

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-502064

(P2020-502064A)

(43) 公表日 令和2年1月23日 (2020.1.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 311/49 (2006.01)	C O 7 C 311/49 C S P	4 B O 5 O
C O 7 C 317/28 (2006.01)	C O 7 C 317/28 Z N A	4 H O O 6
C O 7 C 317/32 (2006.01)	C O 7 C 317/32	
C O 7 C 313/36 (2006.01)	C O 7 C 313/36	
C O 7 C 243/38 (2006.01)	C O 7 C 243/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く		

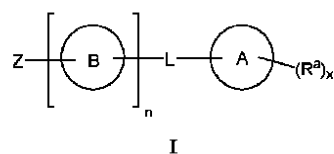
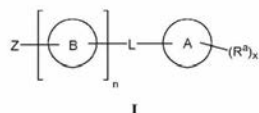
(21) 出願番号	特願2019-527328 (P2019-527328)	(71) 出願人	513137330
(86) (22) 出願日	平成29年11月29日 (2017.11.29)		エビザイム, インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	令和1年7月4日 (2019.7.4)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/063721		02139, ケンブリッジ, テクノロジー
(87) 国際公開番号	W02018/102419		スクエア 400, フォース フロア
(87) 国際公開日	平成30年6月7日 (2018.6.7)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/427, 732		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成28年11月29日 (2016.11.29)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	62/434, 356	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成28年12月14日 (2016.12.14)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 スルホン酸基を含むK A T阻害剤としての化合物

(57) 【要約】

本発明は、化合物、その医薬的に許容される組成物、及びそれを使用する方法を提供する。

【化1】

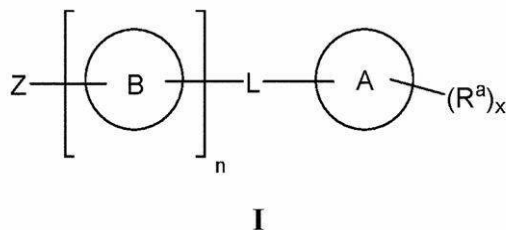


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中：

環 A は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式複素環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択され；

20

L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 1～4 個の更なる基と、を含む、3～6 原子リンカーであり；ここで

L の 2 個の原子が、それらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環を形成していてもよく；

環 B は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

30

R^a は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、又は任意選択で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され；

Z は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、 $-(C_{1\sim3} \text{ 脂肪族})-Cy$ 、又は任意選択で置換されている $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され；

40

Cy は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 6～8 員環の架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

R は、それぞれ独立に、水素であるか、又は $C_{1\sim4}$ 脂肪族、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独

50

立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

n は 0 又は 1 であり；

x は 0、1、2、又は 3 である）の化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

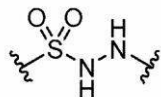
L は、3 原子リンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L は、

10

【化 2】



である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

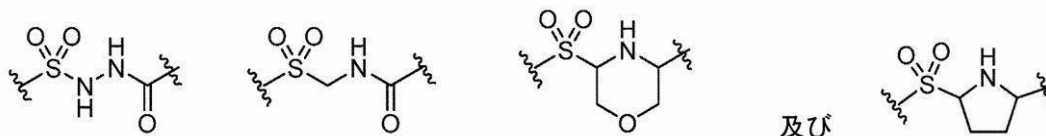
L は、4 原子リンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

20

L は、

【化 3】



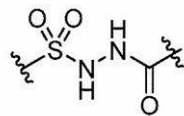
からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

30

L は、

【化 4】



である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

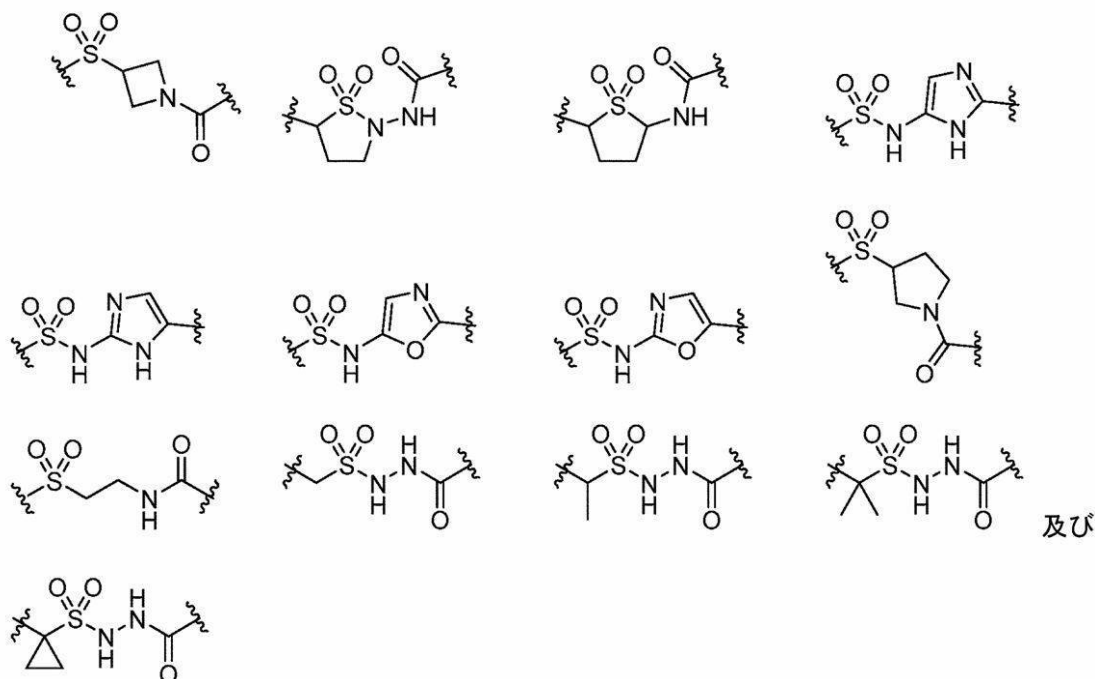
40

L は、5 原子リンカーである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

L は、

【化 5】



10

20

からなる群から選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

Z は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

Z は、 $-OR^{\circ}$ で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、ここで R° は、水素又は $C_1 \sim 2$ 脂肪族である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

Z は、 $-Cy$ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 12】

$-Cy$ は、任意選択で置換されている 3 ～ 7 員環の飽和若しくは部分不飽和炭素環又は任意選択で置換されている窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

Z は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ 脂肪族})-Cy$ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

Cy は、任意選択で置換されているフェニルである、請求項 13 に記載の化合物。

40

【請求項 15】

環 B は、任意選択で置換されている窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

Z は、 $-(C_1 \sim 3 \text{ 脂肪族})-Cy$ である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

Cy は、任意選択で置換されているフェニルである、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

Z は、 $-C(O)R$ 又は $-C(O)_2R$ である、請求項 15 に記載の化合物。

50

【請求項 19】

R は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R は、 $-OR^{\circ}$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、ここで R° は、水素又は $C_1 \sim 2$ 脂肪族である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

Z は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 22】

Z は、 $-OR^{\circ}$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、ここで R° は、水素又は $C_1 \sim 2$ 脂肪族である、請求項 21 に記載の化合物。

10

【請求項 23】

環 A はフェニルである、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

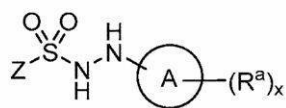
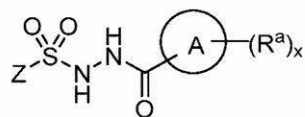
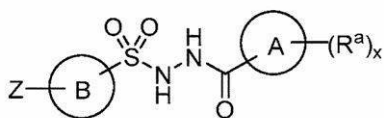
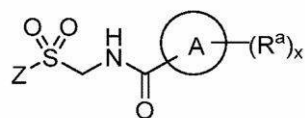
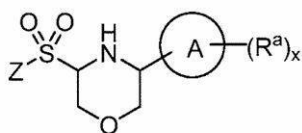
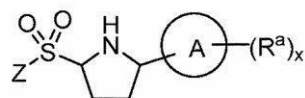
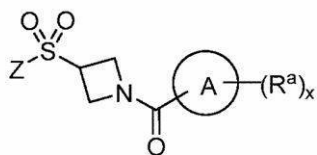
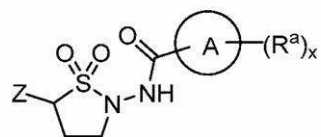
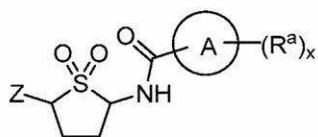
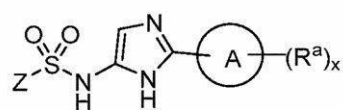
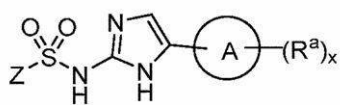
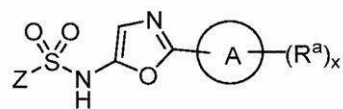
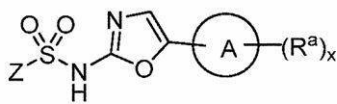
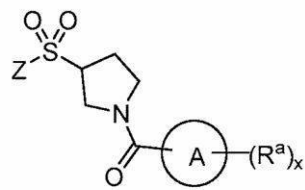
環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 26】

