

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年2月12日(2021.2.12)

【公表番号】特表2020-504754(P2020-504754A)

【公表日】令和2年2月13日(2020.2.13)

【年通号数】公開・登録公報2020-006

【出願番号】特願2019-535843(P2019-535843)

【国際特許分類】

C 0 7 D 209/42 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 C 0 7 D 493/10 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 1 2 N 9/99 (2006.01)
 C 1 2 N 9/02 (2006.01)
 C 0 7 K 19/00 (2006.01)
 C 0 7 K 1/13 (2006.01)
 G 0 1 N 33/542 (2006.01)
 C 0 9 B 11/28 (2006.01)
 C 0 9 B 57/00 (2006.01)
 C 0 9 B 23/04 (2006.01)
 C 0 9 B 23/10 (2006.01)
 C 1 2 N 15/53 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/66 (2006.01)
 C 1 2 N 5/10 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 209/42 C S P
 C 0 7 D 495/04 1 0 3
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 519/00
 C 0 7 D 493/10 E
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 C 0 7 D 413/12
 C 1 2 N 9/99 Z N A
 C 1 2 N 9/02
 C 0 7 K 19/00
 C 0 7 K 1/13
 G 0 1 N 33/542 A
 C 0 9 B 11/28 J
 C 0 9 B 57/00 C
 C 0 9 B 23/04
 C 0 9 B 11/28 E
 C 0 9 B 23/10
 C 0 9 B 57/00 H
 C 1 2 N 15/53
 C 1 2 Q 1/66

C 1 2 N 5/10

【手続補正書】

【提出日】令和2年12月25日(2020.12.25)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

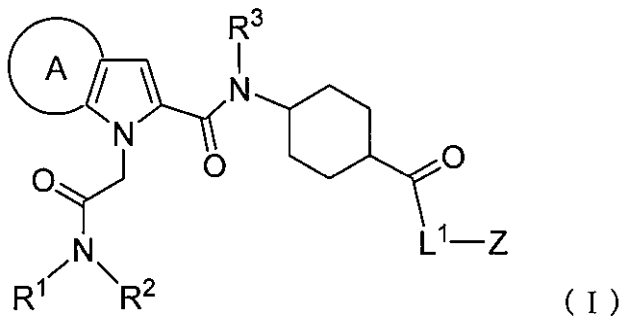
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、または、その塩であって、



式中、

Aは、存在しないか、任意に置換されたフェニル環、または、任意に置換されたチエニル環であり、

L¹は、存在しないか、または、 $-(CR^{a1}R^{a2})_{m1}-$ であり、式中、m₁は、1~100であり、1つ以上のCR^{a1}R^{a2}基は、O、N(R^{a3})、S(=O)、及び、S(=O)₂からなる群から選択されるヘテロ原子もしくはヘテロ原子基で置換されてもよく、1つ以上のCR^{a1}R^{a2}基は、C(=O)で置換されてもよく、隣接する2つのCR^{a1}R^{a2}基が、CR^{a1}=CR^{a1}を形成してもよく、かつ、1つ以上のCR^{a1}R^{a2}基が、-Cy-基で置換されてもよく、各Cyは、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、及び、複素環からなる群から独立して選択され、式中、R^{a1}、R^{a2}、及びR^{a3}は、独立して、水素、及びC₁-C₄-アルキルからなる群から選択され、

Zは、C₁-C₁₀ハロアルキル、脱離基Y、生物活性剤、または、蛍光色素もしくは蛍光発生色素であり、前記生物活性剤は酵素阻害剤、受容体阻害剤、及びタンパク質分解を誘導する部分からなる群から選択され、Zはキナーゼ阻害剤であってもよく、前記脱離基Yは、OR⁴、ハロゲン、ヘテロアリール、及び、ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R¹は、水素、または、C₁-C₈アルキルであり、

R²は、水素、任意に置換されたC₁-C₈アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアルコキシアルキル、及び、任意に置換されたアルコキシアルコキシアルキルからなる群から選択され、

R³は、水素、または、C₁-C₈アルキルであり、及び

R⁴は、任意に置換されたC₃-C₈-シクロアルキル、任意に置換されたC₃-C₈-シクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、及び、任意に置換されたヘテロシクリルアルキルであり、ここで、任意に置換された基とは、ハロ基、ペルフルオロアルキル基、ペルフルオロアルコキシ基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヒドロキシ基、ハロ基、オキソ基、

メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、ニトロ基、アジドアルキル基、スルホン酸基、アリールもしくはヘテロアリール基、アリールオキシもしくはヘテロアリールオキシ基、アラルキルもしくはヘテロアラルキル基、アラルコキシもしくはヘテロアラルコキシ基、HO - (C = O) - 基、複素環式基、シクロアルキル基、アミノ基、アルキル - 及びジアルキル - アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、又はこれらの塩形態から選択される基で任意に置換されるものである、

前記化合物、または、その塩。

【請求項 2】

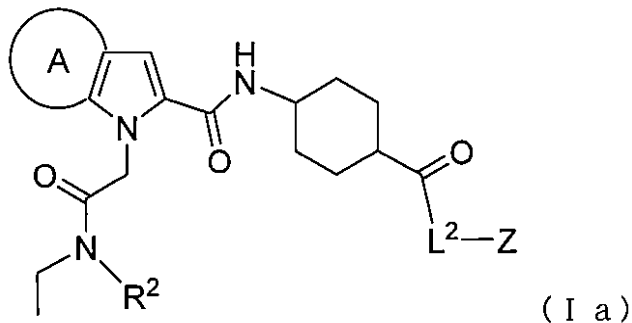
R¹が、水素、C₁ - C₈アルキル、ハロ - C₁ - C₈ - アルキル、アルコキシアルコキシアルキル、及び、アリールアルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R²が、任意に置換されたアリールであるか、又はR²が、C₁ - C₄アルキル、シアノ、アミド、C₁ - C₄アルコキシ、C₁ - C₄ハロアルキル、及び、ヒドロキシアルキルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I a) を有する化合物であって、

