martin, A. Zoephel, M. Mayer, A. Gollner, D. Covini, S. Fischer, T. Gerstberger, T. Gmachlitz, C. Goodwin, P. Greb, D. Haring, W. Hela, J. Hoffmann, J. Karolyi-Oezguer, P. Knesl, S. Kornigg, M. Koegl, R. Kousek, L. Lamarre, F. Moser, S. Munico-Martinez, C. Peinsipp, J. Phan, J. Rinnenthal, J. Sai, C. Salamon, Y. Scherbantini, K. Schipany, R. Schnitzer, A. Schrenk, B. Sharps, G. Sisler, Q. Sun, A. Waterson, B. Wolkerstorfer, M. Zeeb, M. Pearson, S. W. Fesik, D. B. McConnell, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2019; 116: 15823.
4. H. Feng, Y. Zhang, P. H. Bos, J. M. Chambers, M. M. Dupont, B. R. Stockwell, *Biochemistry* 2019; 58: 2542.
5. Z. Zhang, R. Gao, Q. Hu, H. Peacock, D. M. Peacock, S. Dai, K. M. Shokat, H. Suga, 2020; DOI 10.1021/acscentsci.0c00514.
6. X. Wang, S. Allen, J. F. Blake, V. Bowcut, D. M. Briere, A. Calinisan, J. R. Dahlke, J. B. Fell, J. P. Fischer, R. J. Gunn, J. Hallin, J. Laguer, J. D. Lawson, J. Medwid, B. Newhouse, P. Nguyen, J. M. O'Leary, P. Olson, S. Pajk, L. Rahbaek, M. Rodriguez, C. R. Smith, T. P. Tang, N. C. Thomas, D. Vanderpool, G. P. Vigers, J. G. Christensen, M. A. Marx, *J. Med. Chem.* 2021; DOI 10.1021/acs.jmedchem.1c01688.
7. Z. Mao, H. Xiao, P. Shen, Y. Yang, J. Xue, Y. Yang, Y. Shang, L. Zhang, X. Li, Y. Zhang, Y. Du, C. -C. Chen, R. -T. Guo, Y. Zhang, *bioRxiv* 2021; 2021.12.13.472365.
8. J. M. Ostrem, U. Peters, M. L. Sos, J. A. Wells, K. M. Shokat, *Nature* 2013; 503: 548.
9. M. R. Janes, J. Zhang, L. -S. Li, R. Hansen, U. Peters, X. Guo, Y. Chen, A. Babbbar, S. J. Firdaus, L. Darjanian, J. Feng, J. H. Chen, S. Li, S. Li, Y. O. Long, C. Thach, Y. Liu, A. Zariéh, T. Ely, J. M. Kucharski, L. V. Kessler, T. Wu, K. Yu, Y. Wang, Y. Yao, X. Deng, P. P. Zarrinkar, D. Brehmer, D. Dhanak, M. V. Lorenzi, D. Hu-Lowe, M. P. Patricelli, P. Ren, Y. Liu, *Cell* 2018; 172: 578.
10. B. A. Lanman, J. R. Allen, J. G. Allen, A. K. Amegadzie, K. S. Ashton, S. K. Booker, J. J. Chen, N. Chen, M. J. Frohn, G. Goodman, D. J. Kopecky, L. Liu, P. Lopez, J. D. Low, V. Ma, A. E. Mi

- natti, T. T. Nguyen, N. Nishimura, A. J. Pickrell, A. B. Reed, Y. Shin, A. C. Siegmund, N. A. Tamayo, C. M. Tegley, M. C. Walton, H. L. Wang, R. P. Wurz, M. Xue, K. C. Yang, P. Achant, M. D. Bartberger, J. Canon, L. S. Hollis, J. D. McCarter, C. Mohr, K. Rex, A. Y. Saiki, T. San Miguel, L. P. Volak, K. H. Wang, D. A. Whittington, S. G. Zech, J. R. Lipford, V. J. Cee, J. Med. Chem. 2020; 63: 52. 11. J. B. Fell, J. P. Fischer, B. R. Baer, J. F. Blake, K. Bouhana, D. M. Briere, K. D. Brown, L. E. Burges, A. C. Burns, M. R. Burkard, H. Chiang, M. J. Chiccarelli, A. W. Cook, J. J. Gaudino, J. Hallin, L. Hanson, D. P. Hartley, E. J. Hicken, G. P. Hingorani, R. J. Hinklin, M. J. Mejia, P. Olson, J. N. Otten, S. P. Rhodes, M. E. Rodriguez, P. Savechenkov, D. J. Smith, N. Sudhakar, F. X. Sullivan, T. P. Tang, G. P. Vigers, L. Wollenberg, J. G. Christensen, M. A. Marx, J. Med. Chem. 2020; 63: 6679. 12. L. M. McGregor, M. L. Jenkins, C. Kerwin, J. E. Burke, K. M. Shokat, Biochemistry 2017; 56: 3178. 13. H. — L. Wang, V. J. Cee, 2021, WO/2021/081212. 14. A. Q. Hassan, C. A. Kirby, W. Zhou, T. Schuhmann, R. Kityk, D. R. Kipp, J. Baird, J. Chen, Y. Chen, F. Chung, D. Hoepfner, N. R. Movva, R. Pagliarini, F. Petersen, C. Quinn, D. Quinn, R. Riedl, E. K. Schmitt, A. Schitter, T. Stams, C. Studer, P. D. Fortin, M. P. Mayer, H. Sadlish, Chem. Biol. 2015; 22: 87. 15. G. A. Logrippo, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1960; 83: 578. 16. E. I. Budowsky, E. A. Friedman, N. V. Zheleznova, F. S. Noskov, Vaccine 1991; 9: 398. 17. C. Fan, X. Ye, Z. Ku, L. Kong, Q. Liu, C. Xu, Y. Cong, Z. Huang, J. Virol. 2017; 91: , DOI 10.1128/jvi.00038-17. 18. Q. Gao, L. Bao, H. Mao, L. Wang, K. Xu, M. Yang, Y. Li, L. Zhu, N. Wang, Z. Lv, H. Gao, X. Ge, B. Kan, Y. Hu, J. Liu, F. Cai, D. Jiang, Y. Yin, C. Qin, J. Li, X. Gong, X. Lou, W. Shi, D. Wu, H. Zhang, L. Zhu, W. Deng, Y. Li, J. Lu, C. Li, X. Wang, W. Yin, Y. Zhang, C. Qin, Science 2020; 369: 77. 19. H. Wang, Y. Zhang, B. Huang, W. Deng, Y. Quan, W. Wang, W. Xu, Y. Zhao, N. Li, J. Zhang, H. Liang, L. Bao, Y. Xu, L. Ding, W. Zhou, H. Gao, J. Liu, P. Niu, L. Zhao, W. Zhen, H. Fu, S. Yu, Z. Zhang, G. Xu, C. Li, Z. Lou, M. Xu, C. Qin, G. Wu, G. F. Gao, W. Tan, X. Yang, Cell 2020; 182: 713. 20. J. P. Uittenbogaard, B. Zomer, P. Hoogerhout, B. Metz, 2011; 286: 36198. 21. Y. M. She, K. Cheng, A. Farnsworth, X. Li, T. D. Cyr, Proteomics 2013; 13: 3537. 22. Z. Zhang, K. Z. Guiley, K. M. Shokat, Nat. Chem. Biol. 2022; 18: 1177. 23. J. C. Hunter, A. Manandhar, M. A. Carrasco, et al

. , Mol. Cancer Res. 2015; 13: 1325. 24. C. W. Johnson, Y. Lin, D. Reid, et al., Cell Reports 2019; 28: 1538.

【1410】

実施例5：追加の実験方法

細胞培養

Ba/F3細胞は、Trevor Bivona博士（UCSF）から贈与されたものであり、10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）及び10ng/mLの組換えマウスインターロイキン-3（Gibco PMC0031）を補充したRPMI 1640（Gibco 11875093）中で維持した。AsPC-1細胞は、ATCC（CRL-1682）から入手し、10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充したRPMI 1640（Gibco 11875093）中で維持した。SW1990細胞は、ATCC（CRL-2172）から入手し、4mMのL-グルタミン、1mMのピルビン酸ナトリウム、及び10%の加熱不活性化胎仔ウシ血清（Axenia Biologix）を補充した高グルコース（4.5g/L）DMEM（Gibco 11995073）中で維持した。

【1411】

細胞は、アッセイに使用する前に、低温回復後少なくとも2世代継代させた。MycroAlert（商標）マイコプラズマ検出キット（Lonza）を使用して、マイコプラズマ陰性であると全ての細胞株を試験した。示された場合、1%の最終DMSO濃度の40~60%のコンフルエンスの薬物で、細胞を処理した。処理期間の終わりに、細胞を氷上に置いた。別途示されない限り、接着細胞を氷冷PBS（1mL）で1回洗浄し、スパチュラで掻き取り、遠心分離（500×g、5分間）によってペレット化した。懸濁細胞を遠心分離（500×g、5分）によってペレット化し、1mLの氷冷PBSで洗浄し、再度ペレット化した。プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤（cOmplete及びphosSTOP、Roche）を補充したRIPA緩衝液中で、細胞を10分間氷上で溶解させた。RBDプルダウン実験のために、RIPA緩衝液の代わりにCo-IP溶解緩衝液中で、細胞を溶解させた。溶解物を高速遠心分離（19,000×g、10分）によって清澄化した。溶解物の濃度をタンパク質BCAアッセイ（Thermo Fisher）で決定し、追加のRIPA緩衝液（又はCo-IP溶解緩衝液）で2mg/mLまで調整した。試料を5×SDS Loading Dyeと混合し、95℃で5分間加熱した。

【1412】

ゲル電気泳動及びイムノブロット

別途記載されない限り、SDS-PAGEは、製造業者の指示に従って、MES泳動緩衝液（Invitrogen）中12%のNovex Bis-Trisゲル（Invitrogen）を用いて200Vで60分間行った。ウェットタンク転写装置（Bio-Rad Criterion Blotter）を使用して、10%のメタノールを含む1×TOWBIN緩衝液中、75Vで45分間、タンパク質バンドを0.2µmのニトロセルロース膜（Bio-Rad）上に転写した。5%のBSA-TBST中で、膜を23℃で1時間遮断した。一次抗体結合を、5%のBSA-TBSTで希釈した示された抗体を用いて、4℃で少なくとも16時間実施した。膜をTBSTで3回洗浄した後（各洗浄5分）、二次抗体（ヤギ抗ウサギIgG-IRDye 800及びヤギ抗マウスIgG-IRDye 680、Li-COR）を、製造業者によって推奨される希釈で5%のスキムミルク-TBST中の溶液として添加した。二次抗体結合を23℃で1時間進行させた。膜をTBSTで3回洗浄し（各洗浄5分）、Li-COR Odyssey 蛍光撮像装置で撮像した。

【1413】

マウス幹細胞ウイルス（Mouse Stem Cell Virus、MSCV）の調製

BamHI部位とXhoI部位との間にKRAS遺伝子断片を挿入することによって、

標準的な分子生物学技法を使用して、完全長ヒトK R A S遺伝子（野生型、G 1 2 D）を含有するp M S C V - P u r oプラスミドを構築した。Z y m o P u r e I I P l a s m i d M i d i p r e pキットを使用して、トランスフェクショングレードのプラスミドを調製した。E c o P a c k 2 9 3細胞（T a k a r a B i o）を6ウェルプレートにプレATINGした（ $3 \times 10^5 / \text{mL}$ 、 2 mL ）。翌日、製造業者の指示に従って、リポフェクタミン3000を使用して、 $2.5 \mu\text{g}$ のp M S C Vプラスミドで細胞をトランスフェクトした。細胞を66時間インキュベートし、次いでウイルス含有上清を収集し、 $0.22 \mu\text{m}$ のシリンジフィルタに通した。採取したウイルスを、B a / F 3細胞のスピ感染に直ちに使用するか、又は -80°C で保存した。

【1414】

安定なB a / F 3形質導入体の生成

1 mL のM S C V含有上清（上記参照）を、 60% のR M P I 1 6 4 0、 40% の熱不活性化F B S、 10 ng のマウスI L - 3、及び $4 \mu\text{g}$ のポリブレンで構成された 1 mL の培地中 1×10^6 のB a / F 3細胞を含有する6ウェルプレートの1つのウェルに添加した。細胞を、室温で90分間、 2000 g で遠心分離することによってスピ感染させ、次いで、インキュベータ内に24時間置いた。1日後、 10 mL の培養培地（R P M I 1 6 4 0 + 10% の熱不活性化F B S、 $10 \text{ ng} / \text{mL}$ のマウスI L - 3）で細胞を希釈し、スピ感染後2日目に回収した。スピ感染後3日目に、細胞を $500 \times \text{g}$ で5分間ペレット化し、 10 mL の選択培地（R P M I 1 6 4 0 + 10% の熱不活性化F B S、 $10 \text{ ng} / \text{mL}$ のマウスI L - 3、 $1.25 \mu\text{g} / \text{mL}$ のピューロマイシン）に再懸濁させた。細胞をピューロマイシン選択下で4～7日間維持し、密度 $< 2 \times 10^6$ 細胞/ mL を維持するために必要に応じて分割した。7日後、細胞をペレット化し、I L - 3を含まない培養培地（R P M I 1 6 4 0 + 10% の熱不活性化F B S）で1回洗浄し、再度ペレット化した後、I L - 3を含まない培養培地中 $2 \sim 4 \times 10^5$ 細胞/ mL で再懸濁させた。細胞をこれらの条件下で7日間維持し、必要に応じて継代させて、密度 $< 2 \times 10^6$ 細胞/ mL を維持した。これらの7日間にわたって成長を監視して（C o u n t e s s I I C e l l C o u n t e r）、I L - 3非依存性集団が達成されたことを確認した。

【1415】

示差走査蛍光定量法

対象のタンパク質を、S E C B u f f e r [20 mM のH E P E S 7.5、 150 mM のN a C l、 1 mM のM g C l ₂]で $8 \mu\text{M}$ まで希釈した。この溶液を白色96ウェルP C Rプレートのウェルの3つに分注した（ $25 \mu\text{L} / \text{ウェル}$ ）。蛍光は、F R E T設定を使用してB i o - R a d C F X 9 6 q P C Rシステムで、 25°C から 95°C まで30秒毎に 0.5°C の温度間隔で測定した。各データセットを最高蛍光に対して正規化し、正規化した蛍光読み取り値をG r a p h P a d P r i s m 8.0において温度に対してプロットした。T_m値は、曲線の一次導関数の最大値（maximum、ma）に対応する温度として決定した。

【1416】

全タンパク質質量分析によるK - R a sの共有結合修飾の検出

試験化合物をD M S O中の $100 \times$ ストック溶液として調製した。K - R a sタンパク質をS E C緩衝液（ 20 mM のH E P E S 7.5、 150 mM のN a C l、 1 mM のM g C l ₂）で 400 nM 又は $1 \mu\text{M}$ まで希釈した。典型的な反応では、 $0.5 \mu\text{L}$ の $100 \times$ 化合物ストックを $50 \mu\text{L}$ の希釈したK - R a sタンパク質と混合し、結果として生じる混合物を所望の時間量の間インキュベートした。修飾の程度は、A c q u i t y U P L C B E H C 4 1.7 μm カラムを備えたW a t e r s X e v o G 2 - X Sシステムを使用して、エレクトロスプレー質量分析によって評価した。移動相は、 $5 \sim 95\%$ のアセトニトリル／水 + 0.05% のギ酸の直線勾配であった。速度測定のために、 $2 \times$ 化合物溶液を最初にS E C緩衝液中で調製し、次いでこれを 400 nM のK - R a s（G 1 2 D）タンパク質と1 : 1（v / v）比で混合した。注入タイムスタンプを使用して、経過時間を計算した。

10

20

30

40

50

【1417】

タンデム質量分析によるK-Rasの共有結合修飾の検出

PBS 7.4中のK-Ras (G12D) タンパク質 (1 μ M、100 μ L) を β -プロピオラクトン (1mM又は10mM) で、23°Cで1時間処理した。Zeba 0.5mL脱塩カラム (7K MWCO、Thermo Scientific) を使用して、反応緩衝液を消化緩衝液 (20mMのTris 8.0、2mMのCaCl₂) に交換した。80 μ Lの結果として生じるタンパク質溶液を2 μ Lの200mMのDTTと混合した。混合物を56°Cで30分間加熱した。23°Cまで冷却した後、4 μ Lの200mMのヨードアセトアミドを添加した。23°Cで15分後、2.1 μ Lの200mMのDTTを添加した。更に5分後、500ngのトリプシンを混合物に添加し、試料を37°Cで一晩インキュベートした。5 μ Lの10%のギ酸を添加して、消化を停止させた (最終ギ酸濃度: 0.5% v/v)。製造業者の指示に従ってOMIX C18チップ (Agilent) を使用して、トリプシンペプチドを濃縮し、脱塩した。ペプチド (全体の0.5%) を、Easy-Sprayナノ-HPLCカラム (Thermo Fisher ES800A、長さ150mm、粒径3 μ L、粒径100 Å) 上で、2~37%のアセトニトリル-水+0.1%のギ酸の54分勾配にわたって分解し、Q-Exactiveハイブリッド四重極オービトラップ質量分析計 (MS1分解能70,000、AGC標的: 3e6、範囲: 350~1500 m/z; MS2分解能17,500、AGC標的: 5e4、最大注入時間: 120ms、トップ10、NCE: 25%、動的排除: 15s) で分析した。MaxQuant (v. 2.0.3.0, <https://www.maxquant.org/>) を使用して、セリン、スレオニン、リジン、アスパラギン酸、チロシン、グルタミン酸、及びヒスチジン残基上の可変的な修飾として β -プロピオラクトン (C₃H₄O₂) を有するK-Ras (G12D) 配列に対するペプチドを検索した。ペプチドは、0.01の偽発見率カットオフで同定した。>0.9の確率で修飾部位を割り当てるのに十分なMS2断片情報を有するペプチドのみを、分析に使用した。

【1418】

細胞生存率アッセイ

細胞を96ウェル白色平底プレート (1,000細胞/ウェル) (Corning) に播種し、一晩インキュベートした。細胞を、9.3倍希釈系列 (100 μ L最終体積) 中の示された化合物で処理し、72時間インキュベートした。細胞生存率を、市販のCellTiter-Glo (CTG) 発光ベースアッセイ (Promega) を使用して評価した。簡潔には、96ウェルプレートを室温まで平衡化した後、希釈したCTG試薬 (100 μ L) (1:4のCTG試薬: PBS) を添加した。プレートをオービタルシェーカ上に30分間置いた後、Spark 20M (Tecan) プレートリーダーを使用して発光を記録した。

