

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-512877
(P2025-512877A)

(43)公表日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/59 (2017.01)	A 6 1 K	47/59		
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全161頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557886(P2024-557886)	(71)出願人	522304730		
(86)(22)出願日	令和5年3月31日(2023.3.31)		デザイン セラビューティクス, インク.		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月28日(2024.11.28)		アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォル		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/017201		ニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレ		
(87)国際公開番号	WO2023/192642		ー・ロード 6 0 0 5 スイート 1 1 0		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)	(74)代理人	110003797		
(31)優先権主張番号	63/326,625		弁理士法人清原国際特許事務所		
(32)優先日	令和4年4月1日(2022.4.1)	(72)発明者	ジャン, チェンジ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォル		
(31)優先権主張番号	63/482,670		ニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレ		
(32)優先日	令和5年2月1日(2023.2.1)	(72)発明者	ー・ロード 6 0 0 5 スイート 1 1 0		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		バット, アビジット		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォル		
	最終頁に続く		ニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレ		
			ー・ロード 6 0 0 5 スイート 1 1 0		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ハンチントン病を調節するための方法及び化合物

(57)【要約】
本開示は、第1の末端、第2の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子、並びにハンチントン病を治療するための方法に関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C A G 反復伸長障害を有する個体を治療する方法であって、第 1 の末端、第 2 の末端、及びオリゴマー骨格を有する有効量の転写モジュレータ分子を投与することを含み、

(a) 前記第 1 の末端が、C A G を含むヌクレオチド反復に結合することができる D N A 結合部分を含み、

(b) 前記第 2 の末端が、伸長した C A G 反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、

(c) 前記オリゴマー骨格が、前記第 1 の末端及び前記第 2 の末端を連結する、方法。

【請求項 2】

前記 C A G 反復伸長障害がハンチントン病 (H D) である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の末端がポリアミドを含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 2 の末端がプロモドメイン結合部分を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 2 の末端が、プロモドメインと余剰末端ドメイン (B E T) ファミリーメンバーに結合することができる部分を含む、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 B E T ファミリーメンバーが、B R D 2、B R D 3、B R D 4、又は B R D T である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記プロモドメインが、C B P / p 3 0 0、P C A F (P 3 0 0 / C B P 関連因子)、C E C R 2 (キャットアイ症候群染色体領域候補 2)、B R P F (プロモドメイン及び P H D フィンガー含有タンパク質)、A T A D 2 / A T A D 2 B (クロマチンリモデリングタンパク質)、T R I M 2 4 (3 要素モチーフ含有 2 4)、B A Z 2 (ジンクフィンガー隣接プロモドメイン)、又は T A F 1 (T B P 関連因子) である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記遺伝子がハンチンチン (H T T) である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記伸長した C A G 反復が少なくとも 3 6 の反復を有する、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記伸長したヌクレオチド反復を有する前記遺伝子の発現が低下する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法がハンチントン病の 1 つ以上の症状を軽減させる、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 1 つ以上の症状が、舞踏病、認知機能低下、異常な性欲、異常な眼球運動、異常な嗅覚、攻撃性、激越、不安、無気力、運動緩慢、精神緩慢、動作の不器用さ、妄想、抑うつ、歩行困難、脱抑制、ジストニア、不安定な歩行、筋力低下、幻覚、敵意、運動低下、易刺激性、記憶障害、ミオクロヌス、強迫性行動、微細協調運動の低下、けいれん発作、構音障害、凝視、体重減少、異常なコレステロール代謝、異常な大脳白質、アルコール依存症、バビンスキー徴候、尾状核萎縮、大脳萎縮、息詰まり感、クロヌス、線条体の変性、日中の過度の眠気、視空間構成的認知障害、歩行不能、不眠症、無言症、口腔咽頭嚥下障害、固縮、自殺念慮、小脳萎縮、認知症、歩行失調、神経膠症、反射亢進、ニューロ

10

20

30

40

50

ンの減少、又は人格変化から選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

細胞において伸長した CAG 反復を有する遺伝子の発現を減少させる方法であって、前記方法は、前記細胞を、第 1 の末端、第 2 の末端、及びオリゴマー骨格を有する有効量の転写モジュレータ分子と接触させることを含み、

(a) 前記第 1 の末端が、CAG を含むヌクレオチド反復に結合することができる DNA 結合部分を含み、

(b) 前記第 2 の末端が、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、

(c) 前記オリゴマー骨格が、前記第 1 の末端及び前記第 2 の末端を連結する、方法。

10

【請求項 14】

前記方法が CAG 反復伸長障害を治療することを更に含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記第 1 の末端がポリアミドを含む、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 2 の末端がプロモドメイン結合部分を含む、請求項 13 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 2 の末端が、プロモドメインと余剰末端ドメイン (BET) ファミリーメンバーに結合することができる部分を含む、請求項 13 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 18】

前記 BET ファミリーメンバーが、BRD2、BRD3、BRD4、又は BRDT である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記プロモドメインが、CBP/p300、PCAF (P300/CBP 関連因子)、ECR2 (キャットアイ症候群染色体領域候補 2)、BRPF (プロモドメイン及び PHD フィンガー含有タンパク質)、ATAD2/ATAD2B (クロマチンリモデリングタンパク質)、TRIM24 (3 要素モチーフ含有 24)、BAZ2 (ジंकフィンガー隣接プロモドメイン)、又は TAF1 (TBP 関連因子) である、請求項 13 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 20】

前記遺伝子がハンチンチン (HTT) である、請求項 13 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記反復伸長障害がハンチントン病 (HD) である、請求項 14 ～ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

前記伸長した CAG 反復が少なくとも 36 の反復を有する、請求項 13 ～ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記伸長した CAG 反復を有する前記遺伝子の発現が低下する、請求項 13 ～ 22 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 24】

第 1 の末端、第 2 の末端、及びオリゴマー骨格部分を有する転写モジュレータ分子であって、

(a) 前記第 1 の末端が、CAG を含むヌクレオチド反復に結合することができる DNA 結合部分を含み、

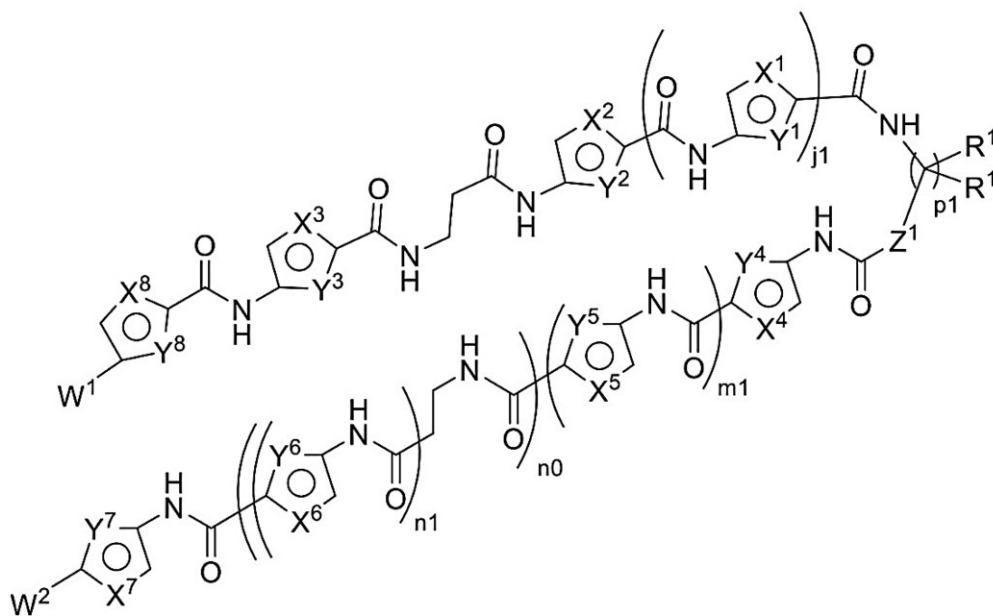
(b) 前記第 2 の末端が、前記ヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、

(c) 前記オリゴマー骨格が、前記第 1 の末端及び前記第 2 の末端を連結し、

50

前記 DNA 結合部分が、式 (A-1) の構造：

【化 1】



式 (A-1)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Z^1 は、存在しないか、 $-O-$ 、又は $-NH-$ であり、

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、独立して、O、S、又は N R^2 であり、

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、及び Y^8 は、独立して、CH 又は N であり、

W^1 は、重水素、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、(アザニリデン)メタンジアミン、(アザニリデン)-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミン、 $-C(O)-NR^1A R^1B$ 、 $-NR^1A-C(O)-NR^1A R^1B$ 、 $-Z_B-P(O)(OR^1A)_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p_3}-P(O)(OR^1A)_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p_3}-O-P(O)(OR^1A)_2$ であり、式中、

Z_B は、 $-N-$ 又は $-O-$ であり、

p_3 は、1~10 の整数であり、

W^2 は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル又は $-C(O)-NR^1A R^1B$ であり、

各 R^1 は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に C_1-C_{20} アルキル、若しくは C_1-C_{20} ヘテロアルキル、若しくは $-NHC(O)R^1A$ であるか、又は、

同一原子上若しくは隣接原子上にある 2 つの R^1 が、それらが結合している原子 (複数可) と組み合わせさせて、任意に置換される 3~6 員炭素環若しくは 3~6 員複素環を形成し、

各 R^2 は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、

各 R^1A は、独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルであり、

各 R^1B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される 5 員ヘテロアリール、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} ヘテロアルキル、又は (AA) $_{p_2}$ であり、式中、

各 AA は、アミノ酸であり、

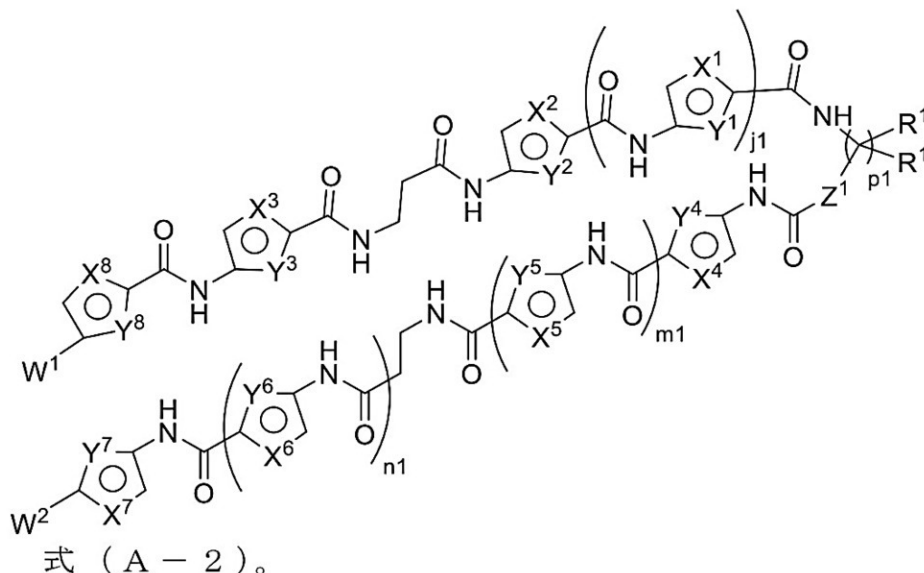
p_2 は、1~10 の整数であり、

j_1 は、0 又は 1 であり、
 n_0 は、0 又は 1 であり、
 m_1 及び n_1 は、各々独立して、0 ～ 3 の整数であり、
 Z^1 が O 又は NH の場合は p_1 が 2、 Z^1 が存在しない場合は p_1 が 3 であることを条件として、 p_1 は 2 又は 3 であり、
 W^1 又は W^2 のうち 1 つが前記オリゴマー骨格に結合している、転写モジュレータ分子。

【請求項 25】

前記 DNA 結合部分が、式 (A-2) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 24 に記載の転写モジュレータ分子：

【化 2】



【請求項 26】

各 R^1 が水素である、請求項 24 又は 25 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

W^2 が、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ であり、式中、 R^{1A} が水素であり、 R^{1B} がオキソ ($=O$) で任意に置換されるアルキルであり、 W^2 が、前記オリゴマー骨格に結合している、請求項 24 ～ 26 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 28】

前記 DNA 結合部分が、式 (A-4) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 24 に記載の転写モジュレータ分子：

10

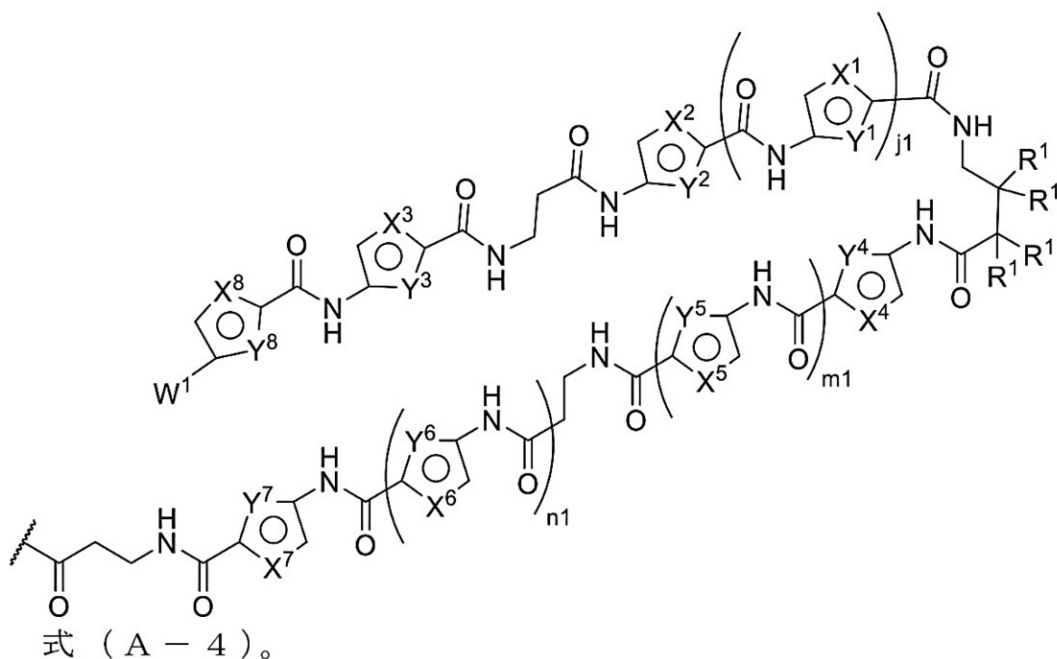
20

30

40

50

【化 3】



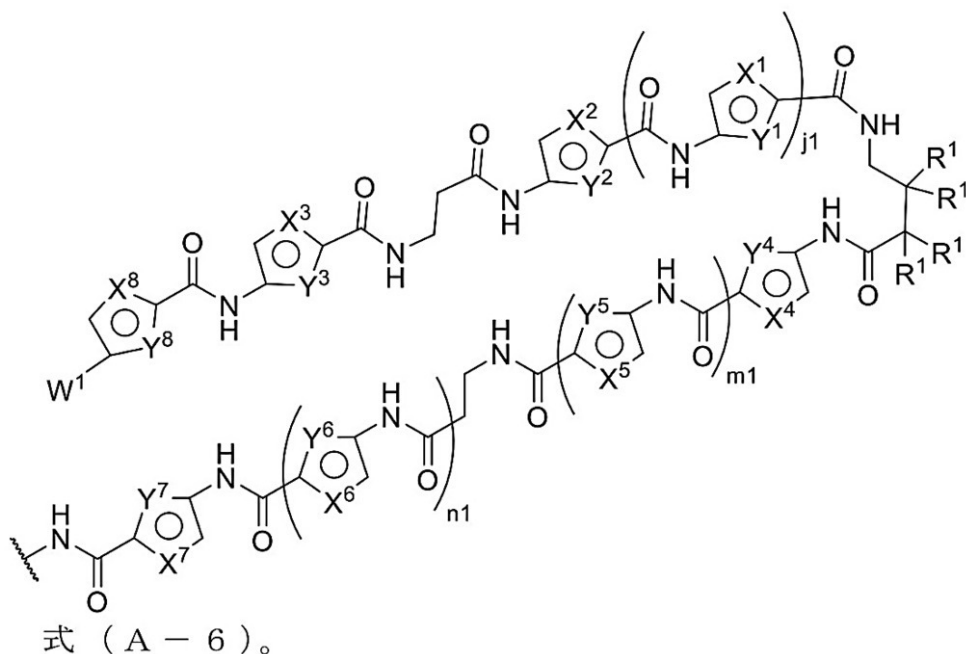
10

【請求項 29】

前記 DNA 結合部分が、式 (A - 6) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 24 に記載の転写モジュレータ分子：

20

【化 4】



30

【請求項 30】

m_1 が 0 又は 1 であり、 p_1 が 2 である、請求項 24 ～ 29 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 31】

Y^2 、 Y^4 及び Y^7 が、各々独立して N であり、 Y^1 及び Y^3 が、各々独立して CH である、請求項 24 ～ 30 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

n_1 が 0 である、請求項 24 ～ 31 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又は

50

その薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

n_1 が 1 である、請求項 2 4 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

j_1 が 0 である、請求項 2 4 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

j_1 が 1 である、請求項 2 4 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3 6】

Y^6 が CH である、請求項 2 4 ～ 3 1 又は 3 3 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

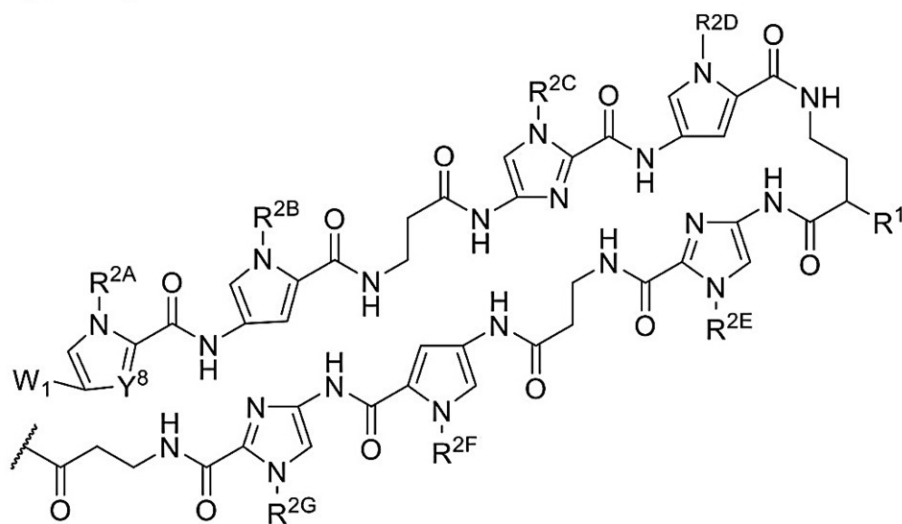
X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、及び X^7 が、各々独立して $-NR^2$ である、請求項 2 4 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

前記 DNA 結合部分が、式 (A-8) の構造：

【化 5】

20



30

式 (A-8)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Y^8 は、CH 又は N であり、

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノである、請求項 2 4 に記載の転写モジュレータ分子。

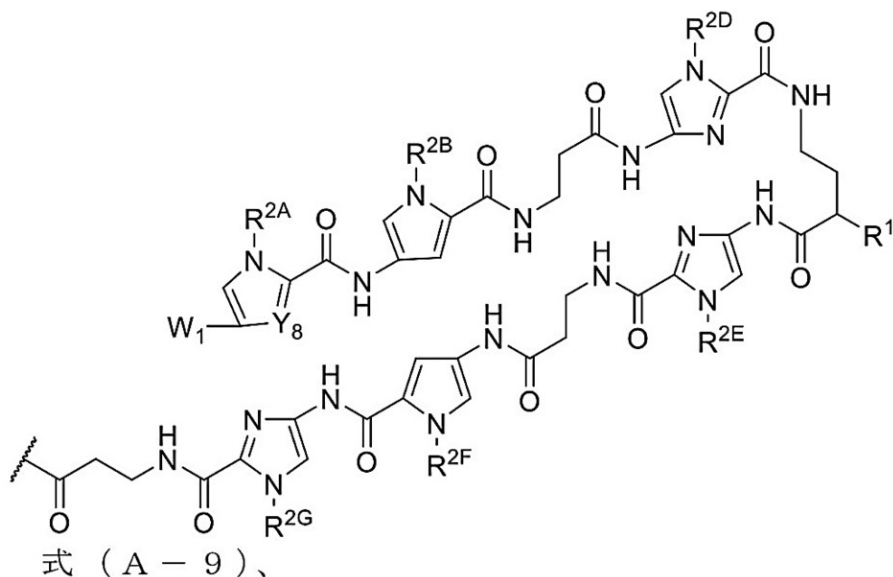
40

【請求項 3 9】

前記 DNA 結合部分が、式 (A-9) の構造：

50

【化 6】



又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

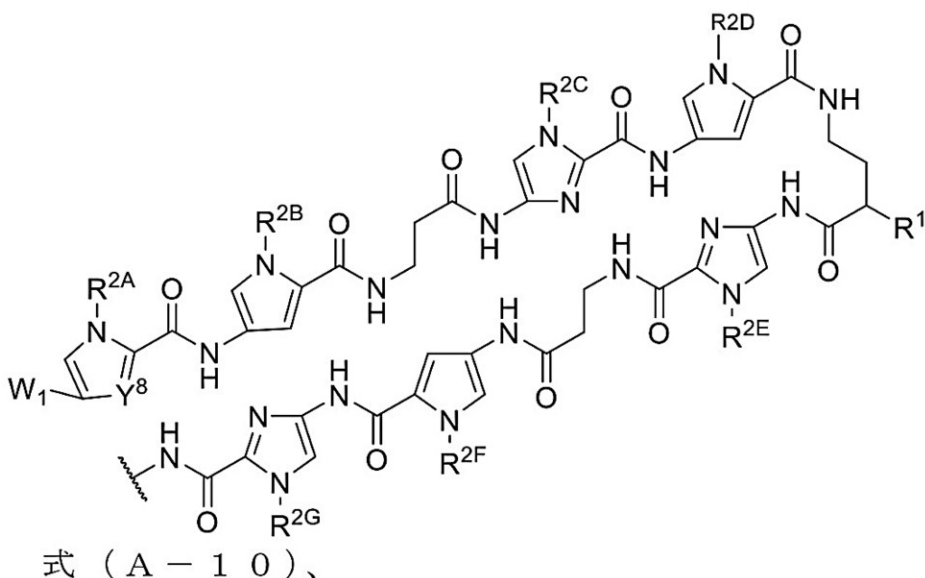
Y^8 は、CH又はNであり、

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノである、請求項24に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項40】

前記DNA結合部分が、式(A-10)の構造：

【化 7】



又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Y^8 は、CH又はNであり、

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノである、請求項24に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項41】

Y^8 がNである、請求項24～40のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又は

その薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキルである、請求項 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 4 3】

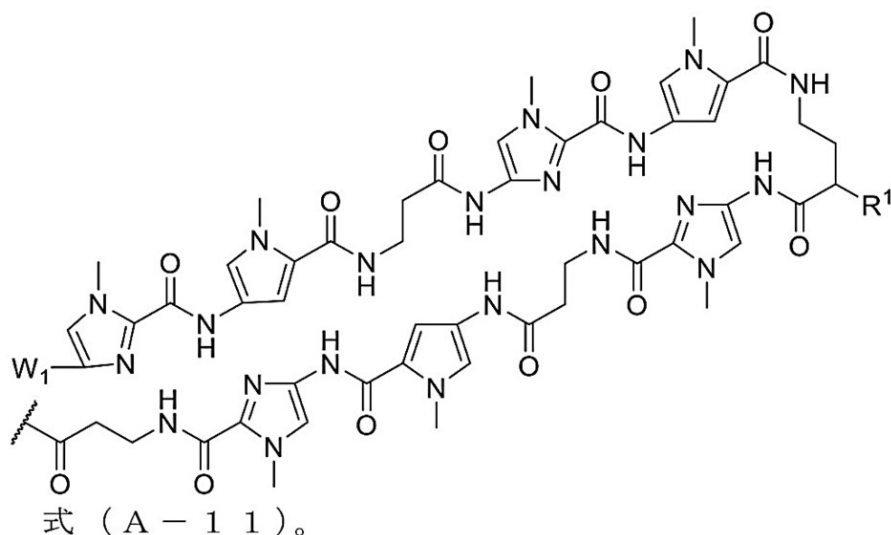
R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキルである、請求項 4 2 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 4】

前記 DNA 結合部分が、式 (A - 1 1) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 2 4 に記載の転写モジュレータ分子：

【化 8】

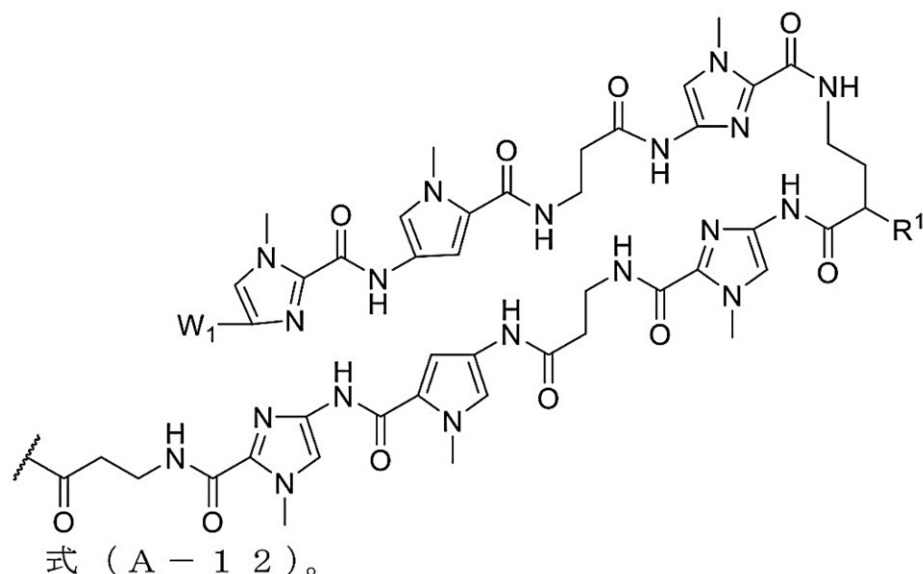


20

【請求項 4 5】

前記 DNA 結合部分が、式 (A - 1 2) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 2 4 に記載の転写モジュレータ分子：

【化 9】



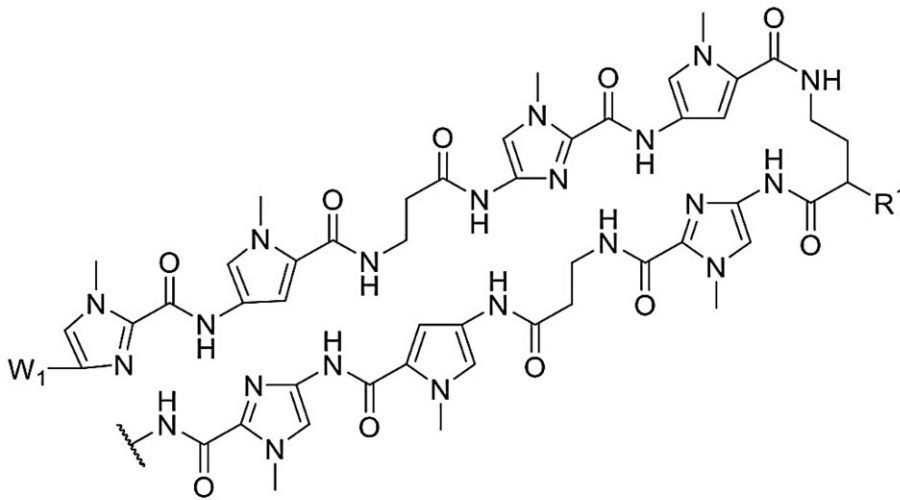
40

【請求項 4 6】

50

前記 DNA 結合部分が、式 (A-13) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 24 に記載の転写モジュレータ分子：

【化 10】



式 (A-13)。

10

【請求項 47】

W^1 が水素である、請求項 24～46 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 48】

前記第 1 の末端が、500 nM 未満の親和性で前記 DNA に結合することができる、請求項 24～47 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

前記オリゴマー骨格が、約 50 オングストローム未満の長さを有するリンカーである、請求項 24～48 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

前記オリゴマー骨格が、約 10～60 オングストロームの長さを有するリンカーである、請求項 24～48 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 51】

前記オリゴマー骨格が、2～50 個のスペーシング部分を有する多量体を含み、

各スペーシング部分が、独立して、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-O-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a}-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O-$ 、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意に置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される 5～10 員ヘテロアリーレン、任意に置換される 4～10 員ヘテロシクロアルキレン、アミノ酸残基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、及び $-P(O)OH-$ 、並びにこれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、式中、

40

各 x は、独立して、2～4 であり、

各 y は、独立して、1～10 であり、

各 R^{1a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

各 R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるアルキニル、任意に置換されるアルコキシ、任意に置換

50

されるアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、任意に置換されるアルキルアミド、スルホニル、任意に置換されるチオアルコキシ、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるシクロアルキル、及び任意に置換されるヘテロシクリルから選択され、

各 R^{4a} は、独立して、水素又は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 24～50 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

各スペーシング部分が、独立して、 $-(CH_2)_x-O-$ 、 $-(CH_2)_x-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項 51 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 53】

前記オリゴマー骨格が、 $-NR^{4a}(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-$ 又は $-NR^{4a}-(CH_2)_q-C(O)NR^{4a}(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-$ を含み、式中、 q は 2～10 であり、 x は 1～4 であり、 y は 1～50 であり、各 R^{4a} は、独立して、水素又は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 24～50 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

前記第 2 の末端がプロモドメイン結合部分を含む、請求項 24～53 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 55】

前記第 2 の末端が、プロモドメインと余剰末端ドメイン (BET) ファミリーメンバーに結合することができる部分を含む、請求項 24～53 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 56】

前記 BET ファミリーメンバーが、BRD2、BRD3、BRD4、又は BRDT である、請求項 55 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

前記プロモドメインが、CBP/p300、PCAF (P300/CBP 関連因子)、ECR2 (キャットアイ症候群染色体領域候補 2)、BRPF (プロモドメイン及び PHD フィンガー含有タンパク質)、ATAD2/ATAD2B (クロマチンリモデリングタンパク質)、TRIM24 (3 要素モチーフ含有 24)、BAZ2 (ジंकフィンガー隣接プロモドメイン)、又は TAF1 (TBP 関連因子) である、請求項 24～54 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 58】

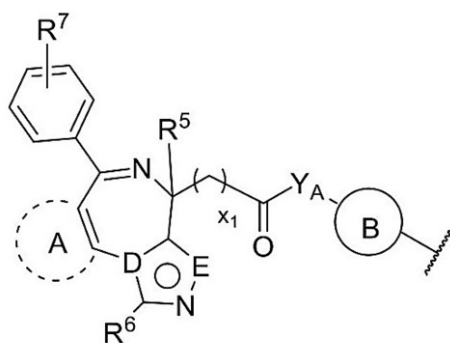
前記第 2 の末端がトリアゾロジアゼピン構造を有する、請求項 24～54 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

前記第 2 の末端が、式 (2-A) の構造：

40

【化 1 1】



式 (2 - A)、

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 A は、任意に置換されるアリール又は任意に置換される 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

環 B は、存在しないか、又は任意に置換される 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

D は、C 又は N であり、

E は、O 又は N であり、

Y_A は、-NH- 又は -O- であり、

20

R⁵ は、水素、重水素、又は C₁ - C₆ アルキルであり、

R⁶ は、水素、任意に置換される C₁ - C₆ アルキル、任意に置換される C₁ - C₆ ハロアルキル、及び任意に置換される C₁ - C₆ ヒドロキシアルキルから選択され、

R⁷ は、水素、重水素、ハロゲン、-NO₂、-CN、任意に置換されるアリール、任意に置換される C₁ - C₂₀ アルキル、任意に置換される C₁ - C₂₀ ヘテロアルキル、任意に置換される C₁ - C₆ ハロアルキル、及び任意に置換される C₁ - C₆ ヒドロキシアルキルから選択されるか、

又は、R⁷ は、-NR^{7A}R^{7B} であり、式中、

R^{7A} 及び R^{7B} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C₁ - C₂₀ アルキル、又は任意に置換される C₁ - C₂₀ ヘテロアルキルであり、

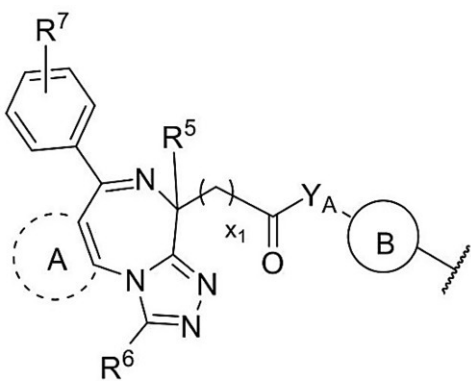
30

x₁ は、1 ～ 6 の整数である、請求項 24 ～ 54 のいずれか一項に記載の転写モジュール。

【請求項 60】

前記第 2 の末端が、式 (2 - B) の構造：

【化 1 2】



式 (2 - B)、

40

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 A は、任意に置換されるアリール又は任意に置換される 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

50

環 B は、存在しないか、又は任意に置換される 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

Y_A は、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり、

R^5 は、水素、重水素、又は C_1-C_6 アルキルであり、

R^6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、及び任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択され、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、及び任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択されるか、

10

又は、 R^7 が、 $-NR^{7A}R^{7B}$ であり、式中、

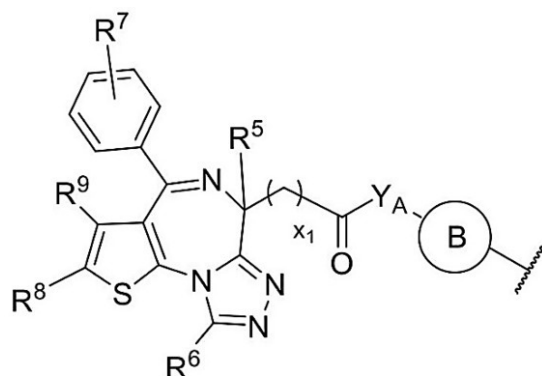
R^{7A} 及び R^{7B} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキルであり、

x_1 は、1～6 の整数である、請求項 59 に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 61】

前記第 2 の末端が、式 (2-C) の構造：

【化 13】



20

式 (2-C)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

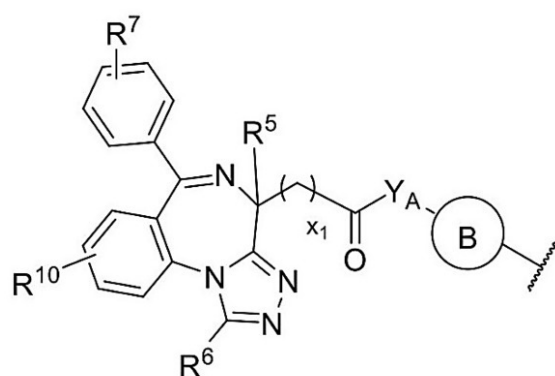
30

R^8 及び R^9 は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択される、請求項 59 に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 62】

前記第 2 の末端が、式 (2-D) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含み：

【化 14】



40

式 (2-D)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^{10} は、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C

50

$1-C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択される、請求項 59 に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 63】

R^5 が水素である、請求項 59～62 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 64】

Y_A が NH であり、 x_1 が 1 である、請求項 59～63 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 65】

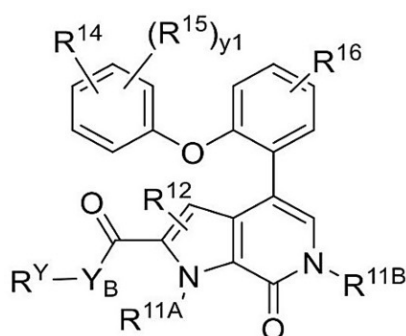
環 B が、任意に置換されるアリールである、請求項 59～64 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 66】

前記第 2 の末端が、式 (3-A) の構造：

【化 15】



20

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Y_B は、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R^{12} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであり、

30

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであるか、

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、

R^{16} は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、

R^Y は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される 5～6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

40

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

y_1 は、1～3 であり、

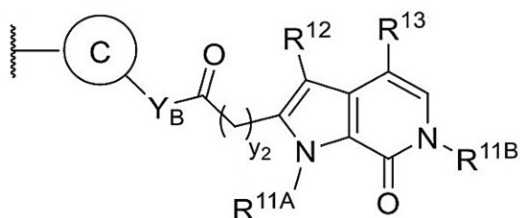
前記リンカーへの結合は、 R^{14} 又は R^Y のいずれかにおけるものである、請求項 24～54 のいずれかに記載の転写モジュレータ分子。

【請求項 67】

前記第 2 の末端が、式 (3-B) の構造：

50

【化 1 6】



式 (3-B)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

10

環Cは、存在しないか、任意に置換される5～6員単環式アリール若しくはヘテロアリール、又は4～8員複素環であり、

Y_B は、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2OH-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R^{12} は、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、 $C(O)R^A$ 、又は $C(O)NR^A R^B$ であり、式中、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

20

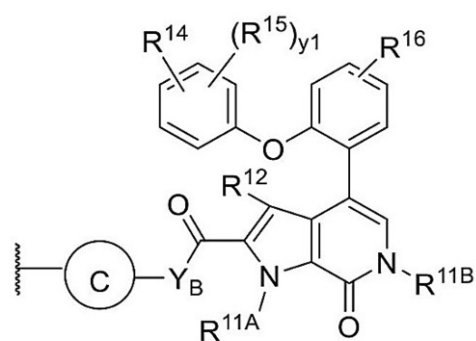
R^{13} は、水素、置換アリール、置換ヘテロアリール、又は置換オキシジベンゼンであり、

y_2 は、0～2の整数である、請求項24～54のいずれかに記載の転写モジュレータ分子。

【請求項68】

前記第2の末端が、式(3-C)の構造：

【化 1 7】



式 (3-C)、

30

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環Cは、存在しないか、任意に置換される5～6員単環式アリール若しくはヘテロアリール、又は4～8員複素環であり、

40

Y_B は、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであるか、

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、式中、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^{16} は、置換 C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NHSO_2 R^A$ であり、

50

y_1 は、1～3の整数である、請求項66に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項69】

Y_B がNHである、請求項66～68のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項70】

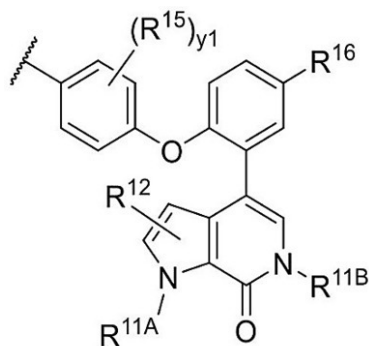
環Cが、存在しないか、又は任意に置換されるアリールである、請求項66～69のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項71】

前記第2の末端が、式(3-D)の構造：

【化18】

10



式(3-D)、

20

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R^{12} は、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

各 R^{15} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであり、

R^{16} は、任意に置換される任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、任意に置換される C_1-6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2R^A$ 、又は $-NH-SO_2R^A$ であり、式中、

30

R^A は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

y_1 は、1～3の整数である、請求項66に記載の転写モジュレータ分子。

【請求項72】

R^{11A} 及び R^{11B} が、各々独立して、 C_1-C_6 アルキルである、請求項66～71のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項73】

前記分子又はその薬学的に許容される塩が表4に記載されている、請求項24～72のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子。

40

【請求項74】

請求項24～73のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

【請求項75】

前記組成物が、静脈内投与による投与のために製剤化されたものである、請求項74に記載の薬学的組成物。

【請求項76】

必要とする患者においてハンチントン病(HD)を治療する方法であって、前記方法は、第1の末端、第2の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子を前記患者

50

に投与することを含み、

(a) 前記第1の末端が、CAGを含むヌクレオチド反復に結合することができるDNA結合部分を含み、

(b) 前記第2の末端が、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、

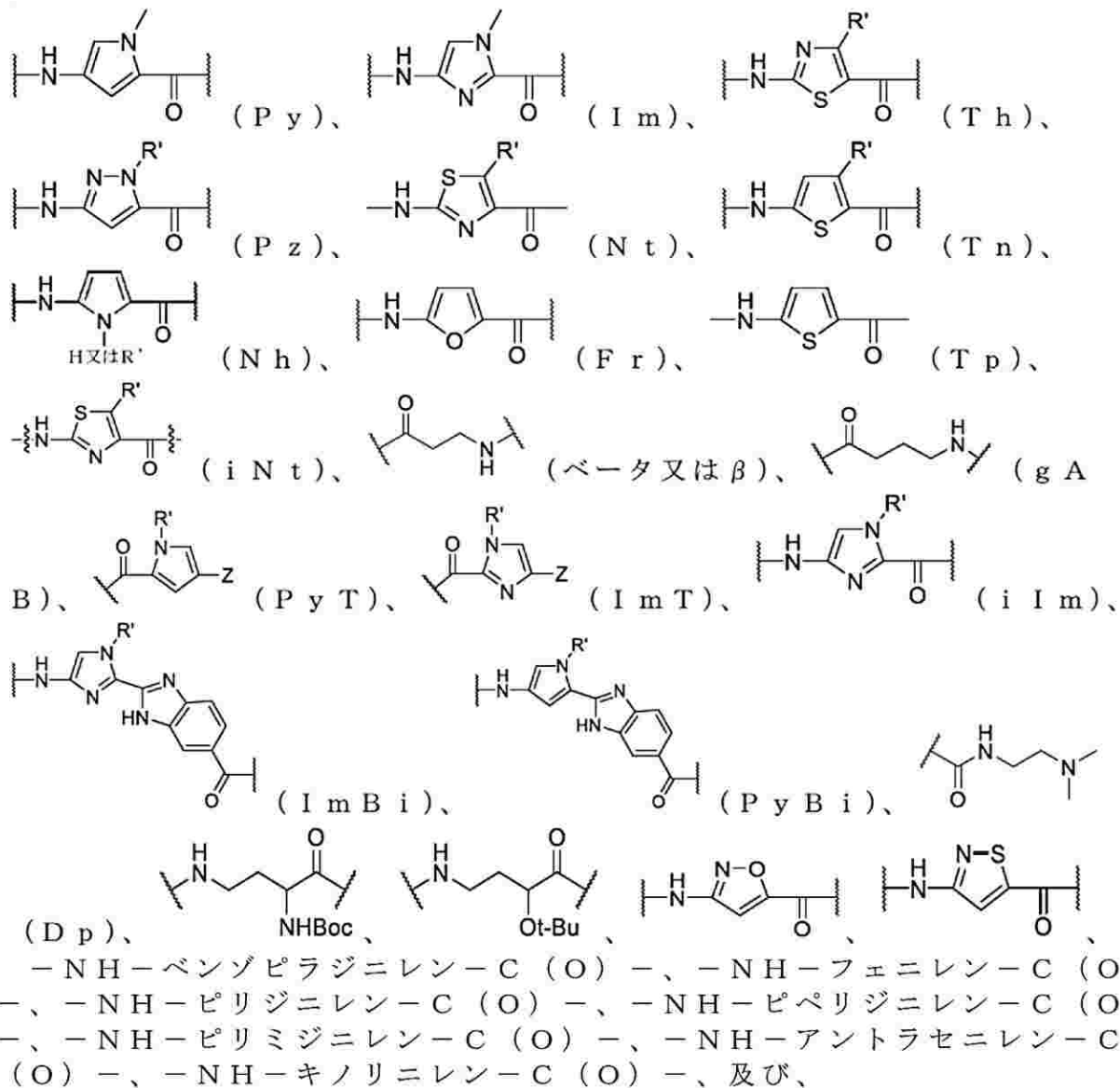
(c) 前記オリゴマー骨格が、前記第1の末端及び前記第2の末端を連結し、

前記DNA結合部分は、 $-NH-Q-C(O)-$ を含み、式中、Qが、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される4~10員ヘテロシクレン、任意に置換される5~10員ヘテロアリーレン基、又は任意に置換されるアルキレン基である、方法。

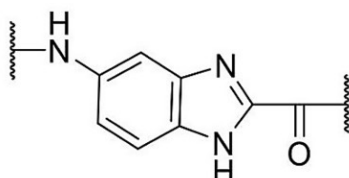
【請求項77】

前記DNA結合部分が、

【化19】



【化20】

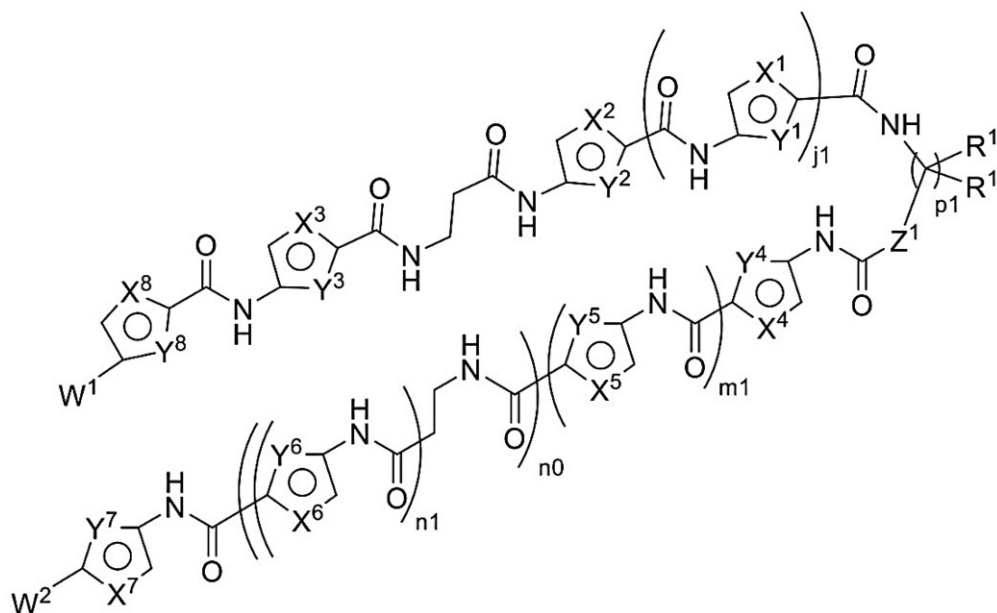


から選択されるサブユニットのうち1つ以上のポリアミドを含み、式中、各 R^1 は、独立して、水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、 Z は、 H 、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルキル- NH_2 である、請求項76に記載の方法。

【請求項78】

前記DNA結合部分が、式(A-1)の構造：

【化21】



式(A-1)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Z^1 は、存在しないか、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、独立して、 O 、 S 、又は NR^2 であり、

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、及び Y^8 は、独立して、 CH 又は N であり、

W^1 は、重水素、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、(アザンイリデン)メタンジアミン、(アザンイリデン)- N 、 N 、 N' 、 N' -テトラメチルメタンジアミン、 $-C(O)-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1A}-C(O)-NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-Z_B-P(O)(OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_p-P(O)(OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_p_3-O-P(O)(OR^{1A})_2$ であり、式中、

Z_B は、 N 又は O であり、

p_3 は、1~10の整数であり、

W^2 は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル又は $-C(O)-NR^{1A}R^{1B}$ であり、

各 R^1 は、水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、若しくは $-NHC(O)R^{1A}$ であるか、又は同一原子上若しくは隣接原子上にある2つの R^1 が、それらが結合している原子(複数可)と組み合わせさせて、任意に置換される3~6員炭素環若しくは3~6員複素環を形成し、

各 R^2 は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、

各 R^{1A} は、独立して、水素、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルであり、

各 R^{1B} は、独立して、水素、任意に置換される5員ヘテロアリール、任意に置換され

る $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、又は (AA)
 p_2 であり、式中、

各 AA は、アミノ酸であり、

p_2 は、1 ~ 10 の整数であり、

j_1 は、0 又は 1 であり、

n_0 は、0 又は 1 であり、

m_1 及び n_1 は、各々独立して、0 ~ 3 の整数であり、

Z^1 が O 若しくは NH の場合は p_1 が 2、又は Z^1 が存在しない場合は p_1 が 3 であることを条件として、 p_1 が 2 又は 3 であり、

W^1 又は W^2 のうち 1 つが前記オリゴマー骨格に結合している、請求項 76 に記載の方法。

10

【請求項 79】

前記第 1 の末端が、500 nM 未満の親和性で前記 DNA に結合することができる、請求項 76 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

前記オリゴマー骨格が、約 50 オングストローム未満の長さを有するリンカーである、請求項 76 ~ 79 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

前記オリゴマー骨格が、約 10 ~ 60 オングストロームの長さを有するリンカーである、請求項 76 ~ 79 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 82】

前記第 2 の末端がプロモドメイン結合部分を含む、請求項 76 ~ 81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

前記第 2 の末端が、プロモドメインと余剰末端ドメイン (BET) ファミリーメンバーに結合することができる部分を含む、請求項 76 ~ 81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 84】

前記 BET ファミリーメンバーが、BRD2、BRD3、BRD4、又は BRDT である、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記第 2 の末端が、CBP / p300、PCAF (P300 / CBP 関連因子)、CECR2 (キャットアイ症候群染色体領域候補 2)、BRPF (プロモドメイン及び PHD フィンガー含有タンパク質)、ATAD2 / ATAD2B (クロマチンリモデリングタンパク質)、TRIM24 (3 要素モチーフ含有 24)、BAZ2 (ジंकフィンガー隣接プロモドメイン)、又は TAF1 (TBP 関連因子) である、請求項 76 ~ 84 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 86】