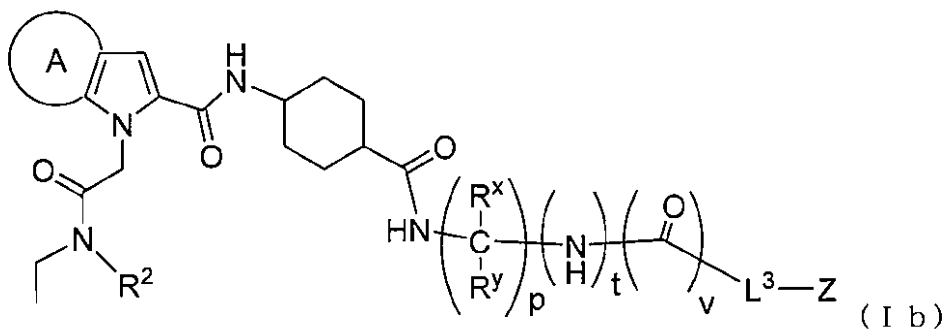


式中、

A は、存在しないか、フェニル環、または、チエニル環であり、

R²が、少なくとも1つのC₁ - C₄アルキル、または、C₁ - C₄ハロアルキルで置換されているフェニルであり、及び

L²は、存在しないか、または、- (C R^{a1} R^{a2})_{m2} - であり、式中、m₂は、1 ~ 90 であり、各C R^{a1} R^{a2}は、請求項 1 で定義した通りである、化合物、又は式 (I b) を有する化合物であって、

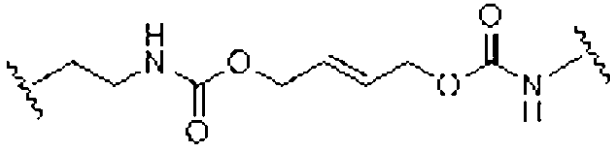


式中、

A は、存在しないか、フェニル環、または、チエニル環であり、
R²が、少なくとも1つのC₁-C₄アルキル、または、C₁-C₄ハロアルキルで置換されているフェニルであり、
R^x及びR^yは、各々の存在時に、独立して、水素、または、C₁-C₄アルキルであり、
pは、4、5、6、7、8、9、または、10であり
tは、0または1であり、
vは、0または1であり、及び
L³は、存在しないか、または、-(CR^{a1}R^{a2})_{m3}-であり、式中、m3は、1~8
0であり、各CR^{a1}R^{a2}は、請求項1で定義した通りである、
 化合物である、請求項1に記載の化合物。

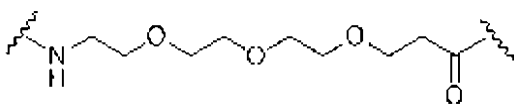
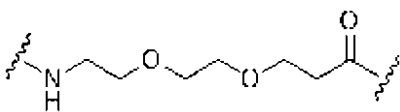
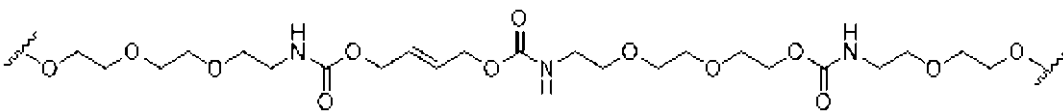
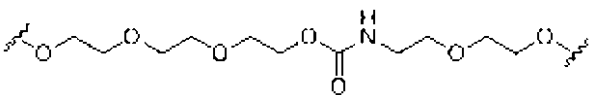
【請求項5】

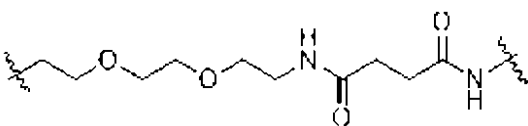
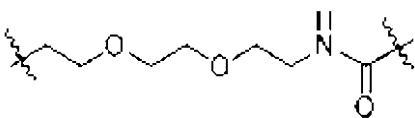
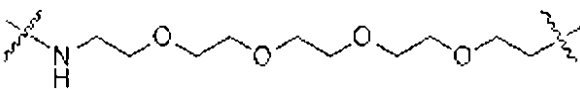
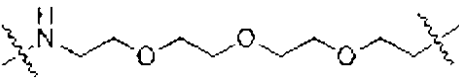
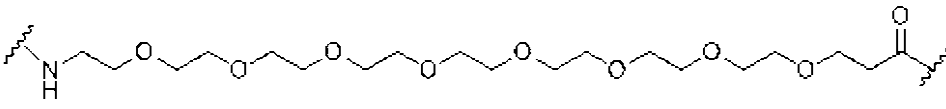
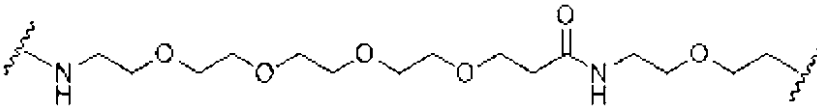
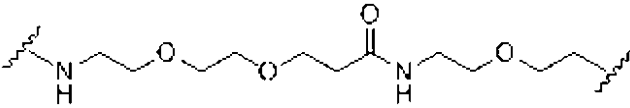
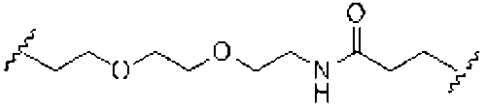
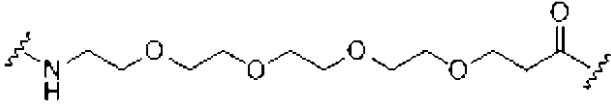
L³は、-(CR^{a1}R^{a2})_{m3}-であり、式中、m3は、1~20であり、及び、R^{a1}及びR^{a2}は、各々の存在時に、独立して、水素、または、C₁-C₄アルキルであるか、又は
L³が、-Q¹-(CH₂-CH₂-O)_{k1}-Q²-(CH₂-CH₂-O)_{k2}-Q³-(CH₂-CH₂-O)_{k3}-であり、
式中、
Q¹は、存在しないか、O、または、NHであり、
Q²は、存在しないか、