【1419】

組換えタンパク質の発現及び精製

K-Ras (野生型)、K-Ras (G12D)、K-Ras (G12E)、K-Ras (G13D)、K-Ras (G12D) Cyslight

ヒトK-Ras (野生型、aa1~169)、ヒトK-Ras (G12D、aa1~169)、ヒトK-Ras (G12E、aa1~169)、ヒトK-Ras (G13D、aa1~169)、及びヒトK-Ras G12D Cyslight (G12D/C51S/C80L/C118S、aa1~169) をコードするDNA配列をコドン最適化し、Twist Biosciencesによって合成し、Gibson Assembly法を使用してpJExpress411ベクターにクローニングした (7)。結果として生じる構築物は、N末端6xHisタグ及びTEV切断部位 (ENLYFQG) を含有する。タンパク質を、以前に報告されたプロトコルに従って発現させ、精製した (8、9)。簡潔には、化学的にコンピテントなBL21 (DE3) 細胞を、対応するプラスミドで形質転換し、50 μ g/mLのカナマイシンを含有するLB寒天プレート上で成長させた。単一のコロニーを使用して、50 μ g/mLのカナマイシンを含有するテリフィック

ブロス中、37℃、220rpmで培養物に接種した。光学密度が0.6に達したときに、培養温度を20℃まで低減し、IPTGを1mMまで添加することによって、タンパク質発現を誘導した。20℃で16時間後、細胞を遠心分離(6,500×g、10分)によってペレット化し、高圧ホモジナイザ(Microfluidics、Westwood, MA)を用いて溶解緩衝液[20mMのTris 8.0、500mMのNaCl、5mMのイミダゾール]中で溶解させた。溶解物を高速遠心分離(19,000×g、15分)によって清澄化し、上清を固定化金属アフィニティクロマトグラフィ(IMAC)によるその後の精製に使用した。His-TEVタグ付きタンパク質を、Co-TALON樹脂(Clontech、Takara Bio USA、2mLのスラリー／培養物リットル)を用いて、4℃で1時間、絶えず最初から最後まで混合しながら捕捉した。次いで、充填したビーズを溶解緩衝液(50mL／リットルの培養物)で洗浄し、タンパク質を溶出緩衝液[20mMのTris 8.0、300mMのNaCl、300mMのイミダゾール]で溶出させた。このタンパク質溶液に、Hisタグ付きTEVプロテアーゼ(0.05mgのTEV／Rasタンパク質mg)及びGDP(1mg／Rasタンパク質mg)を添加し、LC-MS分析が完全な切断を示すまで(典型的には16~24時間)、10K MWCO透析カセットを使用して、混合物をTEV切断緩衝液[20mMのTris 8.0、300mMのNaCl、1mMのEDTA、1mMのDTT]に対して4℃で透析した。MgCl₂を5mMの最終濃度まで添加し、混合物を1mLのNi-NTA(Qiagen)ビーズとともに4℃で1時間インキュベートして、TEVプロテアーゼ、任意の残留Hisタグ付きタンパク質、及びペプチドを除去した。タンパク質溶液を、20mMのTris 8.0で1:10v／vまで希釈し、20mMのTris 8.0中50mM~500mMのNaCl勾配を使用して、アニオン交換クロマトグラフィ(HiTrap Qカラム、GE Healthcare Life Sciences)で更に精製した。ヌクレオチド充填は、イオン交換精製したタンパク質を過剰なGDP(5mg／培養物リットル)又はGppNHp(5mg／培養物リットル)、及び5mMのEDTAと23℃で30分間混合することによって実施した。MgCl₂を10mMまで添加することによって反応を停止させた。GppNHpでは、追加の仔ウシ腸ホスファターゼ処理を以下のように実施して、充填されたヌクレオチドの高い均質性を確実にした。HiTrap Desalting Column(GE Healthcare Life Sciences)を用いて、タンパク質緩衝液をホスファターゼ緩衝液[32mMのTris 8.0、200mMの硫酸アンモニウム、0.1mMのZnCl₂]に交換した。緩衝液交換したタンパク質溶液に、GppNHpを5mg／mLまで添加し、仔ウシ腸ホスファターゼ(Calf Intestine Phosphatase、NEB)を10U／mLまで添加した。反応混合物を氷上で1時間インキュベートし、MgCl₂を20mMの最終濃度まで添加した。ヌクレオチド充填後、タンパク質を、10K MWCO遠心濃縮器(Amicon-15、Millipore)を使用して20mg／mLまで濃縮し、Superdex 75 10／300 GLカラム(GE Healthcare Life Sciences)でのサイズ排除クロマトグラフィによって精製した。純粋なRasタンパク質を含有する画分をプールし、20mg／mLまで濃縮し、-78℃で保存した。本発明者らの手では、このプロトコルは、5~15mg／培養物リットルの典型的な収量が得られる。

【1420】

結晶化

サイズ排除クロマトグラフィによって精製したGDPによって結合されたK-Ras(G12D) Cyslight(G12D／C51S／C80L／C118S)を、反応緩衝液(20mMのHEPES 7.5、150mMのNaCl、1mMのMgCl₂)で100μMまで希釈した。共結晶構造については、化合物1をDMSO中10mMの溶液として200μMの最終濃度まで添加した。反応混合物のLC-MS分析が単一の共有結合付加物への完全な変換を示すまで、混合物を23℃で静置した。反応混合物をサイズ排除クロマトグラフィ(Superdex 75、20mMのHEPES 7.5、150mMの

NaCl、1 mMのMgCl₂)によって精製し、20 mg/mLまで濃縮した。結晶化のために、0.1 μLのタンパク質を0.1 μLのウェル緩衝液と混合した。ハンギングドロップ蒸気拡散法を使用して、96ウェルプレート内で結晶を20℃で成長させた。最大の結晶成長は、7日後に達成された。結晶を凍結保護剤溶液(20%のグリセロールを含むウェル溶液と同じ組成)に移し、液体窒素中で瞬間凍結させた。

【1421】

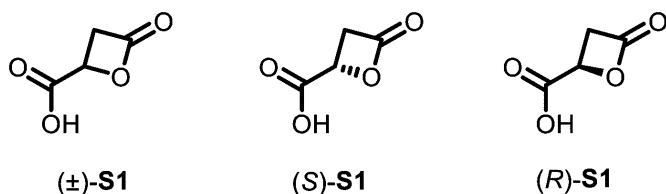
X線データ収集及び構造決定

Advanced Light Sourceビームライン8.2.2において、0.999907 Åの波長のX線を用いて、データセットを収集した。CCP4ソフトウェアスイート(Winn et al., 2011)において、iMosflm(Battye et al., 2011)を使用してデータセットにインデックスを付け、統合し、Scala(Evans, 2006)でスケールリングし、Phaser(McCoy et al., 2007)を使用する分子置き換えによって解明した。GDP結合K-Ras(G12C)-MRTX849付加物(PDBコード: 6USZ)の結晶構造を、初期モデルとして使用した。構造は、Coot(Emsley et al., 2010)及びPHENIX(Adams et al., 2010)を用いて手動で精緻化した。

10

【1422】

【化434】



20

【1423】

(±)-S1、(S)-S1、及び(R)-S1を、それぞれ、報告されたプロトコル(1)に従って、DL-リンド酸、L-リンド酸、及びD-リンド酸から調製した。

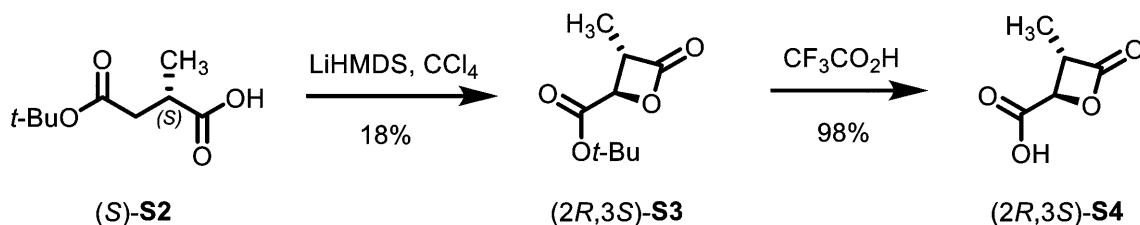
【1424】

(2R,3S)-S4、(2R,3S)-S7、及び(2S,3R)-S7は、Tello-Aburto et al. (2) から適合させたプロトコルを使用して調製した。

30

【1425】

【化435】



【1426】

40

(2R,3S)-3-メチル-4-オキソ-オキセタン-2-カルボン酸tert-ブチル[(2R,3S)-S3]

THF(1.06 mL)中のS-4-tert-ブトキシ-2-メチル-4-オキソ酪酸(200 mg、1.06 mmol)の溶液を、THF中のリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(2.66 mL、2.656 mmol)の溶液に-78℃で滴加した。結果として生じる混合物を-78℃で1時間攪拌した。新たに蒸留した四塩化炭素(123 μL、1.27 mmol)を溶液に滴加し、結果として生じる混合物を30分かけて23℃まで温めた。混合物を23℃で1時間更に攪拌した。この時点で、TLC分析(50%の酢酸エチル-ヘキサン、エーテル/塩化アンモニウム中でのミニワークアップ後)は、出発酸の完全な消費を示した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残留物をエーテル(10

50

mL) に再懸濁させた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を混合物に添加し、結果として生じる二相混合物を 23 °C で 12 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をエーテル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (0 ~ 20 % の酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、生成物 (2R, 3S) - S6 (35 mg、18 %) を結晶性固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.74 (qd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.91, 167.12, 83.71, 73.26, 51.79, 27.93, 27.69, 12.61。

10

【1427】

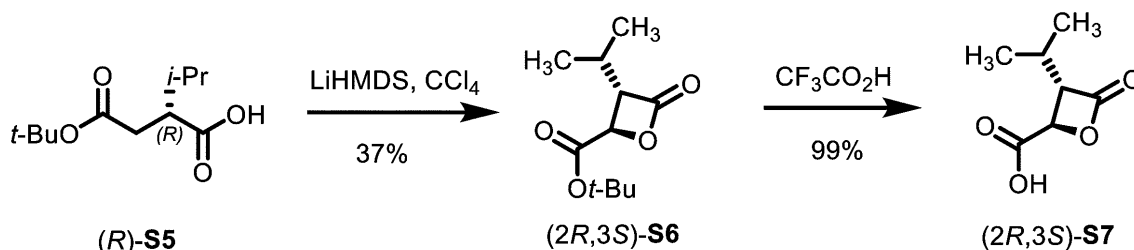
(2R, 3S) - 3 - メチル - 4 - オキソ - オキセタン - 2 - カルボン酸 [(2R, 3S) - S4]

(2R, 3S) - S6 (35 mg、0.188 mmol) を 1 : 1 のジクロロメタン : トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) に 23 °C で溶解させ、結果として生じる溶液を 23 °C で 1 時間静置した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (24 mg、98 %) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.91 (qd, J = 7.6, 4.3 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.6 Hz, 3H)。

20

【1428】

【化436】



30

【1429】

(2R, 3S) - 3 - イソプロピル - 4 - オキソ - オキセタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル [(2R, 3S) - S6]。

【1430】

THF (1.06 mL) 中の (2R - 4 - tert - ブトキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 酪酸 (250 mg、1.16 mmol) の溶液を、THF 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (2.89 mL、2.89 mmol) の溶液に -78 °C で滴加した。結果として生じる混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。新たに蒸留した四塩化炭素 (134 μL、1.39 mmol) を溶液に滴加し、結果として生じる混合物を 30 分かけて 23 °C まで温めた。混合物を 23 °C で 1 時間更に攪拌した。この時点で、TLC 分析 (50 % の酢酸エチル-ヘキサン、エーテル / 塩化アンモニウム中でのミニワークアップ後) は、出発酸の完全な消費を示した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残留物をエーテル (10 mL) に再懸濁させた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を混合物に添加し、結果として生じる二相混合物を 23 °C で 12 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をエーテル (2 × 10 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (0 ~ 100 % の酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、生成物 (2R, 3S) - S6 (86 mg、37 %) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 2.2

40

50

0 (d hept, $J = 8.5, 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.74, 167.42, 83.52, 70.16, 64.00, 27.92, 27.70, 19.98, 19.63.

【1431】

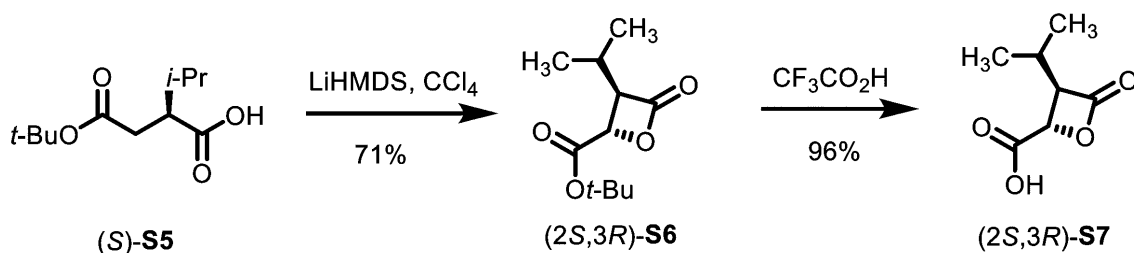
(2R, 3S) - 3 - イソプロピル - 4 - オキソ - オキセタン - 2 - カルボン酸 [(2R, 3S) - S7]

(2R, 3S) - S6 (99 mg、0.46 mmol) を 1 : 1 のトリフルオロ酢酸 : ジクロロメタン (1.0 mL) に 23 °C で溶解させ、混合物を 23 °C で 1 時間静置した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (73 mg、99%) を淡黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.73 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.4, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.27 (dp, $J = 8.3, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.17 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H)。

10

【1432】

【化437】



20

【1433】

(2S, 3R) - 3 - イソプロピル - 4 - オキソ - オキセタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル [(2S, 3R) - S6]。

【1434】

THF (2.31 mL) 中の (S) - 4 - tert - ブトキシ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 酪酸 (500 mg、2.31 mmol) の溶液を、THF 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (THF 中 1.0 M、5.78 mL、5.78 mmol) の溶液に -78 °C で滴加した。結果として生じる混合物を -78 °C で 1 時間攪拌した。新たに蒸留した四塩化炭素 (268 μL 、2.78 mmol) を溶液に滴加し、結果として生じる混合物を 30 分かけて 23 °C まで温めた。混合物を 23 °C で 1 時間更に攪拌した。この時点で、TLC 分析 (50% の酢酸エチル - ヘキサン、エーテル / 塩化アンモニウム中でのミニワークアップ後) は、出発酸の完全な消費を示した。溶媒を回転蒸発によって除去し、残留物をエーテル (10 mL) に再懸濁させた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を混合物に添加し、結果として生じる二相混合物を 23 °C で 12 時間激しく攪拌した。層を分離し、水層をエーテル (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ (0 ~ 100% の酢酸エチル - ヘキサン) によって精製して、生成物 (2S, 3R) - S6 (350 mg、71%) を淡黄色の油として得た。スペクトルデータは、(2R, 3S) - S6 のものと同一であった。

30

40

【1435】

(2S, 3R) - 3 - イソプロピル - 4 - オキソ - オキセタン - 2 - カルボン酸 [(2S, 3R) - S7]

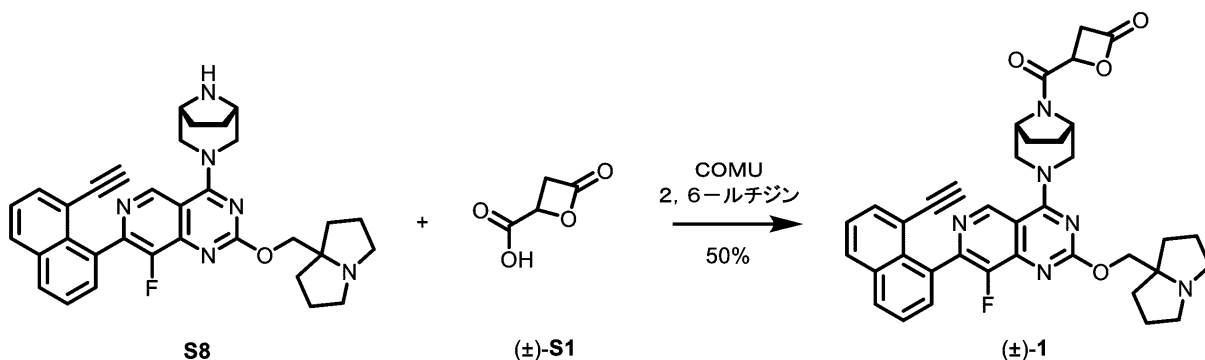
(2S, 3R) - S6 (350 mg、1.64 mmol) を 1 : 1 のトリフルオロ酢酸 : ジクロロメタン (1.0 mL) に 23 °C で溶解させ、混合物を 23 °C で 1 時間静置した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物 (250 mg、96%) を淡黄色の油として得

50

た。スペクトルデータは、(2R, 3S) - S7のものと同一であった。

【1436】

【化438】



10

【1437】

(±) - 1 は、本明細書では14-049とも称される。

【1438】

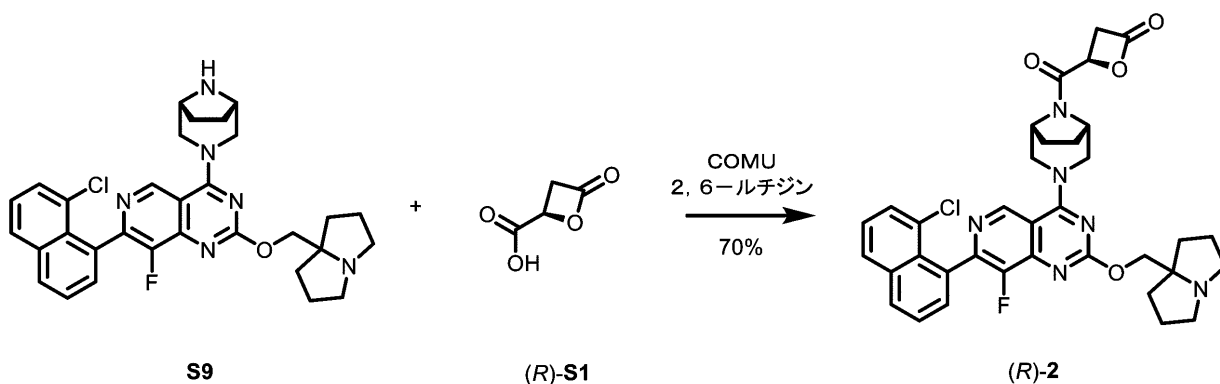
オープン乾燥させた1ドラムバイアルに、(±) - S1 (5.2 mg、0.045 mmol)、COMU (19.4 mg、0.045 mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (0.29 mL) 及び2,6-ルチジン (10 µL、0.090 mmol) をシリンジを介して順次添加した。反応混合物を23°Cで15分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。S8³ (10 mg、0.015 mmol) を固体として添加した。15分以内に、LC-MS分析は、出発材料が完全に消費され、予想m/zを有する単一の生成物が生じたことを示した。保持時間は、前回とわずかに異なっていた。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (0~30%のメタノール-ジクロロメタン、4-g Redi Sep (R) Rfカラム、Teledyne ISCO, Lincoln, NE) によって精製して、生成物 (4.9 mg、50%) を白色の粉末として得た。HRMS (C₃₇H₃₅FN₆O₄ + H)⁺ 計算値: 647.2782、実測値: 647.2858。