前記方法がハンチントン病の 1 つ以上の症状を軽減させる、請求項 76 ~ 85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

前記 1 つ以上の症状が、舞踏病、認知機能低下、異常な性欲、異常な眼球運動、異常な嗅覚、攻撃性、激越、不安、無気力、運動緩慢、精神緩慢、動作の不器用さ、妄想、抑うつ、歩行困難、脱抑制、ジストニア、不安定な歩行、筋力低下、幻覚、敵意、運動低下、易刺激性、記憶障害、ミオクロヌス、強迫性行動、微細協調運動の低下、けいれん発作、構音障害、凝視、体重減少、異常なコレステロール代謝、異常な大脳白質、アルコール依存症、バビンスキー徴候、尾状核萎縮、大脳萎縮、息詰まり感、クロヌス、線条体の変性、日中の過度の眠気、視空間構成的認知障害、歩行不能、不眠症、無言症、口腔咽頭嚥下障害、固縮、自殺念慮、小脳萎縮、認知症、歩行失調、神経膠症、反射亢進、ニューロンの減少、又は人格変化から選択される、請求項 86 に記載の方法。

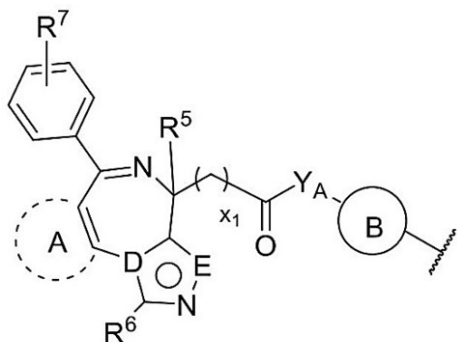
40

【請求項 88】

50

- 第 1 の末端、第 2 の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子であって、
- (a) 前記第 1 の末端が、C A G を含むヌクレオチド反復に結合することができる D N A 結合部分を含み、
- (b) 前記第 2 の末端が、前記ヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、
- (c) 前記オリゴマー骨格が、前記第 1 の末端及び前記第 2 の末端を連結し、
- 第 2 の末端が、式 (2-A) の構造：

【化 2 2】



式 (2-A)、

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

20

環 A は、任意に置換されるアリール又は任意に置換される 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

環 B は、存在しないか、又は任意に置換される 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

D は、C 又は N であり、

E は、O 又は N であり、

YA は、-NH- 又は -O- であり、

R5 は、水素、重水素、又は C1 - C6 アルキルであり、

R6 は、水素、任意に置換される C1 - C6 アルキル、任意に置換される C1 - C6 ハロアルキル、及び任意に置換される C1 - C6 ヒドロキシアルキルから選択され、

30

R7 は、水素、重水素、ハロゲン、-NO2、-CN、任意に置換されるアリール、任意に置換される C1 - C20 アルキル、任意に置換される C1 - C20 ヘテロアルキル、任意に置換される C1 - C6 ハロアルキル、及び任意に置換される C1 - C6 ヒドロキシアルキルから選択されるか、

又は、R7 が、-NR7A R7B であり、式中、

R7A 及び R7B は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C1 - C20 アルキル、若しくは任意に置換される C1 - C20 ヘテロアルキルであり、

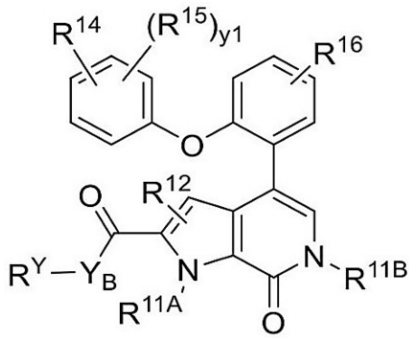
x1 は、1 ～ 6 の整数であり、

あるいは、第 2 の末端が、式 (3-A) の構造：

40

50

【化 2 3】



式 (3 - A)、

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Y_B は、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{12} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、若しくは任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであるか、

20

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、

R^{16} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、

R^Y は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される 5～6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

30

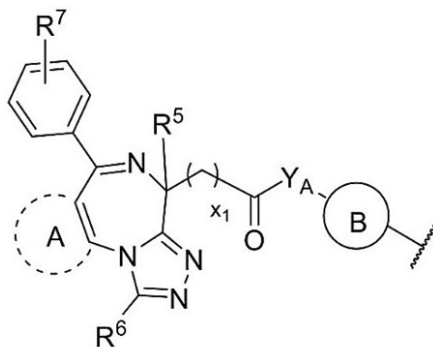
y_1 は、1～3 であり、

前記リンカーへの結合が、 R^{14} 又は R^Y のいずれかにおけるものである、転写モジュレータ分子。

【請求項 8 9】

式 (2 - A) の前記第 2 の末端が、式 (2 - B) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 8 8 に記載の転写モジュレータ：

【化 2 4】



式 (2 - B)。

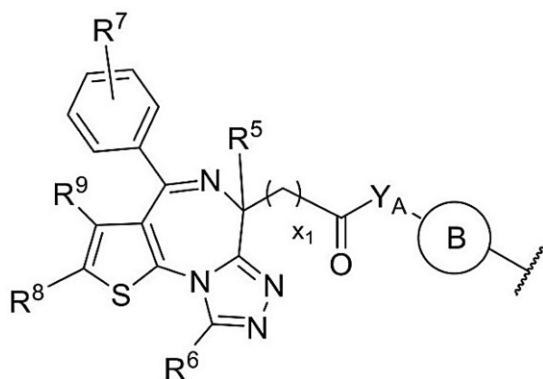
40

【請求項 9 0】

50

式(2-A)の前記第2の末端が、式(2-C)の構造：

【化25】



10

式(2-C)、

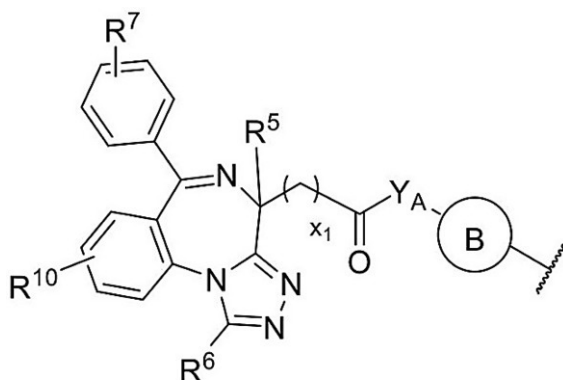
又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R⁸及びR⁹は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換されるC₁－C₆アルキル、任意に置換されるC₁－C₆ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁－C₆ヒドロキシアルキルから選択される、請求項88に記載の転写モジュレータ。

【請求項91】

式(2-A)の前記第2の末端が、式(2-D)の構造：

【化26】



30

式(2-D)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R¹⁰は、水素、重水素、任意に置換されるC₁－C₆アルキル、任意に置換されるC₁－C₆ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁－C₆ヒドロキシアルキルから選択される、請求項88に記載の転写モジュレータ。

【請求項92】

R⁵が水素である、請求項88～91のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項93】

Y_AがNHであり、x₁が1である、請求項88～92のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項94】

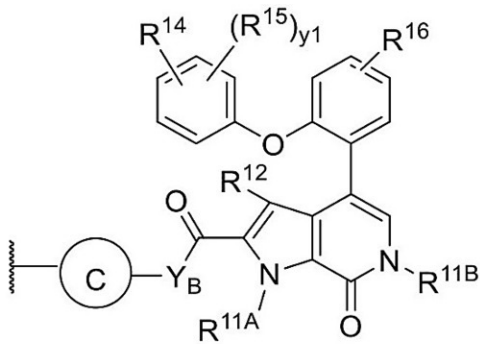
環Bが、任意に置換されるアリールである、請求項88～93のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項95】

式(3-A)の前記第2の末端が、式(3-C)の構造：

50

【化 2 7】



式 (3 - C)、

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 C は、存在しないか、任意に置換される 5 ～ 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリール、又は 4 ～ 8 員複素環であり、

Y_B は、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであるか、

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、式中、

20

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

R^{16} は、置換 C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、

y_1 は、1 ～ 3 の整数である、請求項 88 に記載の転写モジュレータ。

【請求項 96】

Y_B が NH である、請求項 88 ～ 95 に記載の転写モジュレータ、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 97】

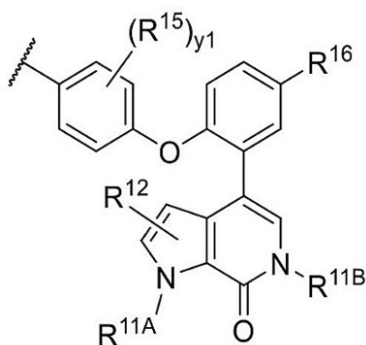
30

環 C が、存在しないか、又は任意に置換されるアリールである、請求項 88、95 又は 65 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 98】

式 (3 - A) の前記第 2 の末端が、式 (3 - D) の構造：

【化 2 8】



式 (3 - D)、

40

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R^{12} は、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

50

各 R^{15} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであり、

R^{16} は、任意に置換される任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、任意に置換される C_1-6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2R^A$ 、又は $-NH-SO_2R^A$ であり、式中、

R^A は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、

y_1 は、1～3の整数である、請求項88に記載の転写モジュレータ。

10

【請求項99】

R^{11A} 及び R^{11B} が、各々独立して、 C_1-C_6 アルキルである、請求項88又は95～98のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項100】

前記オリゴマー骨格が、約50オングストローム未満の長さを有するリンカーである、請求項88～99のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項101】

前記オリゴマー骨格が、約10～60オングストロームの長さを有するリンカーである、請求項88～99のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項102】

前記オリゴマー骨格が、2～50個のスペーシング部分を有する多量体を含み、

各スペーシング部分は、独立して、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意に置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される5～10員ヘテロアリーレン、任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキレン、アミノ酸残基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、及び $-P(O)OH-$ 、並びにこれらの任意の組み合わせからなる群から選択され、式中、

30

各 x は、独立して、2～4であり、

各 y は、独立して、1～10であり、

各 R^{1a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

各 R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるアルキニル、任意に置換されるアルコキシ、任意に置換されるアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、任意に置換されるアルキルアミド、スルホニル、任意に置換されるチオアルコキシ、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるシクロアルキル、及び任意に置換されるヘテロシクリルから選択され、

40

各 R^{4a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである、請求項88～99のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項103】

各スペーシング部分が、独立して、 $-(CH_2)_x-O)_y-$ 、 $-(CH_2)_x-NH)_y-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される、請求項102に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 104】

前記ポリアミドが、直鎖ポリアミド、ヘアピンポリアミド、H-pinポリアミド、U-pinポリアミド、オーバーラップポリアミド、スリップポリアミド、環状ポリアミド、タンデムポリアミド、及び伸長ポリアミドから選択される、請求項 88～103 のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 105】

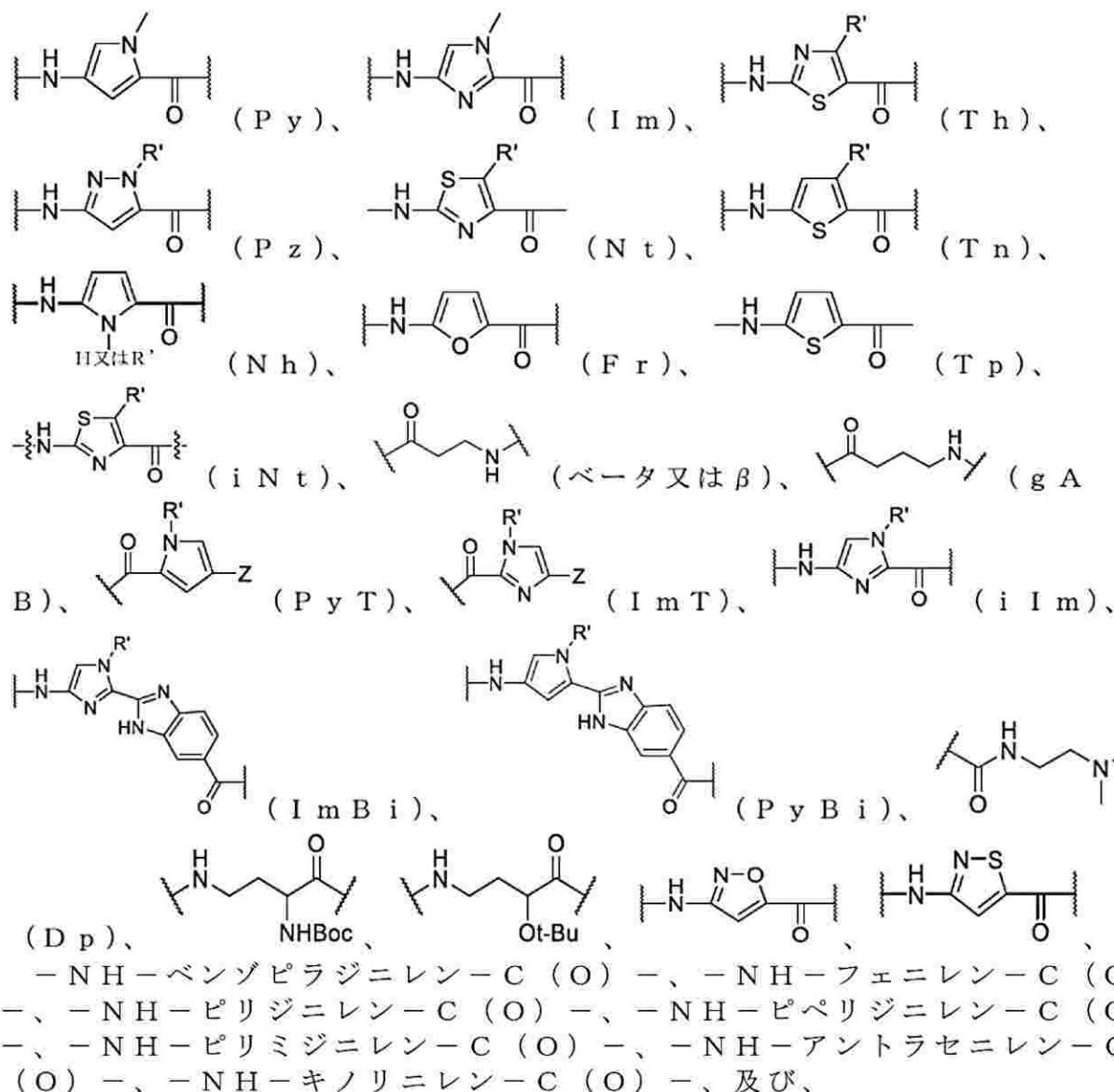
前記ポリアミドが直鎖ポリアミドである、請求項 104 に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 106】

前記 DNA 結合部分が、

10

【化 29】

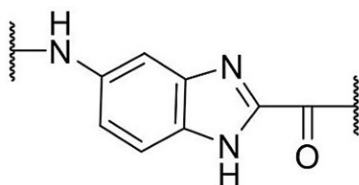


20

30

40

【化 30】



から選択されるサブユニットのうち 1 つ以上のポリアミドを含み、式中、各 R' は、独

50

立して、水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、Zは、H、 NH_2 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 アルキル- NH_2 である、請求項88～105のいずれか一項に記載の転写モジュレータ分子、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月1日に出願された米国特許出願第63／326,625号、及び2023年2月1日に出願された米国特許出願第63／482,670号の利益を主張し、その各々の全体を参照により本明細書に組み込むものとする。

【0002】

本明細書に開示されるのは、新しいキメラ複素環式ポリアミド化合物及び組成物、並びに疾患の治療のための医薬品としてのそれらの応用である。対象におけるCAGトリヌクレオチド反復配列を含む標的遺伝子の発現を調節する方法も、ハンチントン病（「HD」）などの疾患の治療のために提供される。

【背景技術】

【0003】

ハンチントン病（「HD」）は、19世紀後半に常染色体優性の神経変性疾患として初めて同定された。様々な運動、認知及び精神障害を含むHDの症状は、一般的に成人期に現れる。HDは、ハンチンチンと呼ばれるタンパク質をコードするHtt遺伝子内のCAGトリヌクレオチド反復配列の存在と関連している。約36を超えるトリヌクレオチド反復配列を有する対象は、一般に、HDの症状を呈し、より多くの数のトリヌクレオチド反復配列が、より早い症状の発症と関連する。病理は、ポリQハンチンチンの生成、続いて伸長したハンチンチンがより小さなペプチドに断片化され、それが一緒に結合してニューロンに蓄積するというステップのカスケードから生じる。このカスケードの影響は、脳の脳基底核及び皮質で顕著である。

【0004】

ハンチントン病様症候群とは、ハンチントン病の症状に類似しているがHtt遺伝子の特徴的な変異がない疾患のグループを指す。ハンチントン病様2症候群（「HDL2」）は、ジャンクトフィリン3（Jph3）遺伝子内の約40以上のCAGトリヌクレオチド反復配列の数と関連している。HDL2は、アフリカ系統の対象に見られる遺伝性障害である。発症年齢は、トリヌクレオチド反復配列の数と逆の相関関係にある。この症候群の症状には、ジストニア及び舞踏病（制御不能な動き）、感情の混乱、構音障害、運動緩慢、新しい学習を取り入れることができない、並びに意思決定の困難さなどが含まれる。平均余命は、診断後数年から10年以上に及ぶまで様々であり得る。現在の理論では、Jph3遺伝子によってコードされるポリQタンパク質が神経細胞内で凝集体を形成し、これが疾患の病理に関与すると考えられている。しかしながら、mRNAの機能獲得毒性を示唆する証拠も発見されており、病態についての二重経路の可能性を示唆している。

【0005】

いくつかの実施形態では、上記のメカニズムは、標的遺伝子における過剰な数のCAGトリヌクレオチド反復配列の存在を特徴とする疾患又は障害の効果的な治療の機会を提供する。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の病態は、過剰な数のCAGトリヌクレオチド反復配列を含むmRNAの存在によるものである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の病態は、過剰な数のグルタミンアミノ酸残基を含む翻訳産物の存在によるものである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の病態は、翻訳産物の機能喪失によるものである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の病態は、翻訳産物の機能獲得によるものである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の病態は、欠損遺伝子の転写割合を増加させることによって軽減することができる。いくつかの実施形態では、疾患又は障害の

病態は、欠損遺伝子の転写割合を減少させることによって軽減することができる。

【発明の概要】

【0006】

本開示は、遺伝子発現を制御する細胞核に存在する制御分子を利用する。真核細胞は、遺伝子複製、転写、及び／又は翻訳を制御するためのいくつかのメカニズムを提供する。細胞内の様々な生化学的メカニズムによって産生される制御分子は、遺伝情報の細胞成分への変換に関与する様々なプロセスを調節することができる。いくつかの制御分子は、mRNAの産生を調節することが知られており、標的遺伝子（Httなど）を対象とする場合、例えば、ハンチントン病又はハンチントン病様症候群などの疾患を引き起こす標的遺伝子mRNAの産生を調節し、それによりこれらの疾患の進行を逆転させる。

10

【0007】

CAGトリヌクレオチド反復配列を含む標的遺伝子に近接して制御分子をリクルートするための化合物及び方法が本明細書において提供される。本明細書に開示される化合物は、(a) 標的遺伝子に選択的に結合するDNA結合部分、DNA結合部分に連結された(b) 制御分子に結合するリクルート部分を含む。理論に束縛されるものではないが、本化合物は、以下の方法で欠損標的遺伝子の発現を抑制し得る：

(1) DNA結合部分が、標的遺伝子の特徴的なCAGトリヌクレオチド反復配列に選択的に結合することができ、

(2) それにより、DNA結合部分に連結されたリクルート部分を標的遺伝子に近接して保持することができ、

(3) こうして標的遺伝子に近接したリクルート部分が、制御分子をこの遺伝子と近接するようにリクルートすることができ、及び

(4) 制御分子が、標的遺伝子との直接的な相互作用によってこの遺伝子の発現を調節し、その結果、欠損mRNAの発現を抑制し得る。

20

【0008】

DNA結合部分は、例えば、Httの特徴的なCAGトリヌクレオチド反復配列に選択的に結合し得る。それにより、DNA結合部分に連結されたリクルート部分が標的遺伝子に近接して保持され、制御分子をこの遺伝子と近接するようにリクルートし、制御分子が、標的遺伝子との直接的な相互作用によって発現を調節し、その結果、欠損標的遺伝子の産生を抑制する。このメカニズムは、欠損Httの発現によって引き起こされるHDの効果的な治療を提供する可能性があり、欠損標的遺伝子の発現を是正することは、これらの疾患を治療するための効果的な方法である。

30

【0009】

本開示は更に、欠損標的遺伝子の特徴であるCAGトリヌクレオチド反復の1つ以上のコピーに選択的に結合するDNA結合部分を提供する。欠損標的遺伝子に関連する高いCAG数のために可能になった、標的遺伝子へのDNA結合部分の選択的な結合により、リクルート部分が遺伝子の近接に向けられ、遺伝子の転写を調節する位置に制御分子がリクルートされる。

【0010】

DNA結合部分は、標的CAG配列に選択的に結合するポリアミドセグメントを含む。例えば、Der van（米国特許第9,630,950号及び同第8,524,899号）などによって設計されたポリアミドは、選択されたDNA配列に選択的に結合することができる。これらのポリアミドは二重らせんDNAの副溝に位置し、ワトソン-クリック塩基対と水素結合相互作用を形成する。特定のDNA配列に選択的に結合するポリアミドは、確立された化学的規則に従ってモノアミド構成要素を連結することによって設計することができる。各DNA塩基対に1つの構成要素が提供され、各構成要素は、DNA塩基対、すなわち、A/T、T/A、G/C、及びC/Gのうちの1つに非共有結合的にかつ選択的に結合する。このガイドラインに従って、トリヌクレオチドは、3つのアミド単位、すなわちトリアミドを有する分子と結合する。一般に、これらのポリアミドは、DNA配列のいずれかの方向に配向することができる。

40

50

【0011】

原則として、より長いDNA配列は、より多くのモノアミド構成要素をより長いポリアミド鎖に組み合わせることによって、より高い特異性及び／又はより高い親和性で標的化することができる。理想的には、ポリアミドに対する結合親和性は、各個々のモノアミド／DNA塩基対相互作用の合計に単純に等しい。しかしながら、実際には、かなり強固なポリアミドとDNA構造との間の幾何学的ミスマッチのために、より長いポリアミド配列は、単純な付加的寄与から予想されるほどより長いDNA配列に緊密に結合しない。より長いポリアミド配列とより長いDNA配列との間の幾何学的ミスマッチは、そうでなければ予想される結合親和性から差し引く好ましくない幾何学的ひずみを誘導する。

【0012】

本開示は、スパーサー（例えば、リンカー部分又はオリゴマー骨格）によってタンパク質結合部分に接続されたDNA結合部分（例えば、マルチアミンサブユニットを含むポリアミド）を含む転写モジュレータ分子を提供する。スパーサーは、これがないとより大きなポリアミド配列の結合親和性を低下させるであろう幾何学的ひずみを軽減し得る。

【0013】

本明細書に開示されるのは、CAGトリヌクレオチド反復配列の1つ以上のコピーと結合することができ、CAGトリヌクレオチド反復配列を含む標的遺伝子の発現を調節することができるポリアミド部分を含む化合物である。これらの化合物による対象の治療は、欠損標的遺伝子の発現を調節し、これは、疾患に関連する症状の発生、重症度、又は頻度を低減することができる。本明細書に開示される特定の化合物は、このクラスの化合物について以前に観察されたよりも高い結合親和性及び選択性を提供する。

【0014】

しかしながら、本開示の趣旨及び範囲内の様々な変更及び修正が本発明を実施するための形態から当業者に明らかとなるため、本発明を実施するための形態及び具体的な実施例は、具体的な実施形態を示す一方で、例示としてのみ与えられることが理解されるべきである。

【0015】

参照による組み込み

本明細書に言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、又は特許出願が、具体的かつ個別に、参照により組み込まれることが示されているかのよう

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示は、スパーサー（例えば、リンカー部分又はオリゴマー骨格）によってタンパク質結合部分に接続されたDNA結合部分（例えば、マルチアミンサブユニットを含むポリアミド）を含む転写モジュレータ分子を提供する。スパーサーは、これがないとより大きなポリアミド配列の結合親和性を低下させるであろう幾何学的ひずみを軽減し得る。

【0017】

これらの化合物による対象の治療は、欠損標的遺伝子の発現を調節し、これは、遺伝性疾患（例えば、HDなど）に関連する症状の発生、重症度、又は頻度を低減することができる。本明細書に記載の化合物は、制御分子をリクルートして、欠損標的遺伝子の発現を調節し、疾患に関連する症状を効果的に治療及び軽減する。

【0018】

化合物

本明細書に開示される化合物は、転写モジュレータ分子である。この転写モジュレータ分子は、1つ以上のCAG反復を有する標的遺伝子（例えば、Htt）の転写を調節するための有用な活性を有し、この標的遺伝子が活性的な役割を果たす疾患又は状態の治療又は予防に使用され得る。したがって、広範な態様では、いくつかの実施形態は、本明細書に開示される1つ以上の化合物を薬学的に許容される担体と一緒に含む薬学的組成物、並びにこれらの化合物及び組成物を製造及び使用する方法も提供する。

【0019】

一態様では、第1の末端、第2の末端、及びリンカー部分を有する転写モジュレータ分子が本明細書において提供され、

(a) 前記第1の末端は、CAGを含むヌクレオチド反復に結合することができるDNA結合部分を含み、

(b) 前記第2の末端は、上記ヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、及び

(c) オリゴマー骨格は、第1の末端及び第2の末端を連結する。

【0020】

第1の末端-DNA結合部分

第1の末端は、遺伝子、特にCAG配列の副溝と相互作用して結合する。一態様では、本明細書に開示される分子は、CAG反復配列中の各塩基対に対する単一のポリアミドサブユニットの相互作用のためのポリアミド配列を提供する。いくつかの実施形態では、この分子は、分子のCAGとのヘアピン結合を可能にするためにカーブ構成要素（例えば、脂肪族アミノ酸部分）を提供し、各ヌクレオチド対がポリアミドの2つのサブユニットと相互作用する。いくつかの実施形態では、ポリアミド骨格のカルボニル基（C=O）のうち1つ以上がオキセタンで置換される。いくつかの実施形態では、ポリアミド骨格のカルボニル基のうち少なくとも1つがオキセタンで置換される。

10

【0021】

いくつかの実施形態では、各サブユニットは、独立して、複素環及び脂肪族鎖から選択される部分を含む。

20

【0022】

いくつかの実施形態では、脂肪族鎖は、C₁-C₆直鎖脂肪族鎖である。いくつかの実施形態では、脂肪族鎖は、構造式-(CH₂)_m-を有し、mは、1、2、3、4、及び5から選択される。いくつかの実施形態では、脂肪族鎖は、-CH₂CH₂-である。

【0023】

いくつかの実施形態では、複素環は、単環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環は、単環式5員複素環である。いくつかの実施形態では、各複素環は、独立して、N、O、又はSから選択されるヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、各複素環は、独立して、ピロール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、チオフェン、及びフランから選択される。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、-NH-Q-C(O)-を含み、式中、Qは、任意に置換されるC₆-C₁₀アリーレン、任意に置換される4~10員ヘテロシクレン、任意に置換される5~10員ヘテロアリーレン基、又は任意に置換されるアルキレン基である。

【0025】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、ヌクレオチド反復配列CAGに対応するように選択された少なくとも3つの芳香族カルボキサミド部分と、グリシン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、2,4-ジアミノ酪酸、及び5-アミノ吉草酸からなる群から選択される少なくとも1つの脂肪族アミノ酸残基と、を含む。いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、任意に置換されるN-メチルピロール、任意に置換されるN-メチルイミダゾール、β-アラニン(β)、及びγ-アミノ酪酸からなる群から選択される1つ以上のサブユニットを含む。いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、少なくとも1つのγ-アミノ酪酸を含む。

40

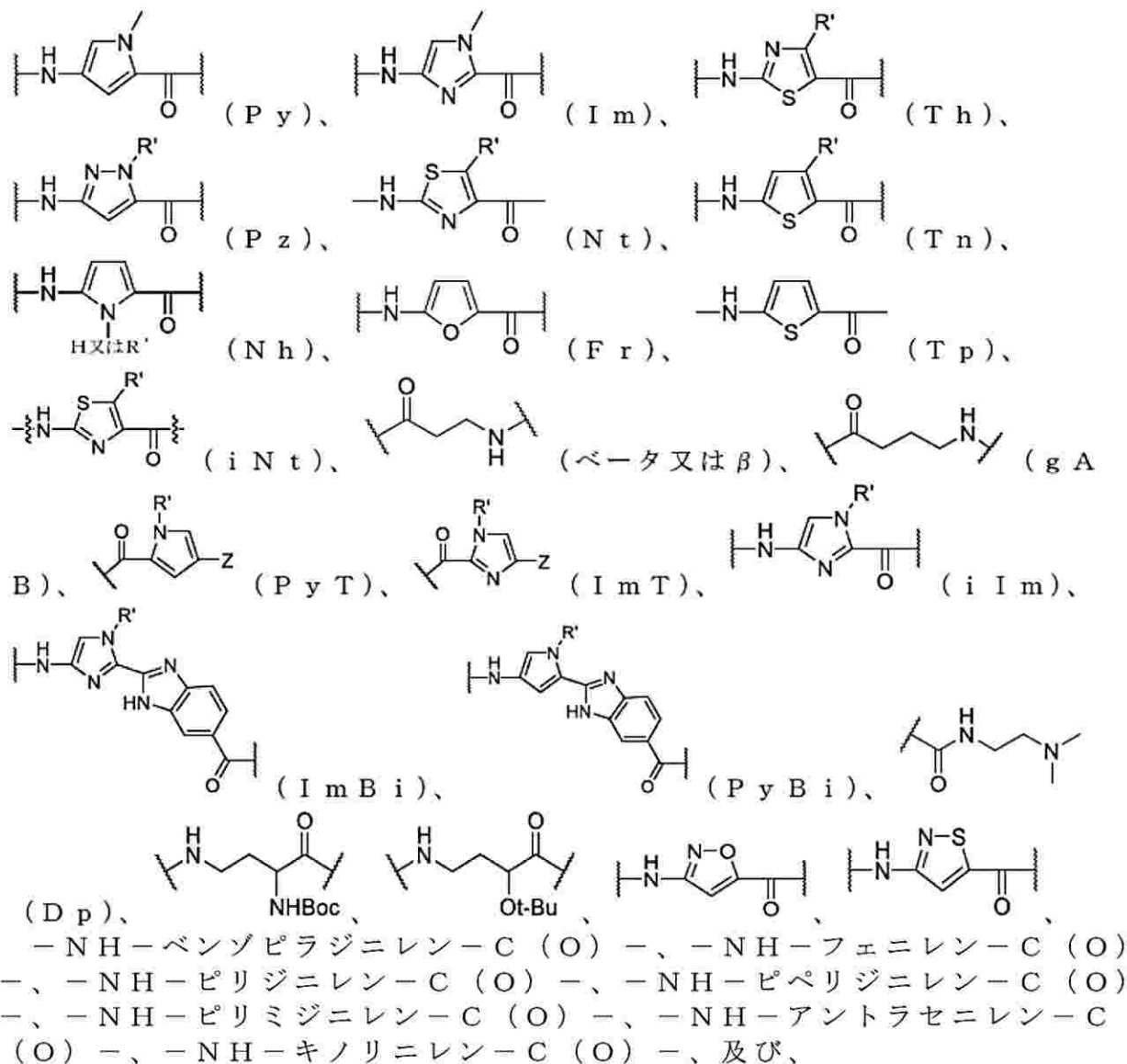
【0026】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、

【0027】

50

【化 1】



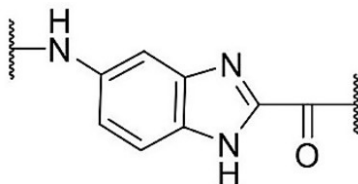
10

20

30

【0028】

【化 2】



40

から選択されるサブユニットのうち1つ以上のポリアミドを含み、式中、各R'は独立して、水素、任意に置換されるC₁-C₂₀アルキル、任意に置換されるC₁-C₂₀ヘテロアルキル、任意に置換されるC₁-C₂₀ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁-C₂₀アルキルアミノであり、Zは、H、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、又はC₁-C₆アルキル-NH₂である。

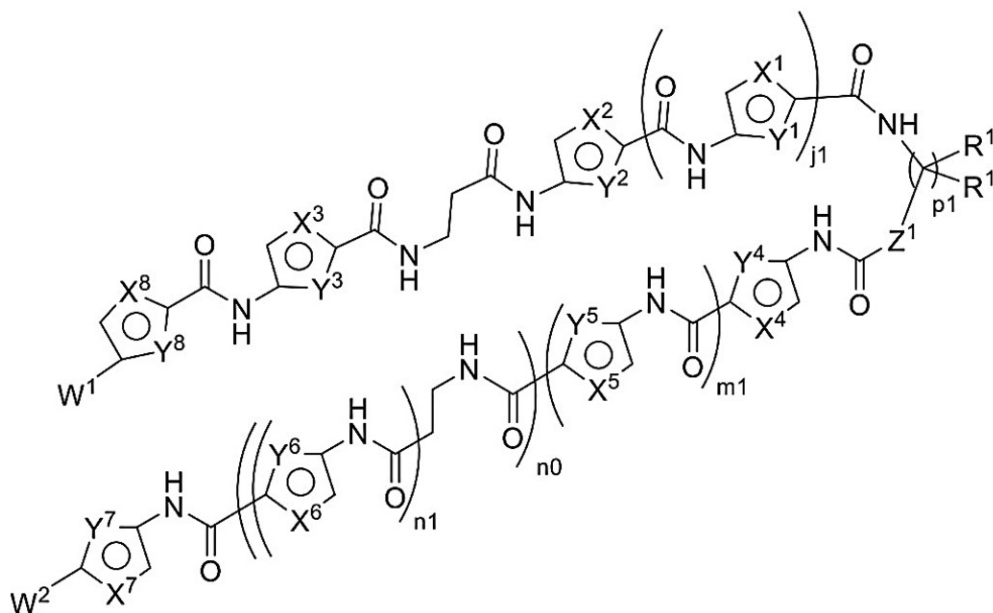
【0029】

いくつかの実施形態では、第1の末端は、式(A-1)の構造：

【0030】

50

【化 3】



式 (A-1)

又はその薬学的に許容される塩を含むDNA結合部分であり、式中、

Z^1 は、存在しないか、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、独立して、O、S、又は R^2 であり、

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、及び Y^8 は、独立して、CH又はNであり、

W^1 は、重水素、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、(アザンイリデン)メタンジアミン、(アザンイリデン)-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミン、 $-C(O)-NR^1A R^1B$ 、 $-NR^1A-C(O)-NR^1A R^1B$ 、 $-Z_B-P(O)(OR^1A)_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p3}-PO(OR^1A)_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p3}-O-P(O)(OR^1A)_2$ であり、式中、

Z_B は、 $-N-$ 又は $-O-$ であり、

p_3 は、1~10の整数であり、

W^2 は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル又は $-C(O)-NR^1A R^1B$ であり、

各 R^1 は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、若しくは $-NC(O)R^1A$ であるか、又は

同一原子上若しくは隣接原子上にある2つの R^1 が、それらが結合している原子(複数可)と組み合わせさせて、任意に置換される3~6員炭素環又は任意に置換される3~6員複素環を形成し、

各 R^2 は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、

各 R^1A は、独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルであり、

各 R^1B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} ヘテロアルキル、任意に置換される5員ヘテロアリール、又は $(AA)_{p2}$ であり、式中、

各 AA は、アミノ酸であり、

p_2 は、1~10の整数であり、

j_1 は、0又は1であり、

10

20

30

40

50

n_0 は、1 又は 0 であり、
 m_1 及び n_1 は、各々独立して、0 ～ 3 の整数であり、
 Z^1 が $-O-$ 又は $-NH-$ の場合は p_1 が 2、 Z^1 が存在しない場合は p_1 が 3 である
 ことを条件として、 p_1 は 2 又は 3 であり、及び
 式中、 W^1 又は W^2 のうち 1 つがオリゴマー骨格に結合している。

【0031】

いくつかの実施形態では、 n_0 は、1 である。

【0032】

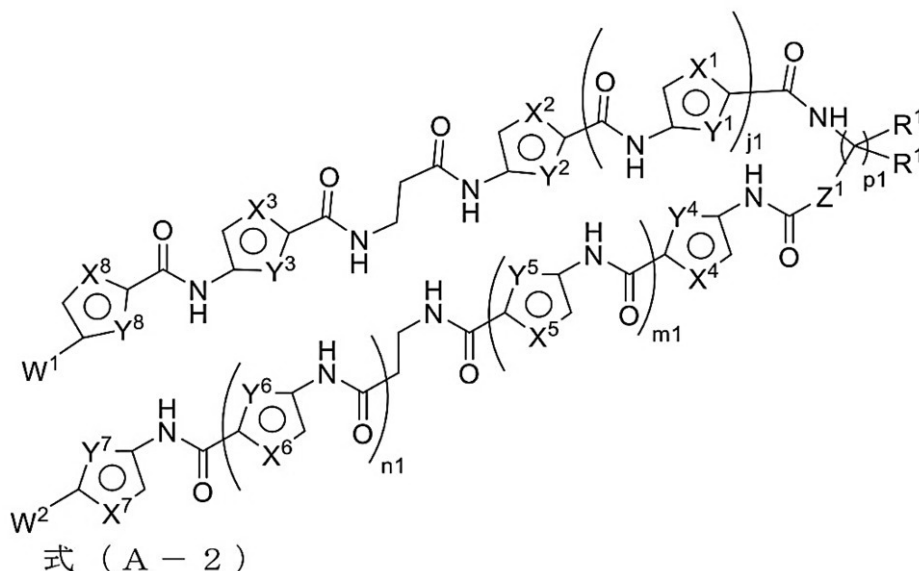
いくつかの実施形態では、第 1 の末端は、式 (A-2) の構造：

【0033】

10

【化 4】

20



又はその薬学的に許容される塩を含む DNA 結合部分であり、式中、
 Z^1 は、存在しないか、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、
 各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、独立して、O、S、又は N
 R^2 であり、
 各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、及び Y^8 は、独立して、CH 又は N であ
 り、

W^1 は、重水素、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、(アザンイリデン) メ
 タンジアミン、(アザンイリデン) $-N$ 、 N 、 N' 、 N' - テトラメチルメタンジアミン、
 $-C(O) - NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-NR^{1A} - C(O) - NR^{1A}R^{1B}$ 、 $-Z_B - P(O)$
 $(OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B - (CH_2)_{p_3} - P(O) (OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B - (CH_2)$
 $p_3 - O - P(O) (OR^{1A})_2$ であり、式中、

Z_B は、 $-N-$ 又は $-O-$ であり、

p_3 は、1 ～ 10 の整数であり、

W^2 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル又は $-C(O) - NR^{1A}R^{1B}$ であり、
 各 R^1 は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に $C_1 - C_{20}$
 アルキル、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキル、若しくは $-NC(O)R^{1A}$
 であるか、又は

同一原子上若しくは隣接原子上にある 2 つの R^1 が、それらが結合している原子 (複数
 可) と組み合わせさせて、任意に置換される 3 ～ 6 員炭素環又は任意に置換される 3 ～ 6 員
 複素環を形成し、

各 R^2 は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に
 置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ハロアルキル、
 又は任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキルアミノであり、

50

各 $R^1 A$ は、独立して、水素、重水素、又は任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキルであり、

各 $R^1 B$ は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に置換される $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、任意に置換される 5 員ヘテロアリール、又は $(AA)_{p_2}$ であり、式中、

各 AA は、アミノ酸であり、

p_2 は、1 ~ 10 の整数であり、

j_1 は、0 又は 1 であり、

m_1 及び n_1 は、各々独立して、0 ~ 3 の整数であり、

Z^1 が $-O-$ 又は $-NH-$ の場合は p_1 が 2、 Z^1 が存在しない場合は p_1 が 3 であることを条件として、 p_1 は 2 又は 3 であり、及び

式中、 W^1 又は W^2 のうち 1 つがオリゴマー骨格に結合している。

【0034】

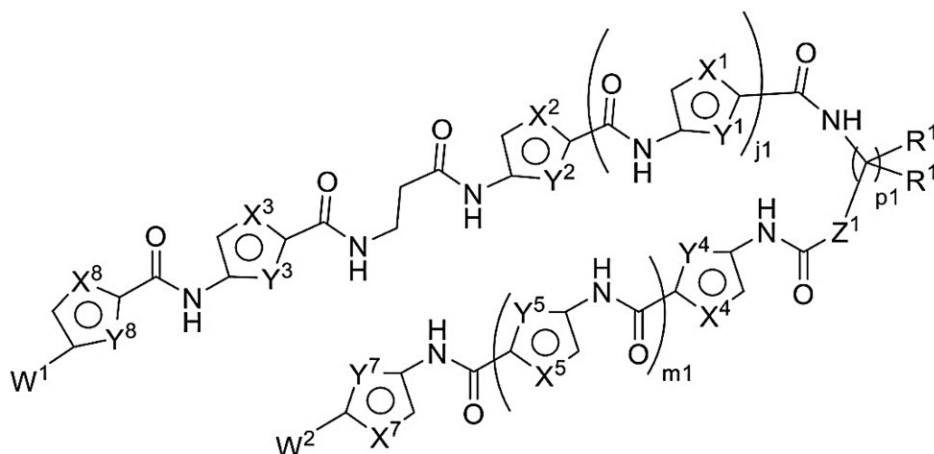
いくつかの実施形態では、 n_0 は、0 である。

【0035】

いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は、式 (A-3) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含み：

【0036】

【化 5】



式 (A-3)

又はその薬学的に許容される塩を含む DNA 結合部分であり、式中、

Z^1 は、存在しないか、 $-O-$ 又は $-NH-$ であり、

各 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び X^8 は、独立して、O、S、又は R^2 であり、

各 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、及び Y^8 は、独立して、CH 又は N であり、

W^1 は、重水素、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、(アザンイリデン)メタンジアミン、(アザンイリデン)-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミン、 $-C(O)-NR^1 A R^1 B$ 、 $-NR^1 A -C(O)-NR^1 A R^1 B$ 、 $-Z_B - P(O)(OR^1 A)_2$ 、 $-Z_B - (CH_2)_{p_3} - P(O)(OR^1 A)_2$ 、 $-Z_B - (CH_2)_{p_3} - O - P(O)(OR^1 A)_2$ であり、式中、

Z_B は、 $-N-$ 又は $-O-$ であり、

p_3 は、1 ~ 10 の整数であり、

W^2 は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル又は $-C(O)-NR^1 A R^1 B$ であり、

各 R^1 は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキル、若しくは $-NC(O)R^1 A$ であるか、又は

同一原子上若しくは隣接原子上にある2つの R^1 が、それらが結合している原子（複数可）と組み合わせさせて、任意に置換される3～6員炭素環又は任意に置換される3～6員複素環を形成し、

各 R^2 は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノであり、

各 R^{1A} は、独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルであり、

各 R^{1B} は、独立して、水素、重水素、任意に置換される5員ヘテロアリール、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} ヘテロアルキル、又は $(AA)_{p_2}$ であり、式中、

各AAは、アミノ酸であり、

p_2 は、1～10の整数であり、

j_1 は、0又は1であり、

m_1 は、0～3の整数であり、

p_1 は2又は3、ただし、 Z^1 が $-O-$ 又は $-NH-$ の場合は p_1 が2、 Z^1 が存在しない場合は p_1 が3であることを条件とし、及び

式中、 W^1 又は W^2 のうち1つがオリゴマー骨格に結合している。

【0037】

いくつかの実施形態では、 Z^1 は存在しない。いくつかの実施形態では、 Z^1 は、 $-O-$ 又は $-NH-$ である。

【0038】

いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ であり、 W^2 はオリゴマー骨格に結合している。いくつかの実施形態では、 R^{1A} は水素であり、 R^{1B} はAAであり、AAはベータアラニンである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NH-$ （ベータアラニン）である。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NR^{1A}R^{1B}$ であり、式中、 R^{1A} は水素であり、 R^{1B} は任意にオキソ（=O）で置換されるアルキルである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NH(CH_2)_2C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NH-$ である。

【0039】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、 W^2 を介してオリゴマー骨格に接続されている。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格はリンカー部分である。いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、 W^2 を介してオリゴマー骨格に接続されていない。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)NH(CH_2)_2C(O)-**$ であり、式中、リンカー部分が、**と結合する。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)O(CH_2)_2C(O)-**$ であり、式中、リンカー部分が、**と結合する。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)-NH-**$ であり、式中、リンカー部分が、**と結合する。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)OH-**$ であり、式中、リンカー部分が、**と結合する。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-C(O)-**$ であり、式中、リンカー部分が、**と結合する。

【0040】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、式（A-4）の構造、又はその薬学的に許容される塩を含み：

【0041】

10

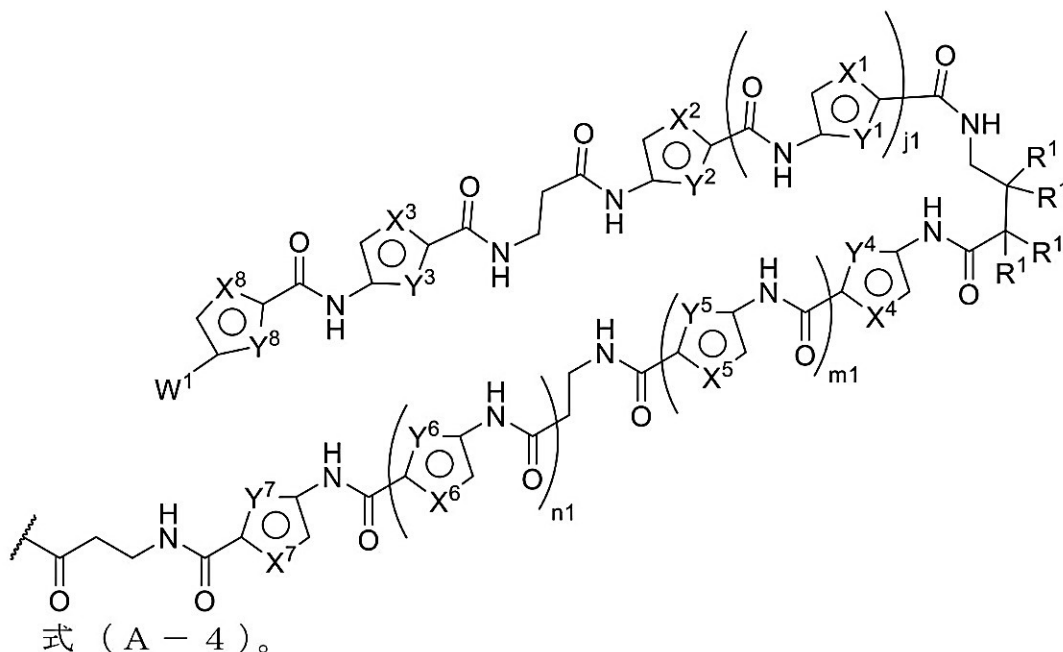
20

30

40

50

【化 6】



10

【0042】

20

いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、ハロゲン、アミノ、シアノ、任意に $C_1 - C_{20}$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 - C_{20}$ アルキル又は $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-NHC(O)R^{1A}$ であり、式中、 R^{1A} は、アルキル、アリール、又はヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、又は $-NHC(O)CH(CH_3)_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^1 は、水素である。

【0043】

30

いくつかの実施形態では、同一原子上又は隣接原子上にある2つの R^1 は、それらが結合している原子（複数可）と組み合わせあって、任意に置換される3～6員炭素環又は3～6員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、同一炭素原子上にある2つの R^1 は、組み合わせあって、任意に置換される3～6員炭素環又は3～6員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、同一炭素原子上にある2つの R^1 は、組み合わせあって、任意に置換される3～6員炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、炭素環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル環である。いくつかの実施形態では、同一炭素原子上にある2つの R^1 は、組み合わせあって、N、O、又はSから選択される1～2個のヘテロ原子を任意に含む、任意に置換される3～6員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、複素環は、オキセタン、テトラヒドロフラン、又はテトラヒドロ-2H-ピランである。

【0044】

40

いくつかの実施形態では、隣接原子上にある2つの R^1 は、それらが結合している原子（複数可）と組み合わせあって、任意に置換される3～6員炭素環又は3～6員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、隣接原子上にある2つの R^1 は、それらが結合している原子（複数可）と組み合わせあって、任意に置換される3～6員炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、隣接原子上にある2つの R^1 は、それらが結合している原子（複数可）と組み合わせあって、任意に置換される3～6員複素環を形成する。いくつかの実施形態では、環化は、 α 炭素原子と β 炭素原子の間、又は β 炭素原子と δ 炭素原子の間で起こる。