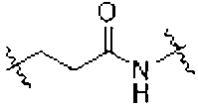
、-CO-NH-、-CH₂-CH₂-CO-、-CH₂-CH₂-NH-CO、または、-CH₂-CH₂-CO-NH-であり、

Q³は、存在しないか、-CO-NH-、または、-CH₂-CH₂-であり、
k1は、1~10であり、
k2は、0~10であり、及び、
k3は、0~10であるか、又は
L³が、





及び



からなる群から選択される、
請求項 4 に記載の化合物。

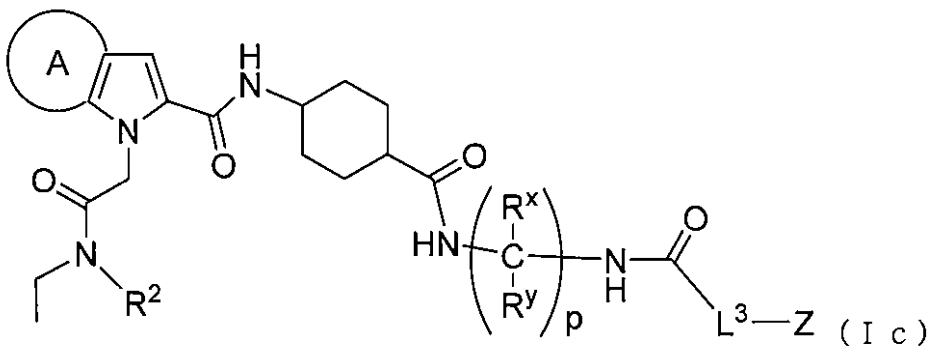
【請求項 6】

Z が、 $C_1 - C_{10}$ ハロアルキルであり、Z が、 $-(CH_2)_6 - Cl$ であってもよく、又

は
Z が、 OR^4 、ハロゲン、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から選択さ
れる脱離基 Y である、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Z が $C_1 - C_{10}$ ハロアルキルである場合、式 (I c) を有する化合物であって、



式中、

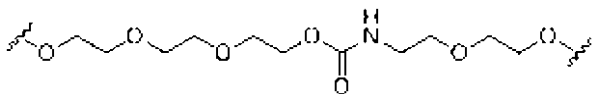
A は、フェニル環、または、チエニル環であり、

R^2 は、1つのメチル、または、エチル基で置換されているフェニルであり、

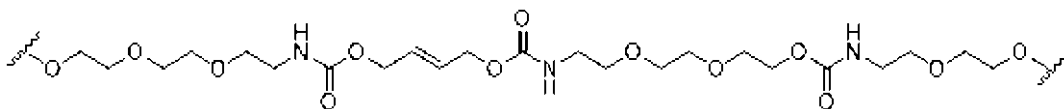
R^x 及び R^y は、各々の存在時に、独立して、水素、または、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、

p は、4、5、6、7、8、9、または、10であり、及び

L^3 は



または

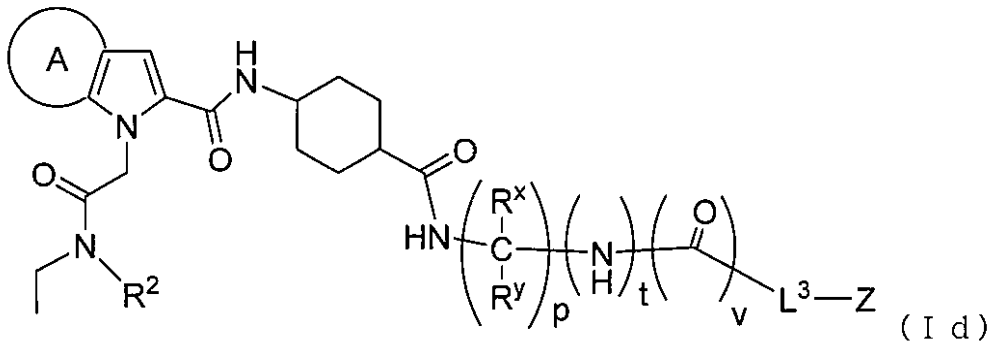


である、

請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Z が脱離基 Y である場合、式 (I d) を有する化合物であって、