20

30

【1439】

【化439】



40

【1440】

(R) - 2 は、本明細書では14-076とも称される。

【1441】

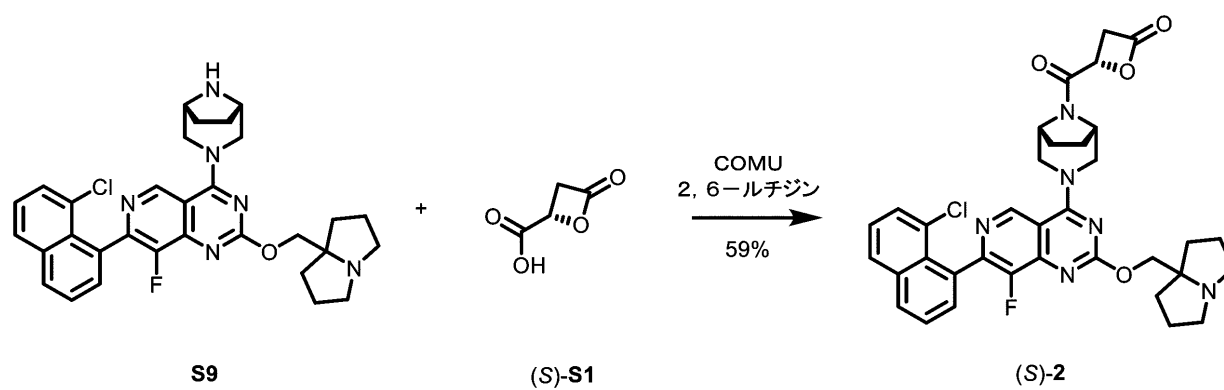
オープン乾燥させた1ドラムバイアルに、(R) - S1 (10 mg、0.089 mmol)、COMU (38 mg、0.089 mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (0.292 mL) 及び2,6-ルチジン (21 µL、0.18 mmol) をピペットを介して順次添加した。反応混合物を23°Cで15分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に

50

変化した。7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジントリフルオロ酢酸塩³(20mg、0.030mmol)を固体として添加した。15分以内に、LC-MS分析は、出発材料が完全に消費され、予想 m/z を有する単一の生成物が生じたことを示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)とジクロロメタン(5mL)との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ(0~30%のメタノール-ジクロロメタン、4-g Redi Sep(R) Rfカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE)によって精製して、生成物(13.7mg、70%)を白色の粉末として得た。HRMS($C_{35}H_{34}ClFN_6O_4 + H$)⁺計算値: 657.2392、実測値: 657.2354。

【1442】

【化440】



【1443】

(S)-2は、本明細書では14-075とも称される。

【1444】

オープン乾燥させた1ドラムバイアルに、(S)-S1(10mg、0.089mmol)、COMU(39mg、0.089mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF(0.292mL)及び2,6-ルチジン(21μL、0.181mmol)をピペットを介して順次添加した。反応混合物を23℃で15分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。S9(20mg、0.030mmol)を固体として添加した。15分以内に、LC-MS分析は、出発材料が完全に消費され、予想 m/z を有する単一の生成物が生じたことを示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(5mL)とジクロロメタン(5mL)との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ(0~30%のメタノール-ジクロロメタン、4-g Redi Sep(R) Rfカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE)によって精製して、生成物(11.5mg、59%)を白色の粉末として得た。HRMS($C_{35}H_{34}ClFN_6O_4 + H$)⁺計算値: 657.2392、実測値: 657.2354。

【1445】

10

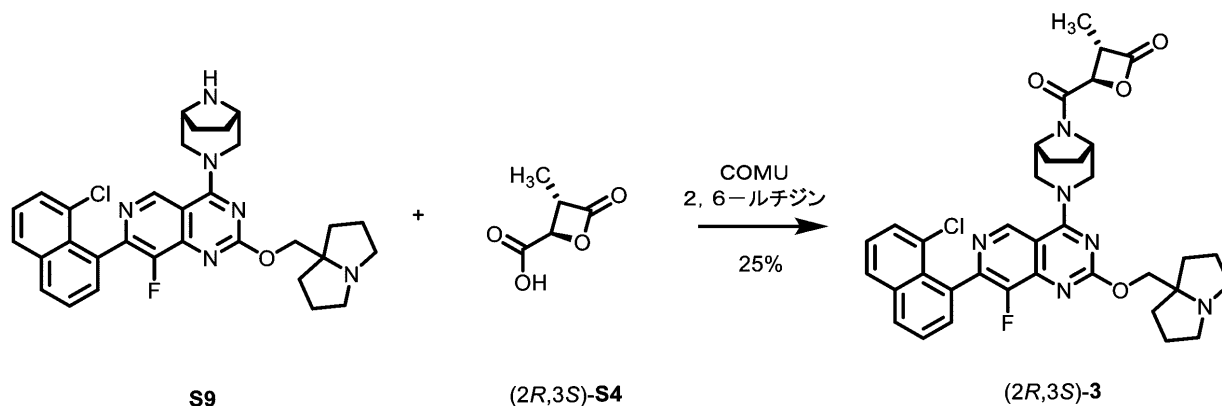
20

30

40

50

【化 4 4 1】



10

【1 4 4 6】

(2R, 3S) - 3 は、本明細書では 14 - 082 と称される。

【1 4 4 7】

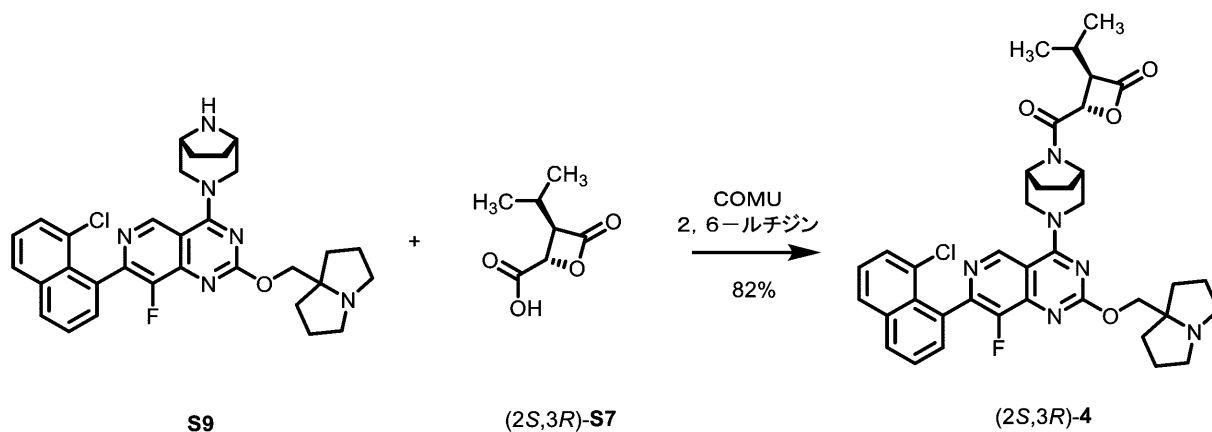
オープン乾燥させた 1 ドラムバイアルに、(2R, 3S) - S4 (5.8 mg、0.045 mmol)、COMU (19 mg、0.045 mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (0.292 mL) 及び 2, 6-ルチジン (10 μ L、0.089 mmol) をピペットを介して順次添加した。反応混合物を 23 $^{\circ}$ C で 15 分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。S9 (10 mg、0.015 mmol) を固体として添加した。15 分以内に、LC-MS 分析は、出発材料が完全に消費され、予想 m/z を有する単一の生成物が生じたことを示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (0 ~ 30% のメタノール-ジクロロメタン、12-g Redi Sep (R) Gold Rf カラム、Tele dyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、生成物 (2.5 mg、25%) を白色の粉末として得た。HRMS ($\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_4 + \text{H}$)⁺ 計算値：671.2549、実測値：671.2542。

20

30

【1 4 4 8】

【化 4 4 2】



40

【1 4 4 9】

(2S, 3R) - 4 は、本明細書では 15 - 014 と称される。

【1 4 5 0】

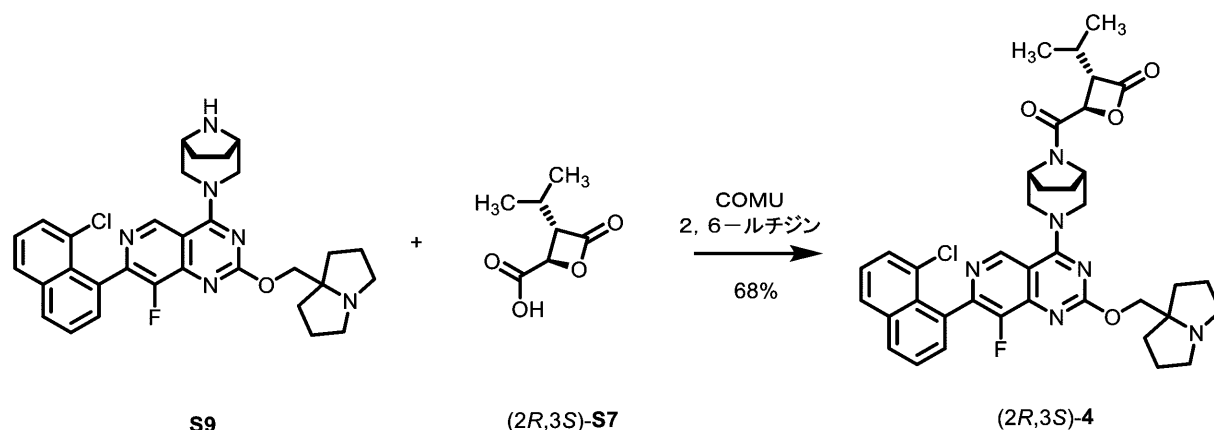
オープン乾燥させた 1 ドラムバイアルに、(2S, 3R) - 3-イソプロピル-4-オキソ-オキセタン-2-カルボン酸 (14.1 mg、0.089 mmol)、COMU (38.2 mg、0.089 mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (0.292 m

50

L) 及び 2, 6-ルチジン (21 μ L、0.178 mmol) をシリンジを介して順次添加した。反応混合物を 23 $^{\circ}$ C で 15 分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。7-(8-クロロ-1-ナフチル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジントリフルオロ酢酸塩 (20 mg、0.030 mmol) を固体として添加した。15 分以内に、LC-MS 分析は、所望の生成物への完全な変換を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (0~30% のメタノール-ジクロロメタン、12-g Redi Sep (R) Rf Gold カラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、生成物 (17.1 mg、82%) をオフホワイトの粉末として得た。HRMS ($C_{38}H_{40}ClFN_6O_4 + H$)⁺ 計算値: 699.2862、実測値: 699.3078。

【1451】

【化443】



【1452】

(2R, 3S) - 4 は、本明細書では 15-011 と称される。

【1453】

オープン乾燥させた 1 ドラムバイアルに、(2R, 3S) - S7 (7.1 mg、0.045 mmol)、COMU (19 mg、0.045 mmol)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (0.292 mL) 及び 2, 6-ルチジン (10 μ L、0.089 mmol) をシリンジを介して順次添加した。反応混合物を 23 $^{\circ}$ C で 15 分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。S9 (10 mg、0.015 mmol) を固体として添加した。15 分以内に、LC-MS 分析は、所望の生成物への完全な変換を示した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) とジクロロメタン (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をジクロロメタン (2 $\times$ 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、カラムクロマトグラフィ (0~30% のメタノール-ジクロロメタン、12-g Redi Sep (R) Rf Gold カラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、生成物 (7.1 mg、68%) をオフホワイトの粉末として得た。HRMS ($C_{38}H_{40}ClFN_6O_4 + H$)⁺ 計算値: 699.2862、実測値: 699.2970。

【1454】

(2R, 3S) - 3 の合成

【1455】

10

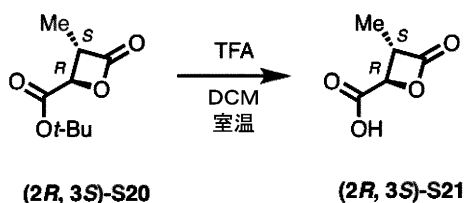
20

30

40

50

【化 4 4 4】

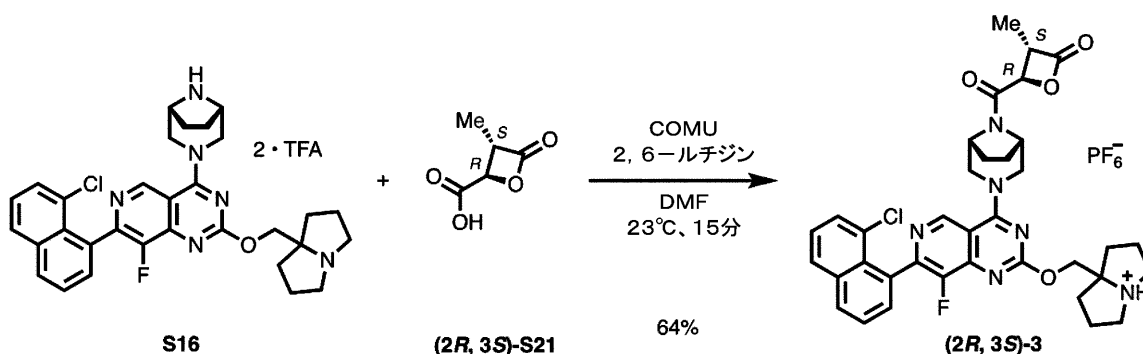


【1 4 5 6】

(2R,3S) - 3 - メチル - 4 - オキソオキセタン - 2 - カルボン酸 [(2R,3S) - S21]。前駆体 (2R,3S) - S20 を、エナンチオピュアな市販の材料を使用して、文献 (4) 中の既知の手順を使用して合成した。攪拌棒を備えた 20 mL シンチレーションバイアルに、(2R,3S) - S20 (20.0 mg、0.107 mmol) を入れた。DCM (164 μ L) 及び TFA (164 μ L) を添加した。結果として生じる溶液を室温で 30 分間攪拌し、その時点で TLC によって、出発材料の消費が完了したと判断した。反応混合物を < 30 $^{\circ}$ C の減圧下で濃縮した。残留物 (2R,3S) - S21 を、更に精製することなく次のステップで使用した。

【1 4 5 7】

【化 4 4 5】



【1 4 5 8】

(2R,3S) - 3 - ヘキサフルオロホスフェート。攪拌棒を備えた 4 mL ドラムバイアルに、(2R,3S) - S21 (11.7 mg、0.090 mmol、3 当量)、COMU (38.5 mg、0.090 mmol、3 当量) を入れた。DMF (149 μ L) 及び 2,6-ルチジン (20.9 μ L、0.189 mmol、6 当量) を添加した。混合物を室温で 15 分間攪拌した後、S16 (27.0 mg、0.030 mmol、1 当量) を固体として添加した。結果として生じる溶液を室温で 15 分間更に攪拌し、その時点で制限剤 S16 の消費が完了した。反応混合物をシリカゲルカートリッジに直接充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (0 ~ 20 % の MeOH - DCM、12 - g Gold Redi Sep (R) Rf カラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、標題化合物 (15.3 mg、0.019 mmol、収率 62 %) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (600 MHz, アセトン) δ 9.27 - 9.16 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 5.30 - 5.15 (m, 1H), 4.91 - 4.62 (m, 6H), 4.10 (td, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.76 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.47 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.3 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, アセトン) δ 171.55, 171.50, 166.74, 164.67, 163.79, 163.57, 151.