前記化合物は、式 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I-m、I-n、I-o、I-p、I-q、I-r、若しくは I-s の化合物：

【化 6】

**I-a****I-b****I-c****I-d****I-e****I-f****I-g****I-h****I-i****I-j****I-k****I-l****I-m****I-n**

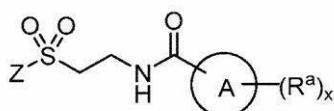
10

20

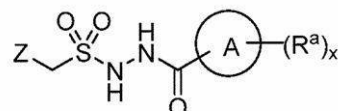
30

40

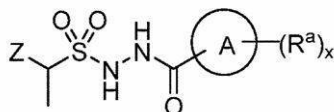
【化 7】



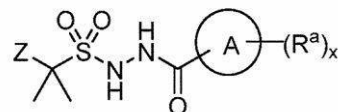
I-o



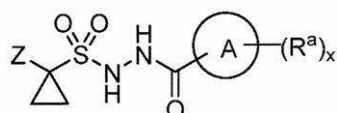
I-p



I-q



I-r



I-s

10

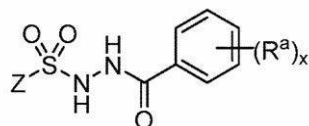
又はその医薬的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

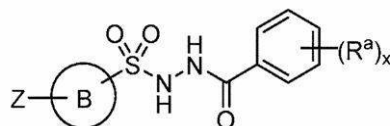
【請求項 27】

前記化合物は、式 I I、I I I、I V、若しくは V の化合物：

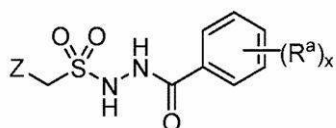
【化 8】



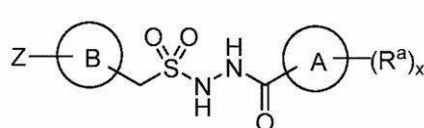
II



III



IV



V

30

又はその医薬的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

概要

40

タンパク質のアセチル化は幾つかの細胞プロセスに関与している。リシンのアセチル化は、メチル化やユビキチン化等の他のタンパク質修飾の調節（例えば、阻害）、タンパク質安定性の調整、細胞内局在の変化、又は相互作用タンパク質の範囲（spectrum）の変更を行うことが報告されている。

【背景技術】

【0002】

本開示の幾つかの態様は、一部の疾患及び障害、例えば、癌のイニシエーション及び／又はプログレッションにおけるリシンアセチル化酵素（KAT）、特に KAT-5 等のヒストンアセチル化酵素の重要性を認識したことに基づく。本開示の幾つかの態様は、in vitro 及び in vivo で、例えば、癌療法等の臨床的状況等において、KAT

50

の活性を調節することが有用な標的となることを認識したことを含む。本開示の一部の態様は、特定のKAT、例えば、KAT-5が、KATの異常な活性、例えば、正常な細胞、組織、又は正常な非病理学的状態において認められる活性と比較してKAT-5活性が上昇していることを特徴とする疾患及び状態において、治療標的となることを示す。

【0003】

本開示の幾つかの態様は、KAT-5が様々な癌において治療標的となることを示す。本開示の幾つかの態様は、癌細胞においてKAT（例えば、KAT-5）の活性が、細胞の生存及び／又は増殖に重要であることを認識したことに基づく。

【0004】

本開示の幾つかの態様は、本明細書において提供されるKAT阻害剤を、細胞、例えば、腫瘍細胞又は悪性細胞に接触させることを含む、この種の細胞の生存及び／又は増殖を阻害するための方法及び戦略であって、例えば、この種の細胞又はこの種の細胞を含む腫瘍を有する対象にKAT（例えば、KAT-5）阻害剤を投与して、例えば、この種の細胞にKAT-5阻害剤を*in vitro*又は*in vivo*で接触させることによる、方法及び戦略を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

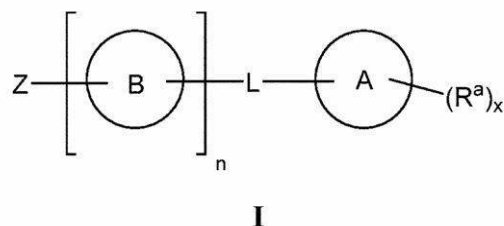
【0005】

したがって本開示は、様々な癌等の、異常なKAT（例えば、KAT-5）活性を特徴とする疾患又は状態の治療に有用な特定の療法を提供する。本開示により提供される方法及び組成物は、例えば、幅広い範囲の固形腫瘍及び／又は血液癌の治療に適用できる可能性がある。

【0006】

本開示の幾つかの態様は、リシンアセチル化酵素（KAT）の阻害剤である化合物及びその医薬的に許容される組成物を提供する。幾つかの実施形態において、本発明は、KAT-5の阻害剤を提供する。この種のKAT阻害剤化合物は、一般式I：

【化1】



（式中、上に示した式Iに関する環A、環B、Z、L、R^a、n、及びxは、それぞれ、本明細書における実施形態において定義及び記載する通りである）で表される化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0007】

幾つかの実施形態においては、本明細書において提供される化合物及びその医薬的に許容される組成物は、*in vitro*又は*in vivo*で、例えば、それ必要とする対象、例えば、異常な（例えば、上昇した）KAT活性を特徴とする状態又は障害を有する対象等のKAT活性、例えばKAT-5活性を阻害するのに有用である。幾つかの実施形態において、本明細書において提供される化合物及びその医薬的に許容される組成物は、KAT活性、例えば、KAT-5活性を特徴とする、KAT-5活性が関与する、又はKAT-5活性により媒介される様々な疾患、障害、又は状態を治療するのに有用である。そのような疾患、障害、又は状態には、本明細書に記載するものが含まれる。

【0008】

本発明により提供される化合物は、生物学的及び病理学的現象におけるKATの研究並びに新規なKAT阻害剤の比較評価にも有用である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

本発明の化合物は、上に一般的に記載したものを含み、本明細書に開示する上位分類（class）、下位分類（subclass）、及び種類（species）により更に説明する。本明細書において使用する場合、別段の定めがない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために用いる化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、第75版の元素周期表（CAS方式）に従い識別する。加えて、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及び“March’s Advanced Organic Chemistry”，5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、その全内容を参照により本明細書に援用する。

10

【0010】

別段の定めがない限り、本明細書に示す構造は、その構造の全ての異性（例えば、エナンチオ異性、ジアステレオ異性、及び幾何異性（又は立体配座異性））体；例えば、各不斉中心に対するR配置及びS配置、Z及びE二重結合異性体、並びにZ及びE配座異性体も包含することを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体に加えて、エナンチオ異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何異性体（又は立体配座異性体）混合物も本発明の範囲に包含される。別段の定めがない限り、本発明の化合物のあらゆる互変異性体は本発明の範囲に包含される。加えて、別段の定めがない限り、本明細書に示す構造は、1種又は複数種の同位体富化された（isotopically enriched）元素が存在する点のみが異なる化合物を包含することも意味する。例えば、水素が重水素若しくは三重水素に置換されるか、又は炭素が ^{13}C 若しくは ^{14}C 富化炭素に置換されている本構造を有する化合物も本発明の範囲内である。この種の化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的測定のプローブとして、又は本発明による治療剤として有用である。

20

【0011】

本発明により想定される置換基及び変数の組合せは、安定な化合物を生成させるものに限る。本明細書において使用される「安定な」という語は、製造を可能にするのに十分であると共に、本明細書に詳述する目的（例えば、対象への治療的又は予防的投与）に有用となるのに十分な期間に亘り化合物の完全性を維持するのに十分な安定性を有する化合物を指す。

30

【0012】

本明細書において、ある変形形態の任意の定義において化学基の一覧を記載した場合、その記載には、いずれかの単一の基としての、又は一覧に列挙された複数の基の組合せとしての、その変形形態の定義が含まれる。本明細書において、ある変形形態に関する実施形態について記載した場合、その記載には、いずれかの単一の実施形態としての、又は他の任意の実施形態若しくはその一部分との組合せとしての、その実施形態が含まれる。

40

【0013】

投与：本明細書において使用される「投与」という語は、通常、対象又は系への組成物の投与を指す。当業者は、適切な状況においては、対象、例えばヒトへの投与に利用することができる様々な経路を認識するであろう。例えば、幾つかの実施形態において、投与は、全身又は局所的に行うことができる。幾つかの実施形態において、投与は、経腸又は非経口で行うことができる。幾つかの実施形態において、投与は、注射（例えば、筋肉内注射、静脈内注射、又は皮下注射）により行うことができる。幾つかの実施形態において、注射は、ボーラス注射、点滴、灌流、又は注入を含むことができる。幾つかの実施形態において、投与は局所的に行うことができる。当業者は、本明細書に記載する具体的な療法に用いるための適切な投与経路、例えば、www.fda.govの一覧に記載されて