式中、

Aは、フェニル環、または、チエニル環であり、

R²は、メチル、エチル、-CH₂Br、及び、-CH₂CH₂CH₂Brからなる群から選択される1つの置換基で置換されているフェニルであり、

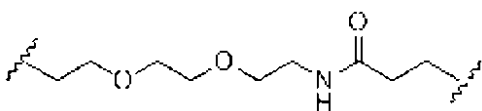
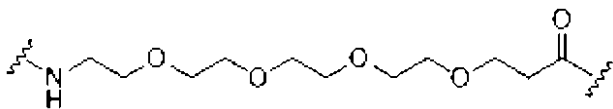
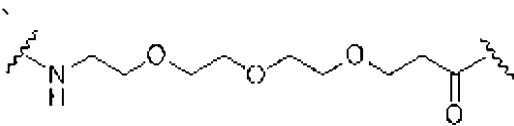
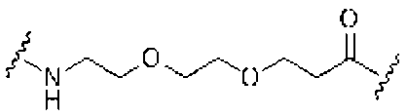
R^x及びR^yは、各々の存在時に、独立して、水素、または、C₁-C₄アルキルであり、

pは、4、5、6、7、8、9、または、10であり

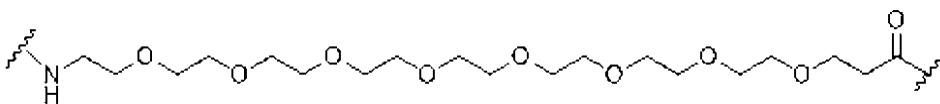
tは、0または1であり、

vは、0または1であり、及び

L³は、存在しないか、C₁-C₄アルキレン、



または

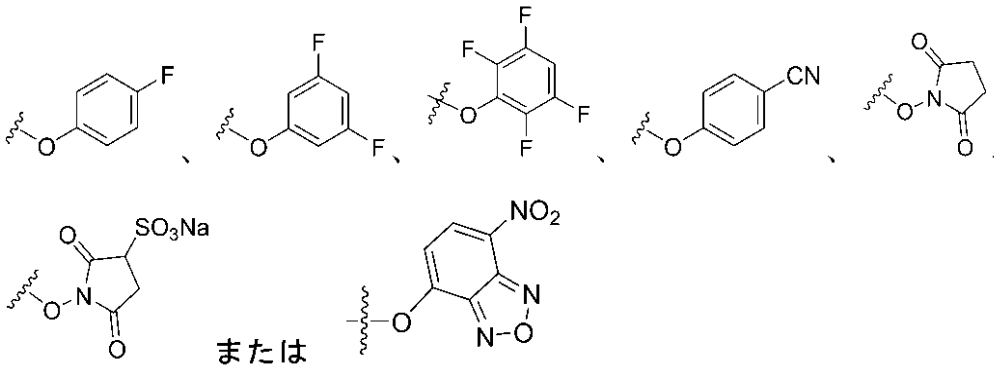


である、

請求項6に記載の化合物。

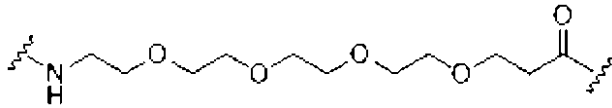
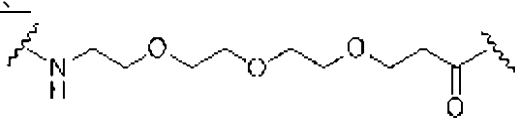
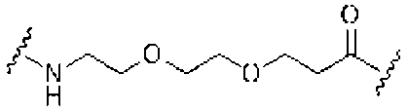
【請求項9】

(a) Zが、クロロ、プロモ、ヨード、C₁-C₄アルコキシ、フェノキシ、

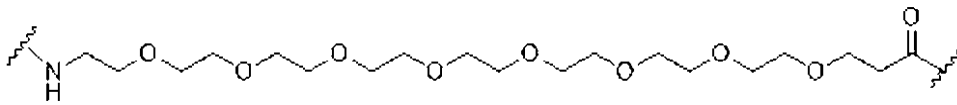


であるか、

(b) L^3 は、存在しないか、

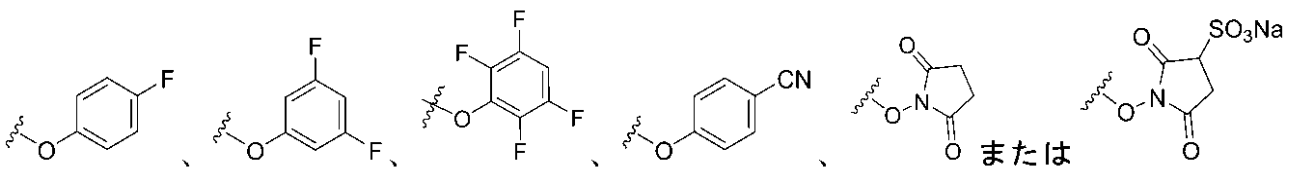


または



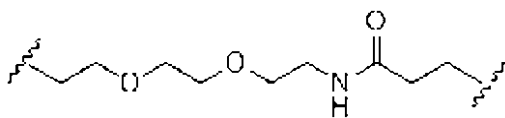
であり、及び

Zが、 C_1 - C_4 アルコキシ、フェノキシ、

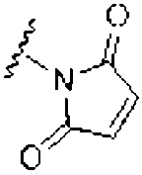


であるか、

(c) L^3 が、 $-CH_2-CH_2-$ 、または、



であり、及び、Zが、



であるか、もしくは

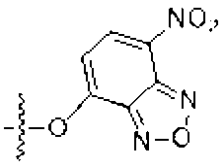
L³が、C₁-C₄アルキレンであり、及び、Zが、クロロ、プロモ、または、ヨードであるか、又は

