

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-510733

(P2021-510733A)

(43) 公表日 令和3年4月30日 (2021.4.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/415 (2006.01)	A 6 1 K 31/415	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 179 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-558865 (P2020-558865)
 (86) (22) 出願日 平成31年1月11日 (2019.1.11)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年9月11日 (2020.9.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/013375
 (87) 国際公開番号 W02019/140322
 (87) 国際公開日 令和1年7月18日 (2019.7.18)
 (31) 優先権主張番号 62/616, 831
 (32) 優先日 平成30年1月12日 (2018.1.12)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

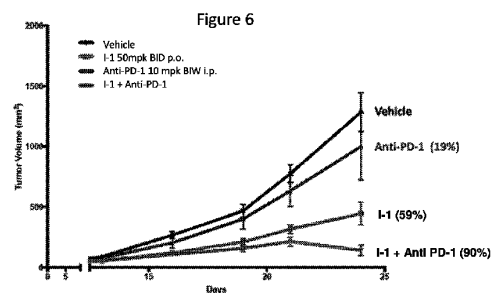
(71) 出願人 520257751
 ケーディーエーシー セラピューティクス
 , インコーポレーテッド
 KDAC THERAPEUTICS,
 INC.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 3 9、ケンブリッジ、テクノロジー
 スクエア 400、10ス フロア
 400 Technology Squa
 re, 10th Floor, Cam
 bridge, Massachuset
 ts 02139, U. S. A.
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの処置のための選択的ヒストンデアセチラーゼ3 (HDAC3) インヒビターと免疫治療剤との組み合わせ

(57) 【要約】

がんの処置のために免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)と組み合わせて選択的HDAC3インヒビターを含む組成物およびキット。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための医薬組成物であって、

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビター（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）；および

任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む；ここで：

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である； 10

前記これを必要とする対象が、免疫治療剤を投与されている；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である、前記医薬組成物。

【請求項 2】

がんの処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための医薬組成物であって、

免疫治療剤；および

任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む；ここで： 20

前記これを必要とする対象が、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されており、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である、前記医薬組成物。

【請求項 3】

追加の医薬品をさらに含み、ここで追加の医薬品が、選択的HDAC3インヒビターとも免疫治療剤とも異なる、請求項1または2に記載の医薬組成物。 30

【請求項 4】

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを含む第1容器（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高く、およびここで選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である）；

免疫治療剤を含む第2容器；ならびに

選択的HDAC3インヒビターおよび免疫治療剤を使用するための指示を含む、キット。

【請求項 5】

がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、 40

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）；および

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含む；ここで：

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

選択的HDAC3インヒビターを投与するステップが、免疫治療剤を投与するステップに先立つか、これと並行するか、またはこれに続く；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効で 50

ある、前記方法。

【請求項 6】

がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）

を含む；ここで：

前記これを必要とする対象が、免疫治療剤を投与されている；

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

10

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である、前記方法。

【請求項 7】

がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与すること

を含み、ここで：

前記これを必要とする対象が、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されている（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）；

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

20

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である、前記方法。

【請求項 8】

がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）；および

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与すること

30

を含む；ここで：

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

選択的HDAC3インヒビターを投与するステップが、免疫治療剤を投与するステップに先立つか、これと並行するか、またはこれに続く；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がん細胞の増殖を阻害するに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である、前記方法。

【請求項 9】

がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、

40

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）

を含む；ここで：

前記これを必要とする対象が、免疫治療剤を投与されている；

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がん細胞の増殖を阻害するに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である、前記方法。

【請求項 10】

50

がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含む；ここで：

前記これを必要とする対象が、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されている（ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い）；

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がん細胞の増殖を阻害するのに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である、前記方法。

10

【請求項11】

合わせた量が、前記これを必要とする対象における免疫系の活性化を増大させる、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

合わせた量が、免疫治療剤量を欠く選択的HDAC3インヒビター量より有効であり、かつ選択的HDAC3インヒビター量を欠く免疫治療剤量より有効である、請求項1～3および11のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

免疫治療剤が、前記これを必要とする対象へ、経口的に、局所的に、注射によって、または移植によって投与される、請求項1～3および11～12のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～12のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項14】

がんが、cAMP応答配列結合タンパク質(CREB)結合タンパク質(CREBBP)またはEIA関連タンパク質p300(EP300)をコードする遺伝子における突然変異を含み、ここで突然変異が、MHCクラスIIタンパク質の減少した発現に関連する、請求項1～3および11～13のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

がんが、MHCクラスIIタンパク質の減少した発現に関連する、請求項1～3および11～14のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～14のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項16】

がんが、マクロファージおよび/またはT細胞を動員することが可能ながんである、請求項1～3および11～15のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

がんが、CD8⁺、CD3⁺、および/またはCD4⁺細胞を動員することが可能ながんである、請求項1～3および11～16のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

がんが、マクロファージおよび/またはT細胞を動員することが可能ながんであり、ここで動員が、がん中のマクロファージおよび/またはT細胞を標識することによって、任意にがん試料の生検ならびに生検試料中のマクロファージおよび/またはT細胞の標識化を通して、検出可能である、請求項1～3および11～17のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～17のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項19】

動員が、がん中のCD8⁺、CD3⁺、および/またはCD4⁺細胞を標識することによって、任意にがん試料の生検ならびに生検試料中のCD8⁺、CD3⁺、および/またはCD4⁺細胞の標識化を通して、検出可能である、請求項18に記載の医薬組成物または請求項18に記載の方法。

50

【請求項 20】

がんが、腎臓がん、黒色腫、乳房がん、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、または膀胱がんである、請求項1～3および11～19のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

がんが、腎臓がんである、請求項20に記載の医薬組成物または請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

選択的HDAC3インヒビターが、in vitro酵素阻害アッセイにおいて、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性より、HDAC3を阻害する活性の方が少なくとも5倍高い、請求項1～3および11～21のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4に記載のキット、または請求項5～21のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 23】

選択的HDAC3インヒビターが、in vitroアッセイにおいて、HDAC3ではない各ヒストンデアセチラーゼを阻害する活性より、HDAC3を阻害する活性の方が少なくとも5倍高い、請求項1～3および11～22のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4および22のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

選択的HDAC3インヒビターの量が、in vitroでのがん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である、請求項1～3および11～23のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～23のいずれか一項に記載の方法。

20

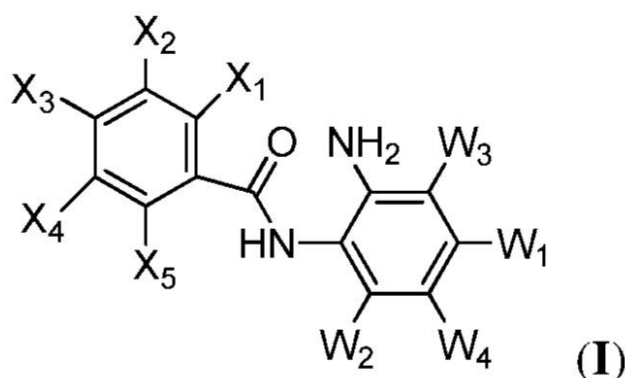
【請求項 25】

選択的HDAC3インヒビターが、前記これを必要とする対象へ経口的に投与される、請求項1～3および11～24のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項5～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

選択的HDAC3インヒビターが、式(I)：

【化 1】



30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

40

W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 は、各々独立して、水素、フッ素、塩素、臭素、 CF_3 、 CH_3 、および重水素から選択されるが、ただし W_1 、 W_2 、 W_3 、または W_4 のうち少なくとも1個は、水素ではない；

X_1 および X_5 は、各々独立して、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される；

X_2 、 X_3 、および X_4 は、各々独立して、水素、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環

50

、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^a で置換されており、ならびに X_2 、 X_3 、および X_4 のうち1個または2個は、水素である；

R^a は、ハロゲン、 OR^{25} 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、および $NR^{28}R^{29}$ から選択される；

あるいは、 X_2 および X_3 または X_4 および X_3 は、それらが付着されている原子と一緒にあって、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される環を形成し、ここで該環は、非置換であるかまたは1個以上の R^v で置換されている；

R^v は、ハロゲン、 OR^{25} 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 $S(O)_qR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、および $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ から選択される；

R^1 および R^{26} は、各々独立して、水素および $C_1\sim C_8$ アルキルから選択される；

R^2 は、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^b で置換されている；

R^{27} は、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^b で置換されている；

R^b は、ハロゲン、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{b1} で置換されている；

R^{b1} は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^3 および R^4 は、各々独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；

R^{28} および R^{29} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；

R^g は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^h で置換されている；

R^h は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^5 および R^{25} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、

10

20

30

40

50

3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^cで置換されている；

R^cは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^dで置換されている；

R^dは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される； 10

R^eは、水素、OR^{2,5}、C₁～C₈アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^eで置換されている；

R^eは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^fで置換されている； 20

R^fは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R^gは、C₁～C₈アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^gで置換されている；

R^hは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される； 30

Rⁱは、各々独立して、C₁～C₈アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^jで置換されている；

R^jは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R^kは、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^kで置換されている； 40

R^kは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^{k1}で置換されている；

R^{k1}は、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SO₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R^lおよびR^{l1}は、各々独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈ア 50

ルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^1 で置換されている；

R^1 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^m で置換されている；

R^m は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{14} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、および芳香環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および芳香環は、非置換であるかまたは1個以上の R^n で置換されている；

R^n は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{n1} で置換されている；

R^{n1} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{15} および R^{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^o で置換されている；

R^o は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^p で置換されている；

R^p は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{17} および R^{19} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される；

R^{18} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ芳香環、複素環式の環、および芳香環は、非置換であるかまたは1個以上の R^q で置換されている；

R^q は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{q1} で置換されている；

R^{q1} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{20} および R^{21} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該ア

10

20

30

40

50

ルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^f で置換されている；

R^f は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 $CHCF_2$ 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；

R^g は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；ならびに

pおよびqは、各々独立して、0、1、および2から選択される、

請求項1～3および11～25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

式中：

W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 が、各々独立して、水素およびフッ素から選択されるが、ただし少なくとも W_1 は、水素ではない；

X_3 が、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^a で置換されている；

X_2 および X_4 が、各々独立して、水素またはハロゲンであるが、ただし X_2 および X_4 のうち1個または2個が、水素である；

R^b が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^{b1} で置換されている；

R^{28} が、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；

R^{29} が、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；ならびに

R^g が、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^h で置換されている、

請求項26に記載の医薬組成物、請求項26に記載のキット、または請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

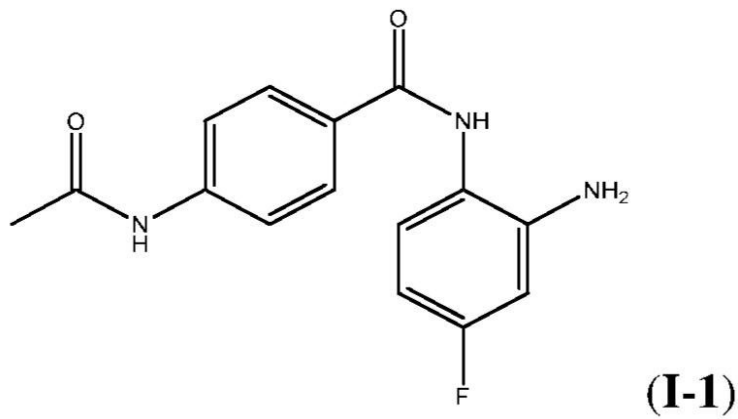
10

20

30

40

【化 2】



10

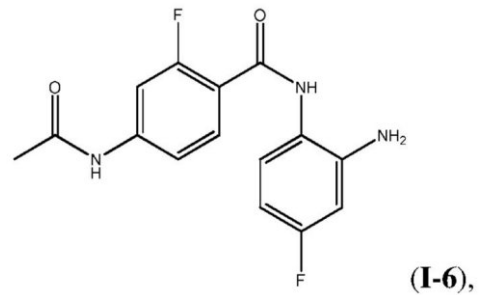
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項26に記載の医薬組成物、請求項26に記載のキット、または請求項26に記載の方法。

【請求項 2 9】

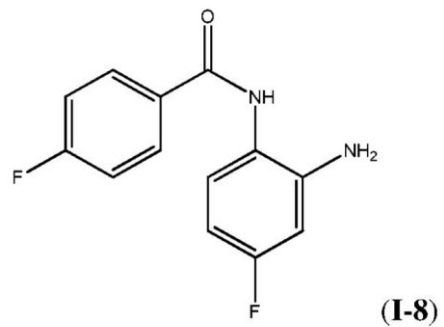
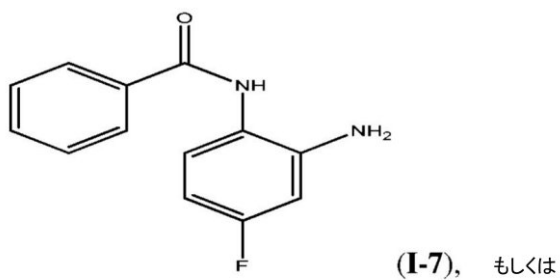
選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 3】

20



30



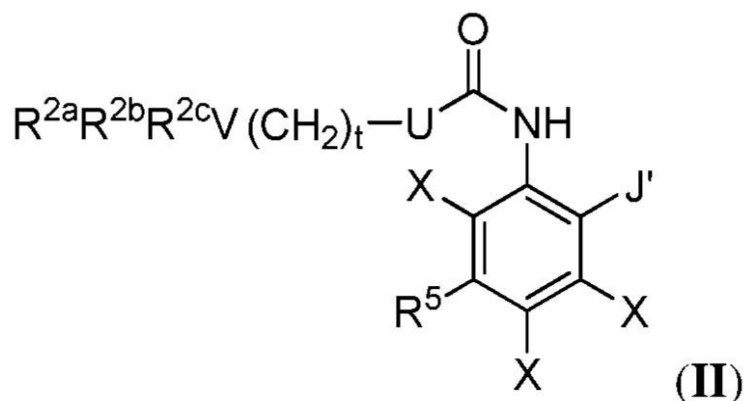
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項26に記載の医薬組成物、請求項26に記載のキット、または請求項26に記載の方法。

40

【請求項 3 0】

選択的HDAC3インヒビターが、式(II)：

【化 4】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

Uは、単結合、 $\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f}-\text{CR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $\text{NR}^{2d}-\text{NR}^{2d'}$ 、およびOから選択される；

J'は、 NH_2 、OH、およびSHから選択される；

Vは、CおよびNから選択されるが、ただしVがNであるとき、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうち1個は存在しない；

20

Xは、水素、重水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される；

R^{2a} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2b} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2d} は、 NH_2 、水素、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

$\text{R}^{2d'}$ は、 NH_2 、水素、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} は、各々独立して、水素、ハロゲン、および $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルから選択される；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒に、 $=\text{O}$ を形成する；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒に、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択され、さらにここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換されている；

30

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のうち2個と一緒に、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} は、水素、 NH_2 、もしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルであり、さらにここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換されている；

40

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒に、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、存在しないが、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個が芳香環を形成するとき、残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在しており、Uは、tが0であるとき、単結合ではなく、ここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2e} および R^{2f} または R^{2g} および R^{2h} と一緒に、 $=\text{O}$ を形成する；

あるいは、2個の隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうち2個と一緒に、該隣接炭素原子間の結合と一緒に、炭素-炭素二重結合を形成する；

あるいは、2個の隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうち2個と一緒に、それ

50

らが付着されている介在原子と一緒にあって、3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の環を形成する；

各 R^x は、独立して、 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環式の環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $(C_1\sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1\sim C_8$ アルキル) OH 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択される；

あるいは、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環式の環の同じ炭素原子へ付着されている2個の R^x と一緒にあって、 $=O$ を形成する；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、さらにここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^z で置換されている；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、非置換であるか、または1個以上の R^z で置換されている；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

R^3 は、 $C_1\sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1\sim C_8$ アルキル)から選択される；

R^4 は、 $C_1\sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

t は、0、1、および2から選択され、ならびに

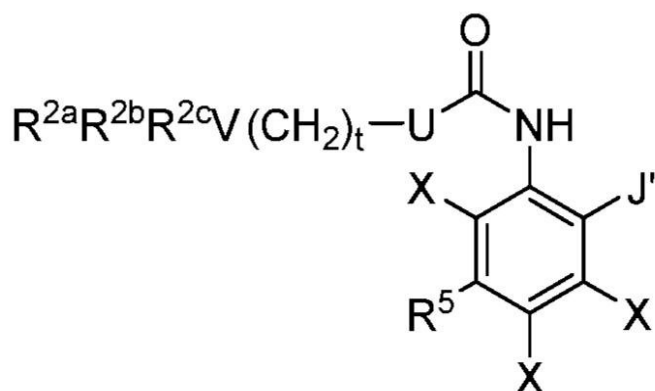
z は、0、1、2、および3から選択される、

請求項1～3および11～25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化5】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

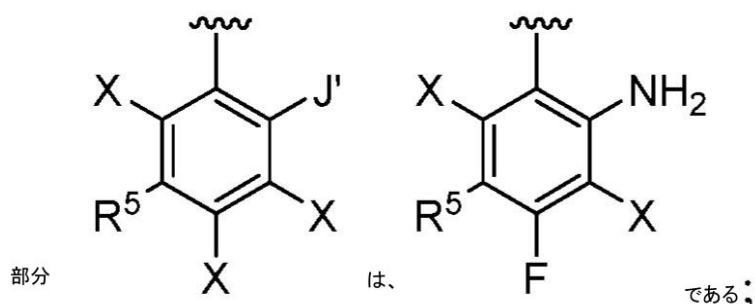
10

20

30

40

【化 6】



10

Uは、単結合および NR^{2d} から選択される；

Vは、CおよびNから選択されるが、ただしVがNであるとき、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうち1個は、存在しない；

各Xは、独立して、水素、重水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される；

R^{2a} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2b} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2d} は、 NH_2 および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

20

ただし：

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または1個、2個、3個、もしくは4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択され、ここで：

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒になることによって形成された該シクロアルキル環は、2個以上の R^x で置換されており、ここで2個の R^x は一緒にあって、1個以上の R^z で置換されているかもしくは非置換の $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環(さらにここで該シクロアルケニル環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている)を形成するか、あるいは、芳香環またはヘテロ芳香環(さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている)を形成する；ならびに

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒になることによって形成された該シクロアルケニル環、ならびに R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒になることによって形成された複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2d} と R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち1個と一緒にあって、3～8員の飽和のまたは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択されるか、あるいは残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、 $=\text{O}$ を形成する；ここで該複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

40

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在しないが、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個が芳香環またはヘテロ芳香環を形成するとき、残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、Uは、単結合ではなく、ここで：該芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；および該ヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

各 R^x は、独立して、 $(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{NHR}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCHF_2

50

、 $(\text{CH}_2)_z$ -芳香環、 $(\text{CH}_2)_z$ -複素環式の環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})\text{CF}_3$ 、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})\text{NHR}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_z\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$ 、および $(\text{CH}_2)_z\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ から選択され、ここで芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、および複素環式の環は、3～8員である；

あるいは、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環式の環の同じ炭素原子へ付着されている2個の R^x と一緒にあって、 $=\text{O}$ を形成する；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、ここで：該芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；および該ヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 OCHF_2 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ から選択される；

R^3 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルである；

R^4 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

t は、0であり、および

z は、0、1、2、および3から選択される、

請求項1～3および11～25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～25のいずれか一項に記載の方法。

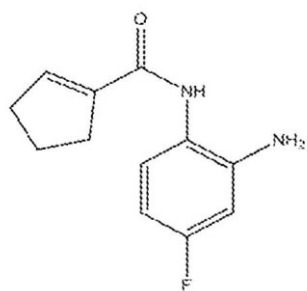
【請求項 3 2】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

10

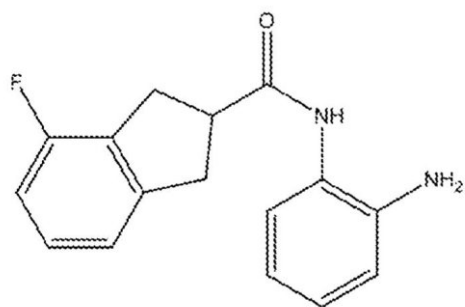
20

【化 7】

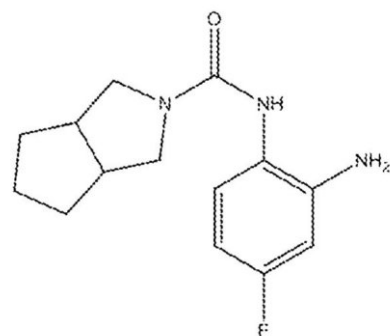


(II-207),

10

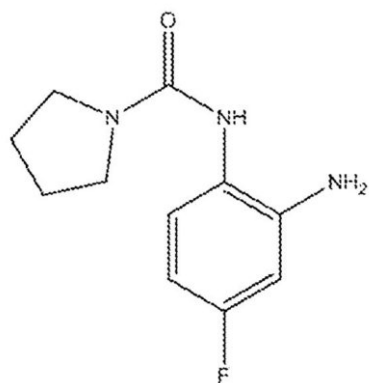


(II-219),

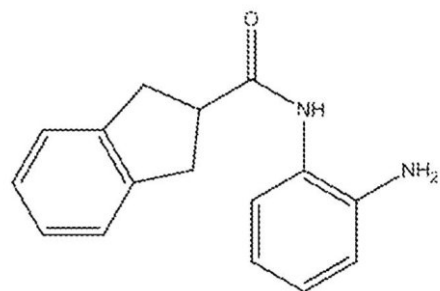


(II-220),

20



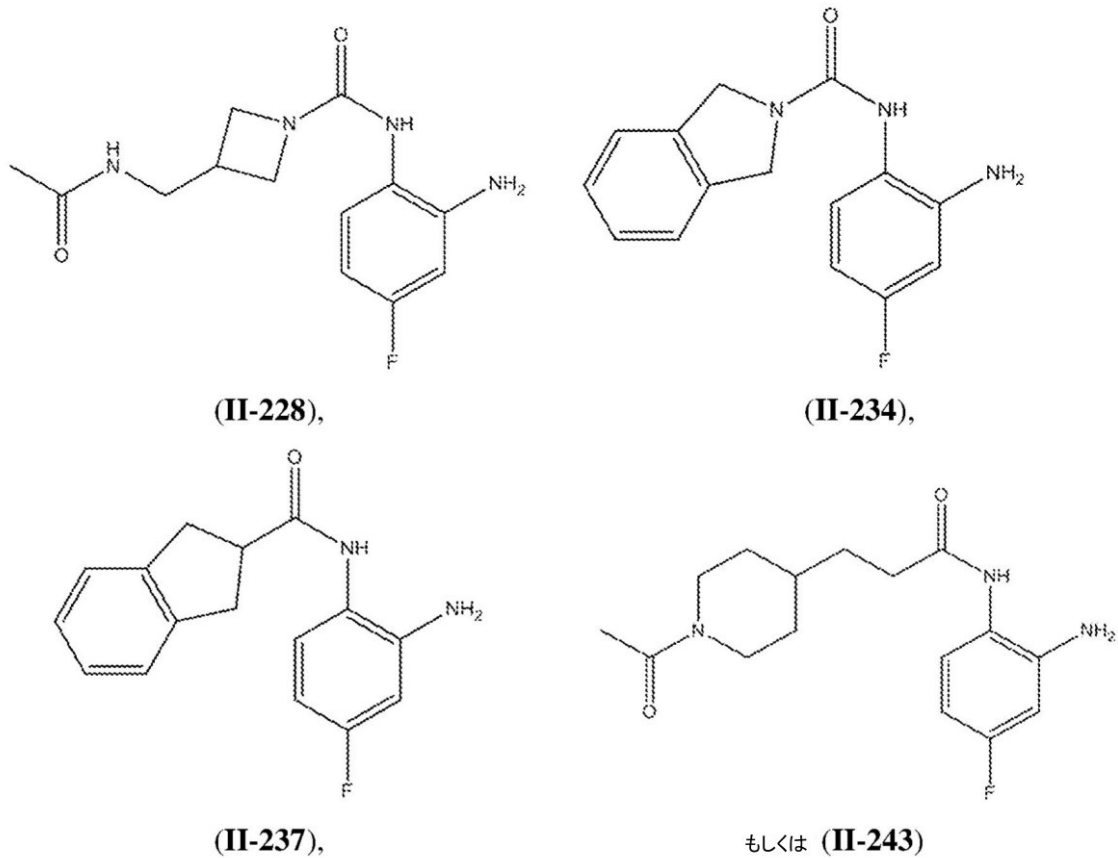
(II-222),



(II-223),

30

【化 8】

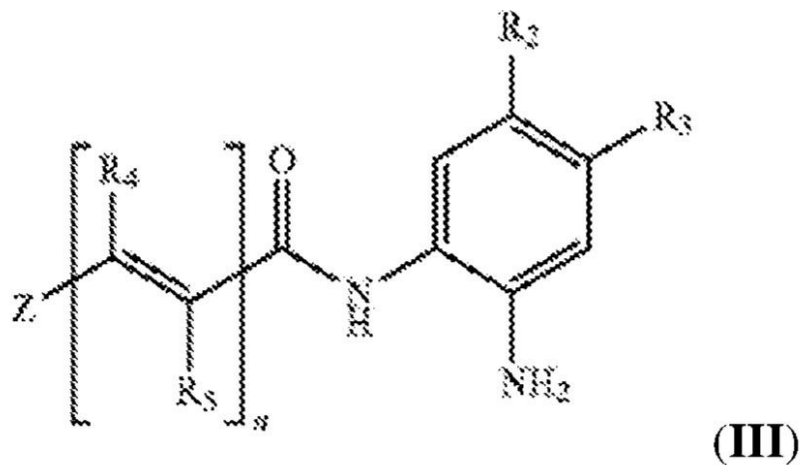


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項30または31に記載の医薬組成物、請求項30または31に記載のキット、あるいは請求項30または31に記載の方法。

【請求項 3 3】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 9】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中

$n=0$;

Z は、 $\text{R}_1\text{-V-Cy-U-Ar'}/\text{Het'}$ である ;

Ar' /Het' は :

【化 1 0】

(i) フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、任意に 1~3 個の R^p で置換されていてもよい;ただし、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上の U への接続点と、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上のアミドカルボニルへの接続点とは、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上、相互に 1,2-関係にはならない;ここで R^p は、出現毎に、独立して、H、F、クロロ、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および $OCHF_2$ から選択される;

10

【化 1 1】

(ii) ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、およびイソチアゾリルから選択される 5 員のヘテロアリールであり、これらの各々は、1~3 個の R^p で置換されていてもよい;ただし、該 5 員のヘテロアリール上の U への接続点と、該 5 員のヘテロアリール上のアミドカルボニルへの接続点とは、該 5 員のヘテロアリール上、相互に 1,2-関係にはならない;

(iii) ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオアゾリル、ベンズオキサゾリル、インドリル、イソインドロニル、インドリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾチアゾリル、イミダゾオキサゾリル、キノリニル、およびナフチリジニルから選択される 8-、9-、または 10-員の二環式ヘテロアリール;これらの各々は、任意に 1~3 個の R^p で置換されていてもよい;

20

R_1 は :

(i) 水素である ; または

【化 1 2】

(ii) $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、これは、任意に 1~3 個の R^q で置換されていてもよい;または

(iii) 5~10 個の環原子を包含する単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、これは、任意に 1~3 個の R^q で置換されていてもよい;ここで環原子の 1~4 個は、独立して、O、N、N-H、N- R^q 、および S から選択されるヘテロ原子である;または

30

【化 1 3】

(iv) 4～10 個の環原子を包含するヘテロシクリルであり、これは、任意に 1～3 個の R^q で置換されていてもよい；ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N- R^q 、および S から選択されるヘテロ原子である；ならびに

R^q の各出現は、独立して、以下からなる群から選択される：

ハロゲン；C1～C6 アルキル；フルオロ(C1～C6)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁～C₄)アルキル；C1～C6 アルコキシ；フルオロ(C1～C6)アルコキシ；(C1～C6 アルキル)C(O)-；(C1～C6 アルキル)NH-；(C1～C6 アルキル)₂N-；-N*($R^{q'}$)₂ (ここで $R^{q'}$ -N*- $R^{q'}$ は、一緒に、5 個または 6 個の環原子を有する飽和の環を形成し、ここで 1 個または 2 個の環原子は、N* 環原子に加えて、任意に、独立して、NH、N(アルキル)、O、または S から選択されるヘテロ原子である)；ホルミル；ホルミル(C1～C4)アルキル；シアノ；シアノ(C1～C4)アルキル；ベンジル；ベンジルオキシ；ヘテロシクリル-(C0～C6)アルキル (ここでヘテロシクリル部は、5 個または 6 個の環原子を包含し、前記ヘテロシクリル部中、環原子の 1 個または 2 個は、独立して、NH、N(アルキル)、O、または S から選択されるヘテロ原子であり、該アルキル部が存在するとき、該アルキル部は、 R_1 への付着点として働く；そうではなく C0 アルキルの場合、ヘテロシクリル炭素環原子は、ヘテロシクリルの R_1 への付着点として働く)；5～6 個の環原子を包含するフェニルまたはヘテロアリール (ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N- $R^{q''}$ および S から選択されるヘテロ原子であり、これらの各々は、任意に 1～3 個の $R^{q''}$ で置換されていてもよい)；SO₂-(C1～C6)アルキル；SO-(C1～C6)アルキル；ならびにニトロ；

10

20

【化 1 4】

$R^{q''}$ の各出現は、独立して、以下からなる群から選択される：

ハロゲン；C1～C6 アルキル；フルオロ(C1～C6)アルキル；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C₁～C₄)アルキル；C1～C6 アルコキシ；フルオロ(C1～C6)アルコキシ；(C1～C6 アルキル)C(O)-；(C1～C6 アルキル)NH-；(C1～C6 アルキル)₂N-；-ホルミル；ホルミル(C₁～C₄)アルキル；シアノ；シアノ(C₁～C₄)アルキル；ベンジル；ベンジルオキシ；ヘテロシクリル-(C0～C6)アルキル (ここでヘテロシクリル部は、5 個または 6 個の環原子を包含し、前記ヘテロシクリル部中、環原子の 1 個または 2 個は、独立して、NH、N(アルキル)、O、S から選択されるヘテロ原子であり、該アルキル部が存在するとき、該アルキル部は、 R_1 への付着点として働く；そうではなく C0 アルキルの場合、ヘテロシクリル炭素環原子は、ヘテロシクリルの R_1 への付着点として働く)；5～6 個の環原子を包含するフェニルまたはヘテロアリール (ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N-(C1～C6 アルキル)、および S から選択されるヘテロ原子である)；SO₂-(C1～C6)アルキル；SO-(C1～C6)アルキル；ならびにニトロ；

30

40

U は：

【化 1 5】

(i) $=CR'$ であり、ここで $=CR'$ 中の炭素原子は、Cy の環原子へ二重結合されており、これによって環外の二重結合が形成される；あるいは

(ii) $-U'-C(R^s)_2-$ または $-C(R^s)_2-U'-$ である；ここで：

R' は、水素、F、C1～C6 アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6 シクロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、またはシアノである；

R^s の各出現は、独立して、H、F、OH、C1～C6 アルキル、C3～C6 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6\text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6\text{ シクロアルキル})$ 、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；あるいは

R^s-C-R^s は、一緒に、C3～C6 シクロアルキルまたは 3～6 個の環原子を包含するヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリル中ヘテロシクリル環原子の 1 個は、O； $S(O)_m$ (ここで m は、0～2 である)、および NR'' から選択される；

R'' の各出現は、独立して、H、C1～C6 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^v$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6\text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R'')_2$ 、および SO_2-R^v から選択され、

10

【化 1 6】

ここで R^v は、C1～C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{ アリール})$ 、および C6～C10 アリールから選択される；および R'' の各出現は、独立して、H、C1～C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{ アリール})$ 、および C6～C10 アリールから選択され、ここで R^v および R'' 中のアリール部およびヘテロアリール部は、F、C1～C6 アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6 シクロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される、1 個以上の独立に選択される置換基で置換され得る；

20

【化 1 7】

U' は、結合；O； NR'' ； $S(O)_m$ ； CH_2 ；または $U''-CH_2-$ である；ここで U'' は、O； NR'' ；または $S(O)_m$ であり、および m は、0～2 である；

Cy は、C4～C10 シクロアルキルまたは 4～10 個の環原子を包含する飽和のヘテロシクリルであり、ここで 1～3 個のヘテロ原子は、独立して、N-H、 NR^x 、および $S(O)_m$ から選択される； m は、0～2 である； R^x は、 R^q として定義される；ならびに Cy は、任意に 1～3 個の R^x で置換されていてもよい；ならびに R^x の各出現は、

30

40

独立して、F、OH、C1～C6 アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6 シクロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；ならびに、ここでヘテロシクリルがその構造の一部として二級アミンを含有すると、ひいては：

(i) V は、ヘテロシクリルの二級アミン部の窒素を通して連結される；および

(ii) U は、Cy 環炭素原子を介して Cy へ連結される；ここで U と Cy 環炭素との間の結合は、単結合または二重結合である；および

(iii) U へ付着されている Cy 環炭素原子は、V へ付着されている Cy 環窒素原子とは隣接しない；

V は：

【化 1 8】

- (i) $-V'-C(R^y)_2$ -または $-C(R^y)_2-V'$ -である;あるいは
 (ii) O、 NR^z 、または $S(O)_m$ であり、ここで m は、0~2 である;あるいは
 (iii) $-CH=CH-$ 、 $C=O$ 、 $C(R^y)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^y)_2-$ 、 $-SO_2NR^z$ 、 NR^zSO_2 、 $-C(=O)NR^z$ 、
 または $NR^zC(=O)$ である;ここで:

R^y の各出現は、独立して、H、F、OH、C1~C6 アルキル、C3~C6 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6 \text{ シクロアルキル})$ 、C1~C6 アルコキシ、C1~C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される;あるいは

R^y-C-R^y は、一緒に、C3~C6 シクロアルキルまたは 3~6 個の環原子を包含するヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリル中ヘテロシクリル環原子の 1 個は、O;
 $S(O)_m$ 、および NR^{aa} から選択され、および m は、0~2 である;

R^z および R^{aa} の各出現は、独立して、H、C1~C6 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^y$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R^w)_2$ 、および SO_2-R^y から選択され、ここで R^y は、C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、および C6~C10 アリールから選択される;ならびに R^w の各出現は、独立して、H、C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、および C6~C10 アリールから選択される;

【化 1 9】

V' は、結合;O; NR^y ; $S(O)_m$; $-C(O)-O-(CR^y_{2,0\sim 2}-$ 、 $-(CR^y_{2,0\sim 2}-O-C(O)-$ 、 $C(R^y)_2$ 、 $C(R^y)_2-C(R^y)_2$; $-(R^y)_2-V''$;または $V''-C(R^y)_2$ -である;ここで V'' は、O; NR^z ;または $S(O)_m$ であり、および m は、0~2 である;ここで R^y の各出現は、独立して、H、C1~C6 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^y$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R^w)_2$ 、および SO_2-R^y から選択され、ここで R^y は、C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、および C6~C10 アリールから選択され、ならびに R^w の各出現は、独立して、H、F、OH、C1~C6 アルキル、C3~C6 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6 \text{ シクロアルキル})$ 、C1~C6 アルコキシ、C1~C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される;

R_2 は、H、F、Cl、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、フェニル;独立して、F、OH、C1~C6 アルキル、フルオロ(C1~C6)アルキル、C3~C6 シクロアルキル、 NH_2 、C1~C6 アルコキシ、C1~C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される1~3個の置換基で置換されたフェニル;チエニル;チアゾリル;およびピラゾール-1-イルから選択される;ならびに

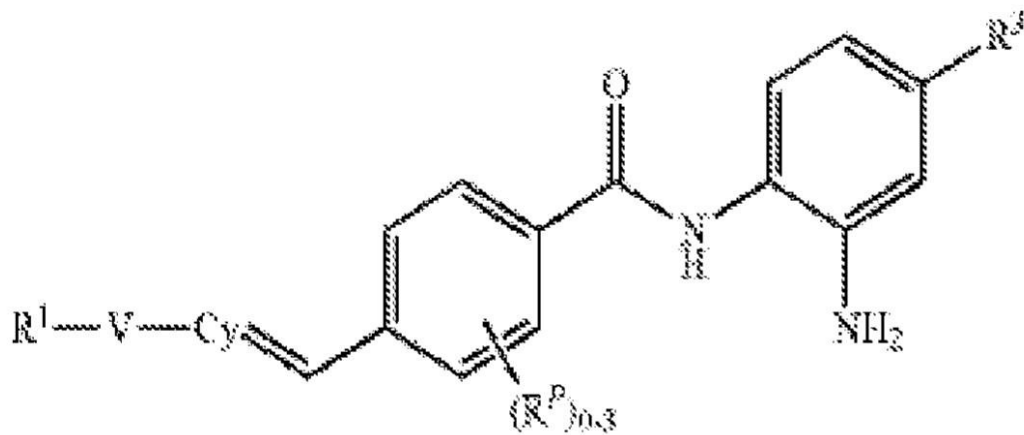
R_3 は、F である、

請求項1~3および11~25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のいずれか一項に記載のキット、または請求項5~25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

選択的HDAC3インヒビターが、式:

【化 2 0】



10

式中：

R³は、Fである；

【化 2 1】

20

R²は、ClまたはFである；

Cyは、4～8個の環原子を有する飽和のヘテロシクリルであり、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は、二級アミンまたは三級アミンを夫々形成するNHまたはN(C_{1~6}アルキル)であり、かつ任意に、1個または2個の追加のヘテロ原子は、独立して、O、NH、およびN(C_{1~6}アルキル)からなる群から選択される；ここでCyの環原子は、環外の二重結合へ結合されている；

Vは、C(R^v)₂である；

各R^vは、独立して、H、F、C_{1~6}アルキル、およびC_{3~6}シクロアルキルからなる群から選択される；

30

R¹は、H、フェニル、または単環式もしくは二環式のヘテロアリアルであり、ここでフェニルおよびヘテロアリアルは各々、任意に1～3個のR^qで置換されていてもよい；ならびに

R^qは、独立して、ハロゲン、OH、C_{1~6}アルキル、フルオロ(C_{1~6}アルキル)、ヒドロキシ(C_{1~4}アルキル)、C_{1~6}アルコキシ、またはフルオロ(C_{1~6}アルコキシ)である；

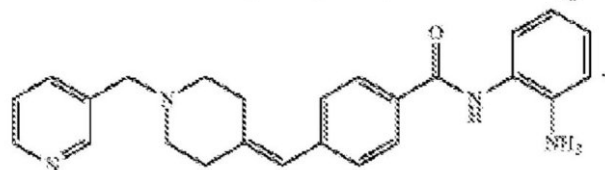
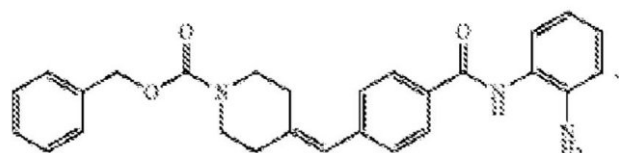
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項33に記載の医薬組成物、請求項33に記載のキット、または請求項33に記載の方法。

40

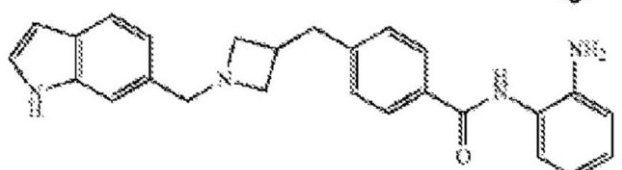
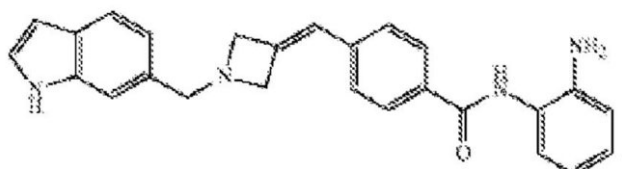
【請求項 3 5】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

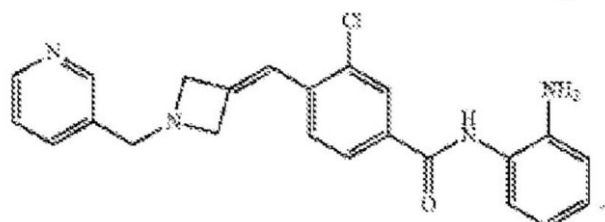
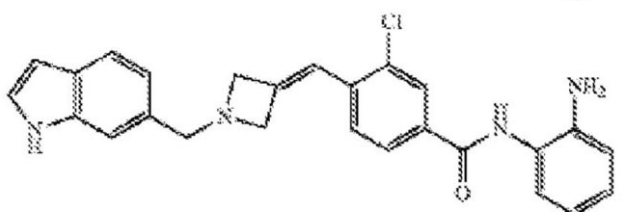
【化 2 2】



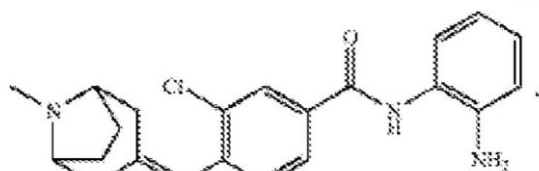
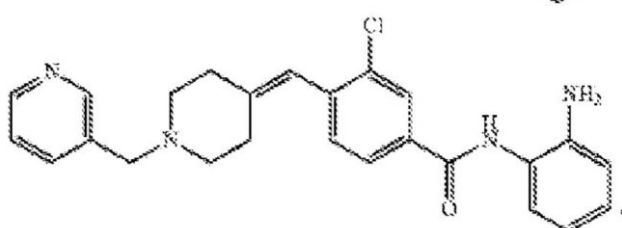
10



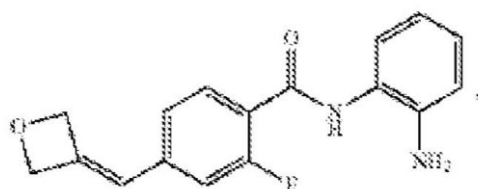
20



30

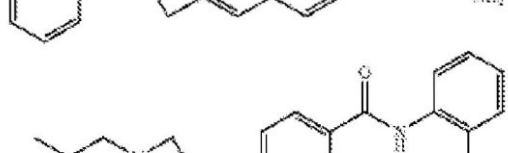
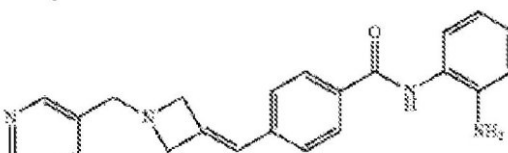
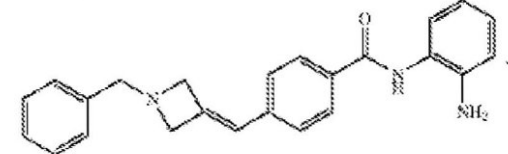
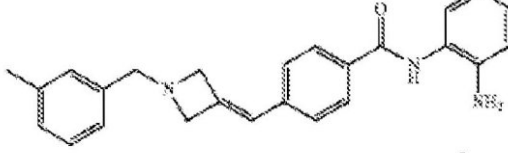
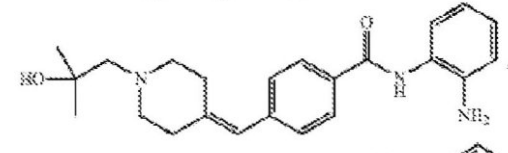
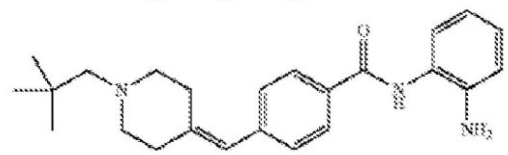
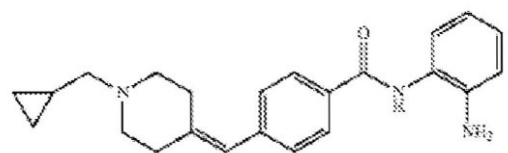
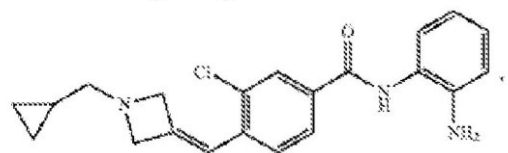
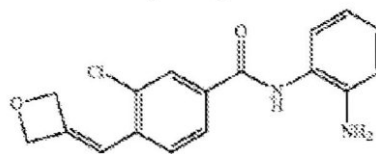
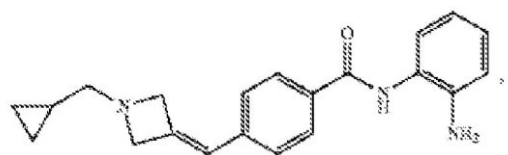


40



50

【化 2 3】



10

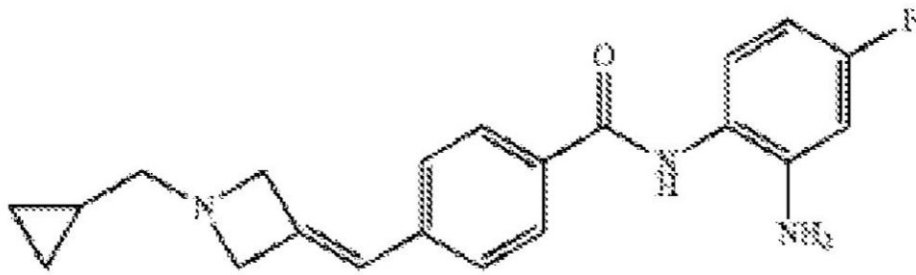
20

30

40

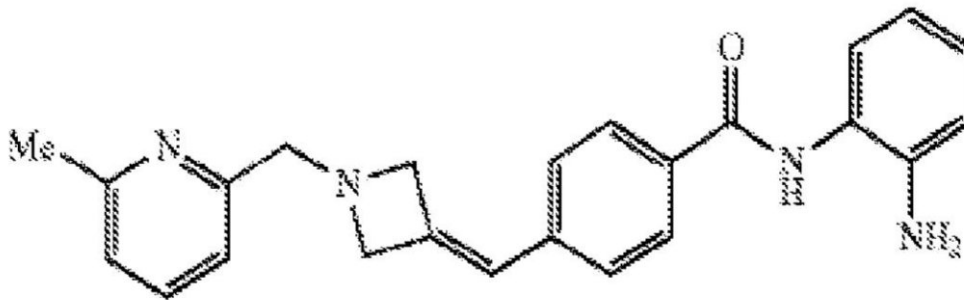
50

【化 2 4】



10

, もしくは



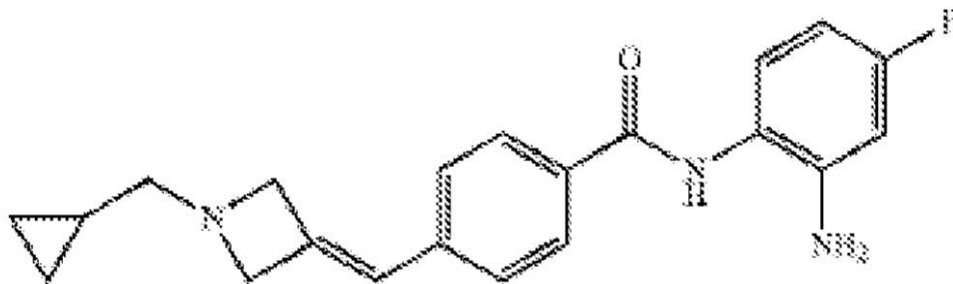
20

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項33に記載の医薬組成物、請求項33に記載のキット、または請求項33に記載の方法。

【請求項 3 6】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 2 5】



30

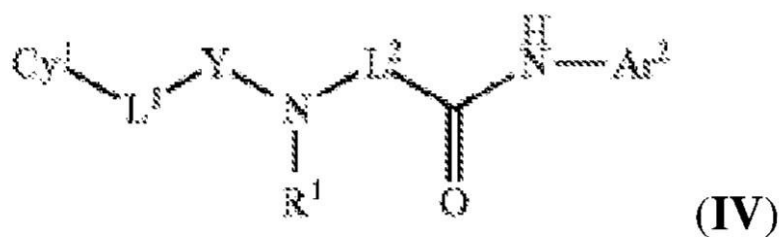
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項33に記載の医薬組成物、請求項33に記載のキット、または請求項33に記載の方法。

40

【請求項 3 7】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 2 6】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

Yは、C(=O)である；

【化 2 7】

Ar²は、C_{6~10}アリールおよびベンゾ[d][1,3]ジオキサリルからなる群から選択される；ここで該C_{6~10}アリールおよびベンゾ[d][1,3]ジオキサリルは各々、1つのオルト位にてNH₂によって、かつ追加の位置にて独立に選択されるm個のR^z基によって置換されている；

20

L²は、直鎖C_{4~6}アルキレンおよび直鎖C_{4~6}アルケニレンから選択され、ここで該直鎖C_{4~6}アルキレンまたは直鎖C_{4~6}アルケニレンの1個もしくは2個の炭素原子は、任意に、独立して、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、および-NR^a-からなる群から選択される基によって置き換えられていてもよい；

各R^aは、独立して、HおよびC_{1~3}アルキルからなる群から選択される；

Cy¹は、C_{6~10}アリールおよびC_{1~9}ヘテロアリールからなる群から選択される；

これらの各々は、独立に選択されるn個のR^v基で置換されている；

L¹は、結合である；

R¹は、HまたはC_{1~4}アルキルである；

30

【化 28】

各 R^y は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルカルボニル、 $C_{6\sim10}$ アリールカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、スルホンアミド、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；ここで該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノは各々、任意に、1 個、2 個、または 3 個の独立に選択される R^y 基によって置換されていてもよい；ならびにここで該 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルは各々、任意に、1 個、2 個、または 3 個の独立に選択される R^y 基によって置換されていてもよい；