55, 149.85, 148.80, 148.72, 148.27, 148.19, 145.26, 145.22, 145.17, 145.13, 136.88, 132.52, 132.06, 131.64, 130.92, 130.33, 129.67, 129.23, 127.28, 126.74, 112.00, 82.27, 73.71, 73.49, 70.99, 56.38, 56.31, 56.28, 56.22, 55.57, 55.21, 53.09, 53.00, 50.97, 50.53, 50.51, 34.92, 34.89, 34.82, 28.21, 28.16, 28.10, 28.05, 26.12, 26.06, 25.95, 25.90, 25.19, 25.15, 25.13, 12.43, 12.34. ^{19}F NMR (564 MHz, アセトン) δ -73.25 (d, P F₆, 6F), -141.27 - -141.37 (m, 1F). $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{ClFN}_6\text{O}_4$ [M+H]⁺として計算した正確なMS 671.2549、実測値671.2585。

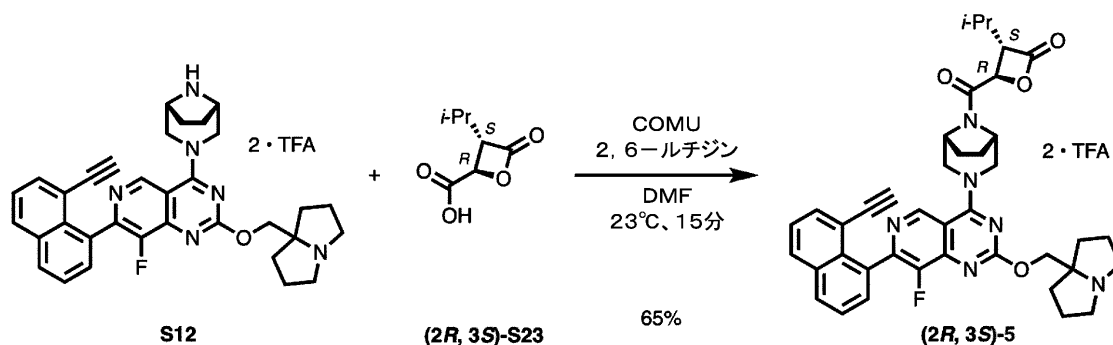
10

【1459】

(2R, 3S) - 5 の合成

【1460】

【化446】



20

【1461】

[(2R, 3S) - 5] · 2TFA。オーブン乾燥させた1ドラムバイアルに、(2R, 3S) - S23 (6.4 mg、0.040 mmol、3当量)、COMU (17.3 mg、0.040 mmol、3当量)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (135 μL) 及び2, 6-ルチジン (9.4 μL 、0.081 mmol、6当量) を順次添加した。反応混合物を室温で15分間攪拌した。S12 (12.0 mg、0.013 mmol) を固体として添加し、結果として生じる暗色の溶液を室温で15分間攪拌し、その時点でS12の完全な消費をLC-MSによって判断した。カラムクロマトグラフィ (0~30%のメタノール-ジクロロメタン、12-g RediSep (R) Rf Goldカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製した上に直接、反応混合物を充填した。標題化合物 (29.7 mg、0.032 mmol、収率65%) を赤色の固体として単離した。 ^1H NMR (600 MHz, アセトン) δ 12.16 - 11.71 (m, 2H), 9.28 - 9.13 (m, 1H), 8.15 (ddd, J = 17.9, 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.78 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.26 (m, 2H, 残留物 MeOH と重複), 4.91 - 4.72 (m, 2H, 残留物 MeOH と重複), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 2.34 - 2.15 (m, 8H), 2.00 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 1H), 1.22 - 0.98 (m, 7H). ^{13}C NMR (151 MHz, アセトン) δ 170.59, 166.95, 164.71, 164.15, 163.89, 163.85, 160.25, 160.00, 159.76, 151.32, 147.76, 145.06, 144.93, 136.10, 135.37, 133.73, 13

30

40

50

1. 99, 131. 67, 131. 64, 131. 45, 131. 11, 129. 13, 128. 62, 126. 80, 126. 70, 125. 15, 119. 90, 118. 24, 116. 32, 112. 41, 84. 62, 83. 50, 81. 37, 71. 02, 70. 91, 70. 75, 64. 72, 56. 70, 56. 48, 56. 27, 55. 98, 55. 91, 55. 73, 55. 47, 55. 30, 55. 03, 53. 49, 53. 38, 53. 32, 53. 17, 35. 45, 35. 34, 28. 45, 28. 32, 28. 16, 26. 39, 26. 29, 25. 26, 25. 23, 25. 14, 20. 84, 20. 67, 19. 93, 19. 86, 19. 79. ^{19}F NMR (564 MHz, アセトン) δ -76. 35 (6F, 2TFA), -140. 26--140. 53 (m, 1F). $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{FN}_6\text{O}_4$ [M+H] $^{+}$ として計算した正確なMS 689. 3252、実測値689. 3256。

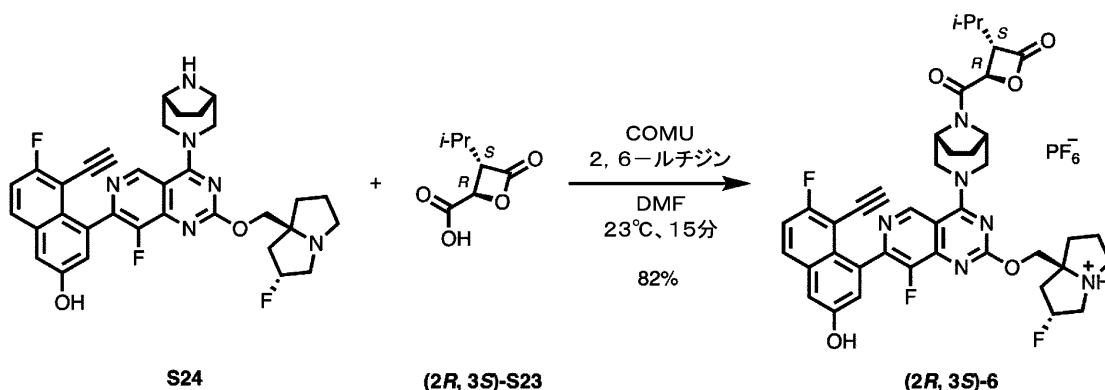
10

【1462】

(2R, 3S) - 6 の合成

【1463】

【化447】



20

【1464】

(2R, 3S) - 6・ヘキサフルオロホスフェート。S24は、既知の手順(5)を使用して合成した。攪拌棒を備えた4mLドラムバイアルに、(2R, 3S) - S23 (15. 8mg、0. 100mmol)、COMU (42. 8mg、0. 100mmol、3当量)、及び磁気攪拌棒を入れた。DMF (166 μL) 及び2, 6-ルチジン (23 μL 、0. 200mmol、6当量) をピペットを介して順次添加した。反応混合物を23°Cで15分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。S24 (20. 0mg、0. 033mmol) を固体として添加し、結果として生じる暗色の溶液を室温で15分間攪拌し、その時点でS12の完全な消費をLC-MSによって判断した。カラムクロマトグラフィ (0~30%のメタノール-ジクロロメタン、12-g RediSep (R) Rf Goldカラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製した上に直接、反応混合物を充填した。標題化合物 (24. 4mg、0. 028mmol、収率83%) をオフホワイトの固体として単離した。 ^1H NMR (600 MHz, アセトン) δ 9. 22-9. 11 (m, 1H), 7. 97 (dd, J =9. 1, 5. 8 Hz, 1H), 7. 48 (dd, J =2. 7, 1. 2 Hz, 1H), 7. 41 (t, J =9. 0 Hz, 1H), 7. 31 (t, J =2. 4 Hz, 1H), 5. 62 (s, 2H), 5. 37-5. 26 (m, 1H), 4. 94-4. 65 (m, 6H), 4. 05-3. 75 (m, 6H), 3. 54-3. 41 (m, 2H), 2. 75-2. 54 (m, 2H), 2. 46 (d, J =11. 0 Hz, 1H), 2. 30 (s, 2H), 2. 21 (dd, J =13. 9, 7. 1 Hz, 1H), 2. 17-2. 07 (m, 2H), 2. 03-1. 82 (m, 3H), 1. 16-1. 02 (m, 6H)。 ^{13}C NMR (151 MHz, アセトン) δ 170. 36, 170. 32, 166. 65, 164. 69, 164. 43, 164. 41, 163. 94, 163. 68, 163. 65, 162. 78, 162. 76, 155. 07, 155. 06, 152. 49, 150. 79, 147. 94, 147

30

40

50

. 02, 146.93, 145.07, 135.03, 135.00, 133.72, 131.53, 131.46, 126.75, 123.90, 123.85, 116.92, 116.75, 112.80, 112.29, 105.15, 105.13, 105.04, 105.02, 96.65, 96.58, 95.48, 95.41, 90.48, 90.44, 90.40, 90.35, 75.93, 75.90, 71.46, 70.74, 70.64, 62.39, 62.36, 62.33, 60.57, 60.48, 60.44, 60.35, 58.31, 58.28, 56.49, 56.06, 55.69, 55.60, 55.42, 55.35, 54.93, 53.18, 53.09, 53.03, 41.42, 41.27, 41.08, 35.81, 35.65, 28.18, 28.06, 28.00, 27.88, 26.13, 26.00, 25.79, 25.78, 25.71, 25.70, 20.59, 20.42, 19.67, 19.53, 1.07。¹⁹F NMR (376 MHz, アセトン) δ -71.64 (d, 6F, PF₆), -111.14 - -111.19 (m, 1F), -141.15 - -141.16 (m, 1F), -174.12 - -174.46 (m, 1F)。C₄₀H₄₀F₃N₆O₅ [M+H]⁺として計算した正確なMS 741.3012、実測値741.3011。

10

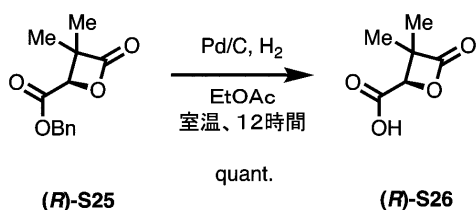
【1465】

(R)-7の合成

【1466】

【化448】

20



【1467】

(R)-3,3-ジメチル-4-オキソオキセタン-2-カルボン酸 [(R)-S26]。前駆体 (R)-S25 は、光学的に純粋なジエチル (S)-マレートから既知の方法 (6) を使用して合成した。前駆体 (R)-S25 のエナンチオマー過剰率 (enantiomeric excess, e. e.) をキラル HPLC によって測定した 97.5%、 t_R (R) 1.840 分 [t_R (S) 1.704 分、CHIRALPAK IC-3 カラム、勾配 (B%、20 mM の NH₃ を含有する MeOH) 4 分で 5~20%、20% で 2 分間保持、温度 25°C、流量 2 mL/分]。絶対立体配置は、旋光度、 $[\alpha]^{20} = -7.8$ ($c = 0.1$ g/100 mL の MeOH) を文献 (6) に報告されている値と比較することによって決定した。

30

【1468】

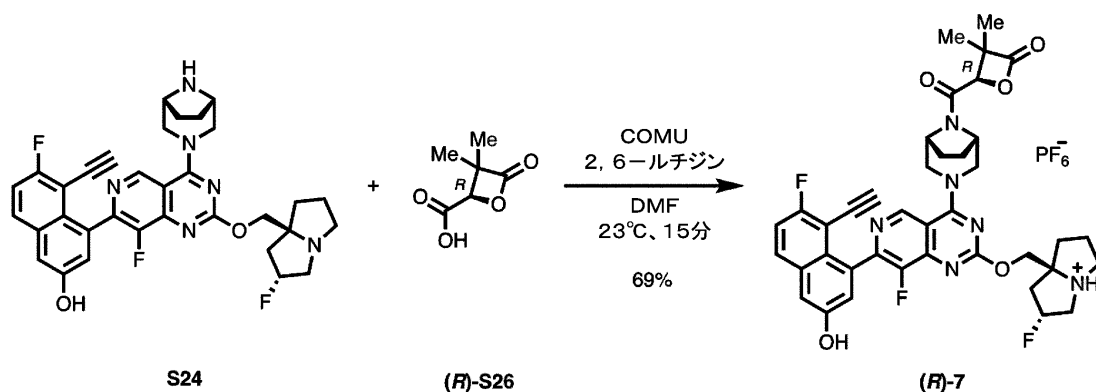
攪拌棒を備えた 4 mL ドラムバイアルに、Pd/C (2.7 mg、10 mol%) 及び (R)-S25 (11.7 mg、0.050 mmol) を入れた。酢酸エチル (1 mL) を添加した。溶液に水素ガス流を 10 分間吹き込み、水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。反応混合物を Celite (登録商標) のプラグに通して濾過した後、濃縮して、粗製の (R)-S26 を無色の油として得た。粗製物を次のアミドカップリングに直接使用した。

40

【1469】

50

【化 4 4 9】



10

【1 4 7 0】

(R) - 7・ヘキサフルオロホスフェート。4 mL ドラムバイアルに、粗製 (R) - S 2 6、COMU (21.2 mg、0.0500 mmol、3 当量) を入れた。無水 DMF (165 μ L) 及び 2, 6-ルチジン (11.5 μ L、0.100 mmol、6.0 当量) をピペットを介して添加した。反応混合物を 23 $^\circ$ C で 15 分間攪拌し、その間に溶液の色が暗褐色に変化した。アミン S 2 4 (MRTX1133) (19.8 mg、0.0333 mmol) を固体として添加した。混合物を室温で更に 15 分間攪拌した後、フラッシュカラムクロマトグラフィ (0~30% のメタノール-ジクロロメタン、12-g Red i Sep (R) Rf Gold カラム、Teledyne ISCO、Lincoln, NE) によって精製して、標題化合物 (19.8 mg、0.023 mmol、収率 69%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (600 MHz, アセトン) δ 9.17-9.08 (m, 1H), 7.93 (ddd, $J=9.1, 5.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 5.62-5.43 (m, 1H), 5.40-5.23 (m, 1H), 4.99-4.43 (m, 7H), 4.11-3.60 (m, 7H), 3.49-3.34 (m, 3H), 2.66-2.46 (m, 3H), 2.40 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.24 (dh, $J=13.2, 6.0$ Hz, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.01 (p, $J=2.2$ Hz, 2H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.58 (d, $J=9.7$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.29-1.14 (m, 4H), 0.90-0.75 (m, 1H)。¹³C NMR (151 MHz, アセトン) δ 174.42, 174.25, 170.86, 166.61, 166.56, 164.64, 164.62, 164.35, 164.33, 163.08, 162.82, 162.71, 162.69, 155.02, 155.01, 152.49, 150.78, 150.73, 148.11, 148.05, 147.98, 146.92, 146.87, 146.84, 146.78, 145.12, 145.08, 144.95, 144.91, 135.01, 134.96, 133.66, 131.45, 131.39, 126.74, 126.69, 123.84, 123.80, 123.78, 116.84, 116.67, 112.71, 112.23, 112.16, 105.09, 104.98, 96.78, 96.71, 95.61, 95.54, 90.39, 90.35, 90.32, 90.28, 80.31, 78.03, 78.00, 77.15, 77.13, 75.88, 75.86, 75.83, 71.58, 60.57, 60.53, 60.50, 60.47, 60.45, 60.43, 60.40, 60.36, 60.33, 58.21, 58.18, 57.51, 57.39, 57.37, 57.00, 56.50, 56.18, 55.59, 55.34, 55.23, 55.07, 54.98, 54.89, 54.81, 52.97, 52.89, 52.86, 52.80, 41.52, 41.38, 41.33, 41.21, 35.81, 35.66, 28.54, 28.41, 28.37, 28.25, 26.42, 26.27, 25.74, 25.73, 25.66, 25.53, 25.41, 21.82, 2

20

30

40

50

1. 76, 21. 75, 20. 73, 18. 13, 17. 62, 14. 38. ^{19}F NMR (564 MHz, アセトン) δ -72. 65 (d, 6F, PF_6), -111. 16 - -111. 24 (m, 1F), -141. 02 - -141. 20 (m, 1F), -174. 15 - -174. 35 (m, 1F). $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ として計算した正確なMS (ESI-TOF) 727. 2856、実測値727. 2836。

【1471】

実施例5の参考文献

1. Cammas, S., Renard, I., Boutault, K. & Guerin, P. *Tetrahedron: Asymmetry* 4, 1925-1930 (1993). 2. Tello-Aburto, R., Hallada, L. P., Niroula, D. & Rogelj, S. *Org. Biomol. Chem.* 13, 10127-10130 (2015). 3. Wang, X. et al. 国際公開第2021041671号 (2021). 4. Kawamura S, Unno Y, Asai A, Aisawa M, Shuto S. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2013; 11 (38): 6615-22. doi: 10. 1039/C3OB41338A. 5. Wang XL, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, Dahlke JR, Fell JB, Fischer JP, Gunn RJ, Hallin J, Laguer J, Lawson JD, Medwid J, Newhouse B, Nguyen P, O'Leary JM, Olson P, Pajk S, Rahbaek L, Rodriguez M, Smith CR, Tang TP, Thomas NC, Vanderpool D, Vigers GP, Christensen JG, Marx MA. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. doi: 10. 1021/acs.jmedchem.1c01688. PubMed PMID: WOS: 000731119300001. 6. Belibel R, Barbau C. *Journal of Polymer Science, Part a: Polymer Chemistry*. 2015; 53 (22): 2586-97. doi: 10. 1002/pola. 27724. PubMed PMID: WOS: 000362549100005. 7. Gibson, D. G.; Young, L.; Chuang, R. Y.; Venter, J. C.; Hutchison, C. A.; Smith, H. O. *Nat. Methods* 2009, 6 (5), 343-345. 8. Ostrem, J. M.; Peters, U.; Sos, M. L.; Wells, J. A.; Shokat, K. M. *Nature* 2013, 503 (7477), 548-551. 9. Gentile, D. R.; Rathinaswamy, M. K.; Jenkins, M. L.; Moss, S. M.; Siempelkamp, B. D.; Renslo, A. R.; Burke, J. E.; Shokat, K. M. *Cell Chem. Biol.* 2017, 24 (12), 1455-1466. e14.

【1472】

実施例6：追加の生物学的データ

【1473】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. データは、pH 7.5、23℃で100 μMの化合物とともに24時間インキュベートした後の試験タンパク質の共有結合修飾のパーセンテージを表す。

化合物	野生型K-Rasの共有結合修飾%	K-Ras G12Dの共有結合修飾%	K-Ras G12Eの共有結合修飾%
03-099	18.6%	23.4%	16.8%
03-100	22.6%	17.7%	18.5%
04-005	0%	0%	0%
04-022	4.6%	4.1%	2.1%
04-023	1.5%	2.7%	2.1%
06-092	8.0%	2.4%	7.4%
06-093	4.8%	2.4%	5.3%
06-094	0%	0%	入手不可
06-095	0%	0%	入手不可
08-043	0%	0%	0%
08-044	0%	0%	0%
12-026	7.0%	7.0%	12.0%
12-027	0%	6.0%	7.0%
12-028	0%	0%	0%
12-044	0%	0%	0%
12-058	6.0%	5.0%	7.0%
12-064	0%	0%	0%
12-074	0%	0%	0%
12-077	7.5%	6.9%	8.6%
12-078	入手不可	入手不可	入手不可
12-087	0%	0%	0%
13-005	73.7%	75.7%	72.6%
13-006	0%	0%	0%
13-018	85.8%	87.8%	75.1%
13-019	0%	0%	0%
13-036	0%	0%	0%
13-037	0%	0%	0%
14-005	0%	100%	38.0%
14-036	22.0%	100%	42.0%
(RS)-1	0%	100%	6.3%
(R)-2	0%	100%	入手不可
(2R, 3S)-3	0%	100%	入手不可
(2R, 3S)-4	0%	100%	入手不可
(2R, 3S)-5	0%	100%	0%
(2R, 3S)-6	0%	100%	0%
(R)-7	0%	100%	0%