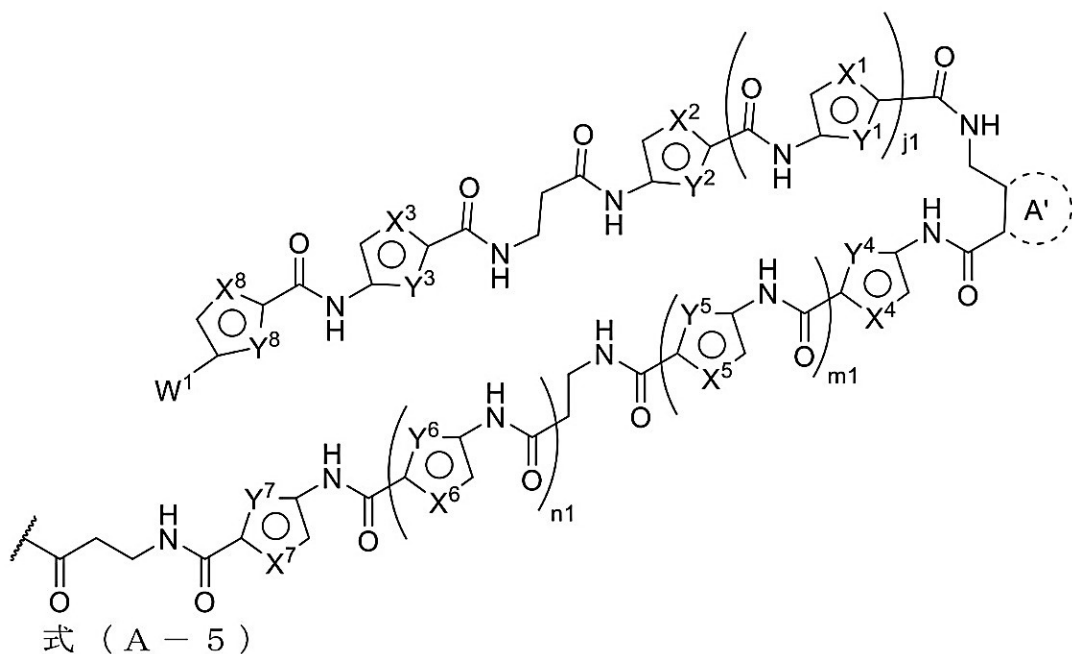
【0045】

いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は式 (A-5) の構造：

50

【 0 0 4 6 】

【 化 7 】



10

20

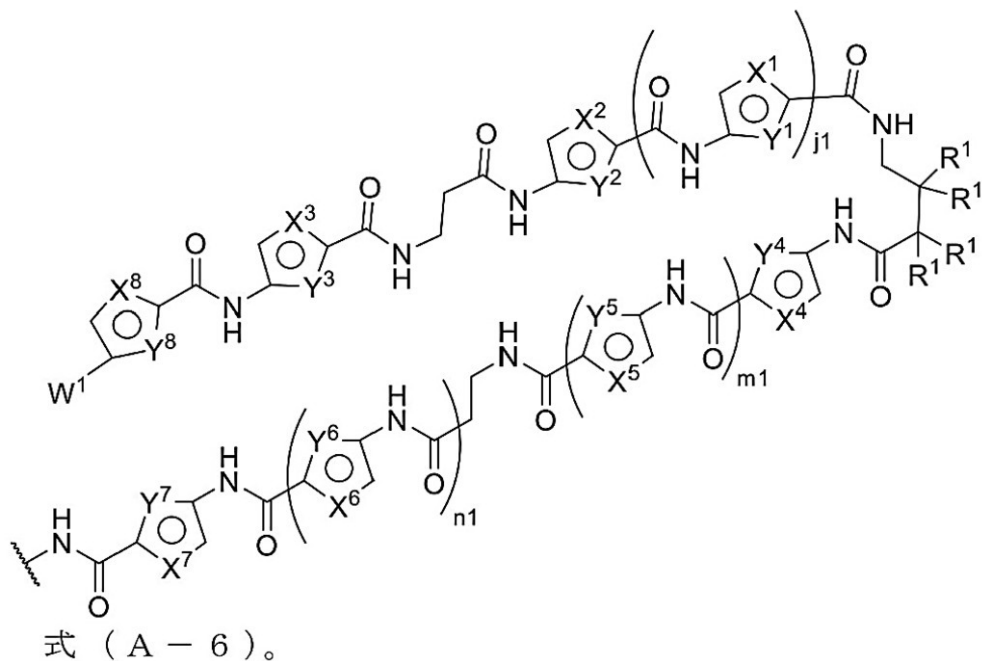
又はその薬学的に許容される塩を含む DNA 結合部分であり、式中、
環 A' は、任意に置換される C₃ - C₆ 炭素環、又は任意に置換される 3 ~ 6 員複素環
である。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は、式 (A-6) の構造、又はその薬学的に
許容される塩を含み：

【 0 0 4 8 】

【 化 8 】



30

40

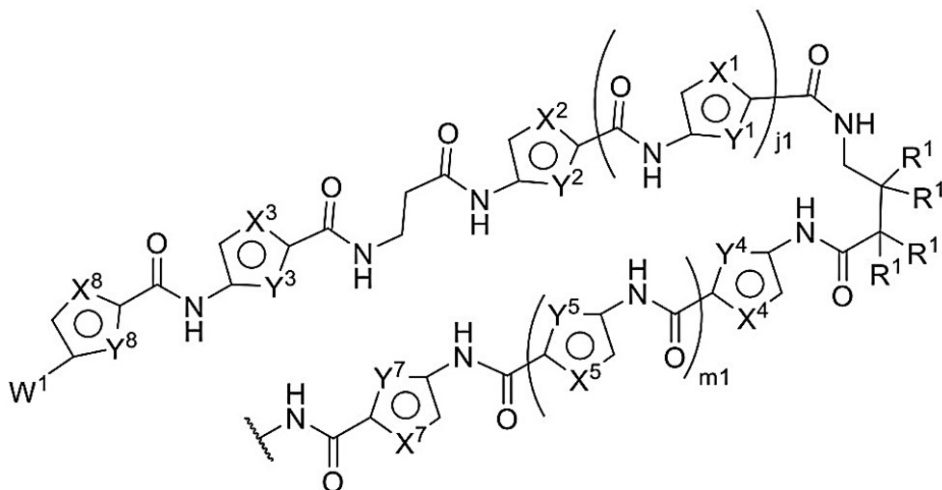
【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は、式 (A-7) の構造、又はその薬学的に
許容される塩を含み：

【 0 0 5 0 】

50

【化 9】



式 (A - 7)。

【0051】

いくつかの実施形態では、 Y^2 、 Y^4 、及び Y^7 は、各々独立してNであり、 Y^1 及び Y^3 は、各々独立してCHである。

【0052】

いくつかの実施形態では、 Y^6 は、CHである。いくつかの実施形態では、 Y^6 は、Nである。

【0053】

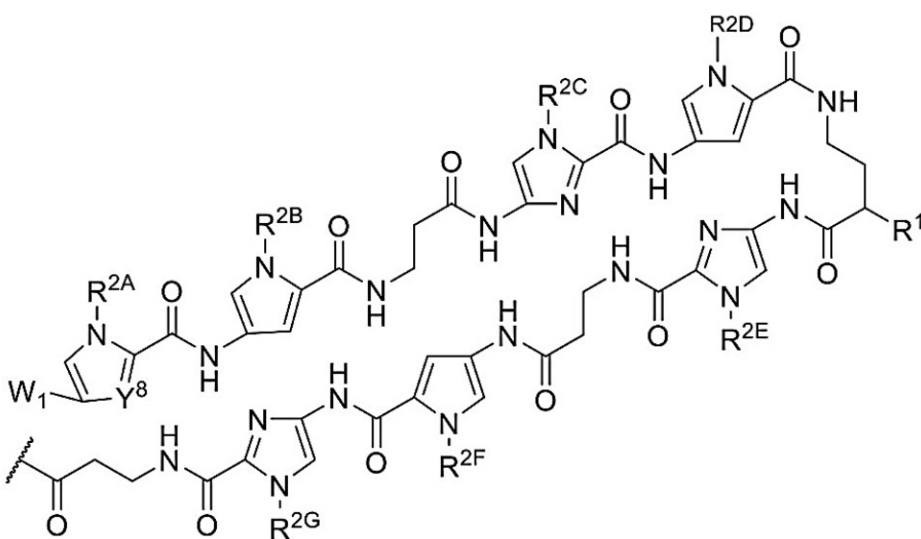
いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、及び X^7 は、各々独立して $-NR^2$ である。

【0054】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は式(A-8)の構造：

【0055】

【化10】



式 (A - 8)

又はその薬学的に許容される塩を含むDNA結合部分であり、式中、

Y^8 が、CH又はNであり、及び

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-

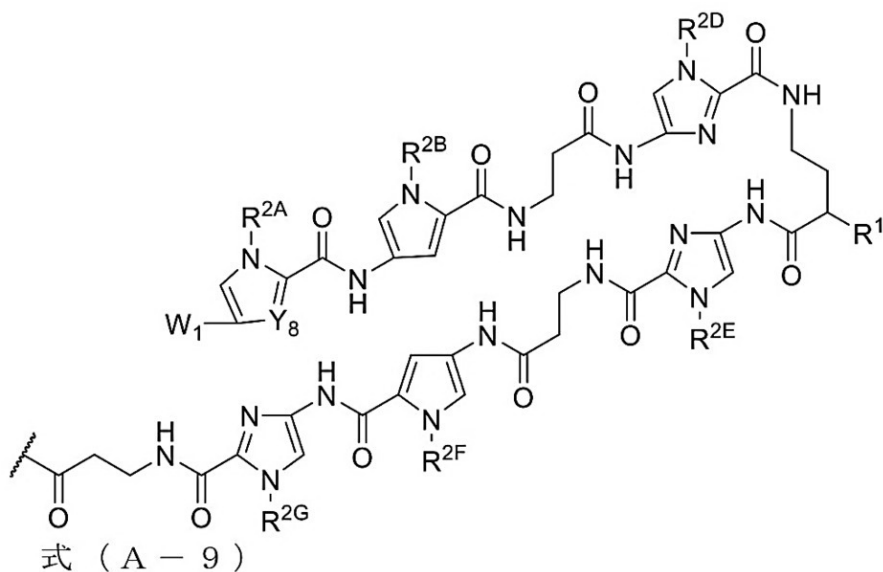
C₂₀アルキルアミノである。

【0056】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は式(A-9)の構造：

【0057】

【化11】



又はその薬学的に許容される塩を含むDNA結合部分であり、式中、

Y⁸が、CH又はNであり、及び

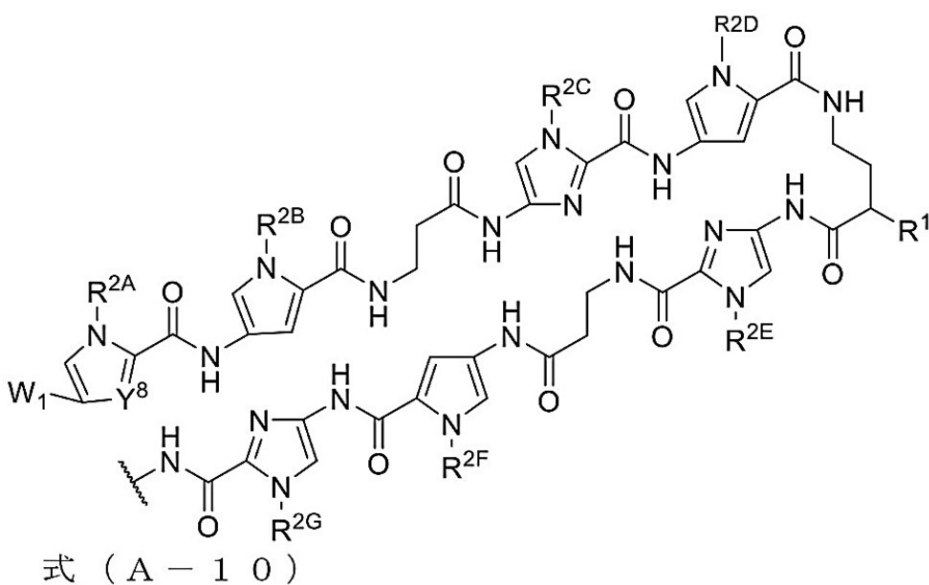
R^{2A}、R^{2B}、R^{2D}、R^{2E}、R^{2F}、及びR^{2G}は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換されるC₁–C₂₀アルキル、任意に置換されるC₁–C₂₀ヘテロアルキル、任意に置換されるC₁–C₂₀ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁–C₂₀アルキルアミノである。

【0058】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は式(A-10)の構造：

【0059】

【化12】



又はその薬学的に許容される塩を含むDNA結合部分であり、式中、

Y⁸が、CH又はNであり、及び

R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{2E}、R^{2F}、及びR^{2G}は、各々独立して、水素

、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} アルキルアミノである。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Y^8 は、Nである。いくつかの実施形態では、 Y^8 は、CHである。

【0061】

いくつかの実施形態では、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキルである。

10

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、任意に置換される C_1-C_{20} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、直鎖又は分枝鎖の C_1-C_{20} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、任意に置換されるメチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、又は*tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{2E} 、 R^{2F} 、及び R^{2G} は、各々独立して、メチル、エチル、又は*tert*-ブチルである。

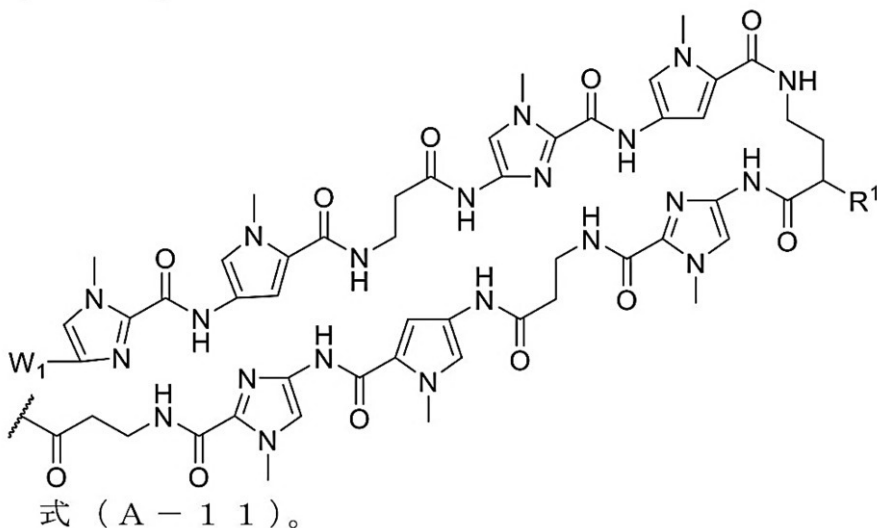
20

【0063】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、式(A-11)の構造、又はその塩を含む：

【0064】

【化13】



30

【0065】

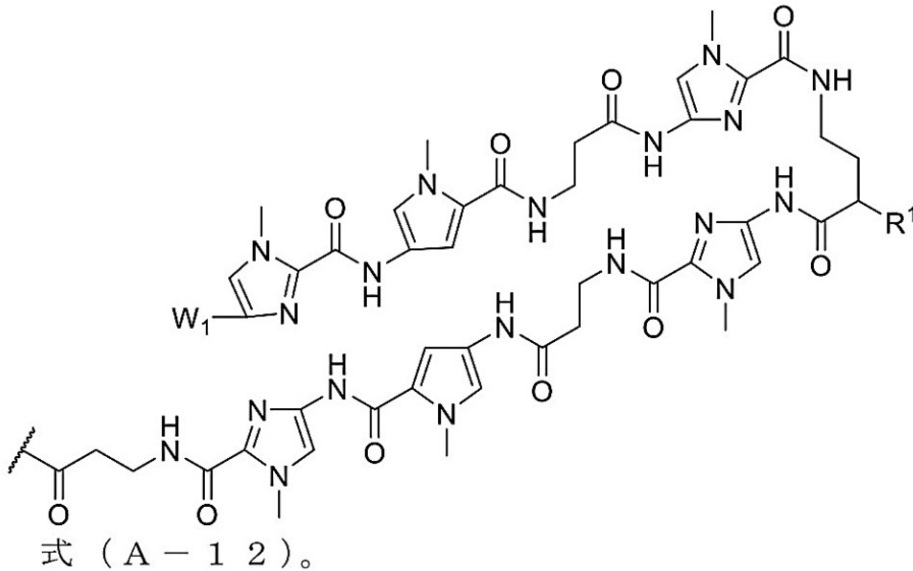
いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、式(A-12)の構造、又はその塩を含む：

【0066】

40

50

【化 1 4】



10

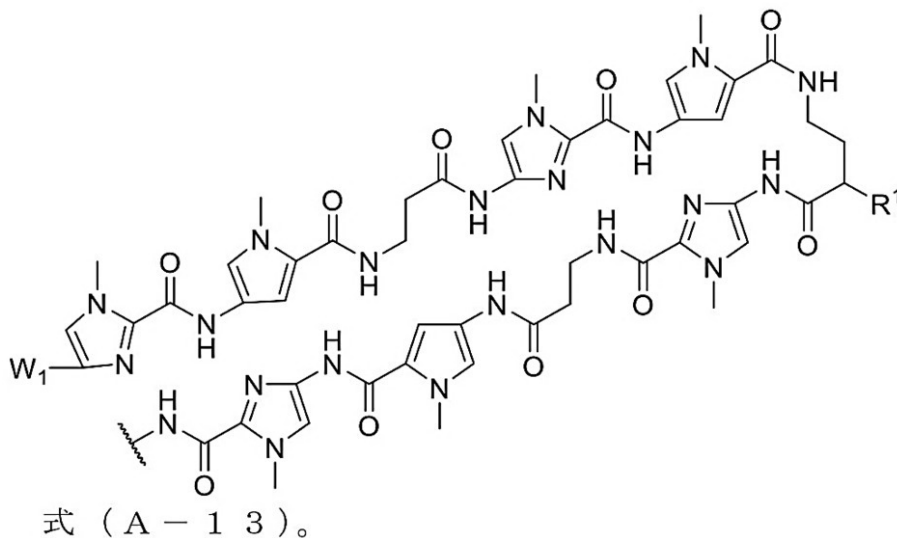
【0067】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、式 (A-13) の構造、又はその塩を含む：

20

【0068】

【化 1 5】



30

【0069】

いくつかの実施形態では、 W^1 は、 $-C(O)-NR^{1A}R^{1B}$ 、又は $-NR^{1A}-C(O)-NR^{1A}R^{1B}$ である。

40

【0070】

いくつかの実施形態では、 W^1 は、水素である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 W^1 は、 $-Z_B-P(O)(OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p_3}-P(O)(OR^{1A})_2$ 、 $-Z_B-(CH_2)_{p_3}-O-P(O)_2(OR^{1A})_2$ であり、式中、 Z_B は O 又は N であり、 p_3 は 1~10 の整数である。

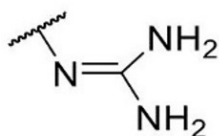
【0072】

いくつかの実施形態では、 W^1 は、(アザンイリデン)メタンジアミン又は(アザンイリデン)-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミンである。いくつかの実施形態では、 W^1 は、

50

【 0 0 7 3 】

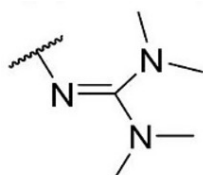
【 化 1 6 】



である。いくつかの実施形態では、 W^1 は、

【 0 0 7 4 】

【 化 1 7 】



である。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は、 W^1 を介してオリゴマー骨格に接続されている。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格はリンカー部分である。いくつかの実施形態では、DNA 結合部分は、 W^1 を介してオリゴマー骨格に接続されていない。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、 m_1 は、0 である。いくつかの実施形態では、 m_1 は、1 である。いくつかの実施形態では、 m_1 は、2 である。いくつかの実施形態では、 m_1 は、3 である。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、 p_1 は、2 である。いくつかの実施形態では、 p_1 は、3 である。

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、 m_1 は、0 又は 1 であり、 p_1 は、2 である。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、 n_1 は、0 である。いくつかの実施形態では、 n_1 は、1 である。いくつかの実施形態では、 n_1 は、2 である。いくつかの実施形態では、 n_1 は、3 である。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、 j_1 は、0 である。いくつかの実施形態では、 j_1 は、1 である。

【 0 0 8 1 】

ポリアミドと標的遺伝子との間の結合親和性は、ポリアミドの組成に基づいて調整することができる。いくつかの実施形態では、ポリアミドは、約 600 nM、約 500 nM、約 400 nM、約 300 nM、約 250 nM、約 200 nM、約 150 nM、約 100 nM、又は約 50 nM 未満の親和性で DNA と結合することができる。いくつかの実施形態では、ポリアミドは、約 300 nM 未満の親和性で DNA と結合することができる。いくつかの実施形態では、ポリアミドは、約 200 nM 未満の親和性で DNA と結合することができる。いくつかの実施形態では、ポリアミドは、約 200 nM、約 150 nM、約 100 nM、約 50 nM、約 10 nM、又は約 1 nM を超える親和性で DNA と結合することができる。いくつかの実施形態では、ポリアミドは、約 1～600 nM、10～500 nM、20～500 nM、50～400 nM、又は 100～300 nM の範囲の親和性で DNA と結合することができる。

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、第1の末端は、500 nM未満の親和性でDNAと結合することができる。

【0083】

ポリアミドと標的DNAとの間の結合親和性は、定量的フットプリント滴定実験を使用して決定することができる。実験は、標準的なポリアミドアッセイ溶液条件又は近似的な細胞内溶液条件のいずれかを使用して、24℃又は37℃のいずれかで標的配列に対するポリアミドの解離定数 K_d を測定することを伴う。

【0084】

制御タンパク質と第2の末端上のリガンドとの間の結合親和性は、特定のタンパク質に好適なアッセイを使用して決定することができる。実験は、標準的なタンパク質アッセイ溶液条件又は近似的な細胞内溶液条件のいずれかを使用して、タンパク質に対するリガンドの解離定数 K_d を測定することを伴う。

10

【0085】

本明細書に記載の分子の第1の末端であるDNA結合部分は、CAGの複数の反復を有する配列に対して高い結合親和性を有し、他のヌクレオチド反復又は他のヌクレオチド配列よりも優先的に標的ヌクレオチド反復に結合する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、CGGの反復を有する配列よりも、CAGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、CCGの反復を有する配列よりも、CAGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、CCTGの反復を有する配列よりも、CAGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、TGGAの反復を有する配列よりも、CAGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、GGGGCCの反復を有する配列よりも、CAGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、第1の末端は、GAAの反復を有する配列よりも、CAGCTGの複数の反復を有する配列に対してより高い結合親和性を有する。

20

【0086】

第1の末端と標的ヌクレオチド反復との間の優先的結合により、本明細書に記載の転写調節分子は、CAGの複数の反復を有する領域の周りに局在化ようになる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の分子の第1の末端の濃度局所は、CGGの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の分子の第1の末端の濃度局所は、CCGの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の分子の第1の末端の濃度局所は、CCTGの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の第1の末端又は分子の濃度局所は、TGGAの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の分子の第1の末端の濃度局所は、GGGGCCの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の分子の第1の末端の濃度局所は、GAAの反復を有する配列の近くよりも、CAGの複数の反復を有する配列の近くの方がより高い。

30

40

【0087】

本明細書に記載の分子の第1の末端であるDNA結合部分は、CAGの複数の反復を有する配列に局在化し、他のヌクレオチド反復よりも優先的に標的ヌクレオチド反復に結合する。いくつかの実施形態では、配列は、CAGの少なくとも2、3、4、5、8、10、12、15、20、25、30、40、50、100、200、300、400、又は500の反復を有する。いくつかの実施形態では、配列は、CAGの少なくとも1000のヌクレオチド反復を含む。特定の実施形態では、配列は、CAGの少なくとも500の

50

ヌクレオチド反復を含む。特定の実施形態では、配列は、C A Gの少なくとも200のヌクレオチド反復を含む。いくつかの実施形態では、配列は、C A Gの少なくとも100のヌクレオチド反復を含む。いくつかの実施形態では、配列は、C A Gの少なくとも50のヌクレオチド反復を含む。いくつかの実施形態では、配列は、C A Gの少なくとも20のヌクレオチド反復を含む。

【0088】

サブユニットの予め選択された組み合わせからなるポリアミドは、副溝内のDNAに選択的に結合することができる。それらのヘアピン構造において、2つの芳香族アミノ酸の反平行な並列対は、各DNA塩基に対して特異的に充填されたポリアミド環とともに、DNA配列と結合する。N-メチルピロール(Py)は、Gを除くT、A、及びC塩基に優先的に結合し、N-メチルイミダゾール(Im)はGリーダーであり、3-ヒドロキシN-メチルピロール(Hp)は、チミン塩基に特異的である。ヌクレオチド塩基対は、以下の表1A及び1Bに示される対合原理を使用して、アミノ酸サブユニットの様々な対合を使用して認識させることができる。例えば、Im/Py対合は対称性によりG・Cを読み取り、Py/Im対合はC・Gを読み取り、Hp/Py対合はA・T、G・C、及びC・GからT・Aを区別することができ、Py/Py対合はG・C及びC・GからA・T及びT・Aの両方を非特異的に区別する。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、第1の末端は、ヌクレオチドGに対応するIm、ヌクレオチド対Gに対応するIm又はNt、ヌクレオチドCに対応するPyを含み、ImはN-アルキルイミダゾール、PyはN-アルキルピロール、Hpは3-ヒドロキシN-メチルピロール、及びβ-アラニンである。いくつかの実施形態では、第1の末端は、ヌクレオチド対G/Cに対応するIm/Py、ヌクレオチド対C/Gに対応するPy/Imを含み、ImはN-アルキルイミダゾール(例えば、N-メチルイミダゾール)であり、PyはN-アルキルピロール(例えば、N-メチルピロール)であり、Hpは3-ヒドロキシN-メチルピロールである。

20

【0090】

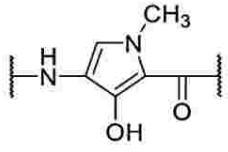
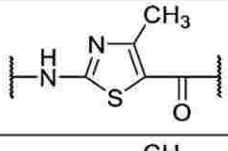
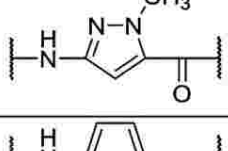
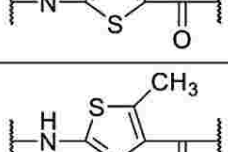
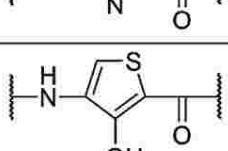
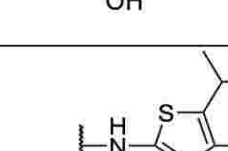
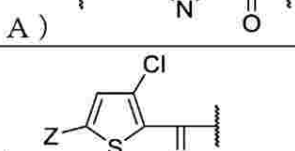
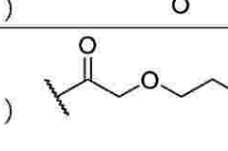
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 A. 単一アミノ酸サブユニットの塩基対合（好ましい（+）、好ましくない（-））。

サブユニット	G	C	A	T
P y	—	+	+	+
I m	+	—	—	
(H p) 	—	—	—	+
(T h) 	—	—	+	+
(P z) 	—	—	+	+
(T p) 	—	—	+	+
(N t) 	+	—	—	—
(H t) 	—	—	—	+
(i P T A) 	+	—	—	—
(C T h) 	—	—	—	+
(P E G) 	—	+	+	+

【0091】

10

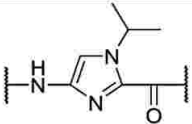
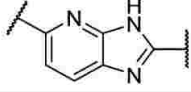
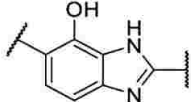
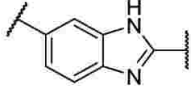
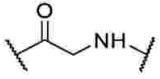
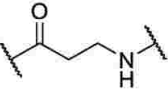
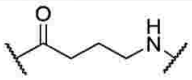
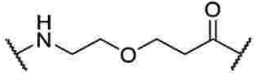
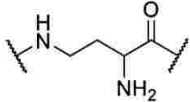
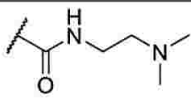
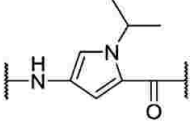
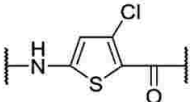
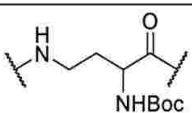
20

30

40

50

【表 1 - 2】

サブユニット	G	C	A	T
(i I m) 	+	-	-	-
(I p) 	+	-	-	-
(H z) 	-	-	-	+
(B i) 	-	-	-	+
(G l y) 	-	-	-	-
(ベータ又はβ) 	-	-	+	+
(g A B) 	-	-	+ (カーブの一部として)	+ (カーブの一部として)
(A l x) 	-	+	-	-
(D a) 	-	-	+	+
(D p) 	-	-	+	+
(i P P) 	-	-	+	+
(C T h) 	+	+	-	-
(D a b) 	-	-	+	+

【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

サブユニット	G	C	A	T
<chem>CC(=O)C(O)CN</chem> (g A H)	—	—	+	+
<chem>CC1=C(C(=O)N2C=CC(=C2)N3C(=C1)N(C)C=C3N)C(=O)O</chem> (H p B i)	WW* (H p - P yと同じ選択性で2つのヌクレオチドに結合する)			
<chem>CC1=C(C(=O)N2C=CC(=C2)N3C(=C1)N(C)C=C3N)C(=O)O</chem> (P h B i)	WW* (P y - P yと同じ選択性で2つのヌクレオチドに結合する)			
<chem>CC1=C(C(=O)N2C=CC(=C2)N3C(=C1)N(C)C=C3N)C(=O)O</chem> (I m B i)	GW* (I m - P yと同じ選択性で2つのヌクレオチドに結合する)			

＊サブユニットH p B i、I m B i、及びP y B iは、2つのモノマーサブユニットのコンジュゲートとして機能し、2つのヌクレオチドと結合する。H p B i、I m B i、P y B iの結合特性は、それぞれH p - P y、I m - P y、P y - P yに対応する。

【0093】

【表 2 - 1】

表 1 B ヘアピンポリアミドの代表的な塩基対合。

	G・C	C・G	T・A	A・T
I m / β	+	-	-	-
β / I m	-	+	-	-
P y / β	-	-	+	+
β / P y	-	-	+	+
β / β	-	-	+	+
P y / P y	-	-	+	+
I m / I m	-	-	-	-
I m / P y	+	-	-	-
P y / I m	-	+	-	-
T h / P y	-	-	+	-
P y / T h	-	-	-	+
T h / I m	+	-	-	-
I m / T h	-	+	-	-
β / T h	-	-	+	-
T h / β	-	-	-	+
H p / P y、	-	-	+	-
P y / H p、	-	-	-	+
H p / I m	+	-	-	-
I m / H p	-	+	-	-
T n / P y	-	-	+	+
P y / T n、	-	-	+	+
H t / P y、	-	-	+	+
P y / H t、	-	-	+	+
B i / P y、	-	-	+	+
P y / B i、	-	-	+	+
β / B i	-	-	+	+
B i / β	-	-	+	+
B i / I m、	-	+	-	-
I m / B i、	+	-	-	-
T p / P y、	-	-	+	+
P y / T p、	-	-	+	+
β / T p	-	-	+	+
T p / β	-	-	+	+
T p / I m、	-	+	-	-
I m / T p	+	-	-	-
T p / T p	-	-	+	+
T p / T n	-	-	+	+
T n / T p	-	-	+	+
H z / P y、	-	-	+	-
P y / H z、	-	-	-	+
I p / P y	+	-	-	-
P y / I p、	-	+	-	-
B i / H z、	-	-	+	+
H z / B i、	-	-	+	+
B i / B i	-	+	+	+

10

20

30

40

【 0 0 9 4 】

50

【表 2 - 2】

	G・C	C・G	T・A	A・T
T h / P y、	—	—	+	+
P y / T h	—	—	+	+
I m / g A B	+	—	—	—
g A B / I m	—	+	—	—
P y / g A B	+	—	—	—
g A B / P y	—	+	—	—
g A B / β	—	—	+	+
β / g A B	—	—	+	+
I m / D p	+	—	—	—
D p / I m	—	+	—	—
P y / D p	—	—	+	+
D p / P y	—	—	+	+
D p / β	—	—	+	+

H p B i、I m B i、及びP y B iの各々は、2つのヌクレオチドと結合することができ、それぞれH p - P y、I m - P y、及びP y - P yに対応する結合特性を有する。H p B i、I m B i、及びP y B iは、2つのヌクレオチド対と結合するために、2つのモノマーサブユニットと、又はヘアピン構造内のそれら自身と対合することができる。

【0095】

ポリアミドのモノマーサブユニットは、表1A及び表1Bに示される対合原理に基づいて一緒に連結することができる。ポリアミドのモノマーサブユニットは、表1Cに示される対合原理に基づいて一緒に連結することができる。

【0096】

表1Cは、特定のヌクレオチドに結合することができるモノマーサブユニットの例を示す。第1の末端は、各列から選択されるモノマーサブユニットを有する、一緒に連結するいくつかのモノマーサブユニットを有すると記載されているポリアミドを含むことができる。例えば、ポリアミドは、CAGに結合するPy-Py-Imを含むことができ、PyはCカラムから選択され、PyはAカラムから選択され、Imは第1のGカラムから選択される。ポリアミドは、表1Cの各カラムから選択されるサブユニットとの、CAGCA Gのサブユニットの任意の組み合わせであり得、サブユニットは、CAG結合順序に従って一緒に連結する。

【0097】

加えて、ポリアミドは、5つのサブユニットの部分的又は複数のセット、例えば、3つのサブユニットの1、5、2、2、5、3、3、5、又は4つのセットを含むこともできる。ポリアミドは、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、及び16個のモノマーサブユニットを含むことができる。

【0098】

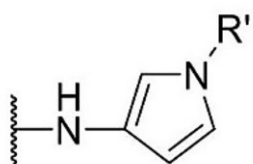
ポリアミドは、CAGの2、3、4、又は5ヌクレオチドに結合するモノマーサブユニットを含むことができる。例えば、ポリアミドは、CA、CAG、AGC、CAGC、CAGCA、CAGCAGと結合することができる。ポリアミドは、CAG反復の3、4、5、6、7、8、9、又は10ヌクレオチドと結合するモノマーサブユニットを含むことができる。

【0099】

モノマーサブユニットは、末端ユニットとして位置する場合、末端にアミン基、カルボニル基、カルボン酸基を有さない。末端のカルボン酸基は水素に置き換えられる。例えば、Pyは、末端ユニットとして使用される場合、

【 0 1 0 0 】

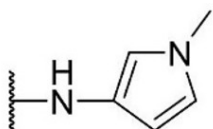
【 化 1 8 】



(例えば、

【 0 1 0 1 】

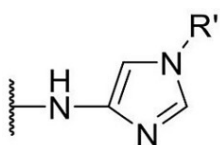
【 化 1 9 】



) の構造を有するものと理解され、I mは、末端ユニットとして配置される場合、

【 0 1 0 2 】

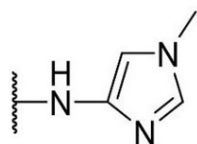
【 化 2 0 】



(例えば、

【 0 1 0 3 】

【 化 2 1 】



) の構造を持つものと理解される。

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 1 C. C A G に結合する直鎖ポリアミドにおけるモノマーサブユニットの例.

ヌクレオチド	C	A	G
ヌクレオチドと選択的に結合するサブユニット	P y	P y	I m 又は I m T
	i I m 又は i I m T	T h	i I m 又は i I m T
	P E G	P z	P E G
	C T h	T p	C T h
	A l x	P E G	N t
		β	i P T A
		i P P	I p
		D a	C T h
		D p	
		D a b	
		g A H	

10

【0105】

20

2つの逆平行ポリアミド鎖によるヌクレオチド反復又はDNA配列の認識は、通常、DNAらせんの5'から3'方向に対してNからCに配向された、副溝内の並列芳香族アミノ酸対のコードに依存する。ポリアミドヌクレオチド結合の強化された親和性及び特異性は、逆平行鎖を共有結合することによって達成される。「ヘアピンモチーフ」は、2本の鎖のN末端及びC末端をガンマアミノ酪酸ユニット（ガンマターン）に接続し、折り畳まれた直鎖を形成する。「Hピンモチーフ」は、短い可撓性架橋によって、中央又は中央付近の環／環対にわたって反平行鎖を接続する。

【0106】

第2の末端－制御タンパク質結合部分

いくつかの実施形態では、第2の末端は、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含む。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、プロモドメイン結合部分を含む。

【0108】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、プロモドメインと余剰末端ドメイン（BET）ファミリーメンバーに結合することができる部分を含む。

【0109】

いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRD2、BRD3、BRD4、又はBRDTである。いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRD2である。いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRD3である。いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRD4である。いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRD3である。いくつかの実施形態では、BETファミリーメンバーは、BRDTである。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、CBP／p300、PCAF（P300／CBP関連因子）、CECR2（キャットアイ症候群染色体領域候補2）、BRPF（プロモドメイン及びPHDフィンガー含有タンパク質）、ATAD2／ATAD2B（クロマチンリモデリングタンパク質）、TRIM24（3要素モチーフ含有24）、BAZ2（ジンクフィンガー隣接プロモドメイン）、又はTAF1（TBP関連因子）である。

【0111】

50

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、CBP / p300である。

【0112】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、PCAF (P300 / CBP 関連因子) である。

【0113】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、CECR2 (キャットアイ症候群染色体領域候補2) である。

【0114】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、BRPF (プロモドメイン及びPHDフィンガー含有タンパク質) である。

【0115】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、ATAD2又はATAD2Bクロマチンリモデリングタンパク質である。

【0116】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、BAZ2 (ジンクフィンガー隣接プロモドメイン) である。

【0117】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、TAF1 (TBP 関連因子) である。

【0118】

いくつかの実施形態では、プロモドメインは、TRIM24 (3要素モチーフ含有24) である。

【0119】

いくつかの実施形態では、制御分子は、ヒストンの再配置を調節する。

【0120】

いくつかの実施形態では、制御分子は、ヒストンのグリコシル化、リン酸化、アルキル化、又はアシル化を調節する。

【0121】

いくつかの実施形態では、制御分子は、転写因子である。

【0122】

いくつかの実施形態では、制御分子は、RNAポリメラーゼである。

【0123】

いくつかの実施形態では、制御分子は、RNAポリメラーゼの活性を制御する部分である。

【0124】

いくつかの実施形態では、リクルート部分は、制御分子に結合するが、制御分子の活性を阻害しない。いくつかの実施形態では、リクルート部分は、制御分子に結合し、制御分子の活性を阻害する。いくつかの実施形態では、リクルート部分は、制御分子に結合し、制御分子の活性を増加させる。

【0125】

いくつかの実施形態では、リクルート部分は、制御分子の活性部位に結合する。特定の
実施形態では、リクルート部分は、制御分子の制御部位と結合する。

【0126】

調節タンパク質と第2の末端との間の結合親和性は、分子の組成又はタンパク質の種類に基づいて調整することができる。いくつかの実施形態では、第2の末端は、約600 nM、約500 nM、約400 nM、約300 nM、約250 nM、約200 nM、約150 nM、約100 nM、又は約50 nM未満の親和性で制御分子と結合する。いくつかの実施形態では、第2の末端は、約300 nM未満の親和性で制御分子と結合する。いくつかの実施形態では、第2の末端は、約200 nM未満の親和性で制御分子と結合する。

【0127】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、ジアジン又はジアゼピン環を含み、ジアジン

10

20

30

40

50

又はジアゼピン環は、 C_6-C_{10} アリール又はS、N、及びOから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む5～10員ヘテロアリール環と縮合される。いくつかの実施形態では、第2の末端は、任意に置換される二環式又は三環式構造を含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、トリアゾロジアゼピン構造を有する。いくつかの実施形態では、第2の末端は、チアゾロジアゼピン構造を有する。

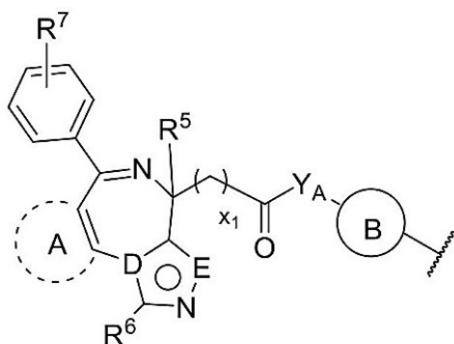
【0129】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(2-A)の構造：

【0130】

【化22】

10



式(2-A)

20

又はその薬学的に許容される塩を含むDNA結合部分であり、式中、

環Aは、任意に置換されるアリール又は任意に置換される5～6員ヘテロアリールであり、

環Bは、存在しないか、又は任意に置換される6員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

Dは、C又はNであり、

Eは、O又はNであり、

Y_A は、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり、

R^5 は、水素、重水素、又は C_1-C_6 アルキルであり、

30

R^6 は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、及び任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択され、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、及び任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルから選択されるか、

又は、 R^7 は、 $-NR^7A R^7B$ であり、式中、

R^7A 及び R^7B は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_{20} アルキル、又は任意に置換される C_1-C_{20} ヘテロアルキルであり、及び

x_1 は、1～6の整数である。

40

【0131】

いくつかの実施形態では、Dは、Nであり、Eは、Nである。いくつかの実施形態では、Dは、Cであり、Eは、Oである。

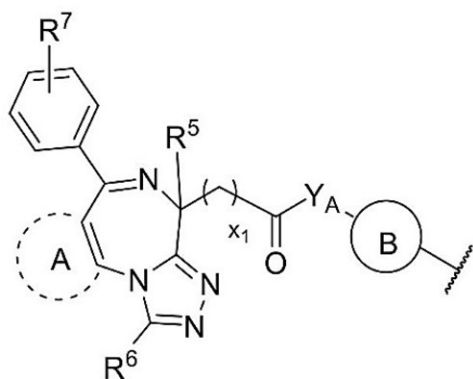
【0132】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(2-B)の構造：

【0133】

50

【化 2 3】



式 (2 - B)

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 A は、任意に置換されるアリール又は任意に置換される 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、

環 B は、存在しないか、又は任意に置換される 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

Y_A は、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり、

R^5 は、水素、重水素、又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

20

R^6 は、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルから選択され、

R^7 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任意に置換されるアリール、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、及び任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルから選択されるか、

又は、 R^7 は、 $-NR^{7A}R^{7B}$ であり、式中、

R^{7A} 及び R^{7B} は、各々独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_{20}$ アルキル、若しくは任意に置換される $C_1 - C_{20}$ ヘテロアルキルであり、及び

x_1 は、1 ～ 6 の整数である。

30

【0134】

いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換されるアリール環である。いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換される 5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換されるオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換されるフラニルである。いくつかの実施形態では、環 A は、任意に置換されるチオフェニルである。

【0135】

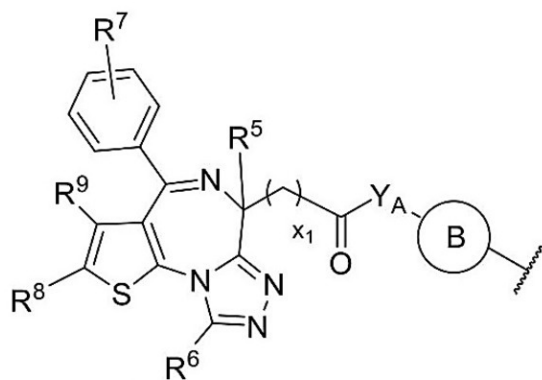
いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (2 - C) の構造：

【0136】

40

50

【化 2 4】



式 (2 - C)

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^8 及び R^9 は、各々独立して、水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルから選択される。

【0137】

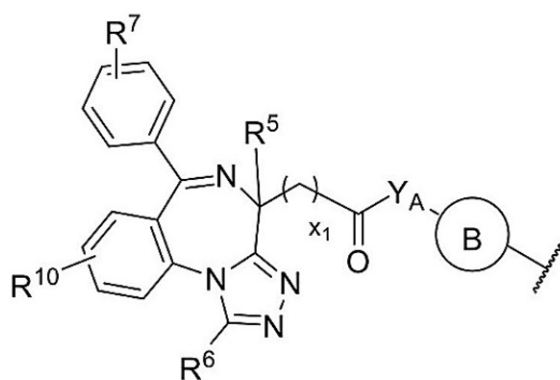
いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、メチル、エチル、又はプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 及び R^9 は、各々独立して、プロピルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式 (2 - D) の構造：

【0139】

【化 2 5】



式 (2 - D)

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^{10} は、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルから選択される。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチル又はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^5 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素、ハロゲン、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_1-C_6 ヒドロキシアリルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Br、Cl、又はFである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Clである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Brである。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-NR^7A R^7B$ であり、式中、 R^7A 及び R^7B は、各々独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0143】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアリルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意に置換される C_1-C_6 アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、メチル、エチル、又はプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、任意に置換される C_1-6 ヒドロキシアリルである。いくつかの実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。

【0144】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアリルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、メチル、エチル、又はプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、メチルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は、エチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0145】

いくつかの実施形態では、 Y_A は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 Y_A は、 $-O-$ である。

【0146】

いくつかの実施形態では、 Y_A は、NHであり、 x_1 は、1である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 x_1 は、1~5、1~4、1~3、又は1~2の整数である。いくつかの実施形態では、 x_1 は、1である。いくつかの実施形態では、 x_1 は、2である。

【0148】

いくつかの実施形態では、環Bは、任意に置換される6員単環式アリール又はヘテロアリールであり、その各々は、アルキル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、又はPEGで任意に置換される。いくつかの実施形態では、環Bは、フェニルである。いくつかの実施形態では、環Bは、6員単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環Bは、ピリジン又はピリミジンである。いくつかの実施形態では、環Bは存在しない。

【0149】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(2-E)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0150】

10

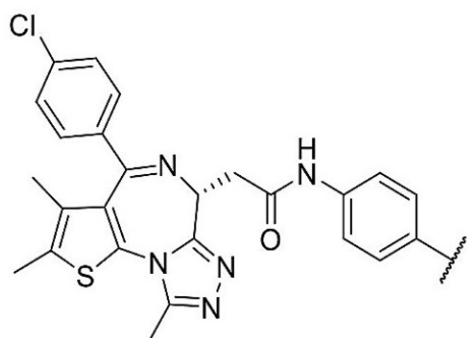
20

30

40

50

【化 2 6】



式 (2 - E)。

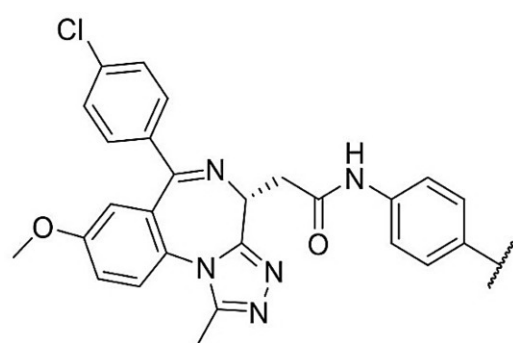
10

【 0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (2 - F) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 1 5 2】

【化 2 7】



式 (2 - F)。

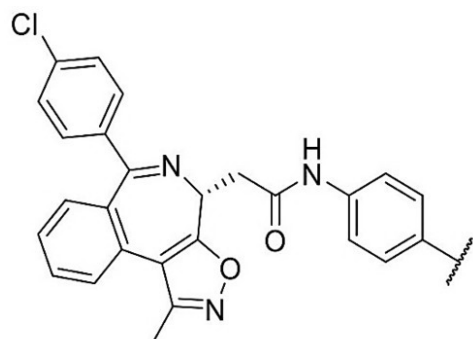
20

【 0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (2 - G) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 1 5 4】

【化 2 8】



式 (2 - G)。

40

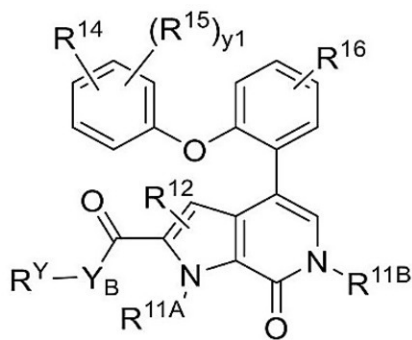
【 0 1 5 5】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (3 - A) の構造：

【 0 1 5 6】

50

【化 29】



式 (3-A)

10

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

Y_B は、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

R^{12} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、若しくは任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであるか、

20

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、

R^{16} は、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキル、任意に置換される C_2-C_6 アルケニル、任意に置換される C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、

R^Y は、水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される 5～6 員単環式アリール若しくはヘテロアリールであり、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヘテロアルキルであり、及び

30

y_1 は、1～3 であり、及び

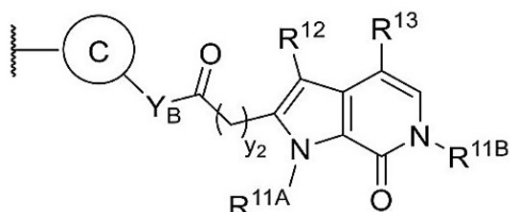
リンカーへの結合は、 R^{14} 又は R^Y のいずれかにおけるものである。

【0157】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (3-B) の構造：

【0158】

【化 30】



式 (3-B)

40

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 C は、存在しないか、任意に置換される 5～6 員単環式アリール若しくはヘテロアリール、又は 4～8 員複素環であり、

Y_B は、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C

50

R^{12} は、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、 $C(O)R^A$ 、又は

$C(O)NR^A R^B$ であり、式中、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

R^{13} は、水素、置換アリール、置換ヘテロアリール、又は置換オキシジベンゼンであり、及び

y_2 は、0～2の整数である。

【0159】

いくつかの実施形態では、 y_2 は、0である。いくつかの実施形態では、 y_2 は、1である。いくつかの実施形態では、 y_2 は、2である。

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、置換アリール又は置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、水素である。