10

20

【化 29】

ただし1個の R^y のみ、任意に置換されていてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{6\sim10}$ アリールオキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ -アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；ここで該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノは各々、任意に、1個、2個、または3個の独立に選択される $R^{z'}$ 基によって置換されていてもよい；ならびにここで該 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルは各々、任意に、1個、2個、または3個の独立に選択される $R^{z''}$ 基によって置換されていてもよい；

【化 30】

ただし1個の R^z のみ、任意に置換されていてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル 1- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；

各 $R^{y'}$ および $R^{z'}$ は、独立して、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、およびジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノからなる群から選択される；

各 $R^{y''}$ および $R^{z''}$ は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、およびジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノからなる群から選択される；

n は、 Cy^1 が $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであるとき0、1、2、3、および4から選択される整数であり、かつ n は、 Cy^1 が $C_{6\sim10}$ アリールであるとき1、2、3、および4からなる群から選択される整数である；ならびに

m は、0、1、2、および3からなる群から選択される整数である；

ただし化合物は、N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)ビフェニル-3-カルボキサミド、N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)ビフェニル-4-カルボキサミド、およびN-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)-6-フェニルニコチンアミドのいずれでもない、

請求項1~3および11~25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のい

いずれか一項に記載のキット、または請求項5～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項38】

選択的HDAC3インヒビターが：

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサニアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；
 N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサニアミド；
 N-(6-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド；
 N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピコリンアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド；
 N-(6-(2-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(2-(3-(2-アミノフェニルアミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノ-5-フェノキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド；
 N-(7-(4-アミノピフェニル-3-イルアミノ)-7-オキソヘプチル)ニコチンアミド；
 N-(7-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルアミノ)-7-オキソ-ヘプチル)ニコチンアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-クロロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジクロロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-クロロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-tert-ブチル-ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-ニトロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-ニトロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-シアノベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,5-ジクロロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド；

- N-(6-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2,4-ジアミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-クロロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-ブromoフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(4-アミノベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(3-アミノナフタレン-2-イルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(2-(3-(2-アミノフェニルアミノ)-3-オキソプロピルアミノ)エチル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジクロロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-スルファモイルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピラジン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピリダジン-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)フラン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)フラン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソキサゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノキサリン-6-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノリン-7-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-(チオフェン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-5-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-シクロプロピル-イソオキサゾール-3-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノリン-3-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)シンノリン-4-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノキサリン-2-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチル-2-(ピリジン-2-イル)チアゾール-5-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2,6-ジメトキシニコチンアミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-フェニル-4H-ピラゾール-3-カルボキサミド；

N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-メチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-エチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-エチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジメチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-プロピルベンズアミド；

10

20

30

40

50

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-イソプロピル-ベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-シクロプロピル-ベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジフルオロベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-エトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1,5-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-エチルベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド ;
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド； 10
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-エトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(エチルアミノ)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジメチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド 20
- ；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(アゼチジン-1-イル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-モルホリノベンズアミド； 30
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-クロロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジフルオロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-シクロヘキシル-ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(メトキシメチル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-4-カルボキサミド； 40
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド；
- ；
- 2-アリル-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンズアミド； 50

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-エトキシベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-プロポキシベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(エチルチオ)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(メチルスルホニル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-シアノベンズアミド;
 2-アセチル-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-ベンゾイルベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピフェニル-2-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(2-メトキシエトキシル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-フルオロベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-メトキシ-ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-ブromoベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(シクロプロピルアミノ)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-エトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-6-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1H-インドール-3-カルボキサミド;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-6-カルボキサミド;
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-メチルベンズアミド;
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-メトキシベンズアミド;
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-フルオロベンズアミド;
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-3-クロロベンズアミド

10

20

30

40

50

；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-モルホリノベンズアミド；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-メトキシベンズアミド；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-3-クロロベンズアミド；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-フルオロベンズアミド；

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-メチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-シアノベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-モルホリノベンズアミド；

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-エトキシベンズアミド；もしくは
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-ニトロベンズアミド；

またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項37に記載の医薬組成物、請求項37に記載のキット、または請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

選択的HDAC3インヒビターが：

N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサナミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピコリンアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；もしくは

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；

またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項37に記載の医薬組成物、請求項37に記載のキット、または請求項37に記載の方法。

【請求項 40】

選択的HDAC3インヒビターは、式：

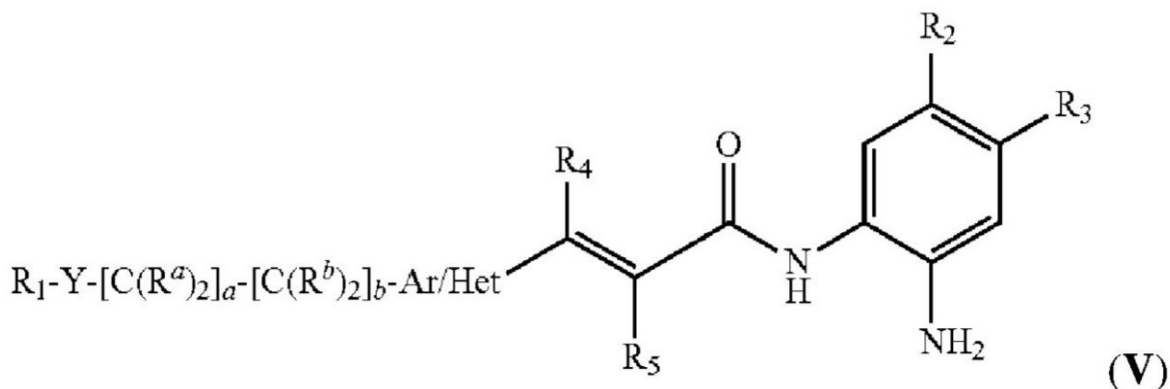
10

20

30

40

【化 3 1】



10

式中

Ar/Hetは、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される；

【化 3 2】

Y は、結合、 $CR^c=CR^d$ 、O、 NR^e 、または $S(O)_m$ である；

20

aは、1～3である；

bは、0～3である；

mは、0～2である；

【化 3 3】

R^a および R^b の各出現は、独立して、H、F、OH、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6\text{アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6\text{シクロアルキル})$ 、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；

30

R^c および R^d の各々は、独立して、H、F、OH、C1～C6アルキル、C3～C5シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6\text{アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C5\text{シクロアルキル})$ 、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；

R^e の各出現は、独立して、H、C1～C6アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6\text{アルキル})$ 、 $C(=O)N(R)^2$ 、 SO_2-R^h から選択され、ここで R^h は、C1～C6アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{個の環原子を有するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{アリール})$ 、およびC6～C10アリールから選択される；ならびに R^i の各出現は、独立して、H、C1～C6アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{個の環原子を有するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{アリール})$ 、およびC6～C10アリールから選択され、かつ R^h および R^i 中のアリール部またはヘテロアリール部は、任意に、F、C1～C6アルキル、フルオロC1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノからなる群から選択される1個以上の独立に選択される置換基で置換され得る；

40

R_4 および R_5 の各々は、独立して、H、C1～C6アルキル、およびFから選択される；

R_1 は、以下である；

(i) 水素；または

【化 3 4】

(ii) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、C6～C10 アリール；または
 (iii) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、5～10 個の環原子を有する単環式もしくは二環式のヘテロアリール；ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N- R° 、および S から選択されるヘテロ原子である；または
 (iv) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、4～10 個の環原子を有するヘテロシクリル；ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N- R° 、および S から選択されるヘテロ原子である；ならびに

R° の各出現は、独立して：ハロゲン；C1～C6 アルキル；フルオロ(C1～C6 アルキル)；ヒドロキシ；ヒドロキシ(C1～C4 アルキル)；C1～C6 アルコキシ；フルオロ(C1～C6 アルコキシ)；(C1～C6 アルキル)C(O)-；(C1～C6 アルキル)NH-；(C1～C6 アルキル)₂N-；ホルミル；ホルミル(C1～C4 アルキル)；シアノ；シアノ(C1～C4 アルキル)；ベンジル；ベンジルオキシ；SO₂-(C1～C6 アルキル)；SO-(C1～C6 アルキル)；およびニトロからなる群から選択される；

10

R_2 は、H、F、Cl、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、フェニル；独立して、F、OH、C1～C6 アルキル、フルオロ(C1～C6 アルキル)、C3～C6 シクロアルキル、NH₂、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される 1～3 個の置換基で置換されたフェニル；チエニル；チアゾリル；ならびにピラゾール-1-イルから選択される；ならびに

20

R_3 は、F である；

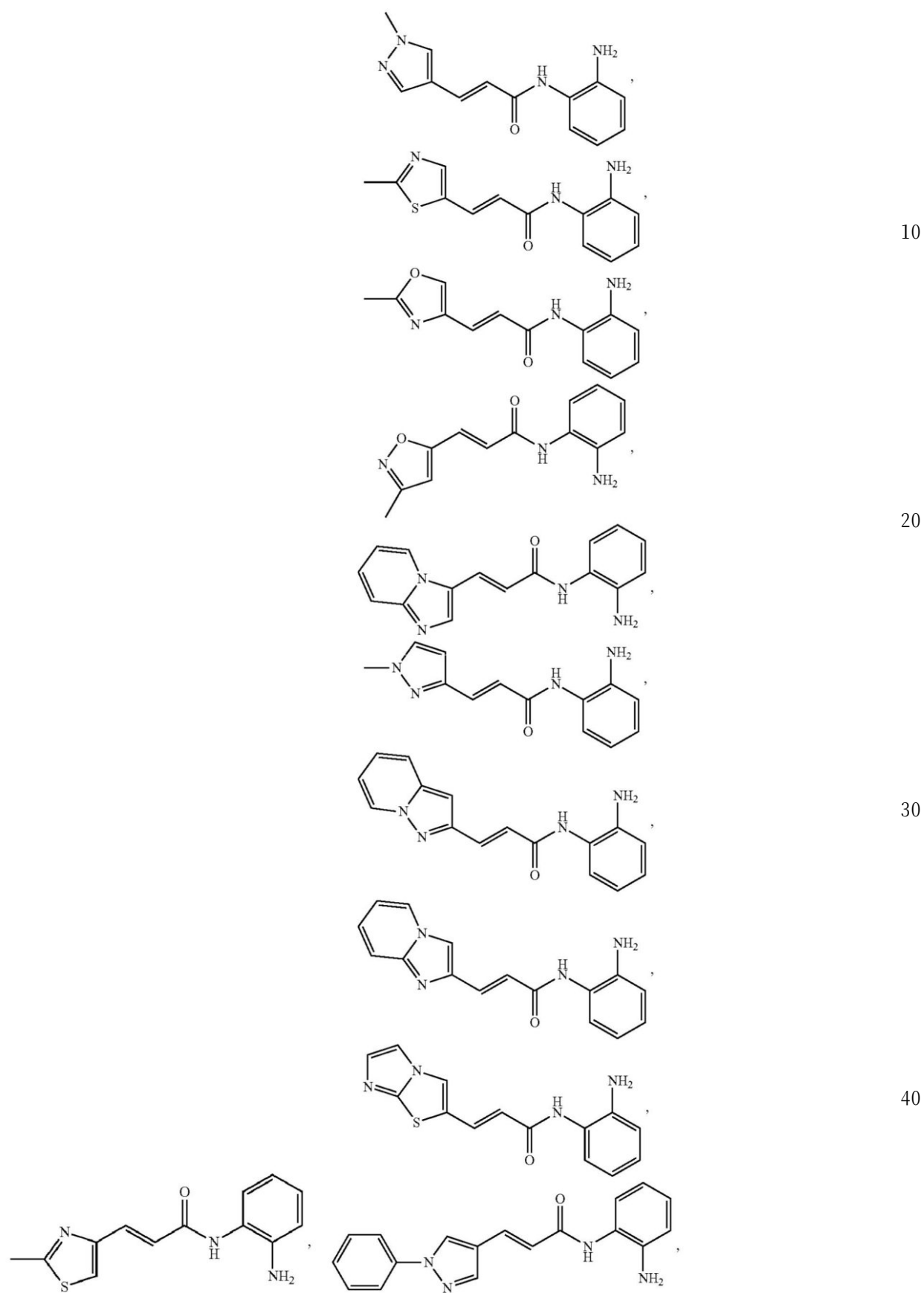
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項 1～3 および 11～25 のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項 4、22 および 23 のいずれか一項に記載のキット、または請求項 5～25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

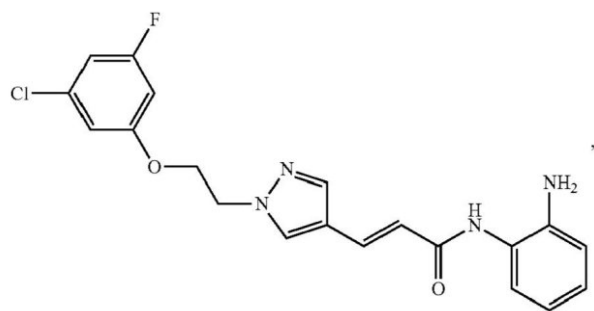
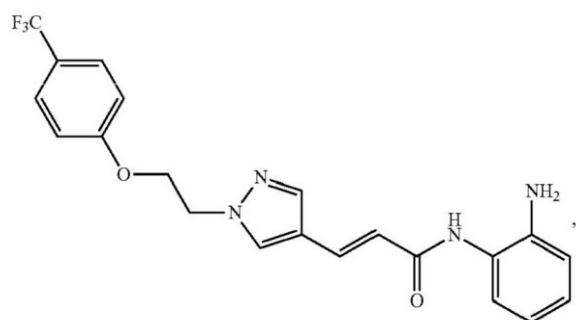
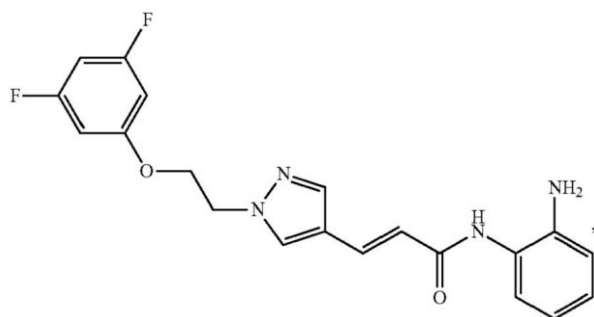
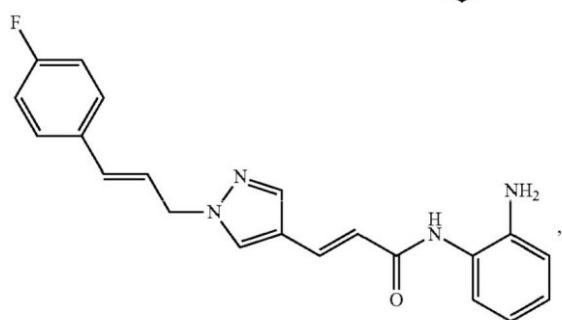
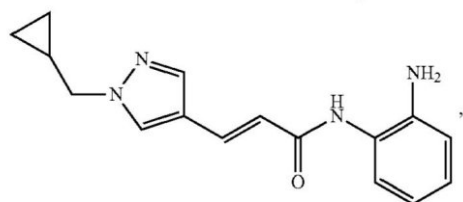
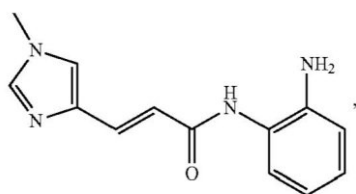
選択的 HDAC3 インヒビターが、式：

30

【化 3 5】



【化 3 6】



10

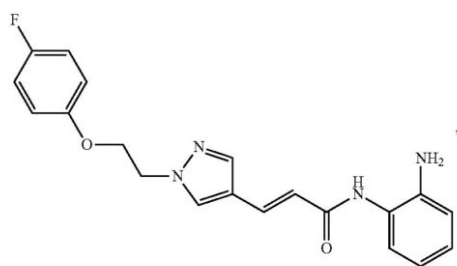
20

30

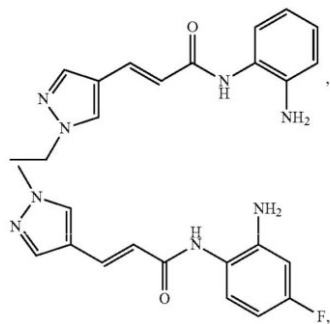
40

50

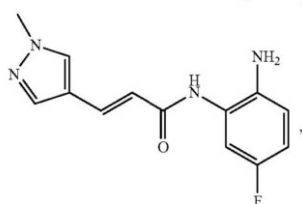
【化 3 7】



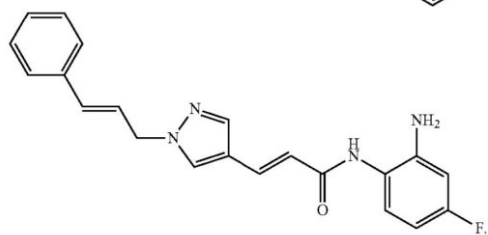
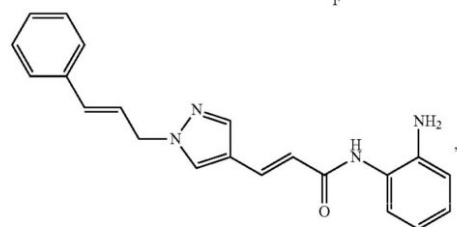
10



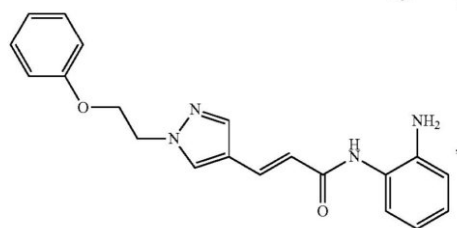
20



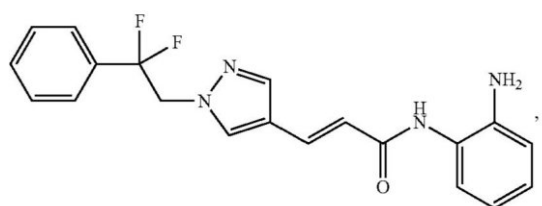
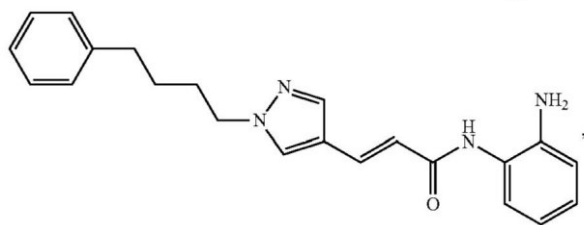
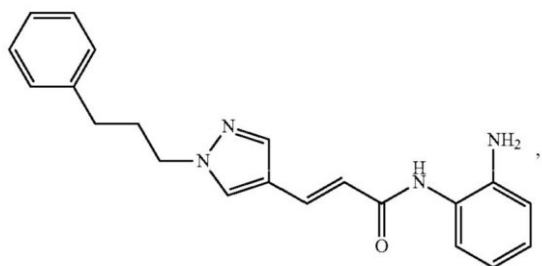
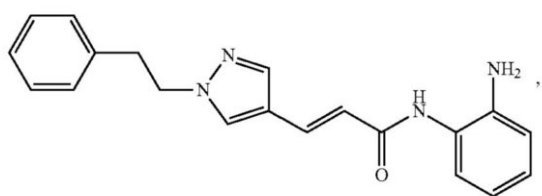
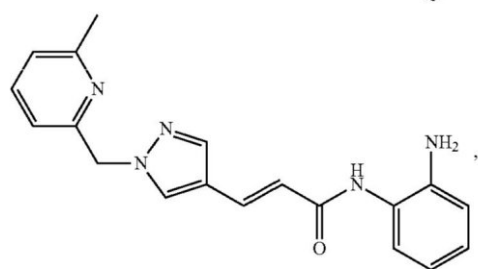
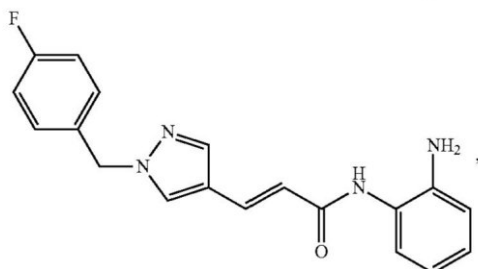
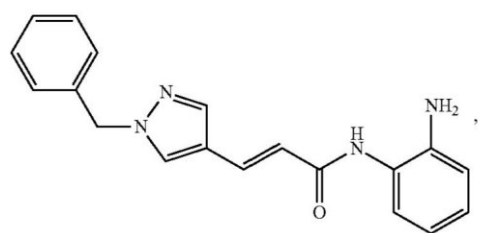
30



40



【化 3 8】



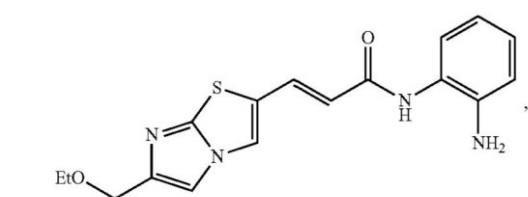
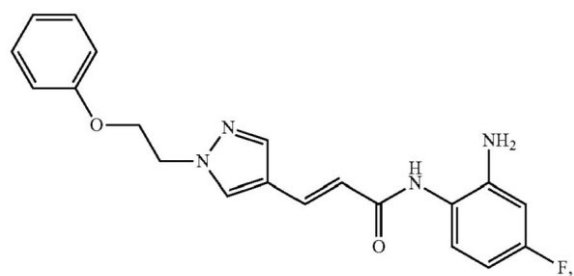
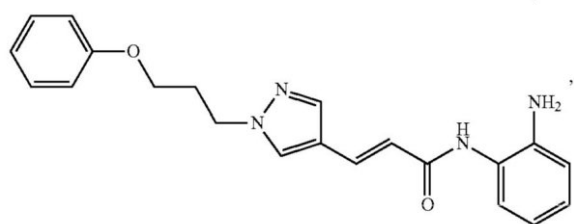
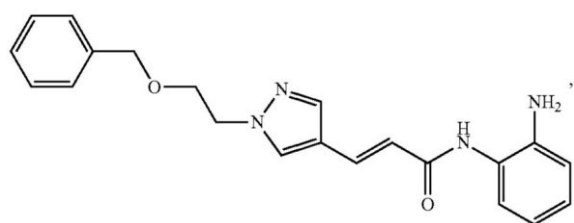
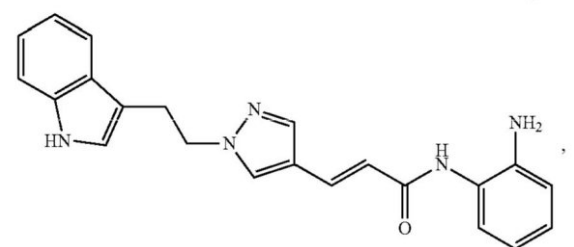
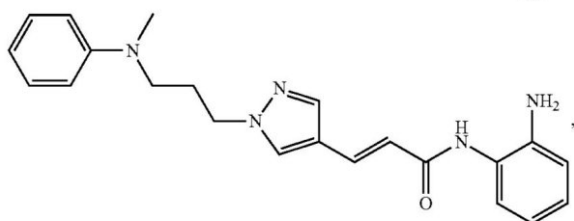
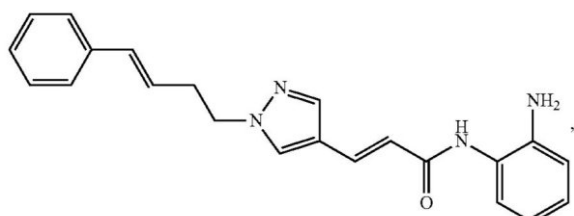
10

20

30

40

【化 3 9】



10

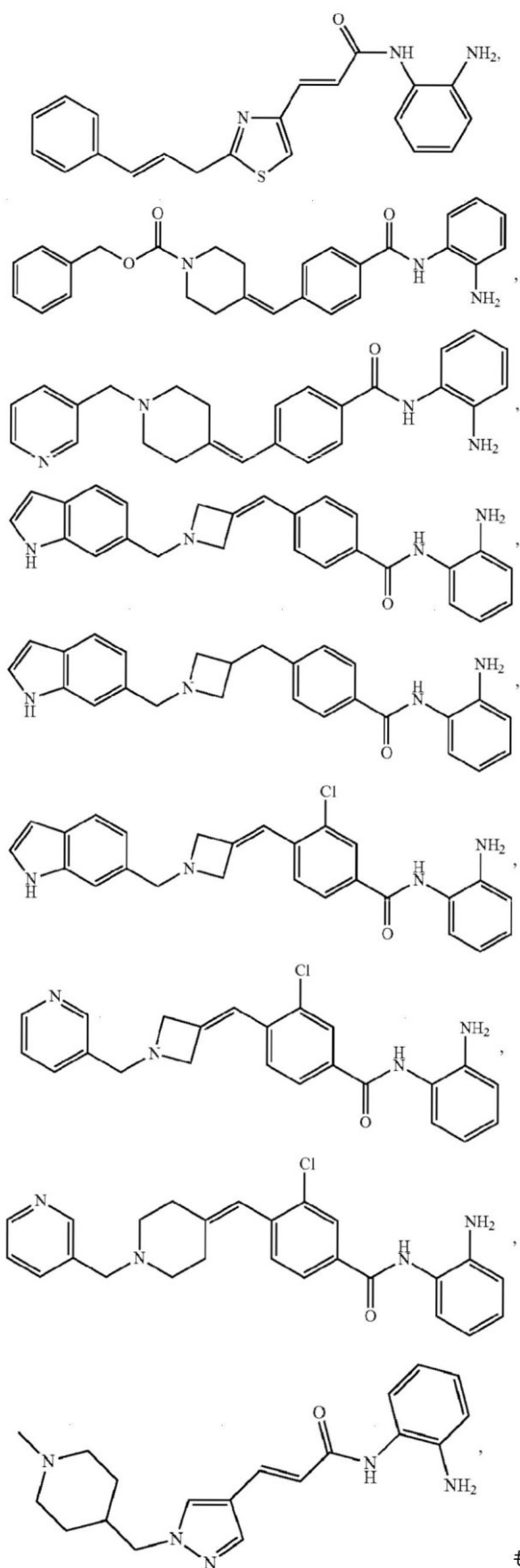
20

30

40

50

【化 4 0】



10

20

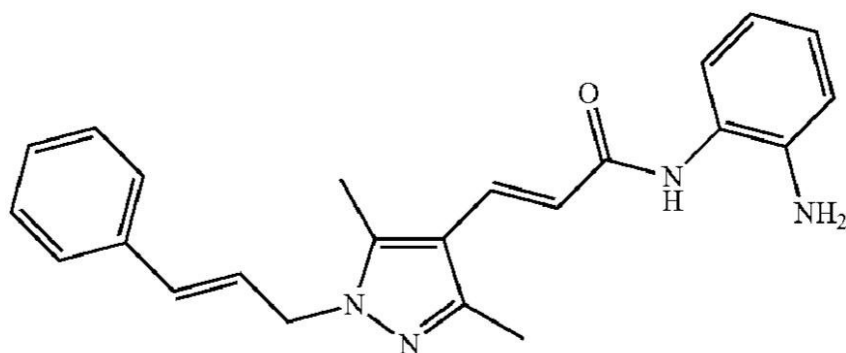
30

40

もしくは

50

【化 4 1】



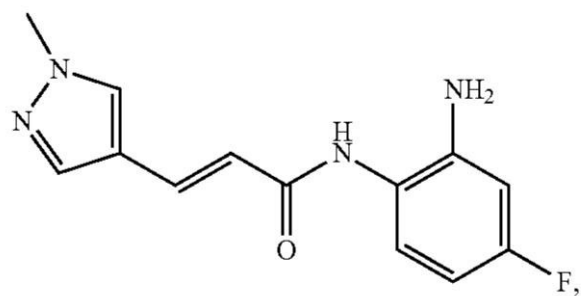
10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項40に記載の医薬組成物、請求項40に記載のキット、または請求項40に記載の方法。

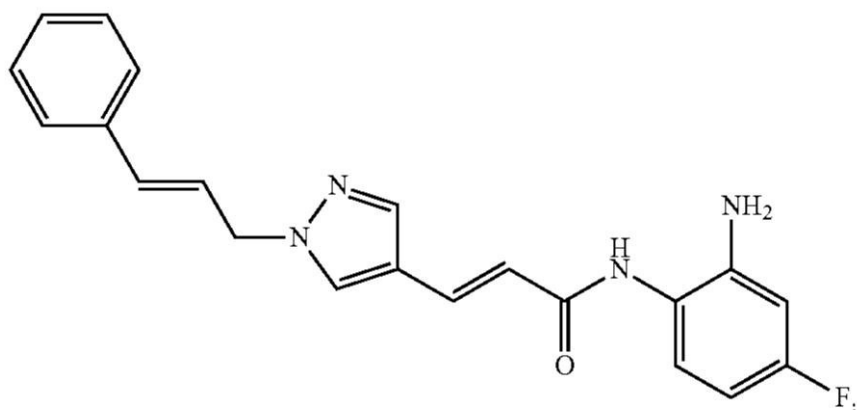
【請求項 4 2】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

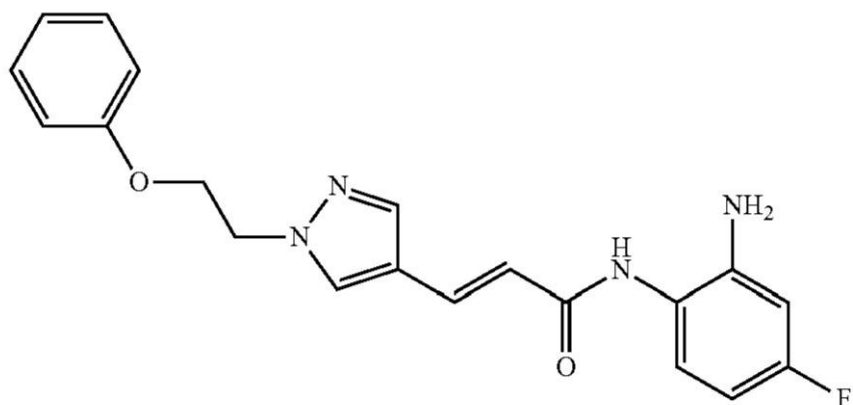
【化 4 2】



10



20



30

または

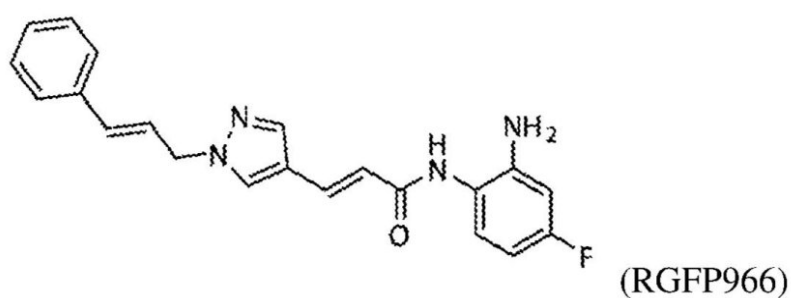
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項40に記載の医薬組成物、請求項40に記載のキット、または請求項40に記載の方法。

【請求項 4 3】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 4 3】

40



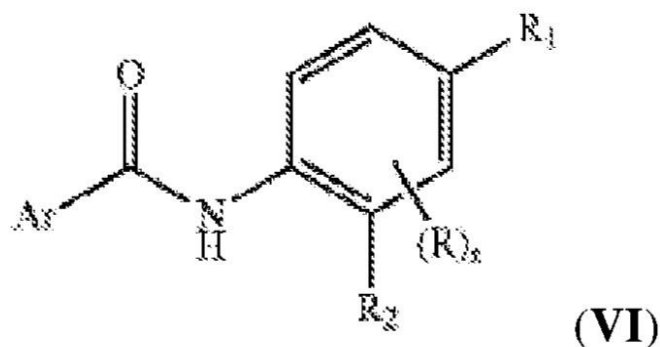
50

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項40に記載の医薬組成物、請求項40に記載のキット、または請求項40に記載の方法。

【請求項 4 4】

選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 4 4】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

20

Arは、非置換もしくは置換のフェニル、非置換もしくは置換のピラジニル、非置換もしくは置換のピリミジニル、非置換もしくは置換のピリジニル、非置換もしくは置換のキノリニル、非置換もしくは置換のイソキノリニル、非置換もしくは置換のキナゾリニル、または非置換もしくは置換のキノキサリニルである；

R₁およびR₂は、各々独立して、H、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換もしくは置換のアミノ、非置換もしくは置換のC₁~C₆アルキル、または非置換もしくは置換のC₁~C₆アルコキシである；

各Rは、独立して、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換もしくは置換のアミノ、非置換もしくは置換のC₁~C₆アルキル、非置換もしくは置換のC₁-C₆アルコキシ、または非置換もしくは置換のC₆~C₁₀アリアルである；および

30

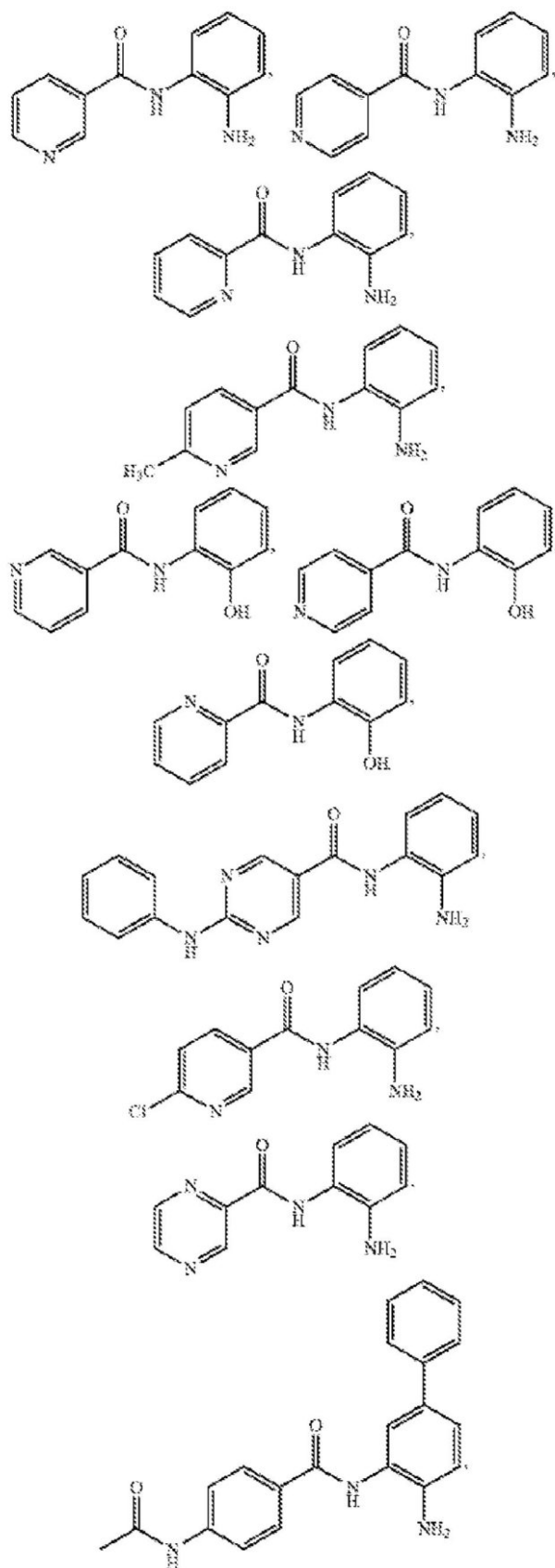
xは、0、1、2、または3である；

ただしArが非置換のピラジニルであるとき、xは、0ではない、請求項1~3および11~25のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22および23のいずれか一項に記載のキット、または請求項5~25のいずれか一項に記載の方法。

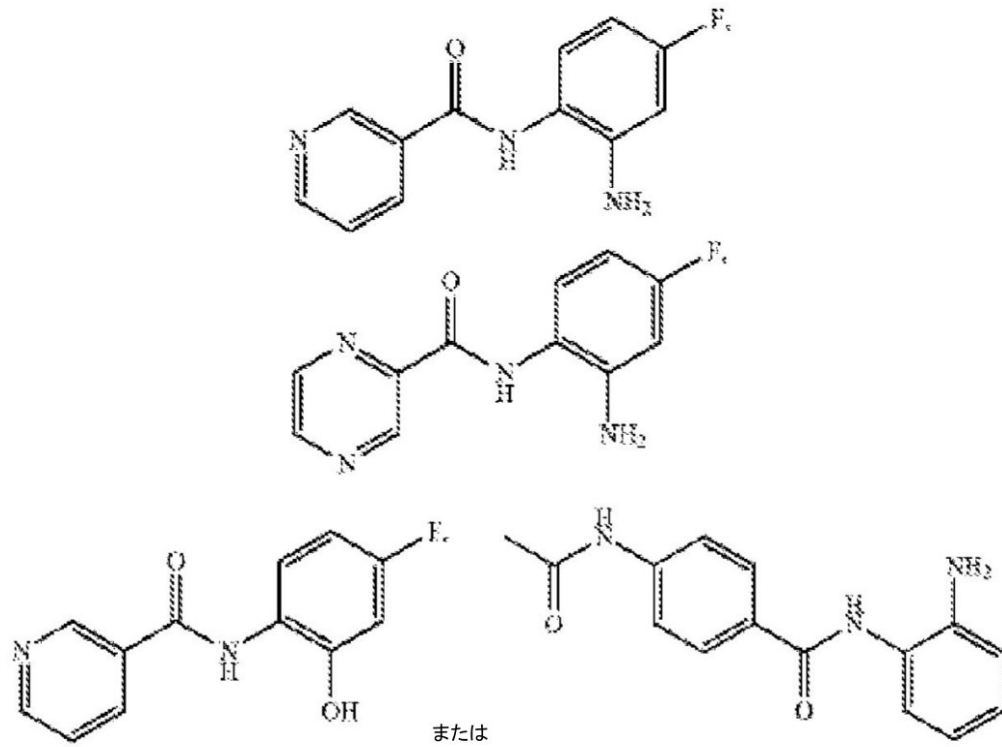
【請求項 4 5】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 4 5】



【化 4 6】



10

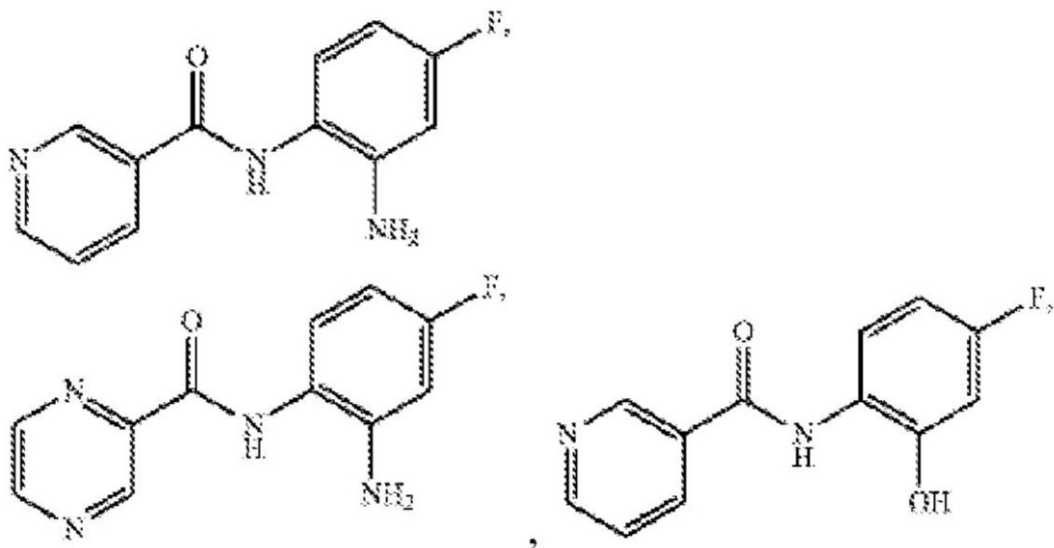
20

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項44に記載の医薬組成物、請求項44に記載のキット、または請求項44に記載の方法。

【請求項 4 6】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

【化 4 7】



30

40

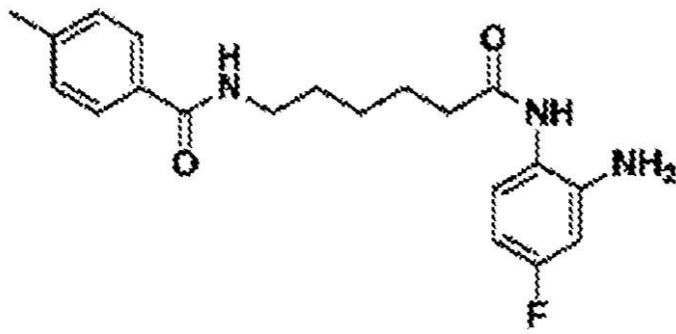
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである、請求項44に記載の医薬組成物、請求項44に記載のキット、または請求項44に記載の方法。

【請求項 4 7】

選択的HDAC3インヒビターが、式：

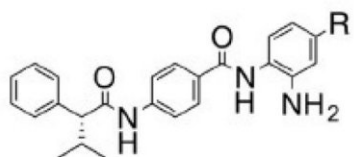
50

【化 4 8】

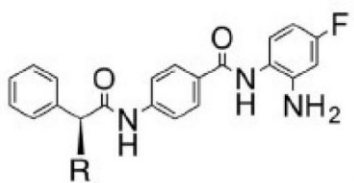


(RGFP136);

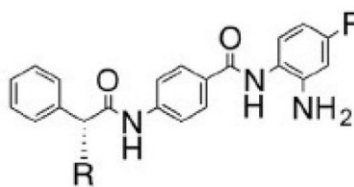
【化 4 9】



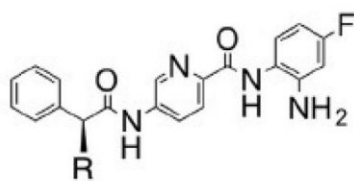
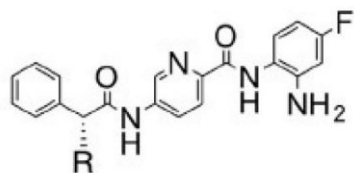
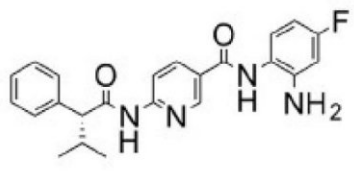
、式中Rは、HもしくはFである；



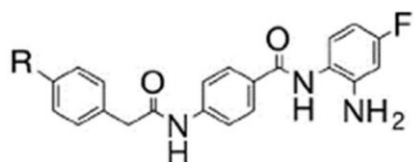
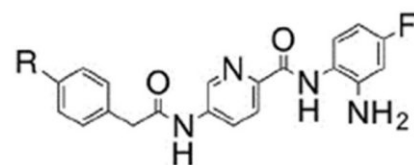
、式中Rは、EtもしくはMeである；



、式中Rは、EtもしくはMeである；

、式中Rは、*i*-Pr、Et、もしくはMeである；、式中Rは、*i*-Pr、Et、もしくはMeである；

；

、式中Rは、H、F、もしくは-CF₃である；

、式中Rは、HもしくはFである；

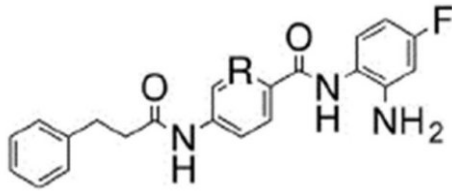
10

20

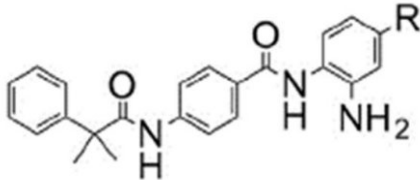
30

40

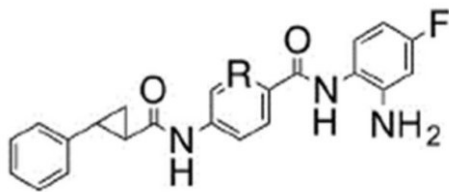
【化 5 0】



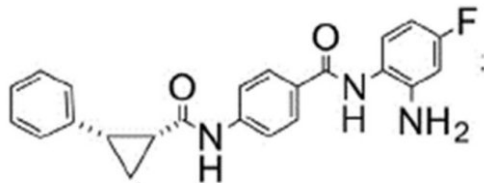
、式中Rは、CHである；



、式中Rは、Fである；



、式中Rは、CHもしくはNである；または



で表される化合物；あるいはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、またはプロドラッグである、請求項44に記載の医薬組成物、請求項44に記載のキット、または請求項44に記載の方法。

【請求項 4 8】

免疫治療剤の量が、前記これを必要とする対象におけるMHCクラスII抗原への免疫応答を増大させるのに有効である、請求項1～3および11～47のいずれか一項に記載の、請求項4、22、23および26～47のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～47のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

免疫治療剤が、免疫チェックポイントインヒビターである、請求項1～3および11～48のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22、23および26～48のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 0】

免疫チェックポイントインヒビターが、プログラム細胞死1タンパク質(PD-1)インヒビターである、請求項49に記載の医薬組成物、請求項49に記載のキット、または請求項49に記載の方法。

【請求項 5 1】

免疫チェックポイントインヒビターが、プログラム細胞死1タンパク質リガンド1(PD-L1)インヒビターである、請求項49に記載の医薬組成物、請求項49に記載のキット、または請求項49に記載の方法。

【請求項 5 2】

免疫チェックポイントインヒビターが、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)

10

20

30

40

50

インヒビターである、請求項49に記載の医薬組成物、請求項49に記載のキット、または請求項49に記載の方法。

【請求項 5 3】

免疫チェックポイントインヒビターが、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM3)インヒビター、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)インヒビター、V-setドメインを含有するT細胞活性化インヒビター1(VTCN1もしくはB7-H4)インヒビター、表面抗原分類276(CD276もしくはB7-H3)インヒビター、BおよびTリンパ球アテニュエーター(BTLA)インヒビター、ガレクチン9(GAL9)インヒビター、チェックポイントキナーゼ1(Chk1)インヒビター、アデノシンA2A受容体(A2AR)インヒビター、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)インヒビター、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)インヒビター、またはT細胞活性化のVドメインIgサプレッサー(VISTA)インヒビターである、請求項49に記載の医薬組成物、請求項49に記載のキット、または請求項49に記載の方法。

10

【請求項 5 4】

免疫チェックポイントインヒビターが、タンパク質またはペプチドである、請求項49～53のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項49～53のいずれか一項に記載のキット、または請求項49～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

免疫チェックポイントインヒビターが、阻害性チェックポイント分子に対するモノクローナル抗体である、請求項49～54のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項49～54のいずれか一項に記載のキット、または請求項49～54のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5 6】

阻害性チェックポイント分子が、プログラム細胞死1タンパク質(PD-1)、プログラム細胞死1タンパク質リガンド1(PD-L1)、または細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)である、請求項55に記載の医薬組成物、請求項55に記載のキット、または請求項55に記載の方法。

【請求項 5 7】

阻害性チェックポイント分子が、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM3)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)、V-setドメインを含有するT細胞活性化インヒビター1(VTCN1もしくはB7-H4)、表面抗原分類276(CD276もしくはB7-H3)、BおよびTリンパ球アテニュエーター(BTLA)、ガレクチン9(GAL9)、チェックポイントキナーゼ1(Chk1)、アデノシンA2A受容体(A2AR)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)、またはT細胞活性化のVドメインIgサプレッサー(VISTA)である、請求項55に記載の医薬組成物、請求項55に記載のキット、または請求項55に記載の方法。

30

【請求項 5 8】

免疫チェックポイントインヒビターが、小分子であり、ここで小分子の分子量が、1,500g/mol以下である、請求項49～53のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項49～53のいずれか一項に記載のキット、または請求項49～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

PD-1インヒビターが、ニボルマブ、ピディリズマブ、ペンブロリズマブ、MEDI-0680、REGN2810、またはAMP-224である、請求項50に記載の医薬組成物、請求項50に記載のキット、または請求項50に記載の方法。

40

【請求項 6 0】

PD-L1インヒビターが、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、アベルマブ、またはCA-170である、請求項51に記載の医薬組成物、請求項51に記載のキット、または請求項51に記載の方法。

【請求項 6 1】

CTLA-4インヒビターが、イピリムマブまたはトレメリムマブである、請求項52に記載の医薬組成物、請求項52に記載のキット、または請求項52に記載の方法。

【請求項 6 2】

50

免疫治療剤の量に対する選択的HDAC3インヒビターの量の重量による比率が、0.1と10との間(両端含む)である、請求項1～3および11～61のいずれか一項に記載の医薬組成物、請求項4、22、23および26～61のいずれか一項に記載のキット、または請求項5～61のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年1月12日に出願された米国仮出願第62/616,831号(参照により本明細書に組み込まれる)に対し35 U.S.C. § 119(e)の下優先権を主張するものである。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

がんの処置はこの30年間で改善されてきたものの、多くのがん、とくに免疫抑制を誘導して有効な処置を限定または阻害することもあるがんにとって、有効な処置は難易度が高いままである。がんを攻撃するために患者の免疫系を発揮させる併用治療などの、より有効ながんの処置を開発するニーズが依然としてある。