10

20

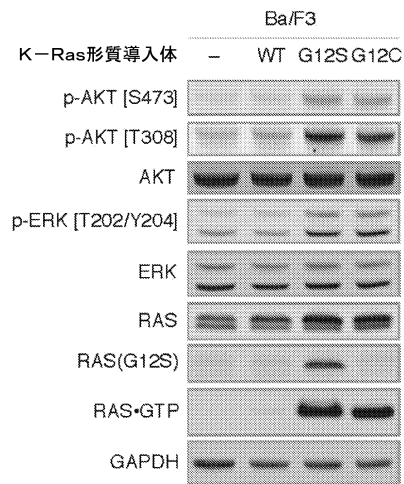
30

40

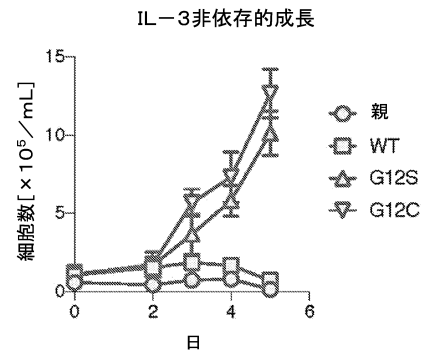
50

【図面】

【図 1 A】

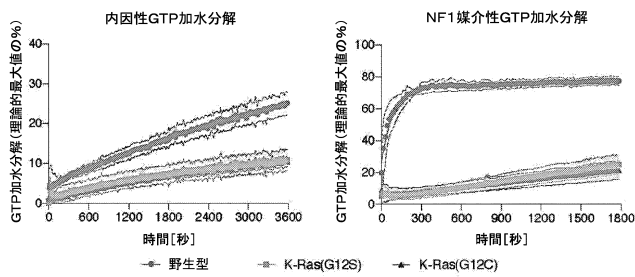


【図 1 B】

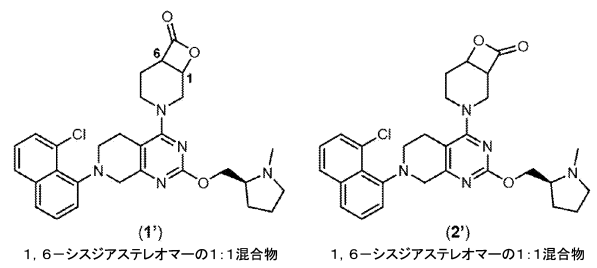


10

【図 1 C】



【図 2 A】



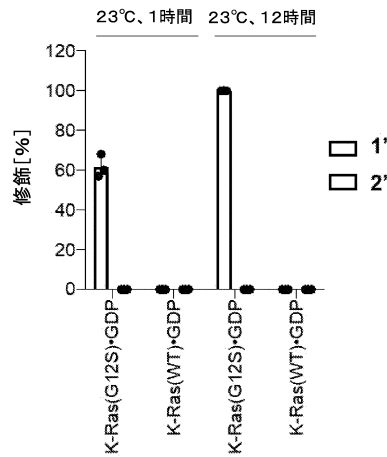
20

30

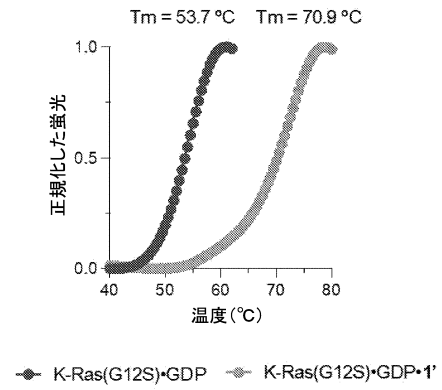
40

50

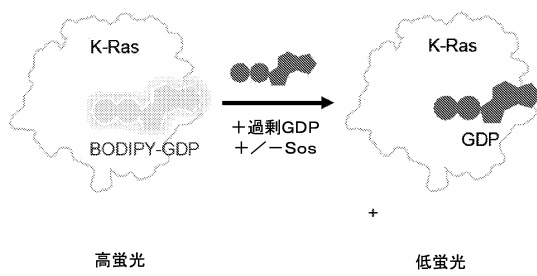
【図 2 B】



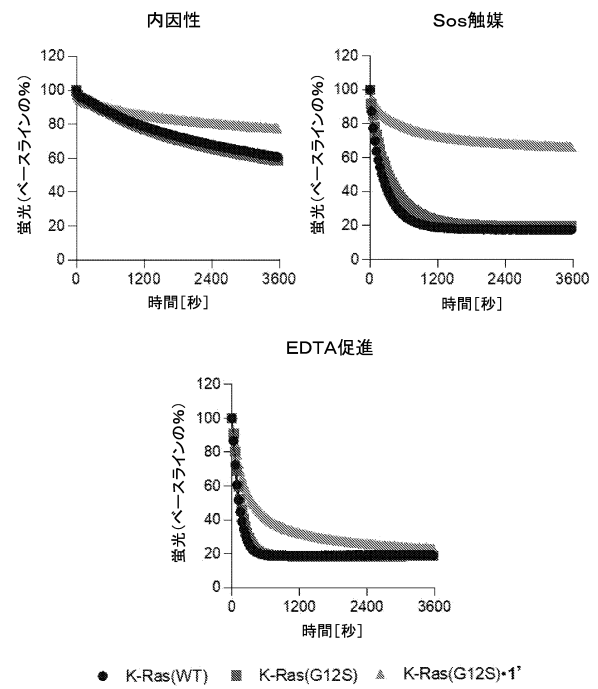
【図 2 C】



【図 2 D】



【図 2 E】



10

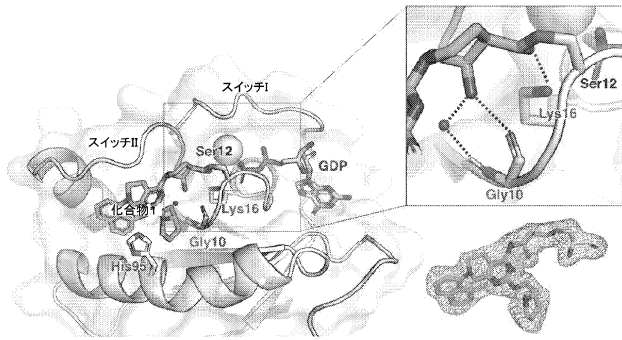
20

30

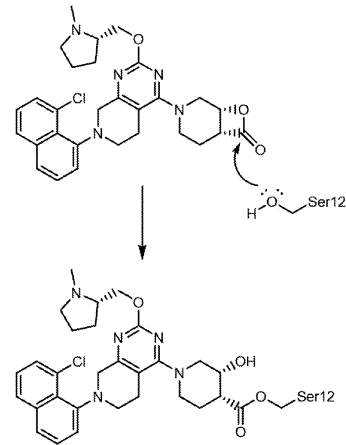
40

50

【図 2 F】

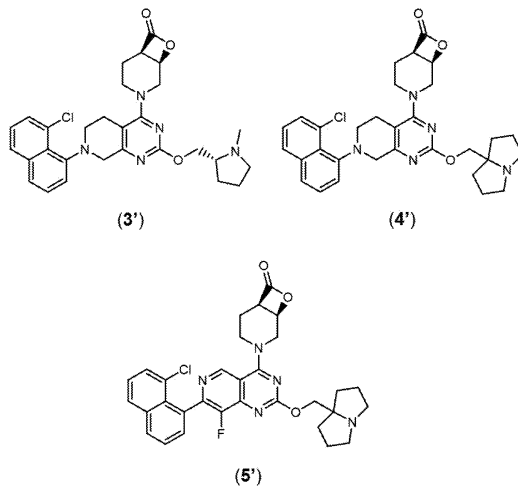


【図 2 G】

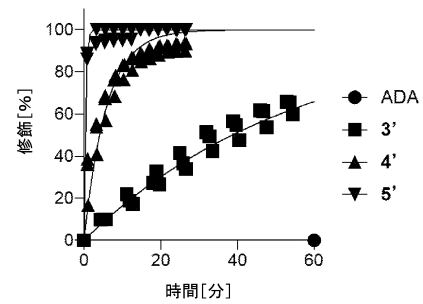


10

【図 3 A】



【図 3 B】



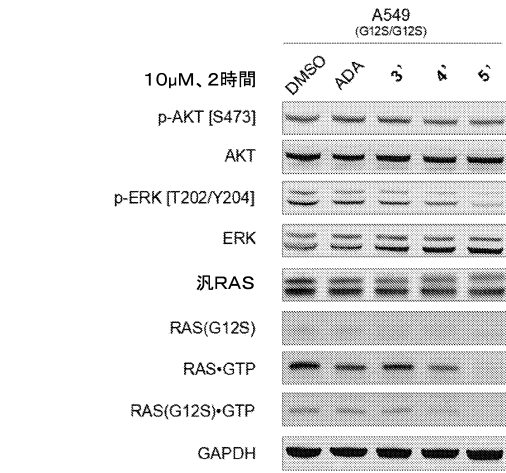
20

30

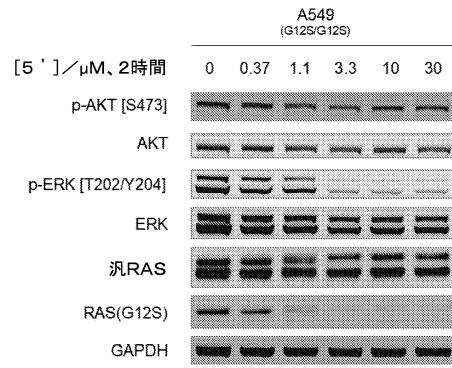
40

50

【図 3 C】

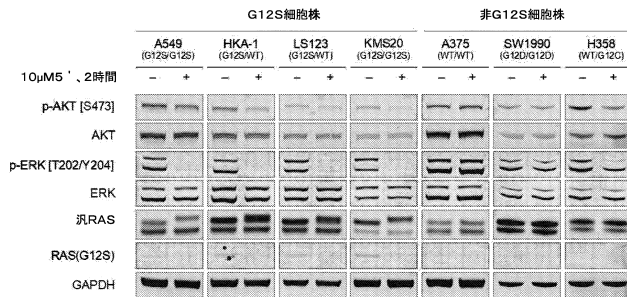


【図 3 D】

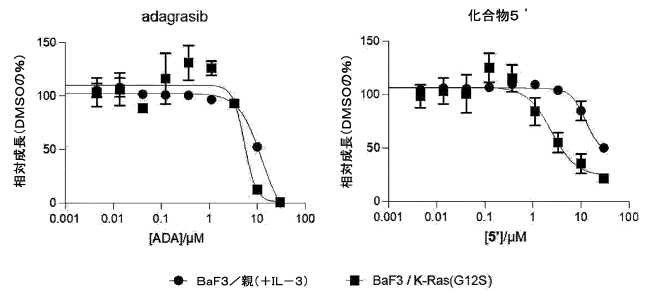


10

【図 3 E】



【図 3 F】



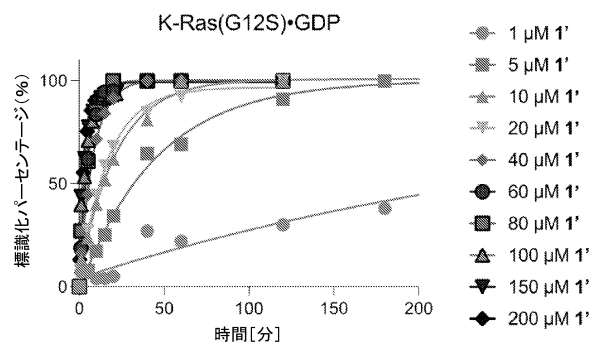
20

30

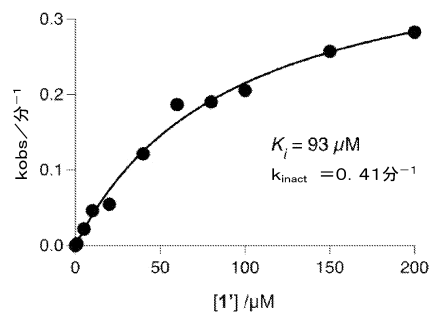
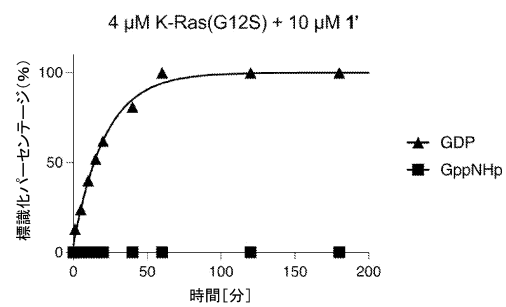
40

50

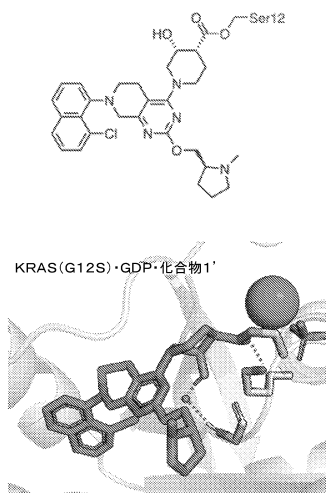
【図 4】



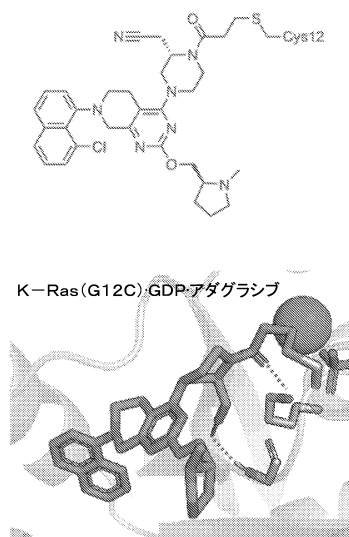
【図 5】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

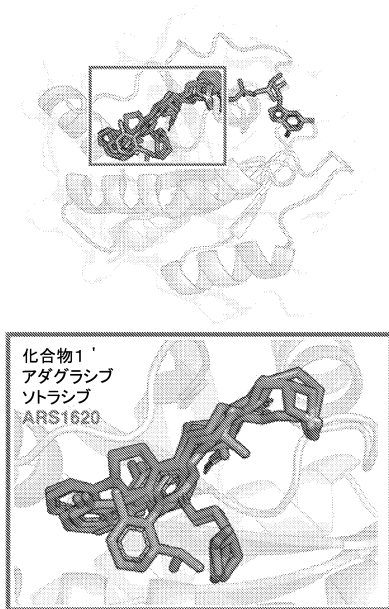
20

30

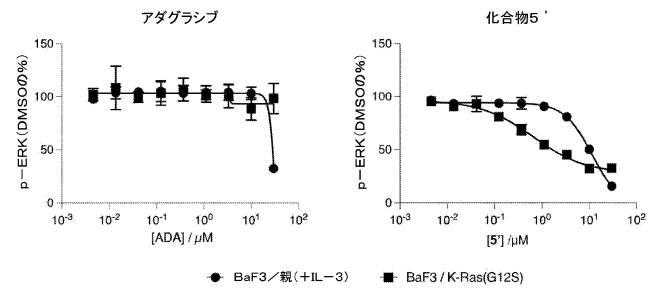
40

50

【図 6 C】

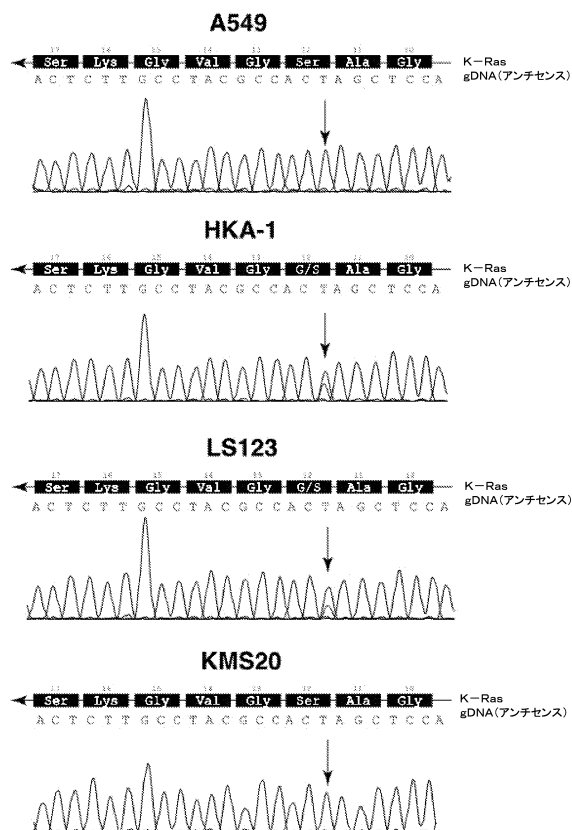


【図 7】

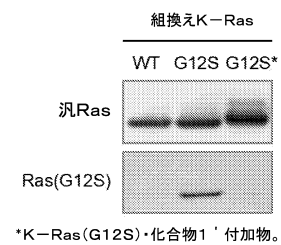


10

【図 8】



【図 9】



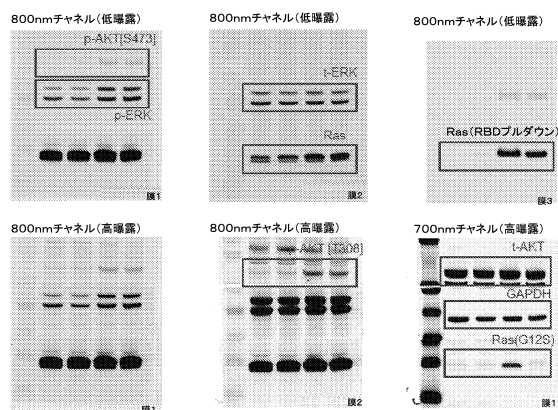
20

30

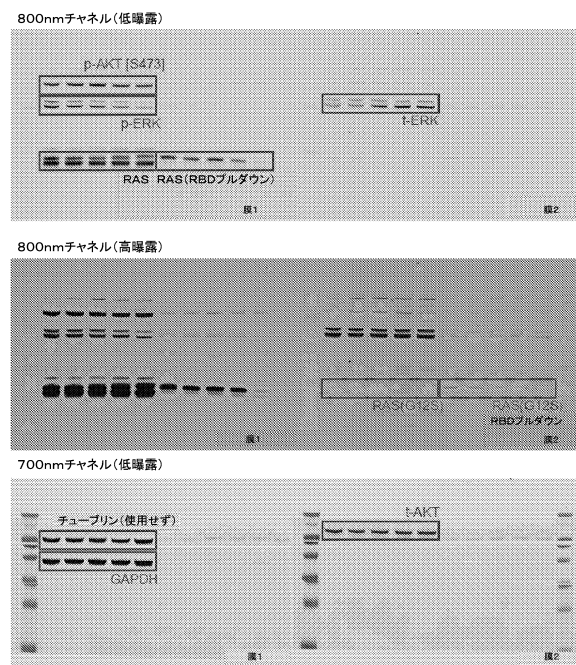
40

50

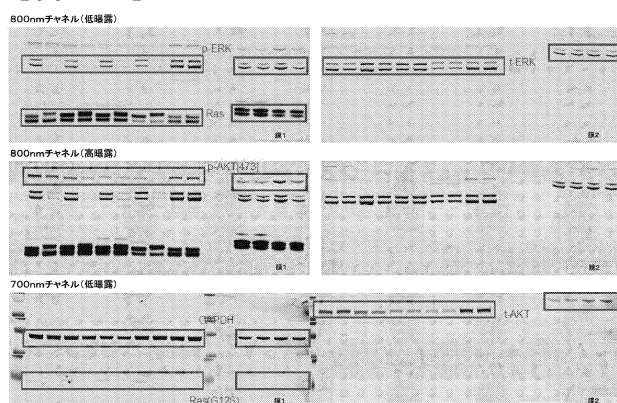
【図 10】



【図 1 1】



【図 12】



【図 13】

```

SP|P01116|RA8K_HUMAN-----MTEYKLVVV-----
SP|Q7444|RA8E_HUMAN-----MELTAPK-----TFDLGLATVSPFQGETH-----AGARRRDVGRGLPEIKNV 47
SP|Q74272|RA8D_HUMAN-----MKLAA-----KCMFCS-----DCELSFAKRVYV 50
SP|Q66021|RHES_HUMAN-----MD-----KTLSS-----NBSLTVSPAKNRYRVLV 25
SP|Q59P65|RS1B_HUMAN-----MRLIQNMCK-----T-----IAEYAPAGNA-----AASDCSGVAGAGRLIKVIV 39
SP|Q18Y8X|REM2_HUMANGAFRRGSGMQLQGLGRLAAGVDELMDPQASSSSGSGEAPAAQKRGDKGVIMK 120
                                     *      :
SP|P01116|RA8K_HUMANGASGVKGSALTIQLQNHQVFDH-----TQESYRKVLVDTGCTGLDLDTAGQEYSV-----66
SP|Q7444|RA8E_HUMANGASGVKGSALTIQLQNHQVFDH-----TQESYRKVLVDTGCTGLDLDTAGQEYSV-----66
SP|Q74272|RA8D_HUMANGASGVKGTALVFLRFGREDAFT-----TIDTDFHRFYSLRGEVQLDLDTSGHSPVIA-----87
SP|Q59P65|RS1B_HUMANGASGVKGTALVFLRFGREDAFT-----TIDTDFHRFYSLRGEVQLDLDTSGHSPVIA-----87
SP|Q59P65|RS1B_HUMANGASGVKGTALVFLRFGREDAFT-----TIDTDFHRFYSLRGEVQLDLDTSGHSPVIA-----87
SP|Q18Y8X|REM2_HUMANGASGVKGSKTATCTGGCLQGSASHEPNETYEIRIMVKEVTYLVYDIKEQS-----D 175
                                     *      :      :      :      :      :      :      :