【0161】

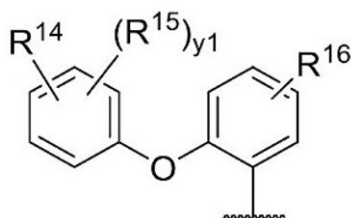
いくつかの実施形態では、 R^{13} は、置換オキシジベンゼンである。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、

【0163】

【化31】



であり、式中、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、若しくは任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであるか、

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、

R^{16} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、及び

y_1 は、1～3である。

【0164】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(3-C)の構造：

【0165】

10

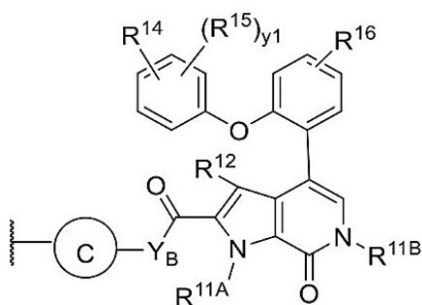
20

30

40

50

【化 3 2】



式 (3 - C)

10

又はその薬学的に許容される塩を含む DNA 結合部分であり、式中、

環 C は、存在しないか、任意に置換される 5 ～ 6 員単環式アリール若しくはヘテロアリール、又は 4 ～ 8 員複素環であり、

Y_B は、 $-NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2O-$ 、又は $-O-$ であり、

R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、若しくは任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであるか、

又は、 R^{14} は、 $-NR^A R^B$ であり、式中、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、

20

R^{16} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、及び y_1 は、1 ～ 3 の整数である。

【0166】

いくつかの実施形態では、 Y_B は、 $-NH-$ である。いくつかの実施形態では、 Y_B は、 $-CH_2NH-$ である。いくつかの実施形態では、 Y_B は、 $-CH_2O-$ である。いくつかの実施形態では、 Y_B は、 $-O-$ である。

【0167】

いくつかの実施形態では、環 C は、任意に置換される 5 又は 6 員単環式アリール又はヘテロアリールであり、その各々は、アルキル、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、又は PEG で任意に置換される。

30

【0168】

いくつかの実施形態では、環 C は、フェニルである。いくつかの実施形態では、環 C は、6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 C は、ピリジン、ピラジン、又はトリアジンである。いくつかの実施形態では、環 C は、ピリジンである。いくつかの実施形態では、環 C は、ピラジンである。いくつかの実施形態では、環 C は、トリアジンである。いくつかの実施形態では、環 C は、5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 C は、ピラゾールである。いくつかの実施形態では、環 C は、トリアゾール、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、又はチアジアゾールである。いくつかの実施形態では、環 C は、トリアゾールである。いくつかの実施形態では、環 C は、イミダゾール又はピロールである。いくつかの実施形態では、オキサゾール又はオキサジアゾール。いくつかの実施形態では、環 C は、チアゾール又はチアジアゾールである。

40

【0169】

いくつかの実施形態では、環 C は存在しない。

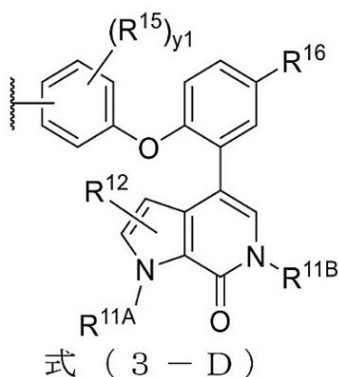
【0170】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (3 - D) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

50

【0171】

【化33】



式 (3-D)

10

又は薬学的に許容される塩若しくはその溶媒和物を含み、式中、

R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素、重水素、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{12} は、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、 $C(O)R^A$ 、又は $C(O)NR^A R^B$ であり、

各 R^{15} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであり、

20

R^{16} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルケニル、任意に置換される $C_2 - C_6$ アルキニル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、 $-SO_2 R^A$ 、又は $-NH SO_2 R^A$ であり、式中、

各 R^A 及び R^B は、独立して、水素、重水素、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヘテロアルキルであり、及び

y_1 は、1～3の整数である。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、メチル、エチル、プロピル、又は *tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 及び R^{11B} は、各々独立して、水素である。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、任意でハロアルキル又はリン水酸化物で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、 $-OP(O)(OH)_2$ で置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、メチル、エチル、又は *tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} は、水素である。

40

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^{12} は、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、水素である。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^{12} は、 $C(O)R^A$ 又は $C(O)NR^A R^B$ である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、 $C(O)NR^A R^B$ であり、式中、 R^A 及び R^B は、各々独立して、水素又は任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^{14} 及び R^{15} は、各々独立して、水素、 $-CN$ 、又は

50

NO₂である。いくつかの実施形態では、R¹⁴及びR¹⁵は、各々独立して、ハロゲン又は任意に置換されるC₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R¹⁴及びR¹⁵は、各々独立して、Br、Cl、F、メチル、又はエチルである。いくつかの実施形態では、R¹⁴及びR¹⁵は、各々独立して、F又はメチルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、R¹⁶は、任意に置換される任意に置換されるC₁－C₆アルキル、任意に置換されるC₁－C₆ヘテロアルキル、任意に置換されるC₂－C₆アルケニル、任意に置換されるC₂－C₆アルキニル、又は任意に置換されるC₁－C₆ヒドロキシアルキルであり、その各々は、アミド、アルキル、アルキニル、アジド、アミノ、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ(=O)、リン水酸化物、又はPEGで任意に置換される。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、R¹⁶は、任意に置換されるC₁－C₆アルキル、任意に置換されるC₁－C₆ヘテロアルキル、又は任意に置換されるC₁－C₆ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、C₁－C₆アルキル又はC₁－C₆ヘテロアルキルであり、各々又はそれらは、－CN、－NH₂、－N₃、－OH、CF₃、又は－OP(O)(OH)₂で任意に置換される。

【0179】

いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－SO₂R^Aであり、式中、R^Aは、C₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－SO₂Etである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－SO₂Meである。

20

【0180】

いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－NHSO₂R^Aであり、式中、R^Aは、C₁－C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－NHSO₂Etである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、－NHSO₂Meである。

【0181】

いくつかの実施形態では、y₁は、1である。いくつかの実施形態では、y₁は、2である。いくつかの実施形態では、y₁は、3である。

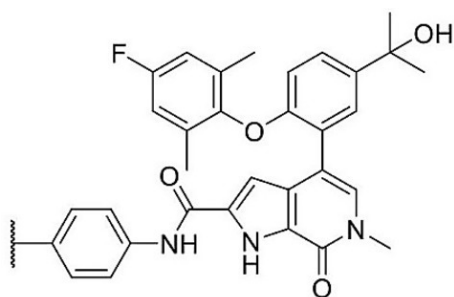
【0182】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(3-E)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

30

【0183】

【化34】



式(3-E)。

40

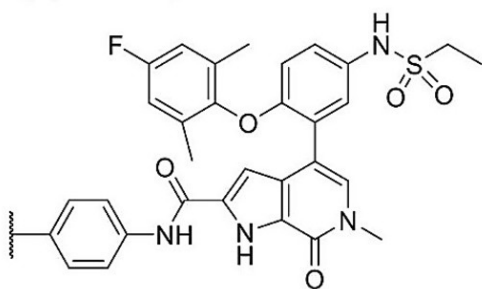
【0184】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(3-F)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0185】

50

【化 3 5】



式 (3 - F)。

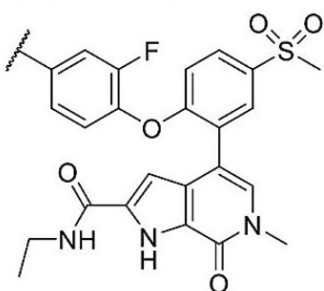
10

【 0 1 8 6】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (3 - G) 若しくは式 (3 - H) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 1 8 7】

【化 3 6】

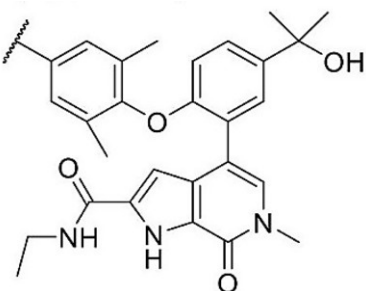


式 (3 - G) 又は

20

【 0 1 8 8】

【化 3 7】



式 (3 - H)。

30

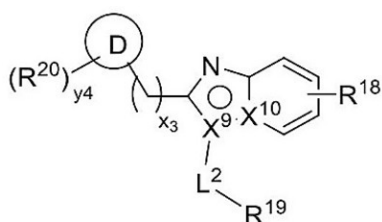
【 0 1 8 9】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (4 - A) の構造：

40

【 0 1 9 0】

【化 3 8】



式 (4 - A)

50

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 D は、存在しないか、フェニル、又は 5～6 員ヘテロアリールであり、

X^9 及び X^{10} は、各々独立して、C 又は N であり、 X^9 又は X^{10} のうち 1 つは、N であり、

L^2 は、存在しないか、任意に置換されるアルキレン、 $-O-$ 、又は $-NR^D-$ であり、式中、

R^D は、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_3 アルキルであり、

R^{18} は、任意に置換される 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^{19} は、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル又は任意に置換される 4～7 員ヘテロアリールであり、

10

各 R^{20} は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルであり、

x_3 は、1～3 の整数であり、及び

y_3 は、1～4 の整数であり、及び

リンカーへの結合は、 R^{19} 又は R^{20} のうち 1 つのいずれかにおけるものである。

【0191】

いくつかの実施形態では、リンカーへの結合は、 R^{19} におけるものである。

【0192】

いくつかの実施形態では、リンカーへの結合は、 R^{20} のうち 1 つにおけるものである

20

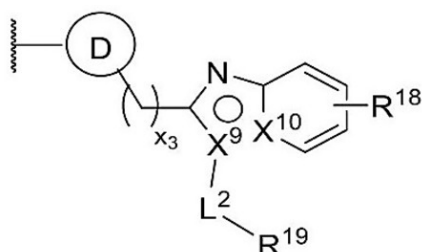
。

【0193】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (4-B) の構造：

【0194】

【化 39】



式 (4-B)

30

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 D は、存在しないか、任意に置換されるフェニル、又は任意に置換される 5～6 員ヘテロアリールであり、

X^9 及び X^{10} は、各々独立して、C 又は N であり、 X^9 又は X^{10} のうち 1 つは、N であり、

L^2 は、存在しないか、任意に置換されるアルキレン、 $-O-$ 、又は $-NR^D-$ であり、式中、

40

R^D は、水素、重水素、又は任意に置換される C_1-C_3 アルキルであり、

R^{18} は、任意に置換される 5～6 員ヘテロアリールであり、

R^{19} は、任意に置換される C_3-C_8 シクロアルキル又は任意に置換される 4～7 員ヘテロアリールであり、及び

x_3 は、1～3 の整数である。

【0195】

いくつかの実施形態では、 X^9 は、N であり、 X^{10} は、C である。いくつかの実施形態では、 X^9 は、C であり、 X^{10} は、N である。

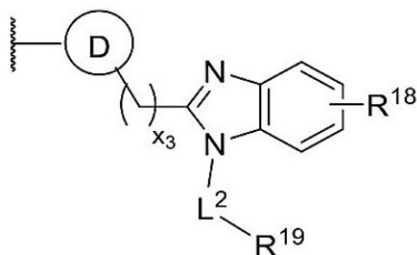
【0196】

50

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (4-C) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0197】

【化 40】



式 (4-C)。

10

【0198】

いくつかの実施形態では、環 D は、任意に置換される単環式 6 員アリール又は 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 D は、任意に置換される単環式 6 員アリールである。いくつかの実施形態では、環 D は、任意に置換されるフェニルである。

【0199】

いくつかの実施形態では、 R^{19} は、任意に置換される $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、任意に置換される 4 ~ 7 員ヘテロアリールである。

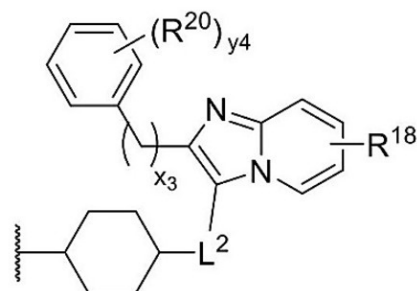
20

【0200】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (4-D) の構造：

【0201】

【化 41】



式 (4-D)

30

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

L^2 は、任意に置換されるアルキレン、 $-O-$ 、又は $-NR^D-$ であり、式中、

R^D は、水素、重水素、又は任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり、

R^{18} は、任意に置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、

R^{20} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルであり、

40

x_3 は、1 ~ 3 の整数であり、及び

y_3 は、1 ~ 4 の整数である。

【0202】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、任意に置換されるアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^2 は、1 つ以上の $C_1 - C_3$ アルキルで任意に置換された $C_2 - C_4$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^2 は存在しない。

【0203】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-NR^D-$ である。いくつかの実施形態では、 L^2

50

は、 $-NH-$ である。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^{18} は、任意に置換される5員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、任意に置換されるオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピロール、又はピラゾールである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、任意に置換されるオキサゾールである。

【0205】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、任意に置換される C_1-C_6 アルキル、任意に置換される C_1-C_6 ハロアルキル、又は任意に置換される C_1-C_6 ヒドロキシアルキルである。

10

【0206】

いくつかの実施形態では、 x_3 は、1である。いくつかの実施形態では、 x_3 は、2である。いくつかの実施形態では、 x_3 は、3である。

【0207】

いくつかの実施形態では、 y_4 は、1又は2である。いくつかの実施形態では、 y_4 は、1である。いくつかの実施形態では、 y_4 は、2である。いくつかの実施形態では、 y_4 は、3である。いくつかの実施形態では、 y_4 は、4である。

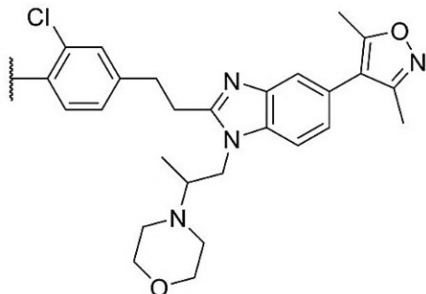
【0208】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(4-E)若しくは式(4-F)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

20

【0209】

【化42】

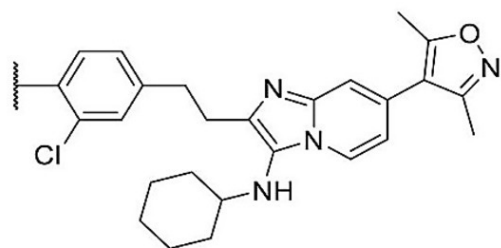


式(4-E)、又は

30

【0210】

【化43】



式(4-F)。

40

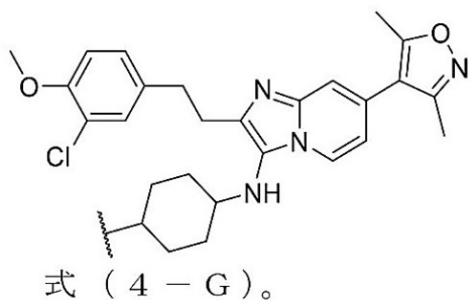
【0211】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(4-G)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0212】

50

【化 4 4】



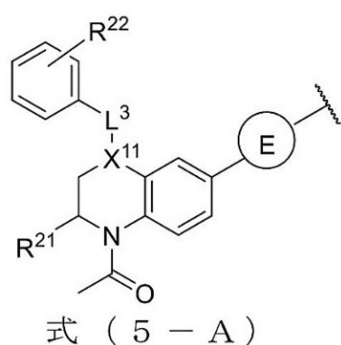
10

【 0 2 1 3 】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (5 - A) の構造：

【 0 2 1 4 】

【化 4 5】



20

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 E は、存在しないか、又は任意に置換されるフェニル、若しくは任意に置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、

X^{11} は、CH 又は N であり、

L^3 は、 $-NR^E-$ 又は $-CR^E R^E-$ であり、式中、

各 R^E は、独立して、水素、重水素、又は任意に置換される $C_1 - C_3$ アルキルであり、

30

R^{21} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、及び

R^{22} は、ハロゲン、CN、 NO_2 、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルである。

【 0 2 1 5 】

いくつかの実施形態では、環 E は存在しない。いくつかの実施形態では、環 E は、任意に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環 E は、任意に置換される 5 ~ 6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 E は、5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、環 E は、6 員ヘテロアリールである。

40

【 0 2 1 6 】

いくつかの実施形態では、 X^{11} は、CH であり、 L^3 は、 NR^E- である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は、N であり、 L^3 は、 $-CR^E R^E-$ である。

【 0 2 1 7 】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチルである。

【 0 2 1 8 】

いくつかの実施形態では、 R^{22} は、ハロゲン、任意に置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換される $C_1 - C_6$ ハロアルキル、又は任意に置換される $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{22} は、CN、F、Cl、Br、又はメ

50

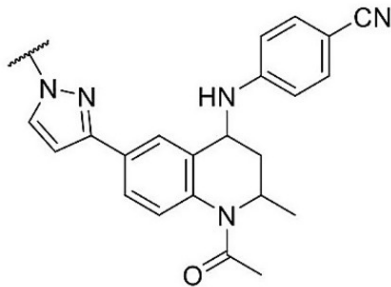
チルである。

【0219】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(5-B)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0220】

【化46】



式(5-B)。

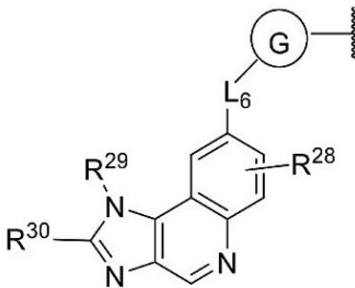
10

【0221】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(6-A)の構造：

【0222】

【化47】



式(6-A)

20

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環Gは、任意に置換されるC₃-C₆シクロアルキル又は任意に置換される4~6員ヘテロシクロアルキルであり、

L⁶は、-O-（任意に置換されるアルキレン）であり、

R²⁸は、任意に置換される5~6員ヘテロアリールであり、

R²⁹は、任意に置換されるC₁-C₆アルキル（C₆-C₁₀アリール）又は任意に置換されるC₁-C₆アルキル（6~10員ヘテロアリール）である。及び

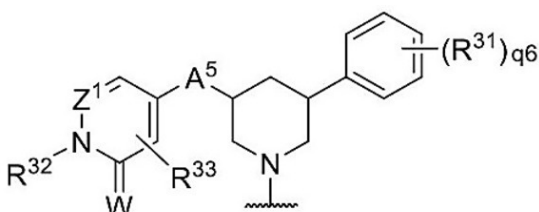
R³⁰は、任意に置換されるC₁-C₆アルキル、任意に置換されるC₁-C₆ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁-C₆ヒドロキシアルキルである。

【0223】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(7-A)の構造：

【0224】

【化48】



式(7-A)

30

40

50

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

A⁵は、-O-、-NH-、又は-CH₂-であり、

Z¹は、CH又はNであり、

Wは、O又はSであり、

各R^{3 1}は、独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₁₀アルキル、任意に置換されるC₁-C₁₀ハロアルキル、任意に置換されるC₁-C₁₀ヒドロキシアルキル、任意に置換されるC₂-C₁₀アルケニル、任意に置換されるC₂-C₁₀アルキニル、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、若しくは任意に置換される3～8員ヘテロシクロアルキルであるか、

又は、2つのR^{3 1}が、それらが結合している原子と互いに連結して、任意に置換されるC₅-C₈シクロアルキル若しくは任意に置換される5～8員ヘテロシクロアルキルを形成し、

R^{3 2}は、水素又は任意に置換されるC₁-C₁₀アルキルであり、

R^{3 3}は、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任意に置換されるC₁-C₁₀アルキル、任意に置換されるC₁-C₁₀ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁-C₁₀ヒドロキシアルキルであり、及び

q₆は、0～4である。

【0225】

いくつかの実施形態では、Z¹は、CHである。いくつかの実施形態では、Z¹は、Nである。

【0226】

いくつかの実施形態では、Wは、Oである。いくつかの実施形態では、Wは、Sである。

【0227】

いくつかの実施形態では、各R^{3 1}は、独立して、任意に置換されるC₁-C₁₀アルキル、任意に置換されるC₁-C₁₀ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁-C₁₀ヒドロキシアルキルである。いくつかの実施形態では、各R^{3 1}は、独立して、任意に置換されるC₃-C₈シクロアルキル、又は任意に置換される3～8員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各R^{3 1}は、独立して、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、又は-NH₂である。いくつかの実施形態では、各R^{3 1}は、水素である。

【0228】

いくつかの実施形態では、R^{3 2}は、任意に置換されるC₁-C₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 2}は、メチルである。いくつかの実施形態では、R^{3 2}は、水素である。

【0229】

いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、水素、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、又は-NH₂である。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、任意に置換されるC₁-C₁₀アルキル、任意に置換されるC₁-C₁₀ハロアルキル、又は任意に置換されるC₁-C₁₀ヒドロキシアルキルである。

【0230】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(7-B)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0231】

10

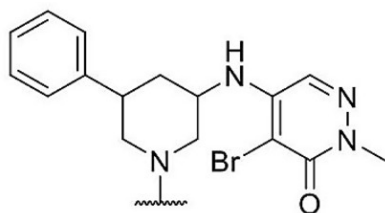
20

30

40

50

【化 4 9】



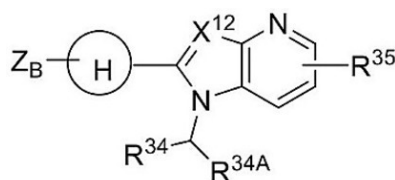
式 (7 - B)。

【 0 2 3 2】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (8 - A) の構造：

【 0 2 3 3】

【化 5 0】



式 (8 - A)

10

20

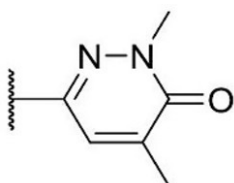
又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 H は、任意に置換されるフェニル若しくは任意に置換される 6 員ヘテロアリアルであるか、

又は、環 H は、

【 0 2 3 4】

【化 5 1】



30

であり、

Z_B は、存在しないか、又は任意に置換されるフェニルホルムアミドであり、X¹² は、CH 又は N であり、R³⁴ は、任意に置換されるフェニル又は任意に置換される 6 員ヘテロアリアルであり、

、

R^{34A} は、水素、ハロゲン、又は任意に置換される C₁ - C₃ アルキルであり、R³³ は、独立して、ハロゲン、任意に置換される C₁ - C₁₀ アルキル、又は任意に置換される 5 員ヘテロアリアルであり、及びリンカーへの結合は、R³⁵、Z_B、又は環 H におけるものである。

40

【 0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、環 H は、任意に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、環 H は、任意に置換される 6 員ヘテロアリアルである。

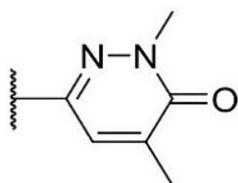
【 0 2 3 6】

いくつかの実施形態では、環 H は、

【 0 2 3 7】

50

【化 5 2】



である。

【0 2 3 8】

いくつかの実施形態では、 Z_B は存在しない。いくつかの実施形態では、 Z_B は、任意に置換されるフェニルホルムアミドである。いくつかの実施形態では、 Z_B は、 $-C(O)NH$ -フェニルである。

10

【0 2 3 9】

いくつかの実施形態では、 X^{12} は、 CH である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、 N である。

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、 R^{34} は、任意に置換されるフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^{34} は、任意に置換される6員ヘテロアリアルである。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、水素又はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、任意に置換される C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{34A} は、メチルである。

20

【0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、式(8-A)は、 R^{35} でのリンカーへの結合部である。いくつかの実施形態では、式(8-A)は、 Z_B でリンカーに結合している。いくつかの実施形態では、式(8-A)は、環Hでリンカーに結合している。

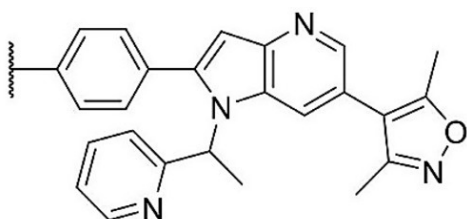
【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、式(8-B)若しくは式(8-C)の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【0 2 4 4】

30

【化 5 3】

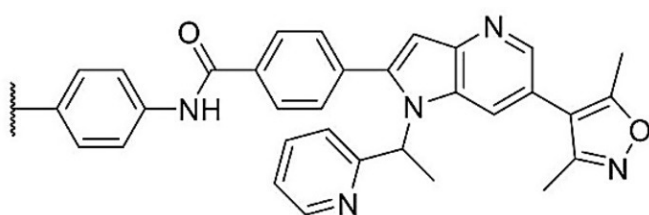


式(8-B)又は

【0 2 4 5】

40

【化 5 4】



式(8-C)。

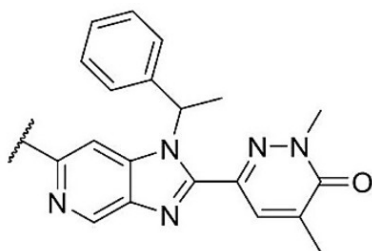
【0 2 4 6】

50

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (8 - D) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 4 7 】

【 化 5 5 】



10

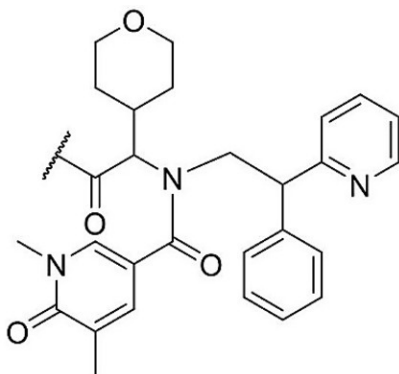
式 (8 - D)。

【 0 2 4 8 】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (9 - A) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 4 9 】

【 化 5 6 】



20

式 (9 - A)。

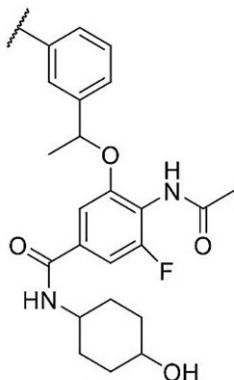
30

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (1 0 - A) 若しくは式 (1 0 - B) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 5 1 】

【 化 5 7 】



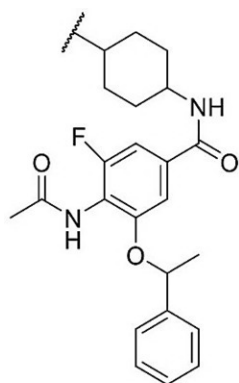
40

式 (1 0 - A) 又は

【 0 2 5 2 】

50

【化 5 8】



式 (1 0 - B)。

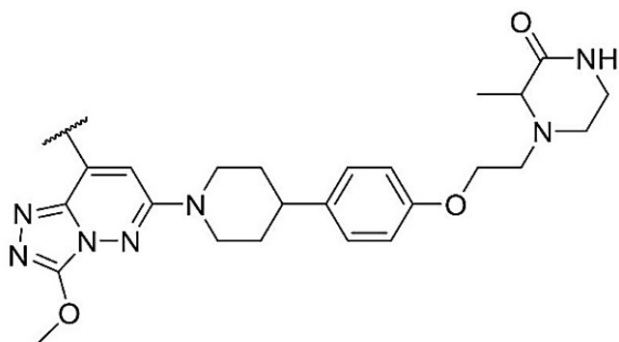
10

【 0 2 5 3】

いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、式 (1 1 - A) の構造、又はその薬学的に許容される塩を含む：

【 0 2 5 4】

【化 5 9】



式 (1 1 - A)。

20

【 0 2 5 5】

30

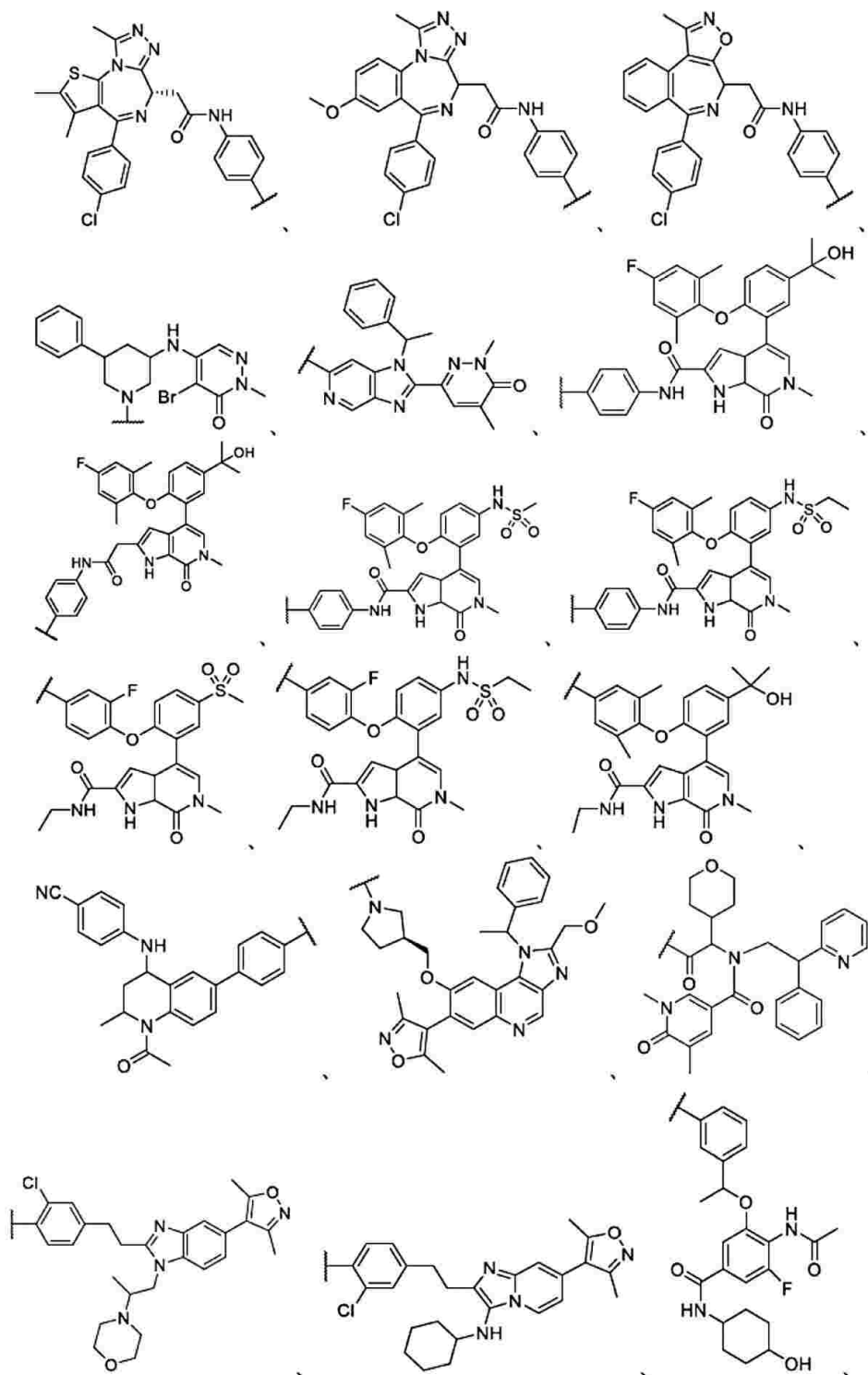
いくつかの実施形態では、第 2 の末端は、

【 0 2 5 6】

40

50

【化 6 0】



10

20

30

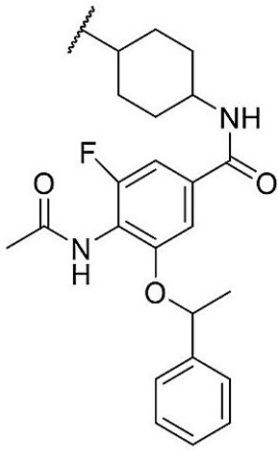
40

及び

【 0 2 5 7 】

50

【化 6 1】



10

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0258】

いくつかの実施形態では、第2の末端は、表2に記載の部分、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0259】

20

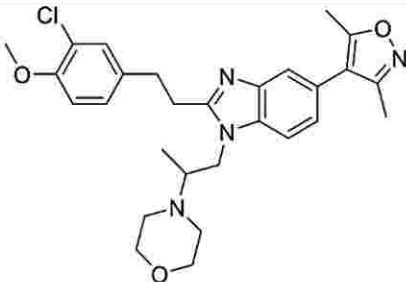
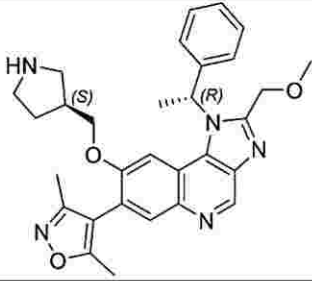
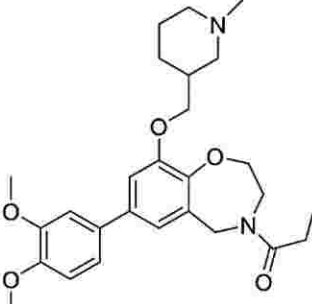
30

40

50

【表 4－1】

表 2．例示的なプロモドメイン結合部分．

構造	結合剤
	C B P / P 3 0 0
	B E T (B D 1)
	P C A F
	C B P / P 3 0 0

【 0 2 6 0 】

10

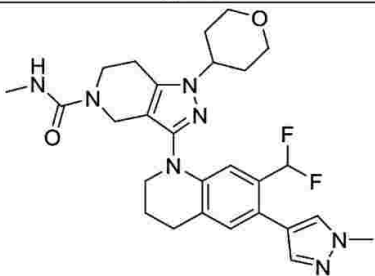
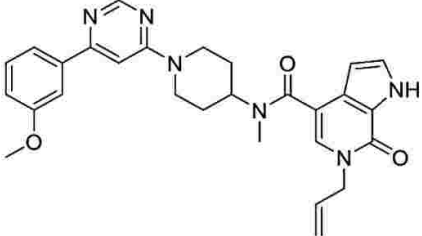
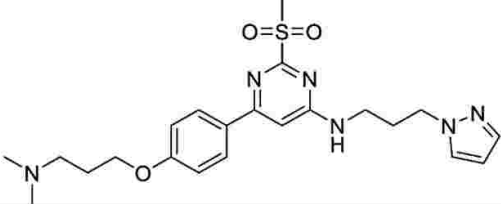
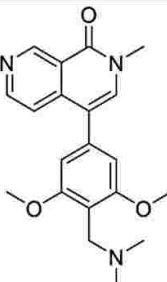
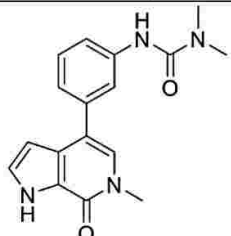
20

30

40

50

【表 4 - 2】

構造	結合剤
	C B P / P 3 0 0
	C E C R 2
	B P T F
	P C A F
	B R D 7 / 9
	T A F 1

【 0 2 6 1】

10

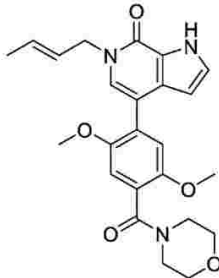
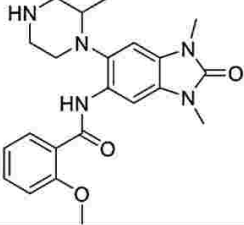
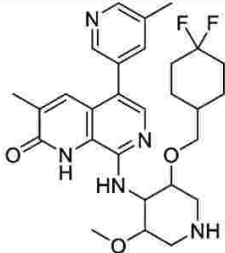
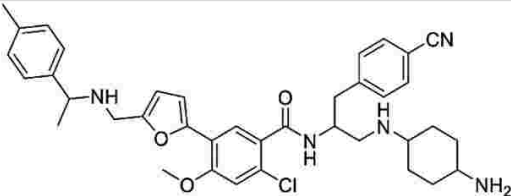
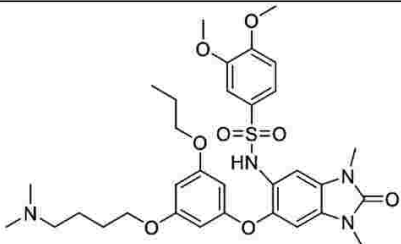
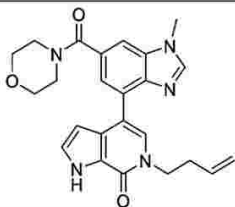
20

30

40

50

【表 4－3】

構造	結合剤
	B R D 7 / 9
	B R P F
	A T A D 2 / A T A D 2 B
	A T A D 2 / A T A D 2 B
	T R I M 2 4
	T A F 1

【0262】

オリゴマー骨格－リンカー部分

オリゴマー骨格は、第1の末端及び第2の末端を接続するリンカーであり、制御分子を標的遺伝子に近接させて遺伝子発現を調節させる。

【0263】

リンカーの長さは、制御タンパク質の種類及び標的遺伝子にも依存する。いくつかの実施形態では、リンカーは、約50オングストローム未満の長さを有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、約20～30オングストロームの長さを有する。

【0264】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、5～50個の鎖原子を含む。

【0265】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、2～50個のスペーシング部分を有する多量体を含み、

各スペーシング部分は、独立して、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-NR^{4a})_y-$ 、 $-(CR^{3a}R^{3b})_x-CH=CH-(CR^{3a}R^{3b})_x-O)_y-$ 、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、任意に置換される C_2-C_{10} アルケニル、任意に置換される C_2-C_{10} アルキニル、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される5～10員ヘテロアリーレン、任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキレン、アミノ酸残基、 $-O-$ 、 $-C(O)NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{4a}-$ 、 $-NR^{4a}S(O)_2-$ 、及び $-P(O)OH-$ 、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択され、式中、

各 x は、独立して、2～4であり、

各 y が、独立して、1～10であり、

各 R^{1a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、

各 R^{3a} 及び R^{3b} は、独立して、水素、任意に置換されるアルキル、任意に置換されるアルケニル、任意に置換されるアルキニル、任意に置換されるアルコキシ、任意に置換されるアミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、任意に置換されるアルキルアミド、スルホニル、任意に置換されるチオアルコキシ、任意に置換されるアリール、任意に置換されるヘテロアリール、任意に置換されるシクロアルキル、及び任意に置換されるヘテロシクリルから選択され、及び

各 R^{4a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0266】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、2～50個のスペーシング部分を有する多量体を含み、各スペーシング部分は、独立して、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、 $-(CH_2)_x-O)_y-$ 、 $-(CH_2)_x-NH)_y-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NH-$ 、及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。

【0267】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-$ を含み、式中、

a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、1～5であり、

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、及び T^5 は、各々独立して、任意に置換される C_1-C_{12} アルキレン、任意に置換されるアルケニレン、任意に置換されるアルキニレン、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(修飾PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される5～10員ヘテロアリーレン、任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキレン、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、炭水化物、ベータラクタム、及びエステルから選択され、

(a) w は、1～20の整数であり、

(b) m は、1～20の整数であり、

(c) n は、1～30の整数であり、

(d) p は、1～20の整数であり、

(e) h は、1～12の整数であり、

(f) EA は、以下の構造を有し、

【0268】

10

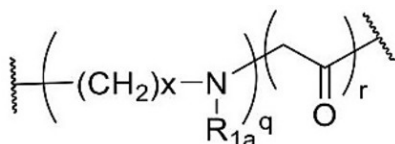
20

30

40

50

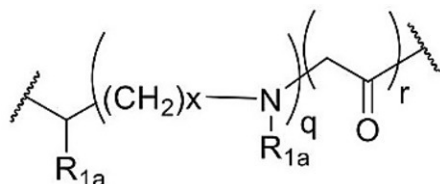
【化 6 2】



(g) EDAは、以下の構造を有する。

【0269】

【化 6 3】



10

式中、各 q は独立して、1～6の整数であり、各 x は独立して、1～4の整数であり、各 r は独立して、0又は1であり、

(h) (PEG) $_n$ は、 $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})_n-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ の構造を有し、

20

(i) (修飾PEG) $_n$ は、(PEG) $_n$ の少なくとも1つの $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{O})-$ を $-(\text{CH}_2-\text{CR}^{2a}=\text{CR}^{2a}-\text{CH}_2-\text{O})-$ 又は $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{S})-$ に置き換えた構造を有し、

(j) AAは、アミノ酸残基であり、

(k) V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 及び V^5 は、各々独立して、結合部、 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CONR}^{1a}-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1a}-$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2-$ 、及び $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$ からなる群から選択され、

(l) 各 R^{1a} は、独立して、水素又は／及び任意に置換される C_1-C_6 アルキルであり、及び

30

各 R^{2a} 及び R^{2b} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【0270】

いくつかの実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、1である。いくつかの実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、2である。いくつかの実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、3である。いくつかの実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、4である。いくつかの実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e は、各々独立して、0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、及び e の合計は、5である。

40

【0271】

いくつかの実施形態では、 n は、3～9である。いくつかの実施形態では、 n は、4～8である。いくつかの実施形態では、 n は、5又は6である。

【0272】

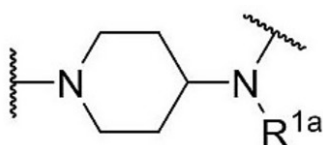
50

いくつかの実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、及び T^4 、並びに T^5 は、各々独立して、 C_1-C_{12} アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(修飾PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、フェニル、置換フェニル、ピペリジン-4-アミノ($P4A$)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル($PABC$)、メタ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル($MABC$)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ($PABO$)、メタ-アミノ-ベンジルオキシ($MABO$)、パラ-アミノ-ベンジル、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、炭水化物、ベータラクタム、エステル、 $(AA)_p-MABC-(AA)_p$ 、 $(AA)_p-MABO-(AA)_p$ 、 $(AA)_p-PABO-(AA)_p$ 、及び $(AA)_p-PABC-(AA)_p$ から選択される。

10

【0273】

【化64】



であり、式中、 R^{1a} は、水素又は C_1-C_6 アルキルである。

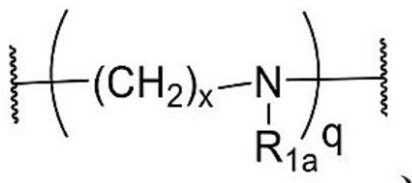
【0274】

いくつかの実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、及び T^5 は、各々独立して、 (C_1-C_{12}) アルキル、置換 C_1-C_{12} アルキル、 $(EA)_w$ 、 $(EDA)_m$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(修飾PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{2a}OH)_h-$ 、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、4~10員ヘテロシクロアルケン、任意に置換される5~10員ヘテロアリーレンから選択される。いくつかの実施形態では、 EA は、以下の構造を有し、

20

【0275】

【化65】



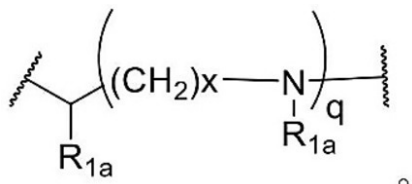
30

及び

EDA は、以下の構造を有する。

【0276】

【化66】



40

【0277】

いくつかの実施形態では、 EA 及び EDA について、 x は2~3であり、 q は1~3である。いくつかの実施形態では、 R^{1a} は、水素又は C_1-C_6 アルキルである。

【0278】

いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレンである。

【0279】

いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、フェニレン又は置換フェニレンである。い

50

いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、フェニレン、又は C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、OH、若しくはアミンから選択される 1～3 個の置換基で置換されたフェニレンである。いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、5～10 員ヘテロアリーレン又は置換ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、4～10 員ヘテロシクシレン又は置換ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、 T^4 又は T^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、OH、若しくはアミンから選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されるヘテロアリーレン又はヘテロサイクレンである。

【0280】

いくつかの実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、及び T^5 、並びに V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、及び V^5 は、以下の表 3 から選択される。

10

【0281】

20

30

40

50

【表 5】

表 3. 例示的なリンカーユニット.