50

いるものの中から、耳介（耳）、頬側、結膜、皮膚、歯、子宮頸管内、洞内（endosinusal）、気管内、経腸、硬膜外（epidural）、羊膜外、体外、間質内、腹腔内（intra-abdominal）、羊膜内、動脈内、関節内、胆管内（intrabiliary）、気管支内、嚢内、心臓内、軟骨内、仙骨内、空洞内、腔内、大脳内、大槽内、角膜内、歯冠内、海綿体内、皮内、椎間板内（intradiscal）、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、イントラガスティック（intragastric）、歯肉内、病巣内、管腔内（intraluminal）、リンパ腺内、骨髓内、髄膜内、筋肉内、眼内、卵巣内、心膜内、腹腔内（intraperitoneal）、胸膜腔内、前立腺内、肺内、鼻又は眼窩洞内（intrasinial）、脊髄内、滑膜内、腱内、精巣内、髄腔内、胸腔内、尿細管内、腫瘍内、鼓膜内、子宮内、血管内、静脈内、静脈内急速、静脈内点滴、心室内、硝子体内、喉頭、鼻、経鼻胃nasogastric、眼、経口、中咽頭、非経口、経皮、関節周囲、硬膜外（peridural）、神経周囲、歯周、直腸、呼吸器（例えば、吸入）、眼球後、軟部組織、くも膜下、結膜下、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、粘膜内、経胎盤、経気管、尿管、尿道、又は腔等を認識するであろう。幾つかの実施形態において、投与は、電気浸透、血液透析、浸透、イオン浸透、洗浄、及び／又は閉鎖包帯を含むことができる。幾つかの実施形態において、投与は、間欠的（例えば、時間を空けて複数回投与）及び／又は周期的（例えば、共通の期間を空けて個々に投与）な投薬を含むことができる。幾つかの実施形態において、投与は連続投薬を含むことができる。

【0014】

剤（agent）：本明細書において使用される「剤」という語は、例えば、小分子、ポリペプチド、核酸、糖、脂質、金属、又はこれらの組合せ若しくは複合体を含む化合物、分子、又は何らかの化学物質に分類される物質（entity）を指すことができる。幾つかの実施形態において、「剤」という語は、高分子を含む化合物、分子、又は物質を指すことができる。幾つかの実施形態において、この語は、1つ又は複数の高分子部分を含む化合物又は物質を指すことができる。幾つかの実施形態において、「剤」という語は、特定の高分子又は高分子部分を実質的に含まない、化合物、分子、又は物質を指すことができる。幾つかの実施形態において、この語は、高分子又は高分子部分を一切含まないか又は実質的に含まない、化合物、分子、又は物質を指すこともできる。

【0015】

脂肪族：本明細書において使用する「脂肪族」又は「脂肪族基」という語は、分子の残部に結合する単一の結合点を有する、完全に飽和であるか若しくは1つ若しくは複数の不飽和単位を含む、直鎖（即ち、非分岐）若しくは分岐の、置換若しくは無置換の炭化水素鎖、又は完全に飽和であるか若しくは1つ若しくは複数の不飽和単位を含むが、芳香族ではない、単環式炭化水素若しくは二環式炭化水素（「炭素環」、「炭素環式」、「脂環式」、又は「シクロアルキル」とも称される）を意味する。特段の定めがない限り、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含む。幾つかの実施形態において、脂肪族基は1～5個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態において、脂肪族基は1～3個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態において、脂肪族基は1～2個の脂肪族炭素原子を含む。幾つかの実施形態において、「炭素環式」（又は「脂環式」又は「炭素環」又は「シクロアルキル」）は、完全に飽和であるか又は1つ若しくは複数の不飽和単位を含むが芳香族ではない、分子の残部への単一の結合点を有する単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素を指す。好適な脂肪族基としては、これらに限定されるものではないが、直鎖又は分岐の置換又は無置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、及びそれらの混成体、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、又は（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。

【0016】

アルキレン：「アルキレン」という語は、2価のアルキル基を指す。例示的なアルキレンとしては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 等が挙げられる。幾つかの実施形態において、「アル

キレン鎖」という語は、ポリメチレン基、即ち、 $-(CH_2)_n-$ （式中、 n は、正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2、又は2～3である）である。置換アルキレン鎖は、1個又は複数個の水素原子が置換基に置き換えられている2価のアルキル基である。好適な置換基としては、置換脂肪族基に関し以下に記載するものが挙げられる。

【0017】

対立遺伝子：本明細書において使用する「対立遺伝子」という語は、特定の多型遺伝子座を占める2以上の既存の遺伝子変異体のうちの一方を指す。

【0018】

アミノ酸：本明細書において使用される「アミノ酸」という語は、例えば、1つ又は複数のペプチド結合の形成を介してポリペプチド鎖に組み込むことができる任意の化合物及び／又は物質を指す。幾つかの実施形態において、アミノ酸は、一般構造 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ を有する。幾つかの実施形態において、アミノ酸は天然のアミノ酸である。幾つかの実施形態において、アミノ酸は非天然アミノ酸である。幾つかの実施形態では、アミノ酸はD-アミノ酸である。幾つかの実施形態において、アミノ酸はL-アミノ酸である。本明細書中において使用される「標準アミノ酸」という語は、天然のペプチド中に一般に存在する20種類のL-アミノ酸のいずれかを指す。「非標準アミノ酸」とは、それが天然の供給源であるか又は天然の供給源中に存在するかに関わらず、標準アミノ酸以外の任意のアミノ酸を指す。幾つかの実施形態において、ポリペプチド中のカルボキシ末端及び／又はアミノ末端のアミノ酸等のアミノ酸は、上述の一般構造と比較して、構造的な修飾を含むことができる。例えば、幾つかの実施形態において、アミノ酸は、一般構造と比較して、メチル化、アミド化、アセチル化、PEG化、グリコシル化、リン酸化、及び／又は置換（例えば、アミノ基、カルボン酸基、1個若しくは複数個のプロトン、及び／又はヒドロキシル基）により修飾することができる。幾つかの実施形態においては、この種の修飾により、例えば、他の点では同一である非修飾アミノ酸を含むポリペプチドと比較して、修飾されたアミノ酸を含むポリペプチドの安定性又は血中半減期を変化させることができる。幾つかの実施形態において、この種の修飾は、他の点では同一である非修飾アミノ酸を含むポリペプチドと比較して、修飾アミノ酸を含むポリペプチドの該当する活性を有意に変化させるものではない。文脈から明らかとなるが、幾つかの実施形態において、「アミノ酸」という語は、遊離アミノ酸を指すために使用することができ、幾つかの実施形態において、これはポリペプチドのアミノ酸残基、例えば、ポリペプチド内のアミノ酸残基を指すために使用することができる。

【0019】

類縁体：本明細書において使用される「類縁体」という語は、基準物質と1つ又は複数の特定の構造的特徴、構成要素、構成成分、又は部分を共有する物質を指す。通常、「類縁体」は、例えば、コア構造又はコンセンサス構造を共有するなど、基準物質との重要な構造的類似性を示すと同時に、1つ又は複数の特定のはっきりと区別される形の差異も有している。幾つかの実施形態において、類縁体は、例えば基準物質に化学的操作を施すことにより、基準物質から生成することができる物質である。幾つかの実施形態において、類縁体は、基準物質を生成するプロセスと実質的に類似の（例えば、複数の工程を共有する）合成プロセスを実施することにより生成することができる物質である。幾つかの実施形態において、類縁体は、基準物質を生成するために使用されるものとは異なる合成プロセスを実施することにより生成することができる。

【0020】

おおよそ：本明細書において使用される「おおよそ」又は「約」という語は、対象の1つ又は複数の値に適用する場合、述べられた基準値とほぼ等しい値を指す。特定の実施形態において、「おおよそ」又は「約」という語は、別段の定めがない限り、又はそうでないことが文脈から明らかでない限り（例えば、対象とする1つ又は複数の値が定める範囲が十分に狭く、この種の百分率の変動を適用すると、述べられた範囲が不要になってしまう）、述べられた基準値からいずれかの方向（それよりも大きい方向又は小さい方向）に25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、

11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、又はそれを下回る範囲に含まれる数値範囲を指す。

【0021】

アリール：「アリール」という語は、単独で使用されるか、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」、若しくは「アリールオキシアルキル」のように、より大きな部分の一部として使用され、合計5～14個の環員を有し、系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、系内の環はそれぞれ3～7個の環員を含む、単環式又は二環式環系を指す。「アリール」という語は、「アリール環」という用語と互換的に使用することができる。本発明の特定の実施形態において、「アリール」は芳香族環系を指し、例示的な基としては、1つ又は複数の置換基を有していてもよい、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシル等が含まれる。本明細書において使用する「アリール」という語の範囲には、芳香族環が1つ又は複数の非芳香族環に縮合している基、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロナフチル等が含まれる。