(d) tが、0であり、

vが、0であり、

L³が、存在せず、及び

Zが、プロモ、ヨード、または、

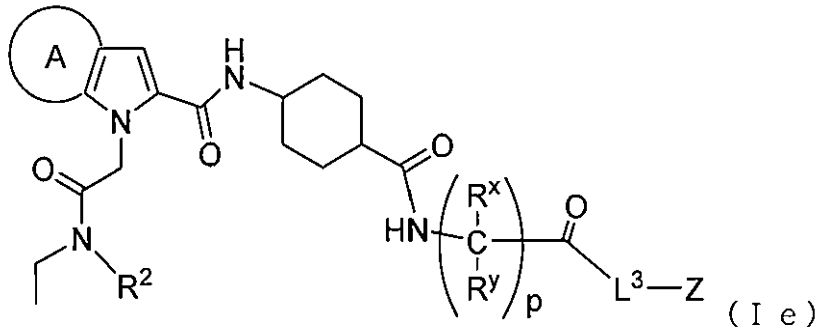


である、

請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I e) を有する化合物であって、



式中、

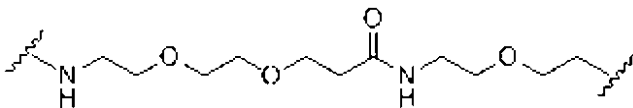
A は、存在しないか、フェニル環、または、チエニル環であり、

R² は、1つのメチル、または、エチル基で置換されているフェニルであり、

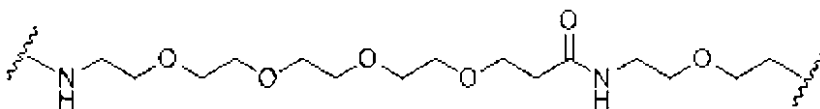
R^x 及び R^y は、各々の存在時に、独立して、水素、または、C₁-C₄アルキルであり、

p は、4、5、6、7、8、9、または、10であり、

L³ は、

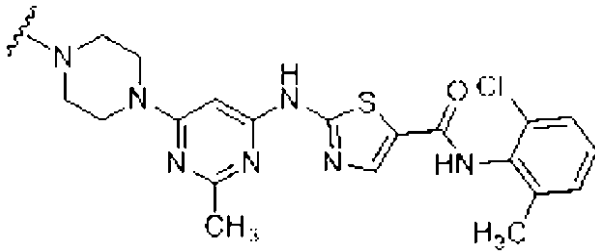


または



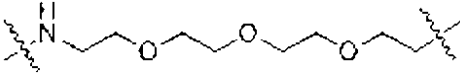
であり、及び

Z は、

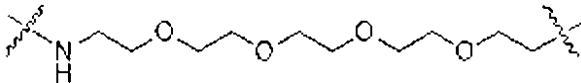


であり、または

L^3 は、

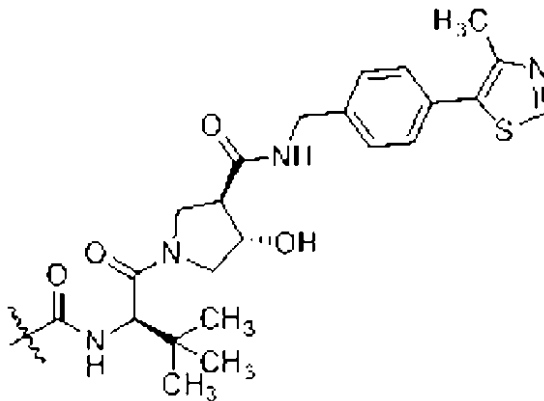


または



であり、及び

Zは、

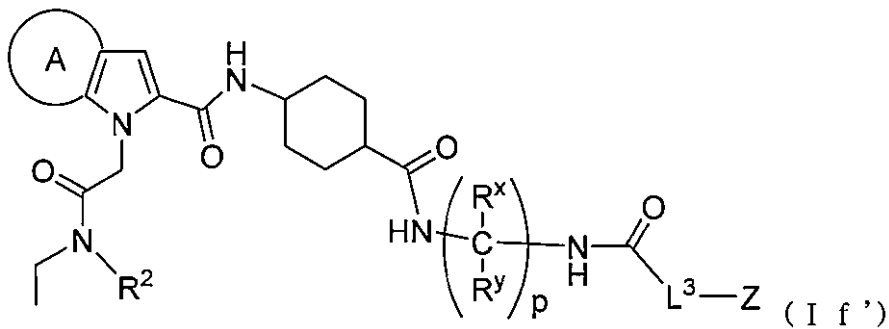


である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

Zが、蛍光色素又は蛍光発生素である、請求項1に記載の化合物であって、式(I f')



式中、

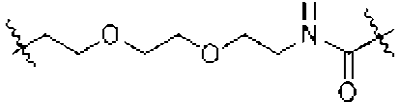
Aは、フェニル環、または、チエニル環であり、

R^2 は、1つのメチル、または、エチル基で置換されているフェニルであり、

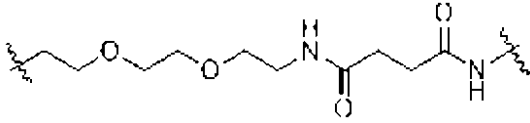
R^x 及び R^y は、各々の存在時に、独立して、水素、または、 $C_1 - C_4$ アルキルであり、