```

【図 14】

```

SP |P116116|RASK_HUMAN-----MTYKLVVVGSGVSGKSLTQLQIMHFYVDTPTEDSY 40
SP |Q15669|RHO_HUMAN      GQVDMDCIGITGLDILDTAGAGSAMDQGVMTGGFLGVPAIYNKTKFDLHII-YESG 99
SP |P15187|RND3_HUMAN  MKERRASQKLSKSIINDNQNVKRCITLVVVGSGKCTALLHFVAFKCFENYVTVFVNY 60
                                     *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *  *
SP |P116116|RASK_HUMAN  RQVDMDCIGITGLDILDTAGAGSAMDQGVMTGGFLGVPAIYNKTKFDLHII-YESG 99
SP |Q15669|RHO_HUMAN  GQVDMDCIGITGLDILDTAGAGSAMDQGVMTGGFLGVPAIYNKTKFDLHII-YESG 101
SP |P15187|RND3_HUMAN  TASFEDITQRIELSTWGLSGSPSYDINVRFLSPDSDAVLICFDSIPETLDSLVKRWKKG 120
                                     .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .  .

```

【図 15】

```

SP|P61116|1|RABK_HUMAN      -----MTEYKILVVGAGSGVRSAL'TQGLHIVDEYDPTEDTSYR--QVVDIGKT  51
SP|P62820|RAB1A_HUMAN      MSNNPNPEYDGLFKLLLIGIKGKQKLRADFTYTESYISITGVDFKRTIEDLGGT  60
SP|P619004|RAB1B_HUMAN     -----MNPEDYLFKLLLIGIKGKQKLCRLADFTYTESYITGVDFKRTIEDLGGT  57
SP|P61019|RAB2A_HUMAN      -----MATAYLFKFIIGIKGKQKSLRDFQDFYTESYITGVDFKRTIEDLGGKI  55
SP|Q8WUD1|RAB2B_HUMAN     -----MTYALFYKFIIGIKGKQKSLRDFQDFYTESYITGVDFKRTIEDLGGKI  55
                                     *  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :
SP|P61116|RABK_HUMAN      LLGLDITDAQGQSFYSAMDGDQITGEGVFLVAFNINFTKSFSDIHYRGEIKRVKDESV  111
SP|P62820|RAB1A_HUMAN     KQIWDITDAQGQSFRTISYYRGAHGIIVYVDYDQESYNNWQKQIDRY--ASENVNK  116
SP|P619004|RAB1B_HUMAN     KQIWDITDAQGQSFRTISYYRGAHGIIVYVDYDQESYNNWQKQIDRY--ASENVNK  116
SP|P61019|RAB2A_HUMAN     KQIWDITDAQGQSFRTISYYRGAAGALIVYDITRRTNHLTSLWDARQH--SSSNMVI  114
SP|Q8WUD1|RAB2B_HUMAN     KQIWDITDAQGQSFRTISYYRGAAGALIVYDITRRTNHLTSLWDARQH--SSSNMVI  114
                                     *  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :  :

```

【図 16】

```

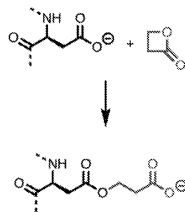
SP|P01116|RASK_HUMAN -----MTEYKLVVVGDSGVKSGALTIQLQIHN----- 27
SF|P19086|GRAZ_HUMAN MGCGRSSSEKAAARRSRIDRLHRSQSQRREIKLLGLSGLKSGALTIQMKIRISGG 60
      * * * * * : . . * * * : * : * :
SP|P01116|RASK_HUMAN -----FVDEYDPTIESYRQKQVVIDGETCLDLIDL-----TAG 60
SF|P19086|GRAZ_HUMAN FNLAEKGEKPYLLI-----YNADISLTRLAALAIRIDHNPDRAYDAVGLVAT 112
      . * . * . * : . * : * :
SP|P01116|RASK_HUMAN -----DEESYAMRDQYMTGEGFLCVFIANNTRSFED-IHHYREQIKRVKDSQEDV 110
SF|P19086|GRAZ_HUMAN PAESGGEITPELLGWRLWADPGA--QACFSRSKYLHEDNAAAYILDERIAATAY 170
      . * . * * : * : * : * : * :

```

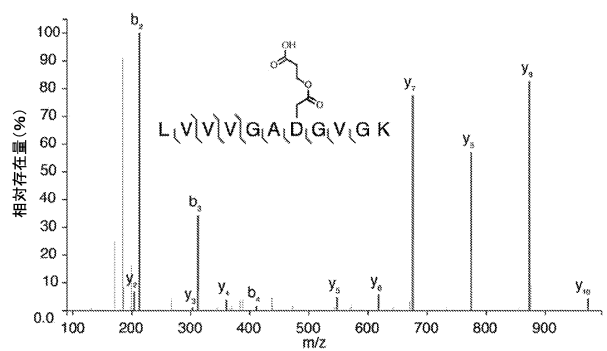
【圖 17】

SP|P01116|RAK8_HUMAN
SP|Q56007|LRKK2_HUMAN
SP|P01116|RAK8_HUMAN
SP|Q56007|LRKK2_HUMAN
SP|P01116|RAK8_HUMAN
SP|Q56007|LRKK2_HUMAN