【発明の概要】

【0003】

本発明の概要

20

本開示の側面は、がんの処置のための方法および組成物(例として、医薬組成物)に関する。本明細書に記載のとおり、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターは、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスII発現レベルを増大させるのに有効であることが示された。加えて、選択的HDAC3インヒビターと免疫チェックポイントインヒビターとの組み合わせは、あるタイプのがんを処置するために、いずれかのインヒビターを単独で使用するより有効であることが示された。理論によって拘束されることは望まないが、いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターは、MHC II抗原提示を増大することもあり、免疫チェックポイントインヒビターの有効性は、選択的HDAC3インヒビターからの増大した抗原提示が免疫チェックポイントインヒビターの有効性を増大するように、MHC II抗原提示のレベルに依存することもある。結果的に、いくつかの態様において、MHCクラスII発現レベルを増大する選択的HDAC3インヒビターと、MHCクラスII抗原に対する免疫応答を増大する免疫治療剤(immunotherapy agent)との組み合わせは、がんを処置することに有用である。

30

【0004】

一側面において、本明細書に提供されるのは、がんの処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は：

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビター、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；および

任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む；ここで：

40

選択的HDAC3インヒビターの量が、がん細胞の少なくとも1個において、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

前記これを必要とする対象が、免疫治療剤を投与されている；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である。

【0005】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がんの処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は：

免疫治療剤；および

50

任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む；ここで：

前記これを必要とする対象は、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されており、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がんを処置するのに有効である。

【0006】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、キットであって、前記キットは：

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを含む第1容器、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高く、およびここで選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

免疫治療剤を含む第2容器；ならびに

選択的HDAC3インヒビターおよび免疫治療剤を使用するための指示を含む。

【0007】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、前記方法は：

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；および

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含む；ここで：

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

選択的HDAC3インヒビターを投与するステップは、免疫治療剤を投与するステップに先立つか、これと並行するか、またはこれに続く；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がんを処置するのに有効である。

【0008】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与することを含み、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；ここで：

前記これを必要とする対象は、免疫治療剤を投与されている；

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がんを処置するのに有効である。

【0009】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がんの処置を、これを必要とする対象においてする方法であって、免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含み、ここで：

前記これを必要とする対象は、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されており、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量が、がんを処置するのに有効である。

【0010】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、前記方法は：

選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与すること、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；および

免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含む；ここで：

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；

選択的HDAC3インヒビターを投与するステップは、免疫治療剤を投与するステップに先立つか、これと並行するか、またはこれに続く；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がん細胞の増殖を阻害するのに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である。

【0011】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを、前記これを必要とする対象へ投与することを含み、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；ここで：

前記これを必要とする対象は、免疫治療剤を投与されている；

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がん細胞の増殖を阻害するのに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である。

【0012】

別の側面において、本明細書に提供されるのは、がん細胞増殖の阻害またはがん細胞死の誘導を、これを必要とする対象においてする方法であって、免疫治療剤を、前記これを必要とする対象へ投与することを含む；ここで：

前記これを必要とする対象は、選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与されており、ここで選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い；

選択的HDAC3インヒビターの量は、がん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を増加させるのに有効である；および

選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がん細胞の増殖を阻害するのに、またはがん細胞の死を誘導するのに有効である。

【0013】

ある態様において、がんは、腎臓がん、黒色腫、乳房がん(breast cancer)、非小細胞肺がん、非ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、または膀胱がんである。

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、in vitro酵素阻害アッセイにおいて、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性より、HDAC3を阻害する活性の方が少なくとも5倍高い。

【0014】

ある態様において、免疫治療剤の量は、前記これを必要とする対象におけるMHCクラスI抗原への免疫応答を増大させるのに有効である。ある態様において、免疫治療剤は、免疫チェックポイントインヒビターである。

10

20

30

40

50

【0015】

定義

特定の官能基および化学用語の定義はより詳細に下に記載される。化学元素はHandbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、特定の官能基はそこに記載されるとおり一般に定義される。加えて、有機化学の一般原則ならびに特定の官能部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

10

【0016】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、化学治療剤である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、突然変異誘発物質(mutagenic agent)である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、免疫チェックポイントインヒビターである。本明細書に記載の化合物は1以上の不斉中心を含み得、ひいては様々な立体異性体形態、例として鏡像異性体および/またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物の形態であり得る(ラセミ混合物、および1以上の立体異性体が富化された混合物を包含する)。異性体は、当業者に知られている方法(キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、およびキラル塩の形成および結晶化を含む)によって混合物から単離され得る; または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. et al., Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962); およびWilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。加えて、本発明は、他の異性体を実質的にない個々の異性体としての、代替的に様々な異性体の混合物としての化合物をも網羅する。

20

【0017】

式中、結合

30

【化1】



は、単結合であり、破線

【化2】



は、単結合であるか、または存在せず、結合

40

【化3】



は、単結合または二重結合である。

【0018】

別様に定められない限り、本明細書に描かれる式は、同位体が濃縮された原子を包含しない化合物も、同位体が濃縮された原子を包含する化合物も包含する。同位体が濃縮された原子を包含する化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールおよび/また

50

はプローブとして有用なこともある。

【0019】

値の範囲が列挙されているとき、その範囲内の各値および部分範囲を網羅することを意図する。例えば「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、および $C_5 \sim 6$ アルキルを網羅することを意図する。

【0020】

用語「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環の基を指す。同じく、用語「ヘテロ脂肪族」は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、および複素環式の基を指す。

【0021】

用語「アルキル」は、1個から20個までの炭素原子を有する、直鎖のまたは分岐の飽和炭化水素基のラジカルを指す(「 $C_1 \sim 20$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~12個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 12$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 10$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 8$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~7個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 7$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 6$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~5個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 5$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 4$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~3個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 3$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~2個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 2$ アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「 C_1 アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は2~6個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 6$ アルキル」)。 $C_1 \sim 6$ アルキル基の例は、メチル(C_1)、エチル(C_2)、プロピル(C_3)(例として、n-プロピル、イソプロピル)、ブチル(C_4)(例として、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル)、ペンチル(C_5)(例として、n-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル)、およびヘキシル(C_6)(例として、n-ヘキシル)を含む。アルキル基の追加の例は、n-ヘプチル(C_7)、n-オクチル(C_8)等を含む。別様に特定されない限り、アルキル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換アルキル」)、または1個以上の置換基(例として、Fなどのハロゲン)で置換されている(「置換アルキル」)。ある態様において、アルキル基は、非置換 $C_1 \sim 12$ アルキルである(非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルなど、例として、 $-CH_3$ (Me)、非置換エチル(Et)、非置換プロピル(Pr、例として、非置換n-プロピル(n-Pr)、非置換イソプロピル(i-Pr))、非置換ブチル(Bu、例として、非置換n-ブチル(n-Bu)、非置換tert-ブチル(tert-Buまたはt-Bu)、非置換sec-ブチル(sec-Buまたはs-Bu)、非置換イソブチル(i-Bu)など)である。ある態様において、アルキル基は、置換 $C_1 \sim 12$ アルキル(置換 $C_1 \sim 6$ アルキルなど、例として、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、またはベンジル(Bn))である。

【0022】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の1個以上が、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられている、置換アルキル基である。「ペルハロアルキル」は、ハロアルキルのサブセットであって、水素原子のすべてが、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられているアルキル基を指す。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~8個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~6個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~4個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~3個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1~2個の炭素原子を有する(「 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子のすべてがフ

10

20

30

40

50

ルオロに置き換えられて、ペルフルオロアルキル基を提供する。いくつかの態様において、ハロアルキル水素原子のすべてがクロロに置き換えられて、「ペルクロロアルキル」基を提供する。ハロアルキル基の例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFC}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ 等を包含する。

【0023】

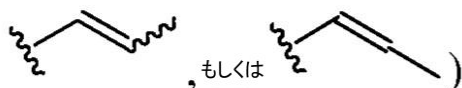
用語「ヘテロアルキル」は、親鎖内にある(すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されている)か、および/または親鎖の1個以上の末端位(単数もしくは複数)に置かれている、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)をさらに包含するアルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1個から10個までの炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 9}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 7}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 5}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に1~2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和の基を指す(「ヘテロ $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和の基である(「ヘテロ C_1 アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を有する飽和の基である(「ヘテロ $\text{C}_{2\sim 6}$ アルキル」)。別様に特定されない限り、ヘテロアルキル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアルキル」)、または1個以上の置換基で置換されたている(「置換ヘテロアルキル」)。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロ $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロ $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキルである。

【0024】

用語「アルケニル」は、2個から10個までの炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合(例として、1個、2個、3個、もしくは4個の二重結合)を有する、直鎖のまたは分岐の炭化水素基のラジカルを指す(「 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 9}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 8}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 7}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 5}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1個以上の炭素-炭素二重結合は、内部(2-ブテニルにおいて、など)または末端(1-ブテニルにおいて、など)であり得る。 $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル基の例は、エテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)等を包含する。 $\text{C}_{2\sim 6}$ アルケニル基の例は、前述の $\text{C}_{2\sim 4}$ アルケニル基ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)等を含む。アルケニルの追

加の例は、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)等を包含する。別様に特定されない限り、アルケニル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換アルケニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。ある態様において、アルケニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていない $C=C$ 二重結合(例として、 $-CH=CHCH_3$ または

【化 4】



10

は、(E)-または(Z)-立体配置にあってもよい。

【0025】

用語「ヘテロアルケニル」は、親鎖内にある(すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されている)か、および/または親鎖の1個以上の末端位(単数もしくは複数)に置かれている、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)をさらに包含するアルケニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2個から10個までの炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~9個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 9$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~8個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 8$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~7個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 7$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~5個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 5$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~4個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 4$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~3個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルケニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル」)。別様に特定されない限り、ヘテロアルケニル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアルケニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアルケニル」)。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニルである。

20

30

40

【0026】

用語「アルキニル」は、2個から10個までの炭素原子および1個以上の炭素-炭素三重結合(例として、1個、2個、3個、もしくは4個の三重結合)を有する、直鎖のまたは分岐の炭化水素基のラジカルを指す(「 $C_2 \sim 10$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 9$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 8$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 7$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 5$ アルキニル」)。

50

ル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 $C_2 \sim 3$ アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。1個以上の炭素-炭素三重結合は、内部(2-ブチニルにおいて、など)または末端(1-ブチニルにおいて、など)であり得る。 $C_2 \sim 4$ アルキニル基の例は、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)等を包含する。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例は、前述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基ならびにペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)等を包含する。アルキニルの追加の例は、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)等を包含する。別様に特定されない限り、アルキニル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換アルキニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。ある態様において、アルキニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

10

【0027】

用語「ヘテロアルキニル」は、親鎖内にある(すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されている)か、および/または親鎖の1個以上の末端位(単数もしくは複数)に置かれている、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子)をさらに包含するアルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2個から10個までの炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する基を指す(「ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 9$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 8$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 7$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 5$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 4$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 3$ アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に2~6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル」)。別様に特定されない限り、ヘテロアルキニル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアルキニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

20

30

40

【0028】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3個から14個までの環炭素原子(「 $C_3 \sim 14$ カルボシクリル」)およびゼロ個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~10個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~7個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、4~6個の環炭素原子を有する(「 $C_4 \sim 6$ カルボシクリル」)。いくつかの

50

態様において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 6$ カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 10$ カルボシクリル」)。例示的な $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基は、シクロプロピル(C_3)、シクロプロペニル(C_3)、シクロブチル(C_4)、シクロブテニル(C_4)、シクロペンチル(C_5)、シクロペンテニル(C_5)、シクロヘキシル(C_6)、シクロヘキセニル(C_6)、シクロヘキサジエニル(C_6)等を包含する。例示的な $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基は、前述の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル(C_7)、シクロヘブテニル(C_7)、シクロヘプタジエニル(C_7)、シクロヘプタトリエニル(C_7)、シクロオクチル(C_8)、シクロオクテニル(C_8)、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル(C_7)、ビスクロ[2.2.2]オクタニル(C_8)等を包含する。例示的な $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基は、前述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基ならびにシクロノニル(C_9)、シクロノネニル(C_9)、シクロデシル(C_{10})、シクロデセニル(C_{10})、オクタヒドロ-1H-インデニル(C_9)、デカヒドロナフタレニル(C_{10})、スピロ[4.5]デカニル(C_{10})等を包含する。上記例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式であるか(「単環式カルボシクリル」)、または多環式(例として、二環系(「二環式カルボシクリル」などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系を含有する)、または三環系(「三環式カルボシクリル」))のいずれかであり、飽和であり得るか、または1個以上の炭素-炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」はまた、上に定義されているとおり、カルボシクリル環が1個以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合されており、付着点がカルボシクリル環上にある環系をも包含し、かかる実例において、炭素数は、炭素環系中の炭素数を通して指定する。別様に特定されない限り、カルボシクリル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換カルボシクリル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。

10

20

【0029】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3個から14個までの環炭素原子を有する、単環式の飽和カルボシクリル基である(「 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、4～6個の環炭素原子を有する(「 $C_4 \sim 6$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 10$ シクロアルキル」)。 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基の例は、シクロペンチル(C_5)およびシクロヘキシル(C_5)を包含する。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロプロピル(C_3)およびシクロブチル(C_4)を包含する。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル(C_7)およびシクロオクチル(C_8)を包含する。別様に特定されない限り、シクロアルキル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換シクロアルキル」)または1個以上の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルである。ある態様において、カルボシクリルは、炭素環式の環系中、原子価が許す限り、0個、1個、または2個のC=C二重結合を包含する。

30

40

【0030】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する3～14員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3～14員ヘテロシクリル」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、原子価が許す限り、付着点は、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または多環

50

式(例として、二環系(「二環式ヘテロシクリル」)などの縮合、架橋、もしくはスピロ環系、または三環系(「三環式ヘテロシクリル」))のいずれかであり得、飽和であり得るか、または1個以上の炭素-炭素二重結合もしくは三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」は、上に定義されるとおり、ヘテロシクリル環が1個以上のカルボシクリル基と縮合しており、付着点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環上のいずれかにある環系、または上に定義されるとおり、ヘテロシクリル環が1個以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合しており、付着点がヘテロシクリル環上にある環系をもまた包含する。かかる実例において、環員数は、ヘテロシクリル環式の環系中の環員数を通して指定する。別様に特定されない限り、ヘテロシクリルの各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロシクリル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロシクリル」)。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換3~14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換3~14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルは、置換または非置換の3~7員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、原子価が許す限り、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。

10

【0031】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~10員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~8員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~6員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、5~6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

20

30

【0032】

1個のヘテロ原子を含有する例示の3員ヘテロシクリル基は、アジリジニル、オキシラニル、およびチイラニルを含有する。1個のヘテロ原子を含有する例示の4員ヘテロシクリル基は、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、ジオキサニル、オキサチオラニル、およびジチオラニルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、トリアジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロシクリル基は、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の8員ヘテロシクリル基は、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを包含する。例示の二環式ヘテロシクリル基は、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル

40

50

、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1,8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3,2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル、1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロリル、5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロリル、6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラニル、5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラニル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロフロ[3,2-c]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル等を包含する。

【0033】

用語「アリール」は、芳香族環系において提供された6～14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式の(例として、二環式もしくは三環式の) $4n+2$ 芳香族環系(例として、環式のアレイ中に共有される6個、10個、または14個の π 電子を有する)のラジカルを指す(「 $C_{6\sim14}$ アリール」)。いくつかの態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する(「 C_6 アリール」；例としてフェニル)。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する(「 C_{10} アリール」；例として、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する(「 C_{14} アリール」；例としてアントラシル(anthracyl))。「アリール」はまた、上に定義されるとおり、アリール環が1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されており、ラジカルまたは付着点のアリール環上にある環系をも包含する。かかる実例において、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を通して指定する。別様に特定されない限り、アリール基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換アリール」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アリール」)。ある態様において、アリール基は、非置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。ある態様において、アリール基は、置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。

【0034】

「アラルキル」は、「アルキル」のサブセットであって、アリール基によって置換されたアルキル基を指し、ここで付着点は、アルキル部分上にある。

【0035】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系において提供された環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～14員の単環式または多環式(例として、二環式、三環式) $4n+2$ 芳香族環系(例として、環式アレイ中に共有された6個、10個、または14個の π 電子を有する)のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5～14員のヘテロアリール」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、原子価が許す限り、付着点は炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上に定義されるとおり、ヘテロアリール環が1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されており、付着点がヘテロアリール環上にある環系を包含する。かかる実例において、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を通して指定する。「ヘテロアリール」は、上に定義されるとおり、ヘテロアリール環が1個以上のアリール基と縮合されており、付着点がアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにある環系をもまた包含する。かかる実例において、環員数は、縮合多環(アリール/ヘテロアリール)の環系中の環員数を指定する。一方の環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基(例として、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等)において、付着点は、いずれかの環(すなわち、ヘテロ原子を持つ環(例として2-インドリル)またはヘテロ原子を含有しない環(例として5-インドリル)のいずれか)上にあり得る。ある態様において、ヘテロアリールは、置換もしくは非置換の5員または6員の単環式ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。ある態様において、ヘテロアリールは、置換もしくは非置換の9員または10員の二環式ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、ま

たは4個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。

【0036】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系において提供された環炭素原子および1~4員の環ヘテロ原子を有する5~10員の芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~10員のヘテロアリール」)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系において提供された環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~8員の芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される(「5~8員のヘテロアリール」)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系において提供された環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する5~6員の芳香族環系であって、ここで各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~6員のヘテロアリール」)。いくつかの態様において、5~6員のヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別様に特定されない限り、ヘテロアリール基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアリール」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアリール」)。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換5~14員のヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換5~14員のヘテロアリールである。

10

20

【0037】

1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、ピロリル、フラニル、およびチオフエニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを包含する。4個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、テトラゾリルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピリジニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリール基は、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリール基は、夫々、トリアジニルおよびテトラジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロアリール基は、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示の5,6-二環式ヘテロアリール基は、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを包含する。例示の6,6-二環式ヘテロアリール基は、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを含む。例示の三環式ヘテロアリール基は、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびフェナジニルを包含する。

30

40

【0038】

「ヘテロアルキル」は、「アルキル」のサブセットであって、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、ここで付着点は、アルキル部分上にある。

用語「不飽和結合」は、二重結合または三重結合を指す。

【0039】

用語「不飽和の」または「部分的に不飽和の」は、少なくとも1個の二重結合または三重結合を包含する部分を指す。

用語「飽和の」または「完全に飽和の」は、二重結合も三重結合も含有しない部分を指す、すなわち前記部分は、単結合しか含有しない。

50

【0040】

接尾辞「-エン」を基へ添加することは、基が二価成分である、例として、アルキレンがアルキルの二価成分である、アルケニレンがアルケニルの二価成分である、アルキニレンがアルキニルの二価成分である、ヘテロアルキレンがヘテロアルキルの二価成分である、ヘテロアルケニレンがヘテロアルケニルの二価成分である、ヘテロアルキニレンがヘテロアルキニルの二価成分である、カルボシクリレンがカルボシクリルの二価成分である、ヘテロシクリレンがヘテロシクリルの二価成分である、アリーレンがアリーの二価成分である、およびヘテロアリーレンがヘテロアリーの二価成分であることを示唆するものである。

【0041】

基は、明示的に別様に定められない限り、任意に置換されていてもよい。用語「任意に置換されていてもよい」は、置換されているか、または非置換であることを指す。ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意に置換されていてもよい。「任意に置換されていてもよい」は、置換されていてもよい基または非置換であってもよい基(例として、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」アルキル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」アルケニル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」アルキニル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」ヘテロアルキル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」ヘテロアルケニル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」ヘテロアルキニル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」カルボシクリル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」ヘテロシクリル、「置換(された)」もしくは「非置換(の)」アリール、または「置換(された)」もしくは「非置換(の)」ヘテロアリール基)を指す。一般に、用語「置換(された)」は、基上に存在する少なくとも1個の水素が、許され得る置換基(例として、置換によって安定な化合物(例として、転位、環化、脱離、または他の反応によって、などの自発的に変換をしない化合物)をもたらす置換基)によって置き換えられるということを意味する。別様に示唆されない限り、「置換された」基は、基の1以上の置換可能な位置にて置換基を有し、いずれか所与の構造中1より多くの位置で置換されるとき、置換基は、各位置にて同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換(された)」は、有機化合物のすべての許され得る置換基での置換を包含することが企図され、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれをも包含する。本発明は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるかかろ組み合わせを企図する。本発明の目的上、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、および安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載の水素置換基および/またはいずれか好適な置換基を有していてもよい。本発明は、いずれの形であっても、本明細書に記載の例示の置換基によって限定されることを意図していない。

【0042】

例示の炭素原子置換基は、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁~₁₀アルキル、C₁~₁₀ペルハロアルキル、C₂~₁₀アルケニル、C₂~₁₀アルキニル、ヘテロC₁~₁₀アルキル、ヘテロC₂~₁₀アルケニル、ヘテロC₂~₁₀アルキニル、C₃~₁₀カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~₁₄アリール、および5~14員ヘテロアリールを包含し

、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

あるいは、炭素原子上の2個のジェミナル(germinal)な水素は、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^{cc}$ に置き換えられている；

【0043】

R^{aa} の各場合は、独立して、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2個の R^{aa} 基は、結び合うことで、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

【0044】

R^{bb} の各場合は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2個の R^{bb} 基は、結び合うことで、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

【0045】

R^{cc} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2個の R^{cc} 基は、結び合うことで、3~14員ヘテロシクリルまたは5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

【0046】

R^{dd} の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{gg} 基で置換されている

か、あるいは、2個のジェミナルな R^{dd} 置換基は、結び合うことで、 $=O$ または $=S$ を形成し得る；

【0047】

R^{ee} の各場合は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^g 基で置換されている；

10

【0048】

R^{ff} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは、2個の R^{ff} 基は、結び合うことで、3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{gg} 基で置換されている；ならびに

20

【0049】

R^{gg} の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6$ アルキル) $^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6$ アルキル)($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(OH)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OCO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-OSO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-Si(C_1 \sim 6$ アルキル) $_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6$ アルキル) $_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $C(=S)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-P(=O)_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-P(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールである；あるいは、2個のジェミナルな R^{gg} 置換基は、結び合うことで、 $=O$ または $=S$ を形成し得る；ここで X^- は、対イオンである。

30

40

【0050】

ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、または $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ である。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、または $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$

50

であり、ここで R^{aa} は、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基(例として、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、もしくはベンゾイル)、または硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基(例として、アセトアミドメチル、t-Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジン-スルフェニル、もしくはトリフェニルメチル)である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基(例として、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、もしくはTs)である。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、または $-NO_2$ である。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換されている(例として、1個以上のハロゲン部分で置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、または $-NO_2$ であり、ここで R^{aa} は、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基(例として、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、もしくはベンゾイル)、または硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基(例として、アセトアミドメチル、t-Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジン-スルフェニル、またはトリフェニルメチル)である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基(例として、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、もしくはTs)である。

10

20

30

【0051】

ある態様において、炭素原子置換基の分子量は、250g/molより小さい、200g/molより小さい、150g/molより小さい、100g/molより小さい、または50g/molより小さい。ある態様において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、および/またはケイ素の原子からなる。ある態様において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、および/または窒素の原子からなる。ある態様において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素の原子からなる。ある態様において、炭素原子置換基は、炭素、水素、フッ素、および/または塩素の原子からなる。

【0052】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)、またはヨウ素(ヨード、-I)を指す。

【0053】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。用語「置換されているヒドロキシル」または「置換されているヒドロキシル」は、その延長線上で考えると、親分子へ直接付着された酸素原子が水素以外の基で置換されており、かつ $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基(ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである)を包含するヒドロキシル基を指す。

40

【0054】

用語「チオール」または「チオ」は、基-SHを指す。用語「置換されているチオール」または「置換されているチオ」は、その延長線上で考えると、親分子へ直接付着された硫黄原子が、水素以外の基で置換されており、かつ $-SR^{aa}$ 、 $-S=SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、および $-SC(=O)R^{aa}$ から選択される基(ここで R^{aa} および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである)を包含するチオール基を指す。

50

【0055】

用語「アミノ」は、基-NH₂を指す。用語「置換されているアミノ」は、その延長線上で考えると、単置換されているアミノ、二置換されているアミノ、または三置換されているアミノを指す。ある態様において、「置換されているアミノ」は、単置換されているアミノまたは二置換されているアミノ基である。

【0056】

用語「スルホニル」は、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、および-SO₂OR^{aa}から選択される基を指し、ここでR^{aa}およびR^{bb}は、本明細書に定義されるとおりである。

用語「スルフィニル」は、基-S(=O)R^{aa}を指し、ここでR^{aa}は、本明細書に定義されるとおりである。

10

【0057】

用語「カルボニル」は、親分子へ直接付着された炭素がsp²混成され(hybridized)、かつ酸素、窒素、または硫黄原子で置換されている基、例として、ケトン(-C(=O)R^{aa})、カルボン酸(-CO₂H)、アルデヒド(-CHO)、エステル(-CO₂R^{aa}、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa})、アミド(-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂)、およびイミン(-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa})、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂)から選択される基(ここでR^{aa}およびR^{bb}は、本明細書に定義されるとおりである)を指す。

【0058】

用語「シリル」は、基-Si(R^{aa})₃を指し、ここでR^{aa}は、本明細書に定義されるとおりである。

20

用語「オキソ」は、基=Oを指し、用語「チオオキソ」は、基=Sを指す。

【0059】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換または非置換であり得、一級、二級、三級、および四級の窒素原子を包含する。例示の窒素原子置換基は、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールを包含するか、あるいは、N原子へ付着された2個のR^{cc}基は、結び合うことで、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されており、ならびにここでR^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、およびR^{dd}は、上に定義されているとおりである。

30

【0060】

ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~6アルキル、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、または窒素保護基である。ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~6アルキル、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、または窒素保護基であり、ここでR^{aa}は、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~6アルキル、または酸素原子へ付着されているとき酸素保護基である；および各R^{bb}は、独立して、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~6アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~6アルキルまたは窒素保護基である。

40

【0061】

ある態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基(また本明細書中「ア

50

ミノ保護基」とも言及される)である。窒素保護基は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル(例として、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 $\text{C}_2 \sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_2 \sim 10$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 14$ アリール、および5~14員ヘテロアリール基を包含し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されており、ならびにここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} および R^{dd} は、本明細書に定義されるとおりである。窒素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されているものを包含する。

10

【0062】

例えば、アミド基(例として、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)などの窒素保護基は、これらに限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンアミド(nitrocinnamide)、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、およびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドを包含する。

20

【0063】

カルバマート基などの窒素保護基(例として、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$)は、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、カルバミン酸t-ブチル(BOC)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、カルバミン酸ビニル(Voc)、カルバミン酸アリル(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトベンジルカルバマート、p-ブromoベンジルカルバマート、p-クロロベンジルカルバマート、2,4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホ

30

40

50

スホニオイソプロピルカルバマート (Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、
 m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバマート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカル
 バマート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6
 -クロモニルメチルカルバマート (Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバマート、3,5-ジメトキ
 シベンジルカルバマート、o-ニトロベンジルカルバマート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベ
 ンジルカルバマート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバマート、t-アミルカルバ
 マート、S-ベンジルチオカルバマート、p-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカル
 バマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピ
 ルメチルカルバマート、p-デシルオキシベンジルカルバマート、2,2-ジメトキシアシルピ
 ニルカルバマート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1,1-ジメチ
 ル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1,1-ジメチルプロピニルカル
 バマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨ
 ードエチルカルバマート、イソボルニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニ
 コチニルカルバマート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチル
 シクロブチルカルバマート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロ
 プロピルメチルカルバマート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマ
 ート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-フェニルエ
 チルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマ
 ート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバマ
 ート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、および2,4,6-トリメチルベンジ
 ルカルバマートを包含する。

10

20

【0064】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例として、 $-S(=O)_2R^{a^a}$)は、p-トルエンスルホンア
 ミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンア
 ミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキ
 シベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンア
 ミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホ
 ンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペ
 ンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、 β -トリメチ
 ルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメ
 トキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBS)、ベンジルスルホンアミド、トリ
 フルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを包含する。

30

【0065】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニル
 アミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラ
 ニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-
 フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジ
 メチルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体(STABASE)
 、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサ-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1
 ,3,5-トリアザシクロヘキサ-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミ
 ン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセ
 トキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミ
 ン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、
 N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェ
 ニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジ
 クロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリ
 ルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-
 p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチ
 ル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリ
 デンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリ

40

50

チリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)を包含する。

10

【0066】

ある態様において、素保護基は、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTsである。

【0067】

ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、または酸素保護基である。ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、または酸素保護基であり、ここで R^{aa} は、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または酸素原子へ付着されているとき酸素保護基である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは酸素保護基である。

20

【0068】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基(また本明細書中「ヒドロキシル保護基」とも言及される)である。酸素保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を包含し、ここで X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John Wiley & Son, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されるものを包含する。

30

【0069】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(p-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサネ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メ

40

50

チル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p,p'*-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4"-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4"-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4"-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',4"-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS,S-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチル*t*-ヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、ホルマート、ギ酸ベンゾイル、アセタート、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、*p*-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリアート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバロアート、アダマントアート(adamantoate)、クロトナート、4-メトキシクロトン酸、ベンゾアート、*p*-フェニル安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸(メシタート)、炭酸メチル、炭酸9-フルオレニルメチル(Fmoc)、炭酸エチル、炭酸2,2,2-トリクロロエチル(Troc)、炭酸2-(トリメチルシリル)エチル(TMSEC)、炭酸2-(フェニルスルホニル)エチル(Psec)、炭酸2-(トリフェニルホスホニオ)エチル(Peoc)、炭酸イソブチル、炭酸ビニル、炭酸アリル、炭酸*t*-ブチル(BOCまたはBoc)、炭酸*p*-ニトロフェニル、炭酸ベンジル、炭酸*p*-メトキシベンジル、炭酸3,4-ジメトキシベンジル、炭酸*o*-ニトロベンジル、炭酸*p*-ニトロベンジル、S-ベンジルチオカーボナート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボナート、メチルジチオカーボナート、2-ヨード安息香酸、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、*o*-(ジプロモメチル)安息香酸、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)酪酸、2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノコハク酸、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、*o*-(メトキシアシル)安息香酸、 α -ナフトアート、硝酸、アルキルN,N,N',N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバマート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を包含する。

【0070】

ある態様において、酸素保護基は、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである。

【0071】

ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~₆アルキル、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、または硫黄保護基である。ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換のC₁~₆アルキル、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、または硫黄保護基であり、ここでR^{aa}は、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かも

しくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または酸素原子へ付着されているとき酸素保護基である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換されている(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)かもしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは硫黄保護基である。

【0072】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(また「チオール保護基」とも称される)。硫黄保護基は、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ を包含し、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである。硫黄保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John Wiley & Son, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されるものを包含する。

10

【0073】

ある態様において、置換基の分子量は、250g/molより小さい、200g/molより小さい、150g/molより小さい、100g/molより小さい、または50g/molより小さい。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、および/またはケイ素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、および/または窒素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、および/または塩素の原子からなる。ある態様において、置換基は、0個、1個、2個、または3個の水素結合ドナーを含む。ある態様において、置換基は、0個、1個、2個、または3個の水素結合アクセプターを含む。

20

【0074】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するために、正に帯電した基と結び付いた、負に帯電した基である。アニオン性対イオンは、一価であってもよい(すなわち、1つの負の形式電荷を包含する)。アニオン性対イオンはまた、二価または三価などの多価であってもよい(すなわち、1つより多くの負の形式電荷を包含する)。例示の対イオンは、ハロゲン化物イオン(例として、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、スルホナートイオン(例として、メタンスルホナート、トリフルオロメタンスルホナート、p-トルエンスルホナート、ベンゼンスルホナート、10-カンファースルホナート、ナフタレン-2-スルホナート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホナート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホナート等)、カルボキシレートイオン(例として、アセタート、プロパノアート、ベンゾアート、グリセラート、ラクタート、タートラート、グリコラート、グルコナート等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 、およびカルボランアニオン(例として、 $CB_{11}H_{12}^-$ 、または $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)を包含する。例示の対イオンは、多価であってもよく、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、カルボキシレートアニオン(例として、タートラート、シトラート、フマラート、マレアート、マラート、マロナート、グルコナート、スクシナート、グルタラート、アジパート、ピメラート、スベラート、アゼラート、セバカート、サリチラート、フタラート、アスパルタート、グルタマート等)、およびカルボランを包含する。

30

40

【0075】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、妥当な医学的判断の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織との接触における使用に好適であって、過度の毒性、刺激(irritation)、アレルギー反応等がなく、合理的なベネフィット/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらは薬学的に許容し得る塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(参照により本明細書に組

50

み込まれる)に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸ならびに塩基に由来するものを包含する。薬学的に許容し得る無毒な酸付加塩の例は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など)で、または有機酸(酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸)で、または当該技術分野において知られている他の方法(イオン交換など)を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、しょうのう酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4^-$ 塩を包含する。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切な場合、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン(ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリースルホン酸など)を使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

10

20

30

40

【0076】

用語「溶媒和物」は大抵ソルボリシス反応によって溶媒と結び付いた化合物またはその塩の形態を指す。この物理的な結び付きは、水素結合を包含してもよい。従来の溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテル等を包含する。本明細書に記載の化合物は、例として結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されてもよい。好適な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物を包含し、さらに、化学量論的な溶媒和物および非化学量論的な溶媒和物の両方を包含する。ある実例において、溶媒和物は、例えば1以上の溶媒分子が、結晶固体の結晶格子中に組み込まれるときに、単離することが可能であろう。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を網羅する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート、およびメタノラートを包含する。

【0077】

用語「水和物」は、水と結び付いた化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子数が、水和物中の化合物分子数に対して一定の比率である。したがって、化合物の水和物は、例えば一般式 $R \cdot xH_2O$ (ここでRは、化合物であり、xは0より大きい数である)によって表されてもよい。所与の化合物は、1より多いタイプの水和物を形成してもよく、例として、一水和物(xは1である)、低級水和物(xは0より大きく1より小さい数であり、例としてヘミ水和物($R \cdot 0.5H_2O$))、および多水和物(xは1より大きい数であり、例として二水和物($R \cdot 2H_2O$)および六水和物($R \cdot 6H_2O$))を包含する。

【0078】

用語「互変異性体(tautomer)」または「互変異性体の(tautomeric)」は、水素原子の少なくとも1つの形式的な移動と、原子価の少なくとも1つの変化(例として、単結合~二重結合、三重結合~単結合、またはその逆)とからもたらされる、2以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の厳密な比は、温度、溶媒、およびpHを包含する数個の因子に依存する。互変異性体化(すなわち、互変異性体の対を提供する反応)は、酸または塩基によって触媒されてもよい。例示の互変異性体化は、ケト-エノール、アミド-イミド、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、およびエナミン-(異なる)エナミン互変異性化を包含する。

50

【0079】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順番、または空間中のそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることもまた理解されるであろう。空間中のそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

【0080】

相互に鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせ不可能な鏡像であるものは「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する(例えば、それが4個の異なる基へ結合している)とき、一对の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴付けられ得、CahnおよびPrelogのRおよびS順位則によって、または分子の偏光(polarized)面の回転のやり方によって、記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、夫々(+)または(-)異性体として)指定される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は「ラセミ混合物」と呼称される。

10

【0081】

用語「多形」は、化合物(またはその塩、水和物、または溶媒和物)の結晶形態を指す。すべての多形は同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、および可溶性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の因子は、1つの結晶形態を優勢にさせ得る。化合物の種々の多形は、異なる条件下の結晶化によって調製され得る。

20

【0082】

用語「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、および加溶媒分解によってまたは生理条件下で本明細書に記載の化合物になる化合物を指し、これはin vivoで薬学的に活性である。かかる例は、コリンエステル誘導体等、N-アルキルモルホリンエステル等を包含する。本明細書に記載の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体の両方の形態で活性を有するが、酸感応性形態においてはしばしば、可溶性、組織適合性、または遅延放出の利点を哺乳生物に提供する(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照)。プロドラッグは、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物と置換または非置換のアミンとの反応によって調製されたアミド、または酸無水物、または混合無水物などの、当該技術分野の専門家に周知の酸誘導体を包含する。本明細書に記載の化合物上にぶら下がっている(pendant)酸性基に由来する、単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミド、および無水物は、特定のプロドラッグである。いくつかのケースにおいて、例えば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載の化合物の、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アリール、 $C_7 \sim C_{12}$ 置換アリール、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルエステルが、好ましいこともある。

30

【0083】

用語「小分子」は、天然に存在するものかまたは人工的に(例として、化学合成を介して)創出されたものかにかかわらず、相対的に低分子量を有する分子を指す。典型的には、小分子は有機化合物である(すなわち、これは炭素を含有する)。小分子は、複数の炭素-炭素結合、立体中心、および他の官能基(例として、アミン、ヒドロキシル、カルボニル、および複素環式の環等々)を含有していてもよい。ある態様において、小分子の分子量は、1,500g/mol以下である。ある態様において、小分子の分子量は、1,000g/mol以下、900g/mol以下、800g/mol以下、700g/mol以下、600g/mol以下、500g/mol以下、400g/mol以下、300g/mol以下、200g/mol以下、または100g/mol以下である。ある態様において、小分子の分子量は、少なくとも100g/mol、少なくとも200g/mol、少なくとも300g/mol、少なくとも400g/mol、少なくとも500g/mol、少なくとも600g/mol、少なくとも700g/mol、少なくとも800g/mol、または少なくとも900g/mol、または少なくとも1,000g/molである。上の範囲の組み合わせ(例として、少なくとも200g/molであり、かつ500g/mol以下である)もまた、

40

50

実行可能である。ある態様において、小分子は、薬物(例として、連邦規則集(C.F.R.)に規定される(provided in)とおりの米国食品医薬品局によって承認された分子)などの治療的に活性な剤である。小分子はまた、1以上の金属原子および/または金属イオンと複合体化されていてもよい。この実例において、小分子はまた、「有機金属小分子」とも称される。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて生物学的効果を産生する点で生物学的に活性がある。小分子は、放射性核種および造影剤を包含する。ある態様において、小分子は、薬物である。好ましくは、そうとは限らないが(though not necessarily)、薬物は、適切な政府機関(governmental agency)または規制機関(regulatory body)によってヒトまたは動物における使用に安全かつ有効であると既に見なされたものである。例えば、ヒト使用に承認された薬物は、21 C.F.R. § § 330.5、331~361、および440~460(参照により本明細書に組み込まれる)の下FDAによって列挙されている；獣医が使用するための(for veterinary use)薬物は、21 C.F.R. § § 500~589(参照により本明細書に組み込まれる)の下FDAによって列挙されている。列挙されたすべての薬物は、本発明に従う使用に許容し得るものと考えられる。

10

【0084】

「タンパク質」、「ペプチド」、または「ポリペプチド」は、ペプチド結合によって一緒に連結されたアミノ酸残基のポリマーを含む。前記用語は、いずれのサイズ、構造、または機能の、タンパク質、ポリペプチド、およびペプチドをも指す。タンパク質は、個々のタンパク質を指したり、または収集したタンパク質を指したりすることもある。発明に関する(Inventive)タンパク質は、好ましくは、天然アミノ酸のみを含有するが、非天然アミノ酸(すなわち、自然界には存在しないが、ポリペプチド鎖中へ組み込まれ得る化合物)および/または当該技術分野において知られているとおりのアミノ酸類似体も代替的に採用されてもよい。タンパク質中のアミノ酸の1以上が保護されていてもよい。また、タンパク質中のアミノ酸の1以上が、例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、ホスファート基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、抱合もしくは官能基化のためのリンカーなどの化学的実体の付加、または他の修飾によって、修飾されていてもよい。タンパク質はまた、単一の分子であっても、または多分子複合体であってもよい。タンパク質は、天然に存在するタンパク質またはペプチドのフラグメントであってもよい。タンパク質は、天然に存在するものであっても、組み換えのものであっても、合成のものであってもよく、またはこれらいずれの組み合わせであってもよい。ある態様において、タンパク質は、2と10との間、10と30との間、30と100との間、100と300との間、または300と1,000との間(両端含む)のアミノ酸を含む。ある態様において、タンパク質中のアミノ酸は、天然アミノ酸である。ある態様において、タンパク質中のアミノ酸は、非天然アミノ酸である。ある態様において、タンパク質中のアミノ酸は、天然アミノ酸と非天然アミノ酸との組み合わせである。

20

30

【0085】

用語「投与する(施す)(administer)」、「投与すること」、または「投与」は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を対象中または対象上に、移植すること、吸収させること、摂取させること、注射すること、吸入させること、またはそうでなければ(otherwise)導入することを指す。

40

【0086】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、ウイルス感染症もしくはがんを回復に向かわせ(reversing)、和らげ(alleviating)、その発病(onset)を遅延させるか、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、ウイルス感染症もしくはがんの1以上の兆候または症状が現れたかまたは観察された後に、施され(administered)てもよい。他の態様において、処置は、ウイルス感染症もしくはがんの兆候または症状がないときに施されてもよい。例えば、処置は、症状の発現(onset)に先立ち(例として、症状の経歴の観点および/または病原体への曝露の観点から)感染しやすい対象へ施してもよい。処置はまた、症状が消散した(resolved)後にも、例えば、再発を遅延または防止するために継続してもよい。

50

【0087】

用語「がん」は、制御不能に増殖し、かつ正常な生体組織に浸潤し破壊する能力を有する、正常でない細胞の発生によって特徴付けられる疾患の類を指す。例として、Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990を参照。例示のがんは、聴神経腫；腺癌；副腎のがん；肛門がん；血管肉腫(例として、リンパ管肉腫、リンパ管内皮性肉腫、血管肉腫)；虫垂がん；良性単一クローン性免疫グロブリン血症；胆管がん(例として、胆管癌)；膀胱がん；乳房がん(breast cancer)(例として、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌)；脳がん(例として、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫(例として、星状細胞腫、乏突起神経膠腫)、髄芽腫)；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん(例として、子宮頸部腺癌)；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；大腸がん(colorectal cancer)(例として、結腸(colon)がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌)；結合組織のがん；上皮癌；上衣腫；内皮性肉腫(例として、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫)；子宮内膜がん(例として、子宮がん、子宮肉腫)；食道がん(例として、食道の腺癌、バレット腺癌)；ユーイング肉腫；眼のがん(例として、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫)；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん(例として、胃腺癌)；消化管間質腫瘍(GIST)；胚細胞がん；頭頸部がん(例として、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん(例として、口腔扁平上皮癌)、咽喉がん(例として、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん))；造血に関する(hematopoietic)がん(例として、急性リンパ球性白血病(ALL)(例として、B細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髄球性白血病(AML)(例として、B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄球性白血病(CML)(例として、B細胞CML、T細胞CML)、および慢性リンパ球性白血病(CLL)(例として、B細胞CLL、T細胞CLL)などの白血病)；ホジキンリンパ腫(HL)(例として、B細胞HL、T細胞HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)(例として、びまん性大細胞型リンパ腫(DLCL)(例として、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例として、粘膜内リンパ組織(MALT)リンパ腫、筋性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯B細胞リンパ腫)、縦隔原発B細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわち、ワルデンストレームのマクログロブリン血症)、有毛細胞白血病(HCL)、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、および原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫などの、B細胞NHL；および、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(例として、皮膚T細胞性リンパ腫(CTCL)(例として、菌状息肉種、セザリー症候群)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞リンパ腫などのT細胞NHL)などのリンパ腫；上に記載のとおり

の1以上の白血病/リンパ腫の混合型(mixture)；ならびに、多発性骨髄腫(MM)、重鎖病(例として、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病)；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫球性アミロイドーシス；腎臓がん(例として、腎芽細胞腫、別名(a.k.a.)ウィルムス腫瘍、腎細胞癌)；肝臓がん(例として、肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌)；肺がん(例として、気管支癌、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺の腺癌)；平滑筋肉腫(LMS)；肥満細胞症(例として、全身性肥満細胞症)；筋肉のがん；骨髄異形成症候群(MDS)；中皮腫；骨髄増殖性疾患(MPD)(例として、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、特発性骨髄様化生(AMM)、別名骨髄線維症(MF)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増多症候群(HES))；神経芽細胞腫；神経線維腫(例として、神経線維腫症(NF)1または2型、神経鞘腫症)；神経内分泌癌(例として、胃腸膵管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍)；骨肉腫(例として、骨のがん)；卵巣がん(例として、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌)；乳頭腺癌；膵臓がん(例として、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、膵島細胞腫瘍)；陰茎がん(例として、陰茎と陰囊のパジェット病)；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍(PNT)；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺がん(例として、前立腺腺癌)；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺のがん；皮膚がん(例として、扁平上皮癌(SCC)、角化棘細胞腫(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC))；小腸がん(例として、虫垂がん)；軟部組織肉腫(例として

、悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫)；皮脂腺癌；小腸がん；汗腺癌；滑膜腫；精巣がん(例として、精上皮腫、精巣胚性癌腫)；甲状腺がん(例として、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髄様がん)；尿道がん；膣のがん；ならびに、外陰がん(例として、外陰部パジェット病)を包含する。

【図面の簡単な説明】

【0088】

図面の簡単な記載

以下の図面は本明細書の一部を形成するものであって、本明細書に提示される特定の態様の詳細な記載と組み合わせてこれらの図面の1以上を参照することによってより良好に理解され得るある本開示の側面をさらに実証するために包含される。

10

【0089】

【図1】図1Aおよび1Bは、ヒトおよびマウスの細胞株におけるMHCクラスII発現を示す。図1Aは、I-1で処置されたヒト細胞株におけるHLA-DRタンパク質の増加倍率(fold increase)を示す。図1Bは、I-1またはDMSOで処置されたマウス細胞株におけるMHCクラスII IA/IEタンパク質の増加倍率を示す。

【0090】

【図2】図2Aおよび2Bは、P388D1細胞におけるMHCクラスII(IA-IE)のin vitro誘導の用量応答性を示す。「uM」は「μM」を表す(denotes)。図2Aは、様々な濃度のI-1でのMHCクラスII陽性細胞のパーセンテージを示す。図2Bは、様々な濃度のI-1でのMHCクラスII幾何MF I(平均の蛍光強度)を示す。

20

【0091】

【図3】図3Aおよび3Bは、RENCA細胞におけるMHCクラスII(I-A/I-E)のin vitro誘導の用量応答性を示す。図3Aは、DMSOまたは様々な濃度のI-1の存在下でのMHCクラスII陽性細胞のパーセンテージを示す。図3Bは、DMSOまたは様々な濃度のI-1の存在下でのMHCクラスIIについての幾何平均MFI(平均の蛍光強度)を示す。

【0092】

【図4】図4Aおよび4Bは、I-1についての細胞毒性データを示す。図4Aは、DMSOまたは様々な濃度のI-1の存在下での生存P388D1細胞のパーセントを示す。図4Bは、DMSOまたは様々な濃度のI-1の存在下での生存RENCA細胞のパーセントを示す。

30

【0093】

【図5A】図5Aおよび5Bは、I-1が、単独およびチェックポイントインヒビターとの組み合わせの両方で、P388D1腫瘍をもつマウスにおけるin vivoでの薬理的活性(PD)および腫瘍成長阻害を実証することを示す。図5Aは、腫瘍誘導から24時間後に開始された処置による、数日にわたるビヒクル(Veh)、I-1、抗PD-1抗体(抗PD-1、αPD-1、またはαPD1)、およびI-1+抗PD-1抗体の腫瘍体積(mm³)に対する効果を示す。

【図5B】図5Bは、ビヒクル、I-1、抗PD-1抗体、またはI-1+抗PD-1抗体で(第11日、d11に)処置されたMHCクラスII発現に対する細胞陽性のパーセントを示し、またビヒクル、I-1、抗PD-1抗体、またはI-1+抗PD-1抗体で(第11日、d11に)処置された腫瘍中の[CD45+]CD 3+ 細胞のパーセントをも示す。

40

【0094】

【図6】図6は、I-1が、単独およびチェックポイントインヒビターとの組み合わせの両方で、RENCA腫瘍をもつマウスにおけるin vivoでの効き目を実証することを示す。処置は腫瘍誘導から24時間後に開始された。

【0095】

【図7】図7A~7Dは、第21日までの(through)RENCA腫瘍をもつマウスにおけるin vivoでの個々の応答を示す。図7Aは、ビヒクルに応答した腫瘍体積(mm³)を経時的(日数)に示す。図7Bは、12時間間隔にて毎日2度50mg/kg(50mpk BID)にて送達されるI-1に応答した腫瘍体積(mm³)を経時的(日数)に示す。図7Cは、毎週2度10mg/kg(10mpk BIW)にて送達される抗PD-1抗体に応答した腫瘍体積(mm³)を経時的(日数)に示す。図7Dは、I-1+抗PD-1抗体の組

50

み合わせに応答した腫瘍体積(mm^3)を経時的(日数)に示す。

【0096】

【図8】図8Aおよび8Bは、I-1が、RENCA腫瘍をもつマウスにおいてMHCクラスIIをin vivoで誘導すること、および腫瘍が、増大したCD3+ 浸潤物を有することを示す。図8Aは、ビヒクルまたはI-1で処置されたマウスからの腫瘍中のMHC II(IA/IE)に陽性の細胞のパーセントを示す。図8Bは、ビヒクルまたはI-1で処置されたマウスからの腫瘍中の[CD45+]CD3に陽性の細胞のパーセントを示す。

【0097】

【図9】図9は、腫瘍誘導から24時間後にて開始された処置による、数日にわたるビヒクル、I-1、抗PD-1抗体、またはI-1+抗PD-1抗体の処置のCT26腫瘍体積(mm^3)に対する効果を示す。