pは、4、5、6、7、8、9、または、10であり、

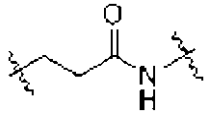
L³は、存在しないか、



、

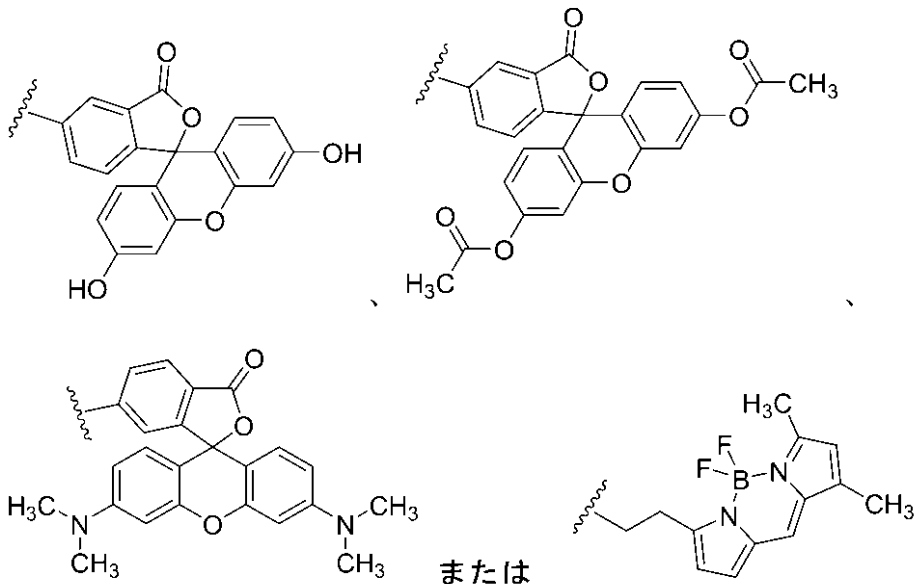


または



であり、及び

Zは、



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

前記化合物が、

1 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ) [3, 2 - b] ピロール - 5 - (カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 10 - ジオキソ - 11, 14, 17 - トリオキサ - 2, 9 - ジアザノナデカン - 19 - イル (2 - (2 - ((6 - クロロヘキシル) オキシ) エトキシ) エチル) カルバメート、

[(E) - 30 - クロロ - 6, 17 - ジオキソ - 5, 10, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 7, 18 - ジアザトリアCONT - 2 - エン - 1 - イル (1 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 10 - ジオキソ - 11, 14, 17 - トリオキサ - 2, 9 - ジアザノナデカン - 19 - イル) カルバメート、

[(E) - 30 - クロロ - 6, 17 - ジオキソ - 5, 10, 13, 16, 21, 24 - ヘキサオキサ - 7, 18 - ジアザトリアCONT - 2 - エン - 1 - イル (1 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 10 - ジオキソ - 11, 14, 17 - トリオキサ - 2, 9 - ジアザノナデカン - 19 - イル) カルバメート、

1 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 10) - ジオキソ - 11, 14, 17 - トリオキサ - 2, 9 - ジアザノナデカン - 19 - イル (2 - (2 - ((6 - クロロヘキシル) オキシ) エトキシ) エチル) カルバメート、

1 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 10 - ジオキソ - 11, 14, 17 - トリオキサ - 2, 9 - ジアザノナデカン - 19 - イル (2 - (2 - ((6 - クロロヘキシル) オキシ) エトキシ) エチル) カルバメート、

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 1 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - (カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 8 - ジオキソ - 12, 15 - ジオキサ - 2, 9 - ジアザオクタデカン - 18 - オアート、

2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 1 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル

(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,8-ジオキソ-12,15,18-トリオキサ-2,9-ジアザヘニコサン-21-オアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(トランス-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,8-ジオキソ-12,15,18,21-テトラオキサ-2,9-ジアザテトラコサン-24-オアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(トランス-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,10-ジオキソ-14,17-ジオキサ-2,11-ジアザイコサン-20-オアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-((1r,4r)-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル))-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,10-ジオキソ-14,17,20-トリオキサ-2,11-ジアザトリコサン-23-オアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(トランス-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,10-ジオキソ-14,17,20,23-テトラオキサ-2,11-ジアザヘキサコサン-26-オアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 1-(トランス-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキシル)-1,8-ジオキソ-12,15,18,21,24,27,30,33-オクタオキサ-2,9-ジアザヘキサトリアコンタン-36-オアート、

N-(トランス-4-(6-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)ヘキシル)カルバモイル)シクロヘキシル)-4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド、

N-(トランス-4-(1-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-3,13-ジオキソ-7,10-ジオキサ-4,14-ジアザイコサン)-20-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)-4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 8-(トランス-4-(4-(2-(エチル(m-トリル)アミノ)-2-オキソエチル)-4H-チエノ[3,2-b]ピロール-5-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1-カルボキサミド)オクタノアート、

メチル 8-(トランス-4-(1-(2-(エチル(3-エチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1-カルボキサミド)オクタノアート、

メチル 6-(トランス-4-(1-(2-(エチル(3-エチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1-カルボキサミド)ヘキサノアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 8-(トランス-4-(1-(2-(エチル(3-エチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1-カルボキサミド)オクタノアート、

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 6-(トランス-4-(1-(2-(エチル(3-エチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1-カルボキサミド)ヘキサノアート、

フェニル 8-(トランス-4-(1-(2-(エチル(3-エチルフェニル)アミノ)-2-オキソエチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド)シクロヘキサノ-1