T ¹	V ¹	T ²	V ²	T ³	V ³	T ⁴	V ⁴	T ⁵	V ⁵
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ^{1a} CO	---	---	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	アリーレン	NR ^{1a} CO	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	置換アリーレン	NR ^{1a} CO	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	NR ^{1a} CO	C ₁ -C ₁₂ アルキル	置換アリーレン	NR ^{1a} CO
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	C ₁ -C ₁₂ アルキル	NR ^{1a} CO-C ₁ -C ₄ アルキル	置換アリーレン	NR ^{1a}	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	置換アリーレン	---	---	---
(PEG) _n	C(O)NR ^{1a} -C ₁ -C ₄ アルキル	---	---	---	---	---	---	---	---
(EA) _w	CO	C ₁ -C ₁₂ アルキル	C(O)NR ^{1a} -C ₁ -C ₄ アルキル	---	---	---	---	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	(PEG) _n	NR ^{1a} CO-C ₁ -C ₄ アルキル	---	---	---	---
(EA) _w	CO	(PEG) _n	O	フェニル	NR ^{1a} CO-C ₁ -C ₄ アルキル	---	---	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(PEG) _n	CO	---	---	---	---	---	---
C ₁ -C ₁₂ アルキレン	C(O)NR ^{1a}	(EA) _w	CO	修飾(PEG) _n	O	アリーレン	NR ^{1a} CO	---	---

10

20

30

40

50

【0282】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、N(R^{1a})(CH₂)_xN(R^{1b})(CH₂)_xN-を含み、式中、R^{1a}及びR^{1b}は、各々独立して、水素又は任意に置換されるC₁-C₆アルキルから選択され、各xは、独立して、1~6の範囲の整数である。

【0283】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、-(CH₂-C(O)N(R^{4a})-(CH₂)_q-N(R^{4a})-(CH₂)_q-N(R^{4a})C(O)-(CH₂)_x-C(O)N(R^{4a})-A-、-(CH₂)_x-C(O)N(R^{4a})-(CH₂CH₂O)_y(CH₂)_x-C(O)N(R^{4a})-A-、又は-C(O)N(R^{4a})-(CH₂)_q-N(R^{4a})-(CH₂)_q-N(R^{4a})C(O)-(CH₂)_x-A-を含み、式中、

各 q は独立して、2～10の整数であり、各 x は、独立して、1～6の整数であり、各 A は、独立して、結合部、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される 5～10員ヘテロアリーレン、及び任意に置換される 4～10員ヘテロシクロアルキレンから選択される。

【0284】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 又は $-(CH_2CH_2-O)_{x2}-A-(CH_2CH_2-O)_{x3}-$ を含み、式中、 A は、任意に置換される 4～10員ヘテロシクロアルキレン又はスピロシクレン (spirocyclo) であり、各 x_1 、 x_2 、及び x_3 は独立して、1～15の整数である。

10

【0285】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NR^{4a}-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-$ 又は $-NR^{4a}-(CH_2)_q-C(O)NR^{4a}(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-$ を含み、式中、 q は2～10であり、 x は1～4であり、 y は1～50であり、各 R^{4a} は独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NR^{4a}-(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x$ を含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NR^{4a}-(CH_2)_q-C(O)NR^{4a}(CH_2CH_2O)_y(CH_2)_x-$ を含む。

【0286】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 、 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NH-$ 、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NH-$ 、 $-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NHC(O)-$ 、又は $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NHC(O)-$ を含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ 又は $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NH-$ を含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-$ を含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-NH-(CH_2CH_2-O)_{x1}-(CH_2CH_2)-NH-$ を含む。

20

【0287】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、ポリエチレングリコール (PEG) を含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、1～20個のPEGユニットを含む。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20個のPEGユニットを含む。

30

【0288】

いくつかの実施形態では、 A は、

【0289】

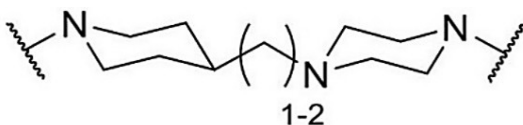
【化67】



40

【0290】

【化68】

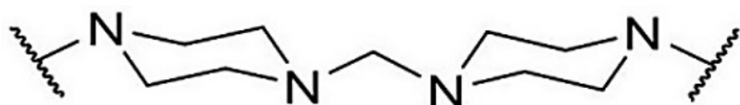


又は

50

【0291】

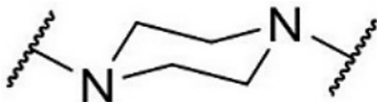
【化69】



から選択される。いくつかの実施形態では、Aは、

【0292】

【化70】

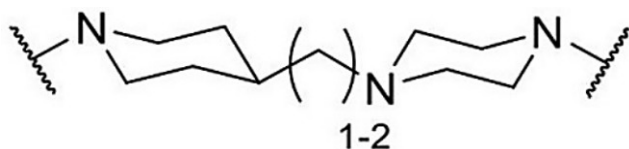


10

である。いくつかの実施形態では、Aは、

【0293】

【化71】



20

である。いくつかの実施形態では、Aは、

【0294】

【化72】



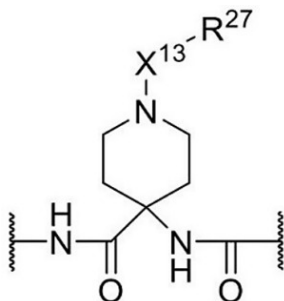
である。

【0295】

いくつかの実施形態では、Aは、以下の構造を有する部分：

【0296】

【化73】



40

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

X¹³は、存在しないか、又は-C(O)-であり、及び

R²⁷は、任意に置換されるC₁-C₅₀アルキル、又は任意に置換されるC₁-C₅₀ヘテロアルキルである。

【0297】

いくつかの実施形態では、X¹³は、-C(O)-である。いくつかの実施形態では、X¹³は存在しない。

【0298】

50

いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{50} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{40} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{30} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{20} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{50} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{26} は、 C_1-C_{40} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{30} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{20} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{27} は、 C_1-C_{10} ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ポリエチレングリコール (PEG) である。

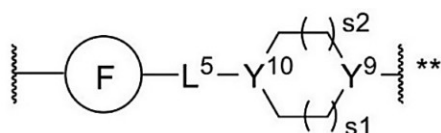
10

【0299】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、式 (C-1) の構造を有する部分：

【0300】

【化74】



式 (C-1)、

20

【0301】

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 F は、存在しないか、アリーレン、又はヘテロシクロアルキレンであり、

L^5 は、存在しないか、任意に置換されるアルキレン、又は任意に置換されるアルキニレンであり、

Y^9 及び Y^{10} は、各々独立して、CH 又は N であり、

s_1 及び s_2 は、各々独立して、0~3 であり、及び

** は、第 2 の末端への結合を示す。

【0302】

いくつかの実施形態では、環 F は存在しない。いくつかの実施形態では、環 F は、 C_4-C_7 ヘテロシクロアルキレンである。

30

【0303】

いくつかの実施形態では、 Y^9 は、N である。いくつかの実施形態では、 Y^9 は、CH である。

【0304】

いくつかの実施形態では、 Y^{10} は、N である。いくつかの実施形態では、 Y^{10} は、CH である。

【0305】

いくつかの実施形態では、 L^5 は存在しない。

【0306】

いくつかの実施形態では、 L^5 は、アルキレン又はアルキニレンである。

40

【0307】

いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $-(C^{R1G}R^{1G})_x-(アルキレン)_2-(C^{R1G}R^{1G})_y-$ であり、式中、x 及び y は、各々独立して、0 又は 1 であり、各 R^{1G} は、水素又は C_1-C_3 アルキルである。

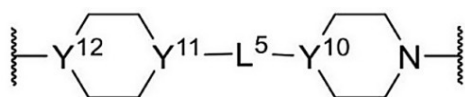
【0308】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、式 (C-2) の構造を有する部分：

【0309】

50

【化 7 5】



式 (C - 2)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

 Y^{10} 、 Y^{11} 及び Y^{12} は、各々独立して、N 又は CH である。

【0310】

いくつかの実施形態では、 Y^{11} 及び Y^{12} の各々は、独立して、N 又は CH であり、 Y^{10} は、N である。

10

【0311】

いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $\text{C}_1\text{---C}_3$ アルキレン又は $\text{C}_1\text{---C}_3$ アルキニレンである。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $\text{C}_1\text{---C}_3$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $\text{C}_1\text{---C}_3$ アルキニレンである。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $\text{---CH}_2\text{---}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ 、

【0312】

【化 7 6】

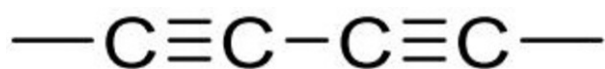


20

、又は

【0313】

【化 7 7】



である。いくつかの実施形態では、 L^5 は、 $\text{---CH}_2\text{---}$ 又は $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ である。いくつかの実施形態では、 L^5 は、

【0314】

30

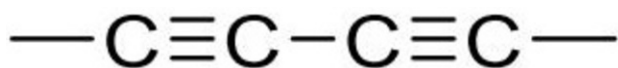
【化 7 8】



である。いくつかの実施形態では、 L^5 は、

【0315】

【化 7 9】



40

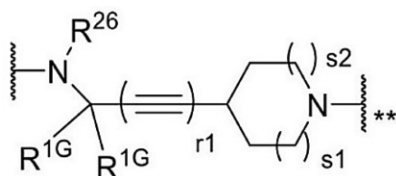
である。

【0316】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、式 (C - 3) の構造を有する部分：

【0317】

【化 8 0】



式 (C - 3)、

又はその薬学的に許容される塩を含み、式中、

s₁ 及び s₂ は、各々独立して、0 ~ 3 であり、

r₁ は、1 ~ 3 の整数であり、

R²⁶ は、任意に置換される C₁ - C₂₀ アルキレン、又は任意に置換される C₂ - C₂₀ ヘテロアルキレンであり、

各 R^{1G} は、独立して、水素又は C₁ - C₃ アルキルであり、及び

** は、第 2 の末端への結合を示す。

10

【0318】

いくつかの実施形態では、R²⁶ は、任意に置換される C₁ - C₂₀ ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、R²⁶ は、PEG である。

【0319】

いくつかの実施形態では、各 R^{1G} は、独立して、水素である。いくつかの実施形態では、各 R^{1G} は、独立して、C₁ - C₃ アルキルである。いくつかの実施形態では、C₁ - C₃ アルキルは、メチル、エチル、又はプロピルである。いくつかの実施形態では、各 R^{1G} は、独立して、メチルである。

20

【0320】

いくつかの実施形態では、s₁ 及び s₂ は、各々独立して、0、1、又は 2 である。いくつかの実施形態では、s₁ 及び s₂ は、各々独立して、0 である。いくつかの実施形態では、s₁ 及び s₂ は、各々独立して、1 である。

【0321】

いくつかの実施形態では、r₁ は、1 又は 2 である。いくつかの実施形態では、r₁ は、1 である。いくつかの実施形態では、r₁ は、2 である。

30

【0322】

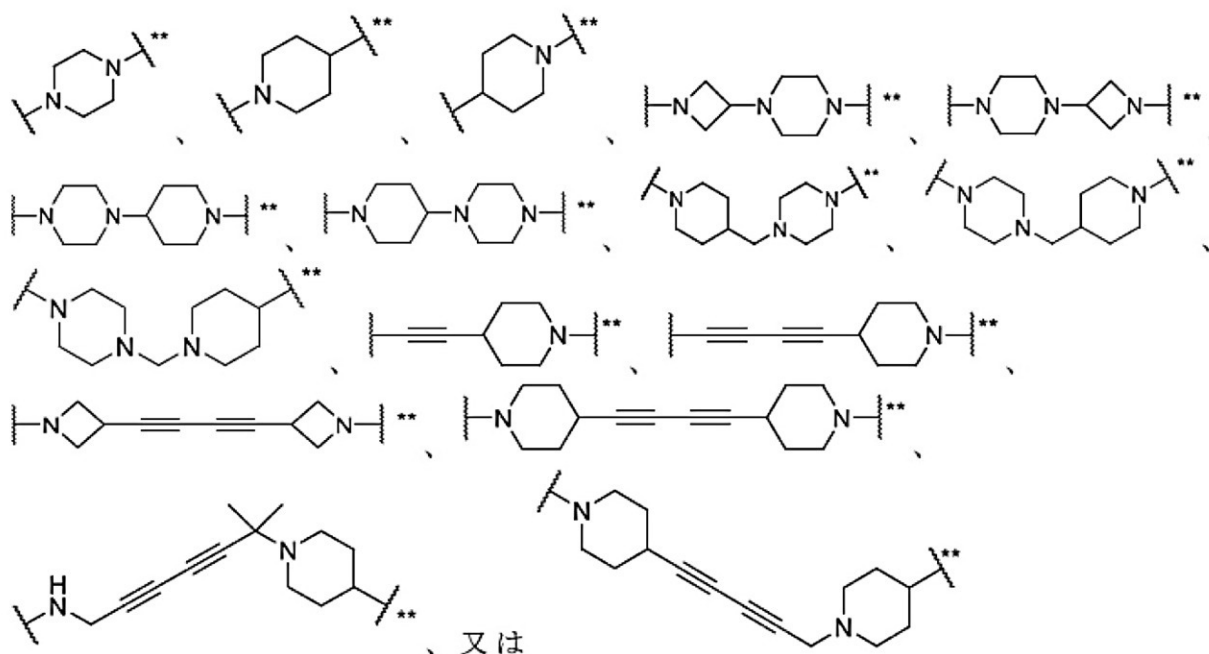
いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、

【0323】

40

50

【化 8 1】



を含む。

を含む。

【0324】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{1a}C_1-C_4$ アルキル-、 $-NR^{1a}C(O)-C_1-C_4$ アルキル-、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2-$ 、 $-P(O)OH-$ 、 $-(CH_2)_x-O-$ 、 $-(CH_2)_y-NR^{1a}-$ 、任意に置換される C_1-C_{12} アルキレン、任意に置換される C_2-C_{10} アルケニレン、任意に置換される C_2-C_{10} アルキニレン、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される5～10員ヘテロアリーレン、及び任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキレンから選択される基で第1の末端及び／又は第2の末端と結合され、式中、各 x は独立して1～4であり、各 y は独立して1～4であり、各 R^{1a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0325】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、及び $-NR^{1a}C(O)-$ から選択される基で第1の末端と結合される。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-O-$ 又は $-NR^{1a}-$ から選択される基で第1の末端と結合される。

【0326】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、 $-NR^{1a}C(O)-$ 、 $-(CH_2)_x-O-$ 、 $-(CH_2)_y-NR^{1a}-$ 、 $-O-$ 、任意に置換される C_1-C_{12} アルキル、任意に置換される C_6-C_{10} アリーレン、任意に置換される C_3-C_7 シクロアルキレン、任意に置換される5～10員ヘテロアリーレン、及び任意に置換される4～10員ヘテロシクロアルキレンから選択される基で第2の末端と結合され、式中、各 x は独立して1～4であり、各 y は独立して1～4であり、各 R^{1a} は、独立して、水素又は任意に置換される C_1-C_6 アルキルである。

【0327】

いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{1a}-$ 、

$C_1 - C_{12}$ アルキル、 $-C(O)NR^{1a}-$ 、及び $-NR^{1a}C(O)-$ から選択される基で第2の末端と結合される。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、 $-O-$ 又は $-NR^{1a}-$ から選択される基で第2の末端と結合される。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、第2の末端と $-O-$ で結合される。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、第2の末端と $-NR^{1a}-$ で結合される。いくつかの実施形態では、オリゴマー骨格は、第2の末端と $-NH-$ で結合される。

【0328】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の転写モジュレータ化合物の非限定的な例を以下の表4（次頁）に示す。

【0329】

10

20

30

40

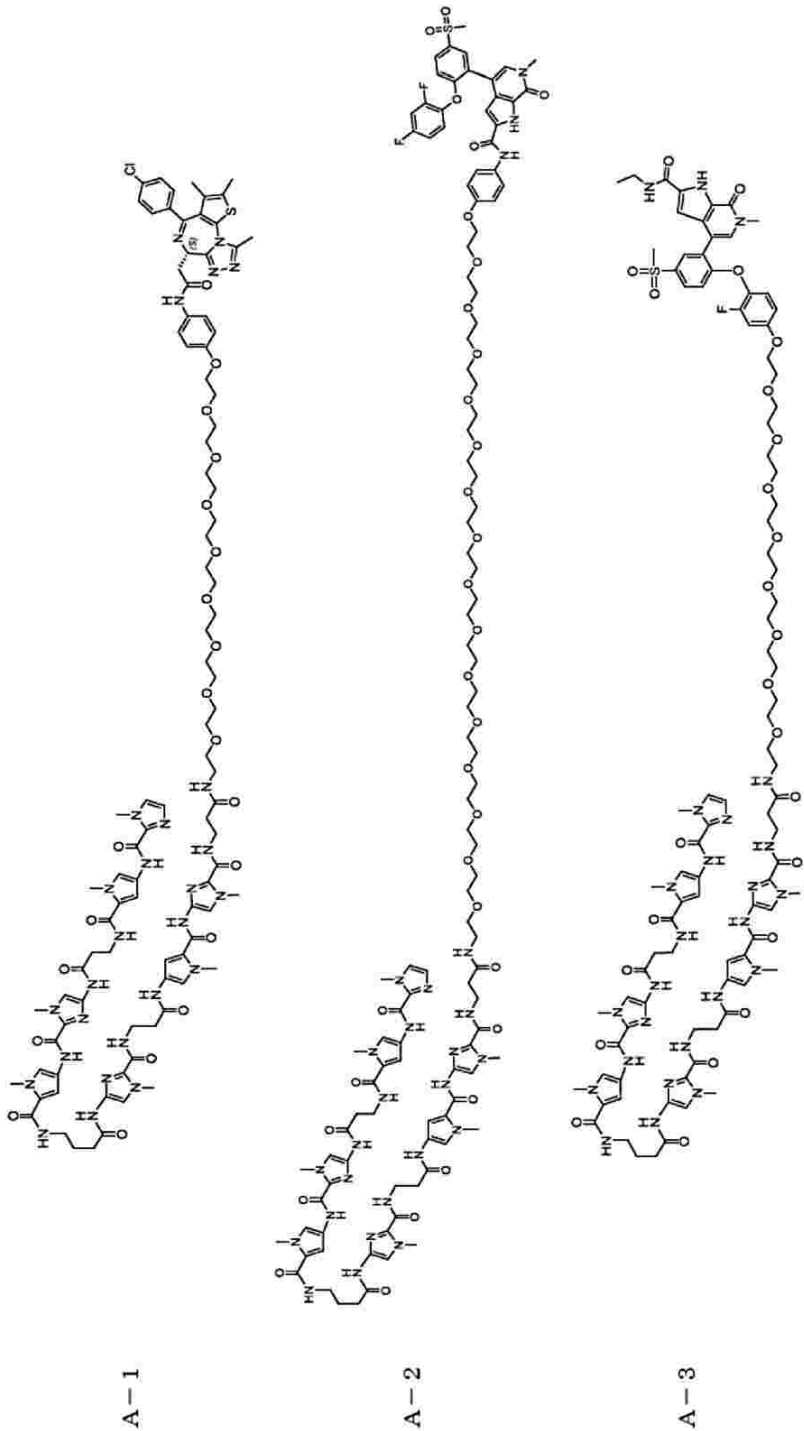
50

【表 6 - 1】

表 4. 本開示の化合物.

化合物番
号

構造



【 0 3 3 0 】

10

20

30

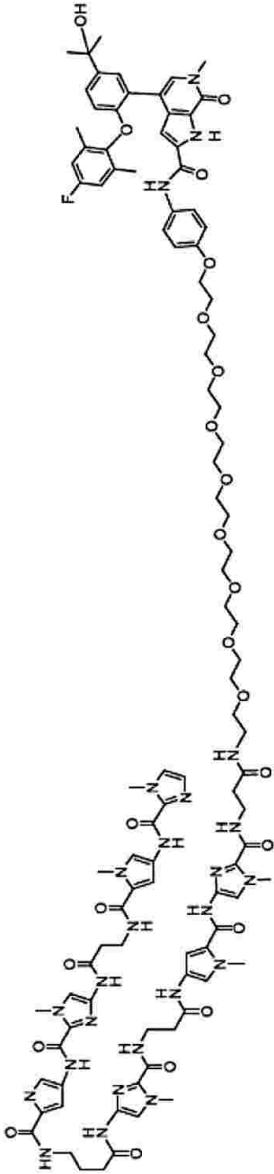
40

50

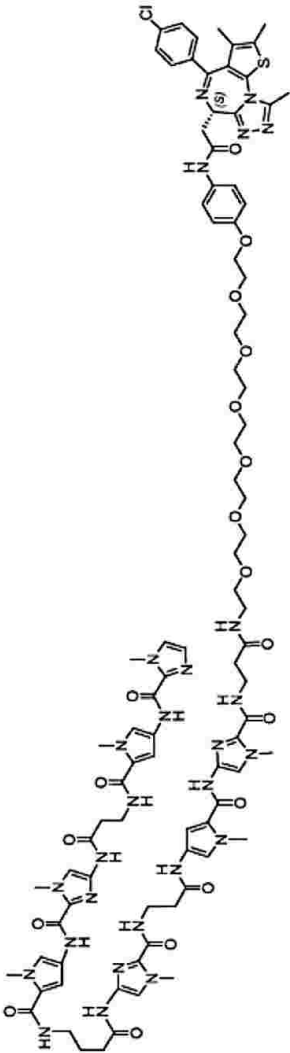
【表 6 - 3】

構造

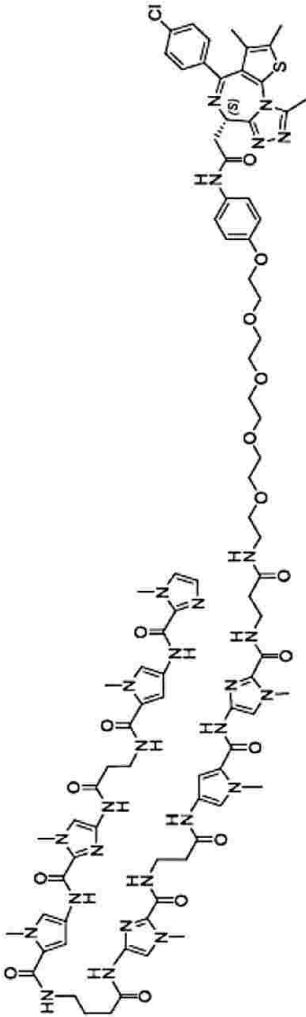
化合物番
号



A-7



A-8



A-9

【 0 3 3 2 】

10

20

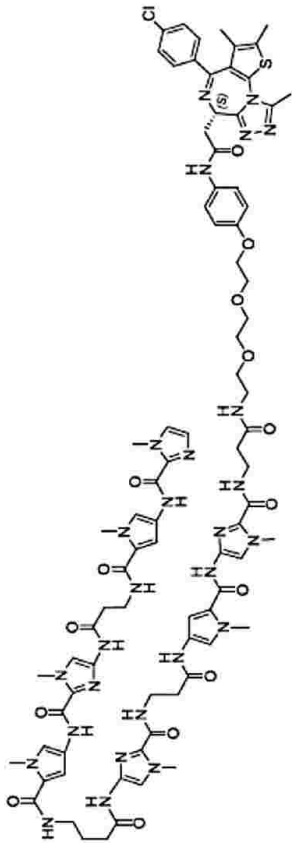
30

40

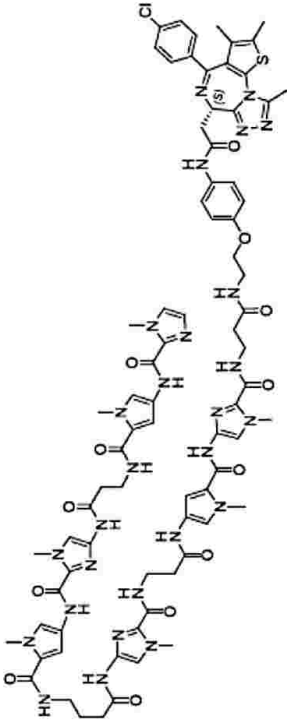
50

【表 6 - 4】

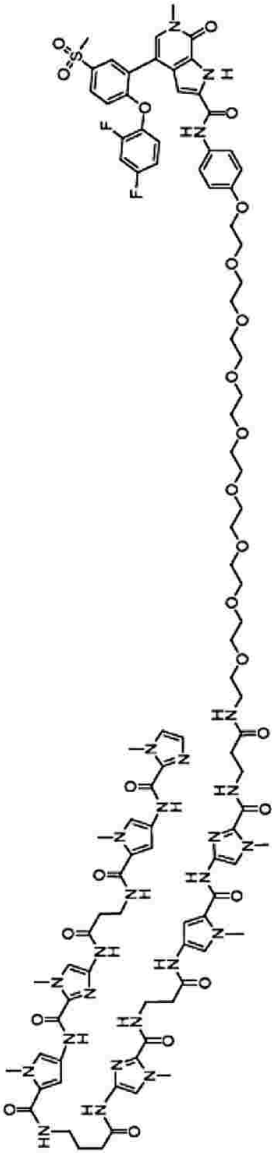
構造



A-10



A-11



A-12

化合物
番号

【 0 3 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

構造

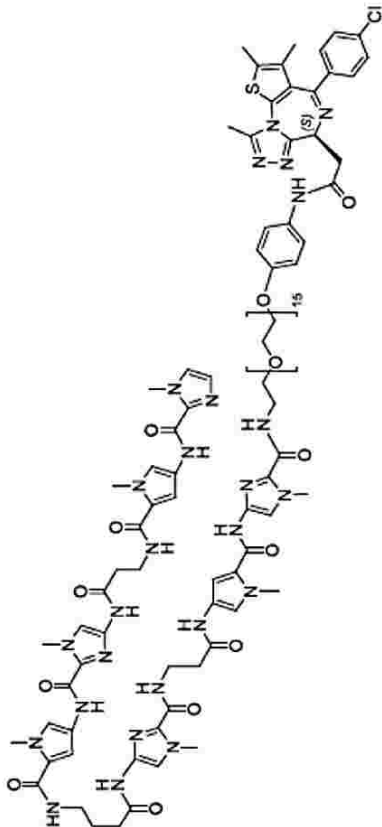
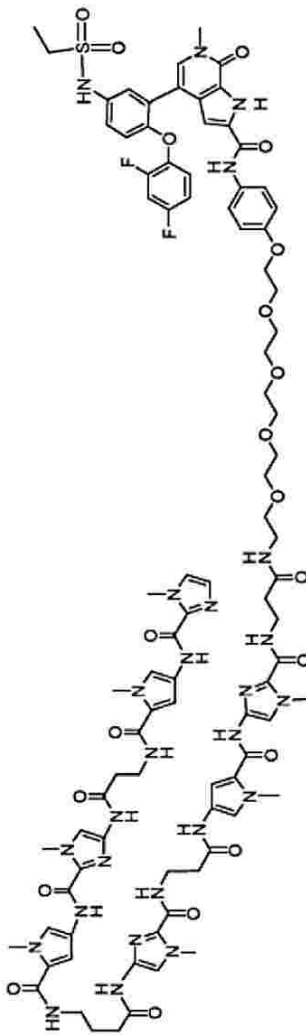
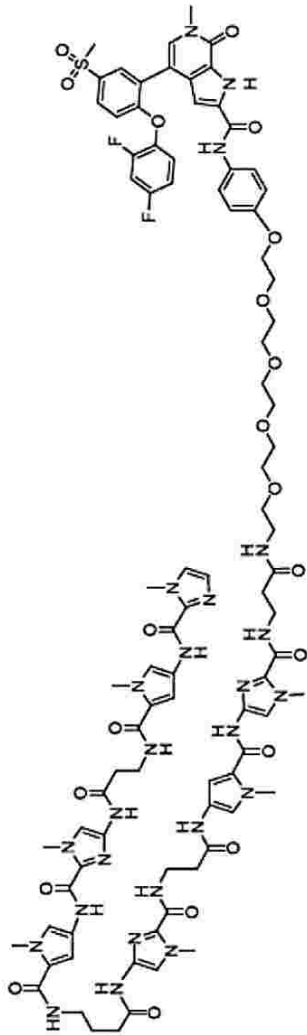
化合物
番号

A-13

A-14

A-15

【 0 3 3 4 】



10

20

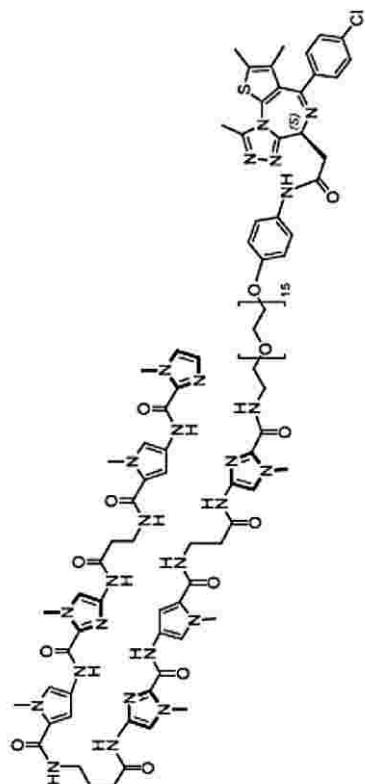
30

40

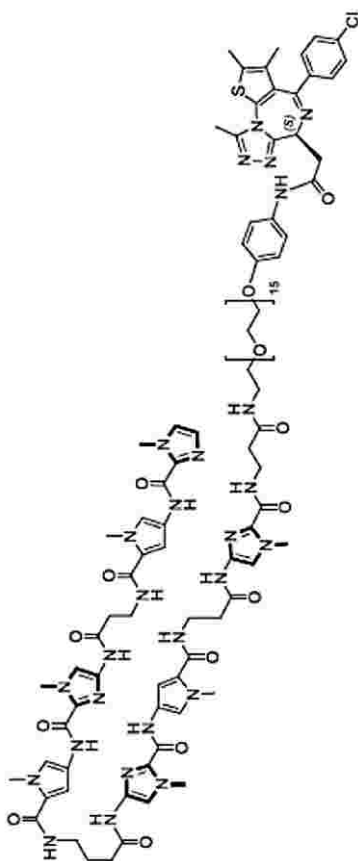
50

化合物番号

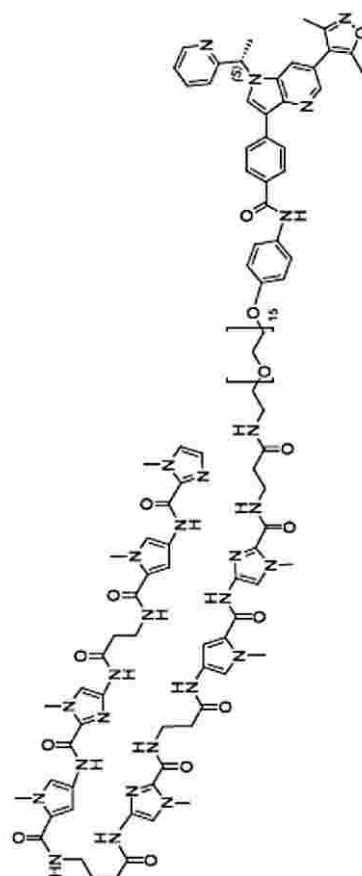
A-16



A-17



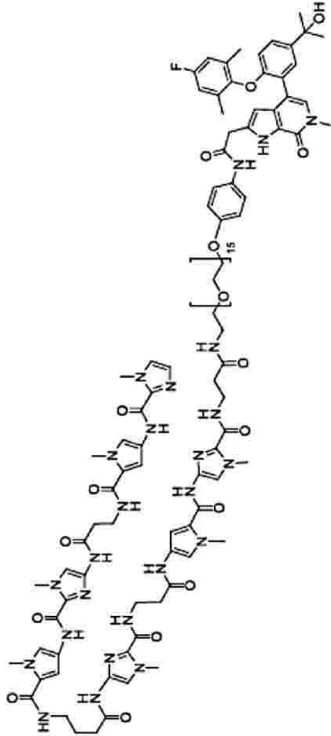
A-18



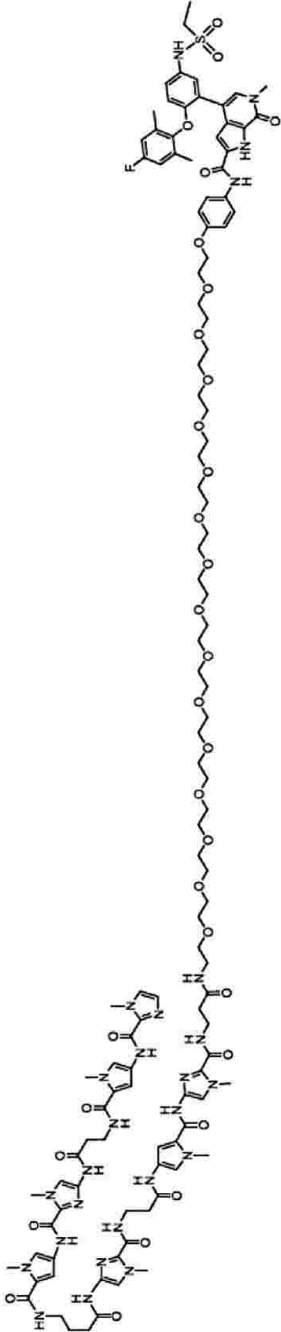
40

【表 6 - 7】

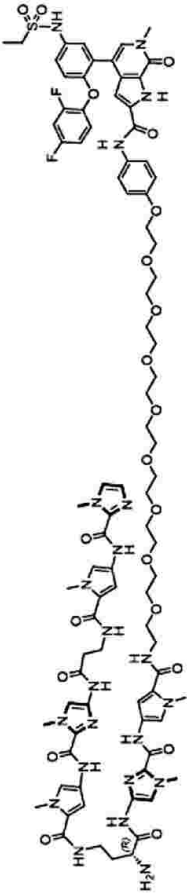
構造



A-19



A-20



A-21

化合物番号

【 0 3 3 6】

10

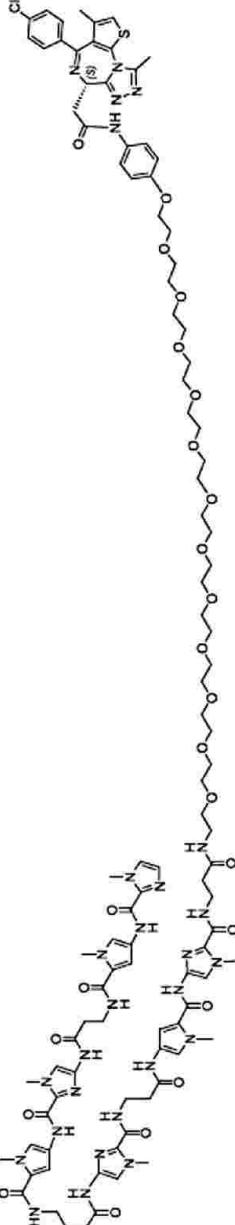
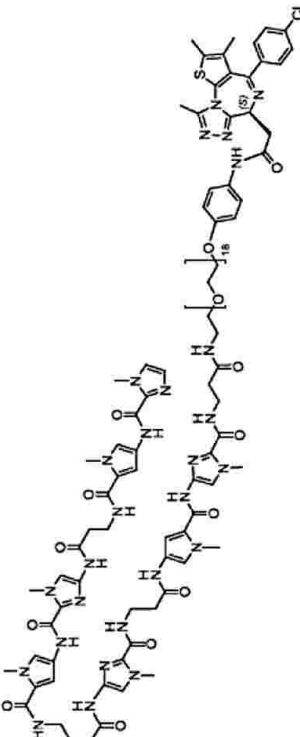
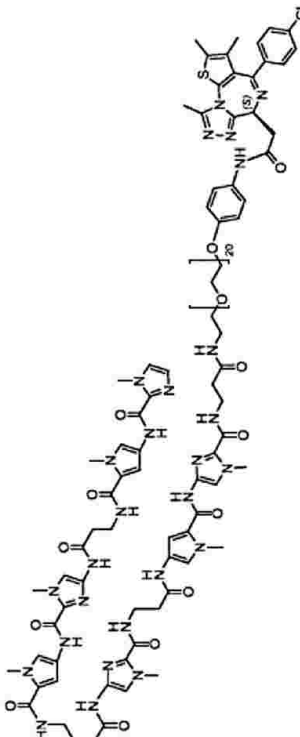
20

30

40

50

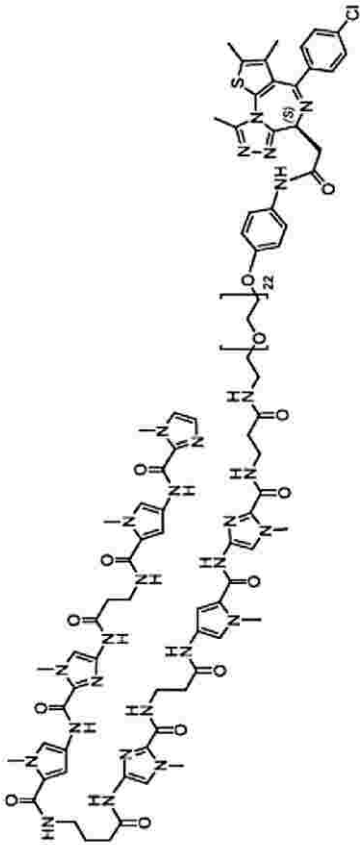
【表 6 - 8】

	構造		
A-22			10
A-23			20
A-24			30
化合物番号			40

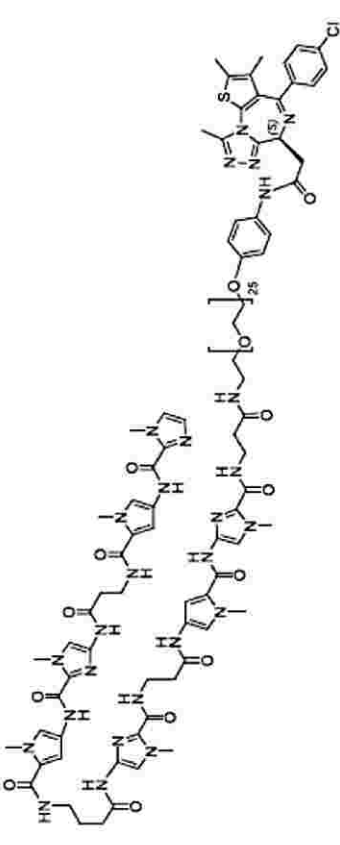
【 0 3 3 7 】

【表 6 - 9】

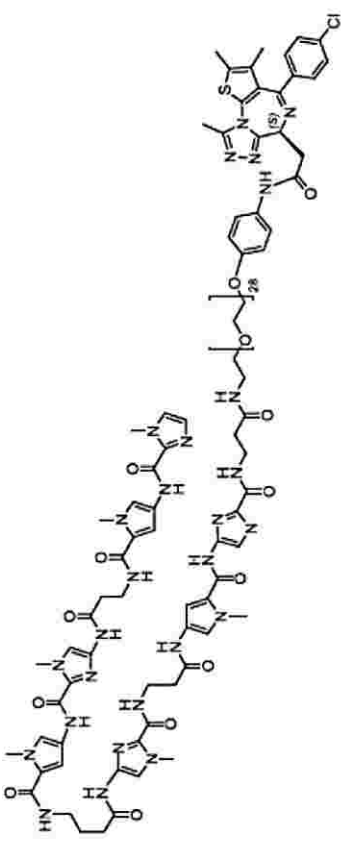
構造



A-25



A-26



A-27

【 0 3 3 8】

10

20

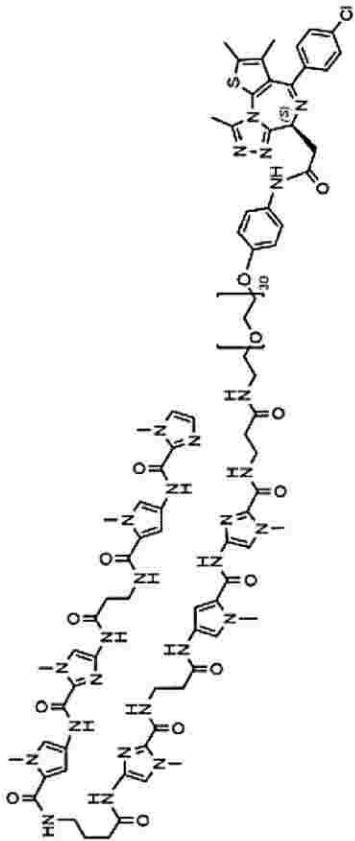
30

40

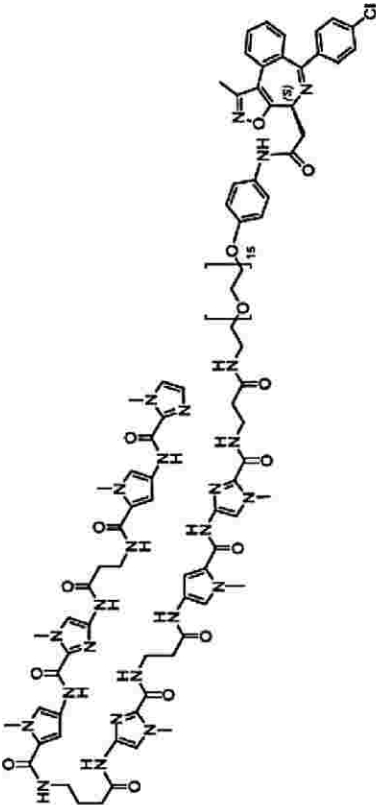
50

【表 6 - 1 0】

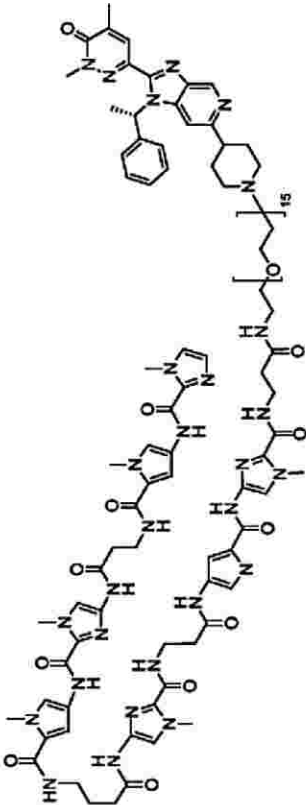
構造



A-28



A-29



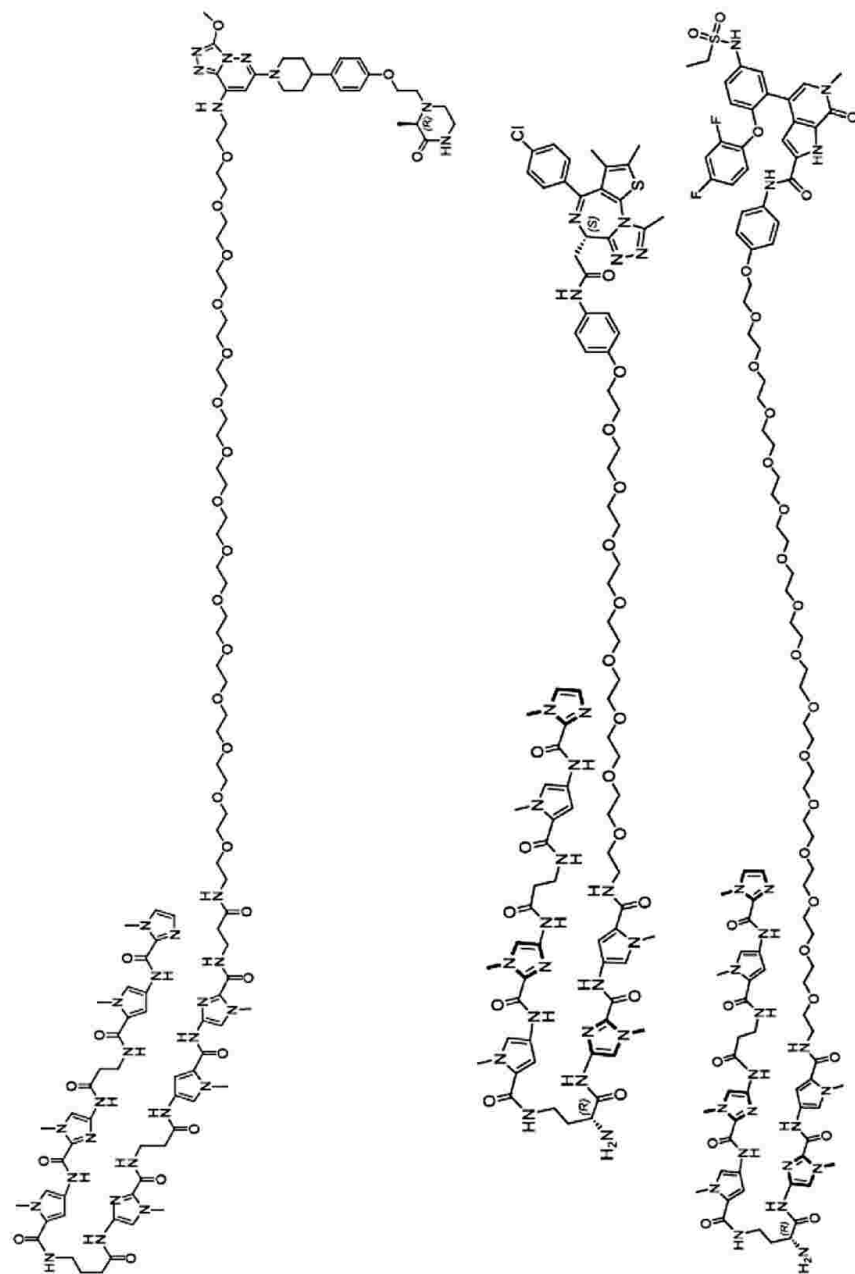
A-30

化合物
番号

【 0 3 3 9】

【表 6 - 1 2】

構造

化合物番
号

A-34

A-35

A-36

【 0 3 4 1】

10

20

30

40

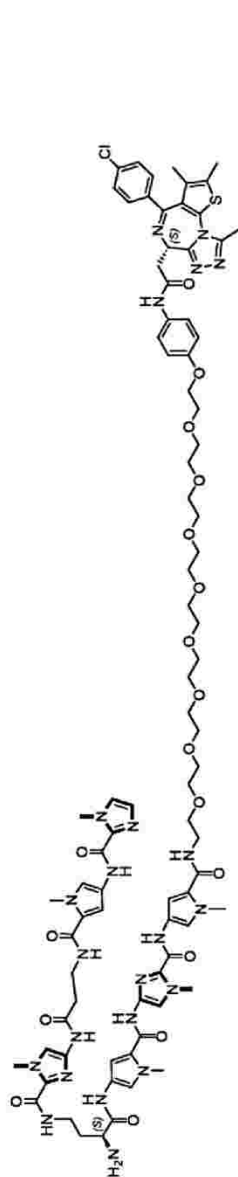
50

【表 6 - 1 3】

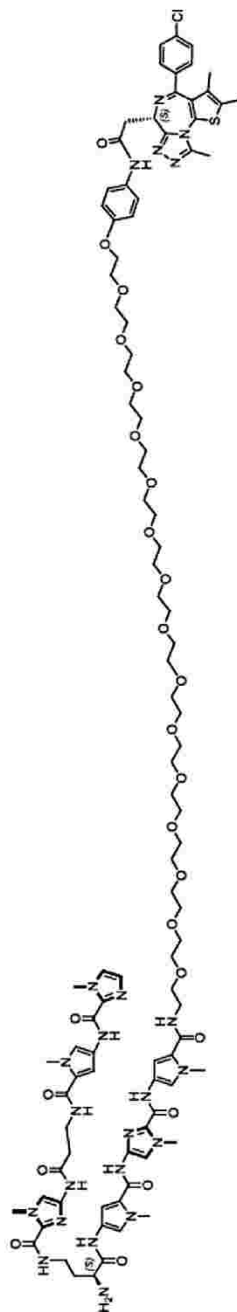
構造

化合物番
号

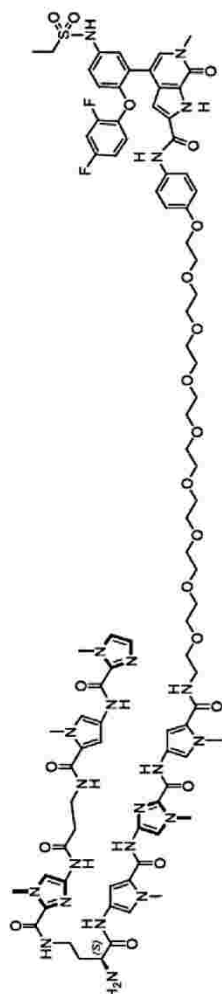
A-37



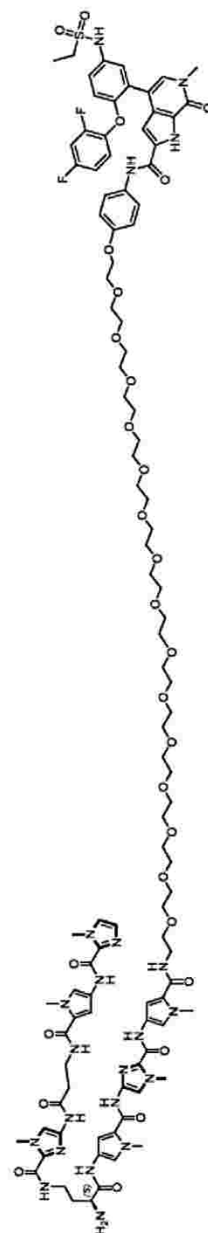
A-38



A-39



A-40



【 0 3 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

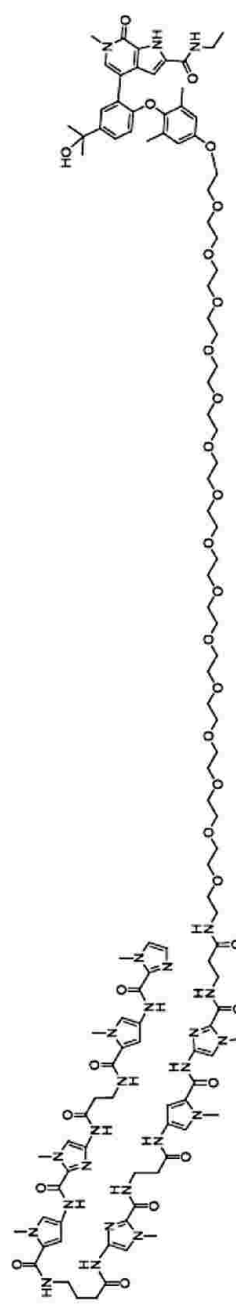
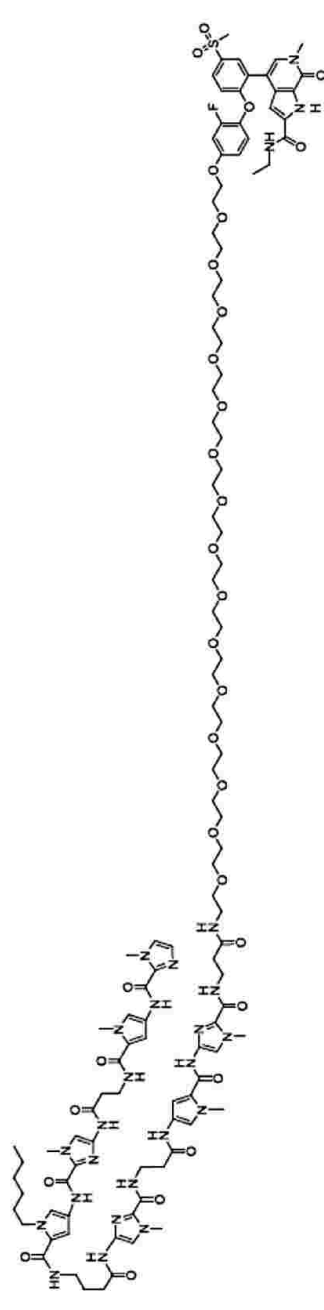
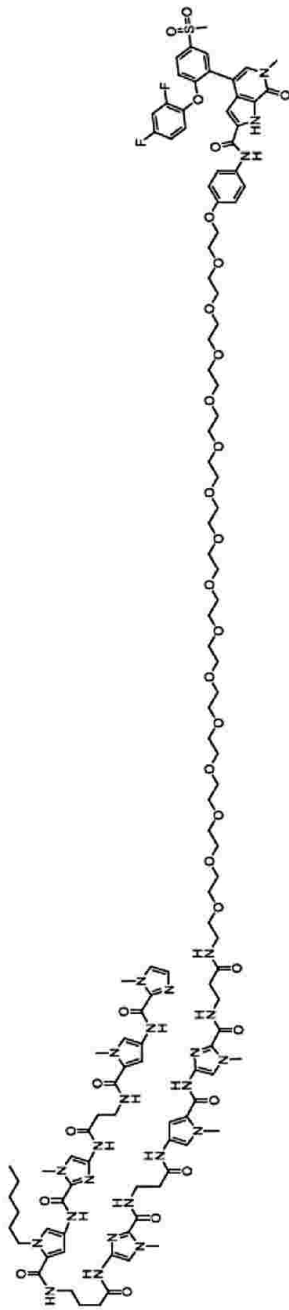
構造