10

【0098】

【図10】図10は、抗PD-1抗体と組み合わせた10mg/kg I-1(12時間間隔にて毎日2度、BID)に対するRENCA腫瘍応答を示す。

【図11】図11は、抗PD-1抗体と組み合わせた3mg/kg I-1(12時間間隔にて毎日2度、BID)に対するRENCA腫瘍応答を示す。

【0099】

【図12】図12は、抗CTLA4抗体(抗CTLA4または α CTLA4)と組み合わせた50 mg/kg I-1(12時間間隔にて毎日2度、BID)に対するRENCA腫瘍応答を示す。

【図13】図13は、 K_i を上回りかつNOAEL(弊害のないレベル)を下回るI-1の血漿曝露を示す。

20

【0100】

【図14】図14は、様々な濃度のI-1、II-234、およびRGFP966の存在下でのP388D1細胞におけるMHCクラスIIについての幾何平均MFI(平均の蛍光強度)を示す。「uM」は「 μ M」を意味する。

【0101】

【図15】図15は、DMSOまたは様々な濃度のI-1、II-234、およびRGFP966の存在下でのP388D1細胞におけるMHCクラスIIについての幾何平均MFI(平均の蛍光強度)を示す。「uM」は「 μ M」を意味する。

【発明を実施するための形態】

30

【0102】

詳細な記載

本開示は、例としてがんの処置のための、組成物、キット、および方法に関する。

選択的HDAC3インヒビター

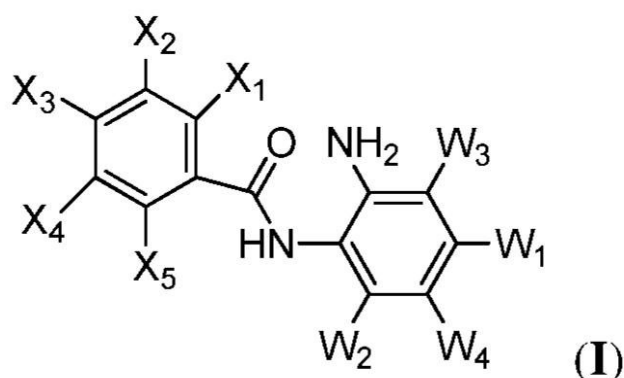
本明細書に記載の組成物、キット、および方法は、選択的HDAC3インヒビターを伴う。

【0103】

式(I)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式(I)：

【化5】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 は、各々独立して、水素、フッ素、塩素、臭素、 CF_3 、 CH_3 、および重水素から選択されるが、ただし W_1 、 W_2 、 W_3 、または W_4 のうち少なくとも1個は、水素ではない；

X_1 および X_5 は、各々独立して、水素、ハロゲン、および $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される；

20

X_2 、 X_3 、および X_4 は、各々独立して、水素、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^a で置換されており、ならびに X_2 、 X_3 、および X_4 のうち1個または2個は、水素である；

R^a は、ハロゲン、 OR^{25} 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、および $NR^{28}R^{29}$ から選択される；

30

あるいは、 X_2 および X_3 または X_4 および X_3 は、それらが付着されている原子と一緒に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される環を形成し、ここで該環は、非置換であるかまたは1個以上の R^v で置換されている；

R^v は、ハロゲン、 OR^{25} 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 $NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $NR^{28}R^{29}$ 、 $S(O)_qR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、および $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ から選択される；

R^1 および R^{26} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される；

R^2 は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^b で置換されている；

40

R^{27} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^b で置換されている；

R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 C_3

50

～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^{b1}で置換されている；

R^{b1}は、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R³およびR⁴は、各々独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^gで置換されている；

R²⁸およびR²⁹は、各々独立して、水素、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^gで置換されている；

R^gは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^hで置換されている；

R^hは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R⁵およびR²⁵は、各々独立して、水素、C₁～C₈アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^cで置換されている；

R^cは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^dで置換されている；

R^dは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R⁶は、水素、OR²⁵、C₁～C₈アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、C₂～C₈アルケニル、C₃～C₈アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^eで置換されている；

R^eは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^fで置換されている；

R^fは、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、CF₃、CHF₂、CH₂F、OH、OCH₃、SOCH₃、S(O)₂CH₃、NH₂、NHCH₃、およびN(CH₃)₂から選択される；

R⁷は、C₁～C₈アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、芳香環、3

～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^i で置換されている；

R^i は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{10} は、各々独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^j で置換されている；

R^j は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{11} は、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^k で置換されている；

R^k は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{k1} で置換されている；

R^{k1} は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{12} および R^{13} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^l で置換されている；

R^l は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^m で置換されている；

R^m は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{14} は、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、および芳香環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、および芳香環は、非置換であるかまたは1個以上の R^n で置換されている；

R^n は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{n1} で置換されている；

R^{n1} は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{15} および R^{16} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該ア

10

20

30

40

50

ルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^0 で置換されている；

R^0 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^p で置換されている；

R^p は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{17} および R^{19} は、各々独立して、水素および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択される；

R^{18} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和の複素環式の環から選択される；ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ芳香環、複素環式の環、および芳香環は、非置換であるかまたは1個以上の R^q で置換されている；

R^q は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^{q1} で置換されている；

R^{q1} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

R^{20} および R^{21} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^r で置換されている；

R^r は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 $CHCF_2$ 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^s で置換されている；

R^s は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；ならびに

pおよびqは、各々独立して、0、1、および2から選択される。

【0104】

ある態様において；

W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 は、各々独立して、水素およびフッ素から選択されるが、ただし少なくとも W_1 は、水素ではない；

X_3 は、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^a で置換されている；

X_2 および X_4 は、各々独立して、水素またはハロゲンであるが、ただし X_2 および X_4 のうち1個または2個が、水素である；

R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、および3～8員の飽和または部分

10

20

30

40

50

的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^{b1} で置換されている；

R^{28} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；

R^{29} は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^g で置換されている；ならびに

R^g は、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環が、非置換であるかまたは1個以上の R^h で置換されている。

【0105】

ある態様において、 W_1 は、Fである。ある態様において、 W_2 、 W_3 、および W_4 の各々は、独立して、HまたはFである。ある態様において、 W_2 、 W_3 、および W_4 の各々は、Hである。

【0106】

ある態様において、 X_1 は、H、ハロゲン、および $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_1 は、Hまたはハロゲンである。ある態様において、 X_1 は、Hである。ある態様において、 X_1 は、ハロゲン(例として、F)である。

【0107】

ある態様において、 X_2 は、H、ハロゲン、および $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_2 は、Hまたはハロゲンである。ある態様において、 X_2 は、Hである。ある態様において、 X_2 は、ハロゲン(例として、F)である。

【0108】

ある態様において、 X_4 は、H、ハロゲン、および $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_4 は、Hまたはハロゲンである。ある態様において、 X_4 は、Hである。ある態様において、 X_4 は、ハロゲン(例として、F)である。

【0109】

ある態様において、 X_5 は、H、ハロゲン、および $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_5 は、Hまたはハロゲンである。ある態様において、 X_5 は、Hである。ある態様において、 X_5 は、ハロゲン(例として、F)である。

【0110】

ある態様において、 X_3 は、Hではない。ある態様において、 X_3 は、ハロゲンである。ある態様において、 X_3 は、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、または $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ である。ある態様において、 X_3 は、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、または $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ である。ある態様において、 X_3 は、 $NR^1C(O)R^2$ である。ある態様において、 X_3 は、 $NHC(O)R^2$ である。ある態様において、 X_3 は、 $NHC(O)CH_3$ である。ある態様において、 X_3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニルであり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびシクロアルケニルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_3 は、芳香環または3

10

20

30

40

50

～8員のヘテロ芳香環であり、ここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。ある態様において、 X_3 は、3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環であり、ここで該複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。

【0111】

ある態様において、 W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 は、各々独立して、水素およびフッ素から選択されるが、ただし W_1 、 W_2 、 W_3 、および W_4 のうち少なくとも1個は、水素ではない；

X_1 および X_5 は、各々独立して、水素、ハロゲン、および $C_1\sim C_3$ アルキルから選択される；

X_3 は、ハロゲンおよび $NR^1C(O)R^2$ から選択される；

X_2 および X_4 は、各々独立して、水素またはハロゲンであるが、ただし X_2 および X_4 のうち1個または2個は、水素である；

R^1 は、水素および $C_1\sim C_8$ アルキルから選択される；

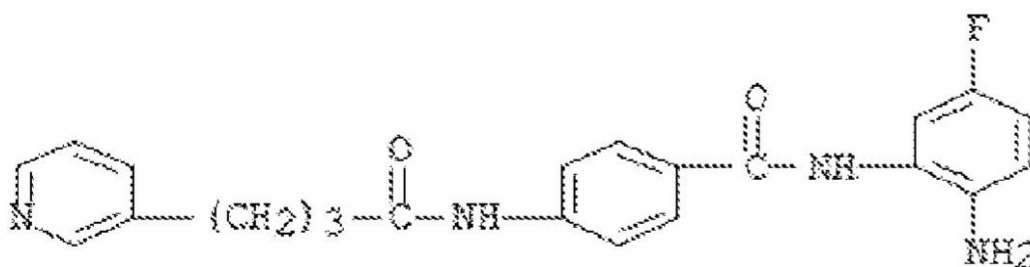
R^2 は、水素、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_3\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^b で置換されている；

R^b は、ハロゲン、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^{25} 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和または部分的に飽和の複素環式の環から選択され、ここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^{b1} で置換されている；ならびに

R^{b1} は、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OH 、 OCH_3 、 $SOCH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、および $N(CH_3)_2$ から選択される；

ただし、該化合物は、式：

【化6】

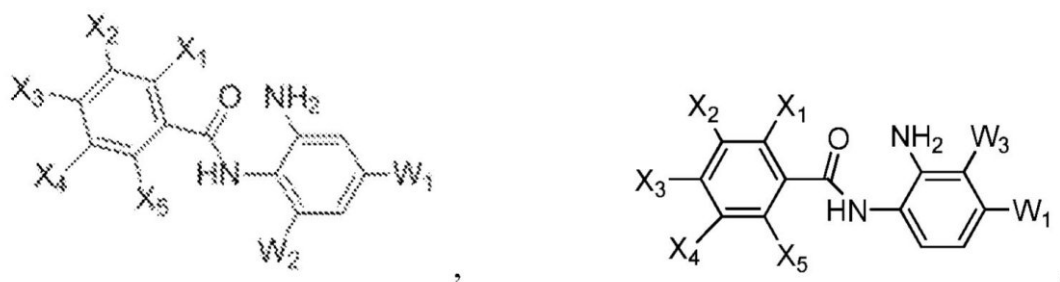


で表されない。

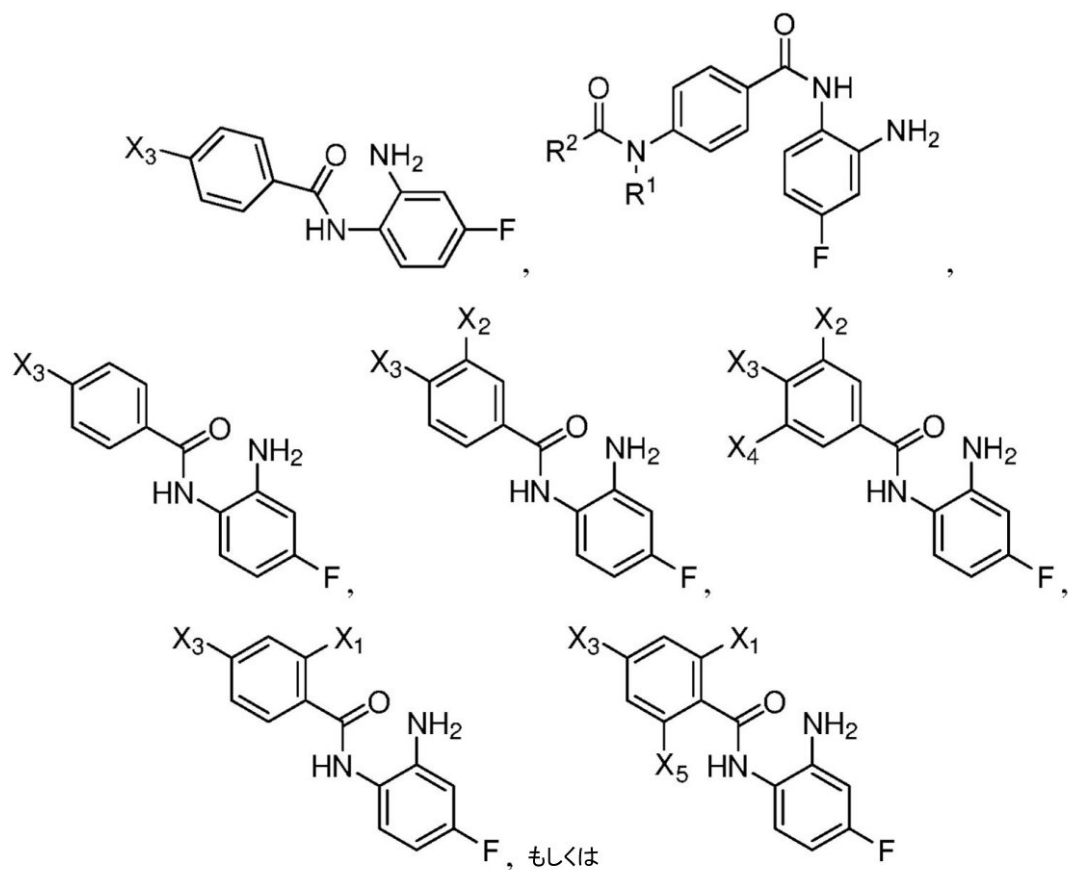
【0112】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 7】



10



20

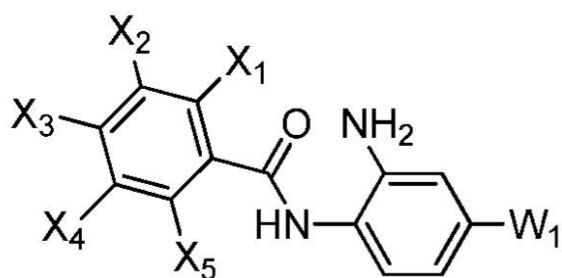
30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【 0 1 1 3 】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式

【化 8】

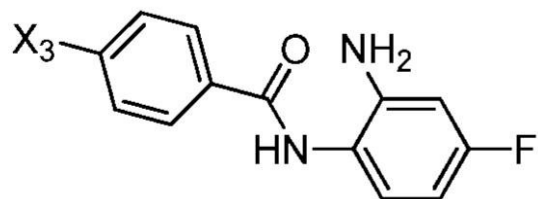


40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0114】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式【化9】

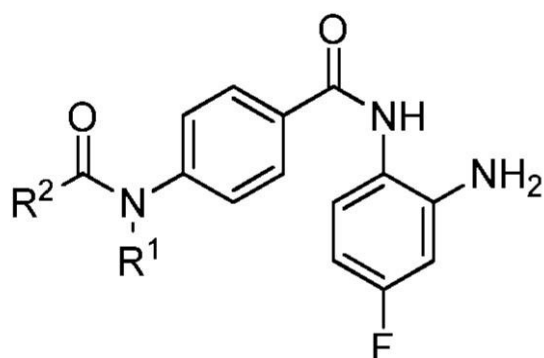


10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0115】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式【化10】

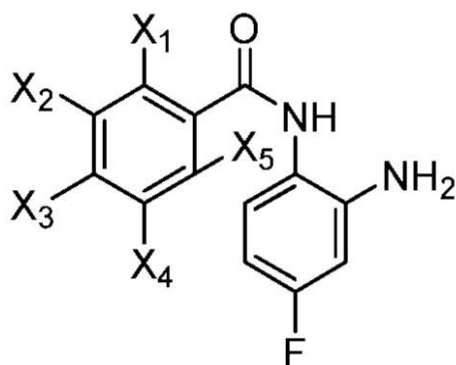


20

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0116】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式【化11】



40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

50

X_3 は、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の複素環式の環であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている；

X_2 および X_4 の一方は、水素である；ならびに

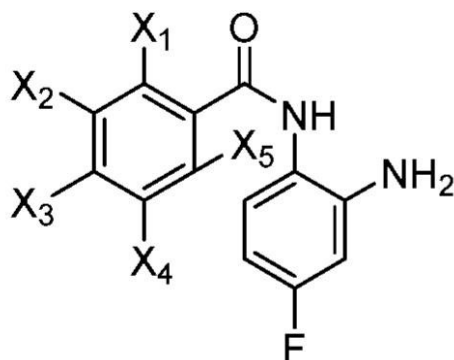
X_2 および X_4 のもう一方は、水素、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の複素環式の環であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。

10

【0117】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式

【化12】



20

30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

X_3 は、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、または $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ である；

X_2 および X_4 の一方は、水素である；ならびに

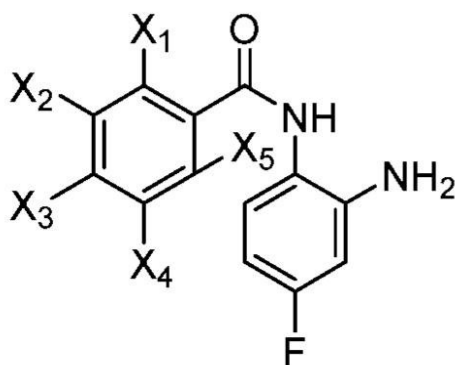
X_2 および X_4 のもう一方は、水素、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の複素環式の環であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。

40

【0118】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式

【化 1 3】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

X_3 は、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、 $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、芳香環、3～8員のヘテロ芳香環、および3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の複素環式の環であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香環、ヘテロ芳香環、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている；

20

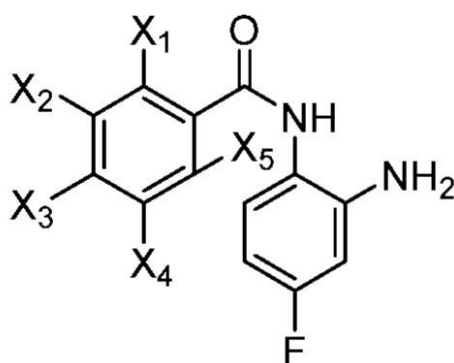
X_2 および X_4 の一方は、水素である；ならびに

X_2 および X_4 のもう一方は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_8$ アルキル (例として、 $C_1 \sim C_3$ アルキル) であり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。

【0 1 1 9】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式

【化 1 4】



30

40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

X_3 は、ハロゲン、 OR^5 、 $C(O)R^6$ 、 $OS(O)_pR^7$ 、 NR^3R^4 、 $NR^1C(O)R^2$ 、 $NR^1S(O)_pR^7$ 、 $S(O)_qR^{10}$ 、 $C(O)OR^{11}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{14}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{17}C(O)OR^{18}$ 、または $NR^{19}C(O)NR^{20}R^{21}$ である；

X_2 および X_4 の一方は、水素である；ならびに

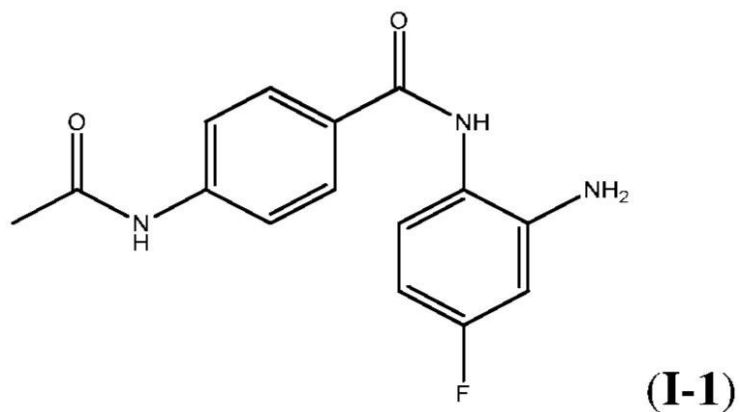
X_2 および X_4 のもう一方は、水素、ハロゲン、または $C_1 \sim C_8$ アルキル (例として、 $C_1 \sim C_3$ アルキル) であり、ここで該アルキルは、非置換であるか、または1個以上の R^a で置換されている。

50

【0120】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化15】



10

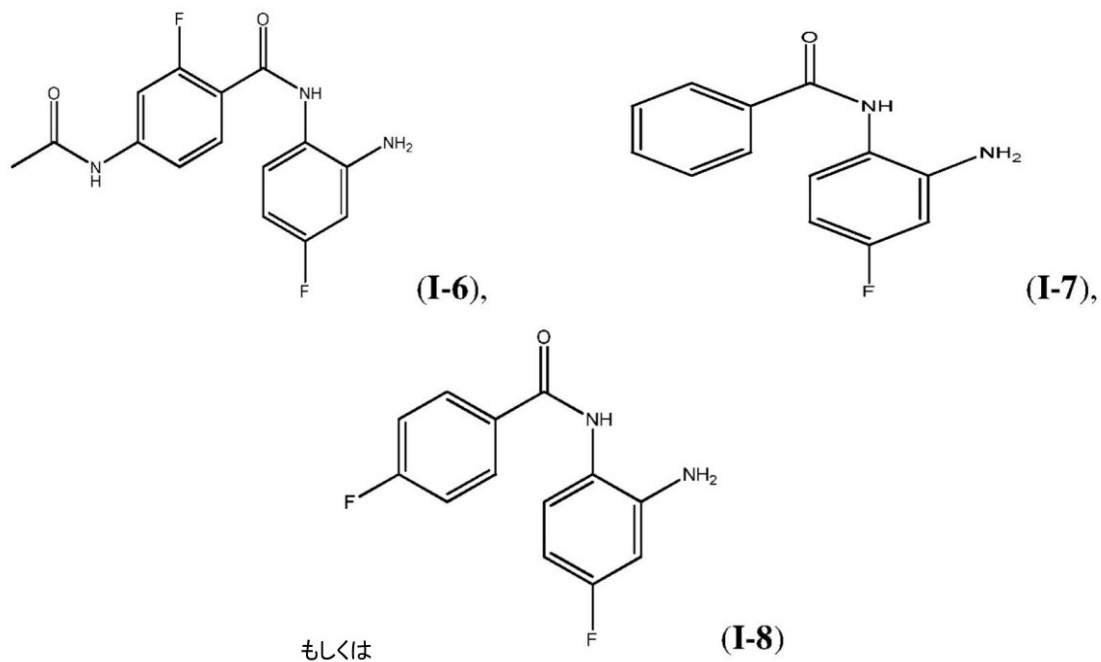
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0121】

20

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化16】



30

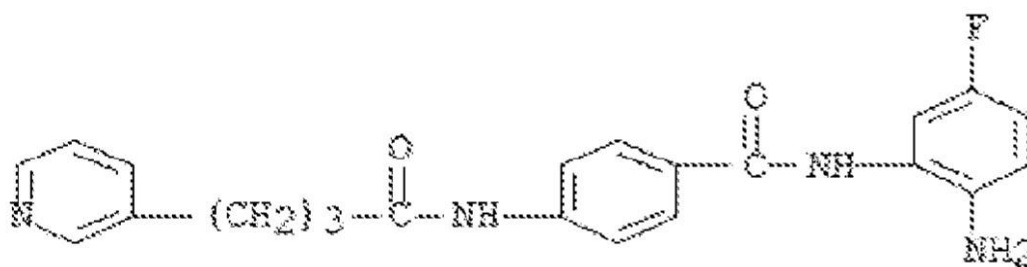
40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0122】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 1 7】



10

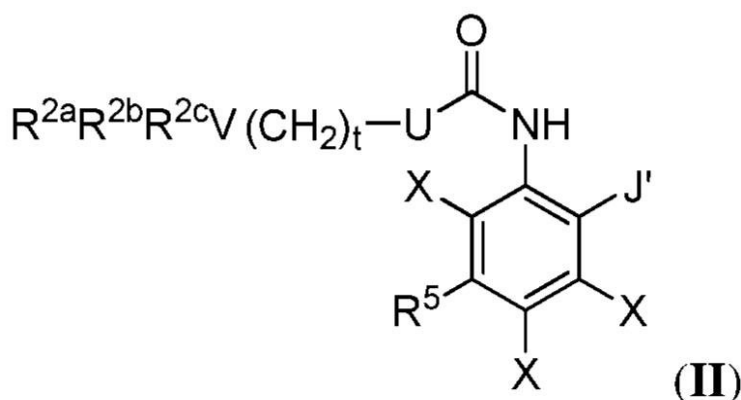
では表されず、またその薬学的に許容し得る塩でも、水和物でも、溶媒和物でもない。

【0 1 2 3】

式(II)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式(II)：

【化 1 8】



20

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロ
ドラッグであり、式中：

30

Uは、単結合、 $\text{CR}^{2e}\text{R}^{2f}-\text{CR}^{2g}\text{R}^{2h}$ 、 NR^{2d} 、 $\text{NR}^{2d}-\text{NR}^{2d'}$ 、およびOから選択される；

J'は、 NH_2 、OH、およびSHから選択される；

Vは、CおよびNから選択されるが、ただしVがNであるとき、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうち
1個は存在しない；

Xは、水素、重水素、メチル、 CF_3 、およびハロゲンから選択される；

R^{2a} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2b} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2d} は、 NH_2 、水素、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

40

$\text{R}^{2d'}$ は、 NH_2 、水素、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択される；

R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} は、各々独立して、水素、ハロゲン、および $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル
から選択される；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、=Oを形成する；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル環、
 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の
環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、存在しないか、または水素、ハロゲ
ン、OH、 NH_2 、および $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキルから選択され、さらにここで該シクロアルキル、シ
クロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換さ
れている；

50

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のうち2個と一緒にあって、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、もしくは R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1 \sim C_8$ アルキルから選択されるか、または R^{2d} は、水素、 NH_2 、もしくは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、さらにここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、存在しないが、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個が芳香環を形成するとき、残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在しており、 U は、 t が0であるとき、単結合ではなく、ここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、非置換であるか、または1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2e} および R^{2f} または R^{2g} および R^{2h} と一緒にあって、 $=O$ を形成する；

あるいは、2個の隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうち2個と一緒に、該隣接炭素原子間の結合と一緒にあって、炭素-炭素二重結合を形成する；

あるいは、2個の隣接炭素原子上の R^{2e} 、 R^{2f} 、 R^{2g} 、および R^{2h} のうち2個と一緒に、それらが付着されている介在原子と一緒にあって、3～8員の飽和のまたは部分的に飽和の環を形成する；

各 R^x は、独立して、 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環式の環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択される；

あるいは、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環式の環の同じ炭素原子へ付着されている2個の R^x と一緒にあって、 $=O$ を形成する；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、さらにここで該シクロアルキル、シクロアルケニル、および複素環式の環は、非置換であるか、または1個以上の R^z で置換されている；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、非置換であるか、または1個以上の R^z で置換されている；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ から選択される；

R^4 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

t は、0、1、および2から選択され、ならびに

z は、0、1、2、および3から選択される。

【0124】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

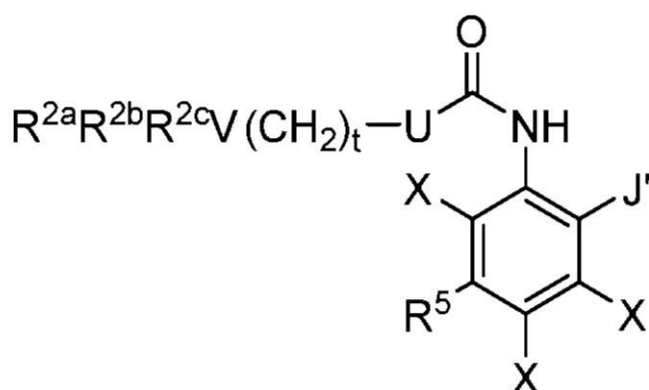
10

20

30

40

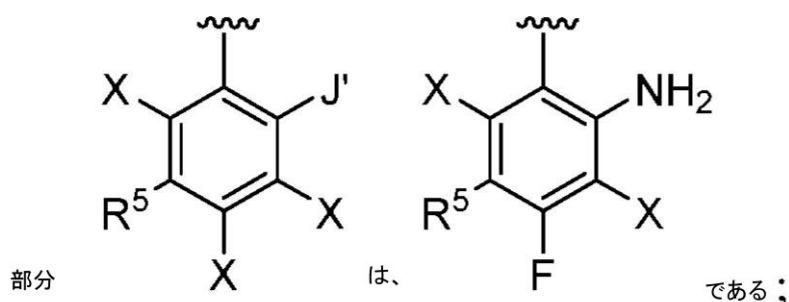
【化 1 9】



10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

【化 2 0】



20

Uは、単結合およびNR^{2d}から選択される；

Vは、CおよびNから選択されるが、ただしVがNであるとき、R^{2a}、R^{2b}、またはR^{2c}のうち1個は、存在しない；

30

各Xは、独立して、水素、重水素、メチル、CF₃、およびハロゲンから選択される；

R^{2a}は、水素、ハロゲン、OH、NH₂、およびC₁～C₈アルキルから選択される；

R^{2b}は、水素、ハロゲン、OH、NH₂、およびC₁～C₈アルキルから選択される；

R^{2c}は、水素、ハロゲン、OH、NH₂、およびC₁～C₈アルキルから選択される；

R^{2d}は、NH₂およびC₁～C₈アルキルから選択される；

ただし：

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}のうち2個と一緒にあって、C₃～C₈シクロアルキル環、C₄～C₈シクロアルケニル環、または1個、2個、3個、もしくは4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存するR^{2a}、R^{2b}、もしくはR^{2c}は存在しないか、または水素、ハロゲン、OH、NH₂、およびC₁～C₈アルキルから選択され、ここで：

40

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}のうち2個と一緒にすることによって形成された該シクロアルキル環は、2個以上のR^xで置換されており、ここで2個のR^xは一緒にあって、1個以上のR^zで置換されているかもしくは非置換のC₃～C₈シクロアルキル環、C₄～C₈シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環(さらにここで該シクロアルケニル環および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上のR^zで置換されている)を形成するか、あるいは、芳香環またはヘテロ芳香環(さらにここで該芳香環およびヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上のR^zで置換されている)を形成する；ならびに

50

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にすることによって形成された該シクロアルケニル環、ならびに R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にすることによって形成された複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2d} と R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち1個と一緒にあって、3～8員の飽和のまたは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は、水素、ハロゲン、OH、 NH_2 、および $C_1\sim C_8$ アルキルから選択されるか、あるいは残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、 $=O$ を形成する；ここで該複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

あるいは、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、かつ残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在しないが、ただし R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のうち2個が芳香環またはヘテロ芳香環を形成するとき、残存する R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} は存在せず、Uは、単結合ではなく、ここで：該芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；および該ヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^x で置換されている；

各 R^x は、独立して、 $(CH_2)_zNH_2$ 、 $(CH_2)_zNHR^3$ 、 $(CH_2)_zNR^3R^3$ 、 OR^3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 $(CH_2)_z$ -芳香環、 $(CH_2)_z$ -複素環式の環、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $(C_1\sim C_8$ アルキル) CF_3 、 $(C_1\sim C_8$ アルキル)OH、 $C(O)R^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_zC(O)NHR^3$ 、 $(CH_2)_zC(O)NR^3R^3$ 、 $(CH_2)_zNHC(O)R^4$ 、および $(CH_2)_zNR^4C(O)R^4$ から選択され、ここで芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、および複素環式の環は、3～8員である；

あるいは、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環式の環の同じ炭素原子へ付着されている2個の R^x と一緒にあって、 $=O$ を形成する；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成し、ここで該シクロアルキル環、シクロアルケニル環、および複素環式の環は、非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；

あるいは、2個の R^x と一緒にあって、芳香環またはヘテロ芳香環を形成し、ここで：該芳香環は、単環式、二環式、または三環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；および該ヘテロ芳香環は、単環式または二環式であり、かつ非置換であるかまたは1個以上の R^z で置換されている；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

R^3 は、 $C_1\sim C_8$ アルキルである；

R^4 は、 $C_1\sim C_8$ アルキルおよび CF_3 から選択される；

R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、OH、 OCH_3 、 CF_3 、 CH_3 、およびシクロプロピルから選択される；

tは、0であり、および

zは、0、1、2、および3から選択される。

【0125】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -は：

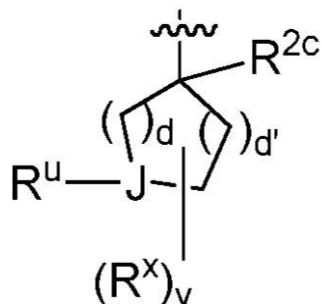
10

20

30

40

【化 2 1】



10

であり、式中：

Jは、N、O、C、およびSから選択される；

JがNまたはCであるとき、 R^u は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択される；かつ、JがOまたはSであるとき、 R^u は、存在しない；

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

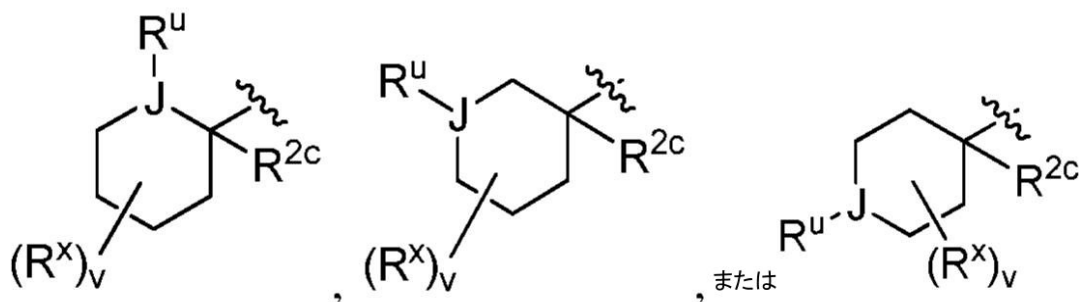
v は、0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される；ならびに

d および d' は、各々独立して、0、1、2、および3から選択されるが、ただし R^{2a} および R^{2b} が一緒になって形成された環は、3～8員環である。 20

【0 1 2 6】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -は：

【化 2 2】



30

であり、式中：

Jは、N、O、C、およびSから選択される；

JがNまたはCであるとき、 R^u は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択される；かつ、JがOまたはSであるとき、 R^u は、存在しない；

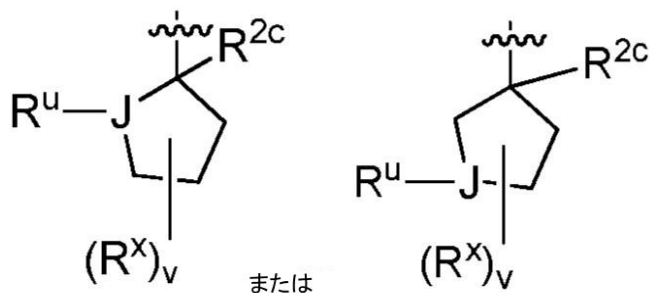
R^{3a} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである；ならびに

v は、0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。 40

【0 1 2 7】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V$ -は：

【化 2 3】



10

であり、式中：

Jは、N、O、C、およびSから選択される；

JがNまたはCであるとき、 R^u は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択される；かつ、JがOまたはSであるとき、 R^u は、存在しない；

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである；ならびに

vは、0、1、2、3、4、5、6、または7から選択される。

【0 1 2 8】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

20

【化 2 4】



30

であり、式中：

Jは、N、O、C、およびSから選択される；

JがNまたはCであるとき、 R^u は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、および $C(O)R^{3a}$ から選択される；かつ、JがOまたはSであるとき、 R^u は、存在しない；

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである；ならびに

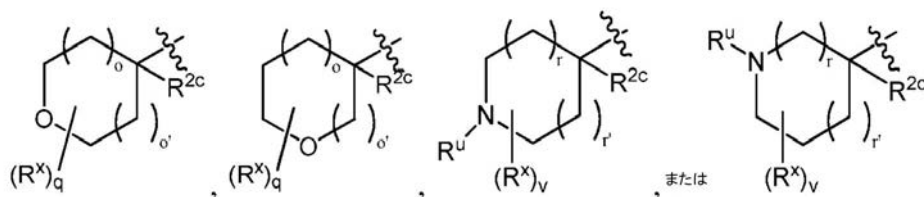
vは、0、1、2、3、4、または5から選択される。

【0 1 2 9】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化 2 5】

40



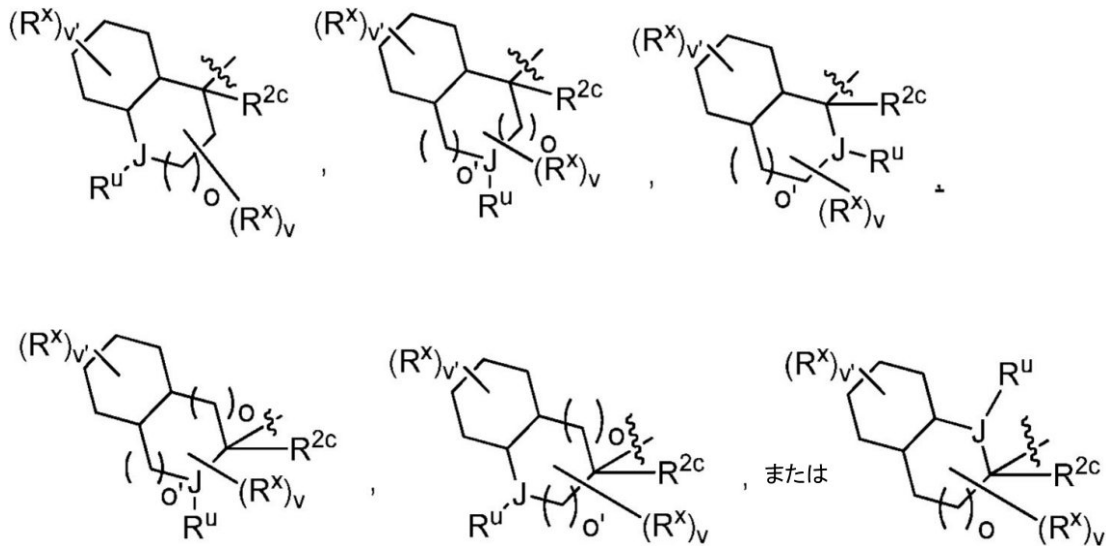
であり、式中：

oおよびo'は、各々独立して、0、1、および2から選択されるが、ただし R^{2a} および R^{2b}

50

40

【化 2 7】



10

であり、式中：

Jは、N、O、C、およびSから選択される；

20

JがNまたはCであるとき、R^uは、水素、C₁～C₈アルキル、(C₁～C₈アルキル)CF₃、(C₁～C₈アルキル)OH、C(O)R^{3a}から選択される；かつ、JがOまたはSであるとき、R^uは、存在しない；

R^{3a}は、C₁～C₈アルキルである；

vは、0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される；

v'は、0、1、2、3、および4から選択される；ならびに

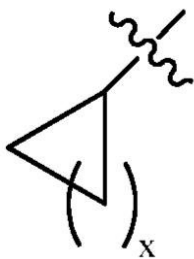
oおよびo'は、各々独立して、0、1、2、および3から選択されるが、ただしR^{2a}およびR^{2b}が一緒になることによって形成された環は、3～8員環である。

【0 1 3 2】

ある態様において、R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-は：

30

【化 2 8】



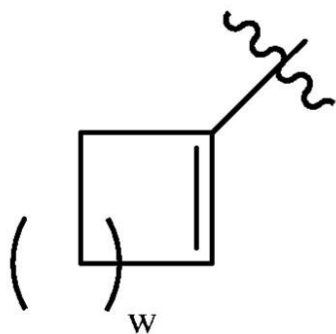
40

であり、式中xは、1、2、3、および4から選択される。

【0 1 3 3】

ある態様において、R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-は：

【化 2 9】



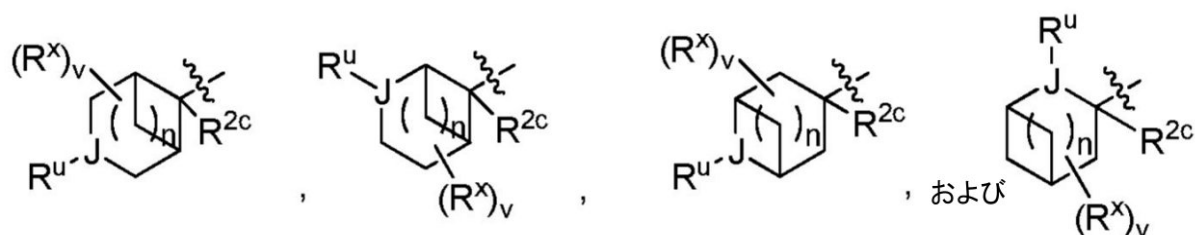
10

であり、式中 w は、1、2、および3から選択される。

【0 1 3 4】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化 3 0】



20

からなる群から選択され、式中：

J は、N、O、C、およびSから選択される；

J がNまたはCであるとき、 R^u は、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})OH$ 、 $C(O)R^{3a}$ から選択される；かつ、 J がOまたはSであるとき、 R^u は、存在しない；

30

R^{3a} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである；

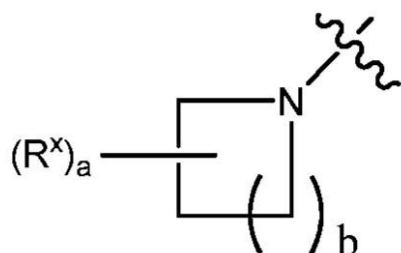
n は、0、1、2、または3である；ならびに

v は、0、1、2、3、4、5、6、7、および8から選択される。

【0 1 3 5】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は、

【化 3 1】



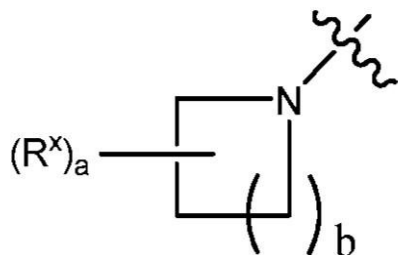
40

であり、式中： b は、0、1、2、および3から選択される；かつ、 a は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10から選択される。

【0 1 3 6】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は、

【化 3 2】



10

であり、式中：

2個の R^x が一緒になって、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル環、または3～8員の飽和のもしくは部分的に不飽和の複素環式の環を形成する；

a は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である；および

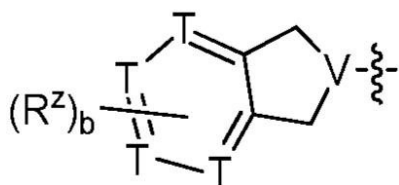
b は、0、1、2、または3である。

【0 1 3 7】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化 3 3】

20



であり、式中：

V は、 N または CH である；

30

各 T は、独立して、 CH 、 CR^z 、または N である；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、および $C(O)CH_3$ から選択される；

各 R^3 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ である；ならびに

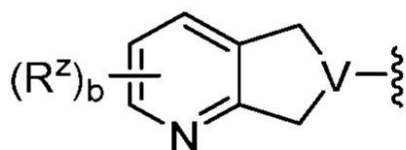
b は、0、1、2、3、または4である。

【0 1 3 8】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化 3 4】

40



であり、式中：

V は、 N または CH である；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OH 、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、または $C(O)CH_3$ である；

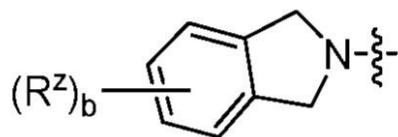
50

各 R^3 は、独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキルまたは $O(C_1\sim C_8$ アルキル)である；および
 b は、0、1、2、または3である。

【0139】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化35】



10

であり、式中：

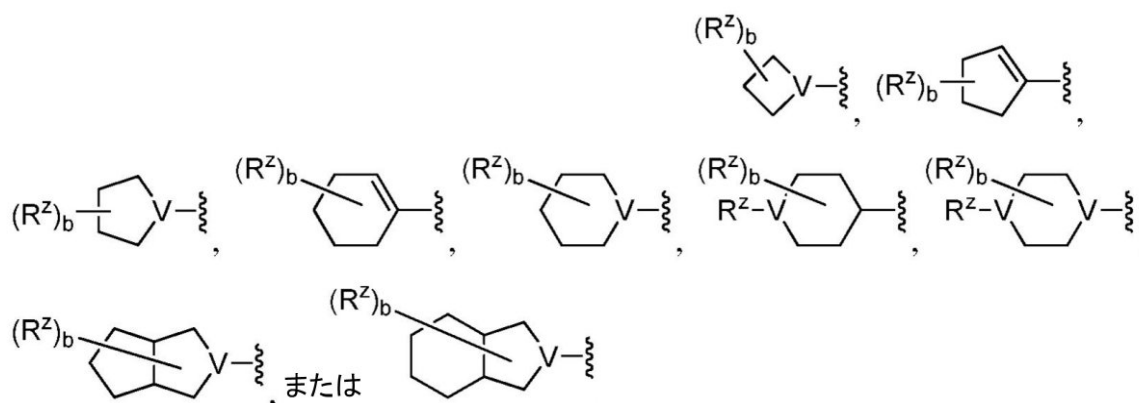
各 R^Z は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、または $C(O)CH_3$ である；

各 R^3 は、独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキルまたは $O(C_1\sim C_8$ アルキル)である；および
 b は、0、1、2、3、または4である。

【0140】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

【化36】



30

であり、式中：

各 V は、独立して、NまたはCHである；

各 R^Z は、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、OH、 OR^3 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 NH_2 、 NHR^3 、 NR^3R^3 、または $C(O)CH_3$ である；

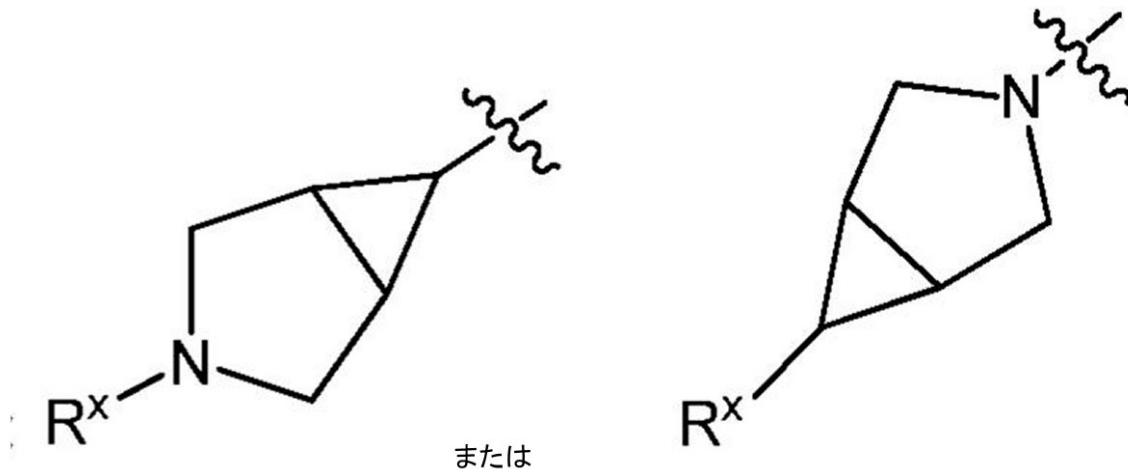
各 R^3 は、独立して、 $C_1\sim C_8$ アルキルまたは $O(C_1\sim C_8$ アルキル)である；および
 b は、原子価が許す限り、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0141】

ある態様において、 $R^{2a}R^{2b}R^{2c}V-$ は：

40

【化 3 7】



10

である。

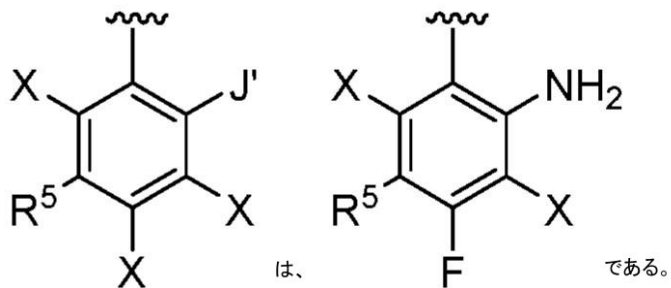
【0 1 4 2】

ある態様において、 R^5 は、水素である。

20

ある態様において、部分

【化 3 8】



30

ある態様において、各Xは、水素である。

ある態様において、Uは、単結合である。ある態様において、Uは、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ である。

【0 1 4 3】

ある態様において、tは、1である。ある態様において、tは、2である。

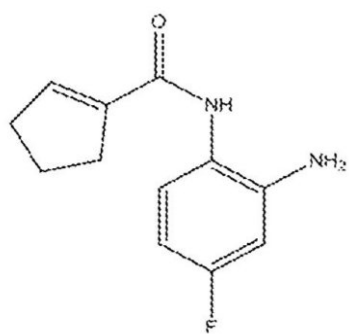
ある態様において、 R^5 は、Hである。ある態様において、 R^5 は、ハロゲン(例として、F)である。ある態様において、 R^5 は、非置換の $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^5 は、原子価が許す限り、1個以上のハロゲンで置換されている $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである。

40

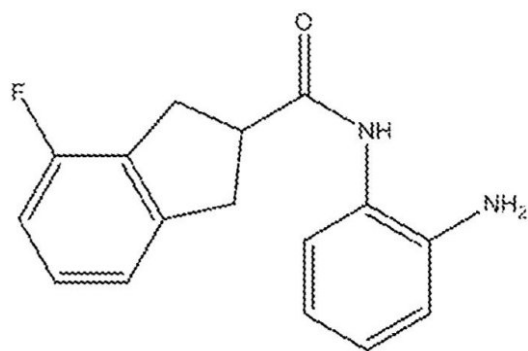
【0 1 4 4】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 3 9】