10

【0022】

生物学的試料：本明細書において使用される「生物学的試料」という語は、これらに限定されるものではないが、細胞培養液又はその抽出物、哺乳動物又はその抽出物から得られた生検材料、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、その他の体液、又はそれらの抽出物を含む。生物学的試料中のリシンアセチル化酵素、例えばKAT-5の活性の阻害は、当業者に知られている様々な目的に有用である。そのような目的として、例えば、輸血、臓器移植、生物標本の保存、及び生物学的測定が含まれるが、これらに限定されない。

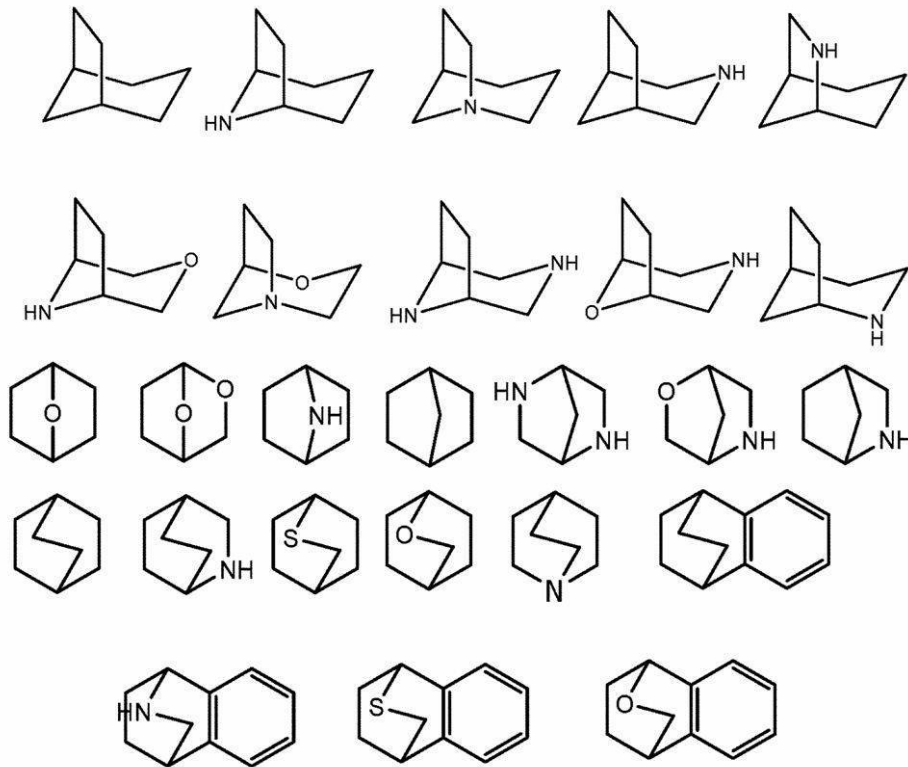
20

【0023】

架橋二環式：本明細書において使用される「架橋二環式」という語は、少なくとも1つの架橋を有する、任意の二環式環系、即ち、飽和又は部分不飽和の炭素環又は複素環を指す。IUPACにより定義されているように、「架橋」は、2つの橋頭位を連結する非分岐の原子の鎖又は原子又は原子価結合であり、「橋頭位」は、3以上の骨格原子（水素を除く）に結合している環系の任意の骨格原子である。幾つかの実施形態において、架橋二環式基は、7～12個の環員及び窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する。この種の架橋二環式基は当技術分野において知られており、以下に記載する基が挙げられ、各基は、分子残部の任意の置換可能な炭素原子又は窒素原子に結合している。別段の定めがない限り、架橋二環式基は、脂肪族基に関し記載されている1つ又は複数の置換基で任意選択で置換されている。追加的又は代替的に、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は任意選択で置換されている。例示的な架橋二環式化合物として、次に示すものが挙げられる。

30

【化 2】



10

20

【0024】

癌：本明細書において使用される「癌」という語は、細胞が、比較的異常な、制御されない、及び／又は自律的な増殖を示し、その結果として、細胞増殖制御が有意に失われていることを特徴とする、細胞が異常に速い増殖速度及び／又は増殖異常の表現型を示す、疾患、障害、又は状態を指す。幾つかの実施形態において、癌は1つ又は複数の腫瘍で特徴付けることができる。当業者は、様々な種類の癌、例えば、副腎皮質癌、星状細胞腫、基底細胞癌、カルチノイド、心臓、胆管細胞癌、脊索腫、慢性骨髓増殖性腫瘍、頭蓋咽頭腫、乳管内上皮内癌、上衣腫、眼球内黒色腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、組織球症、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髓球性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、有毛細胞白血病、骨髓性白血病（myelogenous leukemia）、骨髓球性白血病（myeloid leukemia））、リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫〔非ホジキンリンパ腫〕、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、エイズ関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、骨髓腫（例えば、多発性骨髓腫）、骨髓異形成症候群、乳頭腫、傍神経節腫、フェノクロマサイトーマ（pheochromocytoma）、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、肉腫（例えば、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、子宮肉腫、血管肉腫）、ウィルムス腫瘍、及び／又は副腎皮質、肛門、虫垂、胆道、膀胱、骨、脳、乳房、気管支、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、卵管、胆嚢、胃腸管、生殖細胞、頭頸部、心臓、腸、腎臓（例えば、ウィルムス腫瘍）、喉頭、肝臓、肺（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、口、鼻腔、口腔、卵巣、膵臓、直腸、皮膚、胃、精巣、咽喉、甲状腺、陰茎、咽頭、腹膜、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、尿管、尿道、子宮、膣、若しくは外陰の癌等を認識している。

30

40

【0025】

染色体：本明細書において使用される「染色体」という語は、例えば、真核細胞の核に見られるように、関連するポリペプチド及び／又は他の物質と任意選択で一緒になったDNA分子を指す。通常、染色体は、遺伝情報の伝達を可能にする遺伝子及び機能（例えば

50

複製起点)を保有する。

【0026】

併用療法：本明細書において使用される「併用療法」という語は、対象が2以上の治療計画（例えば、2種以上の治療剤）に同時に曝露される臨床的介入を指す。幾つかの実施形態においては、2以上の治療計画を同時に施すことができる。幾つかの実施形態において、2以上の治療計画は、逐次的に施すことができる（例えば、第1の計画を施した後、任意の用量で第2の計画を施す）。幾つかの実施形態において、2以上の治療計画は、重複投薬計画で施される。幾つかの実施形態において、併用療法の投与は、他の剤又は治療様式を受けている対象への1種又は複数種の治療剤又は治療様式の投与を含むことができる。幾つかの実施形態において、併用療法は、必ずしも個々の剤を単一の組成物中で一緒に投与することを（それどころか、必ずしも同時に投与することさえ）必要としない。幾つかの実施形態において、併用療法の2種以上の治療剤又は治療様式は、対象に別々に、例えば、別々の組成物中で、別々の投与経路（例えば、一方の剤を経口的に、他方の剤を静脈内に）を介して、及び／又は異なる時点で投与される。幾つかの実施形態において、2種以上の治療剤は、併用組成物若しくは併用化合物中で（例えば、単一の化学的複合体又は共有結合している物質の一部として）、同じ投与経路で、及び／又は同時に投与することができる。

10

【0027】

対応する：本明細書において、ポリペプチド、核酸、及び化合物に関連して使用される「対応する」という語は、ある化合物又は組成物を適切な基準化合物又は組成物と比較した場合の、構造要素、例えば、アミノ酸残基、ヌクレオチド残基、又は化学的部分の位置／同一性を指す。

20

【0028】

KAT-5が関与する疾患又は障害：本明細書において使用される「KAT-5が関与する疾患又は障害」、或いは「KAT-5が媒介する疾患又は障害」は、KAT-5又はその変異体が関与することが知られているか又は一因であると疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。

【0029】

異常なKAT活性を特徴とする疾患又は障害：本明細書において使用される「異常なKAT活性を特徴とする疾患又は障害」は、KAT又はその変異体が異常活性を示すことが知られているか又はその一因であると疑われている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。異常活性には、例えば、対照又は基準レベルと比較するとKAT活性レベルが上昇していることが含まれる。幾つかの実施形態において、対照又は基準レベルは、該当する疾患又は状態の非存在下で、例えば、正常な細胞、組織、又は試料中で、観測、測定、又は予測されるKAT活性レベルである。