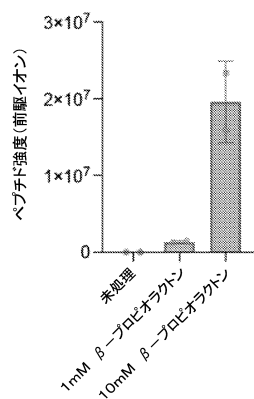
【図 18 A】



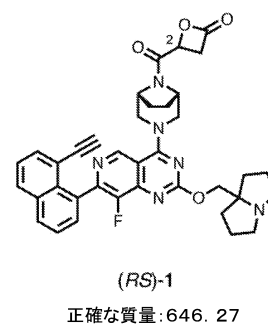
【図 18 B】



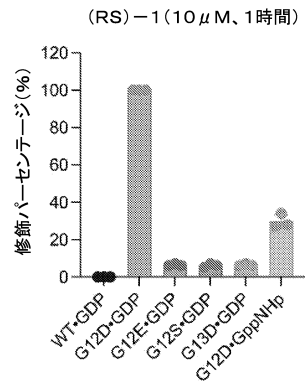
【図 18 C】



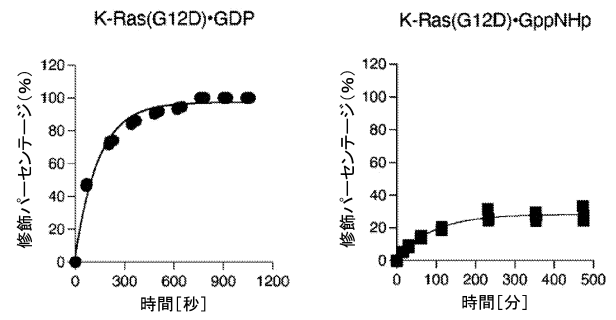
【図 19 A】



【図 19 B】

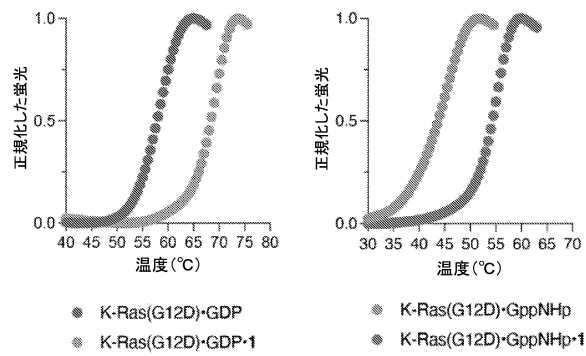


【図 19 C】

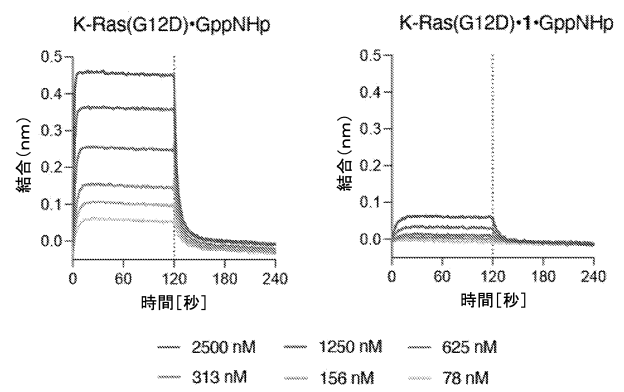


10

【図 19 D】

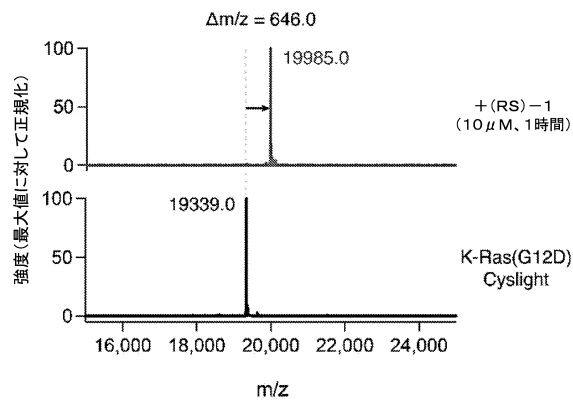


【図 19 E】

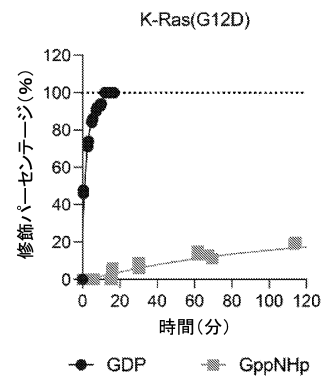


20

【図 19 F】



【図 19 G】

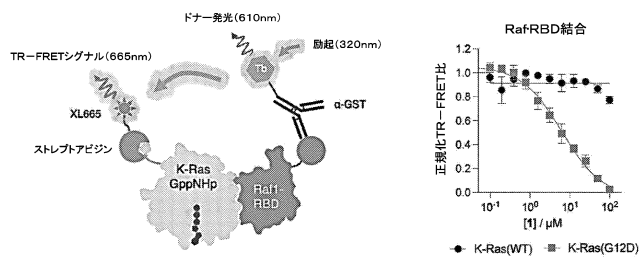


30

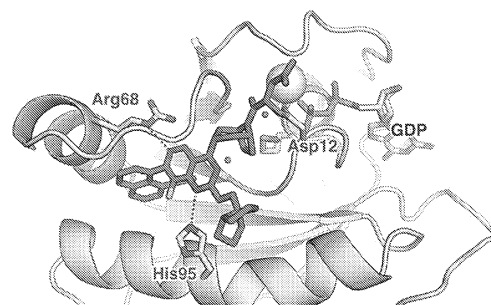
40

50

【図 19 H】

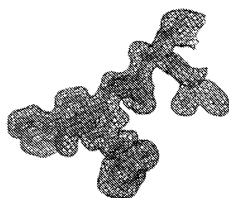


【図 20 A】

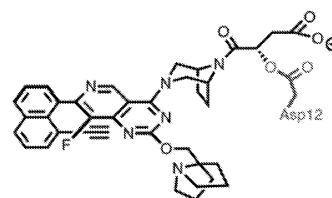


10

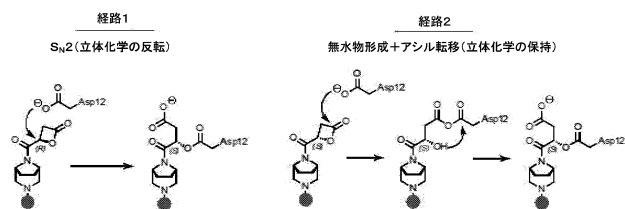
【図 20 B】



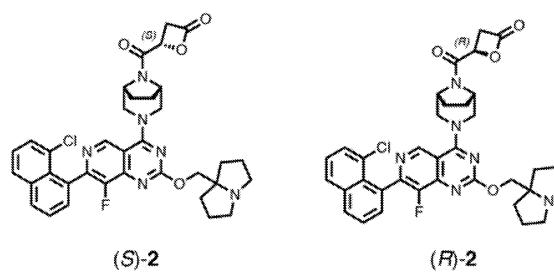
【図 20 C】



【図 20 D】



【図 20 E】



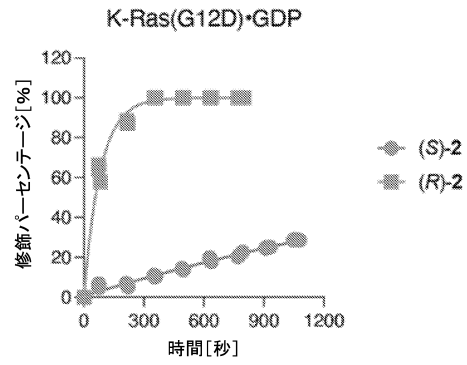
20

30

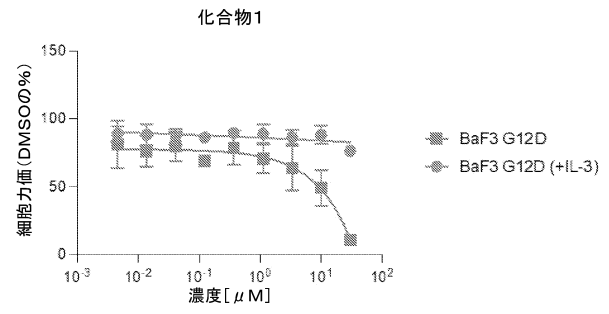
40

50

【図 2 0 F】

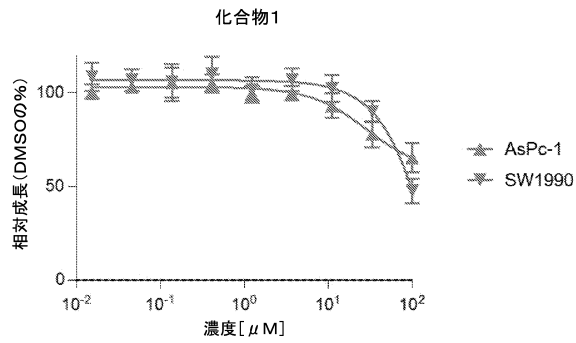


【図 2 1 A】

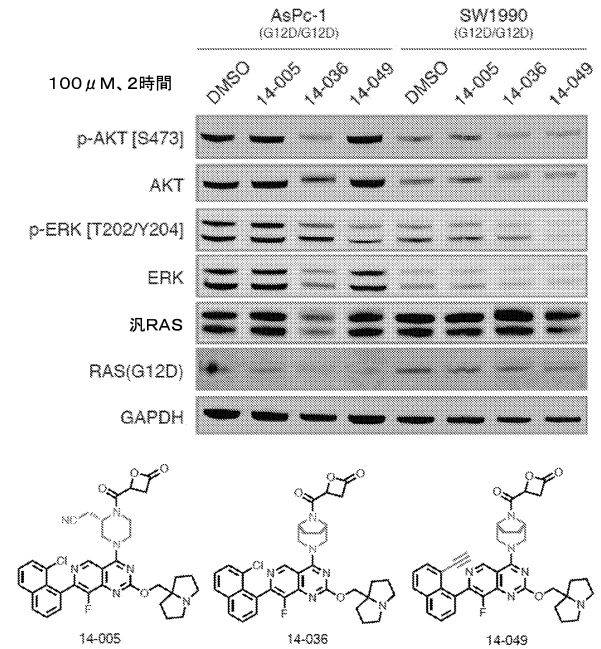


10

【図 2 1 B】



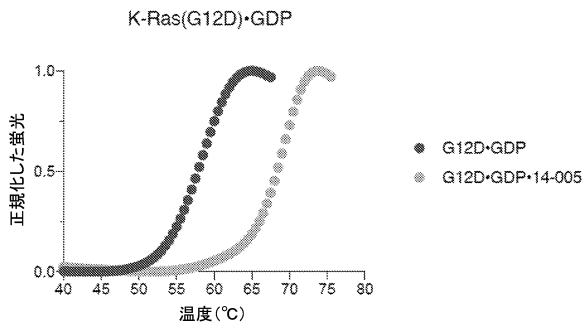
【図 2 1 C】



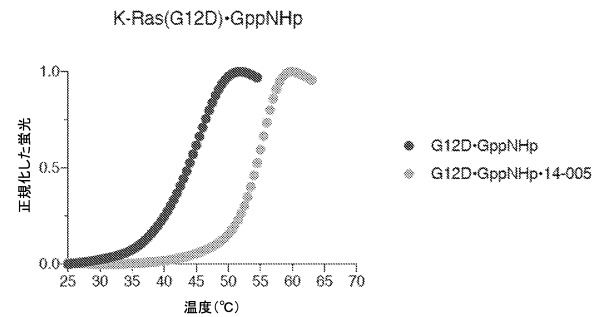
20

30

【図 2 2 A】



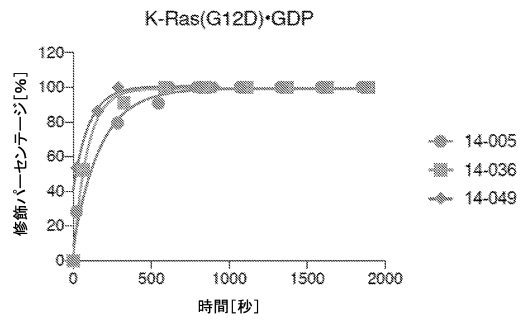
【図 2 2 B】



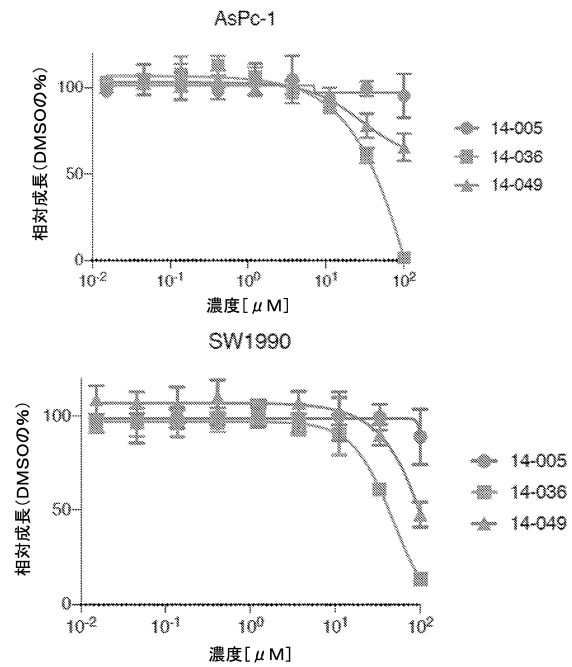
40

50

【図 2 3】



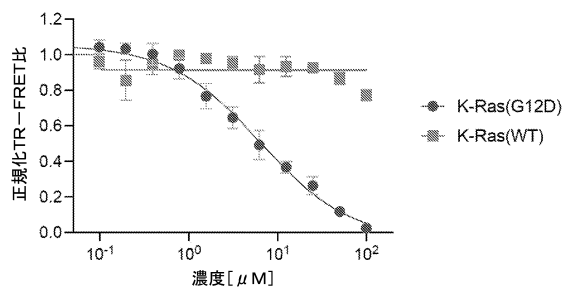
【図 2 4】



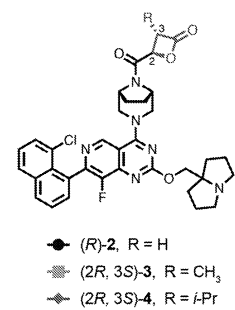
10

20

【図 2 5】



【図 2 6 A】

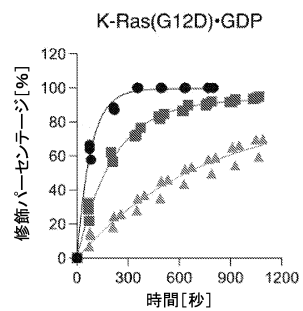


30

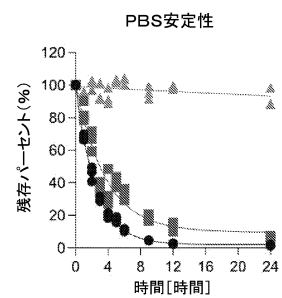
40

50

【図 2 6 B】

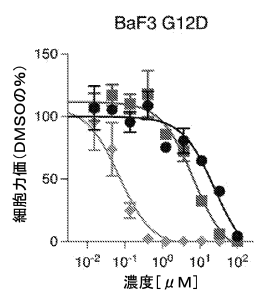


【図 2 6 C】

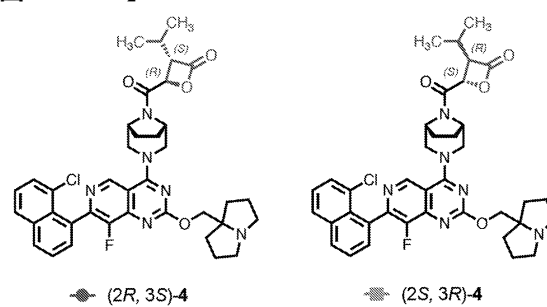


10

【図 2 6 D】

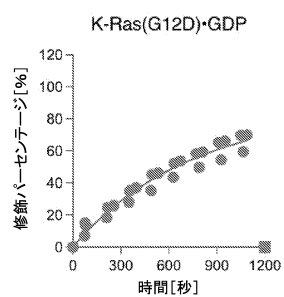


【図 2 6 E】

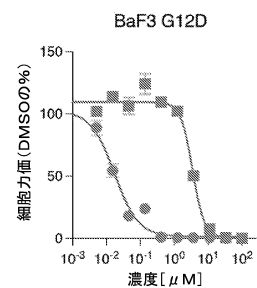


20

【図 2 6 F】



【図 2 6 G】

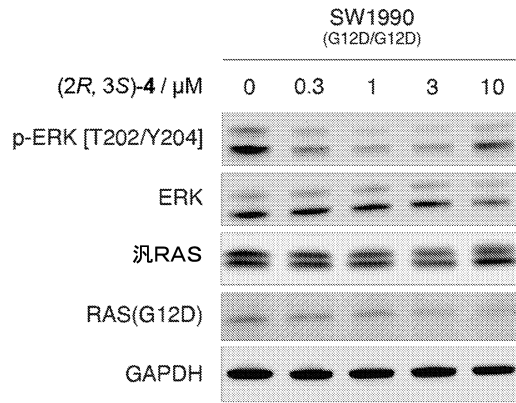


30

40

50

【図 26 H】



【図 27】

N末端

G1

ARF1 MCNIFANLFGKLGFKKEMRIIMVGLDAAGKTTIYKLLKLG-

ARF3 MCNIFGNLLKSLIGKKEMRIIMVGLDAAGKTTIYKLLKLG-

ARF4 MGLTISSLSFRLFGKKQMRILMVGLDAAGKTTIYKLLKLG-

ARF5 MGLTVSALFSRIFGKKQMRILMVGLDAAGKTTIYKLLKLG-

ARF6 MQKVL-----KIFGNKEMRIIMVGLDAAGKTTIYKLLKLG-

TRIM23 MA^{*}PTKDNRVHIGPKMEIRVITLGLDGAGKTTIYKLLKQD-

ARL1 MQGPFSSIFSSLFGTREMRLILGLDGAGKTTIYRLQVG-

ARL2 MGLLTILKKMK-QKERELRLMLGLDNAGKTTILKK-----

ARL3 MGLLSILRKLKSPDQEVRIILGLDNAGKTTILKKQ-----

ARL4A MQ^{*}DQTSILSNLPSFQSPHIVLGLDGAGKTTIYRLQFN-

ARL4B MQ^{*}DQTSILSNLPSFQSPHIVLGLDGAGKTTIYRLQFN-

ARL5 MGLFTRIIV-RLPNHQEHKVTIVGLDNAGKTTIYQFSMN-

ARL6 MGLLDRLSVLLGLKKKEVHVLCGLDNAGKTTIINKLKPSN-

ARL7 MCNISSNISA-----FQSLHIVMLGDSAGKTTIYRLKFN-

ARL8 MQ^{*}LIFAKLWSLPCNQEHKVTIVGLDNAGKTTIYQFLMN-

ARL9 MK^{*}WKALSHPAWPEKKNQILVLGLDGAGKTSVHSLASN-

ARL12 MGLI-AKLMSIFGNQEHVILVGLDNAGKTTIYRFLIN-

ARF4L MQ^{*}MAPTASSFLPHFQALHVIVGLDGAGKTSLSYRLKFK-

ARL11 MQ-----SVNSR-GHKAEQVVMGLDGAGKTTIYKLLKLG-

ARF7 MQ-----SLGSKNPQTKQACVLLGLDGAGKTTIYKLLKLA-

339231 MC-----LLGATGVGKILLVRLQEV-

DKFZp761 MF^{*}CCGWFKRWREPVRKVTILMVGLDNAGKTATAGIQGE-

ARFRP1 MYTLLSGLYKVMFOQDEYCTILGLDNAGKTFPEQSQTRF-

ARFRP2 MS^{*}RALCCKGPPPARPEYDLVCGTGSCKTSLGSKLCE-

ARL10A MA^{*}DEEDEEPALKEELQREVLVLGLDGAGKSTFVRVLSGKP-

ARL10B MI^{*}KLLDWFKALFWKEEMELTVGLDQYSGKTFVNVIASGC-

ARL10C ML^{*}RLLDWFRSLFWKEEMELTVGLDQYSGKTFVNVIASGC-

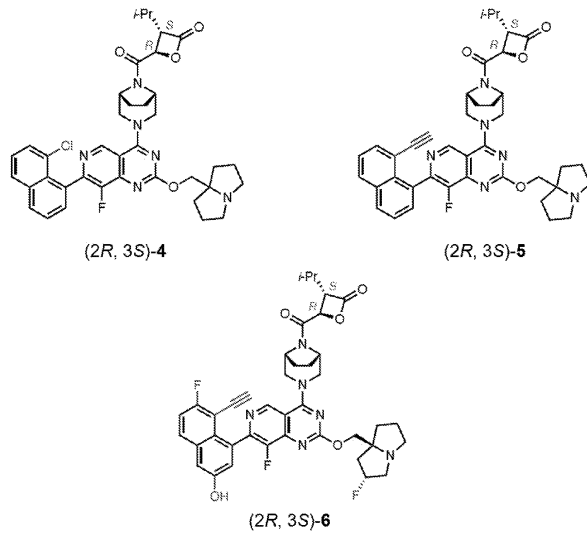
344988 MS^{*}FSSVPOFLGLNKKSGKLVFLGLDNAGKTTILHMLKDD-

SARA1 MS^{*}FSSVLQFLGLYKKGKLVFLGLDNAGKTTILHMLKDD-

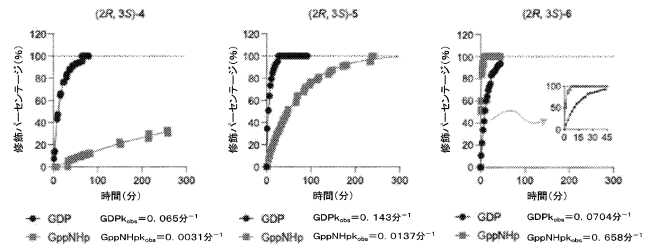
SARA2 MS^{*}FSSVLQFLGLYKKGKLVFLGLDNAGKTTILHMLKDD-

10

【図 28 A】



【図 28 B】



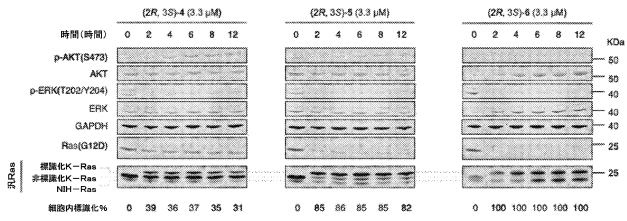
20

30

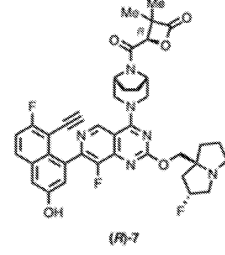
40

50

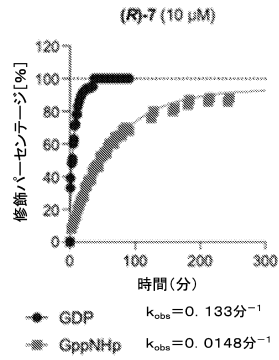
【図 28 C】



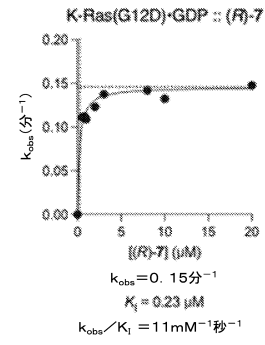
【図 29 A】



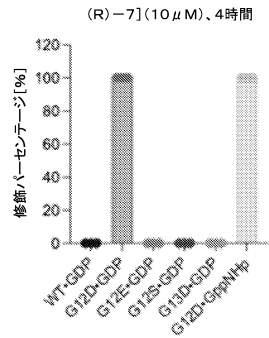
【図 29 B】



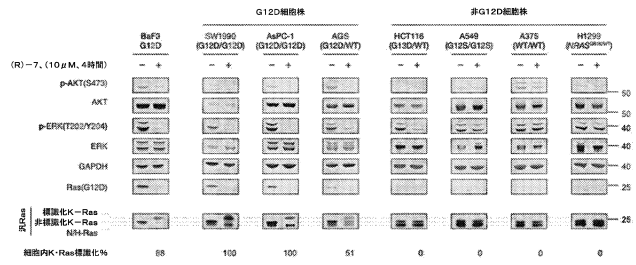
【図 29 C】



【図 29 D】



【図 29 E】



10

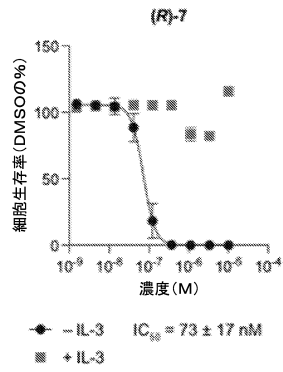
20

30

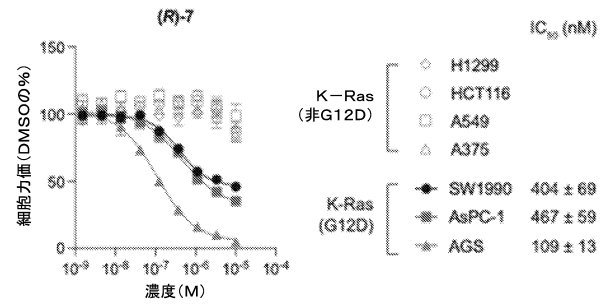
40

50

【図 2 9 F】

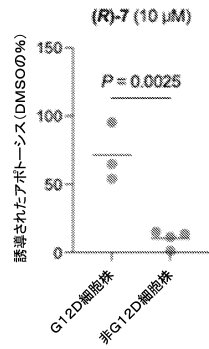


【図 2 9 G】

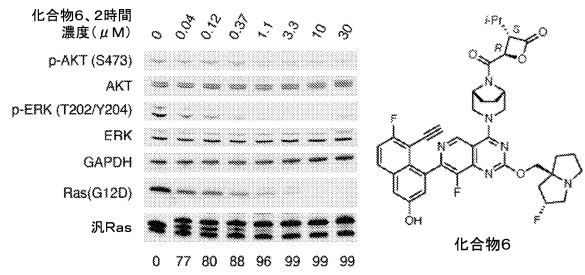


10

【図 2 9 H】

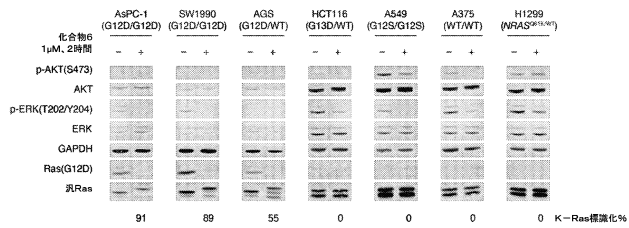


【図 3 0】

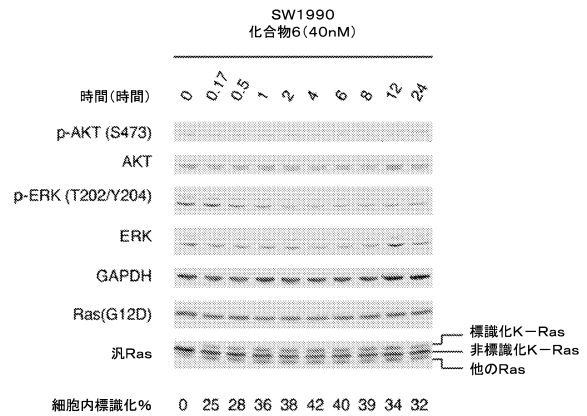


20

【図 3 1】



【図 3 2 A】

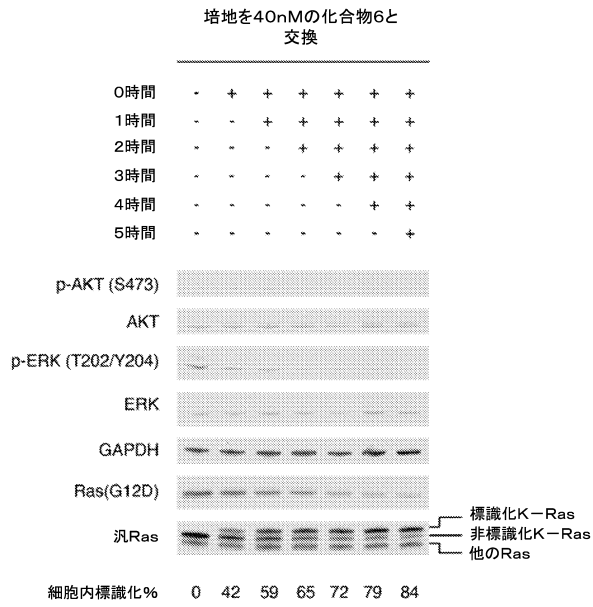


30

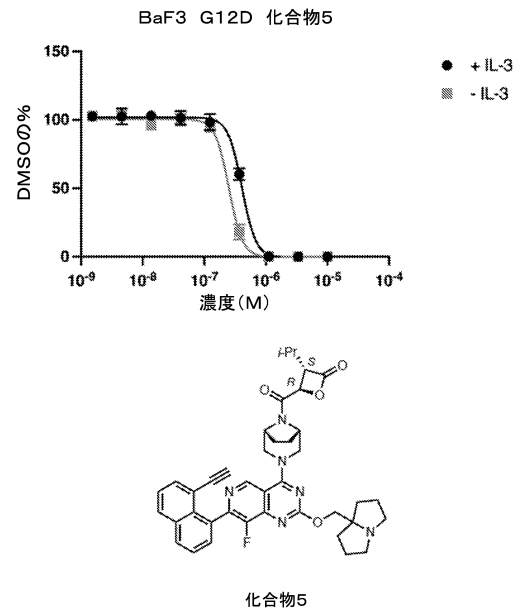
40

50

【図 3 2 B】

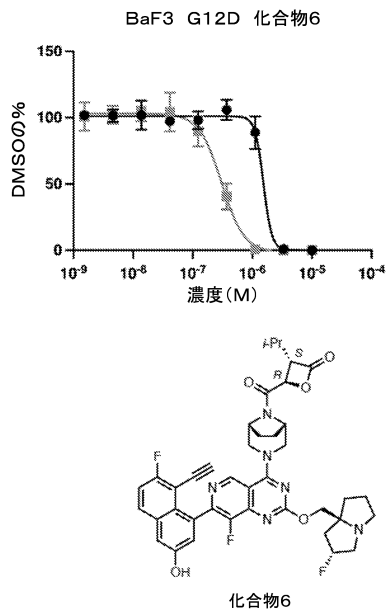


【図 3 3 A】

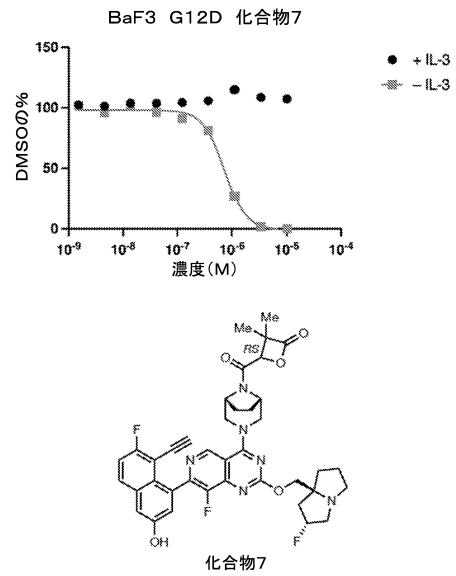


10

【図 3 3 B】



【図 3 3 C】



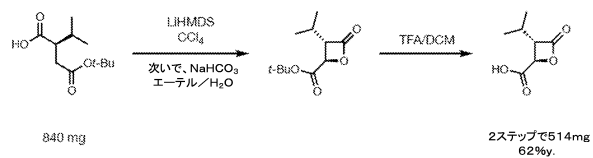
20

30

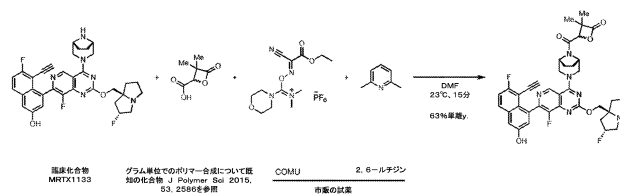
40

50

【図 3 4】



【図 3 5】



【配列表】

2025500430000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/US2022/082136
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 10 2. ☒ Claims Nos.: 1-9, 65, 70, 76-117(all partially) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210 20 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20	
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 30 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 30 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 40 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.: 40 Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61P35/00 A61K31/4995 A61K31/519 A61K31/55 C07D405/14**
C07D487/04 C07D487/08 C07D487/10 C07D491/044

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61P A61K C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KARGBO ROBERT B.: "Targeting the KRAS G12D Mutant as Potential Therapy in Cancer", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 8, 2 August 2021 (2021-08-02), pages 1212-1213, XP093032101, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.1c00390 the whole document ----- -/--	1-63, 65-74, 76-117

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

22 March 2023

Date of mailing of the international search report

30/03/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Panday, Narendra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082136

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BRIAN A. LANMAN ET AL: "Discovery of a Covalent Inhibitor of KRAS G12C (AMG 510) for the Treatment of Solid Tumors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 63, no. 1, 10 December 2019 (2019-12-10), pages 52-65, XP055666907, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01180 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.9b01180> the whole document -----	1-63, 65-74, 76-117
X	WO 2019/227040 A1 (UNIV TEXAS [US]) 28 November 2019 (2019-11-28) the whole document -----	1-63, 65-74, 76-117
X	WO 2017/189831 A1 (TEMPLE UNIVERSITY-OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION [US]) 2 November 2017 (2017-11-02) paragraph [0082] - paragraph [0102] claim 1 -----	1-9, 11-15, 40-46, 49
X	ANNA ARNOLDI ET AL: "Activity of a series of .beta.-lactams against some phytopathogenic fungi", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 38, no. 12, 1 December 1990 (1990-12-01), pages 2197-2199, XP055205577, ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/jf00102a019 page 2198; table I -----	1-63, 65-74, 76-117
X	EP 0 970 957 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 12 January 2000 (2000-01-12) page 8 - page 11; examples 1-54 -----	1-9, 11-15, 21, 40-46, 49
X	WO 2021/202964 A1 (PETRA PHARMA CORP [US]) 7 October 2021 (2021-10-07) page 298; compound 155 -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
10	X WO 2021/009232 A1 (SYNGENTA CROP PROTECTION AG [CH]) 21 January 2021 (2021-01-21) page 42; compound A40 -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
1	----- -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082136

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 2018/187294 A1 (ASANA BIOSCIENCES LLC [US]) 11 October 2018 (2018-10-11) page 55; compound 17 -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
X	CN 105 481 858 A (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO LTD) 13 April 2016 (2016-04-13) Page 10: 2nd compound in 3rd row -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
X	WO 2013/028818 A1 (ENDO PHARMACEUTICALS INC [US]; VENKATESAN ARANAPAKAM [US] ET AL.) 28 February 2013 (2013-02-28) page 57; compound 16 -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
X	WO 03/051840 A1 (SCHERING CORP [US]) 26 June 2003 (2003-06-26) page 66; example 45 -----	1-9, 11-15, 22, 40-46, 49
X	HATCHER JOHN M. ET AL: "Development of Highly Potent and Selective Pyrazolopyridine Inhibitor of CDK8/19", ACS MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 12, no. 11, 22 October 2021 (2021-10-22), pages 1689-1693, XP093032097, US ISSN: 1948-5875, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.1c00300 page 1690; table 2; compound 21 -----	1-9, 11-15, 20, 21, 40-46, 49
X	WO 2017/108723 A2 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GENENTECH INC [US]) 29 June 2017 (2017-06-29) page 133; compounds 330, 321 page 85; compound 112 -----	1-9, 11-15, 20, 21, 40-46, 49
X	SMITH ELIZABETH M ET AL: "T-type calcium channel blockers: spiro-piperidine azetidines and azetidinones-optimization, design and synth", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 20, no. 15, 8 June 2010 (2010-06-08), - 8 June 2010 (2010-06-08), pages 4602-4606, XP029121136, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2010.06.012 page 4604 - page 4605; compounds 13, 14, 21, 23a - 34a, 36a-37b, 39a-48 -----	1-9, 11-15, 20, 21, 40-46, 49
	----- -/--	

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 3 of 5

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082136