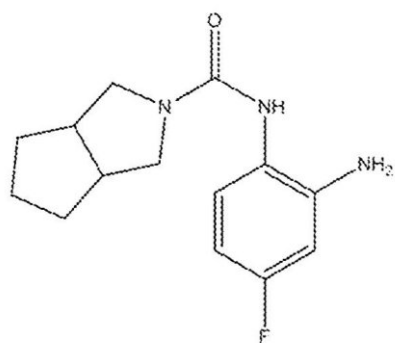


(II-207),

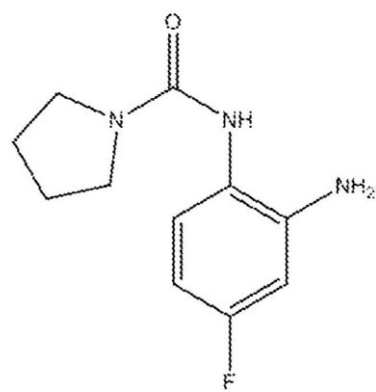


(II-219),

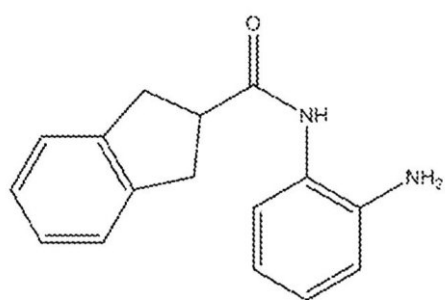
【化 4 0】



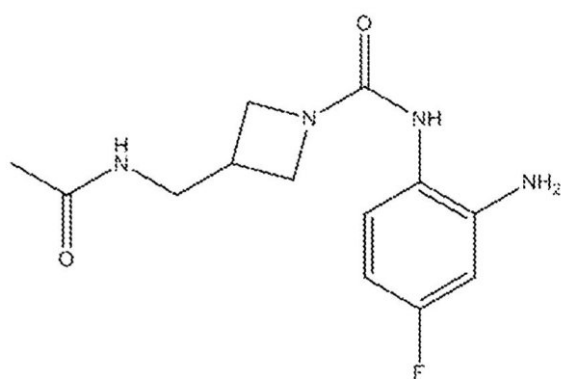
(II-220),



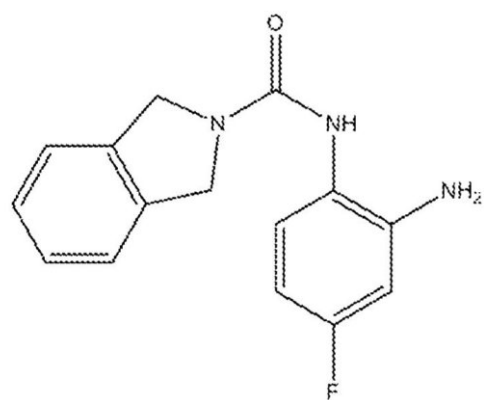
(II-222),



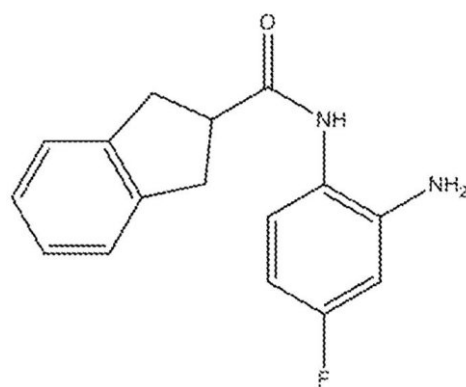
(II-223),



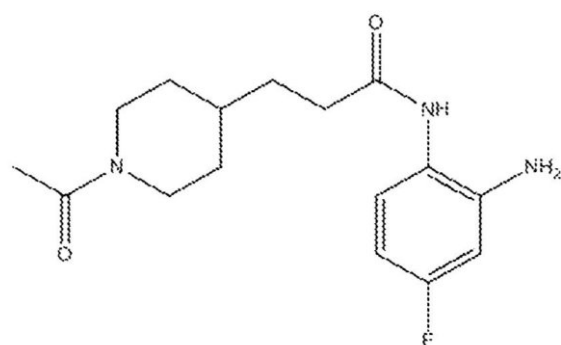
(II-228),



(II-234),



(II-237),



または

(II-243)

10

20

30

40

50

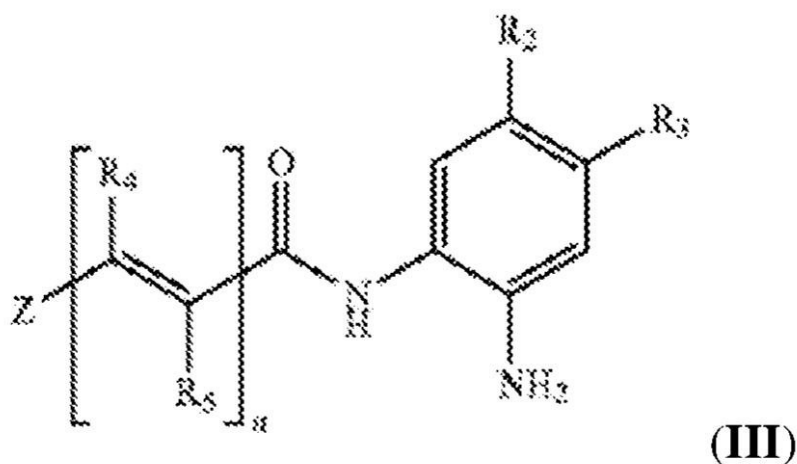
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0145】

式(III)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化41】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中

$n=0$ ；

Zは、 R_1 -V-Cy-U-Ar'/Het'である；

Ar'/Het'は：

【化42】

(i)フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、これらの各々は、任意に1~3個の R^p で置換されていてもよい；ただし、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上のUへの接続点と、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上のアミドカルボニルへの接続点とは、該フェニル、ピリジル、またはピリミジニル上、相互に1,2-関係にはならない；ここで R^p は、出現毎に、独立して、H、F、クロロ、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および $OCHF_2$ から選択される；

【化43】

(ii)ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、フラニル、イミダゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、およびイソチアゾリルから選択される5員のヘテロアリアルであり、これらの各々は、1~3個の R^p で置換されていてもよい；ただし、該5員のヘテロアリアル上のUへの接続点と、該5員のヘテロアリアル上のアミドカルボニルへの接続点とは、該5員のヘテロアリアル上、相互に1,2-関係にはならない；

(iii)ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオアゾリル、ベンズオキサゾリル、インドリル、イソインドロニル、インドリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、イミダゾチアゾリル、イミダゾオキサゾリル、キノリニル、およびナフチリジニルから選択される8-、9-、または10-員の二環式ヘテロアリアル；これらの各々は、任意に1~3個の R^p で置換されていてもよい；

R_1 は：

(i) 水素である ; または
【化 4 4】

(ii) C6~C10 アリールであり、これは、任意に 1~3 個の R^q で置換されていてもよい ;
または

(iii) 5~10 個の環原子を包含する単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、こ
れは、任意に 1~3 個の R^q で置換されていてもよい ; ここで環原子の 1~4 個は、独
立して、O、N、N-H、N- R^q 、および S から選択されるヘテロ原子である ; または

【化 4 5】

(iv) 4~10 個の環原子を包含するヘテロシクリルであり、これは、任意に 1~3 個の
 R^q で置換されていてもよい ; ここで環原子の 1~4 個は、独立して、O、N、N-H、N- R^q 、
および S から選択されるヘテロ原子である ; ならびに

R^q の各出現は、独立して、以下からなる群から選択される :

ハロゲン ; C1~C6 アルキル ; フルオロ(C1~C6)アルキル ; ヒドロキシル ; ヒドロキシ
(C₁~C₄)アルキル ; C1~C6 アルコキシ ; フルオロ(C1~C6)アルコキシ ; (C1~C6 アル
キル)C(O)- ; (C1~C6 アルキル)NH- ; (C1~C6 アルキル)₂N- ; -N*($R^{q'}$)₂ (ここで $R^{q'}$ -N
*- $R^{q'}$ は、一緒に、5 個または 6 個の環原子を有する飽和の環を形成し、ここで 1 個ま
たは 2 個の環原子は、N* 環原子に加えて、任意に、独立して、NH、N(アルキル)、O、
または S から選択されるヘテロ原子である) ; ホルミル ; ホルミル(C1~C4)アルキル ;
シアノ ; シアノ(C1~C4)アルキル ; ベンジル ; ベンジルオキシ ; ヘテロシクリル-(C0~
C6)アルキル (ここでヘテロシクリル部は、5 個または 6 個の環原子を包含し、前記ヘ
テロシクリル部中、環原子の 1 個または 2 個は、独立して、NH、N(アルキル)、O、ま
たは S から選択されるヘテロ原子であり、該アルキル部が存在するとき、該アルキル
部は、R₁ への付着点として働く ; そうではなく C0 アルキルの場合、ヘテロシクリル炭
素環原子は、ヘテロシクリルの R₁ への付着点として働く) ; 5~6 個の環原子を包含す
るフェニルまたはヘテロアリール (ここで環原子の 1~4 個は、独立して、O、N、N-H、
N- $R^{q''}$ および S から選択されるヘテロ原子であり、これらの各々は、任意に 1~3 個
の $R^{q''}$ で置換されていてもよい) ; SO₂-(C1~C6)アルキル ; SO-(C1~C6)アルキル ; な
らびにニトロ ;

【化 4 6】

$R^{q''}$ の各出現は、独立して、以下からなる群から選択される :

ハロゲン ; C1~C6 アルキル ; フルオロ (C1~C6) アルキル ; ヒドロキシル ; ヒドロキシ (C₁
~C₄) アルキル ; C1~C6 アルコキシ ; フルオロ (C1~C6) アルコキシ ; (C1~C6 アルキル)C(O)
)- ; (C1~C6 アルキル)NH- ; (C1~C6 アルキル)₂N- ; -ホルミル ; ホルミル (C₁~C₄) アルキ
ル ; シアノ ; シアノ (C₁~C₄) アルキル ; ベンジル ; ベンジルオキシ ; ヘテロシクリル-(C0
~C6) アルキル (ここでヘテロシクリル部は、5 個または 6 個の環原子を包含し、前記ヘテ
ロシクリル部中、環原子の 1 個または 2 個は、独立して、NH、N(アルキル)、O、S から選択
されるヘテロ原子であり、該アルキル部が存在するとき、該アルキル部は、R₁ への付着点
として働く ; そうではなく C0 アルキルの場合、ヘテロシクリル炭素環原子は、ヘテロシク
リルの R₁ への付着点として働く) ; 5~6 個の環原子を包含するフェニルまたはヘテロアリ
ール (ここで環原子の 1~4 個は、独立して、O、N、N-H、N-(C1~C6 アルキル)、および S から
選択されるヘテロ原子である) ; SO₂-(C1~C6) アルキル ; SO-(C1~C6) アルキル ; な
らびにニトロ ;

10

20

30

40

50

Uは：

【化 4 7】

(i) $=CR^r$ であり、ここで $=CR^r$ 中の炭素原子は、Cyの環原子へ二重結合されており、これによって環外の二重結合が形成される；あるいは

(ii) $-U'-C(R^s)_2-$ または $-C(R^s)_2-U'-$ である；ここで：

R^r は、水素、F、C1～C6アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、またはシアノである；

R^s の各出現は、独立して、H、F、OH、C1～C6アルキル、C3～C6シクロアルキル、 NH_2 、OCO-(C1～C6アルキル)、OCO-(C3～C6シクロアルキル)、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；あるいは

R^s-C-R^s は、一緒に、C3～C6シクロアルキルまたは3～6個の環原子を包含するヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリル中ヘテロシクリル環原子の1個は、O； $S(O)_m$ （ここでmは、0～2である）、および NR'' から選択される；

R'' の各出現は、独立して、H、C1～C6アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^v$ 、 $C(=O)O(C1～C6アルキル)$ 、 $C(=O)N(R'')_2$ 、および SO_2-R^v から選択され、

10

【化 4 8】

ここで R^v は、C1～C6アルキル、 CH_2 -(5～10個の環原子を包含するヘテロアリール)、 CH_2 -(C6～C10アリール)、およびC6～C10アリールから選択される；および R'' の各出現は、独立して、H、C1～C6アルキル、 CH_2 -(5～10個の環原子を包含するヘテロアリール)、 CH_2 -(C6～C10アリール)、およびC6～C10アリールから選択され、ここで R^v および R'' 中のアリール部およびヘテロアリール部は、F、C1～C6アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される、1個以上の独立に選択される置換基で置換され得る；

20

30

【化 4 9】

U' は、結合；O； NR'' ； $S(O)_m$ ； CH_2 ；または $U''-CH_2-$ である；ここで U'' は、O； NR'' ；または $S(O)_m$ であり、およびmは、0～2である；

Cyは、C4～C10シクロアルキルまたは4～10個の環原子を包含する飽和のヘテロシクリルであり、ここで1～3個のヘテロ原子は、独立して、N-H、 NR^x 、および $S(O)_m$ から選択される；mは、0～2である； R^x は、 R^q として定義される；ならびにCyは、任意に1～3個の R^x で置換されていてもよい；ならびに R^x の各出現は、

独立して、F、OH、C1～C6アルキル、フルオロ(C1～C6)アルキル、C3～C6シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；ならびに、ここでヘテロシクリルがその構造の一部として二級アミンを含有すると、ひいては：

40

(i) Vは、ヘテロシクリルの二級アミン部の窒素を通して連結される；および

(ii) Uは、Cy環炭素原子を介してCyへ連結される；ここでUとCy環炭素との間の結合は、単結合または二重結合である；および

(iii) Uへ付着されているCy環炭素原子は、Vへ付着されているCy環窒素原子とは隣接しない；

Vは：

【化 5 0】

- (i) $-V'-C(R^y)_2$ -または $-C(R^y)_2-V'$ -である;あるいは
 (ii) O、 NR^z 、または $S(O)_m$ であり、ここで m は、0~2 である;あるいは
 (iii) $-CH=CH-$ 、 $C=O$ 、 $C(R^y)_2-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-C(R^y)_2-$ 、 $-SO_2NR^z$ 、 NR^zSO_2 、 $-C(=O)NR^z$ 、
 または $NR^zC(=O)$ である;ここで:

R^y の各出現は、独立して、H、F、OH、C1~C6 アルキル、C3~C6 シクロアルキル、
 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6 \text{ シクロアルキル})$ 、C1~C6 アルコキ
 シ、C1~C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される;あるいは

R^y-C-R^y は、一緒に、C3~C6 シクロアルキルまたは 3~6 個の環原子を包含する
 ヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリル中ヘテロシクリル環原子の 1 個は、O;
 $S(O)_m$ 、および NR^{aa} から選択され、および m は、0~2 である;

R^z および R^{aa} の各出現は、独立して、H、C1~C6 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^y$ 、
 $C(=O)O(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R^w)_2$ 、および SO_2-R^y から選択され、ここで R^y は、
 C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、
 および C6~C10 アリールから選択される;ならびに R^w の各出現は、
 独立して、H、C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包含するヘテロアリール})$ 、
 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、および C6~C10 アリールから選択される;

10

20

【化 5 1】

V' は、結合;O; NR^u ; $S(O)_m$; $-C(O)-O-(CR^y_2)_{0\sim 2}-$ 、 $-(CR^y_2)_{0\sim 2}-O-C(O)-$ 、 $C(R^y)_2$ 、
 $C(R^y)_2-C(R^y)_2$; $-(R^y)_2-V''$;または $V''-C(R^y)_2$ -である;ここで V'' は、O; NR^z ;または
 $S(O)_m$ であり、および m は、0~2 である;ここで R^y の各出現は、独立して、H、C1~C6
 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^y$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R^w)_2$ 、および
 SO_2-R^y から選択され、ここで R^y は、C1~C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10 \text{ 個の環原子を包}$
 $含するヘテロアリール)$ 、 $CH_2-(C6\sim C10 \text{ アリール})$ 、および C6~C10 アリールから選
 択され、ならびに R^y の各出現は、独立して、H、F、OH、C1~C6 アルキル、C3~C6
 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6 \text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6 \text{ シクロアルキル})$ 、
 C1~C6 アルコキシ、C1~C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される;

30

R_2 は、H、F、Cl、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、フェニル;独立して、F、OH、C
 1~C6アルキル、フルオロ(C1~C6)アルキル、C3~C6シクロアルキル、 NH_2 、C1~C6アルコ
 キシ、C1~C6フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される1~3個の置換基で置換さ
 れたフェニル;チエニル;チアゾリル;およびピラゾール-1-イルから選択される;なら
 びに

R_3 は、Fである。

40

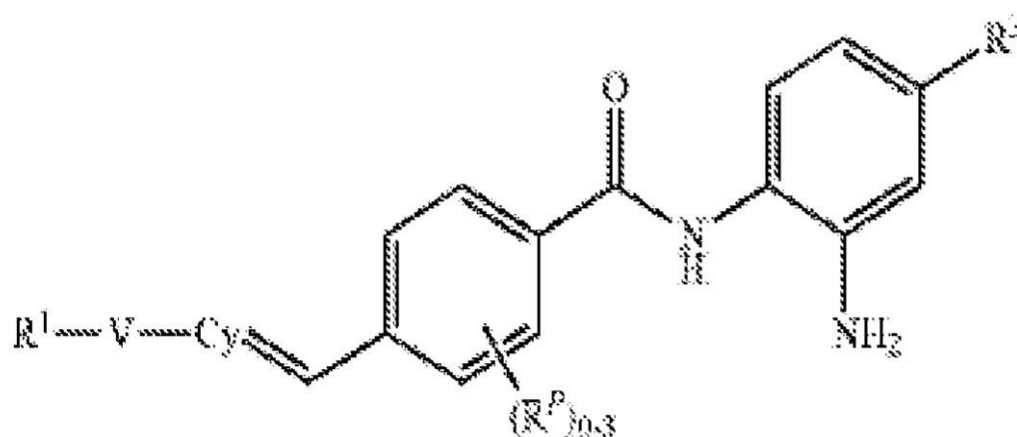
【0 1 4 6】

ある態様において、 R_2 は、Hである。ある態様において、 R_2 は、Fである。ある態様にお
 いて、 R_2 は、Clである。ある態様において、 R_2 は、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2CF_3 、 OCF_3 、またはO
 CHF_2 である。

【0 1 4 7】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式:

【化 5 2】



10

式中：

R³は、Fである；

【化 5 3】

R²は、ClまたはFである；

20

Cyは、4～8個の環原子を有する飽和のヘテロシクリルであり、ここで少なくとも1個のヘテロ原子は、二級アミンまたは三級アミンを夫々形成するNHまたはN(C_{1~6}アルキル)であり、かつ任意に、1個または2個の追加のヘテロ原子は、独立して、O、NH、およびN(C_{1~6}アルキル)からなる群から選択される；ここでCyの環原子は、環外の二重結合へ結合されている；

Vは、C(R^y)₂である；

各R^yは、独立して、H、F、C_{1~6}アルキル、およびC_{3~6}シクロアルキルからなる群から選択される；

R¹は、H、フェニル、または単環式もしくは二環式のヘテロアリールであり、ここでフェニルおよびヘテロアリールは各々、任意に1～3個のR^qで置換されていてもよい；ならびに

30

R^qは、独立して、ハロゲン、OH、C_{1~6}アルキル、フルオロ(C_{1~6}アルキル)、ヒドロキシ(C_{1~4}アルキル)、C_{1~6}アルコキシ、またはフルオロ(C_{1~6}アルコキシ)である；

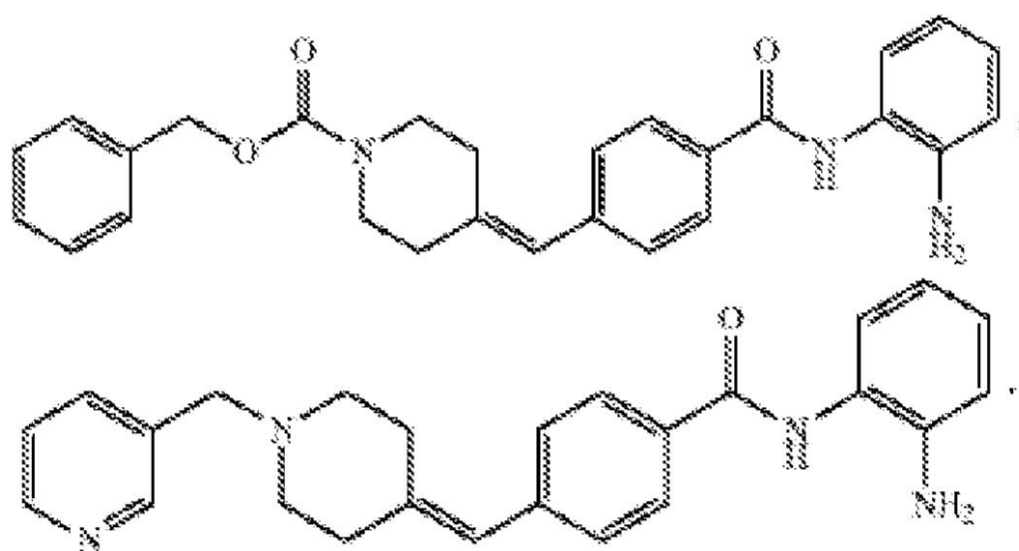
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0148】

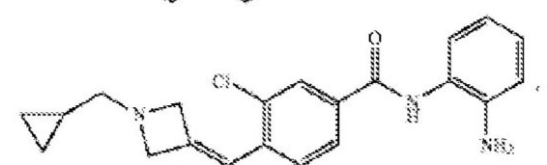
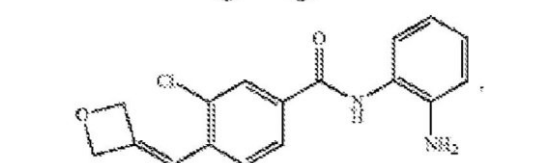
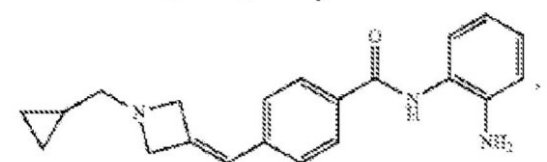
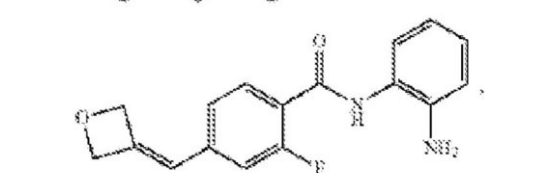
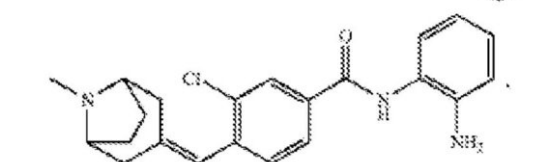
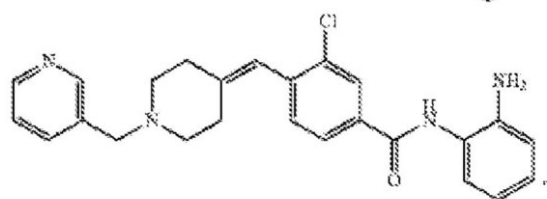
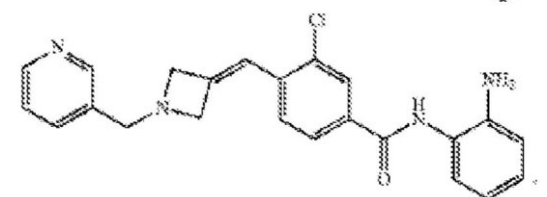
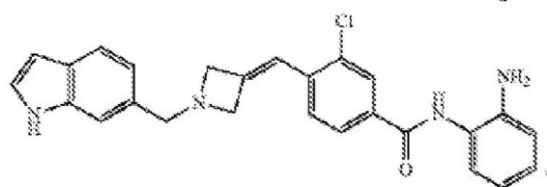
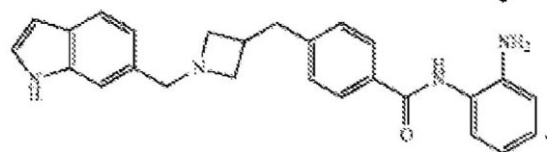
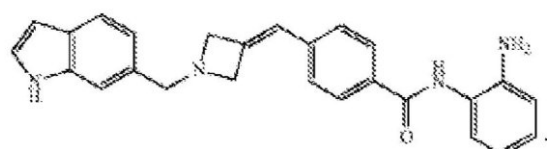
40

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 5 4】



【化 5 5】



10

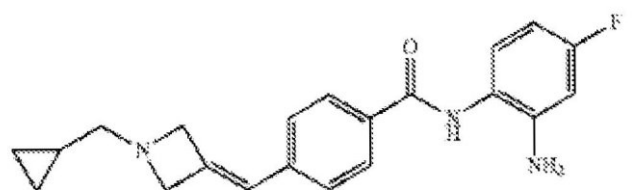
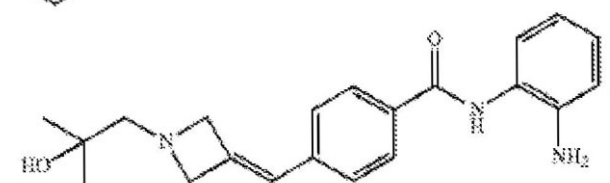
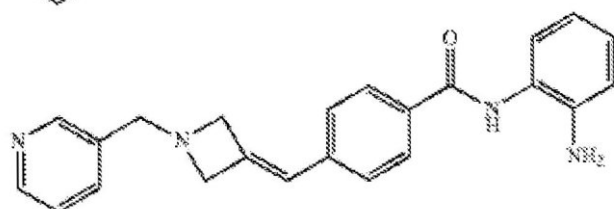
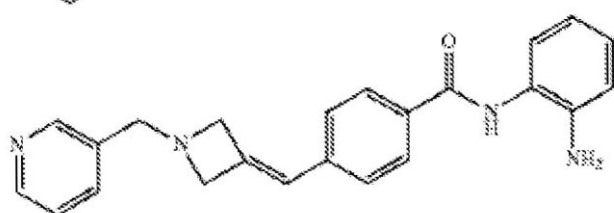
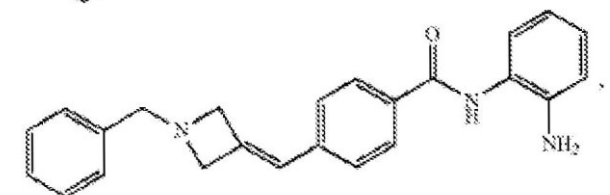
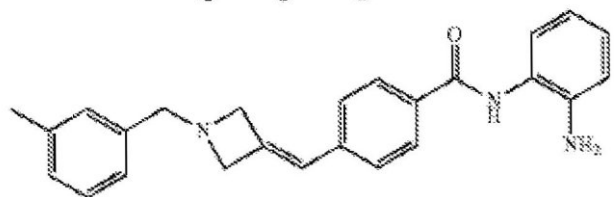
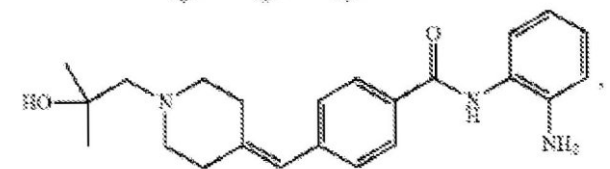
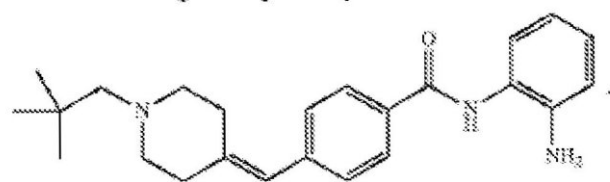
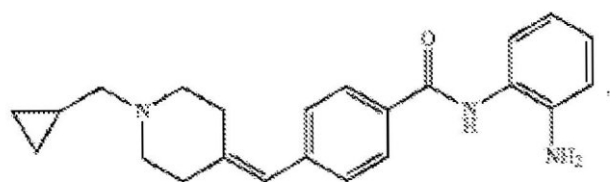
20

30

40

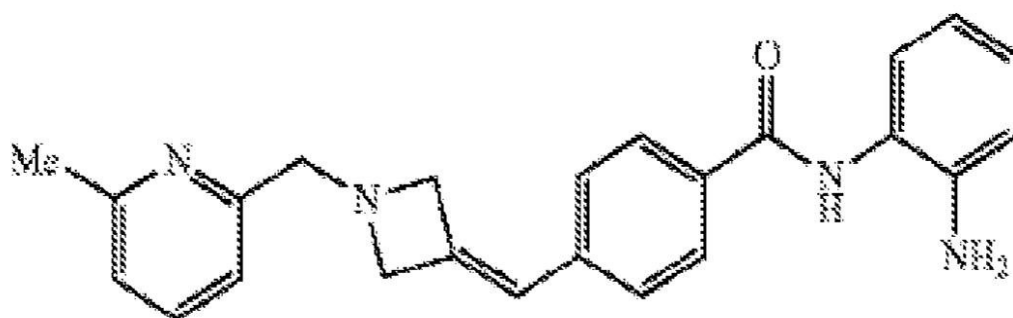
50

10



, もしくは

【化 5 7】



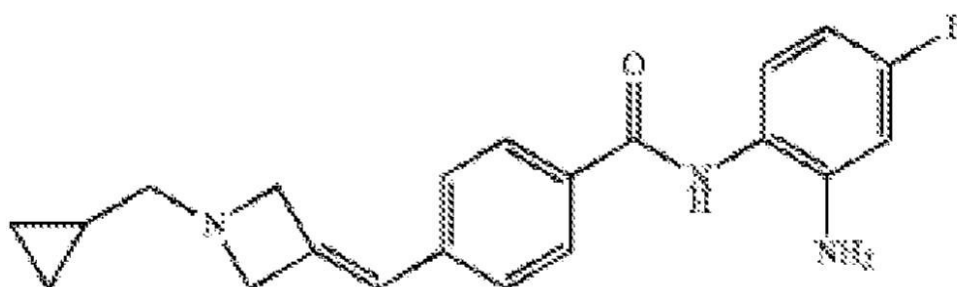
10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0149】

ある態様において、ここで選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 5 8】



20

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

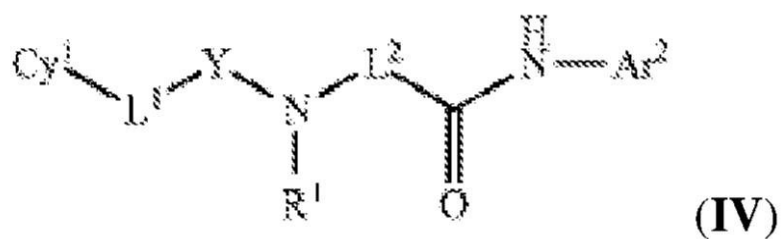
30

【0150】

式(IV)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 5 9】



40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

Yは、C(=O)である；

【化 6 0】

Ar^2 は、 $C_{6\sim10}$ アリールおよびベンゾ[d][1,3]ジオキソリルからなる群から選択される；ここで該 $C_{6\sim10}$ アリールおよびベンゾ[d][1,3]ジオキソリルは各々、1つのオルト位にて NH_2 によって、かつ追加の位置にて独立に選択される m 個の R^z 基によって置換されている；

L^2 は、直鎖 $C_{4\sim6}$ アルキレンおよび直鎖 $C_{4\sim6}$ アルケニレンから選択され、ここで該直鎖 $C_{4\sim6}$ アルキレンまたは直鎖 $C_{4\sim6}$ アルケニレンの 1 個もしくは 2 個の炭素原子は、任意に、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、および $-NR^a-$ からなる群から選択される基によって置き換えられていてもよい；

各 R^a は、独立して、 H および $C_{1\sim3}$ アルキルからなる群から選択される；

Cy^1 は、 $C_{6\sim10}$ アリールおよび $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールからなる群から選択される；

これらの各々は、独立に選択される n 個の R^v 基で置換されている；

10

L^1 は、結合である；

R^1 は、 H または $C_{1\sim4}$ アルキルである；

【化 6 1】

各 R^v は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルカルボニル、 $C_{6\sim10}$ アリールカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、スルホンアミド、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；ここで該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノは各々、任意に、1 個、2 個、または 3 個の独立に選択される $R^{v'}$ 基によって置換されていてもよい；ならびにここで該 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルは各々、任意に、1 個、2 個、または 3 個の独立に選択される $R^{v''}$ 基によって置換されていてもよい；

20

30

40

【化 6 2】

ただし1個の R^y のみ、任意に置換されていてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；

各 R^z は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{6\sim10}$ アリールオキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ -アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；ここで該 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキル-カルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル-($C_{1\sim4}$ -アルキル)アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ- $C_{1\sim6}$ アルキルアミノは各々、任意に、1個、2個、または3個の独立に選択される R^z 基によって置換されていてもよい；ならびにここで該 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルは各々、任意に、1個、2個、または3個の独立に選択される $R^{z'}$ 基によって置換されていてもよい；

【化 6 3】

ただし1個の R^z のみ、任意に置換されていてもよい $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル 1- $C_{1\sim4}$ -アルキル、 $C_{2\sim6}$ ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ -アルキル、および $C_{1\sim6}$ ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ -アルキルからなる群から選択される；

各 R^y および R^z は、独立して、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、およびジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノからなる群から選択される；

各 $R^{y'}$ および $R^{z'}$ は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、およびジ- $C_{1\sim4}$ -アルキルアミノからなる群から選択される；

n は、 Cy^1 が $C_{1\sim9}$ ヘテロアリールであるとき0、1、2、3、および4から選択される整数であり、かつ n は、 Cy^1 が $C_{6\sim10}$ アリールであるとき1、2、3、および4からなる群から選択される整数である；ならびに

m は、0、1、2、および3からなる群から選択される整数である；

ただし化合物は、N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)ビフェニル-3-カルボキサミド、N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)ビフェニル-4-カルボ

キサミド、およびN-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)-6-フェニルニコチンアミドのいずれでもない。

【0151】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、以下：

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサナミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド； 10
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；
- N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサナミド；
- N-(6-(2-アミノ-5-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド； 20
- N-(7-(2-アミノフェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピコリンアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(2-(3-(2-アミノフェニルアミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド； 30
- N-(6-(2-アミノ-5-フェノキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド；
- N-(7-(4-アミノピフェニル-3-イルアミノ)-7-オキソヘプチル)ニコチンアミド；
- N-(7-(2-アミノ-5-(チオフェン-2-イル)フェニルアミノ)-7-オキソヘプチル)ニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-クロロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジクロロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-クロロベンズアミド； 40
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-tert-ブチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-ニトロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-ニトロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-シアノベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,5-ジクロロベンズアミド； 50

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノ-5-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2,4-ジアミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-クロロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-ブromoフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(4-アミノベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(3-アミノナフタレン-2-イルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルチアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサミド；
- N-(2-(3-(2-アミノフェニルアミノ)-3-オキソプロピルアミノ)エチル)-4-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジクロロベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-スルファモイルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピラジン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピリダジン-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)フラン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)フラン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソキサゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)チアゾール-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ピペリジン-1-イル)イソニコチンアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノキサリン-6-カルボキサミド；

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノリン-7-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズ
アミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズ
アミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-(チオフェン-3-イル)イソオキサ
ゾール-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-カル
ボキサミド； 10
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-シクロプロピル-イソオキサゾー
ル-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド
；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノリン-3-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)シンノリン-4-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)キノキサリン-2-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-
カルボキサミド； 20
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチル-2-(ピリジン-3-イル)チア
ゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミ
ド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチル-2-(ピリジン-2-イル)チア
ゾール-5-カルボキサミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-メチルチアゾール-2-カルボキサ
ミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2,6-ジメトキシニコチンアミド； 30
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-4-(メチルスルホニル)ベンズアミド
；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-メトキシ-1H-インドール-2-カル
ボキサミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルボキサ
ミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2-(ピリジン-4-イル)チアゾール-4-
カルボキサミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-2-(ピペリジン-1-イル)イソニコチ
ンアミド； 40
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド
；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-5-フェニル-4H-ピラゾール-3-カル
ボキサミド；
- N-(5-(2-アミノフェニルアミノ)-5-オキソペンチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
)イソオキサゾール-5-カルボキサミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-メチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-エチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-エチルベンズアミド；
- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジメチルベンズアミド； 50

- N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-プロピルベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-イソプロピル-ベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-シクロプロピル-ベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ジメチルアミノ)ベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジフルオロベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ; 10
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-エトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ; 20
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-フルオロ-1H-インドール-2-カルボキサミド ; 30
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-(ジメチルアミノ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジフルオロメトキシ)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ; 40
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1,5-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-エチルベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド ;
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-メトキシ-1H-インドール-3-カル 50

- ボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド； 10
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-エトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(エチルアミノ)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-5-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-7-クロロ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-メチルベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,4-ジメチルベンズアミド； 20
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(ジフルオロメチル)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(アゼチジン-1-イル)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド； 30
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-モルホリノベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-クロロベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3,4-ジフルオロベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-3-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-シクロヘキシル-ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(メトキシメチル)ベンズアミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド； 40
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-4-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-4-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-5-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インドール-5-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-7-カルボキサミド； 50

- 2-アリル-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-エトキシベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-プロポキシベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(エチルチオ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(メチルスルホニル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-シアノベンズアミド；
 2-アセチル-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-ベンゾイルベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ビフェニル-2-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(2-メトキシエトキシ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-フルオロベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-メトキシ-ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2-プロモベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-7-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インダゾール-6-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(メチルアミノ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(シクロプロピルアミノ)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-6-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-エトキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-2,3-ジメチル-1H-インドール-6-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-メチル-1H-インダゾール-3-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-5-クロロ-1H-インドール-3-カルボキサミド；
 N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-1H-インドール-6-カルボキサミド；
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-メチルベンズアミド；
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-メトキシベンズアミド；
 (E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-4-フルオロベンズアミド；

10

20

30

40

50

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-3-エニル)-3-クロロベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-モルホリノベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-メトキシベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-3-クロロベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-フルオロベンズアミド
;

(E)-N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキサ-4-エニル)-4-メチルベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-シアノベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-モルホリノベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-エトキシベンズアミド; もしくは

N-(6-(2-アミノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-3-ニトロベンズアミド;
またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0152】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、以下:

N-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-6-(チアゾール-2-イルカルボニルアミノ)ヘキサニアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-フルオロ-N-メチルベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ピコリンアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)ニコチンアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(ピペリジン-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド
;

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド; もしくは

N-(6-(2-アミノ-4-フルオロ-5-モルホリノフェニルアミノ)-6-オキソヘキシル)-4-メチルベンズアミド、

またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0153】

式(V)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式:

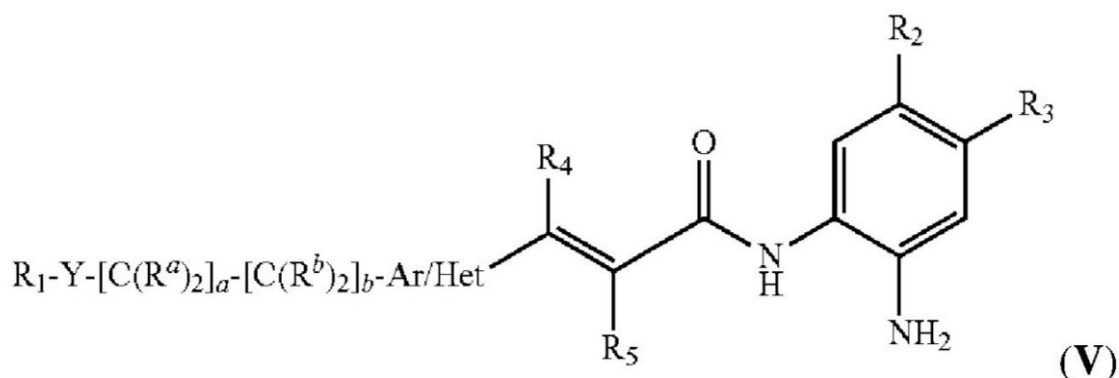
10

20

30

40

【化 6 4】



10

式中

Ar/Hetは、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される；

【化 6 5】

Y は、結合、 $CR^c=CR^d$ 、O、 NR^e 、または $S(O)_m$ である；

20

aは、1～3である；

bは、0～3である；

mは、0～2である；

【化 6 6】

R^a および R^b の各出現は、独立して、H、F、OH、C1～C6 アルキル、C3～C6 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6\text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C6\text{ シクロアルキル})$ 、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；

R^c および R^d の各々は、独立して、H、F、OH、C1～C6 アルキル、C3～C5 シクロアルキル、 NH_2 、 $OCO-(C1\sim C6\text{ アルキル})$ 、 $OCO-(C3\sim C5\text{ シクロアルキル})$ 、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される；

30

R^e の各出現は、独立して、H、C1～C6 アルキル、 $-C(=O)H$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)O(C1\sim C6\text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(R^i)_2$ 、 SO_2-R^h から選択され、ここで R^h は、C1～C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{ 個の環原子を有するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{ アリール})$ 、およびC6～C10 アリールから選択される；ならびに R^i の各出現は、独立して、H、C1～C6 アルキル、 $CH_2-(5\sim 10\text{ 個の環原子を有するヘテロアリール})$ 、 $CH_2-(C6\sim C10\text{ アリール})$ 、およびC6～C10 アリールから選択され、かつ R^h および R^i 中のアリール部またはヘテロアリール部は、任意に、F、C1～C6 アルキル、フルオロC1～C6 アルキル、C3～C6 シクロアルキル、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノからなる群から選択される1個以上の独立に選択される置換基で置換され得る；

40

R_4 および R_5 の各々は、独立して、H、C1～C6 アルキル、およびFから選択される；

R_1 は、以下である：

(i) 水素；または

【化 6 7】

- (ii) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、C6～C10 アリール; または
 (iii) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、5～10 個の環原子を有する単環式もしくは二環式のヘテロアリール; ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N-R°、および S から選択されるヘテロ原子である; または
 (iv) 任意に 1～3 個の R° で置換されていてもよい、4～10 個の環原子を有するヘテロシクリル; ここで環原子の 1～4 個は、独立して、O、N、N-H、N-R°、および S から選択されるヘテロ原子である; ならびに

R° の各出現は、独立して: ハロゲン; C1～C6 アルキル; フルオロ(C1～C6 アルキル); ヒドロキシル; ヒドロキシ(C1～C4 アルキル); C1～C6 アルコキシ; フルオロ(C1～C6 アルコキシ); (C1～C6 アルキル)C(O)-; (C1～C6 アルキル)NH-; (C1～C6 アルキル)₂N-; ホルミル; ホルミル(C1～C4 アルキル); シアノ; シアノ(C1～C4 アルキル); ベンジル; ベンジルオキシ; SO₂-(C1～C6 アルキル); SO-(C1～C6 アルキル); およびニトロからなる群から選択される;

10

R₂ は、H、F、Cl、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、フェニル; 独立して、F、OH、C1～C6 アルキル、フルオロ(C1～C6 アルキル)、C3～C6 シクロアルキル、NH₂、C1～C6 アルコキシ、C1～C6 フルオロアルコキシ、およびシアノから選択される 1～3 個の置換基で置換されたフェニル; チエニル; チアゾリル; ならびにピラゾール-1-イルから選択される; ならびに

20

R₃ は、F である;

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0154】

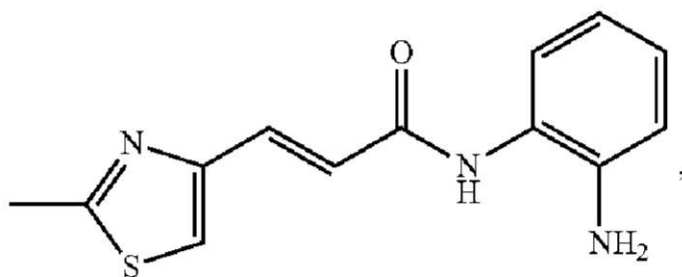
ある態様において、R₂ は、H である。ある態様において、R₂ は、F である。ある態様において、R₂ は、Cl である。ある態様において、R₂ は、CF₃、CF₂CF₃、CH₂CF₃、OCF₃、または OCHF₂ である。

【0155】

ある態様において、選択的 HDAC3 インヒビターは、式:

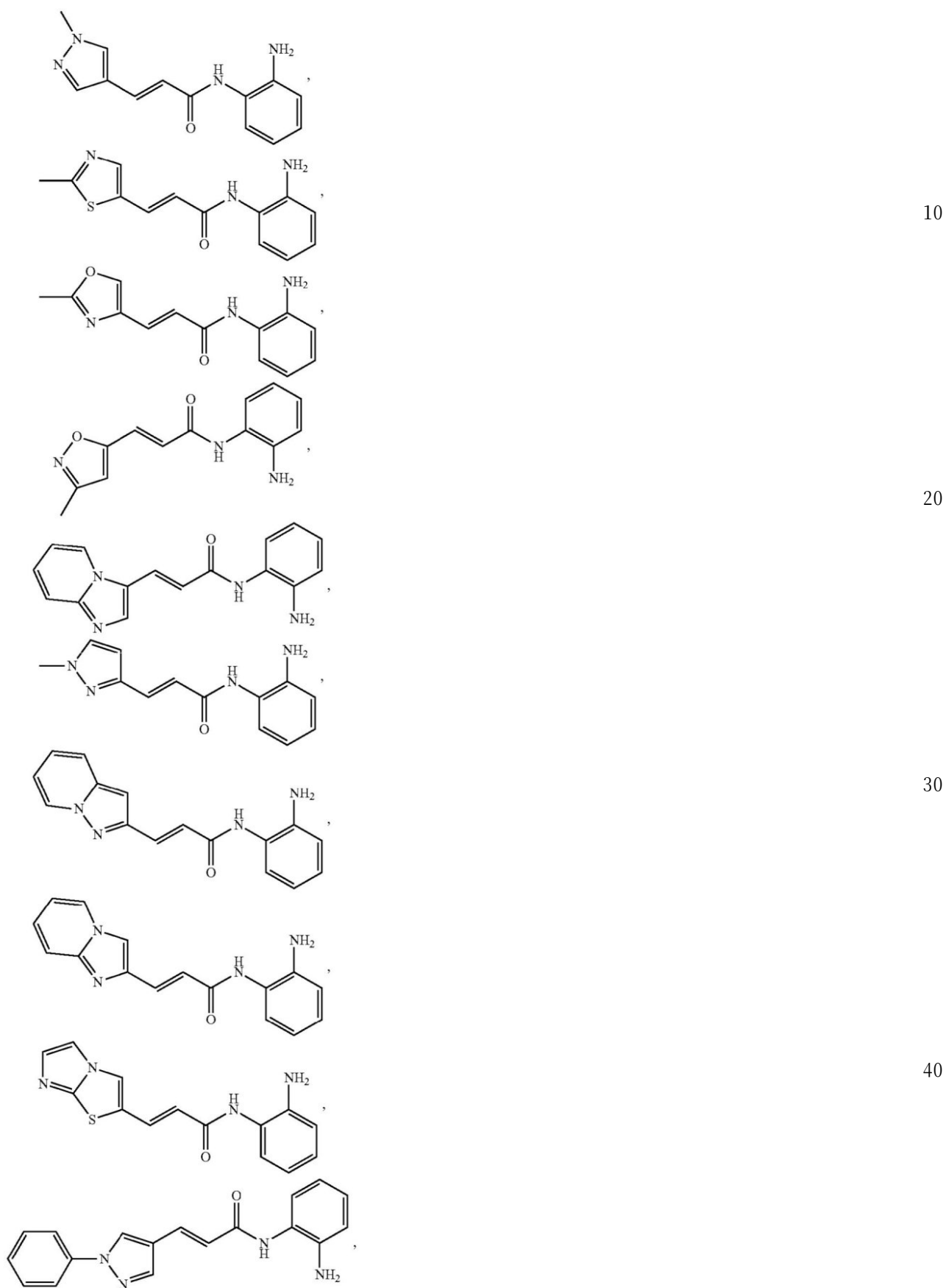
30

【化 6 8】



40

【化 6 9】



10

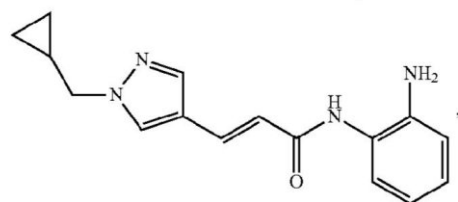
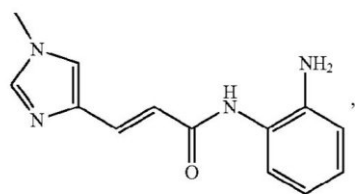
20