30

【0030】

異常なKAT-5活性を特徴とする疾患又は障害：本明細書において使用される「異常なKAT-5活性を特徴とする疾患又は障害」は、KAT-5又はその変異体が異常活性を示すことが知られているか又は一因であると疑われている疾患又は他の有害な状態を意味する。異常活性には、例えば、対照又は基準レベルと比較してKAT-5活性レベルが上昇していることが含まれる。幾つかの態様において、対照又は基準レベルは、該当する疾患又は状態の非存在下において、例えば、正常な細胞、組織、又は試料中で、観測、測定、又は予測されるKAT-5の活性レベルである。

40

【0031】

ドメイン：本明細書において使用される「ドメイン」という語は、ポリペプチドの断片又は一部分を指す。幾つかの実施形態において、「ドメイン」は、そのドメインがその親ポリペプチドの残部から物理的に分離された場合に、その特定の構造的及び／又は機能的特徴を実質的に又は完全に保持しているような、ポリペプチドの特定の構造的及び／又は機能的特徴を伴っている。幾つかの実施形態において、ドメインは、その（親）ポリペプチドから分離され、別の（受容（recipient））ポリペプチドと連結させた場合

50

に、親ポリペプチド内で親ポリペプチドを特徴付ける1つ又は複数の構造的及び／又は機能的特徴を、受容ポリペプチド上で実質的に保持する、及び／又は受容ポリペプチドに付与する、ポリペプチドの一部を含むことができる。幾つかの実施形態において、ドメインはポリペプチドの断片である。幾つかのこの種の実施形態において、ドメインは、特定の構造要素（例えば、特定のアミノ酸配列又は配列モチーフ、 α -ヘリックスの特徴、 β -シートの特徴、コイルドコイルの特徴、ランダムコイルの特徴）によって、及び／又は特定の機能的特徴（例えば、結合活性、酵素活性、フォールディング活性、シグナル伝達活性）によって特徴付けられる。

【0032】

エピジェネティックマーク：本明細書において使用される「エピジェネティックマーク」という語は、遺伝暗号によって直接制御されない核酸又はポリペプチドの特徴を指す。例えば、幾つかの実施形態において、エピジェネティックマークは、核酸又はポリペプチドの修飾であるか、又はその修飾の結果として生じる可能性がある。幾つかの実施形態において、この種の修飾は、例えば、メチル化、アセチル化、ユビキチン化、リン酸化、リボシル化、アミド化、グリコシル化、又はこれらの組合せを含むことができる。

【0033】

発現：本明細書において使用する、核酸配列の「発現」という語は、核酸配列から任意の遺伝子産物が生成することを指す。幾つかの実施形態において、遺伝子産物は転写産物とすることができる。幾つかの実施形態において、遺伝子産物はポリペプチドとすることができる。幾つかの実施形態において、核酸配列の発現は、以下のうちの1つ又は複数を含む：（1）DNA配列からの（例えば転写による）RNA鋳型の生成；（2）RNA転写産物のプロセッシング（例えば、スプライシング、エディティング、5'キャップ形成、及び／又は3'末端形成による）；（3）RNAからポリペプチド若しくはタンパク質への翻訳；並びに／又は（4）ポリペプチド若しくはタンパク質の翻訳後修飾。

【0034】

遺伝子：本明細書において使用される「遺伝子」という語は、遺伝子産物（例えば、RNA産物及び／又はポリペプチド産物）をコードする染色体中のDNA配列を指す。幾つかの実施形態において、遺伝子は、コード配列（例えば、特定の遺伝子産物をコードする配列）を含む。幾つかの実施形態において、遺伝子は、非コード配列を含む。幾つかの特定の実施形態において、遺伝子は、コード配列（例えば、エキソンの配列）及び非コード配列（例えば、イントロンの配列）の両方を含むことができる。幾つかの実施形態において、遺伝子は、例えば、遺伝子発現の1つ又は複数の面（例えば、細胞種特異的発現、誘導発現）を制御するか又は影響を与えることができる、1つ又は複数の調節エレメント（例えば、プロモーター、エンハンサー、サイレンサー、終結シグナル）を含むことができる。

【0035】

ハロゲン：「ハロゲン」という語は、F、Cl、Br、又はIを意味する。

【0036】

ヘテロ原子：「ヘテロ原子」という語は、酸素、硫黄、窒素、リン、又はケイ素（窒素、硫黄、リン、若しくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の4級化形態、又は複素環の置換可能な窒素、例えば、N（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中のもの）、NH（例えば、ピロリジニル中のもの）、又はNR⁺（例えば、N-置換ピロリジニル中のもの））のうちの1種又は複数種を意味する。

【0037】

ヘテロアリアル：単独で又はより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリアル」及び「ヘテロアラール（heteroar）」という語、例えば、「ヘテロアラールキル」又は「ヘテロアラールコキシ」は、5~10個の環原子、好ましくは5、6、又は9個の環原子を有し；環状配列（cyclic array）内で共有している6、10、又は14個の π 電子を有し；炭素原子に加えて、1~5個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という語は、窒素、酸素、又は硫黄を指し、窒素又は硫黄の任意の酸化形態

、及び塩基性窒素の任意の 4 級化形態を含む。例示的なヘテロアリール基としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、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、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。本明細書において使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロアラール」という語は、ヘテロ芳香族環が 1 個又は複数個のアリール環、脂環式環、又はヘテロ環に縮合しており、結合基又は結合点がヘテロ芳香族環上にある、基も含む。例示的な基としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4 H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド [2, 3-b] - 1, 4-オキサジニル - 3 (4 H) - オンが挙げられる。ヘテロアリール基は単環又は二環とすることができる。「ヘテロアリール」という語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、又は「ヘテロ芳香族」という語と互換的に使用することができ、これらの語はいずれも任意選択で置換されている環を含む。「ヘテロアラールキル」という語は、ヘテロアリールで置換されているアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は、独立に、任意選択で置換されている。

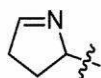
10

【0038】

複素環：本明細書において使用される「複素環」、「複素環式」、「複素環式基」、及び「複素環式環 (heterocyclic ring)」という語は互換的に使用され、飽和又は部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて 1 個又は複数個、好ましくは 1 ~ 4 個の上に定義したヘテロ原子を有する、安定な 5 ~ 7 員環単環式又は 7 ~ 10 員環二環複素環式部分を指す。複素環の環原子に関し使用される「窒素」という語は、置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄、又は窒素から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和環において、窒素は、N (例えば、3, 4-ジヒドロ-2 H-ピロリル-

20

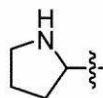
【化 3】



30

中のもの)、NH (例えば、ピロリジニル-

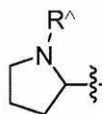
【化 4】



40

中のもの)、NR^Λ (例えば、N-置換 2-ピロリジニル-

【化 5】



中のもの)、又は⁺NR^Λ (例えば、N-置換 1-ピロリジニル-

【化 6】



中のもの)とすることができる。

【0039】

複素環式環は、安定な構造を生成する任意のヘテロ原子又は炭素原子上でそのペンダント基に結合することができ、その環原子はいずれも任意選択で置換されていてもよい。この種の飽和又は部分不飽和複素環式基の例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「複素環式」、「複素環式環」、「複素環式基 (heterocyclic group)」、「複素環式部分」、及び「複素環式基 (heterocyclic radical)」という語は、本明細書において互換的に用いられ、複素環式環が1つ又は複数のアリアル環、ヘテロアリアル環、又は脂環式環に縮合している、インドリニル、3H-インドリル、イソインドリニル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニル等の基も含み、結合基又は結合点は、複素環式環上にある。複素環式基は、単環式又は二環式とすることができる。「複素環式アルキル (heterocyclyl alkyl)」という語は、複素環により置換されているアルキル基を指し、アルキル部分及び複素環部分は独立に、任意選択で置換されている。

【0040】

阻害剤：本明細書において使用される「阻害剤」という語は、測定可能な親和性でKAT-5に結合する、及び／又は阻害する化合物と定義される。特定の実施形態において、阻害剤のIC₅₀及び／又は結合定数は、約50μM未満、約1μM未満、約500nM未満、約100nM未満、又は約10nM未満である。

【0041】

低級アルキル：「低級アルキル」という語は、C₁～₄直鎖又は分岐アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、及びtert-ブチルである。

【0042】

低級ハロアルキル：「低級ハロアルキル」という語は、1個以上のハロゲン原子で置換されているC₁～₄直鎖又は分岐アルキル基を指す。

【0043】

測定可能な親和性：本明細書において使用される「測定可能な親和性」及び「測定可能に阻害する」という語は、本発明の化合物又はその組成物と、各KAT、例えばKAT-5とを含む試料と、KAT-5を含み、前記化合物又はその組成物を含まない対応する試料との間で、KAT、例えばKAT-5活性が測定可能な変化を示すことを意味する。