化合物番
号

A-41

A-42

A-43



10

20

30

40

【 0 3 4 3 】

50

【表 6 - 1 5】

構造

10

20

30

40

化合物番
号

A-44

A-45

A-46

【 0 3 4 4 】

50

【表 6 - 1 6】

構造

化合物番
号

A-47

A-48

A-49

10

20

30

40

【 0 3 4 5 】

50

【表 6 - 1 7】

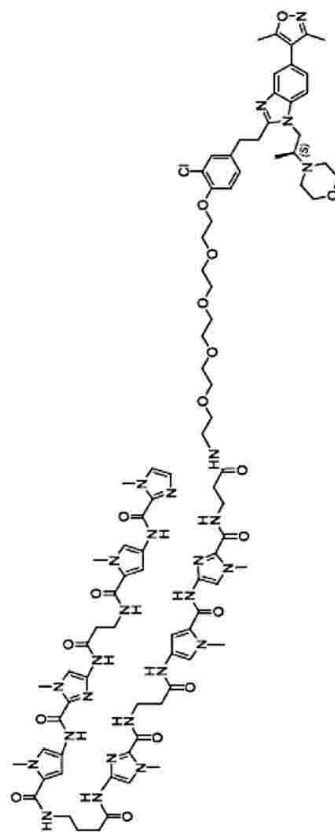
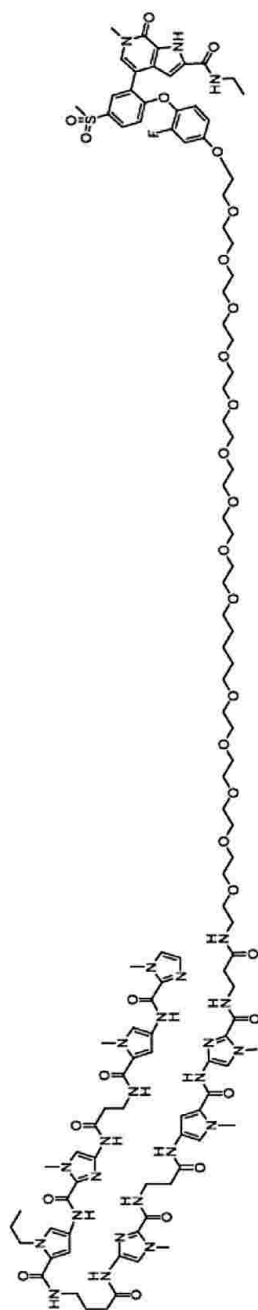
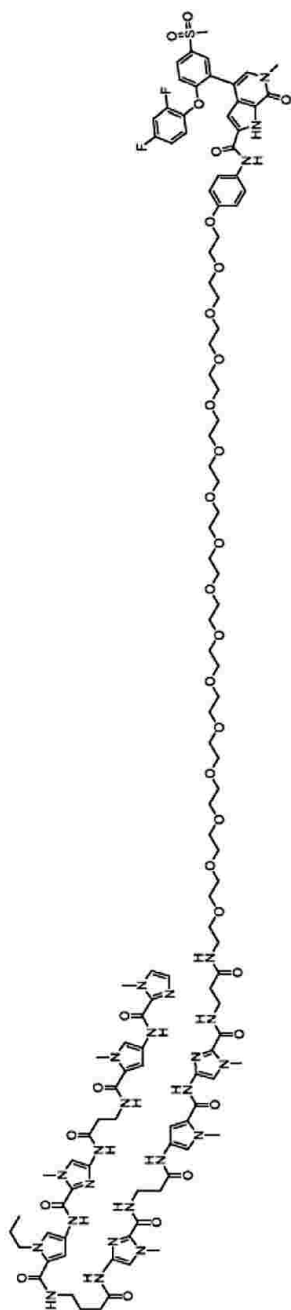
構造

化合物番
号

A-50

A-51

A-52



10

20

30

40

50

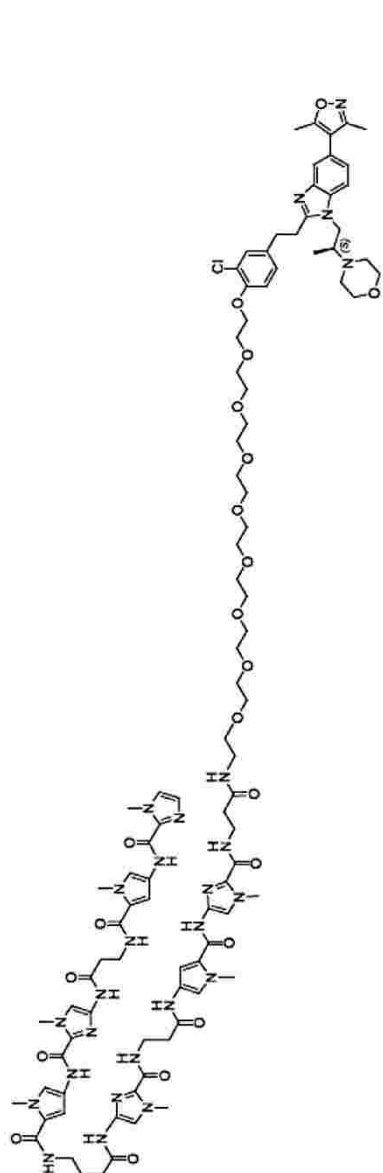
【 0 3 4 6 】

【表 6 - 1 8】

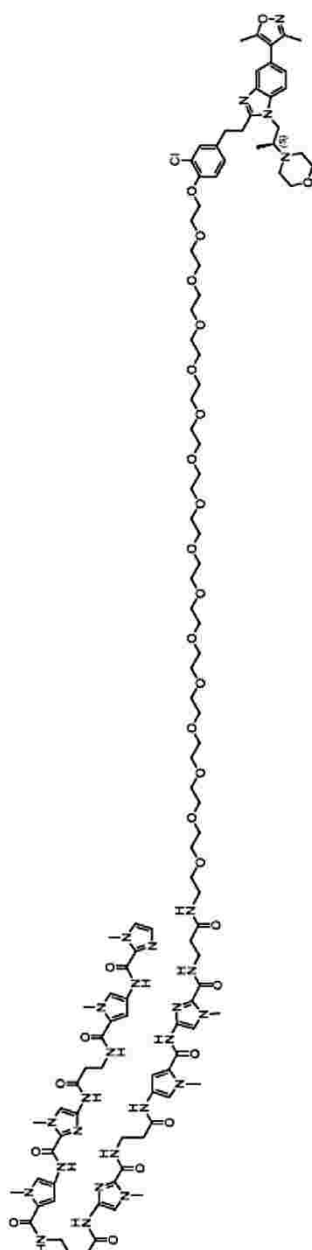
構造

化合物番
号

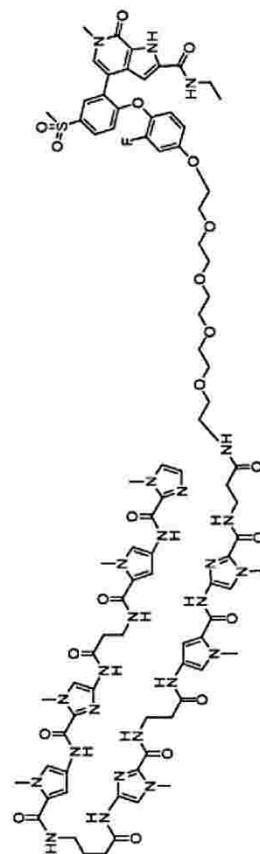
A-53



A-54



A-55



【 0 3 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

構造

10

20

30

40

化合物番
号

A-56

A-57

A-58

【 0 3 4 8 】

50

【表 6 - 2 0】

構造

化合物番
号

A-59

A-60

A-61

10

20

30

40

【 0 3 4 9】

50

【表 6 - 2 1】

構造

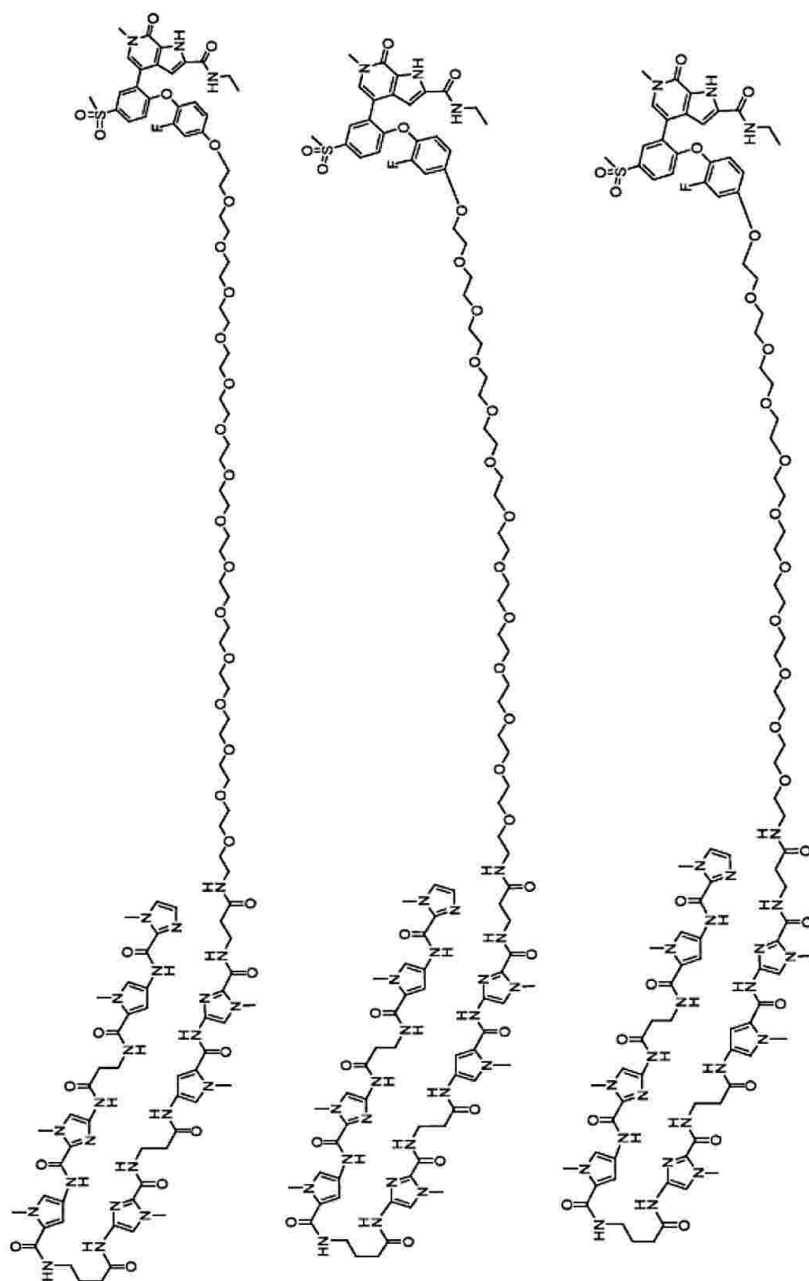
化合物番
号

A-62

A-63

A-64

【0350】



10

20

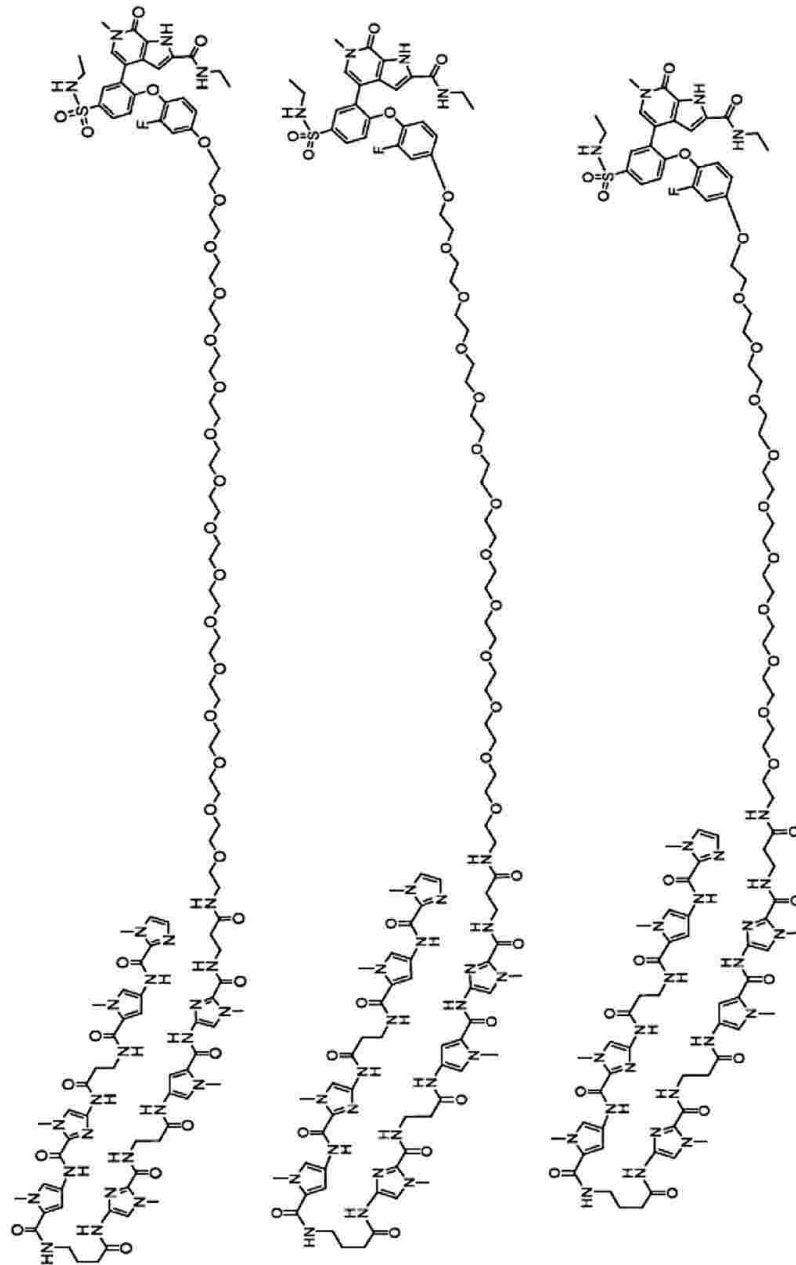
30

40

50

【表 6 - 2 2】

構造

化合物番
号

A-65

A-66

A-67

【 0 3 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 3】

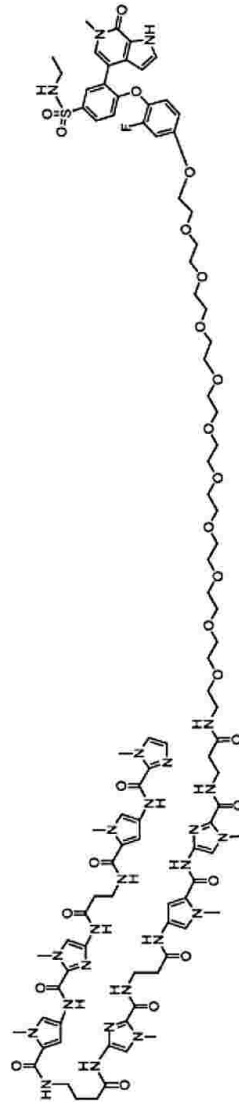
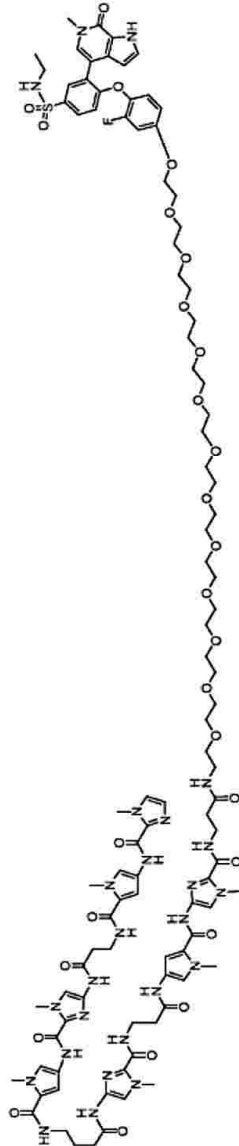
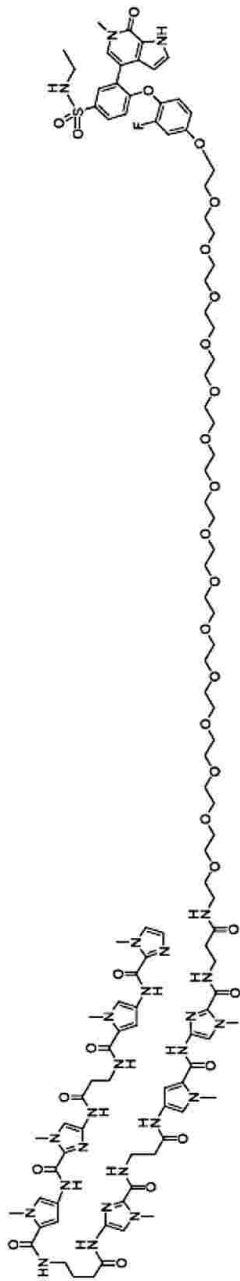
構造

化合物番
号

A-68

A-69

A-70



10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

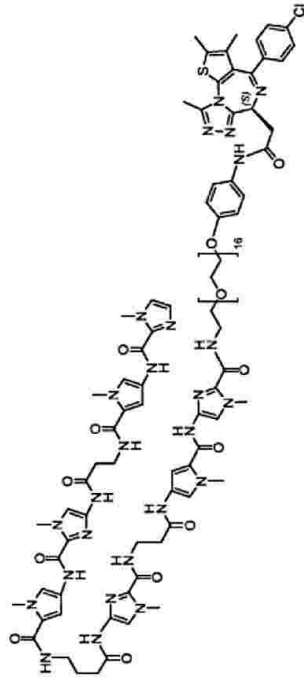
50

【表 6 - 2 4】

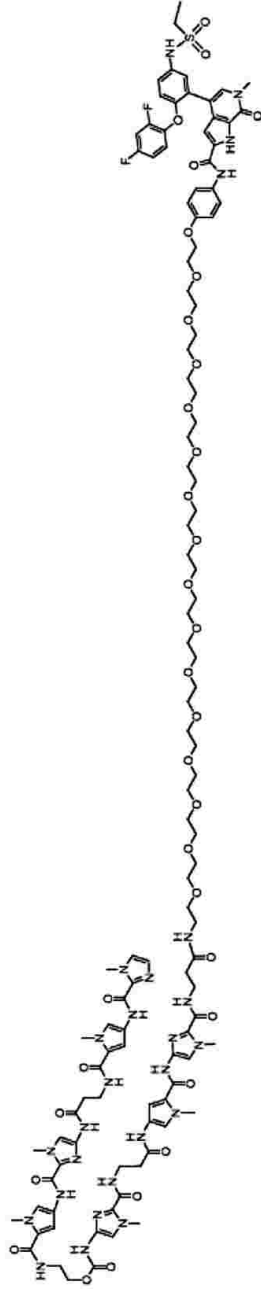
化合物番
号

構造

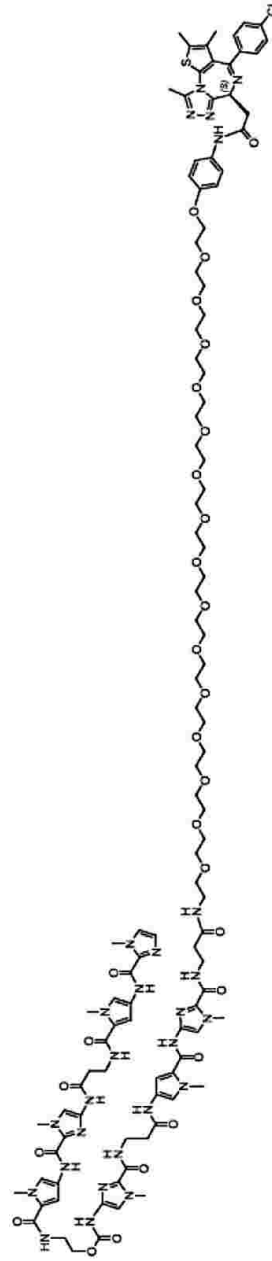
A-71



A-72



A-73



10

20

30

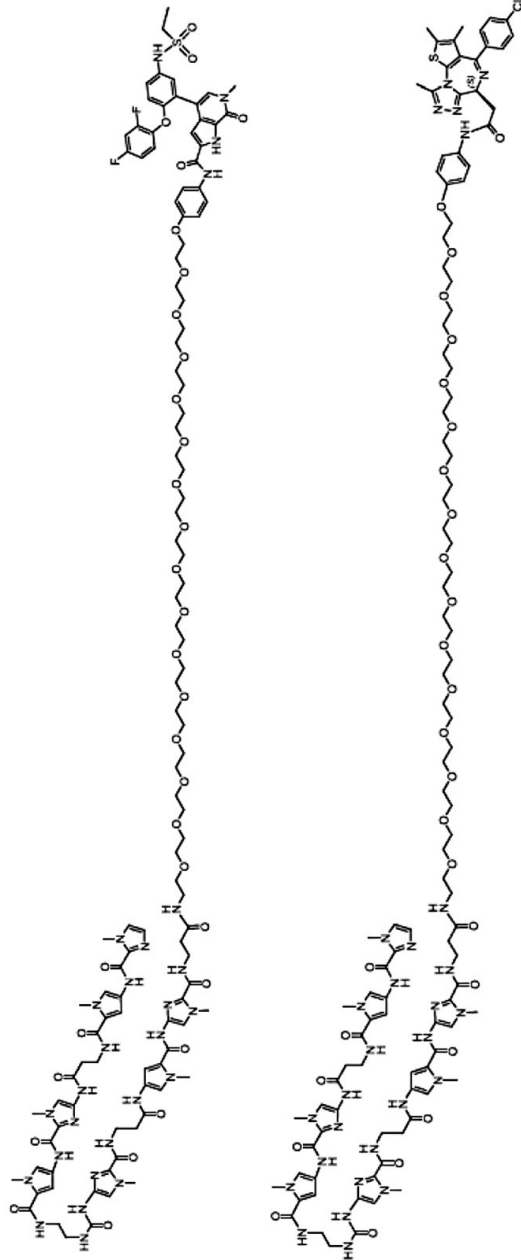
40

【 0 3 5 3 】

50

【表 6 - 2 5】

構造



化合物番号

A-74

A-75

【0354】

本明細書で使用される場合、2つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであると定義される場合、「相互に排他的」である。例えば、2つの基が結合してシクロアルキルを形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素である実施形態と相互に排他的である。同様に、1つの基が CH_2 である実施形態は、同じ基が NH である実施形態と相互に排他的である。

【0355】

使用方法

別の態様では、ヌクレオチド反復伸長障害を有する個体を治療する方法が本明細書にお

10

20

30

40

50

いて提供され、かかるヌクレオチド反復は、CAGを含み、本方法は、第1の末端、第2の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子を投与することを含み、

(a) 前記第1の末端は、CAGを含むヌクレオチド反復に結合することができるDNA結合部分を含み、

(b) 前記第2の末端は、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、及び

(c) オリゴマー骨格は、第1の末端及び第2の末端を連結する。

【0356】

別の態様では、細胞においてCAGなどの伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を減少させる方法が本明細書において提供され、本方法は、細胞を、第1の末端、第2の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子と接触させることを含み、

(a) 前記第1の末端は、CAGを含むヌクレオチド反復に結合することができるDNA結合部分を含み、

(b) 前記第2の末端は、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、及び

(c) オリゴマー骨格は、第1の末端及び第2の末端を連結する。

【0357】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド反復伸長障害は、CAG反復伸長障害である。

【0358】

いくつかの実施形態では、ヌクレオチド反復伸長障害は、ハンチントン病(HD)である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド反復伸長障害は、ハンチントン病様症候群である。いくつかの実施形態では、ヌクレオチド反復伸長障害は、若年性ハンチントン病である。

【0359】

いくつかの実施形態では、伸長したヌクレオチド反復は、少なくとも約36、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約90、少なくとも約100、少なくとも約110、少なくとも約120、又はそれ以上の反復を有する。

【0360】

いくつかの実施形態では、伸長したヌクレオチド反復は、CAGを含む。

【0361】

いくつかの実施形態では、本方法は、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、発現の減少は、未治療の個体と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又はそれ以上である。

【0362】

いくつかの実施形態では、遺伝子は、ハンチンチン(HTT)である。

【0363】

別の態様では、必要とする患者においてハンチントン病(HD)を治療する方法が本明細書において提供され、本方法は、第1の末端、第2の末端、及びオリゴマー骨格を有する転写モジュレータ分子を患者に投与することを含み、

(a) 前記第1の末端は、CAGを含むヌクレオチド反復に結合することができるDNA結合部分を含み、

(b) 前記第2の末端は、伸長したヌクレオチド反復を有する遺伝子の発現を調節する制御分子に結合することができるタンパク質結合部分を含み、及び

(c) オリゴマー骨格は、第1の末端及び第2の末端を連結し、及び

DNA結合部分は、 $-NH-Q-C(O)-$ を含み、式中、Qは、任意に置換されるC₆₋₁₀アリーレン、任意に置換される4~10員ヘテロシクレン、任意に置換される5~10員ヘテロアリーレン基、又は任意に置換されるアルキレン基である。

10

20

30

40

50

【0364】

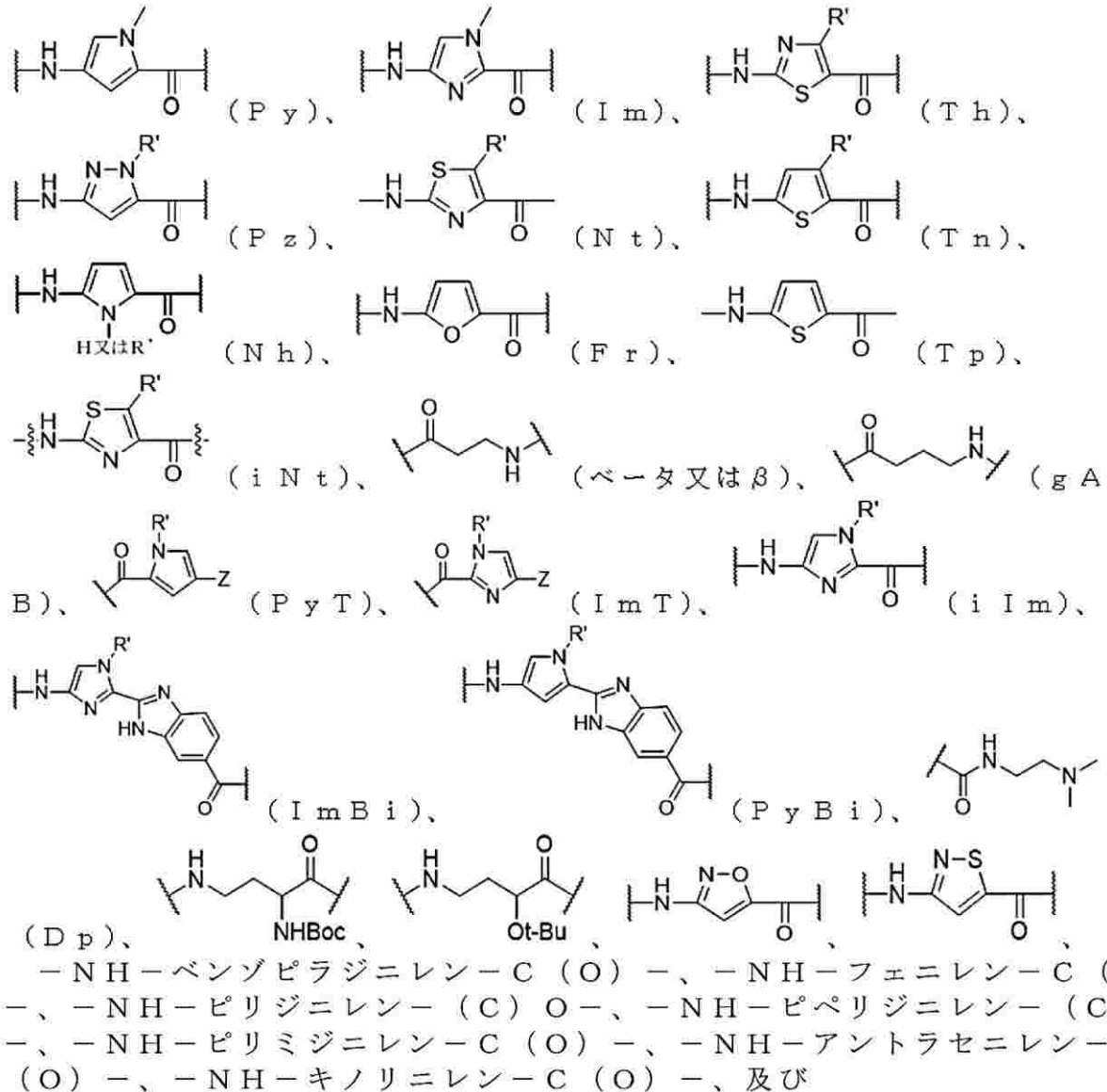
いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、ポリアミドを含む。

【0365】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、

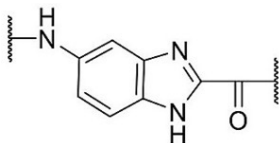
【0366】

【化82】



【0367】

【化83】



から選択されるサブユニットのうち1つ以上のポリアミドを含み、式中、各R'は、独立して、水素、任意に置換されるC₁-C₂₀アルキル、C₁-C₂₀ヘテロアルキル、C₁-C₂₀ハロアルキル、又はC₁-C₂₀アルキルアミノであり、Zは、H、NH₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、又はC₁-C₆アルキル-NH₂である。

【0368】

いくつかの実施形態では、DNA結合部分は、式(A-1)～(A-13)のいずれか1つの構造を含む。

【0369】

いくつかの実施形態では、本方法は、ハンチントン病の1つ以上の症状を軽減させる。

【0370】

いくつかの実施形態では、1つ以上の症状は、舞蹈病、認知機能低下、異常な性欲、異常な眼球運動、異常な嗅覚、攻撃性、激越、不安、無気力、運動緩慢、精神緩慢、動作の不器用さ、妄想、抑うつ、歩行困難、脱抑制、ジストニア、不安定な歩行、筋力低下、幻覚、敵意、運動低下、易刺激性、記憶障害、ミオクロヌス、強迫性行動、微細協調運動の低下、けいれん発作、構音障害、凝視、体重減少、異常なコレステロール代謝、異常な大脳白質、アルコール依存症、バビンスキー徴候、尾状核萎縮、大脳萎縮、息詰まり感、クロヌス、線条体の変性、日中の過度の眠気、視空間構成的認知障害、歩行不能、不眠症、無言症、口腔咽頭嚥下障害、固縮、自殺念慮、小脳萎縮、認知症、歩行失調、神経膠症、反射亢進、ニューロンの減少、又は人格変化から選択される。

10

【0371】

薬学的組成物及び投与

いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書に記載の転写モジュレータ分子（本明細書では「薬剤」とも呼ばれる）を含む組成物が本明細書において提供される。

【0372】

薬学的組成物は、薬学的に使用される製剤へのこの薬剤の加工を容易にする賦形剤及び補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容される担体を使用して製剤化され得る。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。薬学的組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. 及び Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999)に見られる。

20

30

【0373】

本開示の組成物及び方法は、それを必要とする個体を治療するために利用され得る。特定の実施形態では、個体は、ヒトなどの哺乳動物、又は非ヒト哺乳動物である。動物、例えばヒトに投与される場合、本組成物又は薬剤は、例えば薬剤と薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む薬学的組成物として投与されることが好ましい。薬学的に許容される担体は当技術分野で周知であり、例えば、水若しくは生理緩衝食塩水などの水溶液、又はグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、若しくは注射用有機エステルなどの他の溶媒若しくはビヒクルが含まれる。好ましい実施形態では、そのような薬学的組成物がヒトに投与される場合、特に、侵襲的投与経路、例えば、上皮バリアを通過させる輸送又は拡散を回避する注射又は埋め込みなどの経路で投与される場合、水溶液は、発熱物質を含まないか、又は実質的に発熱物質を含まない。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすため、又は1つ以上の細胞、組織、若しくは器官を選択的に標的とするために選択され得る。本薬学的組成物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、再構成用の凍結乾燥剤、粉末剤、液剤、シロップ剤、座剤、注射剤などの単位投与剤形であってよい。また、本組成物は、経皮送達システム、例えば皮膚パッチ中に存在してもよい。また、本組成物は、点眼薬などの局所投与に適した溶液中に存在してもよい。

40

【0374】

薬学的に許容される賦形剤は、例えば、薬剤などの化合物の安定化、溶解度の増加、又

50

は吸収の増加に作用する生理学的に許容される薬剤を含んでもよい。そのような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロース、若しくはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸、若しくはグルタチオンなどの酸化防止剤、キレート剤、低分子量タンパク質、又は他の安定剤若しくは賦形剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む薬学的に許容される賦形剤の選択は、例えば、本組成物の投与経路に依存する。本製剤又は薬学的組成物は、自己乳化型薬物送達システム又は自己微乳化型薬物送達システムであり得る。また、本薬学的組成物（製剤）は、例えば、本発明の化合物を中に組み込むことができるリポソーム又は他のポリマーマトリックスであってもよい。例えば、リン脂質又は他の脂質を含むリポソームは、非毒性で、生理学的に許容され、代謝可能な担体であり、製造及び投与が比較的簡単である。

10

【0375】

薬学的組成物（製剤）は、いくつかの投与経路のうちいずれかによって対象に投与することができ、例としては、経口投与で、例えば、水溶液若しくは非水溶液又は懸濁液としての水薬、錠剤、スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含むカプセル剤、巨丸剤、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト剤、口腔粘膜を介した吸収、例えば、舌下投与、例えば、腔坐剤、クリーム剤、又はフォーム剤として経肛門、経直腸、又は経腔投与、例えば、滅菌溶液又は懸濁液として、筋肉内、静脈内、皮下、又は髄腔内投与を含む非経口投与、経鼻投与、腹腔内投与、皮下投与、例えば、皮膚貼付パッチとして経皮投与、並びに、例えば、皮膚に塗布するクリーム剤、軟膏剤若しくはスプレー剤として、又は点眼剤として局所投与が挙げられる。また、本化合物は、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は、単純に滅菌水に溶解又は懸濁してもよい。

20

【0376】

薬学的組成物は、滅菌水溶液若しくは非水溶液、懸濁液、又はエマルション、例えば、マイクロエマルションであってもよい。本明細書に記載の賦形剤は例であり、決して限定するものではない。有効量又は治療有効量とは、所望の治療効果を生じさせるのに有効な、単一用量又は一連の用量の一部のいずれかとして対象に投与される1つ以上の薬剤の量を指す。

【0377】

対象は通常、治療される状態に適したアッセイ及び方法を使用して治療効果についてモニタリングされ得る。アッセイは当業者にはよく知られており、本明細書に記載される。対象に投与される薬剤又はその1つ以上の代謝産物の薬物動態は、対象の生体液、例えば、血液、血液分画物、例えば、血清、及び／又は尿、並びに／又は他の生体試料若しくは生体組織における薬剤又は代謝産物のレベルを決定することによってモニタリングされ得る。薬剤を検出するために当該技術分野で実施され本明細書に記載される任意の方法を、治療過程において薬剤又は代謝産物のレベルを測定するために使用することができる。

30

【0378】

疾患又は障害を治療するための本明細書に記載の薬剤の用量は、対象の状態、すなわち、疾患の段階、疾患によって引き起こされる症状の重症度、一般的な健康状態、並びに年齢、性別、及び体重、及び医療分野の当業者には明らかな他の要因に依存し得る。薬学的組成物は、医療分野の当業者によって決定されるように治療される疾患に適切な方法で投与され得る。疾患又は障害を治療するための薬剤の使用に関連する本明細書及び上記に記載の要因に加えて、薬剤の投与の適切な期間及び頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプ及び重症度、有効成分の具体的な形態、並びに投与方法によっても決定又は調整され得る。薬剤の至適用量は、一般に、実験モデル及び／又は臨床試験を使用して決定され得る。至適用量は、対象の体格、体重、又は血液量に依存し得る。通常は、効果的な治療を提供するのに十分な最小用量を使用することが好ましい。本明細書に記載される薬剤の前臨床研究及び臨床研究の設計及び実施は、予防的利益のために投与される場合を含め、十分に当業者の技術の範囲内である。疾患又は障害を治療するために2つ以上の薬剤が投与される場合、各薬剤の至適用量は異なる可能性があり、例えば、単剤療法としていずれかの薬剤が単独で投与される場合よりも少なくなる可能性がある。ある特定の実施形態では、

40

50

2つの薬剤を組み合わせる相乗的又は相加的に作用させることができ、いずれかの薬剤を単独で投与する場合よりも少ない量で使用する事ができる。1日あたりに投与され得る薬剤の量は、例えば、約0.01mg/kg～100mg/kg体重であってよく、例えば、約0.1～1mg/kg体重、約1～10mg/kg体重、約10～50mg/kg体重、約50～100mg/kg体重であってよい。他の実施形態では、1日あたりに投与され得る薬剤の量は、約0.01mg/kg～1000mg/kg体重、約100～500mg/kg体重、又は約500～1000mg/kg体重であってよい。1日あたり又は治療コースあたりの至適用量は、治療される疾患又は障害によって異なる場合があり、投与経路及び治療レジメンによっても異なる場合がある。

【0379】

薬剤を含む薬学的組成物は、当技術分野で日常的に実施されている技術を使用して、送達方法に適した方法で製剤化することができる。本組成物は、固形、例えば、錠剤、カプセル、半固形、例えば、ゲル、液体、又は気体、例えば、エアロゾルの形態であってよい。他の実施形態では、本薬学的組成物は、ボラス注入として投与される。

【0380】

薬学的に許容される賦形剤は、薬学的分野で周知であり、例えば、Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, 及び Safety, 5th Ed., 2006、及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されている。例示的な薬学的に許容される賦形剤としては、生理的pHの滅菌生理食塩水及びリン酸緩衝生理食塩水が含まれる。防腐剤、安定剤、色素、緩衝剤などが本薬学的組成物において提供され得る。加えて、酸化防止剤及び懸濁剤も使用され得る。一般に、賦形剤の種類は、投与方法及び有効成分（複数可）の化学組成に基づいて選択される。あるいは、本明細書に記載の組成物は、凍結乾燥物として製剤化され得る。本明細書に記載の組成物は、凍結乾燥され得るか、又は別の方法として投与時に組成物の薬剤（複数可）を可溶化及び／又は希釈するための1つ以上の適切な賦形剤溶液を使用する凍結乾燥製品として製剤化され得る。他の実施形態では、薬剤は、当技術分野で既知であり実施されている技術を使用してリボソーム内に封入され得る。ある特定の実施形態では、薬剤は、完全ではないが高度に閉塞した動脈を治療するために使用されるステントに適用する場合、リボソーム内に製剤化されない。薬学的組成物は、本明細書及び当該技術分野に記載される任意の適切な投与方法のために製剤化され得る。

【0381】

薬学的組成物は、例えば、経口投与又は注射、注入、皮下送達、筋肉内送達、腹腔内送達、又は他の方法のために、液体の形態であってよい。液体の薬学的組成物は、例えば、水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、溶媒若しくは懸濁媒として機能し得る不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の溶媒などの滅菌希釈剤、抗菌剤、酸化防止剤、キレート剤、緩衝剤、及び塩化ナトリウム又はデキストロースなど張度を調整するための薬剤のうち1つ以上を含む。非経口組成物は、ガラス製又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回投与バイアルに封入することができる。生理食塩水の使用が好ましく、注射用の薬学的組成物は、無菌であることが好ましい。別の実施形態では、眼科的状态又は疾患の治療のために、液体の薬学的組成物が点眼剤の形態で目に適用され得る。液体の薬学的組成物は、経口送達され得る。

【0382】

経口製剤の場合、本明細書に記載の薬剤のうち少なくとも1つを単独で、又は適切な添加剤と組み合わせる使用して、錠剤、散剤、顆粒剤、又はカプセル剤を製造することができる。所望する場合、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤、着色剤、及び香料添加剤と併用することができる。薬剤は、胃内環境の低pHから化合物を保護する緩衝剤とともに、及び

／又は腸溶コーティングを施して製剤化され得る。薬学的組成物に含まれる薬剤は、香味剤とともに、例えば、液体、固形、又は半固形の製剤として、及び／又は腸溶コーティングを施して、経口送達用に製剤化され得る。

【0383】

本明細書に記載の薬剤のいずれか1つを含む薬学的組成物は、時限放出又は制御放出とも呼ばれる持続放出又は徐放用に製剤化され得る。一般に、そのような組成物は、周知の技術を使用して調製され、例えば、経口、直腸、皮内、又は皮下埋め込みによって投与され得るか、あるいは所望の標的部位への埋め込みによって投与され得る。持続放出製剤は、担体マトリックス中に分散させた及び／又は速度制御膜で囲まれたリザーバ内に含有させた化合物を含有し得る。そのような製剤内で使用するための賦形剤は、生体適合性があり、かつ生分解性でもあり得る。製剤は、比較的一定レベルの有効成分の放出を提供することが好ましい。持続放出製剤に含有される薬剤の量は、埋め込み部位、放出速度及び予想される放出期間、並びに治療又は予防される状態、疾患若しくは障害の性質に依存する。

10

【0384】

特定の実施形態では、薬剤を含む薬学的組成物は、経皮投与、皮内投与、又は局所投与用に製剤化される。組成物は、シリンジ、包帯、経皮パッチ、挿入物、又はシリンジ状のアプリケータを使用して、粉末／タルク、又は他の固体、液体、スプレー、エアロゾル、軟膏、フォーム、クリーム、ゲル、ペーストとして投与され得る。この組成物は、放出制御製剤又は持続放出製剤の形態で、局所投与されるか、又は治療する領域に隣接するか又はその領域内の皮膚に直接、例えば、皮内又は皮下に注射されることが好ましい。活性組成物は、イオントフォoresisによって送達することもできる。真菌及び他の微生物の増殖を防ぐために、防腐剤が使用され得る。好適な防腐剤には、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、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、塩化セチピリジニウム (cetylpyridinium chloride)、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、チメロサル、及びこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0385】

薬剤を含む薬学的組成物は、局所投与用のエマルションとして製剤化され得る。エマルションは、1つの液体が第2の液体全体に分散したものを含む。エマルションは、水中油型エマルション又は油中水型エマルションであってよい。油相及び水相の一方又は両方は、1つ以上の界面活性剤、乳化剤、乳化安定剤、緩衝剤、及び他の賦形剤を含み得る。油相は、他の油性の薬学的に認められた賦形剤を含み得る。好適な界面活性剤には、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、及び両性界面活性剤が含まれるが、これらに限定されない。また、局所投与用の組成物は、少なくとも1つの好適な懸濁剤、酸化防止剤、キレート剤、皮膚軟化剤、又は保湿剤も含み得る。

30

【0386】

軟膏及びクリームは、例えば、水性又は油性基剤に好適な増粘剤及び／又はゲル化剤を添加して製剤化され得る。ローションは、水性又は油性基剤で製剤化することができ、一般に、1つ以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤も含み得る。液体スプレーは、例えば、特殊な形状のクロージャーを介して加圧容器から送達され得る。また、水中油型マルションも、組成物、パッチ、包帯、及び物品に使用することができ。これらの系は、半固体エマルション、マイクロエマルション、又はフォームエマルション系である。

40

【0387】

定義

本明細書で使用される場合、以下の用語は示された意味を有する。

【0388】

特定のラジカル命名規則が、文脈に応じて、モノラジカル又はジラジカルのいずれかを

50

含むことができることを理解されたい。例えば、置換基が分子の残りの部分との2つの結合点を必要とする場合、置換基はジラジカルであることが理解される。例えば、2つの結合点を必要とするアルキルとして識別される置換基には、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ などのジラジカルが含まれる。他のラジカル命名規則は、ラジカルが「アルキレン」、「アルケニレン」、「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」などのジラジカルであることを明確に示している。

【0389】

値の範囲が開示され、「 $n_1 \cdots \sim n_2$ 」又は「 $n_1 \cdots \sim n_2$ の間」という表記が使用される場合、 n_1 及び n_2 は数字であり、特に指定されない限り、この表記は、数字自体及びそれらの間の範囲を含むことが意図される。この範囲は、整数又は間の連続的なものであり得、最終値を含み得る。例として、炭素は整数単位であるため、「2～6個の炭素」の範囲は、2個、3個、4個、5個、及び6個の炭素を含むことが意図されている。比較して、例として、「1～3 μM (マイクロモル)」の範囲は、1 μM 、3 μM 、及びその間の全てから任意の有効数字まで（例えば、1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM など）を含むことを意図する。

【0390】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、それが修正する数値を修飾することを意図し、そのような値を誤差の範囲内で変数として表す。チャート又はデータの表に与えられる平均値への標準偏差などの特定の誤差が列挙されていない場合、「約」という用語は、列挙された値を包含する範囲、及び有意な数値を考慮してその数値に切り上げ又は切り下げることによっても含まれる範囲を意味すると理解されるべきである。

【0391】

「ポリアミド」という用語は、アミド（すなわち、 CONH ）結合によって化学的に結合された結合可能単位のポリマーを指し、任意に、ポリアミドは、それと結合した化学プロープを含む。ポリアミドは、当該技術分野で既知の方法を使用して、カルボン酸（ COOH ）とアミン（ $\text{RR}'\text{NH}$ ）との段階的縮合により合成され得る。代替的には、ポリアミドは、インビトロでの酵素反応を使用するか、又は微生物による発酵を使用することによって形成することもできる。

【0392】

「結合可能な単位」という用語は、メチルイミダゾール、メチルピロール、及び任意に窒素置換基を含む直鎖及び分枝鎖の脂肪族官能基（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）、並びにそれらの化学誘導体を指す。結合可能な単位の脂肪族官能基は、例えば、当技術分野で周知の方法によるポリアミドの合成中のB-アラニン又はジメチルアミノプロピルアミンの縮合によって提供することができる。

【0393】

「リンカー」又は「オリゴマー骨格」という用語は、少なくとも10個の連続する原子の鎖を指す。特定の実施形態では、リンカーは、20個以下の非水素原子を含む。リンカー及びオリゴマー骨格という用語は、同義に使用され得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、40個以下の非水素原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、60個以下の非水素原子を含む。特定の実施形態では、リンカーは、C、H、N、O、及びSから選択される原子を含む。いくつかの実施形態では、全ての非水素原子は、リンカー内の2つの隣接する原子、又はリンカー内の1つの隣接する原子、及びリンカーの末端のいずれかと化学的に結合する。いくつかの実施形態では、リンカーは、それが結合している2つの他の基のうちの少なくとも1つとアミド結合を形成する。特定の実施形態では、リンカーは、それが結合している2つの他の基のうちの少なくとも1つとエステル又はエーテル結合を形成する。いくつかの実施形態では、リンカーは、それが結合している2つの他の基のうちの少なくとも1つとチオエステル又はチオエーテル結合を形成する。いくつかの実施形態では、リンカーは、それが結合している2つの他の基のうちの少なくとも1つと直接炭素-炭素結合を形成する。いくつかの実施形態では、リンカーは、それが結合している2つの他の基のうちの少なくとも1つとアミン又はアミド結合を形成する。いく

つかの実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2OCH_2)-$ 単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $-(CH(CH_3)OCH_2)-$ 単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $-(CH_2NR_NCH_2)-$ 単位を含み、ここで、 $R_N = C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、リンカーは、アリーレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクロアルキレン部分を含む。

【0394】

「スペーサー」という用語は、少なくとも5個の連続する原子の鎖を指す。いくつかの実施形態では、スペーサーは、10個以下の非水素原子を含む。いくつかの実施形態では、スペーサーは、C、H、N、O、及びSから選択される原子を含む。いくつかの実施形態では、スペーサーは、それが結合している2つの他の基とアミド結合を形成する。特定の

10

【0395】

「カーブ構成要素」という用語は、約4～10個の連続する原子の鎖を指す。いくつかの実施形態では、カーブ構成要素は、C、H、N、O、及びSから選択される原子を含む。いくつかの実施形態では、カーブ構成要素は、それが結合している2つの他の基とアミド結合を形成する。いくつかの実施形態では、カーブ構成要素は、生理的pHにおいて少なくとも1つの正電荷を含む。

20

【0396】

「核酸」及び「ヌクレオチド」という用語は、当該技術分野で周知のリボヌクレオチド及びデオキシリボヌクレオチド、並びにそれらの類似体を指す。

【0397】

「オリゴヌクレオチド配列」という用語は、定義された配列及び長さ（例えば、2、3、4、5、6、又はそれ以上のヌクレオチド）を有する複数の核酸を指す。「オリゴヌクレオチド反復配列」という用語は、オリゴヌクレオチド配列の連続する拡張を指す。

【0398】

「転写」という用語は、当該技術分野で周知であり、DNA指向性RNAポリメラーゼによるRNA（すなわち、リボ核酸）の合成を指す。「転写を調節する」という用語は、当該技術分野で周知の方法、例えば、転写産物であるmRNAのアッセイによって測定され得る転写レベルの変化を指す。特定の

30

【0399】

本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、単独又は組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、又はカルボニルに結合している原子が炭素である他の任意の部分と結合しているカルボニルを指す。「アセチル」基は、 $-C(O)CH_3$ 基を指す。「アルキルカルボニル」又は「アルカノイル」基は、カルボニル基を介して親分子部分と結合したアルキル基を指す。かかる基の例としては、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが含まれる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル、及びアロイルが含まれる。

40

【0400】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、単独又は組み合わせて、1つ以上の二重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。特定の

50

【0401】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、アルキルエーテルラジカルを指し、アルキルという用語は以下に定義されたとおりである。好適なアルキルエーテルラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが含まれる。

【0402】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルを指す。特定の実施形態では、当該アルキルは、1～10個の炭素原子を含むであろう。更なる実施形態では、当該アルキルは、1～8個の炭素原子を含むであろう。アルキル基は、本明細書で定義されるように任意に置換され得る。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノイルなどが含まれる。本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、単独又は組み合わせて、メチレン($-CH_2-$)などの、2つ以上の位置で結合した直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素に由来する飽和脂肪族基を指す。特に明記しない限り、「アルキル」という用語は、「アルキレン」基を含み得る。

10

【0403】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノ」という用語は、単独又は組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分と結合したアルキル基を指す。好適なアルキルアミノ基は、モノ又はジアルキル化されて、例えば、*N*-メチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N*, *N*-ジメチルアミノ、*N*, *N*-エチルメチルアミノなどの基を形成することができる。

20

【0404】

本明細書で使用される場合、「アルキリデン」という用語は、単独又は組み合わせて、炭素-炭素二重結合の1個の炭素原子がアルケニル基が結合する部分に属するアルケニル基を指す。

【0405】

本明細書で使用される場合、「アルキルチオ」という用語は、単独又は組み合わせて、アルキルチオエーテル($R-S-$)ラジカルを指し、アルキルという用語は上で定義したとおりであり、硫黄は単一又は二重に酸化され得る。好適なアルキルチオエーテルラジカルの例としては、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが含まれる。