30

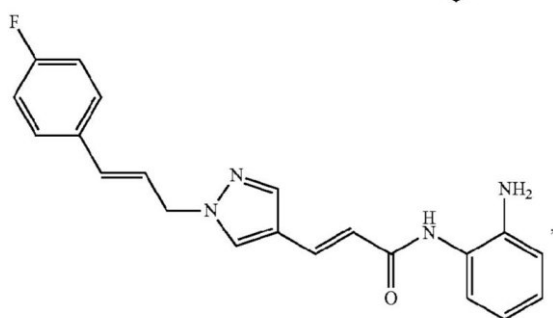
40

50

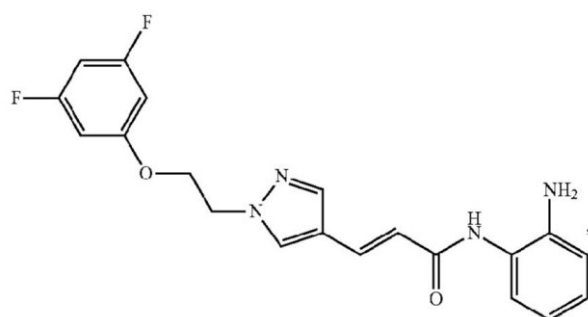
【化 7 0】



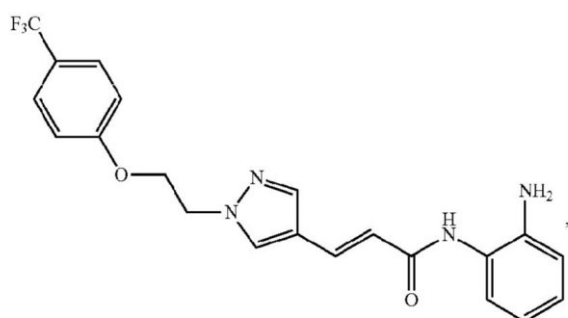
10



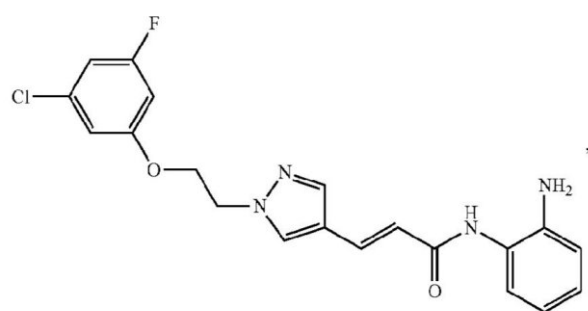
20



30

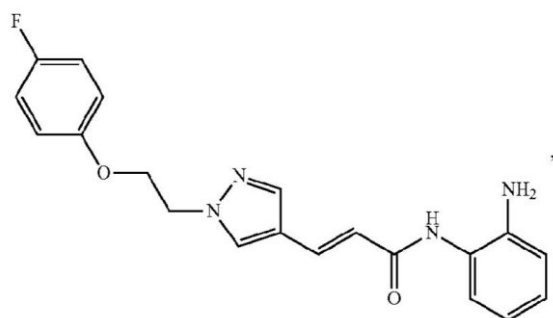


40

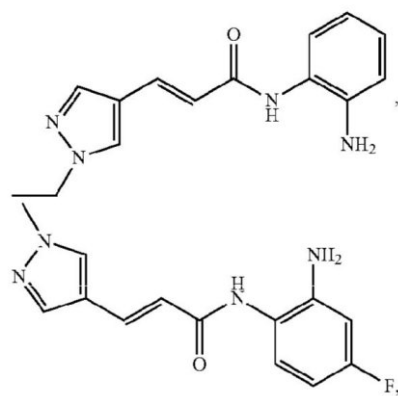


50

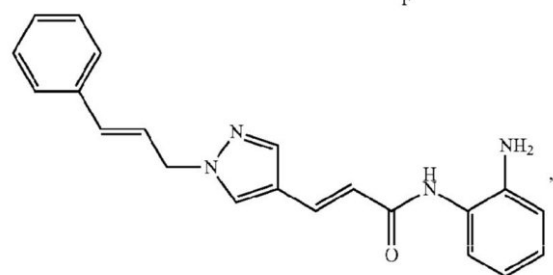
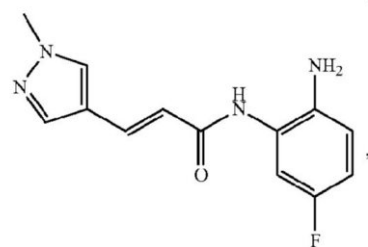
【化 7 1】



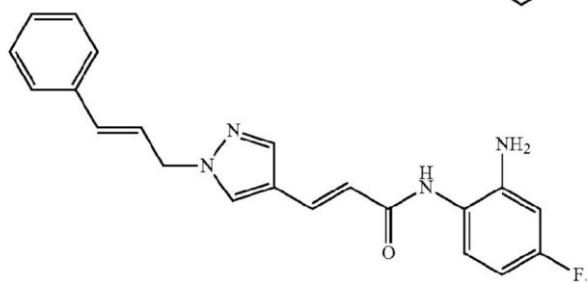
10



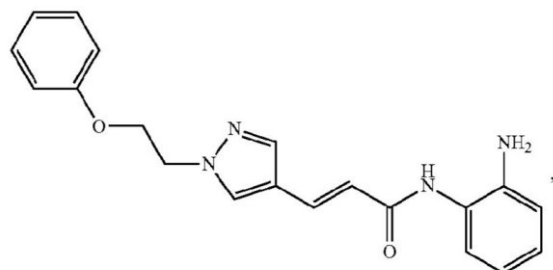
20



30

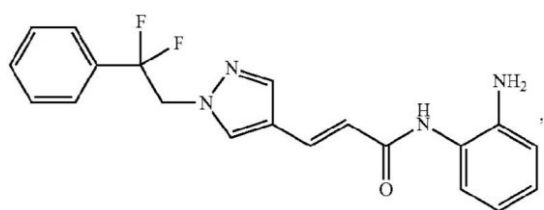
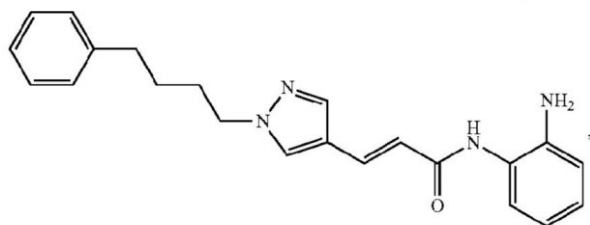
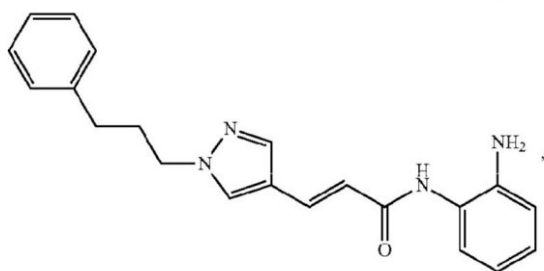
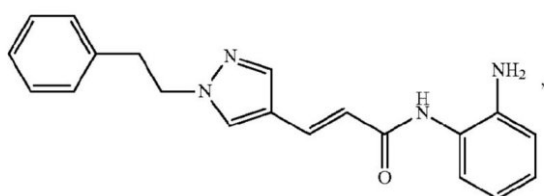
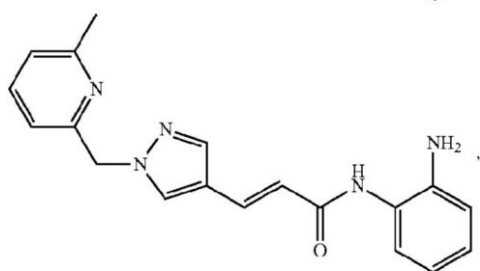
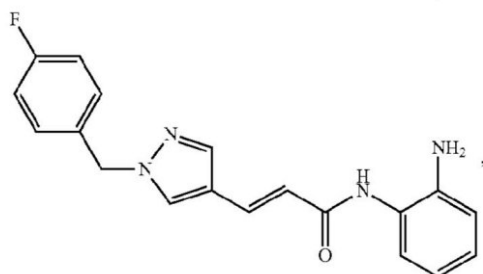
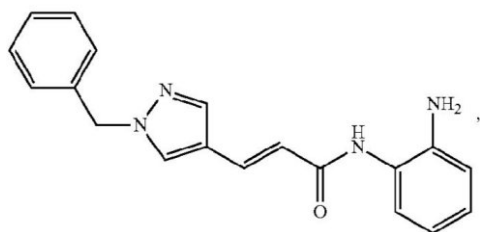


40



50

【化 7 2】



10

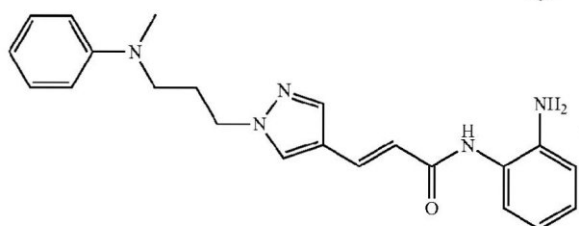
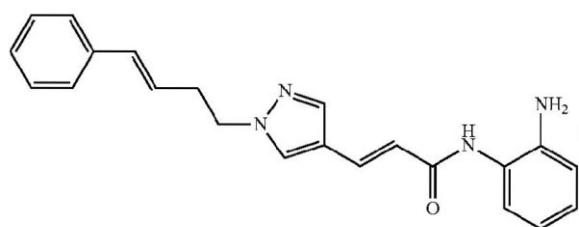
20

30

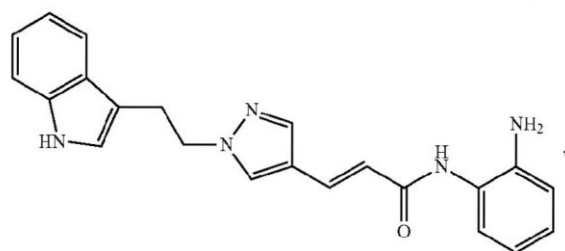
40

50

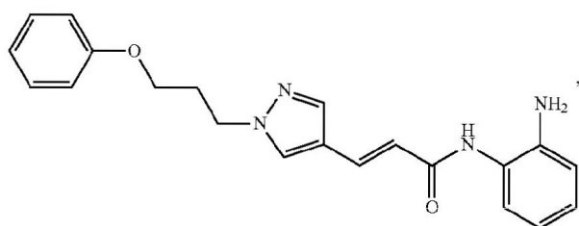
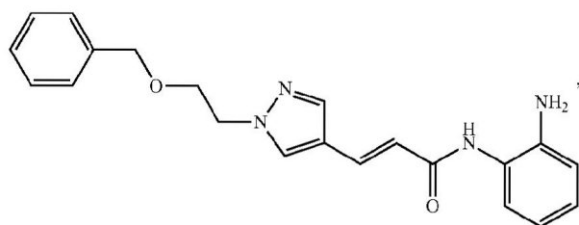
【化 7 3】



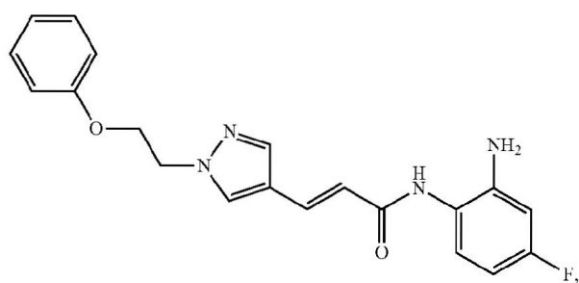
10



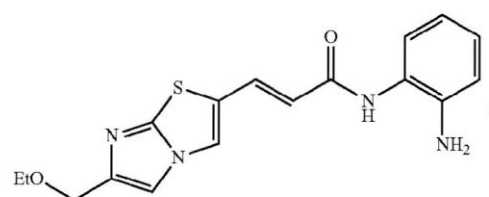
20



30

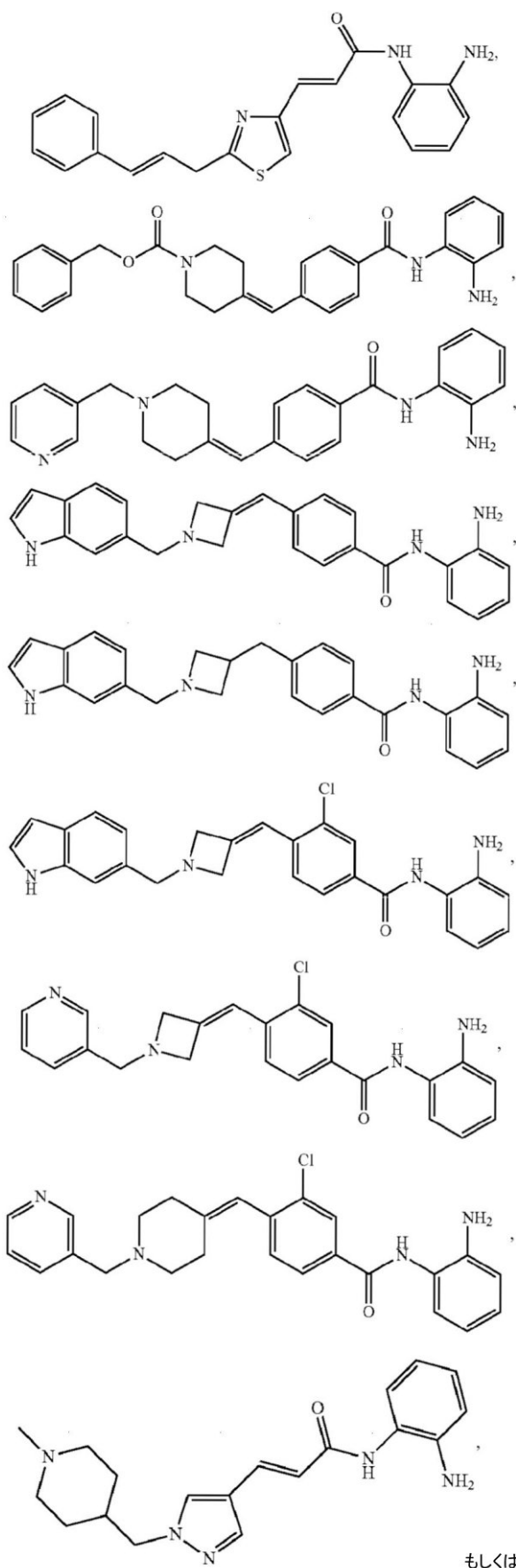


40

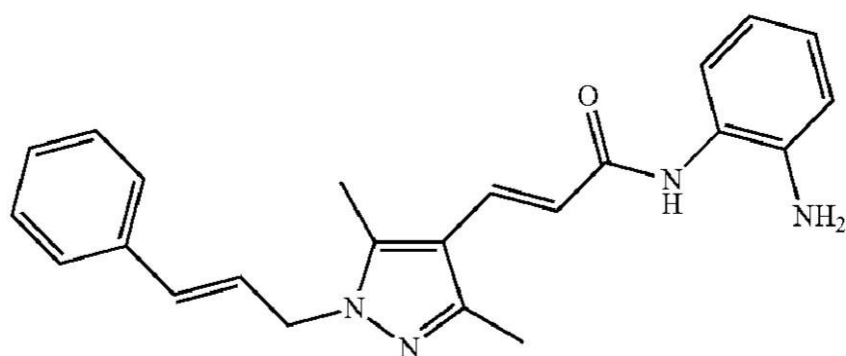


50

【化 7 4】



【化 7 5】



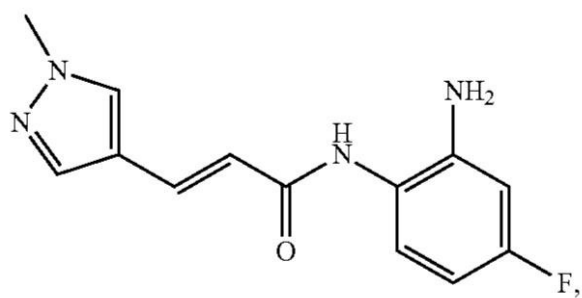
10

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

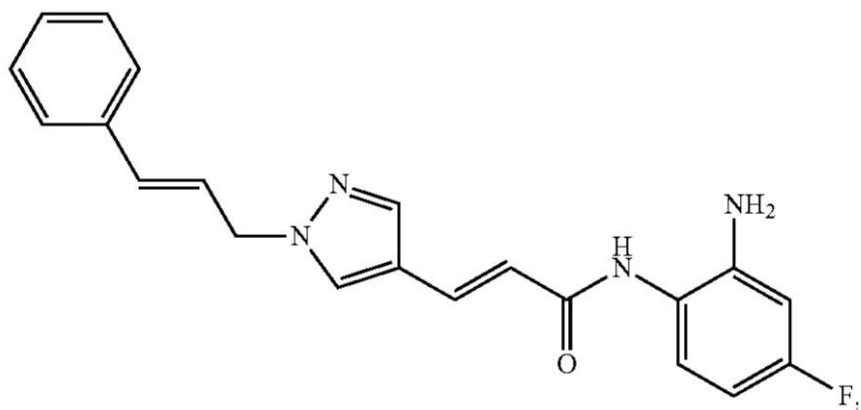
【0156】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

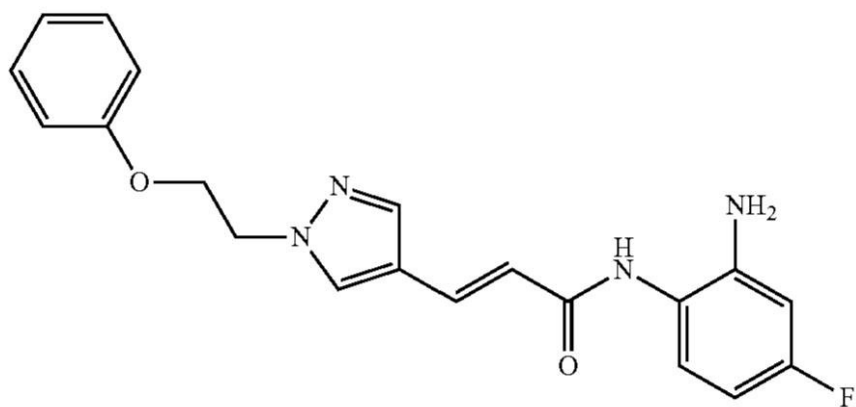
【化 7 6】



10



20



30

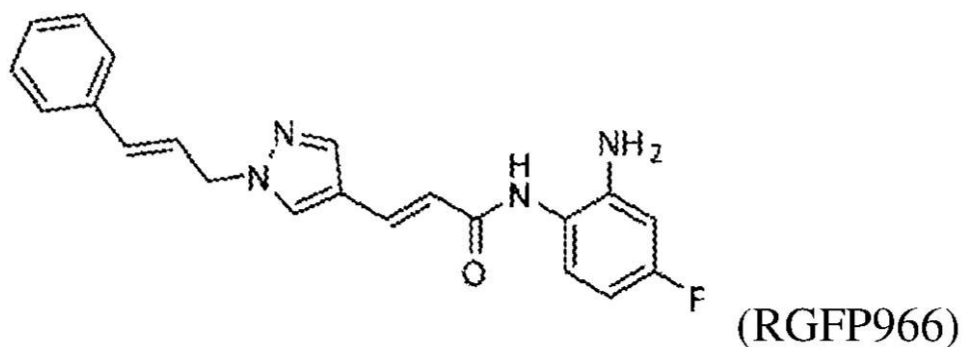
もしくは

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0157】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 7 7】



10

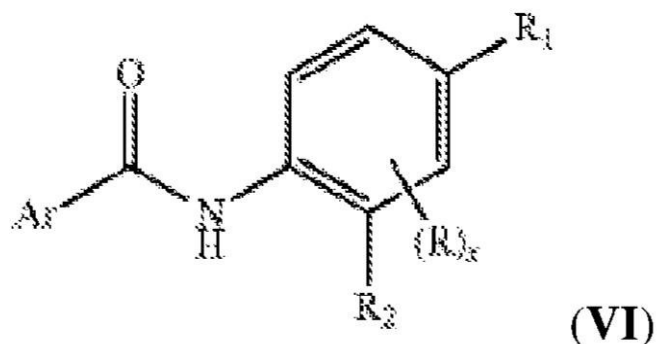
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0158】

式(VI)で表される化合物

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 7 8】



20

30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、式中：

Arは、非置換もしくは置換のフェニル、非置換もしくは置換のピラジニル、非置換もしくは置換のピリジニル、非置換もしくは置換のピリジニル、非置換もしくは置換のキノリニル、非置換もしくは置換のイソキノリニル、非置換もしくは置換のキナゾリニル、または非置換もしくは置換のキノキサリニルである；

R₁およびR₂は、各々独立して、H、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換もしくは置換のアミノ、非置換もしくは置換のC₁~C₆アルキル、または非置換もしくは置換のC₁~C₆アルコキシである；

40

各Rは、独立して、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換もしくは置換のアミノ、非置換もしくは置換のC₁~C₆アルキル、非置換もしくは置換のC₁~C₆アルコキシ、または非置換もしくは置換のC₆~C₁₀アリアルである；および

xは、0、1、2、または3である；

ただし、Arが非置換ピラジニルであるとき、xは、0ではない。

【0159】

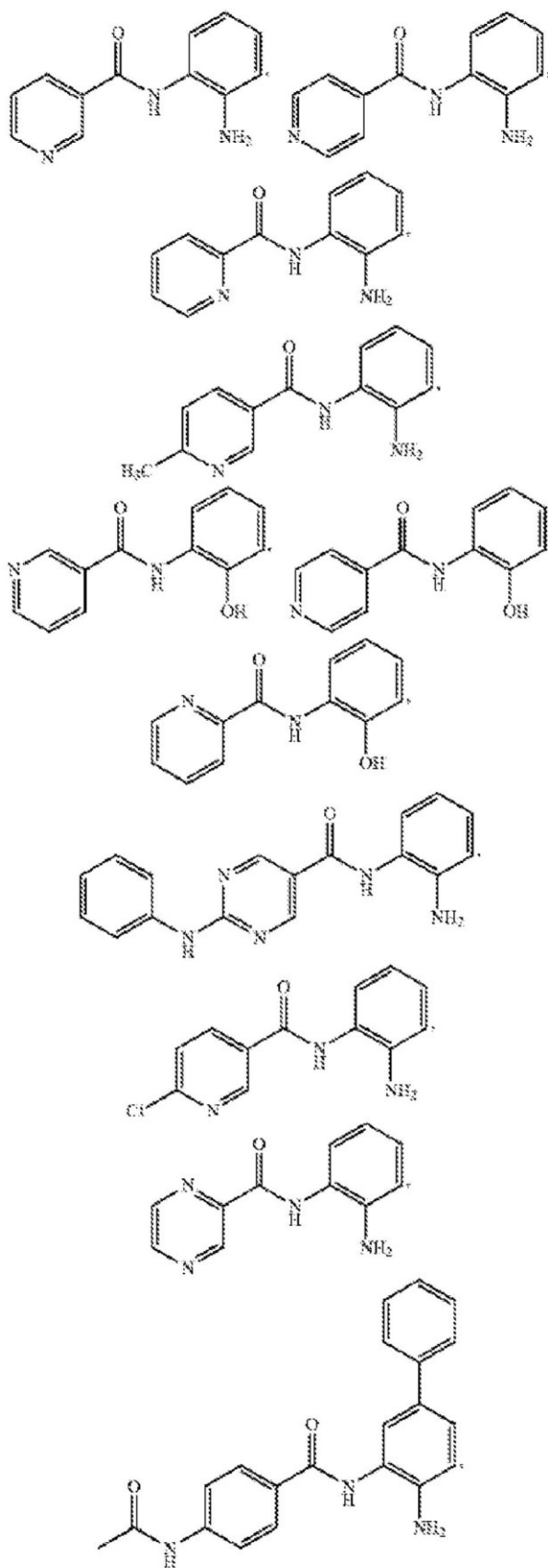
ある態様において、R₁は、Fである。ある態様において、R₂は、NH₂である。ある態様において、xは、0である。ある態様において、Arは、非置換ピリジニル(例として、非置換3-ピリジニル)である。ある態様において、Arは、置換ピリジニル(例として、置換3-ピリジニル)である。

50

【 0 1 6 0 】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 7 9】



10

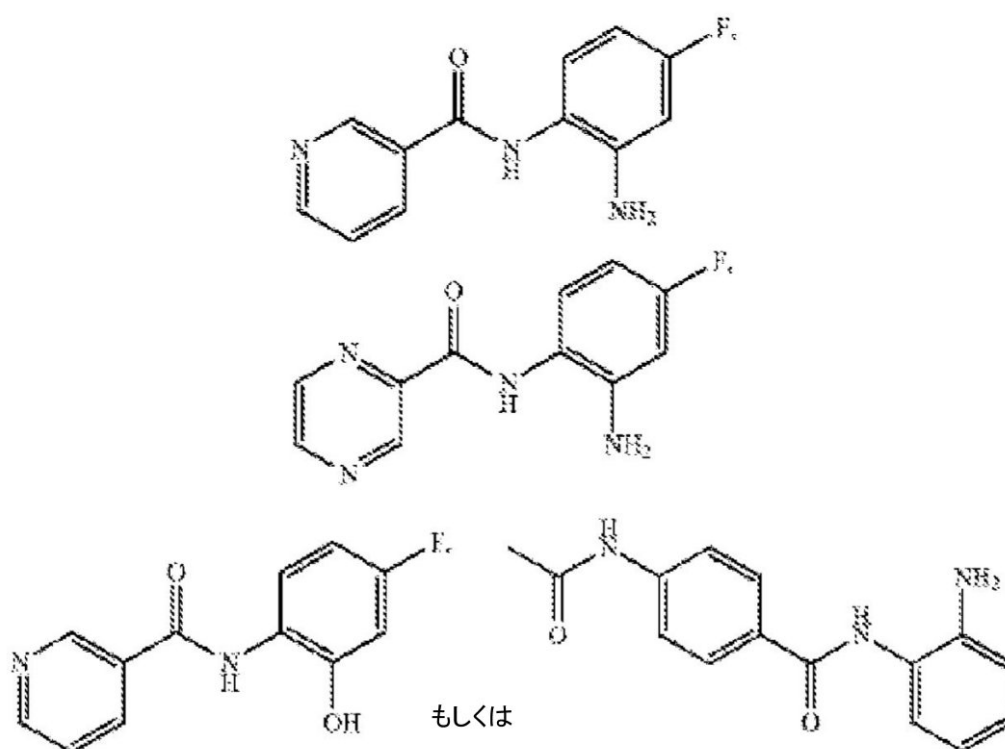
20

30

40

50

【化 8 0】



10

20

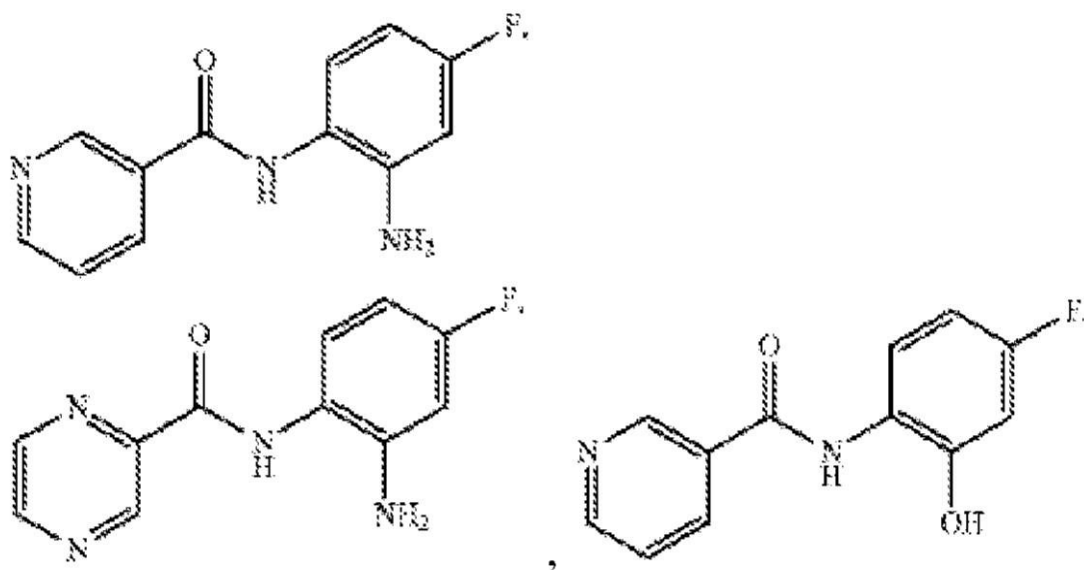
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0161】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 8 1】

30



40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

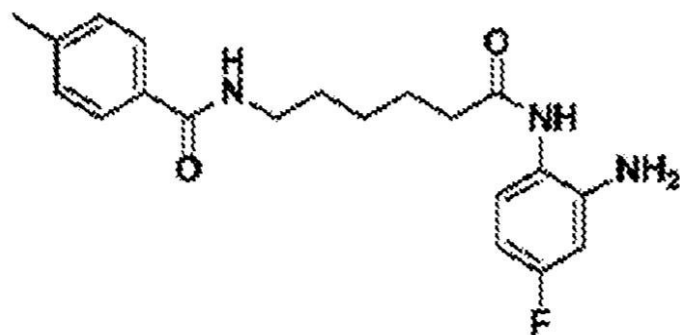
【0162】

50

追加の化合物

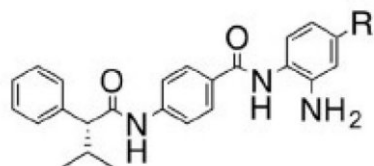
ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、式：

【化 8 2】

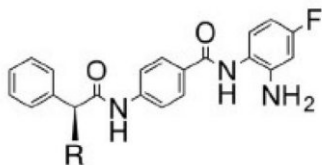


(RGFP136);

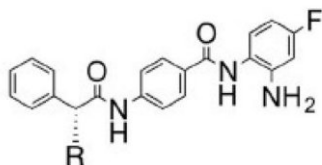
【化 8 3】



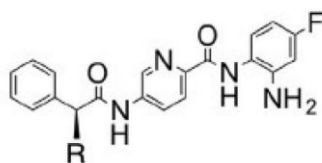
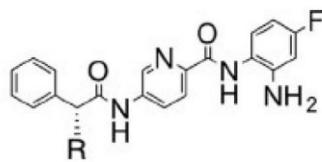
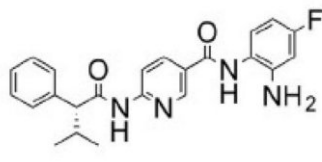
、式中Rは、HもしくはFである；



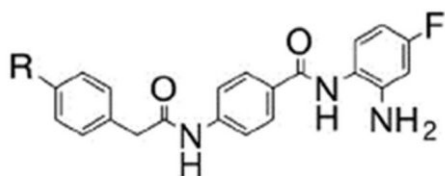
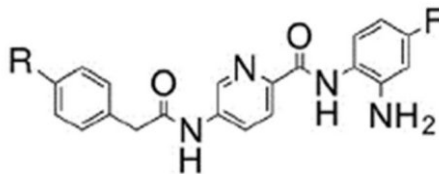
、式中Rは、EtもしくはMeである；



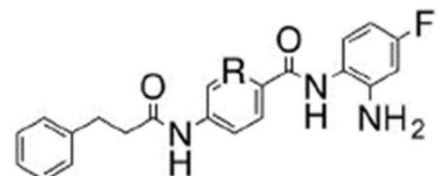
、式中Rは、EtもしくはMeである；

、式中Rは、*i*-Pr、Et、もしくはMeである；、式中Rは、*i*-Pr、Et、もしくはMeである；

；

、式中Rは、H、F、もしくは-CF₃である；

、式中Rは、HもしくはFである；



、式中Rは、CHである；

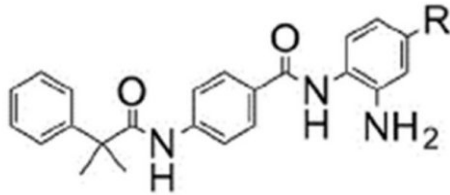
10

20

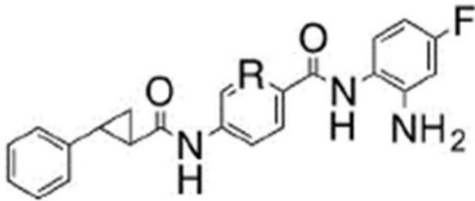
30

40

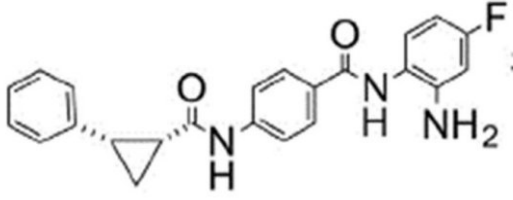
【化 8 4】



、式中Rは、F;



、式中Rは、CHもしくはNである;または



;

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0163】

選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が(例として、少なくとも1倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも7倍、少なくとも10倍、少なくとも15倍、または少なくとも20倍)高い。ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、in vitroでの酵素阻害アッセイにおいて、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が高い。ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が少なくとも5倍高い。ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、in vitroでの酵素阻害アッセイにおいて、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼを阻害する活性よりHDAC3を阻害する活性の方が少なくとも5倍高い。ある態様において、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼは、HDAC1である。ある態様において、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼは、HDAC2である。ある態様において、HDAC3ではないヒストンデアセチラーゼは、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、またはHDAC11である。

【0164】

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターの量は、in vitroでのがん細胞の少なくとも1個において、MHCクラスIIタンパク質の発現を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、または少なくとも100倍の差で)増加させるのに有効である。

ある態様において、選択的HDAC3インヒビターは、前記これを必要とする対象へ経口的に投与される。

【0165】

免疫治療剤

いくつかの側面において、本開示は、がんの処置などのための本明細書に記載の組成物、キット、および方法における免疫治療剤ならびにそれらの使用に関する。いくつかの態様において、免疫治療剤は、MHCクラスII抗原に対する免疫応答の(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、または少なくとも100倍の差による)増大が、例としてこれを必要とする対象において、有効である。いくつかの態様において、MHCクラスII分子は、MHCクラスII抗原のCD4+ T細胞への提示によるCD4+ T細胞の活性化を通して対象の免疫系の活性化に寄与する。いく

10

20

30

40

50

つかの態様において、免疫治療剤は、がんへの免疫細胞(例として、マクロファージおよび/またはT細胞)の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大させるか、あるいは動員された免疫細胞(例として、CD8+ T細胞)が不活性化または寛容化されることを防止する。ある態様において、合わせた量(選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量)は、がんへの免疫細胞(例として、マクロファージおよび/またはT細胞)の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大させるか、あるいは動員された免疫細胞(例として、CD8+ T細胞)が不活性化または寛容化されることを防止する。免疫細胞の動員は、例として、腫瘍の生検ならびに免疫細胞表面マーカーCD8、CD3および/またはCD4の存在を査定することによって測定され得る。免疫細胞の活性化は、例として、抗原を用いた免疫細胞の負荷(challenge)の際インターフェロン-ガンマの分泌を測定することによって、などの免疫細胞(例として、T細胞)におけるサイトカインの産生を測定することによって、測定され得る。ある態様において、合わせた量(選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量)は、前記これを必要とする対象において、免疫系の活性化を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、または少なくとも100倍の差で)増大する。免疫治療剤は、例として、タンパク質(例として、抗体)、小分子、ペプチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、またはsiRNAであってもよい。本明細書に記載のとおり、いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターは、例として、本明細書に記載のとおり

10

20

の組成物、キット、または方法において、免疫治療剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの態様において、免疫治療剤は、免疫チェックポイントインヒビターである。

【0166】

免疫チェックポイントインヒビター

いくつかの側面において、本開示は、がんの処置などのための本明細書に記載の組成物、キット、および方法における免疫チェックポイントインヒビターならびにそれらの使用に関する。免疫チェックポイント分子は、免疫応答をモジュレートすること、例としてT細胞応答をモジュレートすることを担う分子である。免疫チェックポイント分子は、自己寛容性を維持することと病原体から宿主を保護することとの両方によって、免疫ホメオスタシスを維持するのに重要である。しかしながら、いくつかのがんは、免疫系ががんを攻撃するのを妨げる(前記免疫系は、妨げられなければ、がんを攻撃する)免疫チェックポイント分子から利益を得る。結果的に、免疫チェックポイントインヒビターは、免疫系のあるがんへの攻撃能を回復させるために使用されている。本明細書に記載のとおり、いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターは、例として本明細書に記載のとおり

30

の組成物、キットまたは方法において、本明細書に記載のとおり

40

の免疫チェックポイントインヒビターと組み合わせて使用され得る。いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、がんへの免疫細胞(例として、マクロファージおよび/またはT細胞)の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大させるか、あるいは動員された免疫細胞(例として、CD8+ T細胞)が不活性化または寛容化されることを防止する。いくつかの態様において、合わせた量(選択的HDAC3インヒビターと免疫チェックポイントインヒビターとを合わせた量)は、がんへの免疫細胞(例として、マクロファージおよび/またはT細胞)の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大させるか、あるいは動員された免疫細胞(例として、CD8+ T細胞)が不活性化または寛容化されることを防止する。

【0167】

免疫チェックポイントインヒビターは、本明細書に使用されるとき、免疫チェックポイント分子の活性を、例として前記分子へ結合することによって阻害または防止する剤(agent)である。免疫チェックポイントインヒビターは、細胞または生物における免疫チェッ

50

クポイント分子活性を、免疫チェックポイントインヒビターへ曝露されていない細胞または生物と比較して、例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または約100%の差で低減させることもある。免疫チェックポイント分子活性は、免疫チェックポイント分子へ選択的に結合してその活性を遮断する抗体で干渉されることもある。免疫チェックポイント分子の活性はまた、免疫チェックポイント分子へ結合するタンパク質、小分子、およびペプチドなどの抗体以外の分子によっても阻害または遮断され得る。免疫チェックポイント分子をコードするDNAもしくはmRNAへ結合して分解または阻害する剤もまた、免疫チェックポイントインヒビターのように振る舞い(act)得る。例はsiRNAsおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドを包含する。免疫チェックポイント分子の非限定例は、プログラム細胞死(programmed cell death)1タンパク質(PD-1)、プログラム細胞死1タンパク質リガンド1(PD-L1)、細胞傷害性Tリンパ球関連(cytotoxic T-lymphocyte-associated)タンパク質4(CTLA-4)、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM3)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)、V-setドメイン含有T細胞活性化インヒビター1(VTCN1またはB7-H4)、表面抗原分類(cluster of differentiation)276(CD276またはB7-H3)、BおよびTリンパ球アテニュエーター(BTLA)、ガレクチン9(GAL9)、チェックポイントキナーゼ1(Chk1)、アデノシンA2A受容体(A2AR)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)、ならびにT細胞活性化のVドメインIgサプレッサー(V-domain Ig suppressor of T cell activation)(VISTA)を包含する。

10

20

【0168】

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、ヒト化抗体またはヒト抗体などの抗体である。本明細書に使用されるとき、用語「抗体」は、免疫チェックポイント分子(例として、PD-L1、PD-1、またはCTLA-4)などの具体的な抗原へ特異的に結合する免疫グロブリン分子を指し、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、遺伝子学的に改変された抗体、および抗体のそれ以外の(otherwise)修飾がなされた形態を包含し、これらに限定されないが、キメラ抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、ヘテロ抱合体抗体(例として、二重特異性抗体(bispecific antibodies)、二特異性抗体(diabodies)、三特異性抗体(triabodies)、および四特異性抗体(tetrabodies))、ならびに抗体の抗原結合フラグメント(例として、Fab'、F(ab')₂、Fab、Fv、rlgG、およびscFvのフラグメントを包含する)を包含する。その上、別様に示唆されない限り、用語「モノクローナル抗体」は、無傷の分子と、抗原へ特異的に結合することが可能な抗体フラグメント(例えば、FabおよびF(ab')₂フラグメントなど)との両方を包含することが意図される。抗体は、IgG1、IgG2、IgG3、もしくはIgG4のサブタイプ、IgA(IgA1およびIgA2を包含する)、IgE、IgD、またはIgMなどのいずれの免疫グロブリンからの免疫グロブリン定常領域を包含していてもよい。

30

【0169】

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、プログラム細胞死1タンパク質(PD-1)、プログラム細胞死1タンパク質リガンド配位子1(PD-L1)、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM3)、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)、V-setドメイン含有T細胞活性化インヒビター1(VTCN1またはB7-H4)、表面抗原分類276(CD276またはB7-H3)、BおよびTリンパ球アテニュエーター(BTLA)、ガレクチン9(GAL9)、チェックポイントキナーゼ1(Chk1)、アデノシンA2A受容体(A2AR)、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)、またはT細胞活性化のV-ドメインIgサプレッサー(VISTA)などの免疫チェックポイント分子に対する抗体(例として、ヒトまたはヒト化モノクローナル抗体などのモノクローナル抗体)である。

40

【0170】

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、小分子であり、ここで小分子の分子量は、1,500g/mol以下である。

50

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、プログラム細胞死リガンド1(PD-L1)またはプログラム細胞死1(PD-1)インヒビターである。

【0171】

PD-1インヒビターは、本明細書に使用されるとき、例としてPD-1へ結合することによって、PD-1活性を阻害または防止する剤である。PD-1インヒビターは、細胞または生物におけるPD-1活性を、PD-1インヒビターへ曝露されていない細胞または生物と比較して、例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または約100%の差で低減させることもある。ヒトPD-1は遺伝子PDCD1(Genbank Entrez ID 5133)によってコードされている。PD-1は免疫チェックポイントとして機能し、かつ免疫応答を負に調節する(例としてCD8⁺ T細胞および他の免疫細胞の活性化、増加(expansion)、および/または機能を阻害する)。PD-L1はPD-1のリガンドである。PD-L1は、免疫グロブリンV様およびC様ドメインをもつ1型膜貫通タンパク質である。ヒトPD-L1はCD274遺伝子(Genbank Entrez ID 29126)によってコードされている。PD-L1はまた、B7.1のリガンドでもある。

【0172】

PD-1活性は、PD-1へ選択的に結合してその活性を遮断する抗体で干渉されることもある。PD-1の活性はまた、PD-1に結合するタンパク質、小分子、およびペプチドなどの抗体以外の分子によっても阻害または遮断され得るPD-1をコードするDNAもしくはmRNAへ結合して分解または阻害する剤はまた、PD-1インヒビターとしても作用し得る。例は抗PD-1 siRNAsおよび抗PD-1アンチセンスオリゴヌクレオチドを包含する。

【0173】

PD-L1インヒビターは、本明細書に使用されるとき、PD-L1活性を、例としてPD-L1へ結合することによって阻害または防止する剤である。PD-L1インヒビターは、細胞または生物におけるPD-L1活性を、PD-L1インヒビターへ曝露されていない細胞または生物と比較して、例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または約100%の差で低減させることもある。

【0174】

PD-L1活性は、PD-L1へ選択的に結合してその活性を遮断する分子によって、例としてPD-1および/またはB7-1との相互作用およびそれらの活性化を遮断することによって、遮断されることもある。PD-L1の活性はまた、PD-L1に結合するタンパク質、小分子、およびペプチドなどの抗体以外の分子によっても阻害または遮断され得る。PD-L1をコードするDNAもしくはmRNAへ結合して分解または阻害する剤はまた、PD-L1インヒビターとしても作用し得る。例は抗PD-L1 siRNAsおよび抗PD-L1アンチセンスオリゴヌクレオチドを包含する。

【0175】

PD-1インヒビターの例は米国刊行物20130280265、20130237580、20130230514、20130109843、20130108651、20130017199、20120251537、および20110271358に記載されるもの、ならびに欧州特許EP2170959B1に記載されるものを包含し、これらの開示全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0176】

PD-1インヒビターの例は以下を包含する：ニボルマブ(例として、Bristol-Myers SquibbからのOPDIVO(登録商標))、PD-1に結合する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体；ピディリズマブ(例として、CureTechからのCT-011)、PD-1に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体；ペンブロリズマブ(例として、MerckからのKEYTRUDA(登録商標))、PD-1に結合するヒト化IgG4-カッパモノクローナル抗体；MEDI-0680(AstraZeneca/MedImmune)、PD-1に結合するモノクローナル抗体；およびREGN2810(Regeneron/Sanofi)、PD-1に結合するモノクローナル抗体。別の例示のPD-1インヒビターは、AMP-224(Glaxo Smith KlineおよびAmplimmune)、プログラム細胞死リガンド2(PD-L2)の細胞外ドメインとヒトIgG1のFc領域とから構

成される、PD-1へ結合する組み換え融合タンパク質である。

【0177】

PD-L1インヒビターの例は米国刊行物20090055944、20100203056、20120039906、20130045202、20130309250、および20160108123に記載されるものを包含し、これらの開示の全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0178】

PD-L1インヒビターの例は例えば以下を包含する：アテゾリズマブ(またTECENTRIQ(商標)とも呼ばれる、Genentech/Roche)、PD-L1へ結合するヒトモノクローナル抗体；デュルバルマブ(またMEDI4736とも呼ばれる、AstraZeneca/Med免疫)、PD-L1へ結合するヒト免疫グロブリンIgG1カップ モノクローナル抗体；BMS-936559(Bristol-Meyers Squibb)、PD-L1 10へ結合する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体；アベルマブ(またMSB 0010718Cとも呼ばれる、Merck KGaA/Pfizer)、PD-L1へ結合する完全ヒトIgG1モノクローナル抗体；およびCA-170(Aurigene/Curis)、PD-L1の小分子アンタゴニスト。

【0179】

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)インヒビターである。

【0180】

CTLA-4インヒビターは、本明細書に使用されるとき、例としてCTLA-4へ結合することによって、CTLA-4活性を阻害または防止する剤である。CTLA-4インヒビターは、細胞または生物におけるCTLA-4活性を、CTLA-4インヒビターへ曝露されていない細胞または生物と比較して、例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または約100%の差で低減させることもある。ヒトCTLA-4は遺伝子CTLA4(Genbank 20 Entrez ID 1493)によってコードされている。CTLA-4は、例として阻害性のシグナルをT細胞へ伝達することによって、免疫応答を負に調節する。

【0181】

CTLA-4活性は、CTLA-4へ選択的に結合してその活性を遮断する抗体で干渉されることもある。CTLA-4の活性はまた、CTLA-4に結合するタンパク質、小分子、およびペプチドなどの抗体以外の分子によっても阻害または遮断され得る。CTLA-4をコードするDNAもしくはmRNAへ結合して分解または阻害する剤はまた、CTLA-4アンタゴニストとしても作用し得る 30。例は抗CTLA-4 siRNAsおよび抗CTLA-4アンチセンスオリゴヌクレオチドを包含する。

【0182】

CTLA-4アンタゴニストの例はPCT刊行物第W02001/014424号、第W02012/118750号、欧州特許第EP1212422B1号、米国特許第5,811,097号、第5,855,887号、第6,051,227号、第6,984,720号、第7,034,121号、第7,824,679号、第8,017,114号、第8,475,790号、第8,318,916号、第8,685,394号、米国刊行物第2002/0039581号、第2005/0201994号、および第2009/0117037号に記載されるものを包含し、これらの開示全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0183】

CTLA-4アンタゴニストの例は以下を包含する：CTLA-4に対する組み換えヒトIgG1モノクローナル抗体であるイピリムマブ(YERVOY(登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、およびCTLA-4に対するヒトIgG2モノクローナル抗体であるトレメリムマブ(AstraZeneca；MedImmune/Pfizer)。

【0184】

いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3(TIM3)インヒビター、リンパ球活性化遺伝子3(LAG3)インヒビター、V-setドメイン含有T細胞活性化インヒビター1(VTCN1もしくはB7-H4)インヒビター、表面抗原分類276(CD276もしくはB7-H3)インヒビター、BおよびTリンパ球アテニエーター(BTLA)インヒビター、ガレクチン9(GAL9)インヒビター、チェックポイントキナーゼ1(Chk1)インヒビター、アデノシンA2A受容体(A2AR)インヒビター、インドールアミ 50

ン2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)インヒビター、キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)インヒビター、またはT細胞活性化のV-ドメインIgサプレッサー(VISTA)インヒビターである。

【0185】

処置の方法

いくつかの側面において、本開示は、処置の方法、例としてがんの処置に関する。いくつかの態様において、方法は、本明細書に記載のとおりのを必要とする対象、例としてがんを有する対象へ、本明細書に記載のとおりを選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターを投与すること、および/または本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)を投与することを含む。いくつかの態様において、対象は、本明細書に記載のとおりを選択的HDAC3インヒビターおよび/または本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)が既に投与されている対象である。いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がんを処置するのに有効であり、および/または選択的HDAC3インヒビターもしくは免疫治療剤のいずれかが単独で使用されるより、がんを処置するのに有効である。いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターおよび免疫治療剤は、選択的HDAC3インヒビターまたは免疫治療剤のいずれかが単独で使用されるのと比較して、相乗的にがんを処置するように作用する。

【0186】

いくつかの態様において、方法は、対象において、がん細胞の増殖を(例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、もしくは約100%の差で)阻害する方法、またはがん細胞の死を(例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または約100%の差で)誘導する方法であり、前記方法は、本明細書に記載のとおりのを必要とする対象、例としてがんを有する対象へ、本明細書に記載のとおりを選択的HDAC3インヒビターを投与すること、および/または本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)を投与することを含む。いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターと免疫治療剤とを合わせた量は、がん細胞の増殖を阻害するのに、もしくはがん細胞の死を誘導するのに有効であり、および/または選択的HDAC3インヒビターもしくは免疫治療剤のいずれかが単独で使用されるより、がん細胞の増殖を阻害するのに、もしくはがん細胞の死を誘導するのに有効である。いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターおよび免疫治療剤は、インヒビターまたは免疫治療剤のいずれかが単独で使用されるのと比較して、相乗的にがんを処置するように作用する。

【0187】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターを投与するステップは、免疫治療剤を投与するステップに先立つ(例として、少なくとも1時間、2時間、6時間、12時間、1日、2日間、3日間、5日間、1週間、2週間、3週間、もしくは1カ月より、これに先立つ)か、これと並行するか、またはこれに続く(例として、少なくとも1時間、2時間、6時間、12時間、1日、2日間、3日間、5日間、1週間、2週間、3週間、もしくは1カ月して、これに続く)。いくつかの態様において、免疫治療剤を投与するステップは、選択的HDAC3インヒビターを投与するステップに先立つか、これと並行するか、またはこれに続く。いくつかの態様において、選択的HDAC3インヒビターは、一度より多く投与される。いくつかの態様において、免疫治療剤は、一度より多く投与される。

【0188】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの態様において、投与される免疫治療剤の量に対する選択的HDAC3インヒビターの量の重量による比率は、0.1と10との間(例として、0.1と10との間)(両端含む)である。