【0044】

変異体：本明細書において使用される「変異体」という語は、基準生物体、細胞、又は生体分子（例えば、核酸又はタンパク質）と比較して、遺伝子変異を含む生物体、細胞、又は生体分子を指す。例えば、変異核酸は、幾つかの実施形態において、突然変異、例えば、基準核酸分子と比較して、核酸塩基の置換、1つ若しくは複数の核酸塩基の欠失、1つ若しくは複数の核酸塩基の挿入、2以上の核酸塩基の逆位、又は短鎖化 (truncation) を含み得る。同様に、変異タンパク質は、基準ポリペプチドと比較して、アミノ酸の置換、挿入、逆位、又は短鎖化を含み得る。更なる変異、例えば、融合及びインデルは当業者に知られている。変異核酸又は変異ポリペプチドを含むか又は発現する生物体

又は細胞を、本明細書において「変異体」と称することもある。幾つかの実施形態において、変異体は、遺伝子産物の機能喪失に關与する遺伝子変異体を含む。機能喪失は、完全な機能喪失、例えば、酵素の酵素活性の喪失、又は部分的な機能喪失、例えば酵素の酵素活性の低下であり得る。幾つかの実施形態において、変異体は、機能獲得、例えば、遺伝子産物の特徴又は活性の負の変化又は望ましくない変化に關与する遺伝子変異体を含む。幾つかの実施形態において、変異体は、基準と比較して、望ましい量又は活性を低下又は喪失させることを特徴とする。幾つかの実施形態において、変異体は、基準と比較して、望ましくない量又は活性を増大又は獲得することを特徴とする。幾つかの実施形態において、基準となる生物体、細胞、又は生体分子は、野生型の生物体、細胞、又は生体分子である。

10

【0045】

核酸：本明細書において使用される「核酸」という語は、少なくとも3個のヌクレオチドが重合した重合体を指す。幾つかの実施形態において、核酸はDNAを含む。幾つかの実施形態においては、RNAを含む。幾つかの実施形態において、核酸は一本鎖である。幾つかの実施形態において、核酸は二本鎖である。幾つかの実施形態において、核酸は一本鎖部分と二本鎖部分の両方を含む。幾つかの実施形態において、核酸は、1つ又は複数のホスホジエステル結合を含む骨格を含む。幾つかの実施形態において、核酸は、ホスホジエステル結合及び非ホスホジエステル結合の両方を含む骨格を含む。例えば、幾つかの実施形態において、核酸は、1つ若しくは複数のホスホロチオエート結合若しくは5'-N-ホスホルアミダイト結合、及び／又は、例えば「ペプチド核酸」のように、1つ若しくは複数のペプチド結合を含む骨格を含み得る。幾つかの実施形態において、核酸は、1種若しくは複数種の、又は全ての、天然残基（例えば、アデニン、シトシン、デオキシアデノシン、デオキシシチジン、デオキシグアノシン、デオキシチミジン、グアニン、チミン、ウラシル）を含む。幾つかの実施形態において、核酸は、1種若しくは複数種の、又は全ての、非天然残基を含む。幾つかの実施形態において、非天然残基は、ヌクレオシド類縁体（例えば、2-アミノアデノシン、2-チオチミジン、イノシン、ピロロピリミジン、3-メチルアデノシン、5-メチルシチジン、C-5プロピニルシチジン、C-5プロピニルウリジン、2-アミノアデノシン、C5-プロモウリジン、C5-フルオロウリジン、C5-ヨードウリジン、C5-プロピニルウリジン、C5-プロピニルシチジン、C5-メチルシチジン、2-アミノアデノシン、7-デアザアデノシン、7-デアザグアノシン、8-オキソアデノシン、8-オキソグアノシン、O(6)-メチルグアニン、2-チオシチジン、メチル化塩基、挿入塩基（intercalated base）、及びこれらの組合せ）を含む。幾つかの実施形態において、非天然残基は、天然残基と比較して、1つ又は複数の修飾された糖（例えば、2'-フルオロリボース、リボース、2'-デオキシリボース、アラビノース、及びヘキソース）を含む。幾つかの実施形態において、核酸は、RNA又はポリペプチド等の機能性遺伝子産物をコードするヌクレオチド配列を有する。幾つかの実施形態において、核酸は、1つ又は複数のイントロンを含むヌクレオチド配列を有する。幾つかの実施形態において、核酸は、天然供給源からの単離、酵素的合成（例えば、in vivo若しくはin vitroでの相補的な鋳型に基づく重合、組換え細胞若しくは系における複製、又は化学合成により作製することができる。幾つかの実施形態において、核酸長は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個、又はそれを超える残基を有する。

20

30

40

【0046】

非経口：本明細書において使用される「非経口」という語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内に注射又は注入する技法を

50

含む。

【0047】

部分不飽和：本明細書において使用される「部分不飽和」という語は、少なくとも1つの二重又は三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書において定義するように、アリアル部分又はヘテロアリアル部分を含むことを意図しない。

【0048】

ペプチド：本明細書において使用される「ペプチド」という語は、通常、比較的短い、例えば、約100未満のアミノ酸、約50未満のアミノ酸、約40未満のアミノ酸、約30未満のアミノ酸、約25未満のアミノ酸、約20未満のアミノ酸、約15未満のアミノ酸、又は10未満のアミノ酸の長さのポリペプチドを指す。

10

【0049】

医薬組成物：本明細書において使用される「医薬組成物」という語は、ヒト又は動物の対象への投与に適した組成物を指す。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、1種又は複数種の医薬的に許容される担体と一緒に配合された活性剤を含む。幾つかの実施形態において、活性剤は、治療計画における投与に適切な単位投与量で存在する。幾つかの実施形態において、治療計画は、それを必要とする対象又は集団に投与された場合に、統計的に有意な確率で所望の治療効果を達成すると求められたスケジュールに従い投与される、1つ又は複数の用量を含む。幾つかの実施形態において、医薬組成物は：経口投与、例えば、飲薬（*drench*）（水性又は非水性溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下、及び全身吸収を標的としたもの、ボラス剤、散剤、顆粒剤、舌に適用するペースト剤；非経口投与、例えば、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、又は硬膜外注射による、例えば、滅菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放性製剤として；局所適用、例えば、皮膚、肺、又は口腔に適用される、クリーム剤、軟膏剤、又は徐放性パッチ、又はスプレー剤として；腔内又は直腸内、例えば、腔坐剤、クリーム剤、又はフォーム剤として；舌下に；眼球に；経皮的に；又は鼻、肺、及び他の粘膜表面；に適応させたものを含む固体又は液体形態で投与するために特別に配合することができる。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、ヒト対象への投与を目的とし、それに適したものである。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、無菌且つ実質的に発熱物質を含まない。

20

【0050】

医薬的に許容される塩：本明細書において使用される「医薬的に許容される塩」という語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応等を伴うことなくヒト及び下等動物の組織に接触させて使用するのに適した、妥当なベネフィット・リスク比に見合う塩を指す。医薬的に許容される塩は当技術分野において知られている。例えば、S. M. Bergeらが、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に、医薬的に許容される塩について詳述しており、これを参照により本明細書に援用する。本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、適切な無機及び有機酸及び塩基から誘導されたものを含む。医薬的に許容される無毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸等の無機酸と、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸等の有機酸と形成されるか、又はイオン交換等の当該技術分野において用いられている他の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩

30

40

50

(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。

【0051】

適切な塩基から誘導された塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル) $_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。更なる医薬的に許容される塩は、適切であれば、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、及びアリールスルホン酸イオン等の対イオンを用いて形成される、無毒性アンモニウム陽イオン、4級アンモニウム陽イオン、及びアミン陽イオンを含む。

10

【0052】

医薬的に許容される担体、アジュバント、又は媒体 (vehicle) : 「医薬的に許容される担体、アジュバント、又は媒体」という語は、それと一緒に配合されている化合物の薬理学的活性を損なわない無毒の担体、アジュバント、又は媒体を指す。本発明の組成物中に使用することができる医薬的に許容される担体、アジュバント、又は媒体として、これらに限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩等の電解質又は塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸エステル、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられる。単一剤形 (single dosage form) の組成物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本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与方法等に応じて変化するであろう。好ましくは、提供される組成物は、これらの組成物を受容する患者に所望の治療効果を達成するように、対象の体重/日当たり $0.01 \sim 約 100 \text{ mg/kg}$ 、又は $約 0.1 \text{ mg/kg} \sim 約 50 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは、 $約 1 \text{ mg/kg} \sim 約 25 \text{ mg/kg}$ の阻害剤を投与することができる投薬量となるように配合される。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の具体的な化合物に応じて変化するであろう。