30

【0406】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、単独又は組み合わせて、1つ以上の三重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、当該アルキニルは、2～6個の炭素原子を含む。更なる実施形態では、当該アルキニルは、2～4個の炭素原子を含む。「アルキニレン」という用語は、エチニレン($-C:::C-$ 、 $-C\equiv C-$)などの2つの位置で結合した炭素-炭素三重結合を指す。アルキニルラジカルの例としては、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-2-イルなどが含まれる。特に明記しない限り、「アルキニル」という用語は、「アルキニレン」基を含み得る。

40

【0407】

本明細書で使用される場合、「アミド」及び「カルバモイル」という用語は、単独又は組み合わせて、カルボニル基を介して親分子部分と結合した以下に記載のアミノ基、又はその逆を指す。本明細書で使用される場合、「*C*-アミド」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-C(O)N(RR')$ 基を指し、*R*及び*R'*は本明細書で定義されたとおりであるか、又は指定された具体的に列挙された「*R*」基によって定義されたとおりである。

50

本明細書で使用される場合、「N-アミド」という用語は、単独又は組み合わせて、 $R-C(O)N(R')$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されたとおりであるか、又は指定された具体的に列挙された「R」基によって定義されたとおりである。本明細書で使用される場合、「アシルアミノ」という用語は、単独又は組み合わせて、アミノ基を介して親部分と結合したアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例は、アセチルアミノ($CH_3C(O)NH-$)である。

【0408】

本明細書で使用される場合、「アミド」という用語は、単独で組み合わせて、 $-C(O)NRR'$ を指し、式中、R及びR'は、独立して、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから選択され、それらのいずれも、それ自体が、任意に置換され得る。追加的に、R及びR'は合わせてヘテロシクロアルキルを形成し得、これらのいずれも任意に置換され得る。アミドは、カルボン酸をアミンで直接縮合させることによって、又は酸塩化物を使用することによって形成され得る。加えて、カップリング試薬は、DCC及びEDCIなどのカルボジイミド系化合物を含む、当該技術分野で既知である。

10

【0409】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、式中、R及びR'は、独立して、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから選択され、それらのいずれも、それ自体が、任意に置換され得る。追加的に、R及びR'は合わせてヘテロシクロアルキルを形成し得、これらのいずれも任意に置換され得る。

20

【0410】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、単独又は組み合わせて、1、2、又は3個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、多環式環系が互いに縮合している。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントリルなどの芳香族基を包含する。「アリーレン」という用語は、フェニレン、ナフチレン、アントラセニレン、及びフェナントリレンなどの芳香族基を包含する。

【0411】

本明細書で使用される場合、「アリールアルケニル」又は「アラルケニル」という用語は、単独又は組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分と結合したアリール基を指す。

30

【0412】

本明細書で使用される場合、「アリールアルコキシ」又は「アラルコキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分と結合したアリール基を指す。

【0413】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキル」又は「アラルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分と結合したアリール基を指す。

【0414】

本明細書で使用される場合、「アリールアルキニル」又は「アラルキニル」という用語は、単独又は組み合わせて、アルキニル基を介して親分子部分と結合したアリール基を指す。

40

【0415】

本明細書で使用される場合、「アリールアルカノイル」又は「アラルカノイル」又は「アロイル」という用語は、単独又は組み合わせて、アリール置換アルカンカルボン酸、例えば、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル(ヒドロシンナモイル)、4-フェニルブチリル、(2-ナフチル)アセチル、4-クロロヒドロシンナモイルなどに由来するアシルラジカルを指す。

【0416】

本明細書で使用される場合、アリールオキシという用語は、単独又は組み合わせて、オ

50

キシを介して親分子部分と結合したアリール基を指す。

【0417】

本明細書で使用される場合、「ベンゾ」及び「ベンズ」という用語は、単独又は組み合わせて、ベンゼンに由来する二価ラジカル $C_6H_4=$ を指す。例としては、ベンゾチオフェン及びベンズイミダゾールが含まれる。

【0418】

本明細書で使用される場合、「カルバメート」という用語は、単独又は組み合わせて、窒素又は酸末端のいずれかから親分子部分と結合され得、本明細書で定義されるように任意に置換され得る、カルバミン酸 ($-NHCOO-$) のエステルを指す。

【0419】

本明細書で使用される場合、「O-カルバミル」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-OC(O)NRR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されるとおりである。

【0420】

本明細書で使用される場合、「N-カルバミル」という用語は、単独又は組み合わせて、 $ROC(O)NR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されるとおりである。

【0421】

本明細書で使用される場合、「カルボニル」という用語は、単独の場合にはホルミル [$-C(O)H$] を含み、組み合わせた場合には $-C(O)-$ 基である。

【0422】

本明細書で使用される場合、「カルボキシル」又は「カルボキシ」という用語は、 $-C(O)OH$ 、又はカルボン酸塩中のような対応する「カルボン酸」アニオンを指す。「O-カルボキシ」基は、 $RC(O)O-$ 基を指し、式中、Rは本明細書で定義されるとおりである。「C-カルボキシ」基は、 $-C(O)OR$ 基を指し、式中、Rは本明細書で定義されるとおりである。

【0423】

本明細書で使用される場合、「シアノ」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-CN$ を指す。

【0424】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」、又は代替的に、「炭素環」は、単独又は組み合わせて、飽和又は部分的に飽和した単環式、二環式、又は三環式アルキル基を指し、各環状部分は、3～12個の炭素原子環員を含み、任意選択で、本明細書で定義されるように任意に置換されるベンゾ縮合環系であり得る。特定の実施形態では、当該シクロアルキルは、5～7個の炭素原子を含むであろう。かかるシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチルなどが含まれる。本明細書で使用される場合、「二環式」及び「三環式」は、縮合環系、例えば、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロナフタレン、並びに多環式（多中心）飽和型又は部分的不飽和型の両方を含むことが意図される。後者のタイプの異性体は、一般に、ビシクロ[1, 1, 1]ペンタン、カンファー、アダマンタン、及びビシクロ[3, 2, 1]オクタンによって例示される。

【0425】

本明細書で使用される場合、「エステル」という用語は、単独又は組み合わせて、炭素原子で連結された2つの部分を架橋するカルボキシ基を指す。

【0426】

本明細書で使用される場合、「エーテル」という用語は、単独又は組み合わせて、炭素原子で連結された2つの部分を架橋するオキシ基を指す。

【0427】

本明細書で使用される場合、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、単独又は組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0428】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分と結合したハロアルキル基を指す。

【0429】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、上で定義した意味を有するアルキルラジカルを指し、1つ以上の水素はハロゲンで置き換えられる。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、及びポリハロアルキルラジカルが包含される。モノハロアルキルラジカルは、例えば、ラジカル内にヨード、ブromo、クロロ、又はフルオロ原子を有し得る。ジハロ及びポリハロアルキルラジカルは、2個以上の同じハロ原子、又は異なるハロラジカルとの組み合わせを有し得る。ハロアルキルラジカルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、及びジクロロプロピルが含まれる。「ハロアルキレン」は、2つ以上の位置で結合したハロアルキル基を指す。例えば、フルオロメチレン($-\text{CFH}-$)、ジフルオロメチレン($-\text{CF}_2-$)、クロロメチレン($-\text{CHCl}-$)などが含まれる。

10

【0430】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、指定された数の炭素原子、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子からなる、完全に飽和した、又は1～3度の不飽和を含む、安定した直鎖若しくは分枝鎖、又はそれらの組み合わせを指し、N原子及びS原子は、任意選択で酸化され得、Nヘテロ原子は、任意選択で四級化され得る。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置され得る。最大2個のヘテロ原子は、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ のように連続していてもよい。

20

【0431】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、単独又は組み合わせて、3～15員不飽和ヘテロモノ環、又は縮合環のうちの少なくとも1つが芳香族であり、N、O、及びSから選択される少なくとも1つの原子を含む縮合単環式、二環式、又は三環式環系を指す。特定の実施形態では、当該ヘテロアリールは、環員として1～4個のヘテロ原子を含むであろう。更なる実施形態では、当該ヘテロアリールは、環員として1～2個のヘテロ原子を含むであろう。特定の実施形態では、当該ヘテロアリールは、5～7個の原子を含むであろう。この用語はまた、縮合多環式基を包含し、複素環はアリール環と縮合され、ヘテロアリール環は他のヘテロアリール環と縮合され、ヘテロアリール環はヘテロシクロアルキル環と縮合されるか、又はヘテロアリール環はシクロアルキル環と縮合される。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、ピラニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニルなどが含まれる。例示的な三環式複素環基としては、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが含まれる。

30

40

【0432】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」、及び互換的に「複素環」という用語は、単独又は組み合わせて、それぞれ、環員として少なくとも1つのヘテロ原子を含む、飽和、部分不飽和、若しくは完全不飽和（ただし非芳香族）の単環式、二環式、又

50

は三環式複素環基を指し、各当該ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択され得る。特定の実施形態では、当該ヘテロシクロアルキルは、環員として1～4個のヘテロ原子を含むであろう。更なる実施形態では、当該ヘテロシクロアルキルは、環員として1～2個のヘテロ原子を含むであろう。特定の実施形態では、当該ヘテロシクロアルキルは、各環に3～8個の環員を含むであろう。更なる実施形態では、当該ヘテロシクロアルキルは、各環に3～7個の環員を含むであろう。なお更なる実施形態では、当該ヘテロシクロアルキルは、各環に5～6個の環員を含むであろう。「ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」は、スルホン、スルホキシド、第三級窒素環員のN-オキシド、並びに炭素環縮合及びベンゾ縮合環系を含むことが意図される。追加的に、両方の用語には、複素環が本明細書で定義されるアリール基、又は別の複素環基に縮合している系も含まれる。複素環基の例としては、テトラヒドロイソキノリン、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが含まれる。複素環基は、特に禁止されない限り、任意に置換され得る。

10

【0433】

本明細書で使用される場合、「ヒドラジニル」という用語は、単独又は組み合わせて、単結合で結合した2つのアミノ基、すなわち、-N-N-を指す。

20

【0434】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、-OHを指す。

【0435】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分と結合されるヒドロキシ基を指す。

【0436】

本明細書で使用される場合、「イミノ」という用語は、単独又は組み合わせて、=N-を指す。

30

【0437】

本明細書で使用される場合、「イミノヒドロキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、=N(OH)及び=N-O-を指す。

【0438】

「主鎖内」という語句は、本明細書に開示される式のいずれか1つの化合物又は分子との基の結合点から始まる炭素原子の最も長い連続する又は隣接する鎖を指す。

【0439】

「イソシアナト」という用語は、-NCO基を指す。

【0440】

「イソチオシアナト」という用語は、-NCS基を指す。

40

【0441】

本明細書で使用される場合、「メルカプチル」という用語は、単独又は組み合わせて、RS-基を指し、式中、Rは、本明細書で定義されるとおりである。

【0442】

本明細書で使用される場合、「ニトロ」という用語は、単独又は組み合わせて、-NO₂を指す。

【0443】

本明細書で使用される場合、「オキシ」又は「オキサ」という用語は、単独又は組み合わせて、-O-を指す。

【0444】

50

本明細書で使用される場合、「オキシ」という用語は、単独又は組み合わせて、=Oを指す。

【0445】

「ペルハロアルコキシ」という用語は、全ての水素原子がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を指す。

【0446】

本明細書で使用される場合、「パーハロアルキル」という用語は、単独又は組み合わせて、全ての水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。

【0447】

本明細書で使用される場合、「スルホネート」、「スルホン酸」、及び「スルホン (sulfonyl)」という用語は、単独又は組み合わせて、スルホン酸が塩形成に使用されるとき、 $-SO_3H$ 基及びそのアニオンを指す。

10

【0448】

本明細書で使用される場合、「スルファニル」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-S-$ を指す。

【0449】

本明細書で使用される場合、「スルフィニル」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-S(O)-$ を指す。

【0450】

本明細書で使用される場合、「スルホニル」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-S(O)_2-$ を指す。

20

【0451】

「N-スルホンアミド」という用語は、 $RS(=O)_2NR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されたとおりである。

【0452】

「S-スルホンアミド」という用語は、 $-S(=O)_2NRR'$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されたとおりである。

【0453】

本明細書で使用される場合、「チア」及び「チオ」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-S-$ 基、又は酸素が硫黄で置換されたエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、すなわちスルフィニル及びスルホニルは、チア及びチオの定義に含まれる。

30

【0454】

本明細書で使用される場合、「チオール」という用語は、単独又は組み合わせて、 $-SH$ 基を指す。

【0455】

本明細書で使用される場合、「チオカルボニル」という用語は、単独の場合にはチオホルミル $-C(S)H$ を含み、組み合わせた場合には $-C(S)-$ 基である。

【0456】

「N-チオカルバミル」という用語は、 $ROC(S)NR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されたとおりである。

40

【0457】

「O-チオカルバミル」という用語は、 $-OC(S)NRR'$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されたとおりである。

【0458】

「チオシアナト」という用語は、 $-CNS$ 基を指す。

【0459】

「トリハロメタンスルホンアミド」という用語は、 $X_3CS(O)_2NR-$ 基を指し、Xはハロゲンであり、Rは本明細書で定義されたとおりである。

【0460】

「トリハロメタンスルホニル」という用語は、 $X_3CS(O)_2-$ 基を指し、Xはハロ

50

ゲンである。

【0461】

「トリハロメトキシ」という用語は、 X_3CO 基を指し、 X はハロゲンである。

【0462】

本明細書で使用される場合、「三置換シリル」という用語は、単独又は組み合わせて、置換アミノの定義下で本明細書に列挙される基により、その3つの自由原子価で置換されたシリコン基を指す。例としては、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリルなどが含まれる。

【0463】

本明細書における任意の定義は、複合構造基を説明するための任意の他の定義と組み合わせて使用され得る。慣例により、そのような定義の後に続く要素は、親部分に結合するものである。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子と結合したアルキル基を表し、アルコシアルキルという用語は、アルキル基を介して親分子と結合したアルコキシ基を表す。

【0464】

基が「存在しない」と定義されている場合、当該基が存在しないことを意味する。

【0465】

「任意に置換される」という用語は、先行する基が置換されていても置換されていなくてもよいことを意味する。置換される場合、「任意に置換される」基の置換基には、以下の基又は特定の指定された一連の基から独立して選択される1つ以上の置換基が単独又は組み合わせて含まれ得るが、これらに限定されない：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、パーハロアルキル、ペルハロアルコキシ、シクロアルキル、フェニル、アリール、アリールオキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、オキソ、アシルオキシ、カルボニル、カルボキシル、アルキルカルボニル、カルボキシエステル、カルボキサミド、シアノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アミド、ニトロ、チオール、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、パーハロアルキルチオ、アリールチオ、スルホネート、スルホン酸、三置換シリル、 N_3 、 SH 、 SCH_3 、 $C(O)CH_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、ピリジニル、チオフエン、フラニル、カルバメート、及び尿素。構造的に実現可能な場合、2つの置換基を一緒に連結して、0～3個のヘテロ原子からなる縮合5員、6員、若しくは7員の炭素環式又は複素環式環を形成してもよく、例えば、メチレンジオキシ又はエチレンジオキシを形成してもよい。任意に置換される基は、非置換（例えば、 $-CH_2CH_3$ ）、完全置換（例えば、 $-CF_2CF_3$ ）、一置換（例えば、 $-CH_2CH_2F$ ）、又は完全置換と一置換との間のレベルで置換（例えば、 $-CH_2CF_3$ ）であり得る。置換基が置換に関して限定されることなく列挙される場合、置換形態及び非置換形態の両方が包含される。置換基が「置換」として修飾される場合、置換形態は具体的に意図される。追加的に、特定の部分に対する異なる一連の任意の置換基が必要に応じて定義され得る。このような場合、任意の置換は、多くの場合、「任意に～で置換される」というフレーズに定義されるとおりである。

【0466】

本明細書で使用される場合、置換基は、1つ以上の水素原子が別の原子又は基と交換されている非置換親基に由来する。別途示されない限り、基が「置換される」とみなされる場合、基は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ヘテロアルキル、 C_3-C_7 カルボシクリル（ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換される）、 C_3-C_7 カルボシクリル- C_1-C_6 アルキル（ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換される）、3～10員ヘテロシクリル（ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル、及び C_1-C_6 ハロアルコキシで任意に置換される）、3～10員ヘテロシクリル- C_1-C_6 アルキル（ハロ、 C_1-

C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルコキシで任意に置換される)、アリール (ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルコキシで任意に置換される)、アリール (C₁ - C₆) アルキル (ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルコキシで任意に置換される)、5 ~ 10 員ヘテロアリール (ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルコキシで任意に置換される)、5 ~ 10 員ヘテロアリール (C₁ - C₆) アルキル (ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ ハロアルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルコキシで任意に置換される)、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル (すなわち、エーテル)、アリールオキシ、スルフヒドリル (メルカプト)、ハロ (C₁ - C₆) アルキル (例えば、-CF₃)、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (例えば、-OCF₃)、C₁ - C₆ アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミノ (C₁ - C₆) アルキル、ニトロ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、アシル、シアナト、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、スルフィニル、スルホニル、及びオキソ (=O) から選択される 1 つ以上の置換基で置換されることを意味する。基が「任意に置換される」と記載される場合は常に、その基は上記の置換基で置換され得る。

10

【0467】

R という用語又は R' という用語は、特に定義しない限り、単独で、番号指定なしで出現し、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、それらのいずれも任意に置換され得る。かかる R 及び R' 基は、本明細書で定義されるように任意に置換され得る。R 基が数の指定を有するか否かにかかわらず、全ての R 基は、R、R'、及び Rⁿ を含み、式中、n = (1、2、3、... n) であり、全ての置換基、及び全ての用語は、基からの選択の観点から、他の全てのものから独立していると理解されるべきである。任意の変数、置換基、又は用語 (例えば、アリール、複素環、R など) が、式又は一般構造内で複数回出現する場合、各出現時のその定義は、他の全て出現時の定義とは独立である。当業者は、特定の基が親分子と結合してもよく、又は書かれているようにいずれかの端から要素の鎖内の位置を占めてもよいことを更に認識するであろう。例えば、-C(O)N(R)-などの非対称な基は、炭素又は窒素のいずれかで親部分と結合され得る。

20

30

【0468】

非対称中心は、本明細書に開示される化合物又は分子に存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、記号「R」又は「S」によって指定される。本開示が、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態、並びに d-異性体及び l-異性体、並びにそれらの混合物を含む全ての立体化学異性体形態を包含することを理解されたい。化合物又は分子の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発材料から、又はエナンチオマー生成物の混合物の調製、続いてジアステレオマーの混合物への変換、続いて分離若しくは再結晶化、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離、又は当該技術分野で既知の任意の他の適切な方法により、合成的に調製され得る。特定の立体化学の出発化合物又は分子は、市販されているか、又は当該技術分野で既知の技術によって作製及び分解され得る。追加的に、本明細書に開示される化合物又は分子は、幾何異性体として存在し得る。本開示には、全てのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲゲン (E)、及びズサンメン (Z) 異性体、並びにそれらの適切な混合物が含まれる。追加的に、化合物又は分子は、互変異性体として存在し得る。全ての互変異性の異性体は本開示によって提供される。追加的に、本明細書に開示される化合物又は分子は、非溶媒和形態でも、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等とみなされる。

40

50

【0469】

「結合」という用語は、2個の原子間の共有結合、又は結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると考えられる場合の2つの部分を指す。別段の定めがない限り、結合は、単結合、二重結合、又は三重結合であり得る。分子の図面における2つの原子間の破線は、追加の結合がその位置に存在し得るか、又は存在し得ないことを示す。

【0470】

本明細書で使用される場合、「疾患」という用語は、概して、「障害」、「症候群」、及び「状態」（医学的状态の場合のように）という用語と同義であることが意図され、互換的に使用され、全てが、正常な機能を損なうヒト及び動物の身体、又はその一部の異常な状態を反映しており、典型的には、特徴的な兆候や症状によって明らかにされ、ヒト又は動物の生活の期間又は質を低下させる。

【0471】

「併用療法」という用語は、本開示に記載されている治療状態又は障害を治療するための2つ以上の治療剤の投与を意味する。かかる投与は、活性成分の固定比率を有する単一のカプセル内、又は活性成分ごとに複数の別個のカプセル内など、実質的に同時の様式でのこれらの治療剤の同時投与を包含する。加えて、かかる投与はまた、各タイプの治療剤を連続的な様式で使用することも含まれる。いずれの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載の状態又は障害の治療において薬物併用の有益な効果を提供するであろう。

【0472】

「治療有効」という語句は、疾患若しくは障害の治療において、又は臨床エンドポイントの影響に対して使用される有効成分の量を限定することを意図している。

【0473】

「治療的に許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、及びアレルギー反応を起こすことなく、患者の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的なベネフィット／リスク比に見合ったものであり、意図された用途に有効である化合物又は分子（又は塩、互変異性体、両性イオン形態など）を指す。

【0474】

本明細書で使用される場合、患者の「治療」への言及は、予防を含むことが意図される。治療はまた、本質的に先制的であってもよく、すなわち、疾患の予防を含んでもよい。疾患の予防は、例えば、病原体による感染の予防の場合のように、疾患からの完全な保護を含み得るか、又は疾患の進行の予防を含み得る。例えば、疾患の予防は、任意のレベルで疾患と関連する影響を完全に排除することを意味するのではなく、代わりに、臨床的に有意又は検出可能なレベルまで疾患の症状を予防することを意味し得る。疾患の予防はまた、疾患の後期段階への疾患の進行の予防を意味し得る。

【0475】

「患者」という用語は、概して、「対象」という用語と同義であり、ヒトを含む全ての哺乳動物を含む。患者の例としては、ヒト、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ、及びウサギなどの家畜、並びにイヌ、ネコ、ウサギ、及びウマなどのコンパニオン動物が含まれる。好ましくは、患者は、ヒトである。

【0476】

「接触させる」という用語は、化合物（例えば、本開示の転写分子的分子）を所望の標的遺伝子に近接させることを指す。接触することは、標的部分との結合をもたらし得るか、又は標的部分の立体配座変化をもたらし得る。

【0477】

本明細書に開示される化合物又は分子は、治療的に許容される塩として存在することができる。本開示は、酸付加塩を含む、塩の形態で上記に列挙される化合物又は分子を含む。好適な塩としては、有機酸及び無機酸の両方で形成されたものが含まれる。かかる酸付加塩は、通常、薬学的に許容される。しかしながら、薬学的に許容されない塩の塩も、問題の化合物又は分子の調製及び精製に有用であり得る。塩基性付加塩も形成され、薬学的

10

20

30

40

50

に許容される。塩の調製及び選択に関するより詳細な考察については、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCH, Zurich, Switzerland, 2002)を参照されたい。

【0478】

塩基性付加塩は、化合物又は分子の最終的な単離及び精製中に、カルボキシ基を好適な塩基、例えば、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩と、又はアンモニアと、又は有機一級、二級、若しくは三級アミンと反応させることによって調製することができる。治療的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、並びに非毒性四級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N，N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、及びN，N'-ジベンジリエチレンジアミンが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが含まれる。

10

【0479】

薬学的分野において既知の他の担体材料及び投与様式も使用され得る。本開示の薬学的組成物は、効果的な製剤及び投与手順などの薬学の周知の技術のいずれかによって調製され得る。好ましい単位用量製剤は、本明細書において以下に列挙するような有効用量、又はその適切な部分の活性成分を含有するものである。

20

【0480】

特に上記で言及した成分に加えて、上記の製剤は、問題の製剤の種類を考慮して当該技術分野の従来他の薬剤を含み得ること、例えば、経口投与に好適なものが香味剤を含み得ることを理解されたい。

【0481】

単回投与形態を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主、及び特定の投与方法に応じて変化する。

30

【0482】

化合物又は分子は、様々な投与方法、例えば、経口的に、局所的に、又は注射により投与され得る。患者に投与される化合物の正確な量は、主治医の責任となる。任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬物の組み合わせ、治療される正確な疾患、及び治療される適応症又は状態の重症度を含む、様々な要因に依存するであろう。加えて、投与経路は、症状及びその重症度に応じて変化し得る。効果的な製剤及び投与手順に関する上記の考慮事項は、当該技術分野で周知であり、標準的な教科書に記載されている。

【0483】

本開示には、本明細書に記載の化合物の塩、特に薬学的に許容される塩が含まれる。十分に酸性の官能基、十分に塩基性の官能基、又はその両方の官能基を有する本発明の化合物は、いくつかの無機塩基、並びに無機酸及び有機酸のいずれかと反応して塩を形成し得る。あるいは、第四級窒素を有するものなど元々帯電している化合物は、適切な対イオン、例えば、臭化物、塩化物、又はフッ化物などのハロゲン化物、特に臭化物と塩を形成し得る。

40

【0484】

炭素-炭素二重結合、又は炭素-窒素二重結合を有する化学物質は、Z型若しくはE型（又はシス型若しくはトランス型）で存在し得る。更に、いくつかの化学物質は、様々な互変異性型で存在し得る。特に明記しない限り、本明細書に記載の化合物は、全てのZ型

50

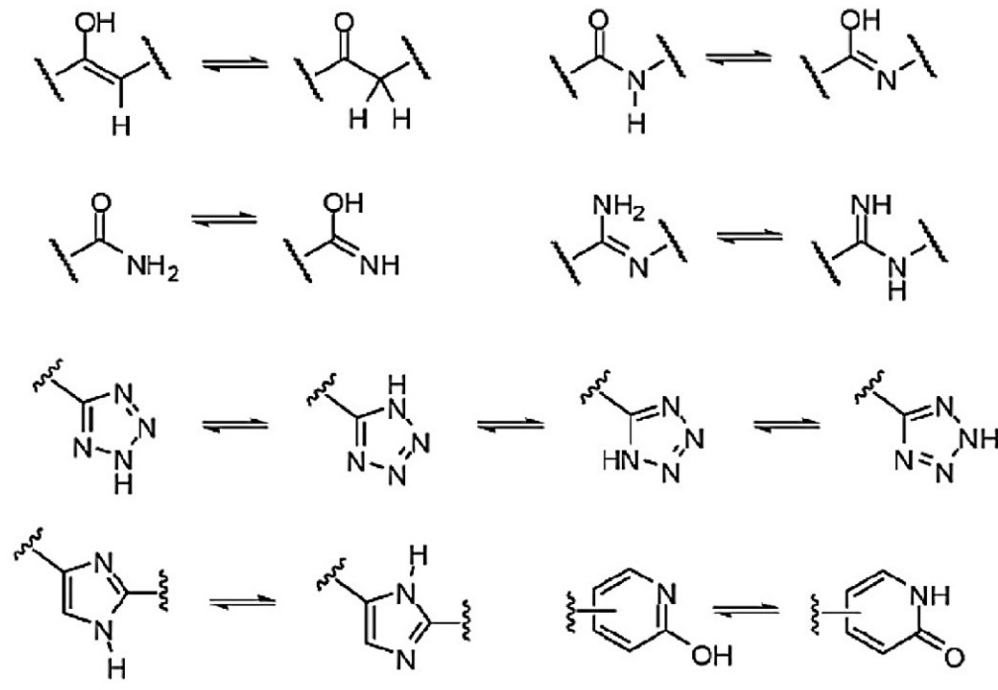
、E型、及び互変異性型をも含むことが意図される。

【0485】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書に提示される化合物は、特定の実施形態では、互変異性体として存在する。互変異性が可能である場合、互変異性体の化学平衡状態が存在する。互変異性体の正確な比は、物理的状态、温度、溶媒、及びpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性平衡状態のいくつかの例としては、次のようなものが挙げられる：

【0486】

【化84】



10

20

【0487】

本明細書に開示される化合物は、いくつかの実施形態では、様々な濃縮同位体の形態、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び／又は ^{14}C の含有量が濃縮された形態で使用される。1つの特定の実施形態では、本化合物は、少なくとも1つの位置で重水素化されている。そのような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載の手順によって作製することができる。米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載されているように、重水素化によって代謝安定性及び／又は有効性が改善するため、薬物の作用持続時間を延長させることができる。

30

【0488】

別段記載がない限り、本明細書に記載の化合物は、1つ以上の同位体濃縮原子が存在するという点のみが異なる化合物を含むことが意図される。例えば、水素が重水素若しくは三重水素で置換されているか、又は炭素が ^{13}C 若しくは ^{14}C 濃縮炭素で置換されている点を除いて本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

40

【0489】

本開示の化合物は、そのような化合物を構成する1つ以上の原子において、非天然の割合の原子同位体も任意に含有する。例えば、本化合物は、例えば、重水素(^2H)、三重水素(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などの同位体で標識され得る。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、及び ^{125}I による同位体置換は全て企図される。本発明の化合物の全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず本発明の範囲内に包含される。同位体変形が示されているいくつかの実施形態では、化合物の残り

50

の原子は、非天然の原子同位体の部分を任意に含んでもよい。

【0490】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、 ^1H 原子の一部又は全てが ^2H 原子で置換されている。重水素含有化合物の合成方法は当技術分野で既知であり、非限定的な単なる例として以下の合成方法が挙げられる。

【0491】

重水素置換化合物は、Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6 (10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21; 及び Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32に記載されているような様々な方法を使用して合成される。

10

【0492】

重水素化出発物質は容易に入手可能であり、本明細書に記載の合成方法に従い重水素含有化合物の合成を行うことができる。多数の重水素含有試薬及び構成要素が、Aldrich Chemical Co.などの化学製品販売業者から市販されている。

20

【0493】

本明細書に記載の化合物は、場合によっては、ジアステレオマー、エナンチオマー、又は他の立体異性体として存在し得る。絶対立体配置が明記されていない場合、本明細書に提示される化合物には、全てのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、並びにそれらの適切な混合物が含まれる。立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって行うか、又はジアステレオマーを形成し、再結晶若しくはクロマトグラフィーにより分離するか、又はそれらの任意の組み合わせによって行うことができる。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley 及び Sons, Inc., 1981、本開示の参照として本明細書に組み込むものとする)。立体異性体は、立体選択的合成によっても得ることができる。

30

【0494】

本明細書に記載の方法及び組成物は、非晶質形態及び結晶形態（多形体としても知られる）の使用を含む。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩の形態であってもよい。同様に、いくつかの実施形態では、同じ種類の活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物が本開示の範囲に含まれる。加えて、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態でも、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態でも存在し得る。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に開示されるものとみなされる。

40

【実施例】

【0495】

以下の実施例は、本発明の様々な実施形態を説明する目的で示されるものであり、いかなる形でも本発明を限定することを意図するものではない。本実施例は、本明細書に記載の方法とともに、現在、好ましい実施形態を代表するものであり、例示的であり、本発明の範囲を限定するものではない。特許請求の範囲によって定義される本発明の趣旨の範囲内に包含される変更及び他の使用は、当業者には公知である。

【0496】

化合物の合成

本開示の化合物は、以下に詳述する一般的な合成スキーム及び実験手順に例示される方

50

法を使用して調製することができる。一般的な合成スキーム及び実験手順は例示的なものであり、限定するようには意図されていない。本開示の化合物を調製するために使用される出発物質は市販されているか、又は当技術分野で即知であるルーチンな方法を使用して調製することができる。

【0497】

本明細書に記載の化合物を合成する上で有用な合成化学的変換及び方法論は、当技術分野において既知であり、例えば、R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser及びM. Fieser, *Fieser及びFieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); 並びにL. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995)に記載されるものを含む。

10

【0498】

以下の実施例は、開示された実施形態を説明することを目的とするものであり、限定するものではない。スキームAは、ポリアミドを調製し、ポリアミドをオリゴマー骨格と結合させ、次いでリガンドをオリゴマー骨格のもう一方の末端と結合させるためのステップを説明する。表4に列挙されるような転写モジュレータ分子は、合成を使用して調製することができる。

20

【0499】

略称のリスト

A c₂O = 無水酢酸、A c C l = 塩化アセチル、A c O H = 酢酸、A I B N = アゾビスイソブチロニトリル、a q . = 水性、B u₃ S n H = 水素化トリブチルスズ、C D₃ O D = 重水素化メタノール、C D C l₃ = 重水素化クロロホルム、C D I = 1, 1'-カルボニルジイミダゾール、D B U = 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、D C M = ジクロロメタン、D E A D = ジエチルアゾジカルボキシレート、D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム、D I E A = D I P E A = N, N-ジイソプロピルエチルアミン、D M A P = 4-ジメチルアミノピリジン、D M F = N, N-ジメチルホルムアミド、D M S O - d₆ = 重水素化ジメチルスルホキシド、D M S O = ジメチルスルホキシド、D P P A = ジフェニルホスホリルアジド、E D C . H C l = E D C I . H C l = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、E t₂O = ジエチルエーテル、E t O A c = 酢酸エチル、E t O H = エタノール、h = 時間、H A T U = 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウム、H M D S = ヘキサメチルジシラザン、H O B T = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、i - P r O H = イソプロパノール、L A H = 水素化リチウムアルミニウム、L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、M e C N = アセトニトリル、M e O H = メタノール、M P - カーボネート樹脂 = マクロ多孔質トリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート樹脂、M s C l = 塩化メシル、M T B E = メチルターシャリーブチルエーテル、M W = マイクロ波照射、n - B u L i = n-ブチルリチウム、N a H M D S = ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、N a O M e = ナトリウムメトキシド、N a O t B u = ナトリウムt-ブトキシド、N B S = N-ブロモスクシンイミド、N C S = N-クロロスクシンイミド、N M P = N-メチル-2-ピロリドン、P d (P h₃)₄ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、P d₂ (d b a)₃ = トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、P d C l₂ (P P h₃)₂ = ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、P G = 保護基、p r e p - H P L C = 分取高速液体クロマトグラフィー、P y B o p = (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、P y r = ピリジン、R T = 室温、R u P h o s = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル、s a t . = 飽

30

40

50

和、 ss = 飽和溶液、 $t-BuOH$ = $tert$ -ブタノール、 $T3P$ = プロピルホスホン酸無水物、 TBS = $TBDMS$ = $tert$ -ブチルジメチルシリル、 $TBSCl$ = $TBDMSCl$ = $tert$ -ブチルジメチルクロロシラン、 TEA = Et_3N = トリエチルアミン、 TFA = トリフルオロ酢酸、 $TFAA$ = トリフルオロ酢酸無水物、 THF = テトラヒドロフラン、 Tol = トルエン、 $TsCl$ = 塩化トシル、 $XPhos$ = 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル。

【0500】

代表的なポリアミドの合成

実施例1. DNA結合部分PA-004の合成

スキーム1.

10

【0501】

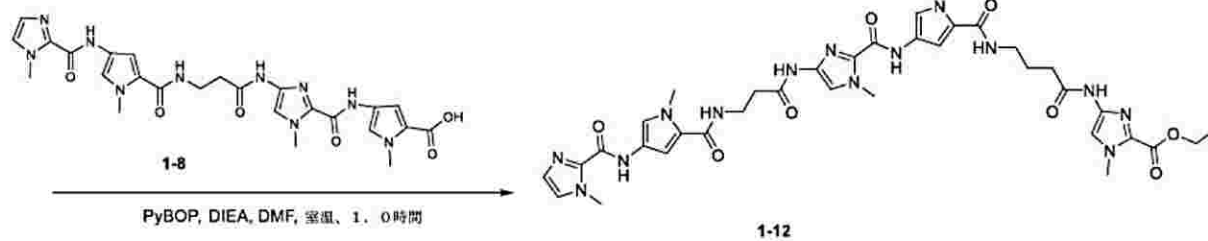
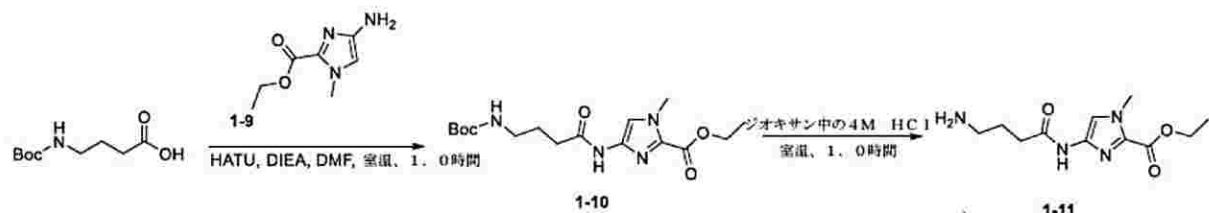
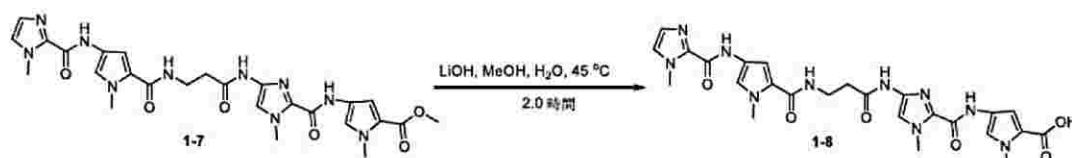
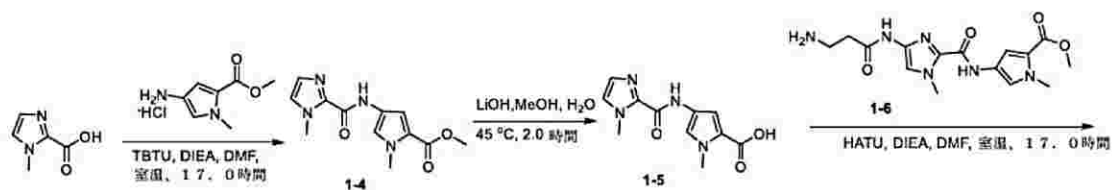
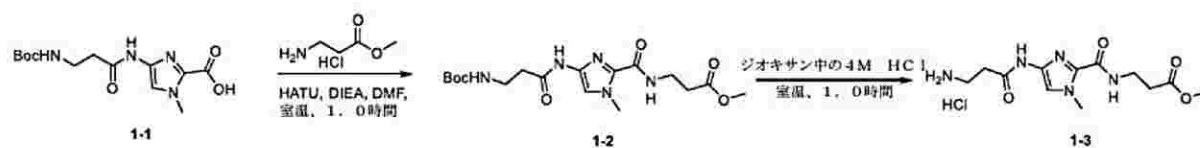
20

30

40

50

【化 8 5】



【0502】

10

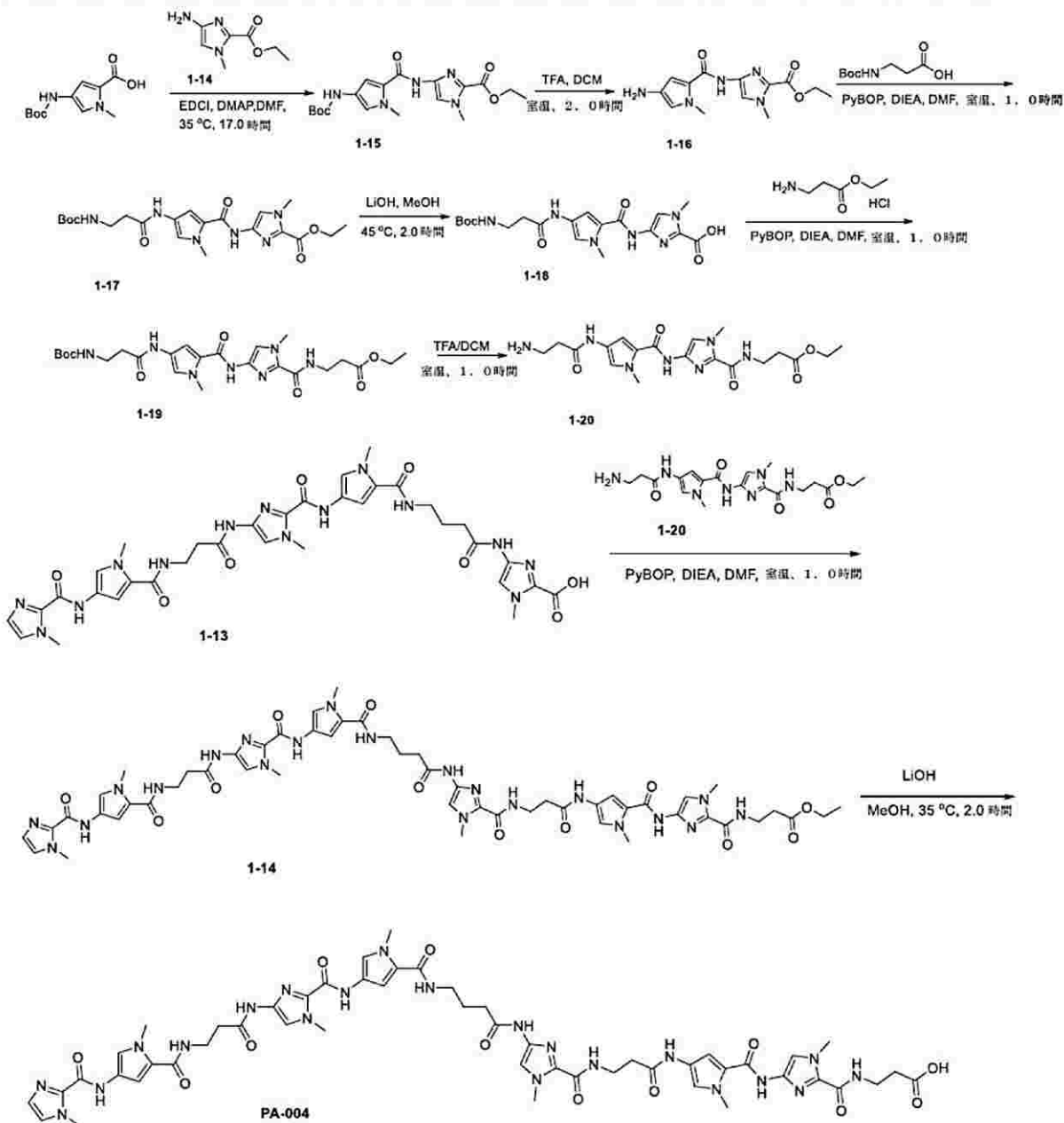
20

30

40

50

【化 8 6】



10

20

30

40

50

【0503】

ステップ1：メチル3-[(4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチylimidazool-2-イル)ホルムアミド]プロパノエートの合成

1000mlのフラスコに、4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチylimidazool-2-カルボン酸(11.00g、35.22mmol、1.00当量)、DMF(300.00mL)を加え、混合物を0℃に冷却し、次いで、HATU(20.09g、52.83mmol、1.50当量)、DIEA(18.21g、140.88mmol、4.00当量)を滴下して加え、混合物を10分間攪拌し、メチル3-アミノプロパノエート(3.63g、35.22mmol、1.00当量)を少量ずつ加えた。反応物を室温で1.0時間攪拌した。反応混合物を水/氷(600mL)に注ぎ、固体を濾過し、真空下で乾燥させた。水相をEA(3×200mL)で抽出し、有機相を合わせて、H₂O(1×200mL)及びNaCl(1×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムにより精製し、純粋なEAで溶出させた。画分を合わせて濃縮

した。メチル 3-[(4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチルイミダゾール-2-イル)ホルムアミド]プロパノエート(13.00 g、87.95%)を黄色の固体として得た。LC/MS: $C_{17}H_{27}N_5O_6$ の質量計算値: 397.20、実測値: 398.20 [M+H]⁺。

【0504】

ステップ2: メチル 3-[[4-(3-アミノプロパンアミド)-1-メチルイミダゾール-2-イル]ホルムアミド]プロパノエート塩酸塩の合成

手順は、メチル 4-[4-(3-アミノプロパンアミド)-1-メチルイミダゾール-2-アミド]-1-メチルピロール-2-カルボキシレート塩酸塩と同じであったが、反応時間は1.0時間であった。11.00 gのメチル 3-[(4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチルイミダゾール-2-イル)ホルムアミド]プロパノエートを使用して、11.00 gの粗製の所望の生成物を黄色の油として得た。LC/MS: $C_{12}H_{19}N_5O_4$ の質量計算値: 297.14、実測値: 298.20 [M+H]⁺。

10

【0505】

ステップ3: メチル 1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボキシレートの合成

DMF (150.00 mL) 中の1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸(10.00 g、79.29 mmol、7.00 当量)の攪拌溶液に、TBTU (38.19 g、118.94 mmol、1.50 当量)、メチル 4-アミノ-1-メチルピロール-2-カルボキシレート塩酸塩(16.63 g、87.24 mmol、1.10 当量)、及びDIEA (30.74 g、237.88 mmol、3.00 当量)を0℃で少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で17.0時間攪拌した。反応物を水/氷(450 mL)に注いだ。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O (3×50 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。メチル 1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボキシレート(16.5 g、78.37%)を白色の固体として得た。LC/MS: $C_{12}H_{14}N_4O_3$ の質量計算値: 262.11、実測値: 263.15 [M+H]⁺。

20

【0506】

ステップ4: 1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボン酸の合成

手順は、4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであった。16.50 gのメチル 1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボキシレートを、12.00 gの1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボン酸(76.84%収率)を白色の固体として得た。LC/MS: $C_{11}H_{12}N_4O_3$ の質量計算値: 248.09、実測値: 249.10 [M+H]⁺。

30

【0507】

ステップ5: メチル 1-メチル-4-[1-メチル-4-(3-[[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド]プロパンアミド)イミダゾール-2-アミド]ピロール-2-カルボキシレートの合成

手順は、エチル 3-[(4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド]-1-メチルイミダゾール-2-イル)ホルムアミド]プロパノエートと同じであった。9.00 gの1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-カルボン酸を使用して、14.00 gの所望の生成物(63.54%収率)を黄色の固体として得た。LC/MS: $C_{26}H_{30}N_{10}O_6$ の質量計算値: 578.23、実測値: 579.10 [M+H]⁺。

40

【0508】

ステップ6: 1-メチル-4-[1-メチル-4-(3-[[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド]プロパンアミド)イミダゾール-2-アフォルダミド]ピロール-2-カルボン酸の合成

50

手順は、4- [3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド] -1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであった。14.00 gのメチル1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- [[1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド] プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル] ホルムアミドカルボキシレートをを使用して、12.00 gの所望の生成物 (81.49%収率) を黄色の固体として得た。LC/MS: C₂₅H₂₈N₁₀O₆の質量計算値: 564.22、実測値: 565.15 [M+H]⁺。

【0509】

ステップ7: エチル4- {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブタンアミド} -1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

10

手順は、エチル4- [3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド] -1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートと同じであった。7.80 gの4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブタン酸を得て、11.00 gの所望の生成物をピンク色の固体として得た (80.70%収率)。LC/MS: C₁₆H₂₆N₄O₅の質量計算値: 354.19、実測値: 355.15 [M+H]⁺。

【0510】

ステップ8: エチル4- (4-アミノブタンアミド) -1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

手順は、メチル4- [4- (3-アミノプロパンアミド) -1-メチルイミダゾール-2-アミド] -1-メチルピロール-2-カルボキシレート塩酸塩と同じであった。9.40 gのエチル4- {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブタンアミド} -1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートをを使用して、6.20 gの所望の生成物を白色の固体として得た (90.89%収率)。LCMS: C₁₁H₁₈N₄O₃の質量計算値: 254.14、実測値: 255.15 [M+H]⁺。

20

【0511】

ステップ9: エチル1-メチル-4- [4- ({1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボキシレートの合成

30

DMF (250.00 mL) 中の1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-カルボン酸 (18.20 g、32.24 mmol、1.00当量) の攪拌溶液に、DIEA (12.50 g、96.71 mmol、3.00当量)、エチル4- (4-アミノブタンアミド) -1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (9.02 g、35.46 mmol、1.10当量)、及びPyBOP (20.13 g、38.68 mmol、1.20当量) を0℃で加えた。得られた混合物を、室温で1.0時間攪拌した。反応物を氷/水 (800 mL) に注いだ。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O (3 x 200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。24.70 gのエチル1-メチル-4- [4- ({1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボキシレートを黄色の固体として得た (95.74%収率)。LC/MS: C₃₆H₄₄N₁₄O₈の質量計算値: 800.35、実測値: 801.30 [M+H]⁺。

40

【0512】

ステップ10: 1-メチル-4- [4- ({1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボン酸の合成

手順は、4- [3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド] -

50

1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであった。24.00 gのエチル1-メチル-4-[4-(1-メチル-4-[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-アミド]ピロール-2-イル]ホルムアミド)ブタンアミド]イミダゾール-2-カルボキシレートを、23.10 gの所望の生成物を黄色の固体として得た(99.36%収率)。LC/MS: $C_{34}H_{40}N_{14}O_8$ の質量計算値: 772.32、実測値: 773.30 $[M+H]^+$ 。

【0513】

ステップ11: エチル4-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

DMF (200.00 mL) 中の4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルピロール-2-カルボン酸 (11.50 g、47.87 mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、EDCI (22.94 g、119.66 mmol、2.50当量)、エチル4-アミノ-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (8.10 g、47.87 mmol、1.00当量)、及びDMAP (14.62 g、119.66 mmol、2.50当量)を0℃で加えた。得られた混合物を35℃で17.0時間攪拌した。反応後、反応物を500 mLの氷/水に注いだ。沈殿した固体を濾過により収集し、水(3×50 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより、エチル4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (16.00 g、85.48%収率)を淡黄色の固体として得た。LC/MS: $C_{18}H_{25}N_5O_5$ の質量計算値: 391.19、実測値: 392.30 $[M+H]^+$ 。