【0189】

本明細書に記載の方法のいずれかのいくつかの態様において、方法は、追加の医薬品をさらに投与することを含み、ここで追加の医薬品は、選択的HDAC3インヒビターとも免疫治療剤とも異なる。ある態様において、追加の医薬品は、抗微生物剤、鎮痛薬、抗炎症剤、反対刺激薬、凝固加減(modifying)剤、利尿薬、交感神経模倣薬、食欲減退薬、制酸薬および他の胃腸薬；抗寄生虫薬、抗うつ薬、降圧薬、抗コリン薬、刺激薬、抗ホルモン薬、中枢神経刺激薬および呼吸刺激薬、薬物受容体遮断物質(drug antagonists)、脂質調節剤、尿酸排泄促進薬、強心配糖体、電解質、麦角およびこれらの誘導体、去痰薬、睡眠薬および鎮静薬、抗糖尿病剤、ドーパミン作動薬、制吐薬、筋弛緩薬、副交感神経模倣薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、ベータ遮断薬、下剤、抗不整脈薬、造影剤、放射性医薬品、抗アレルギー剤、精神安定薬、血管拡張薬、抗ウイルス剤、および抗新生物剤もしくは細胞増殖抑制剤または抗がん特性をもつ他の剤、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。ある態様において、追加の医薬品は、避妊薬、ビタミン、微量栄養素、または多量栄養素、またはそれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬品は、抗生物質および抗ウイルス剤などの抗感染薬；鎮痛薬および鎮痛薬の組み合わせ；食欲減退薬；駆虫薬；抗関節炎薬；抗喘息薬；抗痙攣薬；抗うつ薬；抗利尿薬；止痢薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症剤；抗片頭痛調製物；抗嘔吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン病薬；鎮痒薬；抗精神病薬；解熱薬、鎮痙薬；抗コリン薬；交感神経模倣薬；キサンチン誘導体；カルシウムチャネル遮断薬およびピンドロールなどのベータ遮断薬および抗不整脈薬を包含する循環器用薬；降圧薬；利尿薬；冠状動脈、末梢、および脳の全般を包含する血管拡張薬；中枢神経系刺激薬；うっ血除去薬を包含する感冒薬；エストラジオールなどのホルモン、およびコルチコステロイドを包含する他のステロイド；睡眠薬；免疫抑制薬；筋弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静薬；および精神安定薬；ならびに、天然由来のもしくは遺伝子学的に改変されたタンパク質、多糖類、糖タンパク質、またはリポタンパク質からなる群から選択される。

10

20

【0190】

ある態様において、追加の医薬品は、抗がん剤(例として、生物学的製剤の(biotherapeutic)抗がん剤および化学治療剤)である。例示の生物学的製剤の抗がん剤は、これらに限定されないが、インターフェロン、サイトカイン(例として、腫瘍壊死因子、インターフェロン α 、インターフェロン γ)、ワクチン、造血成長因子、モノクローナル血清療法、免疫刺激薬および/または免疫調節剤(immunomodulatory agents)(例として、IL-1、2、4、6、または12)、免疫細胞成長因子(例として、GM-CSF)、および抗体(例として、ハーセプチン(トラスツズマブ)、T-DM1、AVASTIN(ベバシズマブ)、アービタックス(セツキシマブ)、ベクシビックス(パニツムマブ)、リツキサンの(リツキシマブ)、ベキサール(トシツモマブ))を包含する。例示の化学治療剤は、これらに限定されないが、抗エストロゲン(例として、タモキシフェン、ラロキシフェン、およびメゲストロール)、LHRHアゴニスト(例として、ゴセレリンおよびリユープロリド)、抗アンドロゲン薬(例として、フルタミドおよびビカルタミド)、光線力学的治療(例として、ベルテボルフィン(BPD-MA)、フタロシアニン、光増感剤Pc4、およびデメトキシ-ヒポクレリンA(2BA-2-DMHA))、ナイトロジェンマスタード(例として、シクロホスファミド、イホスファミド、トロホスファミド、クロラムブシル、エストラムスチン、およびメルファラン)、ニトロソ尿素(例として、カルムスチン(BCNU)およびロムスチン(CCNU))、スルホン酸アルキル(例として、ブスルファンおよびトレオスルファン)、トリアゼン(例として、ダカルバジン、テモゾロミド)、白金含有化合物(例として、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)、ビンカアルカロイド(例として、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、およびビノレルビン)、タキソイド(例として、パクリタキセルまたはパクリタキセル等価物)、ドコサキサエン酸結合パクリタキセル(DHA-パクリタキセル、タキソプレキシン)、ポリグルタマート結合パクリタキセル(PG-パクリタキセル、パクリタキセル・ポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX)、腫瘍活性化プロドラッグ(TAP)ANG1005(3分子のパクリタキセルへ結合されたAngiopep-2)、パクリタキセル-EC-1(erbB2認識ペプチドEC-1へ結合されたパクリタキセル)、およ

30

40

50

ビグルコース抱合パクリタキセル(例として、2'-パクリタキセル メチル2-グルコピラノ
 シルスキシナート;ドセタキセル、タキソール)、エピドフィリン(epipodophyllins)(例
 として、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、トポテカン、9-アミノカンブトテ
 シン、カンブトイリノテカン(camptoirinotecan)、イリノテカン、クリスナトール、マイ
 トマイシンC)、代謝拮抗薬、DHFRインヒビター(例として、メトトレキサート、ジクロロ
 メトトレキサート、トリメトトレキサート、エダトレキサート)、IMPデヒドロゲナーゼイン
 ヒビター(例として、ミコフェノール酸、チアゾフリン、リバビリン、およびEICAR)、リ
 ボヌクレオチドレダクターゼインヒビター(例として、ヒドロキシ尿素およびデフェロキ
 サミン)、ウラシル類似体(例として、5-フルオロウラシル(5-FU)、フロクスウリジン、ド
 キシフルリジン、ラルチトレキセド、テガフル-ウラシル、カペシタビン)、シトシン類
 似体(例として、シタラビン(ara C)、シトシンアラビノシド、およびフルダラビン)、プ
 リン類似体(例として、メルカプトプリンおよびチオグアニン)、ビタミンD3類似体(例と
 して、EB 1089、CB 1093、およびKH 1060)、イソプレニル化インヒビター(例として、ロ
 バスタチン)、ドーパミン作動性神経毒(例として、1-メチル-4-フェニルピリジニウムイ
 オン)、細胞周期インヒビター(例として、スタウロスポリン)、アクチノマイシン(例とし
 て、アクチノマイシンD、ダクチノマイシン)、ブレオマイシン(例として、ブレオマイシ
 ンA2、ブレオマイシンB2、ペプロマイシン)、アントラサイクリン(例として、ダウノルビ
 シン、ドキソルビシン、ペグ化リポソームのドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシ
 ン、ピラルビシン、ゾルビシン、ミトキサントロン)、MDRインヒビター(例として、ベラ
 パミル)、Ca²⁺ ATPaseインヒビター(例として、タプシガルジン)、イマニチブ、サリドマ
 イド、レナリドマイド、チロシンキナーゼインヒビター(例として、アキシチニブ(AG0137
 36)、ボスチニブ(SKI-606)、セジラニブ(RECENTIN(商標)、AZD2171)、ダサチニブ(SPRYCE
 L(登録商標)、BMS-354825)、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標))、ゲフィチニブ(IRESSA(
 登録商標))、イマニチブ(Gleevec(登録商標)、CGP57148B、STI-571)、ラパチニブ(TYKERB
 (登録商標)、TYVERB(登録商標))、レスタウルチニブ(CEP-701)、ネラチニブ(HKI-272)、
 ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、セマクサニブ(セマキシニブ、SU5416)、スニチニブ(SU
 TENT(登録商標)、SU11248)、トセラニブ(PALLADIA(登録商標))、バンデタニブ(ZACTIMA(
 登録商標)、ZD6474)、パタラニブ(PTK787、PTK/ZK)、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録
 商標))、ベバシズマブ(AVASTIN(登録商標))、リツキシマブ(リツキサン(登録商標))、セ
 ツキシマブ(アービタックス(登録商標))、パニツムマブ(ベクチビックス(登録商標))、ラ
 ニビズマブ(Lucentis(登録商標))、ニロチニブ(TASIGNA(登録商標))、ソラフェニブ(NEXA
 VAR(登録商標))、エベロリムス(AFINITOR(登録商標))、アレムツズマブ(CAMPATH(登録商
 標))、ゲムツズマブ・オゾガマイシン(MYLOTARG(登録商標))、テムシロリムス(TORISEL(
 登録商標))、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、ドビチニブラクタート(TKI258、CHIR-258)
 、BIBW 2992(TOVOK(商標))、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-77760
 7、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF(登録商標))、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265
 、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、
 XL-647、および/またはXL228)、プロテアソームインヒビター(例として、ボルテゾミブ(V
 elcade))、mTORインヒビター(例として、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベ
 ロリムス(RAD-001)、リダフォロリムス、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ23
 5(Novartis)、BGT226(Norartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC09
 80(Genentech)、SF1126(Semafoe)、およびOSI-027(OSI))、オブリメルセン、ゲムシタビン
 、カルミノマイシン、ロイコボリン、ペメトレキセド、シクロホスファミド、ダカルバジ
 ン、プロカルバジン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、カンブトテシン、プリカマイシ
 ン、アスバラギナーゼ、アミノプテリン、メトプテリン、ボルフィロマイシン、メルファ
 ラン、ロイロシジン、ロイロシン、クロラムブシル、トラベクテジン、プロカルバジン、
 ディスコデルモリド、カルミノマイシン、アミノプテリン、およびヘキサメチルメラミン
 、ならびにそれらの組み合わせを包含する。

【0191】

剤の「有効量」は、一般に、所望の生物学的応答を惹起するのに、例として疾病を処置

10

20

30

40

50

するのに十分な量を指す。当業者には当然のことながら、本明細書に記載の剤の有効量は、処置されている疾病、投与の様式(mode)、ならびに対象の年齢、身体組成、および健康状態などのような因子に応じて変動することもある。有効量は、治療全般を改善するか、疾病の症状もしくは原因を低減または回避するか、あるいは別の治療剤の治療の効き目を増強する量を包含していてもよい。がんの処置にとって、有効量は、がん細胞の成長を遅延、停止、もしくは逆転させるか、および/またはがん細胞を死滅させるか、またはがんに関連する1以上の症状を低減もしくは解消する処置などのがんの処置において、治療効果(therapeutic benefit)を提供するのに十分な量である。

【0192】

抗PD-1、抗PD-L1抗体、または抗CTLA4抗体などの抗体にとっての例示の有効量は、1～4週間毎0.01mg/kg～20 mg/kgを包含する。態様において、かかる投与は、前記疾患、例としてがんであるならば、持続する。 10

【0193】

本明細書に記載のいずれの剤またはインヒビターも、処置されている具体的な疾病、例としてがんのために随時、いずれの好適なルートによっても、投与されてもよい。例えば、本明細書に記載の剤またはインヒビターは、非経口的に(例として、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨下、頭蓋内、筋肉内、骨内、節内(intranodal)、皮内および皮下)または経口的に投与されてもよい。いくつかの態様において、本明細書に記載のとおり抗体は、非経口的に、例として静脈内に投与される。本明細書に記載の剤またはインヒビターのための投与ルートが、処置されている対象のタイプ、処置されている疾患(例として、がんのタイプ)、および疾患の重症度に応じて変動することもあることは理解されるべきである。本明細書に記載の方法のいずれのいくつかの態様において、本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、チェックポイントインヒビター)は、前記これを必要とする対象へ、経口的に、局所的に、注射によって、または移植によって、投与される。本明細書に記載の方法のいずれのいくつかの態様において、本明細書に記載のとおり選択的HDAC3インヒビターは、前記これを必要とする対象へ経口的に投与される。 20

【0194】

製剤

本明細書に記載のいずれの剤またはインヒビターも、医薬組成物として製剤化されていてもよい。用語「医薬組成物」または「製剤」は、活性成分の生物活性を有効な状態にさせるような形態にある調製物を指す。いくつかの態様において、医薬組成物は、本明細書に記載のとおり剤またはインヒビターおよび薬学的に許容し得る担体を含む。本明細書に使用されるとき、「薬学的に許容し得る担体」は、活性成分と組み合わせられたとき、前記成分の生物活性を保持させ、かつ対象の免疫系には反応しないいずれの材料をも包含する。例は、これらに限定されないが、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、正常な(0.9%)生理食塩水、5%デキストロース、アルブミン、油/水エマルションなどのエマルション、および様々なタイプの湿潤剤などの標準的な医薬の担体のいずれをも包含する。かかる担体を含む組成物は、周知である従来方法(例として、Remington, The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. Mack Publishing, 2000を参照)によって製剤化される。 30 40

【0195】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野において知られているいずれの方法によっても調製され得る。一般に、かかる予備方法は、本明細書に記載の化合物(すなわち、「活性成分」)を担体もしくは賦形剤および/または1以上の他の副成分に結び付けること、ならびに次いで、必要および/または所望ならば、産物を所望の単回-もしくは複数回-用量ユニットに成形および/またはパッケージングするというステップを包含する。

【0196】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製され、パッケージングされ、および/または販売され得る。「単位用量」は、予め決められた量の活性成分を含む医薬組成物の不連続な量である。活性成分の量は、一 50

般に、対象へ投与されるであろう活性成分の投薬量、および/またはかかる投薬量の二分の一もしくは三分の一などの、かかる投薬量の使い勝手のよい画分と等しい。

【0197】

本明細書に記載の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤、および/またはいずれの追加成分の相対量は、処置される対象の固有性(identity)、サイズ、および/または疾病に応じて、およびさらに組成物が投与されるべきルートに応じて変動し得る。組成物は、0.1%と100%(w/w)との間で活性成分を含んでいてもよい。

【0198】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散および/または造粒剤、表面活性剤および/または乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、緩衝剤、平滑剤、および/または油を包含する。カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料(flavoring)、および香料(perfuming agents)もまた、組成物中に存在していてもよい。

【0199】

例示の希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびこれらの混合物を包含する。

【0200】

例示の造粒および/または分散剤は、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天(agar)、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポビドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、α化デンプン(starch 1500)、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物を包含する。

【0201】

例示の表面活性剤および/または乳化剤は、天然の乳化剤(例として、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイドクレー(例として、ベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例として、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例として、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル類(例として、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアラート(Tween(登録商標)60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween(登録商標)80)、ソルビタンモノパルミタート(Span(登録商標)40)、ソルビタンモノステアラート(Span(登録商標)60)、ソルビタントリスステアラート(Span(登録商標)65)、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート(Span(登録商標)80))、ポリオキシエチレンエステル(例として、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrij(登録商標)45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマ

シ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、およびSolutol(登録商標)、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例として、Cremophor(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリエーテル(Brij(登録商標)30))、ポリ(ビニルピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic(登録商標)F-68、Poloxamer P-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサート・ナトリウム、および/またはこれらの混合物を包含する。

【0202】

10

例示の結合剤は、デンプン(例として、コーンスターチおよびデンプン糊)、ゼラチン、糖(例として、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成ゴム(例として、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルゴム(panwar gum)、ガッチゴム(ghatti gum)、イサポール殻(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum(登録商標))、および落葉松アラボガラクタン)、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、および/またはこれらの混合物を包含する。

20

【0203】

例示の防腐剤は、抗酸化剤、キレート剤、抗微生物防腐剤、抗真菌防腐剤、抗原生動物防腐剤(antiprotozoan preservatives)、アルコール防腐剤、酸性防腐剤、およびその他の防腐剤を包含する。ある態様において、防腐剤は、抗酸化剤である。他の態様において、防腐剤は、キレート剤である。

【0204】

例示の抗酸化剤は、アルファ トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを包含する。

30

【0205】

例示のキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩および水和物(例として、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等)、クエン酸およびその塩および水和物(例として、クエン酸一水和物)、フマル酸およびその塩および水和物、リンゴ酸塩およびその塩および水和物、リン酸およびその塩および水和物、および酒石酸およびその塩および水和物を包含する。例示の抗微生物防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルを包含する。

40

【0206】

例示の抗真菌防腐剤は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を包含する。

【0207】

例示のアルコール防腐剤は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェ

50

ノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールを包含する。

例示の酸性防腐剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を包含する。

【0208】

その他の防腐剤は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant(登録商標)Plus、Phenonip(登録商標)、メチルパラベン、Germall(登録商標)115、Germaben(登録商標)II、Neolone(登録商標)、Kathon(登録商標)、およびEuxyl(登録商標)を包含する。

10

【0209】

例示の緩衝剤は、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、リン酸カルシウムヒドロキシド(calcium hydroxide phosphate)、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリーの水、等張の生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、およびこれらの混合物を包含する。

20

【0210】

例示の平滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物を包含する。

30

【0211】

例示の天然油は、アーモンド、杏仁、アボカド、パパス、ベルガモット、ブラックカレント種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ油、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、アマニ、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、桃仁、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚芽を包含する。例示的な合成油は、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびこれらの混合物を包含する。

40

【0212】

経口および非経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸酢酸エ

50

チルエチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例として、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの、可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味料、香料、および香料を包含し得る。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは、Cremophor(登録商標)、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、ポリマー、およびこれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

10

【0213】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁液は、好適な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用し知られている技術(art)に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤もしくは溶媒中の、例えば、溶液として1,3ブタンジオール中の、滅菌された注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルションでもあり得る。許容し得るビヒクルおよび溶媒のうち、採用されてもよいものは、水、リンガー溶液、U.S.P.、および等張の塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌された固定油は、溶媒または懸濁化媒体として従来採用されている。このために、合成モノ-またはジ-グリセリドを包含する、いずれの無菌性の(bland)固定油も採用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製において使用されている。

20

【0214】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、あるいは使用に先立ち、滅菌水もしくは他の滅菌された注射可能な媒体に溶解(dissolved)または分散され得る滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【0215】

薬物の効果を長引かせるために、皮下または筋肉内の注射からの薬物の吸収を遅らせることがしばしば所望される。これは、難水溶性の結晶またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度は次いで、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズおよび結晶形態に依存することもある。代替的に、非経口的に投与された薬物形態の遅延吸収は、油ビヒクル中に薬物を溶解または懸濁させることによって達成されることもある。

30

【0216】

直腸または腔内投与のための組成物は、典型的には、本明細書に記載の抱合体を、カカオバター、ポリエチレングリコール、または坐薬ワックスなどの好適な非刺激性の(non-irritating)賦形剤または担体(周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または腔腔中で溶融して活性成分を放出する)と混合することによって調製され得る坐薬である。

【0217】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を含む。かかる固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な、薬学的に許容し得る賦形剤または担体および/または(a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、(b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどのバインダー、(c) グリセロールなどの湿潤剤(humectant)、(d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、あるシリカート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e) パラフィンなどの溶解遅延剤、(f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアラートなどの湿潤剤(wetting agent)、(h) カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤、ならびに(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール

40

50

、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、およびこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤のケースにおいて、剤形は、緩衝剤を包含してもよい。

【0218】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬理学の技術分野において知られている他のコーティングなどのコーティングおよび外郭(shells)で調製され得る。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、それらが、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延させるやり方で、放出するという組成物から成り得る。使用され得るカプセル化組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。類似するタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。

10

【0219】

活性成分は、上に述べたとおりの1以上の賦形剤をもつマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野において知られている他のコーティングなどの、コーティングおよび外郭で調製され得る。かかる固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1個の不活性希釈剤と混和され得る。かかる固体剤形は、通常の実践の場合、不活性な希釈剤以外に追加の物質、例として、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤(ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなど)を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤のケースにおいて、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、それらが、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延させるやり方で、放出するという組成物から成り得る。使用され得るカプセル化組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。

20

【0220】

本明細書に記載の化合物の局所および/または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤および/または貼付剤を包含してもよい。一般に、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容し得る担体もしくは賦形剤および/または必要とされるいずれの防腐剤および/または必要に応じて緩衝剤と混和される。加えて、本開示は、経皮貼付剤の使用を企図し、これはしばしば、活性成分の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、例えば、活性成分を適正な媒体に溶解および/または分配することによって、調製され得る。代わりにまたは加えて、速度は、速度制御膜を提供することおよび/または活性成分をポリマーマトリックスおよび/またはゲルに分散させることのいずれかにより、制御され得る。

30

【0221】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達における使用に好適なデバイスは、短針デバイスを包含する。皮内組成物は、皮膚中への針の有効侵入長を限定するデバイスによって、投与され得る。代替的にまたは加えて、従来のシリンジは、皮内投与の古典的なマントー法において使用され得る。液体ジェット注射器を介しておよび/または角質層を貫通して真皮に達するジェットを生成する針を介して、液体製剤を真皮へ送達するジェット式注射デバイスは、好適である。圧縮ガスを使用することで粉末形態の化合物を皮膚の外側の層を通して真皮へと加速させる、衝撃(ballistic)粉末/粒子送達デバイスは、好適である。

40

【0222】

局所投与に好適な製剤は、リニメント剤、ローション剤などの液体調製物および/または半液体調製物、クリーム剤、軟膏剤などの水中油型および/または油中水型エマルジョン、および/またはペースト剤、および/または溶液剤および/または懸濁液剤を包含する

50

。局所的に投与可能な製剤は、例えば、約1%から約10% (w/w) までの活性成分を含んでもよいが、活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度まで高められる。局所投与のための製剤はさらに、本明細書に記載の1以上の追加成分を含んでいてもよい。

【0223】

本明細書に記載の医薬組成物は、口腔を介する経肺投与に好適な製剤において、調製、パッケージング、および/または販売され得る。かかる製剤は、有効成分を含み、約0.5から約7ナノメートルまで、または約1から約6ナノメートルまでの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含んでもよい。かかる組成物は便宜上、乾燥粉末リザーバ(絶え間なく続く噴射剤がそれへと導かれることで粉末を分散させ得る)を含むデバイスを使用するか、および/または自己推進溶媒/粉末分注容器(密閉された容器中の低沸点噴射剤中に溶解および/または懸濁された活性成分を含むデバイスなど)を使用する、投与のための乾燥粉末の形態である。かかる粉末剤は、重量で少なくとも98%の粒子が、0.5ナノメートルより大きい直径を有し、数で少なくとも95%の粒子が、7ナノメートル未満の直径を有する、粒子を含む。代替的に、重量で少なくとも95%の粒子が、1ナノメートルより大きい直径を有し、数で少なくとも90%の粒子が、6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を包含してもよく、単位用量形態で便宜的に提供される。

【0224】

低沸点噴射剤は一般に、大気圧にて65°Fを下回る沸点を有する液体噴射剤を包含する。一般に噴射剤は、組成物の50~99.9% (w/w) を構成してもよく、活性成分は、組成物の0.1~20% (w/w) を構成してもよい。噴射剤はさらに、液体非イオン性および/または固体アニオン性の界面活性剤、および/または固体希釈剤(これは、有効成分を含む粒子と同程度の粒子サイズを有してもよい)などの、追加成分を含んでよい。

【0225】

経肺送達のために製剤化された本明細書に記載の医薬組成物は、溶液および/または懸濁液の液滴の形態で活性成分を提供してもよい。かかる製剤は、活性成分を含む水性のおよび/または希薄なアルコール性の溶液および/または懸濁液(任意に滅菌されていてもよい)として、調製、パッケージング、および/または販売され得、いずれの噴霧(nebulization)および/または微粒子化(atomization)デバイスをも使用して便宜上投与されてもよい。かかる製剤は、香味剤(サッカリンナトリウムなど)、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、および/または防腐剤(メチルヒドロキシベンゾアートなど)を包含する1以上の追加成分をさらに含んでいてもよい。この投与ルートによって提供される液滴は、約0.1から約200ナノメートルまでの範囲にある平均直径を有していてもよい。

【0226】

本明細書に記載の製剤は、経肺送達に有用であるとおおり、本明細書に記載の医薬組成物の鼻腔内送達にも有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約0.2から500マイクロメートルまでの平均粒子有する粗粉末である。かかる製剤は、鼻孔近くに留めた粉末の容器から鼻道を通ず迅速な吸入によって投与される。

【0227】

経鼻投与のための製剤は、例えば、活性成分を、わずか(as little as)約0.1% (w/w) から100% (w/w) までも(to as much as)含んでいてもよく、本明細書に記載の追加成分を1以上含んでいてもよい。本明細書に記載の医薬組成物は、口腔投与のための製剤に調製され、パッケージングされ、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用し作製された錠剤および/またはトロッチ剤の形態であってもよく、例えば、0.1~20% (w/w) 活性成分を含有し、その残りは経口的に溶解可能な(dissolvable)および/または分解可能な(degradable)組成物、および任意に、本明細書に記載の追加成分を1以上含んでいてもよい。代わりに、口腔投与のための製剤は、活性成分を含む粉末および/またはエアロゾル化および/または微粒子化溶液および/または懸濁液を含んでいてもよい。かかる粉末状の、エアロゾル化された、および/またはエアロゾル化された製剤は、分散したとき、約0.1から約200ナノメートルまでの範囲にある粒子および/または液滴の平均サイズを有していてもよく、本明細書に記載の追加成分の1以上をさらに含んでいてもよ

い。

【0228】

本明細書に記載の医薬組成物は、点眼(ophthalmic administration)のための製剤に調製され、パッケージングされ、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、水性もしくは油状の液体担体または賦形剤中0.1~1.0% (w/w) 溶液および/または懸濁液の活性成分を包含する、例えば、点眼薬(eye drops)の形態であってもよい。かかる点眼薬は、緩衝剤、塩、および/またはその他の本明細書に記載の追加成分の1以上をさらに含んでもよい。他の有用な点眼可能な(opthalmically-administrable)製剤は、微結晶性の形態で、および/またはリポソーム調製物中に、活性成分を含む前記製剤を包含する。点耳薬(ear drops)および/または点眼薬もまた、本開示の範囲内にあるものとして企図される。

10

【0229】

本明細書に提供される医薬組成物の記載は主として、ヒトへの投与に好適な医薬組成物に向けられるものであるが、かかる組成物が一般に、あらゆる動物への投与に好適であることは、当業者によって理解されるであろう。様々な動物への投与に好適な組成物にするために、ヒトへの投与に好適な医薬組成物を改変することは十分に理解されており、通常の実験法を用いてかかる改変を設計および/または実施し得る。

【0230】

本明細書に提供される化合物は、典型的には、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬量単位形態で製剤化されている。しかしながら、本明細書に記載の組成物の1日の総使用量は、堅実な医学的判断の範囲内で医師によって決められるであろうことが理解されるであろう。いずれの特定の対象または生物に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される疾患および障害の重症度；採用される具体的な活性成分の活性；採用される具体的な組成物；対象の年齢、体重、総体的な健康、性別、および食習慣；投与の時間、投与の経路、および採用される具体的な活性成分の排出速度；処置の期間；採用される具体的な活性成分と組み合わせ、またはこれと同時に使用される薬物；ならびに、医療分野において周知である同種の因子を包含する様々な因子に依存するであろう。

20

【0231】

対象

本明細書に記載の方法は、がんを有するかまたはがんを有すると疑われる対象などの対象を利用する。いくつかの態様において、対象は、がんを有するかまたはがんを有すると疑われるヒト対象などの哺乳動物の対象である。他の例示の対象は、非ヒト霊長目の動物、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウシ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、およびマウスを包含する。

30

【0232】

いくつかの態様において、対象は、本明細書に記載のとおりを選択的HDAC3インヒビターおよび/または本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)が既に投与されている対象である。

【0233】

いくつかの態様において、対象は、選択的HDAC3インヒビターの対象への投与ががん細胞の少なくとも1個において主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIタンパク質(例として、HLA-DR)の発現を増加させるのに有効であるような本明細書に記載のとおり選択的HDAC3インヒビターに応答するがんを有する。いくつかの態様において、対象は、(例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%の差で)減少したMHCクラスIIタンパク質の発現に関連するがんを有する。ヒトMHCクラスIIは、アルファ鎖およびベータ鎖を含有するヘテロダイマーである。ヒトMHCクラスII アルファ鎖およびベータ鎖をコードするヒト遺伝子は、HLA-DMA、HLA-DMB、HLA-DOA、HLA-DOB、HLA-DPA1、HLA-DPB1、HLA-DQA1、HLA-DQA2、HLA-DQB1、HLA-DQB2、HLA-DRA、HLA-DRB1、HLA-DRB3、HLA-DRB4、およびHLA-DRB5を包含する。MHCクラスIIタンパク質の

40

50

マウスMHCクラスII発現レベルは、当該技術分野において知られているかまたは本明細書に記載のされるいずれの方法を使用して、例として、酵素免疫測定法(ELISA)、ラジオイムノアッセイ(RIA)、免疫放射定量測定法(IRMA)、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、蛍光活性化セルソーティング(FACS)、免疫細胞化学、または免疫組織化学などの免疫アッセイを使用して、測定され得る。

【0234】

いくつかの態様において、対象は、本明細書に記載のとおり免疫治療剤に応答するがんを有する。いくつかの態様において、対象は、この対象が免疫治療剤の投与後に(例として、低減されたがん細胞増殖および/または増大されたがん細胞死の誘導に起因して)低減された腫瘍負荷(burden)を有する場合、本明細書に記載のとおり免疫治療剤に応答するがんを有する。

10

【0235】

いくつかの態様において、対象は、免疫細胞、例としてマクロファージおよび/またはT細胞(例として、CD8+、CD3+、および/またはCD4+ 細胞)を動員するか、あるいはこれを動員することが可能ながんを有する。いくつかの態様において、がんは、免疫細胞(例として、少なくとも 10^1 、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、またはそれ以上の免疫細胞)が対象からの腫瘍試料中に検出可能である場合、免疫細胞を動員するか、またはこれを動員することが可能である。かかる細胞の動員は、当該技術分野において知られているかまたは本明細書に記載されるいずれの方法を使用して、例として、任意にがん試料の生検および生検試料中のマクロファージおよび/またはT細胞の標識化を通して、がん中のマクロファージおよび/またはT細胞(例として、CD8+、CD3+、および/またはCD4+ 細胞)を標識することによって、測定され得る。標識化は、例として、細胞上の表面マーカー(例として、CD8、CD3、および/またはCD4)に特異的な抗体を使用して達成され得る。細胞は、例として、FACS、光学顕微鏡法、または蛍光顕微鏡法を使用して分析されてもよい。いくつかの態様において、対象は、本明細書に記載のとおり選択的HDAC3インヒビターの対象への投与の際、免疫細胞を動員するか、または免疫細胞の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大するがんを有する。いくつかの態様において、対象は、本明細書に記載のとおり選択的HDAC3インヒビターおよび本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)の対象への投与の際、免疫細胞を動員するか、または免疫細胞の動員を(例として、少なくとも10%、少なくとも30%、少なくとも100%、少なくとも3倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、もしくは少なくとも100倍の差で)増大するがんを有する。

20

30

【0236】

いくつかの態様において、対象は、cAMP応答配列(element)結合タンパク質(CREB)結合タンパク質(CREBBP)またはEIA関連タンパク質p300(EP300)をコードする遺伝子中に突然変異を含むがんを有する。いくつかの態様において、突然変異は、(例として、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%の差で)減少したMHCクラスIIタンパク質の発現に関連する。

40

【0237】

いくつかの態様において、対象は、腎臓がん、黒色腫、乳房がん、非小細胞肺癌、非ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、または膀胱がんを有する。いくつかの態様において、対象は、腎臓がんを有する。具体的ながんの診断は、生検(例として、針による、内視鏡による、または外科手術による)、CTスキャン、核スキャン、超音波、MRI、PETスキャン、およびX線のいずれか1以上を使用する、通常の医師の技能の範囲内にある。

【0238】

キット

本開示の他の側面は、本明細書に記載の方法を実施するのに、例としてがんを処置する

50

のに好適なキットなどのキットに関する。いくつかの態様において、キットは、例として別々の容器に収容された、本明細書に記載のとおりを選択的ヒストンデアセチラーゼ3(HDAC3)インヒビターおよび本明細書に記載のとおり免疫治療剤(例として、免疫チェックポイントインヒビター)を含む。いくつかの態様において、キットは、送達デバイス、例としてシリンジをさらに含む。いくつかの態様において、キットは、例として選択的HDAC3インヒビターおよび免疫治療剤を使用するための、指示を含む。いくつかの態様において、指示は、本明細書に記載のとおりの方法の1以上のステップを包含する。いくつかの態様において、キット中の、免疫治療剤の量に対する選択的HDAC3インヒビターの量の重量による比率は、0.1と10との間(両端含む)である。

【0239】

10

さらなる詳細化はせずとも、当業者は、上の記載に基づき、本開示を最大限に利用し得るものと考えられる。したがって、以下の特定の態様は、ただ単に説明として解釈されるべきものであって、形はどうあれ本開示の残余を限定するものとしては解釈するべきではない。本明細書に引用されるすべての刊行物は、参照される目的または主題のために、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0240】

例

例1. 選択的HDAC3インヒビターの合成

いくつかの実験において、本明細書に記載の化合物(例として、選択的HDAC3インヒビター(例として、I-1、II-234、およびRGFP966))を、米国特許出願刊行物および/または米国特許、US 20150191427、US 20140080802、US 9512143、US 9796664、US 9540395、および/またはUS 20160272579(参照により本明細書に組み込まれる)に記載される方法に従って合成した。

20

【0241】

例2. ヒストンデアセチラーゼ酵素活性の阻害

いくつかの実験において、トリプシンとはカップリングされない以下のin-vitroでのHDAC酵素エンドポイントアッセイを、本明細書に記載の化合物をアッセイするために使用した。以下は、Caliper LabChip EZ-Reader Instrument上のHDAC選択性パネルを動かす(running)ための標準化されたプロトコルである。

【0242】

30

Caliper HDACアッセイ緩衝液(頭文字HAB、1リットル)を以下のとおりに調製した：

【表1】

構成要素:	最終濃度:	カタログ#:
100mL 1M KCL	100mM	Sigma #9541-500G
50mL 1M HEPES、pH 7.4	50mM	Sigma #H3375-1KG
1mL 10% BSA	0.01%	SeraCare #AP-4510-80-100G
20 μ L 50% Tween-20	0.001%	Zymed #00-3005-20mL

【0243】

40

構成要素を1リットル Milli-Q水へ加え、4°Cにて保管した。

基質(貯蔵濃縮)を以下のとおりに調製した：

基質AをDMSO中2mMとして調製した。HDAC1,2,3,6についてのアッセイにおいてその最終濃度は2 μ Mである。

基質Bを100% DMSO中2mMとして調製した。HDAC4,5,7,8,9についてのアッセイにおいてその最終濃度は2 μ Mである。

【0244】

LBHを、反応をエンドポイントにて止めるためのクエンチンヒビターとして使用した。器械用緩衝液(instrument buffer)はProfilerPro Separation Buffer(例として、Caliper # 760367)であった。器械用チップ(instrument chip)はLabChip EZ Reader II 12-Sip

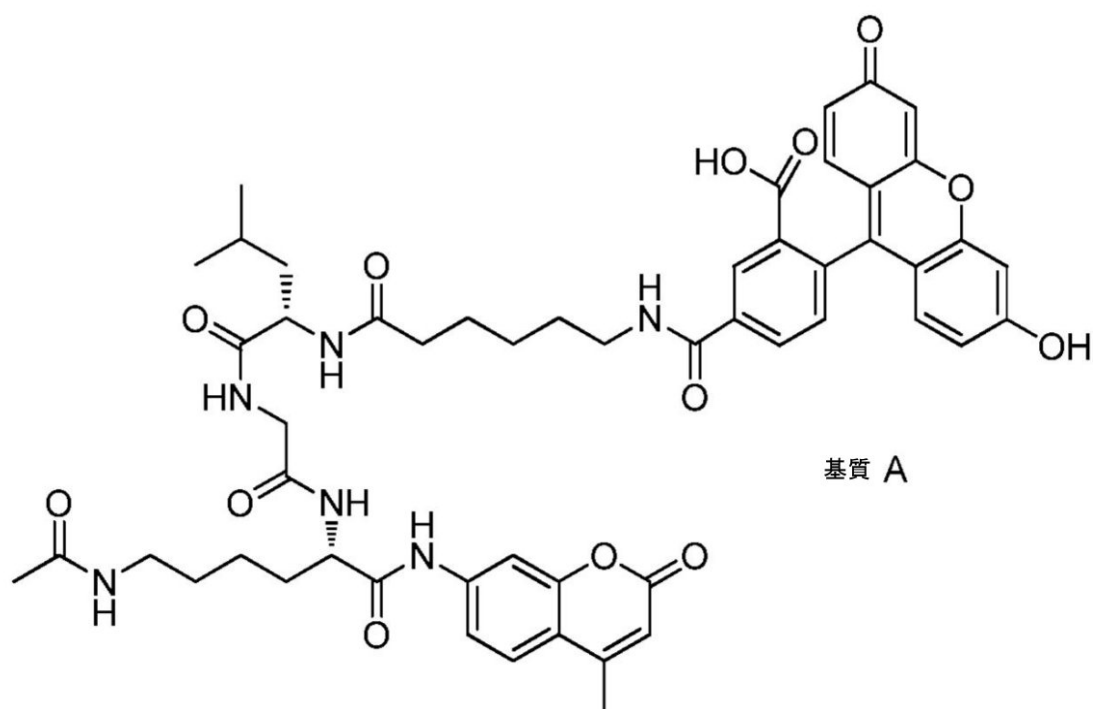
50

10

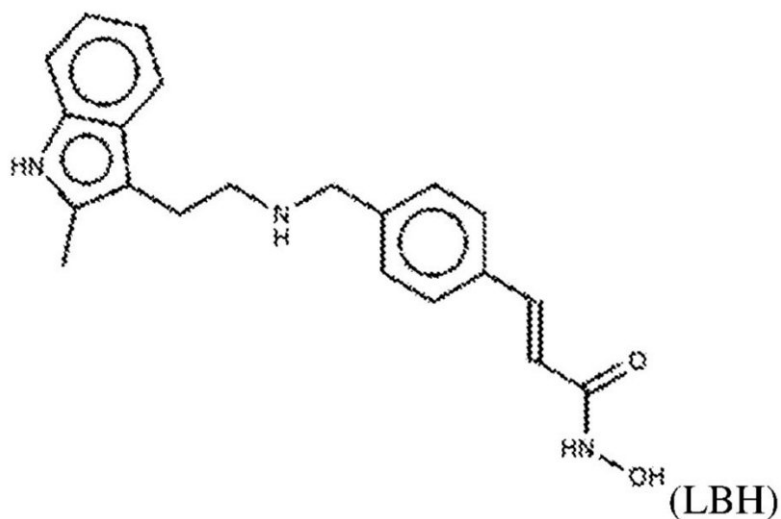
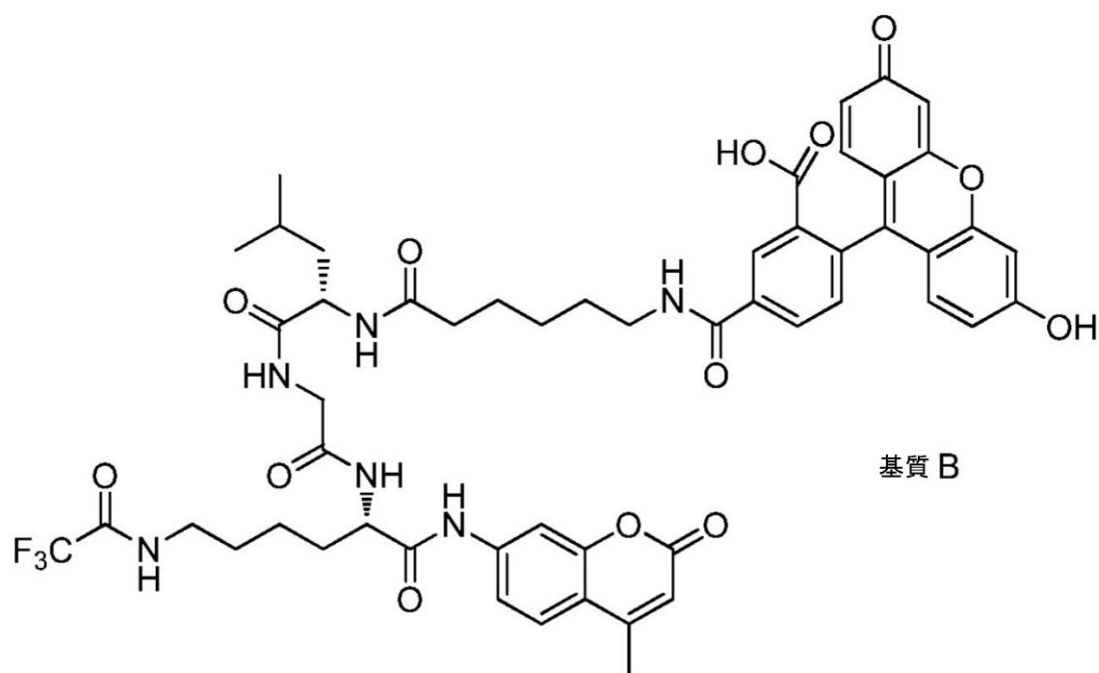
20

20

20



【化 8 6】



【0 2 4 6】

プロトコルを以下のとおりに実行した：

1. Caliper LabChipおよび $1\mu\text{M}$ Marker(分離緩衝液中のペプチド基質)を器械のラン(run)のために調製した。
2. Caliper HAB緩衝液を室温まで温める。
3. 100nlの化合物をHDACの $1.5\times$ 溶液($20\mu\text{l}$)中へ留めて(Pin)、室温にて3hrsブレインキュベートする。
4. アセチル化基質の $3\times$ 溶液($10\mu\text{l}$)を加えて反応を開始する(50分間)。
5. 反応を $5\mu\text{L}$ の $10\mu\text{M}$ LBH溶液(最終的には $\sim 1.4\mu\text{M}$)で止める。
6. プレートを混合する。
7. プレートEZ Reader器械上で読む。基質ピークと産物ピークとをキャピラリー電気泳動によって分離し、基質と産物との両方からの蛍光を読む。
8. ランのパラメータは以下のとおりであった：

【表 2】

	圧力	上流の 電圧 (Upstream voltage)	下流の 電圧 (Downstream voltage)	試料緩衝液を吸い 上げてからの時間 (Post sample buffer sip time)	最終的な 遅延(Final delay)	ピークの 順序
基質A	-1.3	-500	-1500	35	90	産物が先
基質B	-1.3	-500	-1700	35	90	産物が先

【0247】

10

以下は、このアッセイに使用されたHDACおよび基質濃度である。

【表 3】

HDAC	BPS Cat. #	基質	基質 濃度 (μ M)	貯蔵 酵素 (μ M)	最終 酵素 (nM)	変換% @1hr
1	50051	基質A	2	4.82	5	27%
2	50002	基質A	2	44	3	20%
3	50003	基質A	2	7.67	5	30%
4	50004	基質B	2	26.6	0.5	38%
5	50045	基質B	2	0.567	1	17%
6	50006	基質A	2	5.66	2	29%
7	50007	基質B	2	8.97	0.5	45%
8	50008	基質B	2	12.93	0.5	22%
9	50009	基質B	2	57.99	3	25%

20

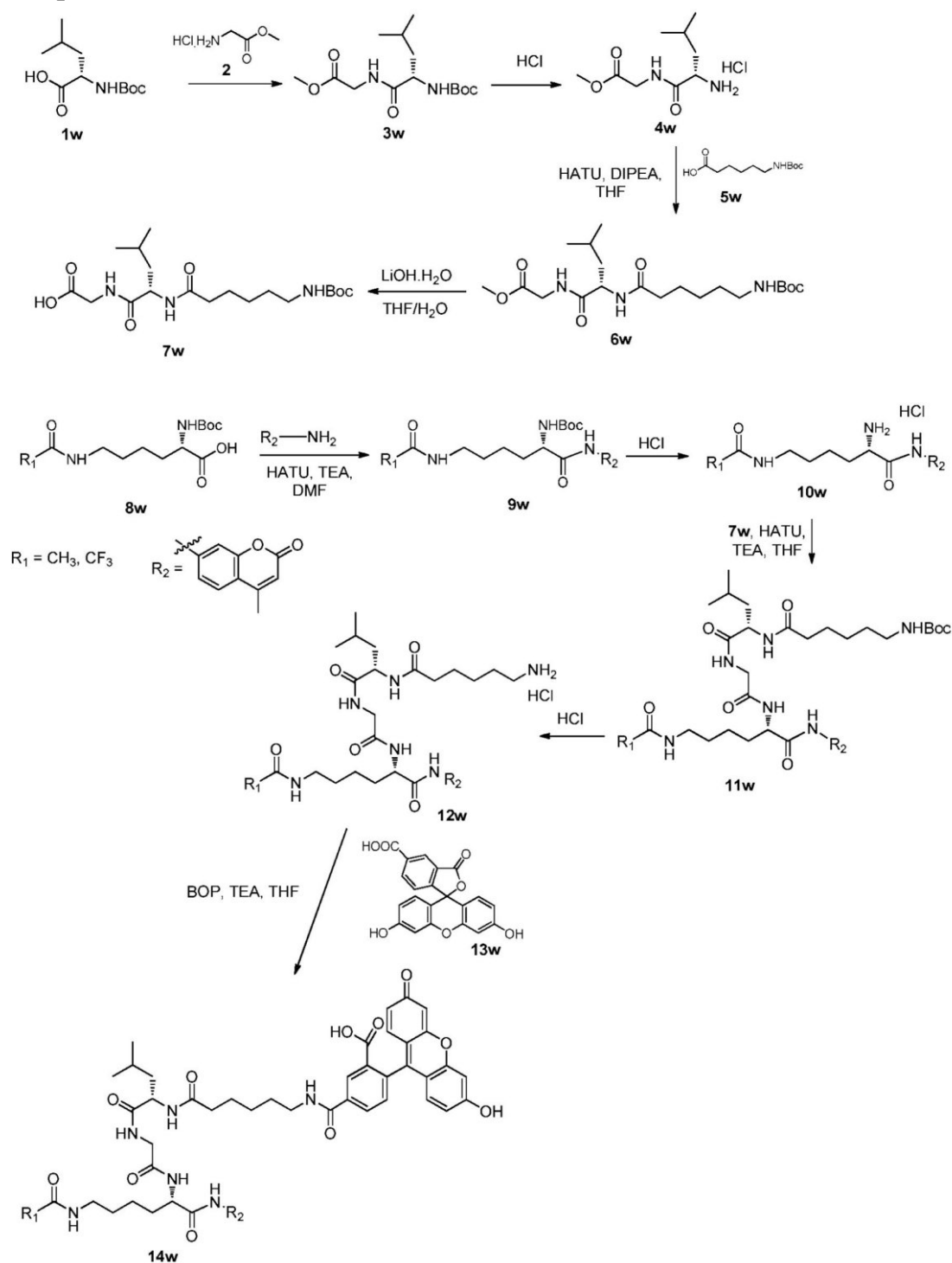
【0248】

30

基質AおよびBの調製：

スキーム1

【化 8 7】



【0249】

一側面において、基質AおよびBを以下のとおりに調製した。THF中(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタン酸(1w)の溶液へ、メチル2-アミノアセタート塩酸塩(2w)、Et₃N、およびHATUを加えた。混合物を室温にて16h攪拌した。反応物をセライトに通して濾過した。反応濾過物を100mLの水で希釈して15min攪拌した。懸濁液を濾別し水ですすいで乾燥させることで、(S)-メチル2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)アセタート(3w)が供された。

【0250】

1,4-ジオキサン中(S)-メチル 2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メチルペンタンアミド)アセタート(3w)の溶液へ、1,4-ジオキサン中HClの5M溶液を室温にて加えた。反応物を室温にて16h攪拌した。反応混合物を濾過することで、(S)-メチル2-(2-アミノ-4

-メチルペンタンアミド)アセタート塩酸塩(4w)が濾過された固体として供された。

【0251】

THF中(S)-メチル2-(2-アミノ-4-メチルペンタンアミド)アセタート塩酸塩(4w)の溶液へ、6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸、HATU、およびDIPEAを加えた。反応物を室温にて18h撹拌した。次いで混合物をセライトに通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮して粗残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂/MeOH=50/1)によって精製することで、(S)-メチル13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-オアート(triazaheptadecan-17-oate)(6w)が白色固体として与えられた。

【0252】

THF中(S)-メチル13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-オアート(6w)の溶液へ、水中LiOH・H₂Oの溶液を室温にて加えた。3h後、反応混合物を濃縮し水で希釈してHClの1N水性溶液で約pH 4~5まで酸性にした。混合物を15min撹拌し、形成された白色沈殿物を濾別し、水ですすいで乾燥させることで、(S)-13-イソブチル-2,2-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3-オキサ-5,12,15-トリアザヘプタデカン-17-酸(7w)が供された。

【0253】

DMF中8wの溶液へ、7-アミノ-4-メチル-2H-クロメン-2-オン、HATU、およびトリエチルアミンを室温にて加えた。反応を室温にて2h撹拌した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液を加えた。産物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製することで9wが供された。

【0254】

1,4-ジオキサン中9wの溶液へ、1,4-ジオキサン中HClの5M溶液を加えた。反応物を室温にて3h撹拌した。混合物を減圧下で濃縮することで10wが供された。

【0255】

THF中10wの溶液へ、7、HATU、およびトリエチルアミンを加えた。反応物を室温にて3h撹拌した。重炭酸ナトリウムの飽和溶液を加えた。産物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過して減圧下で濃縮した。粗材料をシリカゲルカラム(分取HPLC)によって精製することで11wが供された。

【0256】

1,4-ジオキサン中11wの溶液へ、1,4-ジオキサン中HClの5M溶液を加えた。反応物を室温にて3h撹拌した。次いで反応を減圧下で濃縮、乾燥させることで12wが供された。