20

30

【0053】

ポリペプチド：本明細書において使用される「ポリペプチド」という語は、本明細書においては「タンパク質」という語と互換的に使用され、少なくとも3個のアミノ酸残基の重合体を指す。幾つかの実施形態において、ポリペプチドに含まれるアミノ酸の1個若しくは複数個、又は全てが天然アミノ酸である。幾つかの実施形態において、ポリペプチドに含まれるアミノ酸の1個若しくは複数又は全てが非天然アミノ酸である。幾つかの実施形態において、ポリペプチドに含まれるアミノ酸の1個若しくは複数又は全てがD-アミノ酸である。幾つかの実施形態において、ポリペプチドに含まれるアミノ酸の1個若しくは複数又は全てがL-アミノ酸である。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、例えば、1つ又は複数のアミノ酸の側鎖、ポリペプチドのN-末端、ポリペプチドのC-末端、又はこれらの任意の組合せを修飾するか又はこれらに結合している、1つ又は複数のペナント基又は他の修飾を含む。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、アセチル化、アミド化、アミノエチル化、ビオチン化、カルバミル化、カルボニル化、シトルリン化、脱アミド化、脱イミノ化、脱離、グリコシル化、脂質化、メチル化、PEG化、リン酸化、SUMO化、又はこれらの組合せ等の1つ又は複数の修飾を含む。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、1つ又は複数の分子内又は分子間ジスルフィド結合に関与することができる。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、環状であってもよく、及び/又は環状部分を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは環状ではなく、及び/又は環状部分を含まない。幾つかの実施形態において、ポリペプチ

40

50

ドは線状である。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、ステープルドポリペプチドを含むことができる。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、（例えば、抗体のように）１つ又は複数の他のポリペプチドとの非共有結合的又は共有結合的な会合による非共有結合複合体の形成に関与している。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、天然に存在するアミノ酸配列を有する。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、天然に存在しないアミノ酸配列を有する。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、それが人為的な作業により設計及び／又は作製されるという点で操作されているアミノ酸配列を有する。幾つかの実施形態において、「ポリペプチド」という語は、基準ポリペプチドの名称、活性、又は構造に付記することができ；そのような例として、本明細書においては、該当する活性又は構造を共有し、したがってポリペプチドの同じクラス又はファミリーに属すると見なすことができるポリペプチドを参照するために使用される。そのようなクラスのそれぞれに関し、本明細書は、そのクラスに含まれる、アミノ酸配列及び／又は機能が知られている例示的なポリペプチドを示し、且つ／又は当業者はこれを認識するであろう。幾つかの実施形態において、この種の例示的なポリペプチドは、ポリペプチドのクラス又はファミリーの基準ポリペプチドである。幾つかの実施形態において、あるポリペプチドクラス又はファミリーの構成員は、そのクラスの基準ポリペプチド（幾つかの実施形態においては、そのクラスに含まれる全てのポリペプチド）と、有意な配列相同性又は同一性を示し、共通の配列モチーフ（例えば、特徴的配列因子）を共有し、及び／又は共通の活性を共有する（幾つかの実施形態においては、同程度のレベルであるか、又は指定された範囲内にある）。例えば、幾つかの実施形態においては、構成員であるポリペプチドと基準ポリペプチドとの全体的な配列相同性又は同一性の程度は、少なくとも約３０～４０％、多くの場合、約５０％超、６０％、７０％、８０％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、若しくはそれを超え、及び／又は配列同一性が非常に高く、多くの場合、９０％を超え、それどころか９５％、９６％、９７％、９８％、又は９９％でさえある、少なくとも１つの領域（例えば、幾つかの実施形態においては、特徴的な配列因子を含み得る保存領域）を含む。この種の保存領域は、通常、少なくとも３～４個、多くの場合、２０個まで又はそれを超えるアミノ酸を含み；幾つかの実施形態において、保存領域は、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、又はそれを超える連続したアミノ酸からなる少なくとも１つの区間を含む。幾つかの実施形態において、有用なポリペプチドは、親ポリペプチドの断片を含むことができる。幾つかの実施形態において、有用なポリペプチドは、複数の断片を含むことができ、この複数の断片はそれぞれ、対象のポリペプチド内において、親ペプチド内とは異なる相対的空間的配置で存在し（例えば、親において直接結合している断片が対象のポリペプチド内では空間的に分離され得るか若しくはその逆であり、及び／又は対象ポリペプチド内では、親ポリペプチド内と異なる順序で断片が存在し得る）、それによって、対象ポリペプチドは親ポリペプチドの誘導体となる。

【００５４】

基準：本明細書において使用される「基準」という語は、比較を行う標準又は対照を指す。例えば、幾つかの実施形態において、対象とする剤、動物、個体、集団、試料、配列、又は値を、基準又は対照の剤、動物、個体、集団、試料、配列、又は値と比較する。幾つかの実施形態において、基準又は対照は、対象の試験又は測定と実質的に同時に試験及び／又は測定に付される。幾つかの実施形態において、基準又は対照は、任意選択で有体媒体で具現化された（embodied in a tangible medium）、既存の（historical）基準又は対照である。通常、基準又は対照は、評価時の条件又は状況と同等の条件又は状況下に測定又は特性評価されることが当業者に理解されるであろう。当業者は、特定の考えられ得る基準又は対照に対する依拠及び／又は比較が妥当となる十分な類似性が存在する場合を理解するであろう。

【００５５】

試料：本明細書において使用される「試料」という語は、本明細書に記載する、対象の供給源から得られるか又は誘導された生物学的試料である。幾つかの実施形態において、

10

20

30

40

50

対象の供給源は、微生物、植物、動物、又はヒト等の生物体を含む。幾つかの実施形態において、生物学的試料は、生物学的組織又は体液を含む。幾つかの実施形態において、生物学的試料は、骨髓；血液；血液細胞；腹水；組織又は細針生検試料；細胞含有体液；遊離核酸（free floating nucleic acid）；痰；唾液；尿；脳脊髄液、腹水；胸水；糞便；リンパ液；婦人科液；皮膚スワブ検体；膣スワブ検体；口腔スワブ検体；鼻スワブ検体；乳管洗浄液又は気管支肺胞洗浄液等の洗浄液又は灌流液；吸引液；擦過物；骨髓検体；組織生検試料；手術検体；他の体液、分泌物、及び／若しくは排泄物；並びに／又はこれらから得られた細胞を含むことができる。幾つかの実施形態において、生物学的試料は、個体、例えば、ヒト又は動物の対象から得られた細胞を含む。幾つかの実施形態において、得られた細胞は、試料を採取した個体からの細胞であるか又はその細胞を含む。幾つかの実施形態において、試料は、任意の適切な手段によって対象の供給源から直接得られた「一次試料」である。例えば、幾つかの実施形態において、一次生物学的試料は、生検（例えば、穿刺吸引又は組織生検）、手術、体液の収集（例えば、血液、リンパ液、糞便）からなる群から選択される方法により得られる。幾つかの実施形態においては、文脈から明らかになるであろうが、「試料」という語は、一次試料の処理（例えば、1種若しくは複数種の成分の除去及び／又は1種若しくは複数種の剤の添加）により得られる調製物を指す。例えば、半透膜を用いて濾過を行う。この種の「処理された試料」は、例えば、試料から抽出するか、又は一次試料をmRNAの増幅若しくは逆転写、特定の成分の単離及び／若しくは精製等の技法に付すことにより得られる核酸又はポリペプチドを含み得る。

10

20

【0056】

対象：本明細書中において使用される「対象」という語は、生物体、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物、非ヒト霊長類、霊長類、実験動物、マウス、ラット、ハムスター、スナネズミ、ネコ、イヌ）を指す。幾つかの実施形態において、ヒト対象は、成人期、青年期、又は小児期の対象である。幾つかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態、例えば、本明細書において提供するように治療することができる疾患、障害、又は状態、例えば、本明細書に列挙する癌又は腫瘍に罹患している。幾つかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態に罹患しやすい。幾つかの実施形態において、罹患しやすい対象は、疾患、障害、又は状態を発症する素因があり、及び／又はリスクが高い（基準対象又は集団において観察される平均リスクと比較して）。幾つかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態の1つ又は複数の徴候を示す。幾つかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態の特定の徴候（例えば、疾患の臨床症状）又は特徴を示さない。幾つかの実施形態において、対象は、疾患、障害、又は状態のいかなる徴候又は特徴も示さない。幾つかの実施形態において、対象は患者である。幾つかの実施形態において、対象は、診断及び／又は治療が施されている及び／又は施された個体である。

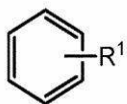
30

【0057】

置換されている、又は任意選択で置換されている：本明細書に記載するように、本発明の化合物は「任意選択で置換されている」部分を含むことができる。一般に、「置換されている」という語は、「任意選択で」という語が先行しているか否かに関わらず、指定した部分の1個又は複数個の水素が好適な置換基に置き換えられていることを意味する。「置換されている」は、明示的であるか又はその構造から黙示的であるかのいずれかである1個又は複数個の水素に適用される（例えば、