【0514】

ステップ12: エチル4-(4-アミノ-1-メチルピロール-2-アミド)-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

DCM (135.00 mL) 中のエチル4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (16.00 g、40.88 mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、TFA (45.00 mL)を室温で滴下して加えた。得られた混合物を、室温で2.0時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物の褐色の油をEt₂O (200 mL)で希釈した。沈殿した固体を濾過により回収し、Et₂O (2×100 mL)で洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥させた。これにより、エチル4-(4-アミノ-1-メチルピロール-2-アミド)-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (16.00 g、粗製)を褐色の固体として得た。LC/MS: $C_{13}H_{17}N_5O_3$ の質量計算値: 291.13、実測値: 292.15 $[M+H]^+$ 。

【0515】

ステップ13: エチル4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパンアミド}-1-メチルピロール-2-アミド)-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

DMF (120.00 mL) 中のエチル4-(4-アミノ-1-メチルピロール-2-アミド)-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (12.00 g、41.19 mmol、1.00当量)、及び3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロパン酸 (7.50 g、39.64 mmol、0.96当量)、PyBOP (22.00 g、42.28 mmol、1.03当量)、DIEA (45.00 g、348.18 mmol、8.45当量)の溶液を、室温で1.0時間攪拌した。反応物を氷水(400 mL)に注ぎ、混合物を15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過により収集し、水(3×150 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。水相をEA (3×150 mL)で抽出し、合わせた有機相を合わせ、H₂O (200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。固体を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EA (1:8)で溶出した。これにより、17.00 gのエチル4-(4-

{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートを黄色の固体として得た (89.28% 収率)。LC/MS: $C_{21}H_{30}N_6O_6$ の質量計算値: 462.22、実測値: 463.35 [M+H]⁺。

【0516】

ステップ14: 4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸の合成

手順は、4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド] - 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであった。12.00gのエチル4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートをを使用して、10.00gの所望の生成物を白色の固体として得た (88.81% 収率)。LC/MS: $C_{19}H_{26}N_6O_6$ の質量計算値: 434.19、実測値: 435.25 [M+H]⁺。

10

【0517】

ステップ15: エチル3-{[4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-イル] ホルムアミド} プロパノエートの合成

DMF (120.00mL) 中の4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸 (10.00g、23.02mmol、1.00当量)、及びβ-アラニンエチルエステル塩酸塩 (4.90g、31.90mmol、1.39当量)、PyBOP (12.50g、24.02mmol、1.04当量)、DIEA (9.00g、69.64mmol、3.03当量) の溶液を、室温で1.0時間攪拌した。反応物を室温で水 (500mL) を加えてクエンチした。得られた混合物をEtOAc (3×400mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×200mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EA (1:8) で溶出して、エチル3-{[4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-イル] ホルムアミド} プロパノエート (12.00g、93.80%) を黄色の固体として得た。LC/MS: $C_{24}H_{35}N_7O_7$ の質量計算値: 533.26、実測値: 534.30 [M+H]⁺。

20

30

【0518】

ステップ16: エチル3-({4-[4-(3-アミノプロパンアミド) - 1-メチルピロール-2-アミド] - 1-メチルイミダゾール-2-イル} ホルムアミド) プロパノエートの合成

手順は、エチル4-(4-アミノ-1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートと同じであった。エチル3-{[4-(4-{3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド} - 1-メチルピロール-2-アミド) - 1-メチルイミダゾール-2-イル] ホルムアミド} プロパノエートを使用して、12.00gの粗製の所望の生成物を白色の固体として得た。LC/MS: $C_{19}H_{27}N_7O_5$ の質量計算値: 433.21、実測値: 434.25 [M+H]⁺。

40

【0519】

ステップ17: エチル3-[(1-メチル-4-{1-メチル-4-[3-({1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-[1-メチルイミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-イル} ホルムアミド) プロパンアミド] ピロール-2-アミド} イミダゾール-2-イル) ホルムアミド] プロパノエートの合成

50

手順は、エチル 1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-(3- { [1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボキシレートと同じであった。10.00 g の 1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-(3- { [1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボン酸を使用して、13.60 g の所望の生成物を黄色の固体として得た (88.61% 収率)。Prep-HPLC による精製後、一部の純粋な生成物を淡黄色の固体として得た。HRMS: $C_{53}H_{65}N_{21}O_{12}$ の質量計算値: 1187.5122、実測値: 1188.5153 $[M+H]^+$ 。

10

【0520】

ステップ 18: 3-[(1-メチル-4-{1-メチル-4-[3-({1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-(3- { [1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-イル} ホルムアミド) プロパンアミド] ピロール-2-アミド} イミダゾール-2-イル) ホルムアミド] プロパン酸の (PA-004) 合成

手順は、4-[3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] プロパンアミド] -1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであったが、反応温度は 35℃であった。10.60 g のエチル 3-[(1-メチル-4-{1-メチル-4-[3-({1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-(3- { [1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド) ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール-2-イル} ホルムアミド) プロパンアミド] ピロール-2-アミド} イミダゾール-2-イル) ホルムアミド] プロパノエートを使用して、10.00 g の粗製の所望の生成物を黄色の固体として得た。LC/MS: $C_{51}H_{61}N_{21}O_{12}$ の質量計算値: 1159.48、実測値: 581.25 $[M/2+H]^+$ 。

20

【0521】

実施例 2. DNA 結合部分 (PA-023) の合成

30

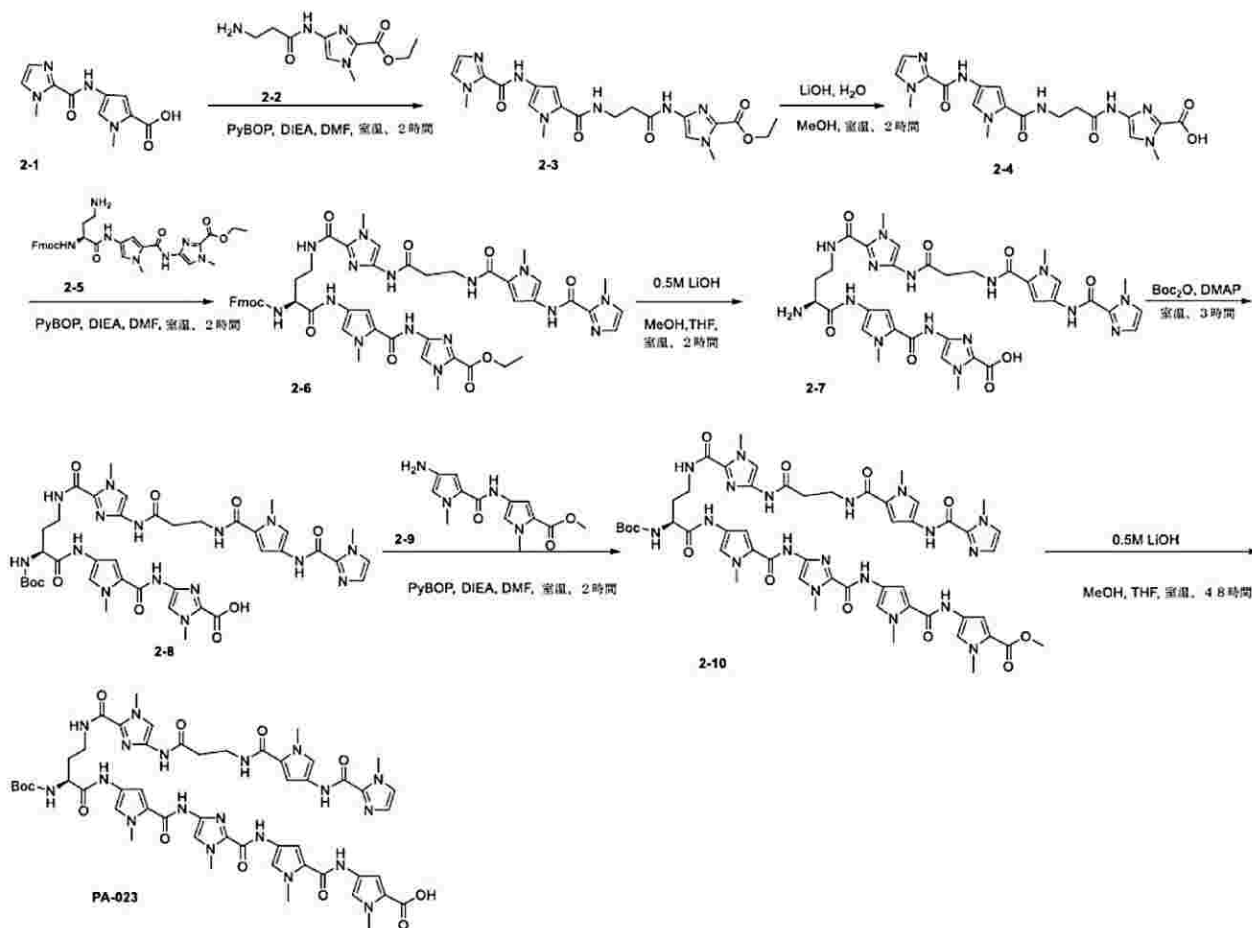
スキーム 2.

【0522】

40

50

【化 8 7】



10

20

【0523】

ステップ1：エチル1-メチル-4-（3- { [1-メチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-アミド）ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド）イミダゾール-2-カルボキシレートの合成

30

手順は、エチル1-メチル-4- [4-（ {1-メチル-4- [1-メチル-4-（3- { [1-メチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-アミド）ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド）イミダゾール-2-アミド] ピロール-2-イル} ホルムアミド）ブタンアミド] イミダゾール-2-カルボキシレートと同じであったが、反応時間は2.0時間であった。1.50gのエチル4-（3-アミノプロパンアミド）-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートを使用して、2.00gの所望の生成物をオフホワイトの固体として得た（68.09%収率）。LC/MS：C₂₁H₂₆N₈O₅の質量計算値：470.20、実測値：471.40 [M+H]⁺。

【0524】

ステップ2：1-メチル-4-（3- { [1-メチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-アミド）ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド）イミダゾール-2-カルボン酸の合成

40

手順は、4- [3- [（tert-ブトキシカルボニル）アミノ] プロパンアミド] -1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸と同じであったが、反応温度は室温、反応時間は2.0時間であった。2.00gのエチル1-メチル-4-（3- { [1-メチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-アミド）ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド）イミダゾール-2-カルボキシレートを使用して、1.80gの1-メチル-4-（3- { [1-メチル-4-（1-メチルイミダゾール-2-アミド）ピロール-2-イル] ホルムアミド} プロパンアミド）イミダゾール-2-カルボン酸をオフホワイトの固体として得た（95.71%収率）。LC/MS：C₁₉H₂₂N₈O₅の質量計算

50

値：442.17、実測値：443.10 [M+H]⁺。

【0525】

ステップ3：エチル4- {4- [(2S)-2- {[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-4- { [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートの合成

手順は、エチル1-メチル-4- [4- ({1-メチル-4- [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-アミド]ピロール-2-イル}ホルムアミド)ブタンアミド]イミダゾール-2-カルボキシレートと同じであったが、反応時間は2.0時間であった。1.60gのエチル4- {4- [(2S)-4-アミノ-2- {[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレートを使用して、1.90gの所望の生成物を淡黄色の固体として得た(70.20%収率)。LC/MS：C₅₁H₅₅N₁₅O₁₀の質量計算値：1037.43、実測値：1038.45 [M+H]⁺。

【0526】

ステップ4：4- [4- (4- {4- [(2S)-2- [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4- { [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-アミド)-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸の合成

MeOH (5.00mL)、THF (15.00mL)、及びH₂O (18.30mL)中のエチル4- {4- [(2S)-2- {[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}-4- { [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボキシレート (1.90g、1.83mmol、1.00当量)、及びLiOH (0.22g、9.15mmol、5.00当量)の混合物を、室温で2.0時間攪拌した。得られた混合物を更に精製することなく次のステップで直接使用した。LC/MS：C₃₄H₄₁N₁₅O₈の質量計算値：787.33、実測値：788.40 [M+H]⁺。

【0527】

ステップ5：4- {4- [(2S)-2- [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4- { [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド}-1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸の合成

MeOH/THF/H₂O (5.00mL/15.00mL/18.30mL)中の4- {4- [(2S)-2-アミノ-4- { [1-メチル-4- (3- { [1-メチル-4- (1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド-1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸 (1.40g、1.78mmol、1.00当量)の混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.78g、3.55mmol、2.00当量)、及びDMAP (0.02g、0.18mmol、0.10当量)を加えた。反応物を室温で3.0時間攪拌した。混合物にH₂O (30mL)を加えた。混合物をセライトパッドを通して濾過し、固体を酢酸エチル (3x30mL)で洗浄して、4- {4- [(2S)-2- [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]

]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸(1.20g、76.05%収率)を黄色の固体として得た。LC/MS: C₃₉H₄₉N₁₅O₁₀の質量計算値: 887.38、実測値: 888.45 [M+H]⁺。

【0528】

ステップ6: メチル4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-アミド)-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルピロール-2-カルボキシレートの合成

手順は、エチル1-メチル-4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-アミド]ピロール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]イミダゾール-2-カルボキシレートと同じであったが、反応時間は2.0時間であった。1.20gの4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-カルボン酸を使用して、1.10gの所望の生成物を黄色の固体として得た(71.01%収率)。LC/MS: C₅₂H₆₃N₁₉O₁₂の質量計算値: 1145.49、実測値: 1146.50 [M+H]⁺。

【0529】

ステップ7: 4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-アミド)-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸(PA-023)の合成

手順は、4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(1-メチル-4-{1-メチル-4-[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-アミド]ピロール-2-アミド}イミダゾール-2-イル)ホルムアミド]ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-アミド)-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルピロール-2-カルボン酸と同じであった。1.00gのメチル4-[4-(4-{4-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-イル]ホルムアミド}ブタンアミド]-1-メチルピロール-2-アミド]-1-メチルイミダゾール-2-アミド)-1-メチルピロール-2-カルボキシレートを使用して、400.00mgの所望の生成物を白色の固体として得た(39.16%収率)。LC/MS: C₅₁H₆₁N₁₉O₁₂の質量計算値: 1131.47、実測値: 1132.65 [M+H]⁺。

【0530】

実施例3. DNA結合部分(PA-040)の合成

スキーム3.

【0531】

10

20

30

40

50

10



30

40

50

手順は、実施例 1 (PA-004) と同じであったが、反応温度は 40℃、反応時間は

5.0時間であった。4.20gのエチル1-メチル-4-{1-メチル-4-[3-{1-メチル-4-[4-({1-メチル-4-[1-メチル-4-(3-{[1-メチル-4-(1-メチルイミダゾール-2-アミド)ピロール-2-イル]ホルムアミド}プロパンアミド)イミダゾール-2-アミド]ピロール-2-イル}ホルムアミド)ブタンアミド]イミダゾール-2-イル}ホルムアミド)プロパンアミド]ピロール-2-アミド}イミダゾール-2-カルボキシレートを使用して、4.00gの所望の生成物を黄色の固体として得た(97.97%収率)。LC/MS: $C_{48}H_{56}N_{20}O_{11}$ の質量計算値: 1088.44、実測値: 1089.55 $[M+H]^+$ 。

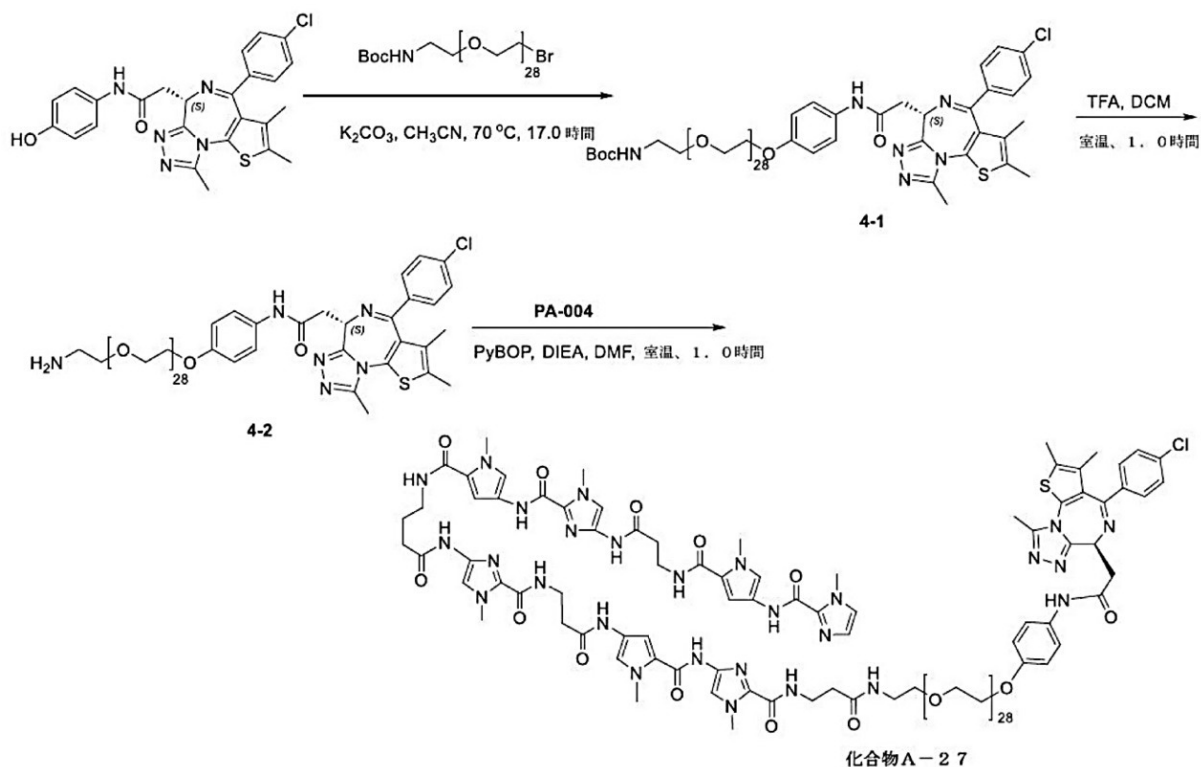
【0535】

実施例4. A-27の合成

スキーム4.

【0536】

【化89】



【0537】

ステップ1. 中間体4-1の合成

CH₃CN (1.50 mL) 中の (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド (27.00 mg、0.05 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、tert-ブチル N-(86-プロモ-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,63,66,69,72,75,78,81,84-オクタコサオキサヘキサオクタコンタン-1-イル)カルバメート (80.00 mg、0.05 mmol、1.00 当量)、及び K₂CO₃ (22.76 mg、0.16 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 70°C で 17.0 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (3×8 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、TLC プレート (CH₂Cl₂/MeOH=8:1) によって精製して、tert-ブチル (S)-(86-(4-(2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)フェノキシ)3,6,

9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84-オクタコサオキサヘキサオクタコンチル) カルバメート (81.00 mg、77.40% 収率) を褐色の固体として得た。

【0538】

LC/MS: $C_{88}H_{147}ClN_6O_{32}S$ の質量計算値: 1866.95、実測値: 623.90 $[M+H]^+$ 。

【0539】

ステップ2. 中間体4-2の合成

DCM (1.00 mL) 中の tert-ブチル (S) - (86 - (4 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド) フェノキシ) - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84 - オクタコサオキサヘキサオクタコンチル) カルバメート (70.00 mg、0.04 mmol、1.00 当量)、及び TFA (0.20 mL) の溶液を、室温で1.0 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、(S) - N - (4 - ((86 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84 - オクタコサオキサヘキサオクタコンチル) オキシ) フェニル) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド (70.00 mg、粗製) を黄色の油として得た。

【0540】

LC/MS: $C_{83}H_{139}ClN_6O_{30}S$ の質量計算値: 1766.89、実測値: 590.60 $[M/3+H]^+$ 。

【0541】

ステップ3. A-26の合成

DMF (1.00 mL) 中の 3 - [(1 - メチル - 4 - {1 - メチル - 4 - [3 - ({1 - メチル - 4 - [4 - ({1 - メチル - 4 - [1 - メチル - 4 - (3 - { [1 - メチル - 4 - (1 - メチルイミダゾール - 2 - アミド) ピロール - 2 - イル] ホルムアミド} プロパンアミド) イミダゾール - 2 - アミド] ピロール - 2 - イル} ホルムアミド) ブタンアミド] イミダゾール - 2 - イル} ホルムアミド) プロパンアミド] ピロール - 2 - アミド} イミダゾール - 2 - イル) ホルムアミド] プロパン酸 (37.80 mg、0.03 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、DIEA (25.27 mg、0.19 mmol、6.00 当量)、(S) - N - (4 - ((86 - アミノ - 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84 - オクタコサオキサヘキサオクタコンチル) オキシ) フェニル) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセトアミド (57.62 mg、0.03 mmol、1.00 当量)、及び PyBOP (25.43 mg、0.05 mmol、1.50 当量) を0℃で加えた。得られた混合物を室温で1.0 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、以下の条件で Perip-HPLC により精製した: カラム: XBridge Prep C18 OBD Column、19*150 mm、5 μm、移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相 B: ACN、流量: 25 mL/分、グラジエント: 11 分間で 45% B から 65% B、65% B、波長: 254 nm、RT1 (分): 3.05、実行数: 0。画分を合わせて凍結乾燥し、(S) - N - (3 - ((5 - ((2 - ((1 - (4 - (2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル)

アセトアミド)フェノキシ)-88-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84-オクタコサオキサ-87-アザノナコンタン-90-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルバモイル)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)-1-メチル-4-(4-(1-メチル-4-(1-メチル-4-(3-(1-メチル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボキサミド)プロパンアミド)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボキサミド)ブタンアミド)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド(13.80mg、14.46%)を白色の固体として得た。

10

【0542】

HRMS: C₁₃₄H₁₉₈ClN₂₇O₄₁Sの質量計算値: 2908.3648、実測値: 2909.3729 [M+H]⁺。

【0543】

HPLC: 純度99.401%。

【0544】

実施例9. 本開示の化合物の一般的な合成及び精製

本開示の化合物を実施例4と同様の方法により作製した。続いて、この化合物をHRMS法A又はBによって精製した。

【0545】

方法A: 装置: Xevo G2-XS Q ToF HRMSと組み合わせたWaters Acquity I Class UPLC、カラム: ACQUITY UPLC BEH-C18、2.1×50mm、2.7μm、移動相A: H₂O (0.1% HCOOH)、移動相B、CAN (0.1% HCOOH)、流量: 0.4mL/分、グラジエント: 1.5分間で10%Bから95%B、95%を更に0.5分間保持、その後0.3分間で10%Bまで下げ、10%Bを更に0.7分間保持、検出器: 254nm。

20

【0546】

方法B: 装置: Xevo G2-XS Q ToF HRMSと組み合わせたWaters Acquity I Class UPLC、カラム: ACQUITY UPLC BEH-C18、2.1×50mm、2.7μm、移動相A: H₂O (0.1% HCOOH)、移動相B、CAN (0.1% HCOOH)、流量: 0.4mL/分、グラジエント: 2.0分間で5%Bから40%B、更に1.5分間で95%、95%を更に1.5分間保持、その後0.3分間で5%Bまで下げ、5%Bを更に0.7分間保持、検出器: 254nm。

30

【0547】

方法Aによって精製した本開示の化合物の実験データを表5に示す。

【0548】

40

50

【表 7－1】

表 5．本開示の化合物の LCMS 分析．

化合物番号	精密質量	遊離塩基分子量	検出質量
A－1	2027.8405	2029.656	2028.8478
A－2	2410.0176	2411.5808	2411.0159
A－3	2035.8435	2037.1754	2036.8448
A－4	2027.8405	2029.656	2028.8377
A－5	2130.8607	2132.2518	2131.8592
A－6	2332.0468	2333.977	2333.0514
A－7	2091.9392	2093.2684	2092.9497
A－8	1939.7881	1941.55	1940.788
A－9	1851.7356	1853.444	1852.7413
A－10	1763.6832	1765.338	1764.6895
A－11	1675.6308	1677.232	1676.6254
A－12	2101.8341	2103.2098	2102.831
A－14	1954.7558	1956.0398	1955.7612
A－15	2264.9869	2266.948	2265.9864

10

20

30

40

50

【0549】

【表 7 - 2】

化合物番号	精密質量	遊離塩基分子量	検出質量
A - 1 6	2 2 6 4 . 9 8 6 9	2 2 6 6 . 9 4 8	2 2 6 5 . 9 8 5 7
A - 1 7	2 3 3 6 . 0 2 4	2 3 3 8 . 0 2 7	2 3 3 7 . 0 1 4 6
A - 1 8	2 3 7 4 . 1 1 7 1	2 3 7 5 . 6 3 3	2 3 7 5 . 1 0 6 8
A - 1 9	2 4 1 4 . 1 3 8 3	2 4 1 5 . 6 6 6 4	2 4 1 5 . 1 2 8 7
A - 2 0	2 4 4 9 . 0 8 4 9	2 4 5 0 . 6 8 6 4	2 4 5 0 . 0 9 2 1
A - 2 1	1 8 8 0 . 7 5 4 1	1 8 8 1 . 9 9 3 8	1 8 8 1 . 7 6 4 8
A - 2 2	2 2 0 3 . 9 4 5 3	2 2 0 5 . 8 6 8	2 2 0 4 . 9 5 9 8
A - 2 3	2 4 6 8 . 1 0 2 6	2 4 7 0 . 1 8 6	2 4 6 9 . 0 9 7 7
A - 2 4	2 5 5 6 . 1 5 5 1	2 5 5 8 . 2 9 2	2 5 5 7 . 1 5 3 4
A - 2 6	2 7 7 6 . 2 8 6 1	2 7 7 8 . 5 5 7	2 7 7 7 . 2 9 0 6
A - 2 7	2 9 0 8 . 3 6 4 8	2 9 1 0 . 7 1 6	2 9 0 9 . 3 7 2 9
A - 2 8	2 9 9 6 . 4 1 7 2	2 9 9 8 . 8 2 2	2 9 9 7 . 4 1 8 8
A - 2 9	2 3 0 2 . 0 2 5	2 3 0 3 . 9 4 7	2 3 0 3 . 0 3 1 2
A - 3 0	2 2 7 3 . 1 3 8 2	2 2 7 4 . 5 7 3	2 2 7 4 . 1 4 1 4
A - 3 2	2 3 0 2 . 1 0 7	2 3 0 3 . 5 3 5 4	2 3 0 3 . 1 0 9
A - 3 3	2 2 7 2 . 0 9 6 4	2 2 7 3 . 5 0 9 4	2 2 7 3 . 1 0 2 7
A - 3 5	1 7 7 7 . 7 3 3 9	1 7 7 9 . 3 9 8	1 7 7 8 . 7 4 5 6
A - 3 6	2 1 8 8 . 9 3 7 6	2 1 9 0 . 3 6 4 8	2 1 8 9 . 9 3 5 9
A - 3 7	1 7 7 7 . 7 3 3 9	1 7 7 9 . 3 9 8	1 7 7 8 . 7 4 1 1
A - 3 8	2 0 8 5 . 9 1 7 4	2 0 8 7 . 7 6 9	2 0 8 6 . 9 2 8 7
A - 3 9	1 8 8 0 . 7 5 4 1	1 8 8 1 . 9 9 3 8	1 8 8 1 . 7 6 1 9
A - 4 0	2 1 8 8 . 9 3 7 6	2 1 9 0 . 3 6 4 8	2 1 8 9 . 9 4 6 8
A - 4 1	2 4 8 0 . 0 9 5 9	2 4 8 1 . 7 1 5 8	2 4 8 1 . 0 9 7 6
A - 4 2	2 4 1 4 . 1 0 5 3	2 4 1 5 . 6 8 1 4	2 4 1 5 . 1 0 7 1
A - 4 3	2 3 3 4 . 1 3 2 1	2 3 3 5 . 6 0 5	2 3 3 5 . 1 4 6 9
A - 4 4	2 0 2 5 . 9 4 8 6	2 0 2 7 . 2 3 4	2 0 2 6 . 9 5 5
A - 4 5	2 3 3 6 . 0 2 4	2 3 3 8 . 0 2 7	2 3 5 9 . 0 1 9 0 [M + N a]
A - 4 6	2 2 0 7 . 9 6 5 4	2 2 0 9 . 8 9 6	2 2 0 8 . 9 7 8 6
A - 4 7	1 7 2 2 . 6 9 1 6	1 7 2 4 . 7 0 9	1 7 2 3 . 7 0 9
A - 4 8	1 8 9 8 . 7 9 6 4	1 9 0 0 . 9 2 1	1 8 9 9 . 8 1 0 9
A - 4 9	2 2 0 6 . 9 7 9 9	2 2 0 9 . 2 9 2	2 2 0 7 . 9 9 8 7
A - 5 0	2 4 3 8 . 0 4 8 9	2 4 3 9 . 6 3 4 8	2 4 3 9 . 0 4 9 2
A - 5 1	2 3 7 0 . 0 7 9 1	2 3 7 1 . 6 2 8 4	2 3 7 3 . 0 6 7 3
A - 5 2	1 8 5 4 . 8 2 5 8	1 8 5 6 . 4 7	1 8 5 5 . 8 3 2 4
A - 5 3	2 0 3 0 . 9 3 0 7	2 0 3 2 . 6 8 2	2 0 3 1 . 9 3 6 9
A - 5 4	2 3 3 9 . 1 1 4 2	2 3 4 1 . 0 5 3	2 3 4 0 . 1 2 3 3
A - 5 5	1 8 5 9 . 7 3 8 7	1 8 6 0 . 9 6 3 4	1 8 6 0 . 7 4 2 9
A - 5 6	2 2 1 6 . 0 8 0 3	2 2 1 7 . 4 7 7	2 2 1 7 . 0 8 1 5
A - 5 7	1 9 0 7 . 8 9 6 8	1 9 0 9 . 1 0 6	1 9 0 8 . 8 9 9 9
A - 5 8	2 3 0 8 . 1 0 6 5	2 3 0 9 . 5 7 4	2 3 0 9 . 1 1 9 4
A - 5 9	1 9 9 9 . 9 2 3	2 0 0 1 . 2 0 3	2 0 0 0 . 9 3 4 4
A - 6 0	2 0 2 4 . 9 6 4 6	2 0 2 6 . 2 5	1 9 4 1 . 9 2 0 3
A - 6 1	2 3 3 3 . 1 4 8 1	2 3 3 4 . 6 2 1	2 2 5 0 . 0 9 3 5

【 0 5 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物番号	精密質量	遊離塩基分子量	検出質量
A - 6 2	2 3 4 4 . 0 2 7 0	2 3 4 5 . 5 4 6 4	2 3 4 5 . 0 3 4 8
A - 6 5	2 3 7 3 . 0 5 3 6	2 3 7 4 . 5 8 8 4	2 3 7 4 . 0 6 5 3
A - 6 6	2 2 4 0 . 9 7 5 0	2 2 4 2 . 4 2 9 4	2 2 4 1 . 9 8 0 9
A - 6 7	2 1 5 2 . 9 2 2 5	2 1 5 4 . 3 2 3 4	2 1 5 3 . 9 3 2 7
A - 6 8	2 3 0 2 . 0 1 6 5	2 3 0 3 . 5 0 9 4	2 3 0 3 . 0 2 6 4
A - 6 9	2 1 6 9 . 9 3 7 8	2 1 7 1 . 3 5 0 4	2 1 7 0 . 9 4 0 3
A - 7 0	2 0 8 1 . 8 8 5 4	2 0 8 3 . 2 4 4 4	2 0 8 2 . 8 9 8 7
A - 7 1	2 3 0 9 . 0 1 3 1	2 3 1 1 . 0 0 1 0	2 3 1 0 . 0 1 8 6
A - 7 2	2 4 4 1 . 0 2 3 4	2 4 4 2 . 5 9 4 8	2 4 4 2 . 0 4 1 4
A - 7 3	2 3 3 8 . 0 0 3 3	2 3 3 9 . 9 9 9 0	2 3 3 9 . 0 1 6 8
A - 7 4	2 4 4 0 . 0 3 9 4	2 4 4 1 . 6 1 0 8	2 4 4 1 . 0 5 9 4
A - 7 5	2 3 3 7 . 0 1 9 2	2 3 3 9 . 0 1 5 0	2 3 3 8 . 0 3 4 7

10

【0 5 5 1】

生物学の実施例

実施例 B 1 . 活性

線維芽細胞：患者の皮膚生検により得られた細胞型。この細胞は遺伝子改変されていないため、疾患の初代細胞培養モデルとしての役割を果たす。

20

【0 5 5 2】

i P S C：人工多能性幹細胞。別の細胞型（通常は、皮膚細胞又は血液細胞）をより胚様の状態にリプログラミングした結果として生じる細胞型で、この胚様の状態により、他の細胞型を発生させインビトロで薬物の治療効果をモデル化することが可能となる。

【0 5 5 3】

S N P：一塩基多型、D N A 配列の単一塩基対の変異

【0 5 5 4】

分子生物学ツールキット：

q P C R プライマー・プローブセット：

30

R N A インプットの正規化を、ヒトグリセルアルデヒド 3 - リン酸デヒドロゲナーゼ (h G A P D H) T a q M a n アッセイ (T h e r m o F i s h e r カタログ番号 4 3 5 1 3 7 0) 又はヒトシクロフィリン (I A P P) T a q M a n アッセイ (T h e r m o F i s h e r カタログ番号 4 3 5 1 3 7 2) を利用して評価した。

全 H T T の検出を、ヒト H t t T a q M a n アッセイ (T h e r m o F i s h e r カタログ番号 4 3 3 1 1 8 2) を利用して評価した。

S N P r s 3 6 2 3 3 1 C / T (エキソン 5 0) を含む H D 細胞におけるヒト H T T 発現のアレル特異的検出：各アッセイで、S N P 変異体を検出するためのアレル特異的プローブには、非修飾 D N A プローブと比較してアレルの識別を向上させるためにロックド核酸塩基を含ませた。

40

3 6 2 3 3 1 - F (3 3 1 フォワードプライマー) : T C T C C T C C A C A G A G T T T G T G A

3 6 2 3 3 1 - R (3 3 1 リバースプライマー) : C C T T C T T T C T G G A C T A A G A A G C T G

3 6 2 3 3 1 - C プローブ : T C C C T C A T C + C + A C T G T G T

3 6 2 3 3 1 - T プローブ : C T C + A + T + C + T + A + C T G T G T

A g p a t h I D ワンステップ逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) 試薬を使用して q P C R を行った。

【0 5 5 5】

抗体 M W 1 (ポリ Q 特異的) でプローブするウェスタンブロットによってタンパク質測

50

定を行い、mtHTTのみの減少を評価した。D7F7（プロリン1218周辺アミノ酸）を使用して、wtHTTとmtHTTの両方を可視化した。溶解物をDCで標準化した後3～8%トリス酢酸ゲルで分離し、ウェット転写法によってニトロセルロース膜に転写した。プロットを、前述の抗体及び相補的な蛍光二次抗体でプローブし、Li-Cor Odyssey（登録商標）DLxイメージングシステムで画像化した。

【0556】

2B7（アミノ酸1～17）及びMW1（ポリQ特異的）の抗体のペアを使用してmtHTTレベルを追跡し、MAB2166（アミノ酸181～810）及びMAB5490（アミノ酸115～129）のペアを使用して全長HTTを追跡する。

【0557】

HD分子のスクリーニング方法：GM09197及び／又はGM04022線維芽細胞を、T175フラスコで培養し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。コンフルエントに達した後、培地を除去し、細胞を1×PBSで洗浄し、TrypLE（商標）Express Enzymeを使用して細胞を解離させた。培地を酵素に加え、15mLコニカルチューブに集め、500×gで5分間遠心分離して細胞をペレット化した。血清学ピペットを使用して、培地及び酵素を吸引した。細胞を新鮮な培地に再懸濁させ、Countess 3自動セルカウンターを使用してカウントした。細胞を組織培養処理済みポリスチレン製96ウェルディッシュに15,000細胞／ウェルの密度で播種し、37℃、5%CO₂で一晩インキュベートした。翌日、8チャンネルアスピレーターを使用して培地を除去した。200μLの培地／ウェルをプレートに戻す。分子を1mMに調製し、Multidrop（商標）Pico 8 Digital Dispenserを使用して分注する。化合物とともに48時間インキュベートした後、培地をプレートから除去し、細胞を1×PBSで洗浄し、ウェルあたり40μLのグアニジンチオシアネート緩衝液で細胞を溶解させた。カオトロピック塩を使用して、RNAを382ウェルガラス繊維カラムプレートで単離して精製した。ヒトmtHTT、wtHTT、及びGAPDH mRNAを、ThermoFisher QuantStudio（商標）7Flex Systemを使用して384ウェルフォーマットでRT-PCRにより測定した。HTTレベルの結果をGAPDH mRNAレベルに正規化した。正規化したHTT mRNAレベルをビヒクル処理サンプルと比較して表し、分子処理後の倍率変化を評価した。

【0558】

iPSC-ニューロンのHD分子の作用持続時間に関する方法：HD患者から単離した線維芽細胞をサイトカインの存在下で増殖させ、細胞質型RNAベクターであるセンダイウイルスで形質導入してiPSCにリプログラミングした。これらのiPSCは、幹細胞マーカーを発現し、正常な核型を有し、多能性マーカーであるNanog、Tra-1-60、及びSSeA-44を発現する。iPSC由来ニューロン分化方法は、混合皮質ニューロン分化の標準プロトコルに従った。その結果、iPSC-ニューロンのTuj1及びMap2の免疫組織化学染色が得られた。iPSC由来ニューロン前駆細胞を、PLO／ラミニン521でコーティングした培養処理済みポリスチレン製96ウェルディッシュに300,000細胞／ウェルで播種し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。翌日、培地を交換して、ニューロン前駆細胞が継続的にニューロンに成熟できるようにした。4日後、培地を新しい培地に交換して、細胞を有糸分裂阻害剤で処理して残存する分裂細胞を除去し、純粋なニューロン培養物を得た。3日後、培地を除去した。200μLの培地／ウェルをプレートに戻した。分子を1mMに調製し、Multidrop（商標）Pico 8 Digital Dispenserを使用して分注した。化合物とともに96時間インキュベートした後、培地を除去して新しい培地に交換し、細胞を再度処理した。化合物に7日間曝露した後、培地をプレートから除去し、細胞を60μLのAmbion Lysis緩衝液で溶解させた。PureLink（商標）RNA単離キットを使用してRNAを単離する。cDNAを、Agilent Superscript IIキットを使用して合成する。ヒトmtHTT、wtHTT、及びGAPDH mRNAを、ThermoFisher QuantStudio（商標）7Flex System

10

20

30

40

50

mを使用して384ウェルフォーマットでRT-PCRにより測定した。HTTレベルの結果をGAPDH mRNAレベルに正規化した。正規化したHTT mRNAレベルをビヒクル処理サンプルと比較して表し、HD化合物による処理後の倍率変化を評価した。

【0559】

各化合物の E_{min} は、0.5 nM～1000 nMの化合物濃度内で観察される最低% HTT濃度である。

【0560】

代表的なインビトロ生化学データを表6及び表7に示し、ここで、 $A > 90\%$ 、 B は $90\% \sim 80\%$ 、 $C < 80\%$ である。

【0561】

【表8-1】

10

表6. GM09197線維芽細胞の代表的な生化学データ.

化合物番号	GM09197 IC ₅₀ 48 時間Cアレル (nM)	GM09197 E _{min} 48 時間Cアレル (%)	GM09197 IC ₅₀ 48 時間Tアレル (nM)	Gm09197 E _{min} 48 時間Tアレル (%)
A-1	—	A	113.637	C
A-2	—	A	31.952	C
A-3	—	A	38.667	C
A-5	—	A	9.8	C
A-7	—	A	>1000	A
A-20	>1000	A	>1000	A
A-21	>1000	A	>1000	A
A-29	>1000	A	>1000	B
A-30	>1000	A	104.895	C
A-31	>1000	B	>1000	B
A-32	>1000	B	>1000	B
A-35	>1000	A	>1000	B
A-36	>1000	A	>1000	A
A-37	>1000	B	>1000	B
A-38	>1000	A	>1000	A
A-39	>1000	B	>1000	B
A-40	>1000	A	>1000	A
A-45	>1000	C	>1000	C
A-46	>1000	B	>1000	A
A-47	>1000	C	>1000	C
A-48	>1000	A	>1000	A
A-49	>1000	A	>1000	A
A-52	>1000	C	>1000	B
A-53	>1000	A	>1000	B

20

30

【0562】

40

50

【表 8 - 2】

化合物番号	GM09197 IC ₅₀ 48 時間 C アレル (nM)	GM09197 Emin 48 時間 C アレル (%)	GM09197 IC ₅₀ 48 時間 T アレル (nM)	Gm09197 Emin 48 時間 T アレル (%)
A-54	>1000	B	>1000	B
A-55	>1000	A	>1000	A
A-56	>1000	C	104	C
A-58	>1000	B	>1000	B
A-59	>1000	B	>1000	B
A-68	—	A	17	C
A-71	>1000	A	>1000	A
A-72	>1000	B	>1000	A
A-73	>1000	A	>1000	A
A-74	>1000	B	>1000	A
A-75	>1000	A	>1000	A

10

【0563】

【表 9】

表 7. GM04022 線維芽細胞の代表的な生化学データ.

化合物番号	GM04022 IC ₅₀ 48 時間 C アレル	GM04022 Emin 48 時間 C アレル	GM04022 IC ₅₀ 48 時間 T アレル	GM04022 Emin 48 時間 T アレル
A-2	—	A	>1000	C
A-3	—	A	36	C
A-5	—	A	2	C

20

【0564】

本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され、記載されているが、そのような実施形態が例としてのみ提供されることは、当業者には明白であろう。本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更、及び置換がここで当業者に想起される。本明細書に記載の本発明の実施形態に対する様々な代替形態が、本発明を実施する際に使用され得ることを理解されたい。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲及びそれらの等価物の範囲内の方法及び構造が、それらによって包含されることが意図される。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/017201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61P 25/00 (2023.01)

ADD. - A61K 31/4164; A61K 31/4178; C07D 403/14 (2023.01)

CPC - INV. - A61P 25/00 (2023.08)

ADD. - A61K 31/4164; A61K 31/4178; C07D 403/14 (2023.08)

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0238226 A1 (DESIGN THERAPEUTICS INC.) 05 August 2021 (05.08.2021) entire document	1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79
A	WO 2017/172914 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 05 October 2017 (05.10.2017) entire document	1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79
A	US 2017/0281643 A1 (WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION) 05 October 2017 (05.10.2017) entire document	1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79
A	WO 2021/158707 A1 (DESIGN THERAPEUTICS INC.) 12 August 2021 (12.08.2021) entire document	1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79
P, X	WO 2022/126000 A1 (DESIGN THERAPEUTICS INC.) 16 June 2022 (16.06.2022) entire document	1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"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

07 August 2023

Date of mailing of the international search report

OCT 18 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/017201

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-12, 16-23, 27, 30-36, 41, 47-75, 80-87, 93, 94, 96, 97, 99-106
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/017201

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, 76-79, 88-92, 95, and 98 are drawn to transcriptional modulator molecules, and methods comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to a transcriptional modulator molecule selected to be compound A-1 (see first row of Table 4 of the instant specification), and methods comprising the same. It is believed that claims 1-3, 13-15, 24-26, 28, 29, 37-40, 42-46, and 76-79 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on compound A-1.

Applicant is invited to elect additional transcriptional modulator molecules, and their respective, corresponding, chemical structures, to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a transcriptional modulator molecule selected to be compound A-2 (see second row of Table 4 of the instant specification), and methods comprising the same. Additional transcriptional modulator molecules, and their respective, corresponding, chemical structures will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for treating Huntington's disease, requiring the selection of alternative transcriptional modulator molecules where "A transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone moiety, wherein: (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the nucleotide repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus; and wherein the DNA-binding moiety comprises a structure of Formula (A-1): (see structure, instant claim 24) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: Z1 is absent, -O-, or -NH-; each X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, and X8 is independently O, S, or NR2; each Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, Y6, Y7, and Y8 is independently CH or N; W1 is deuterium, hydrogen, optionally substituted C1-C6 alkyl, (azanylidene)methanediimine, (azanylidene)-N,N,N',N'-tetramethylmethanediimine, -C(O)-NR1AR1B, -NR1A-C(O)-NR1AR1B, -ZB-P(O)(OR1A)2, -ZB-(CH2)p-P(O)(OR1A)2, -ZB-(CH2)p3-o-P(O)(OR1A)2, wherein ZB is -N- or -O-; P3 is an integer from 1-10; W2 is an optionally substituted C1-C6 alkyl or -C(O)-NR1AR1B; Each R1 is independently hydrogen, deuterium, halogen, amino, cyano, optionally C1-C20 alkyl, or C1-C20 heteroalkyl, or -NHC(O)R1A; or two R1 on the same or on adjacent atoms combine together with the atom(s) to which they are attached to form an optionally substituted 3 to 6-membered carbocyclic ring or 3 to 6-membered heterocyclic ring; each R2 is independently hydrogen, deuterium, optionally substituted C1-C20 alkyl, optionally substituted C1-C20 heteroalkyl, optionally substituted C1-C20 haloalkyl, or optionally substituted C1-C20 alkylamino; each RA is independently hydrogen, deuterium, or optionally substituted C1-C20 alkyl; each R1B is independently hydrogen, deuterium, optionally substituted 5-membered heteroaryl, optionally substituted C1-C20 alkyl, optionally substituted C2-C10 heteroalkyl, or (AA)p2, wherein each AA is an amino acid; P2 is an integer from 1-10; j1 is 0 or 1; no is 0 or 1; m1 and n1 are each independently an integer from 0-3; p, is 2 or 3, provided that when Z1 is 0 or NH then p, is 2, and when Z1 is absent then p, is 3; and wherein one of W1 or W2 is attached to the oligomeric backbone."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a method of treating an individual having an expanded CAG repeat disorder, the method comprising administering an effective amount of a transcriptional modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone, wherein (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the expanded CAG repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus; a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone moiety, wherein: (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the nucleotide repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus; a method of treating Huntington's disease (HD) in a patient in need thereof, the method comprising administering to the patient a transcriptional modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone, wherein (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the expanded nucleotide repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus; a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone, wherein: (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the nucleotide repeat. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2021/0238226 A1 to Design Therapeutics Inc. discloses a method of treating an individual having an expanded CAG repeat disorder (transcription modulator molecules disclosed herein possess useful activity for modulating the transcription of a target gene having one or more CAG or CTG repeats (e.g., dmpk or abn1), and may be used in the treatment ... methods for treating ... disorder in a patient in need of such treatment, Para. [0042]), the method comprising administering an effective amount of a transcriptional modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone (administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound or composition according to the present disclosure, Para. [0042]; relate to a transcription modulator molecule or compound having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus, Para. [0043]), wherein (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/017201

repeat comprising CAG (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG, Para. [0043]); (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the expanded CAG repeat (the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG, Para. [0043]); and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus (and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus, Para. [0043]); a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone moiety, wherein: (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the nucleotide repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus (relate to a transcription modulator molecule or compound having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus, Para. [0043]); a method of treating Huntington's disease (HD) in a patient in need thereof (transcription modulator molecules disclosed herein possess useful activity for modulating the transcription of a target gene having one or more CAG or CTG repeats (e.g., dmpk or abn1), and may be used in the treatment ... methods for treating ... disorder in a patient in need of such treatment, Para. [0042]; the disease is chosen from DM1, spinocerebellar ataxia, Huntington's disease, Para. [0694]), the method comprising administering to the patient a transcriptional modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone, wherein (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the expanded nucleotide repeat; and (c) the oligomeric backbone links the first terminus and the second terminus (relate to a transcription modulator molecule or compound having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus, Para. [0043]); a transcription modulator molecule having a first terminus, a second terminus, and an oligomeric backbone, wherein: (a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of binding a nucleotide repeat comprising CAG; (b) the second terminus comprises a protein-binding moiety capable of binding to a regulatory molecule that modulates expression of a gene having the nucleotide repeat (relate to a transcription modulator molecule or compound having a first terminus, a second terminus, and oligomeric backbone, wherein: a) the first terminus comprises a DNA-binding moiety capable of noncovalently binding to a nucleotide repeat sequence CAG or CTG; b) the second terminus comprises a protein-binding moiety binding to a regulatory molecule that modulates an expression of a gene comprising the nucleotide repeat sequence CAG or CTG; and c) the oligomeric backbone comprising a linker between the first terminus and the second terminus, Para. [0043]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/77 (2006.01)	A 6 1 K	31/77	
A 6 1 K	31/5517(2006.01)	A 6 1 K	31/5517	
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/787 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
		A 6 1 K	31/787	

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

(72)発明者 ウェイブライト, ジャロッド

アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレー・ロード 6 0
0 5 スイート 1 1 0

(72)発明者 ヌーリー, ハンナ

アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレー・ロード 6 0
0 5 スイート 1 1 0

(72)発明者 ヤン, フェイ

アメリカ合衆国 9 2 0 1 1 カリフォルニア州 カールスバッド ヒドゥン・バレー・ロード 6 0
0 5 スイート 1 1 0

F ターム (参考) 4C076 AA95 EE26 EE59

4C084 AA17 NA13 NA14 ZA021 ZA022 ZA151 ZA152 ZB211 ZB212 ZC411
ZC4124C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB13 CB26 FA02 MA01 MA04 NA13
NA14 ZA02 ZA15 ZB21 ZC41