- カルボキサミド) オクタノアート、
フェニル 6 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド) ヘキサノアート、
1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (トランス - 4 - ((6 - ヨードヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
N - (トランス - 4 - ((6 - ブロモヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - N - (トランス - 4 - ((8 - ヨードオクチル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、
4 - フルオロフェニル 8 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド) オクタノアート、
3, 5 - ジフルオロフェニル 8 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキサン) - 1 - カルボキサミド) オクタノアート、
4 - シアノフェニル 8 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド) オクタノアート、
ナトリウム 1 - ((8 - (トランス - 4 - (4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド) シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド) オクタノイル) オキシ) - 2, 5 - ジオキソピロリジン - 3 - スルホナート、
N - (トランス - 4 - ((1 - (4 - (6 - ((5 - ((2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7, 17 - ジオキソ - 3, 10, 13 - トリオキサ - 6, 16 - ジアザドコサン - 22 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ)) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、
N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - ((6 - (4 - (1 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル)) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 8, 18 - トリオキソ - 12, 15, 22 - トリオキサ - 2, 9, 19 - トリアザテトラコサン - 24 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - カルボキサミド、
N - (トランス - 4 - ((1 - (4 - (6 - ((5 - ((2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7, 17 - ジオキソ - 3, 10, 13 - トリオキサ - 6, 16 - ジアザドコサン - 22 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3, 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、
N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - ((6 - (4 - (1 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル)) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキシル) - 1, 8, 24 - トリオキソ - 12, 15, 18, 21, 28 - ペンタオキサ - 2, 9, 25 - トリアザトリアコンタン - 30 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) チアゾール - 5 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((1 - (4 - (6 - ((5 - ((2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) カルバモイル) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 , 23 - ジオキソ - 3 , 10 , 13 , 16 , 19 - ペンタオキサ - 6 , 22 - ジアザオクタコサン - 28 - イル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3' , 6' - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9' - キサンテン] - 5 - カルボキサミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、

5 - ((6 - (トランス - 4 - (1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド) シクロヘキサ - 1 - カルボキサミド) ヘキシル) カルバモイル) - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9' - キサンテン] - 3' , 6' - ジイル ジアセタート、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3' , 6' - ジヒドロキシ - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9' - キサンテン] - 5 - カルボキサミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3' , 6' - ビス (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9' - キサンテン] - 6 - カルボキサミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3' , 6' - ビス (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - 3 H - スピロ [イソベンゾフラン - 1 , 9' - キサンテン] - 6 - カルボキサミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3 - (5 , 5 - ジフルオロ - 7 , 9 - ジメチル - 5 H - 514 , 614 - ジピロロ [1 , 2 - c : 2' , 1' - f] [1 , 3 , 2] ジアザボリニン - 3 - イル) プロパンアミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 1 - (2 - (エチル (3 - エチルフェニル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド、

N - (トランス - 4 - ((6 - (3 - (5 , 5 - ジフルオロ - 7 , 9 - ジメチル - 5 H - 514 , 614 - ジピロロ [1 , 2 - c : 2' , 1' - f] [1 , 3 , 2] ジアザボリニン - 3 - イル) プロパンアミド) ヘキシル) カルバモイル) シクロヘキシル) - 4 - (2 - (エチル (m - トリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 5 - カルボキサミド、

又はそれらの塩、からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

Op1ophorus 由来ルシフェラーゼを阻害するインビトロ方法であって、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼを、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物と接触させることを含み、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼが、配列番号 2 のポリペプチド配列を含んでもよく、又は前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼが不可逆的に阻害される、前記方法。

【請求項 14】

試料中の Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの発光を調節するインビトロ方法であって、

(a) 前記試料を、セレンテラジン基質と請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物とに接触させること、及び、

(b) 前記試料中における発光を検出すること、
を含み、

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物が、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの発光の低減を引き起こすものであり、該方法が、前記試料を請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる前に、前記試料を、前記セレンテラジン基質と接触させることを含んでもよい、前記方法。

【請求項 15】

試料中の第 1 のタンパク質と第 2 のタンパク質との間の相互作用を検出する方法であって、

(I)

(a) 試料を、セレンテラジン基質と請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物とに接触させ、前記試料が、

(i) 第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、前記第 1 の融合タンパク質が、Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの第 1 の断片と第 1 のタンパク質とを含む、前記第 1 のポリヌクレオチド、及び

(ii) 第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、前記第 2 の融合タンパク質が、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの第 2 の断片と第 2 のタンパク質とを含む、前記第 2 のポリヌクレオチドを含み、及び

(b) 前記試料中における発光を検出すること、
を含み、

前記発光の検出が、前記第 1 のタンパク質と前記第 2 のタンパク質との間の相互作用を示し、該方法が、前記試料を請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる前に、前記試料を、前記セレンテラジン基質と接触させることを含んでもよく、更に、前記第 1 のタンパク質と前記第 2 のタンパク質とが相互作用すると、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの前記第 1 の断片と、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼの前記第 2 の断片とが、前記セレンテラジン基質を安定に結合することができる全長酵素を再構成してもよい、

又は

(II)

(a) 試料を、セレンテラジン基質と請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物とに接触させることであり、前記試料が、

(i) 第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、前記第 1 の融合タンパク質が、Op1ophorus 由来ルシフェラーゼと第 1 のタンパク質とを含み、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼは、生物発光ドナーである、前記第 1 のポリヌクレオチド、及び

(ii) 第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、前記第 2 の融合タンパク質が、蛍光アクセプター分子と第 2 のタンパク質とを含む、前記第 2 のポリヌクレオチドを含む、

該接触させること、及び

(b) 前記試料中の生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) を検出することを含み、これは、前記生物発光ドナーと前記蛍光アクセプターとの相互作用または近接近を示す、前記方法。

【請求項 16】

試料におけるプロテアーゼ活性を検出するインビトロ方法であって、

(I)

(a) 試料を、セレンテラジン基質と請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることであって、前記試料が、プロテアーゼ感受性 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質を含むこと、