THF中12wの溶液へ、13w、BOP、およびトリエチルアミンを室温にて加えた。反応物を室温にて22h撹拌した。次いで混合物をセライトに通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製することで14wが与えられた。

【0257】

いくつかの実験において、本明細書に記載の化合物を上に記載のとおりヒストンデアセチラーゼ阻害活性についてアッセイした。例示の結果を下の表に示す。

【表4】

化合物 #	IC ₅₀ (μM)				
	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5
I-1	2.190	1.510	0.061	>30	>30
II-234	5.140	4.450	0.147	ND	ND
RGFP966	3.350	3.000	0.043	ND	ND

10

20

30

40

【表 5】

化合物 #	IC ₅₀ (μM)			
	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9
I-1	>30	>30	>30	>30
II-234	ND	ND	ND	ND
RGFP966	ND	ND	ND	ND

10

「ND」は「決定されていない」ことを意味する。

【0258】

例3. 選択的HDAC3インヒビターおよびチェックポイントインヒビターを包含する併用治療HDAC3インヒビター、I-1、およびチェックポイントインヒビターの組み合わせの、様々ながんにおける機能活性ならびに効き目を調査した。下に記載されるとおり、驚くべきことに、その組み合わせは、(a) 単剤としてのHDAC3インヒビターで誘導され得る主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスIIタンパク質の発現を有するがん、ならびに(b) マクロファージおよびT細胞によって浸潤されることが可能ながんにおいて有効であることを発見した。

20

【0259】

方法

MHC II誘導のための細胞培養および化合物処置

ヒトおよびマウスの腫瘍細胞株は、Shanghai Institutes for Biological Sciences(SIBS)またはAmerican Type Culture Collection(ATCC)から得られたものであり、加湿された5%CO₂インキュベーター中37℃にて維持した。ヒト細胞株はすべてがヒトB細胞リンパ腫：OCI-Ly19、OCI-Ly7、OCI-Ly18、RL、SU-DHL6、およびMD901に由来するものであった。マウス腫瘍細胞株は起源が様々であった：CT-26(結腸癌)、RENCA(腎細胞癌)、P388D1(単球およびマクロファージのリンパ芽球)、MPC-11(形質細胞腫、骨髓腫)、L5178(胸腺リンパ腫)、およびJ588(形質細胞腫、骨髓腫)。

30

【0260】

第0日に、T25フラスコに以下の細胞密度にて播種した：

【表 6】

細胞株	播種する密度	細胞培養培地
P388D1	0.4*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+10% HS+ピルビン酸ナトリウム
MPC-11	0.1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	DMEM+10% HS
CT-26	0.1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI-1640+10% FBS
J588	0.4*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	DMEM+10% HS
L5178	0.4*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	Fischer's+10% HS+0.1 g/L ピルビン酸ナトリウム+1.125g/L NaHCO ₃
Renca	0.1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	DMEM+10% FBS
OCI-Ly7	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	IMDM+10% FBS
OCI-Ly19	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+10% FBS
RL	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+10% FBS
SU-DHL-6	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+20% FBS
MD901	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+10% FBS
OCI-Ly18	1*10 ⁶ 細胞/5mL/フラスコ	RPMI 1640+10% FBS

40

50

[略語：RPMI＝Roswell Park Memorial Institute；DMEM＝ダルベッコ変法イーグル培地；HS＝ウマ血清；FBS＝ウシ胎仔血清；IMDM＝イスコフ改変ダルベッコ培地]

【0261】

第1日に細胞をDMSO/PBSに希釈されたI-1化合物で処置した(培地中DMSOの最終濃度は0.19%であった)。細胞をI-1化合物で72時間処置した。接着した細胞を1mL/T25フラスコのCell Dissociation buffer(GIBCO)で37℃にて引き離した。4mLの培養培地を各フラスコへ加え、試料をFACS分析のために等分した。懸濁細胞については、試料をFACS分析のために50mL円錐管中へ等分した。

【0262】

ヒトおよびマウスの細胞上のMHC IIのFACS検出(マウス細胞上IA/IE)

10

細胞を計数することで細胞数をおよびVi-cell(Beckman)で生存率を決定した。10mL冷FACS染色緩衝液(PBS+0.2%BSA)で一度洗浄した後、液体を吸引して細胞を十分に冷えたFACS染色緩衝液に再懸濁することで $\sim 1 \times 10^7$ 生存細胞/mLの最終細胞密度に達した。50 μ L/ウェル(~ 500 k/ウェル)の細胞を96ウェル丸底(u-bottomed)プレートへ加え、細胞を製造業者の指示に従って以下のとおりに染色した：

試料1：染色しない

試料2：抗MHC II抗体(PE抗ヒトHLA-DR、Clone：G46-6、Becton Dickinson；PE抗マウスI-A/I-E、Clone：M5/114.15.2、Becton Dickinson)で染色した

試料3：アイソタイプ対照で染色した。

【0263】

20

細胞を光から保護し4℃にて1時間インキュベートした。100 μ L冷FACS染色緩衝液を各ウェルへ加えてプレートを4℃にて1500rpm $\times$ 3分間遠心分離した。上清を除去して細胞を200 μ L/ウェルにて冷FACS染色緩衝液に再懸濁し、次いで4℃にて1500rpm $\times$ 3分間でペレット化させた。ステップを2回繰り返した。150 μ L冷FACS染色緩衝液を各ウェルへ加えた。試料を、FACS機を使用して即時分析した。データはBD Accuri C6ソフトウェアおよびFlowJo_V10で分析した。

【0264】

In vivo-P388D1マウスリンパ腫の腫瘍成長阻害

第0日に、各マウス(6～8週齢、DBA/2)の右下領域の皮下に、0.1mlのPBS中P388D1腫瘍細胞(1×10^5)を腫瘍発生のために接種した。処置は腫瘍細胞接種から24h後に始めた。マウスを以下のとおりに処置した：

30

【表7】

群	N	処置	用量(mg/kg)	投薬ルート	投薬スケジュール
1	12	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID $\times$ 14日間
2	12	ビヒクル(0.5% HPMC、0.05% Tween80、7.5% Captisol)	0	<i>p.o.</i>	BID $\times$ 14日間
3	12	I-1 抗PD-1(RMP1-14)	50	<i>p.o.</i>	BID $\times$ 14日間
			10	<i>i.p.</i>	BIW $\times$ 2週間
4	12	抗PD-1(RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW $\times$ 2週間

40

[略語：BIW＝毎週二度；BID＝毎日12時間間隔にて二度；*i.p.*＝腹腔内；*p.o.*＝経口的に]

【0265】

製剤：I-1をビヒクル溶液に溶解し、ボルテックスして(vortexed)30分間または随時超音波処理することで均一な懸濁液を調達し、日常使用のために2バイアルへ等分した。投薬製剤を光から保護し毎日分注した。投薬製剤を冷却装置から取り出して少なくとも30分間または随時ボルテックス/攪拌/超音波処理することで、投薬前に室温で均一な懸濁液になることが保証された。抗PD-1(RMP1-14；BioXcell)を各使用につき滅菌PBSで希釈した。

【0266】

50

所見およびデータ収集：腫瘍細胞接種後、動物を罹患率および死亡率につき毎日チェックした。腫瘍体積は測径器を使用して二次元で毎週三度測定し、体積は式： $V=0.5a \times b^2$ （式中aおよびbは夫々、腫瘍の長い直径および短い直径である）を使用する mm^3 単位で表現した。投薬の全手順ならびに腫瘍および体重測定はラミナーフローキャビネット中で行った。第11日に5匹のマウス/群をFACS分析のために終えた(サテライト時点(satellite time point))。

【0267】

試料採取(Sampling)：

1) 薬物動態学(PK)用：最初の処置(サテライト時点(第11日))からおおよび最終時点(第14日)から2hrs後、100 μl 血液をI-1処置群(3匹のマウス/群)から収集し、次いで遠心分離することでPK分析のための約50 μl 血漿が調達された。

2) サテライト群用：腫瘍を第11日の午前投薬から2hrs後でのFACS分析のために収集した。

3) FACS分析のための、残存するすべてのマウスからの末端腫瘍の試料採取：最終処置から2hrs後、腫瘍を残存するすべての動物から収集した。腫瘍サイズが充分であった場合、一部の腫瘍をPK分析のために、もう一部の腫瘍を末端のFACSのために使用した。

【0268】

In vivo-Rencaマウス腎細胞癌の腫瘍成長阻害

第0日に、各マウス(6~8週齢、Balb/c)の右下領域の皮下に、0.1mlのPBS中Renca腫瘍細胞(1×10^6)を腫瘍発生のために接種した。処置は腫瘍細胞接種後24h後に始めた。マウスを以下のとおりに処置した：

【表8】

群	N	処置	用量(mg/kg)	投薬ルート	投薬スケジュール
1	14	ビヒクル(0.5% HPMC、0.05% Tween80、7.5% Captisol)	0	<i>p.o.</i>	BID×28日間
2	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID×28日間
3	14	抗PD-1(RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW×4週間
4	14	I-1 抗PD-1(RMP1-14)	50	<i>p.o.</i>	BID×28日間
			10	<i>i.p.</i>	BIW×4週間
5	10	I-1 抗PD-1(RMP1-14)	10	<i>p.o.</i>	BID×28日間
			10	<i>i.p.</i>	BIW×4週間
6	10	I-1 抗PD-1(RMP1-14)	3	<i>p.o.</i>	BID×28日間
			10	<i>i.p.</i>	BIW×4週間
7	10	抗CTLA4(9D9)	10	<i>i.p.</i>	Q3D×28日間
8	10	I-1 抗CTLA4(9D9)	50	<i>p.o.</i>	BID×28日間
			10	<i>i.p.</i>	Q3D×28日間

【0269】

製剤、所見、および試料採取は上に記載のとおりであり、いくつかの群につき第23日のサテライト時点(5匹のマウス/群)であった。抗CTLA4抗体(BioXcell)を各使用につき滅菌PBSに希釈した。

【0270】

In vivo-CT26マウス結腸癌の腫瘍成長阻害

第0日に、各マウス(6~8週齢、Balb/c)の右下領域の皮下に、0.1mlのPBS中CT26腫瘍細胞(5×10^5)を腫瘍発生のために接種した。処置は腫瘍細胞接種後24h後に始めた。マウスを以下のとおりに処置した：

【表 9】

群	N	処置	用量(mg/kg)	投薬ルート	投薬スケジュール
1	14	ビヒクル(0.5% HPMC、0.05% Tween80、7.5% Captisol)	0	<i>p.o.</i>	BID×21日間
2	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID×21日間
3	14	抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW×3週間
4	14	I-1	50	<i>p.o.</i>	BID×21日間
		抗PD-1 (RMP1-14)	10	<i>i.p.</i>	BIW×3週間

10

【0271】

製剤、所見、および試料採取は上に記載のとおりであり、いくつかの群につき第14日のサテライト時点(5匹のマウス/群)であった。

【0272】

腫瘍の引き離しおよびFACS染色

試薬調製

Tumor Dissociation Kit(Miltenyi ; #130-096-730)は、2バイアルの酵素D(凍結乾燥粉末)、1バイアルの酵素R(凍結乾燥粉末)、1バイアルの酵素A(凍結乾燥粉末)、および1mlの緩衝液Aを含有する。酵素Dを各バイアル3mlのRPML 1640またはDMEMにおける凍結乾燥粉末の再構成によって調製した。酵素Rを2.7ml RPMI 1640またはDMEM入りのバイアルにおける凍結乾燥粉末の再構成によって調製した。酵素Aを、キットとともに供給された1mlの緩衝液A入りのバイアルにおける凍結乾燥粉末の再構成によって調製したが、これはボルテックスしなかった。酵素ミックスを、2.35mlのRPMI 1640またはDMEM、100ulの酵素D、50ulの酵素R、および12.5ulの酵素AをgentleMACS(Miltenyi ; #130-096-334)管中へ加えることによって調製した。

20

【0273】

MACS Tumor Dissociatorを使用する腫瘍の引き離し

腫瘍をマウスから収集し、いずれの非腫瘍組織も取り除いた上、残存する腫瘍組織をPBS中で洗浄した。腫瘍をPBS中切断して~1mm³片とし、300gでの5分間遠心分離を用いながらPBS中二度洗浄した。腫瘍片を、酵素ミックスを含有するgentleMACS管中へ移した。次いで試料を引き離しプログラムのための製造業者の指示に従って、Heaters付きGentleMACS(商標) Octo Dissociator(130-096-427)上で処理した。次いで試料を遠心分離して濾し器に通過させることで単一細胞懸濁液が得られた。次いで細胞懸濁液を5ml洗浄緩衝液で再懸濁させ、5×10⁶細胞/mLの細胞濃度に調整した。

30

【0274】

FACS染色

細胞懸濁液をFACS管へ加え、1μl Fc-Blockを各試料へ加え、試料を暗中15分間氷上でインキュベートした。表面マーカーを標的にする、関係のあるFACS抗体混合物をFcブロッキング緩衝液に希釈して各試料へ加えた。細胞を暗中氷上30分間染色させ、次いでPBS中二度洗浄した。細胞をPBSに再懸濁しFACS機によって分析した。

40

【0275】

細胞内マーカーを染色するために、細胞を固定化(Fixation)/透過化(Permeabilization)(ThermoFisher)希釈標準溶液(working solution)に再懸濁し、暗中4℃にて終夜、室温にて終夜または30minインキュベートした。次いで細胞を、透過化緩衝液を使用して二度洗浄し、透過化緩衝液中一次抗体で暗中室温にて30分インキュベートした。細胞を再度洗浄してPBSに再懸濁し、血球計算器上で分析した。

【0276】

結果

最初に、選択的HDAC3インヒビターI-1を単剤として査定した。図1に示されるとおり、I

50

-1は、複数の細胞株にわたってMHCクラスII発現を堅固に増加させた(およそ20~100%の増大)。I-1の効果はCREBBP突然変異依存ではなく(すなわち、効果は突然変異のある細胞、ない細胞に見られた)、異なる腫瘍タイプ(リンパ腫と固形腫瘍との両方)にわたって観察された。図4は、I-1が一般に細胞毒性ではないことを示す。同一遺伝子の26細胞株はまた、10 μ M I-1で処置されたとき、生存率にも最小限の影響しか与えないことを示した。I-1は、毎日12時間間隔にて二度(BID)経口的に投与された25および50mg/kgにて十分に忍容され、ラットNOAEL(弊害のないレベル)を下回るレベルにて効き目を示した(図13)。さらにI-1の忍容された曝露は、臨床治療のHDAC1,2,3インヒビターの忍容された用量を4×より大きな差で超えた(図13)。I-1の抗腫瘍の効き目は、NOAELを下回る用量および曝露にて見られた。要約すれば、これらのデータは、I-1が、様々な腫瘍タイプを代表する複数の細胞株にわたってMHCクラスIIを上方調節することが可能であって、かつ非毒性であることを示す。

10

【0277】

次に、個々の腫瘍細胞株に対するI-1の効果をin vitroおよびin vivoで査定した。図2に示されるとおり、I-1は、P388D1細胞においてMHCクラスII(IA~IE)の用量応答的in vitro誘導を引き起こし、約4×より多くの細胞が120nM I-1にて陽性であり、約13×より多くの細胞が3 μ M I-1にて陽性であった。I-1はまた、P388D1腫瘍をもつマウスにおいてin vivoでもMHCクラスIIを誘導し、処置されたマウスからの腫瘍は、増大したCD3陽性浸潤物を有していた(図5Aおよび5B)。加えて、図3に示されるとおり、I-1は、RENCA細胞においてMHCクラスII(IA~IE)の用量応答的in vitro誘導を引き起こし、約2×より多くの細胞が1 μ M I-1にて陽性であり、約6×より多くの細胞が3 μ M I-1にて陽性であった。I-1はまた、RENCA腫瘍をもつマウスにおいてin vivoでもMHCクラスIIを誘導し、処置されたマウスからの腫瘍は、増大したCD3陽性浸潤物を有していた(図8Aおよび8B)。対照的に、I-1は、CT26マウス結腸腫瘍細胞においてin vitroでMHCクラスII(IA~IE)を誘導するようには見えなかった。加えて、I-1は、CT26腫瘍をもつマウスにおいてin vivoでTGI(腫瘍成長阻害)を誘導しなかった(図9)。

20

【0278】

次に、HDAC3インヒビターに応答することが示された様々な細胞株を、免疫細胞浸潤およびチェックポイントインヒビターへの応答性について査定した。P388D1腫瘍は、免疫細胞によって極めて浸潤されにくいことが示された(平均およそ0%のマクロファージ浸潤および平均およそ5%のT細胞浸潤)。対照的に、RENCA腫瘍は、マクロファージ浸潤(平均およそ30%)およびT細胞浸潤(平均およそ50%)を有することが示された。P388D1腫瘍はまた、チェックポイントインヒビター単剤治療には最小限にしか応答しないことも示された(抗PD-1抗体については約10%未満のTGI、抗PD-L1抗体については約20%未満のTGI)。RENCA腫瘍は、あるチェックポイントインヒビター単剤治療には無効である(PD-1抗体、約-60%のTGI)が、異なるチェックポイントインヒビター単剤治療には最小限にしか応答しない(PD-L1抗体、約20%未満のTGI)ことが示された。CT26腫瘍は、あるチェックポイントインヒビター単剤治療には無効である(PD-L1抗体、約-40%のTGI)が、異なるチェックポイントインヒビター単剤治療には可変的に応答する(PD-1抗体、約10%から約79%までに及ぶTGI)ことが示された。

30

40

【0279】

次に、HDAC3インヒビターとチェックポイントインヒビターとの組み合わせを種々の腫瘍モデルにおいて査定した。

【0280】

I-1は、マウスにおけるP388D1腫瘍を処置することにおいて、単独およびチェックポイントインヒビター(抗PD-1抗体)との組み合わせの両方で有効であることが示されたが、チェックポイントインヒビターを加えても効き目が増大されるようには見えなかった(図5Aおよび5B)。理論によって拘束されることは望まないが、この腫瘍モデルが抗PD1治療に最小限にしか応答しないと考えられるのは、この腫瘍モデルが免疫細胞浸潤物を有効に動員しないからであって、I-1を抗PD1抗体と組み合わせたときのいずれの付加利益をも欠くと

50

の説明は、この腫瘍モデルに最小限の免疫細胞しか関与しないことに起因する。

【0281】

I-1はまた、マウスにおけるRENCA腫瘍を処置することにおいても有効であることが示され、I-1とチェックポイントインヒビター(抗PD-1抗体)との組み合わせは、いずれの剤が単独で使用されるのよりさらにいっそう有効であることが示された(図6)。P388D1腫瘍モデルとは対照的に、RENCA腫瘍モデルは、免疫細胞のより強いベースライン動員(baseline recruitment)を有し、これはI-1での処置の際、さらにいっそう増大された(図8B)。しかしながら、免疫細胞のより強い関与があつたにもかかわらず、抗PD1治療は単独では、有意な抗腫瘍活性を獲得するには不十分であつた(図6)。理論によって拘束されることは望まないが、腫瘍が抗PD1治療とI-1との組み合わせで処置されたとき、I-1は、RENCA腫瘍細胞上のMHCクラスII抗原提示を増加させ、これに対応して免疫細胞浸潤物も増加するから、腫瘍は抗PD1治療に対してより感受性が高くなると考えられる。次いで、RENCA腫瘍をもつマウスの個々の応答を査定したところ、有意な退行および完全寛解(CR)が、I-1とチェックポイントインヒビター(抗PD-1抗体)との組み合わせで処置された個々のマウスにおいて観察され(図7A~7D)、組み合わせ処置群においてCRが20%以上であつた。

【0282】

I-1は、マウスにおけるCT26腫瘍を処置するのには有効ではなかつた(図9)。CT26細胞は、I-1処置に応答してMHCクラスIIを発現しなかつた。チェックポイントインヒビター(抗PD-1抗体)は、CT26腫瘍を処置するのには有効ではあつたが、I-1と抗PD-1抗体との組み合わせから付加利益は観察されなかつた(図9)。理論によって拘束されることは望まないが、これらの結果は、MHCクラスIIの誘導および発現がI-1に駆動される抗腫瘍応答をin vivoで媒介するという仮説と整合する；MHCクラスIIがI-1によってCT26腫瘍細胞上に誘導されなかつたから、I-1単独での効き目は観察されず、I-1を抗PD1処置と組み合わせる付加利益もなかつた。

【0283】

次に、HDAC3インヒビターとチェックポイントインヒビターとの組み合わせをRENCAモデルにおいてさらに査定した。I-1は、毎日12時間間隔にて二度(BID)投与された10mg/kgと3mg/kgとの両方にて有効であることが示され、有効性は、I-1とチェックポイントインヒビター(抗PD-1抗体)との組み合わせで増強された(図10および11)。

【0284】

最後に、第2のチェックポイントインヒビター(抗CTLA4抗体)をRENCAモデルにおいてHDAC3インヒビター(I-1)と組み合わせで査定した。抗CTLA4抗体は、2種の治療が併用されたとき、I-1の効き目を改善することが示された(図12)。この実験において、使用された抗CTLA4抗体の用量は、強い抗腫瘍応答を単独で誘導するのに充分であつた(図12)。結果として、I-1および抗CTLA4抗体で見られた組み合わせの穏やかな利益は、抗CTLA4抗体単独での抗腫瘍応答が既に非常に強いことから、I-1を加えた利益が部分的に隠されることもあるという事実に起因し得る。より低用量の抗CTLA4抗体を(抗腫瘍応答を低減するために)使用すると、I-1と抗CTLA4抗体との組み合わせに対してより強い利益が観察されるという可能性もある。

【0285】

まとめると、これらのデータは、I-1などのHDAC3インヒビターと、抗PD-1または抗CTLA4抗体などのチェックポイントインヒビターとの組み合わせが、あるがんにおいて、いずれかのインヒビター単独より有効であり得ることを示す。異なるがん細胞株に観察される異なる効果に関して、理論によって拘束されることは望まないが、組み合わせを有効にさせるために、腫瘍は、MHCクラスIIを上方調節することによってHDAC3インヒビターに応答する必要があるかもしれない、またRENCA腫瘍と同様に、腫瘍中にマクロファージおよび/またはT細胞の浸潤を有する必要もあるかもしれないことが考えられる。P388D1腫瘍も、マクロファージおよびT細胞の相当な(some)浸潤を有したが、この具体的な腫瘍モデルは、非常に急速に成長するため、罹患率以前に、単独で投与されたI-1に対して併用治療の付加利益がいくらかあつたかどうか、利用可能な時間窓(window of time)内で査定することが

困難であった。

【0286】

例3. 選択的HDAC3インヒビターはMHC IIレベルを増大させる

選択的HDAC3インヒビターI-1を、追加の選択的HDAC3インヒビターであるII-234およびRGFP966と比較した。I-1、II-234、およびRGFP966はすべて、用量依存的なやり方で、P388 D1細胞において、MHCクラスIIタンパク質レベルを増大することが可能であることが示され、I-1が最も高い活性を有し、II-234がこれに続き、次いでRGFP966であった(図14および15)。これらのデータは、選択的HDAC3インヒビターが、あるがん細胞においてMHC IIレベルを増大することが可能であることを裏付ける。結果として、II-234およびRGFP966などの、追加の選択的HDAC3インヒビターは、例3に記載のと通りのチェックポイントインヒビターとともに働くであろうことが予想される。

10

【0287】

他の態様

本明細書に開示された特色のすべてが、いずれの組み合わせにおいても組み合わせられてよい。本明細書に開示された各特色は、同じ、等価の、または同様の目的を果たす代替の特色によって置き換えられてもよい。よって、そのようにはっきりと述べられていない限り、開示された各特色は、包括的な一連の等価または同様の特色の一例でしかない。

【0288】

上の記載から、当業者は、本開示の不可欠な特徴を容易に突き止めることができ、その精神および範囲から逸脱せずに本開示の様々な変更および改変をすることで、これを様々な利用および条件へ適応させることができる。よって、他の態様もまた、クレームの範囲内にある。

20

【0289】

等価物

数種の独創的な態様が本明細書に記載かつ説明されている一方で、当業者は、その機能を実施するための、および/または本明細書に記載の結果および/または利点の1以上を得るための様々な他の手段および/または構造を容易に想像するであろう。またかかるバリエーションおよび/または改変の各々は、本明細書に記載の独創的な態様の範囲内にあると見なされる。より一般に、当業者は、本明細書に記載のすべてのパラメータ、寸法、材料、および立体配置が例示を意図すること、ならびに実際のパラメータ、寸法、材料、および/または立体配置が、特定の用途または独創的な教示が使用される用途に依存するであろうことを容易に解するであろう。当業者は、わずかに定型的な実験法を使用して、本明細書に記載の特定の独創的な態様との多くの等価物を認識するか、またはこれを突き止めることができるであろう。したがって、上記の態様が一例としてしか提示されていないこと、ならびに添付のクレームおよびこれとの等価物の範囲内で、独創的な態様が、具体的に記載かつクレームされる以外のやり方で実践されてもよいことは理解されるべきである。本開示の独創的な態様は、各本明細書に記載の個々の特色、系、物品、材料、キット、および/または方法の各々に向けられる。加えて、2以上のかかる特色、系、物品、材料、キット、および/または方法のいずれの組み合わせも、かかる特色、系、物品、材料、キット、および/または方法が相互に矛盾しない場合、本開示の本発明の範囲内に包含される。

30

40

【0290】

すべての定義は、本明細書に定義され使用されるとき、辞書的定義、参照によって組み込まれた文書中の定義、および/または定義された用語の通常の意味に対して支配することが理解されるはずである。

【0291】

本明細書に開示のすべての参考文献、特許、および特許出願は、それらの各々が引用された主題に関し参照することによって組み込まれ、これらは、いくつかのケースにおいて、その文書全体を網羅することもある。

不定冠詞「a」および「an」は、本明細書に使用されるとき、本明細書において、およ

50

び請求項において、それとは反対であることが明示されない限り、「少なくとも1の」を意味することが理解されるはずである。

【0292】

句「および/または」は、本明細書に使用されるとき、本明細書において、および請求項において、要素の「いずれかまたは両方」を意味することが理解されるはずである。そのように結合された(conjoined)要素は、すなわち、いくつかのケースにおいては接続的に(conjunctively)存在する要素であって、他のケースにおいては離接的に(disjunctively)存在する要素でもある。「および/または」で列举された複数の要素は、同じ仕方(fashion)で、すなわち、そのように結合された要素の「1以上の」と解釈されるはずである。他の要素は、「および/または」節によって具体的に同定された要素以外に、具体的に同定されたそれら要素に関するまたは関しないものにかかわらず存在することもある。よって、非限定例として、「Aおよび/またはB」への言及は、「含む(comprising)」などのオープンエンドの(open-ended)言葉と併せて使用されるとき、一態様において、Aのみ(任意にB以外の要素を包含する)；別の態様において、Bのみ(任意にA以外の要素を包含する)；もう1つの態様において、AとBとの両方(任意に他の要素を包含する)；等々を指し得る。

10

【0293】

本明細書に使用されるとき、本明細書において、および請求項において、「または(もしくは/あるいは)(or)」は、上に定義されたとおりの「および/または」と同じ意味を有することが理解されるはずである。例えば、リスト中の事項が離れているとき、「または」または「および/または」は、包含的であると捉えるべきである、すなわち、少なくとも1の要素のみならず、1より多くの要素、多数の要素、または全要素も包含し、また任意に、列举されていない追加の事項も包含する。「のうち1のみ(only one of)」もしくは「のうち厳密に1」、またはクレームに使用されるとき「からなる(consisting of)」などの、それとは反対であることが明示される用語のみ、多数の要素または全要素のうち厳密に1要素を包含することを指すであろう。一般に、本明細書に使用されるとき、用語「または」は、「いずれか(either)」、「のうち1」、「のうち1のみ」、または「のうち厳密に1」などの排他的な用語によって先行されるときだけ、排他的代替手段(すなわち「一方または他方であるが両方ではない」)を示唆するものとして捉えるべきである。「本質的に…からなる」は、クレームに使用されるとき、特許法の分野において使用されたとおりの、その通常の意味を有するべきである。

20

30

【0294】

本明細書に使用されるとき、本明細書において、およびクレームにおいて、1以上の要素の列举に関する句「少なくとも1の」は、列举された全要素における要素のいずれか1以上から選択されるが、全要素の範囲内の具体的に列举された各要素および要素毎のうち少なくとも1を必ずしも包含するものではなく、かつ全要素における要素のいずれの組み合わせをも排除しない、少なくとも1の要素を意味するものと理解されるはずである。この定義はまた、要素が、任意に、句「少なくとも1の」が指す全要素の範囲内で具体的に同定される要素以外に、具体的に同定されたそれら要素に関するまたは関しないものにかかわらず、存在していてもよいことも許容する。よって、非限定例として、「AおよびBのうち少なくとも1」(言い換えれば「AまたはBのうち少なくとも1」、言い換えれば「Aおよび/またはBのうち少なくとも1」)は、一態様において、少なくとも1のAを、任意に1より多くのAを包含するがBは存在しない(および任意にB以外の要素を包含する)；別の態様において、少なくとも1のBを、任意に1より多くのBを包含するがAは存在しない(および任意にA以外の要素を包含する)；もう1つの態様において、少なくとも1のA、任意に1より多くのAを包含し、および少なくとも1のB、任意に1より多くのBを包含する(および任意に他の要素も包含する)；等々を指し得る。

40

【0295】

それとは反対であることが明示されない限り、1より多くのステップまたは行為を包含する本明細書にクレームされるいずれの方法においても、方法のステップまたは行為の順序は、方法のステップまたは行為が挙げられている順序に必ずしも限定されないこともま

50

た理解されるはずである。

【0296】

クレームにおいて、ならびに上の本明細書において、たとえば、「含む」、「包含する(including)」、「担持する(carrying)」、「有する(having)」、「含有する(containing)」、「伴う(involving)」、「保有する(holding)」、「から構成される(composed of)」等のすべての移行句は、オープンエンドであること、すなわち、これらに限定されないが…を包含することを意味することが理解されるべきである。合衆国特許庁特許審査便覧の節2111.03に記述されているとおり、移行句「からなる」および「本質的に…からなる」のみが夫々、クローズドまたは半クローズド(semi-closed)移行句であるべきである。

【図1】

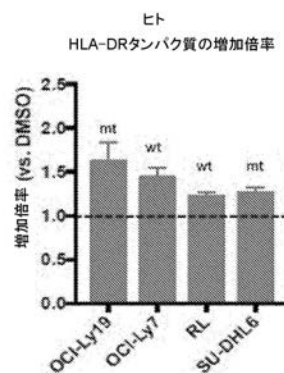


図 1A

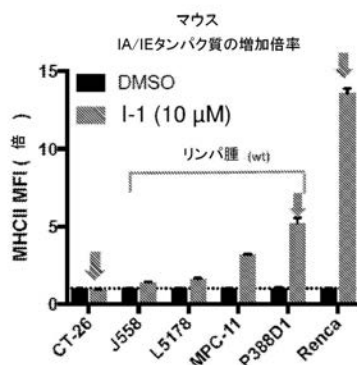
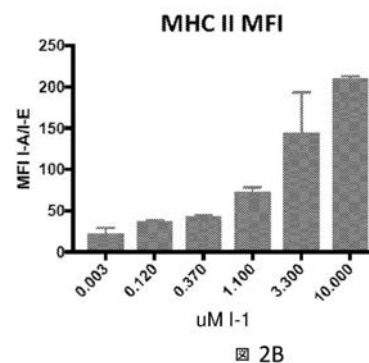
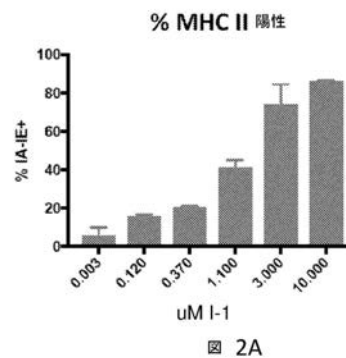
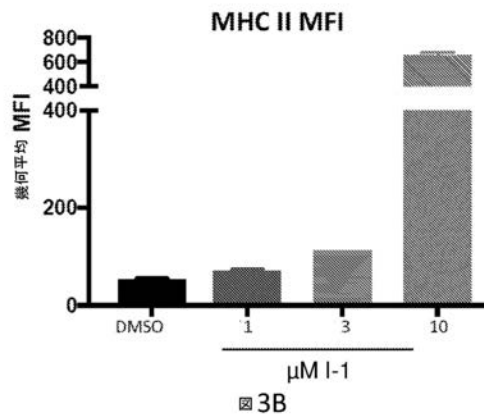
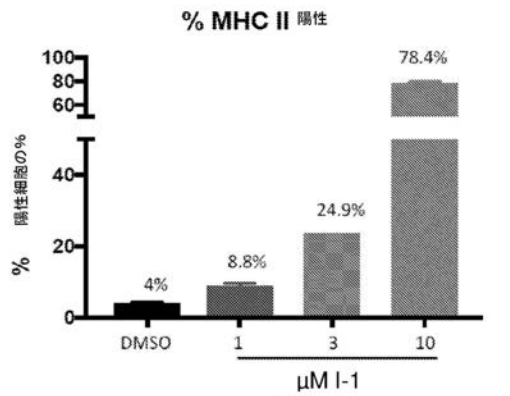


図 1B

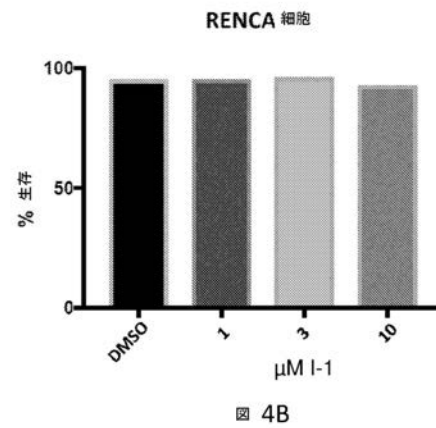
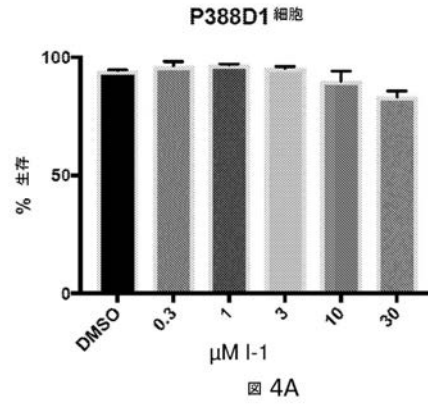
【図2】



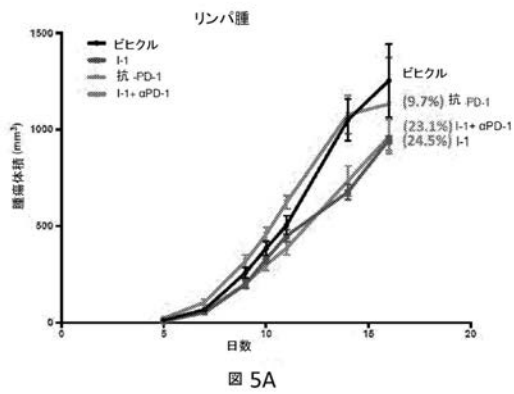
【図 3】



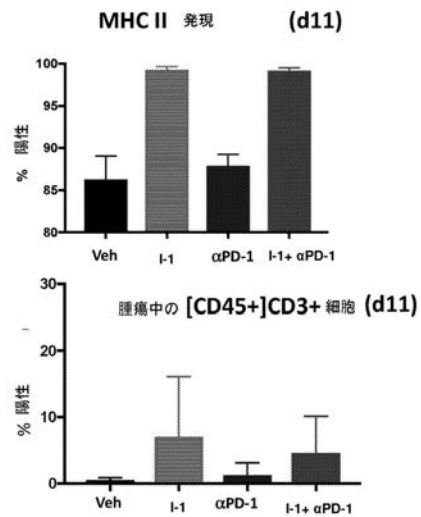
【図 4】



【図 5 A】



【図 5 B】



【図 6】

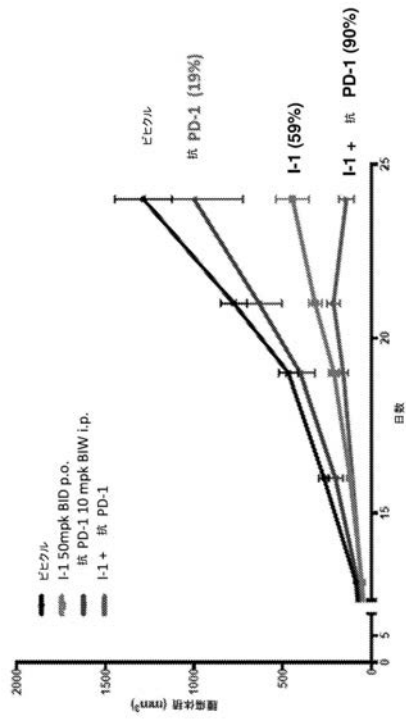


図 6

【図 7】

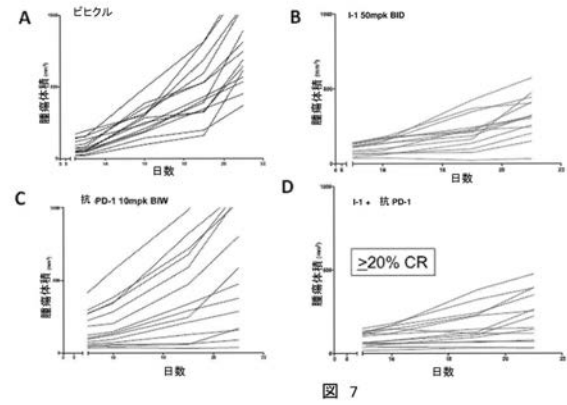


図 7

【図 8】

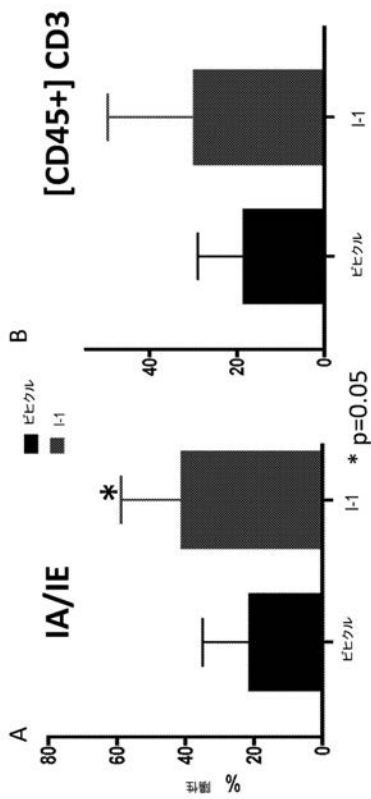


図 8

【図 9】

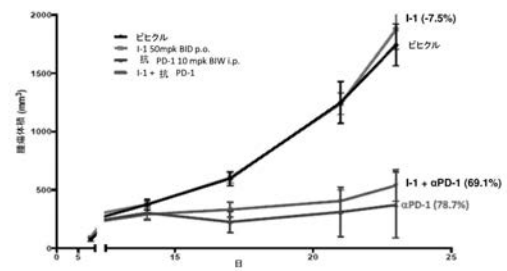


図 9

【図 10】

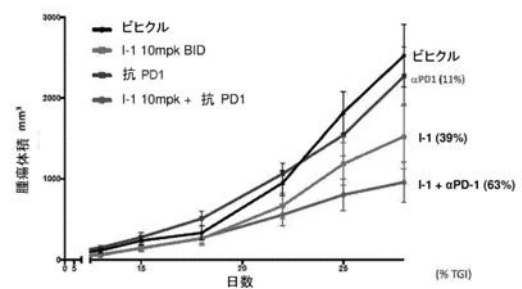


図 10

【図 1 1】

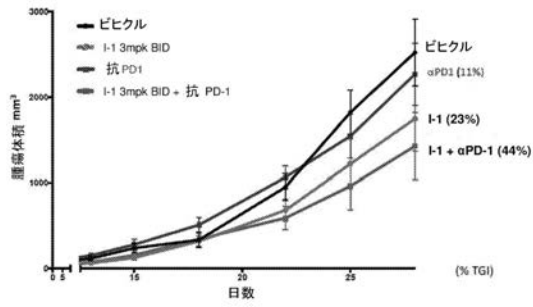
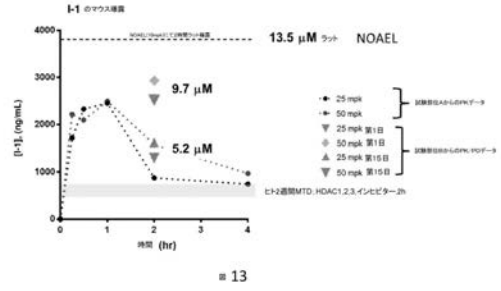


図 11

【図 1 3】



【図 1 4】

【図 1 2】

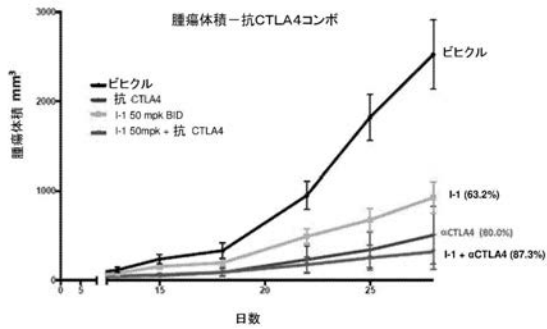


図 12

MHC MFI

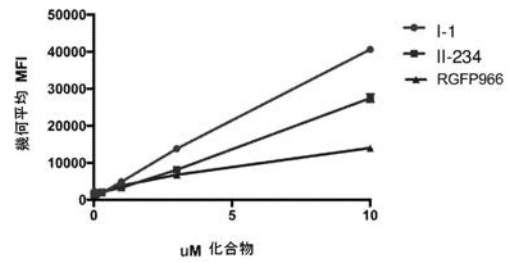


図 14

【図 1 5】

MHC II MFI

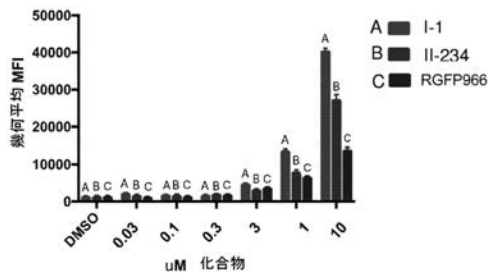


図 15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/013375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/167 A61K31/403 A61K31/415 A61K39/395 A61K45/06
A61P35/00

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)

A61K A61P C07K

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, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, 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.
Y	WO 2017/197140 A1 (HUYA BIOSCIENCE INT LLC [US]) 16 November 2017 (2017-11-16) page 1, paragraphs [0002], [0004] page 2, paragraph [0007] - page 3, paragraph [0010] page 20, paragraph [0082] - page 22, paragraph [0086] page 25, paragraph [0098] claims 1, 16, 20, 21, 35-37 ----- -/--	1-62

☒ 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

24 May 2019

Date of mailing of the international search report

21/06/2019

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, Elsie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/013375

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DUNN JENNIFER ET AL: "Epigenetics and immunotherapy: The current state of play", MOLECULAR IMMUNOLOGY, PERGAMON, GB, vol. 87, 14 May 2017 (2017-05-14), pages 227-239, XP085043078, ISSN: 0161-5890, DOI: 10.1016/J.MOLIMM.2017.04.012 abstract table 1 page 231, column 2, paragraphs 3-4, 7 page 233, column 2, last paragraph - page 234, column 2, paragraph 2 -----	1-62
Y	US 2015/191427 A1 (HOLSON EDWARD [US] ET AL) 9 July 2015 (2015-07-09) cited in the application page 27, paragraph [0338] - page 28, paragraph [0357] pages 43-45; table 2; compounds 1, 7, 8 claims 1, 48, 53, 67, 68, 91 -----	26-29
Y	US 2014/080802 A1 (HOLSON EDWARD [US] ET AL) 20 March 2014 (2014-03-20) cited in the application page 2, paragraph [0015] page 49, paragraph [0138]-[0140] claims 1, 9, 12 -----	30-32
Y	US 9 512 143 B2 (BIOMARIN PHARM INC [US]) 6 December 2016 (2016-12-06) cited in the application column 14, lines 11-30 column 31, line 27 - column 32, line 42 columns 95-104; tables claims 1, 12, 15, 16 -----	33-36
Y	US 9 796 664 B2 (BIOMARIN PHARM INC [US]) 24 October 2017 (2017-10-24) cited in the application column 8, lines 18-25, 35-49 claims 1, 17 -----	37-39
Y	US 9 540 395 B2 (JACQUES VINCENT [US]; RUSCHE JAMES R [US] ET AL.) 10 January 2017 (2017-01-10) cited in the application column 13, line 52 - column 14, line 41 column 30 - column 32, line 6 claims 1, 8 ----- -/--	40-43

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/013375

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/272579 A1 (MAZITSCHKE RALPH [US] ET AL) 22 September 2016 (2016-09-22) cited in the application page 8, paragraph [0209] page 9, paragraph [0211] page 14, paragraph [0266]-[0268] claims 1, 15, 17, 18 -----	44-47
A	US 2010/048414 A1 (WEAVER VALERIE M [US] ET AL) 25 February 2010 (2010-02-25) page 6, paragraphs [0050], [0056] page 7, paragraph [0067]-[0069] example 5 claims 16, 23 -----	1-62
X,P	WO 2018/132391 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]) 19 July 2018 (2018-07-19) -----	1-25, 40-43, 48-62
Y,P	page 20, line 29 - page 24, line 19 page 27, lines 16-27 page 29, lines 1-14 page 44, line 26 - page 45, line 18 page 51, lines 7-11 page 58; example 3 claims 1, 42-48 -----	26-39, 44-47
T	SIYU DENG ET AL: "HDAC3 Inhibition Upregulates PD-L1 Expression in B-Cell Lymphomas and Augments the Efficacy of Anti-PD-L1 Therapy", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 18, no. 5, 1 March 2019 (2019-03-01), pages 900-908, XP55591169, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1068 abstract page 901, column 1, paragraph 1-2 page 906, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 figure 6 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/013375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017197140 A1	16-11-2017	AU 2017264857 A1 CA 3023546 A1 CN 109640985 A EP 3454843 A1 KR 20190022520 A TW 201808286 A US 2017327583 A1 WO 2017197140 A1	29-11-2018 16-11-2017 16-04-2019 20-03-2019 06-03-2019 16-03-2018 16-11-2017 16-11-2017
US 2015191427 A1	09-07-2015	CA 2880117 A1 EP 2877444 A1 JP 6337255 B2 JP 2015528812 A US 2015191427 A1 US 2018072671 A1 WO 2014018979 A1	30-01-2014 03-06-2015 06-06-2018 01-10-2015 09-07-2015 15-03-2018 30-01-2014
US 2014080802 A1	20-03-2014	CA 2834548 A1 EP 2701699 A1 EP 2712655 A1 JP 6240063 B2 JP 2014523857 A JP 2018070614 A US 2014080800 A1 US 2014080802 A1 US 2016251351 A1 US 2016347761 A1 US 2018099977 A1 WO 2012149540 A1	01-11-2012 05-03-2014 02-04-2014 29-11-2017 18-09-2014 10-05-2018 20-03-2014 20-03-2014 01-09-2016 01-12-2016 12-04-2018 01-11-2012
US 9512143 B2	06-12-2016	AU 2014239677 A1 BR 112015023434 A2 CA 2903486 A1 CN 105120860 A EP 2968251 A1 HK 1218067 A1 IL 240938 A JP 6336562 B2 JP 2016520523 A JP 2018150331 A KR 20150132342 A RU 2015143843 A US 2013317003 A1 US 2015158884 A1 US 2017044186 A1 US 2018208606 A1 US 2018327423 A1 WO 2014152444 A1	17-09-2015 18-07-2017 25-09-2014 02-12-2015 20-01-2016 03-02-2017 31-03-2019 06-06-2018 14-07-2016 27-09-2018 25-11-2015 21-04-2017 28-11-2013 11-06-2015 16-02-2017 26-07-2018 15-11-2018 25-09-2014
US 9796664 B2	24-10-2017	AU 2009289649 A1 CA 2735593 A1 EP 2330894 A1 ES 2620027 T3 US 2012094971 A1 US 2016122290 A1 WO 2010028192 A1	11-03-2010 11-03-2010 15-06-2011 27-06-2017 19-04-2012 05-05-2016 11-03-2010
US 9540395 B2	10-01-2017	AU 2012223509 A1	19-09-2013

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/013375

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2017200850 A1	23-02-2017
		CA 2828524 A1	07-09-2012
		DK 2680694 T3	25-03-2019
		EP 2680694 A1	08-01-2014
		ES 2712803 T3	14-05-2019
		JP 6250403 B2	20-12-2017
		JP 2014514261 A	19-06-2014
		JP 2018012718 A	25-01-2018
		JP 2019065037 A	25-04-2019
		US 2014051680 A1	20-02-2014
		WO 2012118782 A1	07-09-2012

US 2016272579 A1	22-09-2016	US 2016272579 A1	22-09-2016
		WO 2015069693 A1	14-05-2015

US 2010048414 A1	25-02-2010	US 2010048414 A1	25-02-2010
		US 2012071341 A1	22-03-2012

WO 2018132391 A1	19-07-2018	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

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

(72)発明者 ホルソン, エドワード
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 1、ニュートン、フォレスト ストリート 6 6

(72)発明者 ナクト, マリアーナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 7 8、ベルモント、レスター ロード 3 0

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZC202 ZC412 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB11 DD62 EE01 GG01
4C086 AA01 AA02 BC10 BC36 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC20 ZC41
ZC75
4C206 AA01 AA02 GA17 GA31 KA01 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC20
ZC41 ZC75