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 2008/033447 A1 (SCHERING CORP [US]; MCKITTRICK BRIAN [US] ET AL.) 20 March 2008 (2008-03-20) page 144; compound 8B page 152 - page 154; examples 5-14 page 155 - page 160; examples 17-32 -----	1-9, 11-15, 20, 21, 40-46, 49
X	US 5 698 548 A (DUGAR SUNDEEP [US] ET AL) 16 December 1997 (1997-12-16) column 17 - column 28 column 29 - column 34 -----	1-9, 11-15, 20, 21, 40-46, 49
X	ANSARY INUL ET AL: "Synthesis, molecular modeling of N -acyl benzoazetionones and their docking simulation on fungal modeled target", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 47, no. 15, 22 June 2017 (2017-06-22) , pages 1375-1386, XP093032098, US ISSN: 0039-7911, DOI: 10.1080/00397911.2017.1328514 page 1378; table 2; compounds 3h, 3i -----	1-9, 11-15, 40-46, 49
X	CHO GYEONG HI ET AL: "Synthesis and biological evaluation of aryl isoxazole derivatives as metabotropic glutamate receptor 1 antagonists: A potential treatment for neuropathic pain", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 6, 1 March 2015 (2015-03-01), pages 1324-1328, XP093032099, Amsterdam NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.035 page 1326; compounds 2n- 2v -----	1-9, 11-15, 40-46, 49
X	WO 2018/195439 A2 (UNIV CALIFORNIA [US]; LEIDOS BIOMEDICAL RES INC [US]) 25 October 2018 (2018-10-25) page 282: last row page 284: 3rd compound first line page 285: line 10 page 287: line 25 page 213; compounds FNL-0173 -----	1-63, 65-74, 76-117
12	X US 2019/047972 A1 (SOOKRAJ SADESH H [US]) 14 February 2019 (2019-02-14) pages 29-32: all lactones -----	1-10, 12, 13, 38-46, 49, 70-72, 76
1	-----	-----

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082136

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/132200 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC [US]) 23 June 2022 (2022-06-23) page 244; example 73 page 253; example 77 -----	1-117
X,P	ZHANG ZIYANG ET AL: "Chemical acylation of an acquired serine suppresses oncogenic signaling of K-Ras(G12S)", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 18, no. 11, 21 July 2022 (2022-07-21) , pages 1177-1183, XP093032812, New York ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/s41589-022-01065-9 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41589-022-01065-9 the whole document -----	1-117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/082136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019227040 A1	28-11-2019	US 2021214341 A1 WO 2019227040 A1	15-07-2021 28-11-2019
WO 2017189831 A1	02-11-2017	US 2019127323 A1 WO 2017189831 A1	02-05-2019 02-11-2017
EP 0970957 A1	12-01-2000	AR 019859 A1 AT 204279 T AU 743983 B2 BR 9902651 A CA 2274202 A1 CN 1242366 A DE 69900220 T2 DK 0970957 T3 EP 0970957 A1 ES 2162503 T3 HR P990188 A2 HU 9901911 A1 ID 23304 A JP 3286268 B2 JP 2000053679 A KR 20000006060 A MA 26644 A1 NO 312590 B1 NZ 336189 A PE 20000548 A1 PL 333695 A1 PT 970957 E SG 79259 A1 SI 0970957 T1 TR 199901381 A2 US 6113527 A YU 26499 A ZA 993852 B	20-03-2002 15-09-2001 14-02-2002 16-05-2000 12-12-1999 26-01-2000 08-05-2002 03-12-2001 12-01-2000 16-12-2001 29-02-2000 28-05-2000 05-04-2000 27-05-2002 22-02-2000 25-01-2000 20-12-2004 03-06-2002 27-10-2000 15-07-2000 20-12-1999 28-02-2002 20-03-2001 31-12-2001 21-01-2000 05-09-2000 19-09-2002 13-12-1999
WO 2021202964 A1	07-10-2021	AR 121719 A1 AU 2021248415 A1 BR 112022019918 A2 CA 3173569 A1 CO 2022014160 A2 EP 4126851 A1 IL 296918 A KR 20220163462 A TW 202200567 A US 2022372023 A1 WO 2021202964 A1	29-06-2022 20-10-2022 14-02-2023 07-10-2021 16-02-2023 08-02-2023 01-12-2022 09-12-2022 01-01-2022 24-11-2022 07-10-2021
WO 2021009232 A1	21-01-2021	AR 119399 A1 AU 2020315142 A1 BR 112022000785 A2 CA 3146090 A1 CN 114080385 A EP 3999492 A1 US 2022259153 A1 UY 38784 A WO 2021009232 A1	15-12-2021 27-01-2022 15-03-2022 21-01-2021 22-02-2022 25-05-2022 18-08-2022 26-02-2021 21-01-2021
WO 2018187294 A1	11-10-2018	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/082136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 105481858	A	13-04-2016	NONE
WO 2013028818	A1	28-02-2013	BR 112014003981 A2
		CA 2846187 A1	07-03-2017
		CN 103974955 A	28-02-2013
		CN 108707151 A	06-08-2014
		DK 2748166 T3	26-10-2018
		EP 2748166 A1	29-10-2018
		EP 3392252 A1	02-07-2014
		EP 3404029 A2	24-10-2018
		ES 2690971 T3	21-11-2018
		IL 231082 A	23-11-2018
		JP 5993010 B2	29-09-2016
		JP 2014524475 A	14-09-2016
		MX 361458 B	22-09-2014
		PL 2748166 T3	06-12-2018
		US 2013053346 A1	31-05-2019
		US 2014221315 A1	28-02-2013
		US 2016257691 A1	07-08-2014
		US 2019092779 A1	08-09-2016
		US 2020190095 A1	28-03-2019
		WO 2013028818 A1	18-06-2020
			28-02-2013
WO 03051840	A1	26-06-2003	AR 037851 A1
			AR 093413 A2
			AT 386023 T
			AT 522504 T
			AU 2002357264 A1
			BR 0215158 A
			BR PI0215158 B1
			CA 2470476 A1
			CN 1606545 A
			CO 5590915 A2
			CY 1108924 T1
			DE 60225067 T2
			DK 1463716 T3
			EC SP045159 A
			EP 1463716 A1
			EP 1882686 A2
			ES 2299637 T3
			ES 2372871 T3
			HK 1065036 A1
			HK 1111157 A1
			HU 0402679 A2
			IL 162484 A
			JP 4500984 B2
			JP 5823476 B2
			JP 5860199 B2
			JP 2005513068 A
			JP 2010031053 A
			JP 2014058549 A
			JP 2015110657 A
			KR 20040065289 A
			KR 20100064394 A
			LT PA2017032 I1
			LU C00043 I1
			MX PA04005910 A
			13-09-2004

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/082136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		MY 136697 A	28-11-2008	
		MY 158859 A	15-11-2016	
		NO 327976 B1	02-11-2009	
		NO 2017053 I1	19-10-2017	
		NZ 532975 A	23-02-2007	
		NZ 551997 A	31-07-2008	
		PE 20030762 A1	05-09-2003	
		PL 216664 B1	30-04-2014	
		PT 1463716 E	12-05-2008	
		RU 2326120 C2	10-06-2008	
		SG 180017 A1	30-05-2012	
		SI 1463716 T1	30-06-2008	
		TW I329511 B	01-09-2010	
		US 2003158173 A1	21-08-2003	
		US 2006199815 A1	07-09-2006	
		US 2011098468 A1	28-04-2011	
		US 2013023503 A1	24-01-2013	
		US 2014336158 A1	13-11-2014	
		US 2017283434 A1	05-10-2017	
		WO 03051840 A1	26-06-2003	
		ZA 200404583 B	22-02-2006	

WO 2017108723	A2	29-06-2017	CN 108473498 A	31-08-2018
			EP 3394066 A2	31-10-2018
			HK 1259623 A1	06-12-2019
			JP 6895439 B2	30-06-2021
			JP 2019503357 A	07-02-2019
			TW 201726680 A	01-08-2017
			US 10988478 B1	27-04-2021
			US 2018298015 A1	18-10-2018
			US 2022332718 A1	20-10-2022
			WO 2017108723 A2	29-06-2017

WO 2008033447	A1	20-03-2008	AR 062789 A1	03-12-2008
			CA 2663947 A1	20-03-2008
			CN 101534818 A	16-09-2009
			EP 2066316 A1	10-06-2009
			JP 2010503673 A	04-02-2010
			TW 200820969 A	16-05-2008
			US 2008070888 A1	20-03-2008
			WO 2008033447 A1	20-03-2008

US 5698548	A	16-12-1997	AT 199899 T	15-04-2001
			AU 683048 B2	30-10-1997
			CA 2154257 A1	04-08-1994
			CN 1118163 A	06-03-1996
			DE 69426924 T2	16-08-2001
			DK 0681569 T3	23-04-2001
			EE 9400394 A	17-06-1996
			EP 0681569 A1	15-11-1995
			ES 2155849 T3	01-06-2001
			FI 953497 A	20-07-1995
			GR 3035963 T3	31-08-2001
			JP 2719445 B2	25-02-1998
			JP H08501110 A	06-02-1996
			KR 960700227 A	19-01-1996
			LT 3595 B	27-12-1995
			NZ 261714 A	24-02-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/082136

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		PL 309978 A1	13-11-1995
		PT 681569 E	29-06-2001
		SI 9400022 A	28-02-1995
		SK 91195 A3	06-12-1995
		US 5698548 A	16-12-1997
		WO 9417038 A1	04-08-1994
		ZA 94386 B	19-07-1994

WO 2018195439 A2	25-10-2018	AU 2018255413 A1	05-12-2019
		BR 112019021899 A2	18-08-2020
		CA 3059943 A1	25-10-2018
		CL 2019002968 A1	20-03-2020
		CN 110785414 A	11-02-2020
		EA 201992497 A1	22-04-2020
		EC SP19075354 A	30-06-2020
		EP 3612526 A2	26-02-2020
		JP 2020517600 A	18-06-2020
		KR 20200011426 A	03-02-2020
		MA 50014 A	08-07-2020
		SG 11201909570P A	28-11-2019
		TW 201900638 A	01-01-2019
		US 2020247762 A1	06-08-2020
		WO 2018195439 A2	25-10-2018

US 2019047972 A1	14-02-2019	NONE	

WO 2022132200 A1	23-06-2022	US 2023072276 A1	09-03-2023
		WO 2022132200 A1	23-06-2022

International Application No. PCT/US2022 /082136

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-9, 65, 70, 76-117(all partially)

No concrete structural limitations are provided in claim 1, which means that any structure that complies with the functional requirements of R1, I1 and E2 would fall under the scope of claim 1. A comprehensive search thus is impossible, since it is not possible to translate the functional requirements into a concrete structural features that would be necessary to search for compounds (see comment under item III). The same applies to claims 2 to 9, 65, 70 and, insofar they relate to compositions/methods implying compounds only functionally defined as in claims 1 to 9, also to claims 76 to 117.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)		
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	A 6 1 P 35/02			
	A 6 1 P 43/00	1 0 5		
	A 6 1 P 43/00	1 1 1		
	C 0 7 K 14/47		Z N A	
(32)優先日 令和4年3月22日(2022.3.22)				
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)				
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW ・ マネージメント気付				
(72)発明者 ジャン, ジーヤン アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 1 4 3、サン・フランシスコ、シックスティーンズ・ストリート・ 6 0 0、ジェネンテック・ホール、スイート・エス・ 2 7 2、オフィス・オブ・テクノロジー・マネージメント気付				
(72)発明者 ジェン, チンヘン アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 1 4 3、サン・フランシスコ、シックスティーンズ・ストリート・ 6 0 0、ジェネンテック・ホール、スイート・エス・ 2 7 2、オフィス・オブ・テクノロジー・マネージメント気付				
F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 GA02 GA07 GA09 GA13 GA16 MA01 MA04 MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC02 ZC20 ZC41 4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 CA40 DA55 EA20				