(b) 発光を測定すること、

(c) プロテアーゼを活性化すること、及び

(d) 前記発光の測定を反復すること、

を含み、

工程 (d) での発光の増大は、プロテアーゼ活性の増大を示す、
又は

(I I)

(a) 試料を、セレンテラジン基質と請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることであって、前記試料が、プロテアーゼ感受性 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質とエネルギー受容体とを含むこと、

(b) B R E T 比を測定すること、

(c) プロテアーゼを活性化すること、及び

(d) 前記 B R E T 比の測定を反復すること、
を含み、

工程 (d) での B R E T 比の減少は、プロテアーゼ活性の増大を示す、
前記方法。

【請求項 1 7】

試料から O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質を単離するインビトロ方法であって、

(a) 試料を、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることであって、前記試料が、O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質を含むこと、

(b) 前記 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質を捕捉すること、

(c) 工程 (b) で捕捉した前記 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ融合タンパク質を単離すること、

を含む前記方法。

【請求項 1 8】

前記試料が、細胞を含み、前記細胞が、前記 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼを含んでもよく、又は前記細胞が、前記 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼを発現する、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記セレンテラジン基質が、セレンテラジン、セレンテラジン誘導体、セレンテラジン類似体、プロ - セレンテラジン、または、キノンでマスクしたセレンテラジンである、請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

生物発光共鳴エネルギー移動 (B R E T) システムであって、

(I) 第 1 の標的タンパク質と生物発光ドナー分子とを含む第 1 の融合タンパク質、第 2 の標的タンパク質と蛍光アクセプター分子とを含む第 2 の融合タンパク質、セレンテラジン基質、及び、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、前記生物発光ドナー分子が、O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼである、又は

(I I) 標的タンパク質と生物発光ドナー分子とを含む融合タンパク質、蛍光アクセプター分子と、前記標的タンパク質に結合するリガンドとを含む蛍光トレーサー、セレンテラジン基質、及び、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物を含み、前記生物発光ドナー分子が、O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼである、又は

(I I I) 第 1 の標的タンパク質と生物発光ドナー分子とを含む第 1 の融合タンパク質、第 2 の標的タンパク質と H A L O T A G (登録商標) タンパク質とを含む第 2 の融合タンパク質、蛍光アクセプター分子を含む H A L O T A G (登録商標) リガンド、セレンテラジン基質、及び、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、を含み、前記生物発光ドナー分子が、O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼである、

前記システム。

【請求項 2 1】

(a) 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び

(b) O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼ、

を含むキットであって、前記 O p l o p h o r u s 由来ルシフェラーゼが、配列番号 2 のポリペプチド配列を含んでもよく、かつセレンテラジン基質及び / 又は発光アッセイを実

施するための説明書をさらに含んでもよい、前記キット。

【請求項 2 2】

タンパク質分解を誘導するインビトロ方法であって、
細胞を、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させることを含み、前記細胞が、ルシフェラーゼ融合タンパク質及び少なくとも 1 つのプロテアーゼを含み、
それにより、前記融合タンパク質が、前記プロテアーゼによって分解される、前記方法。

【請求項 2 3】

標的タンパク質を標識するインビトロ方法であって、
標的タンパク質を、請求項 1 に記載の化合物と接触させることを含み、Z が、 $-OR^4$ であり、 R^4 が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または、任意に置換された複素環であり、
それにより、前記標的タンパク質が、 R^4 と共有結合を形成する、前記方法。

【請求項 2 4】

目的とする分子と、試料中の標的タンパク質との間の相互作用を検出するインビトロ方法であって、

(a) 試料中の第 1 の生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) シグナルを検出することであって、前記試料が、

(i) 融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドであって、前記融合タンパク質は、Op1ophorus 由来ルシフェラーゼと標的タンパク質とを含み、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼは、生物発光ドナーである、前記ポリヌクレオチド、

(ii) セレンテラジン基質、

(iii) 請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び

(iv) 蛍光アクセプター分子と、前記標的タンパク質に結合するリガンドとを含む蛍光トレーサーを含むこと、

(b) 前記試料を、目的とする分子と接触させること、及び

(c) 前記試料中の第 2 の BRET シグナルを検出すること、

を含み、前記第 1 の BRET シグナルと比較して、前記第 2 の BRET シグナルが減少することは、前記目的とする分子と前記標的タンパク質との間の相互作用を示し、前記標的タンパク質が、キナーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、または、プロモドメイン含有タンパク質を含んでもよい、前記方法。

【請求項 2 5】

試料中の第 1 の標的タンパク質と第 2 の標的タンパク質との間の相互作用を検出するインビトロ方法であって、

(a) 試料を、セレンテラジン基質、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、及び、HALOTAG (登録商標) リガンドと接触させることであって、前記 HALOTAG (登録商標) リガンドは、蛍光アクセプター分子を含み、前記試料は、

(i) 第 1 の融合タンパク質をコードする第 1 のポリヌクレオチドであって、前記第 1 の融合タンパク質は、Op1ophorus 由来ルシフェラーゼ、及び、第 1 の標的タンパク質を含み、前記 Op1ophorus 由来ルシフェラーゼは、生物発光ドナーである、前記第 1 のポリヌクレオチド、

(ii) 第 2 の融合タンパク質をコードする第 2 のポリヌクレオチドであって、前記第 2 の融合タンパク質は、HALOTAG (登録商標) タンパク質、及び、第 2 の標的タンパク質を含む、前記第 2 のポリヌクレオチドを含むこと、

(b) 前記試料中の生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) を検出し、それにより、相互作用を検出する、あるいは、前記第 1 の標的タンパク質と前記第 2 の標的タンパク質とが近接近していることを示す、前記方法。