40

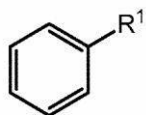
【化7】



は、少なくとも、

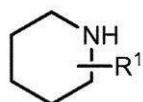
50

【化 8】



を指し、

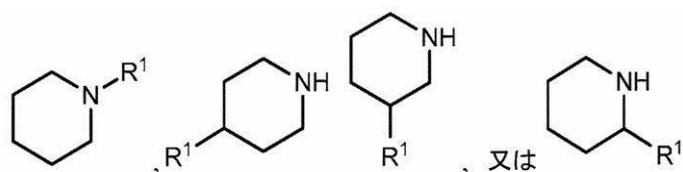
【化 9】



10

は、少なくとも、

【化 10】



20

を指す)。特段の定めがない限り、「任意選択で置換されている」基は、その基の置換可能な各位置に好適な置換基を有することができ、所与の任意の構造の 1 を超える位置が、指定された基から選択される 1 を超える置換基で置換することができる場合、置換基はどの位置においても同一であっても異なってもよい。本発明により想定される置換基の組合せは、好ましくは、結果として安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物が生成するものである。本明細書において使用される「安定な」という語は、その製造、検出、並びに特定の実施形態においては、その回収、精製、及び本明細書に開示する 1 つ又は複数の目的のための使用を可能にする条件に付しても実質的に変化しない化合物を指す。

30

【0058】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な炭素原子上の好適な 1 価の置換基は、独立に、ハロゲン； $-(CH_2)_{0 \sim 4} R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0 \sim 4} R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SR^\circ$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_{0 \sim 1} Ph$ ； R° で置換されていてもよい $-CH=CHPh$ ； R° で置換されていてもよい $-(CH_2)_{0 \sim 4} O(CH_2)_{0 \sim 1}$ -ピリジル； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0 \sim 4} SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0 \sim 4} C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-SC(S)SR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 4} OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$

40

50

$\circ$; $-(CH_2)_{0 \sim 4} SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2 R^\circ$; $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)_2 OR^\circ$; $-(CH_2)_{0 \sim 4} OS(O)_2 R^\circ$; $-S(O)_2 NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0 \sim 4} S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2 NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2 R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2 R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1 \sim 4} \text{直鎖又は分岐アルキレン})O-N(R^\circ)_2$; 又は $-(C_{1 \sim 4} \text{直鎖又は分岐アルキレン})C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、 R° はそれぞれ、以下に定義するように置換されていてもよく、独立に、水素、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、 $-CH_2-(5 \sim 6 \text{員ヘテロアリール環})$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であるか、或いは、上の定義に関わらず、2 個の独立に存在する R° が、それらの間に介在する原子と一緒にあって、以下に定義するように置換されていてもよい、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 3～12 員環の飽和、部分不飽和、又はアリール単環又は二環を形成している。

10

【0059】

R° (又は 2 個の独立に存在する R° がそれらの間に介在する原子と一緒にあって形成している環) 上の好適な 1 価の置換基は、独立に、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} CH(OR^\bullet)_2$; $O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} SH$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 2} NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1 \sim 4} \text{直鎖又は分岐アルキレン})C(O)OR^\bullet$ 、又は $-SSR^\bullet$ であり、ここで $R^\bullet$ は、それぞれ、無置換であるか又は「ハロ」が先行する場合は、1 個若しくは複数個のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の好適な 2 価の置換基は、 $=O$ 及び $=S$ を含む。

20

【0060】

「任意選択で置換されている」基の飽和炭素原子上の好適な 2 価の置換基としては、次に示す基： $=O$ (「オキソ」)、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2 R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ 、又は $-S(C(R^*_2))_{2 \sim 3}S-$ が挙げられ、ここで、 R^* は、それぞれ独立に、水素、後に定義するように置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5～6 員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。「任意選択で置換されている」基の隣接する置換可能な炭素に結合している好適な 2 価の置換基としては： $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ が挙げられ、ここで、 R^* は、それぞれ独立に、水素、後に定義するように置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5～6 員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

30

40

【0061】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基としては、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ が挙げられ、ここで $R^\bullet$ は、それぞれ、無置換であるか又は「ハロ」が先行する場合は 1 個若しくは複数個のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、又は酸素、若しくは硫黄から独立に選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

50

【0062】

「任意選択で置換されている」基の置換可能な窒素上の好適な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)NR^+_2$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、又は $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ、ここで R^+ は、それぞれ独立に、水素、後に定義するように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、無置換の $-OPh$ 、又は酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する無置換の5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であるか、或いは、上の定義に関わらず、2個の独立した R^+ が、これらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する無置換の3～12員環の飽和、部分不飽和、又はアリール単環又は二環を形成している。

10

【0063】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立に、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(ハロR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(ハロR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ であり、ここで $R^\bullet$ は、それぞれ、無置換であるか又は「ハロ」が先行する場合は1個若しくは複数個のハロゲンのみで置換されており、独立に、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

20

【0064】

治療剤：本明細書において使用される「治療剤」という語は、一般に、対象に投与された場合に所望の効果（例えば、所望の生物学的効果、臨床的効果、又は薬理学的効果）を誘発する任意の剤を指す。幾つかの実施形態において、剤は、それが適切な集団全体に統計的に有意な効果を示す場合に、治療剤であると見なされる。幾つかの実施形態において、適切な集団は、疾患、障害、又は状態に罹患している、及び／又は罹患しやすい対象の集団である。幾つかの実施形態において、適切な集団は、モデル生物の集団である。幾つかの実施形態において、適切な集団は、年齢層、性別、遺伝的背景、既存の臨床状態、過去の治療歴等の1つ又は複数の基準によって定義することができる。幾つかの実施形態において、治療剤は、有効量で対象に投与した場合に、対象の疾患、障害、及び／又は状態の1つ又は複数の徴候又は特徴の軽減、回復、緩和、抑制、予防、発症の遅延、重症度の低下、及び／又は発生率の低下をもたらす物質である。幾つかの実施形態において、「治療剤」は、ヒトに投与するために上市される前に、政府機関により承認されているか又は承認される必要がある剤である。幾つかの実施形態において、「治療剤」は、ヒトに投与するために処方箋が必要な剤である。幾つかの実施形態において、治療剤は、本明細書に記載するKAT阻害剤、例えば、KAT-5阻害剤となり得る。

30

【0065】

治療有効量：本明細書において使用される「治療有効量」という語は、それが投与される対象又は集団に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的、又は薬理学的効果）をもたらす量を指す。幾つかの実施形態において、この語は、特定の投薬計画（例えば、治療的投薬計画）に従い対象に投与した場合に、所望の効果を達成する可能性が統計的に高い量を指す。幾つかの実施形態において、この語は、疾患、障害、及び／又は状態に罹患している、及び／又は罹患しやすい集団の少なくとも有意な割合（例えば、少なくとも約25%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、又はそれを超える）に効果をもたらすのに十分な量を指す。幾つかの実施形態において、治療有効量は、疾患、障害、及び／又は状態の1つ又は複数の徴候の、発生率及び／若しくは重症度を低下させ、並びに／又はその発症を遅らせる量である。当業者は、「治療有効量」という語が、実際は、特定の個体において治療を成功させることを必要としないことを理解するであろう。寧ろ治療有効量は、そのような治療を必要とする患者に投与した場合に、有意な数の対象、例えば、治療した患者集団のうち、少なくとも約25

40

50

%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、又はそれを超える患者に特定の所望の反応をもたらす得る量である。幾つかの実施形態において、治療有効量に言及する場合、これは1種又は複数種の特定の組織（例えば、疾患、障害、又は状態により影響を受けている組織）又は体液（例えば、血液、唾液、血清、汗、涙液、尿）において測定される所望の効果を誘発するのに十分な量についての言及であり得る。当業者に理解されているように、幾つかの実施形態において、治療有効量の特定の剤又は療法は、単一用量で処方及び／又は投与することができる。幾つかの実施形態において、治療的に有効な剤は、例えば投薬計画の一部として、複数の用量で処方及び／又は投与することができる。

【0066】

治療する (treat)、治療 (treatment)、又は治療すること (treating)：本明細書において使用される「治療する」、「治療」、及び「治療すること」という語は、本明細書に記載する障害若しくは状態、又は障害若しくは状態の1種若しくは複数種の徴候を、部分的に又は完全に、軽減、抑制、発症の遅延、予防、回復、及び／又は緩和することを指す。幾つかの実施形態において、治療は、1つ又は複数の徴候が出現した後に施すことができる。幾つかの実施形態において、「治療すること」という語は、疾患又は障害の進行を予防又は停止させることを含む。他の実施形態において、治療は、徴候のない状態で施すことができる。例えば、徴候が発症する前に（例えば、徴候の履歴を考慮して、及び／又は遺伝的若しくは他の感受性因子を考慮して）、罹患しやすい個体に治療を施すことができる。治療は徴候が回復した後も、例えば、その再発を予防又は遅延する目的で継続することができる。したがって、幾つかの実施形態において、「治療すること」という語は、疾患又は障害の再燃 (relapse) 又は再発 (recurrence) を予防することを含む。

【0067】

腫瘍：本明細書において使用される、「腫瘍」という語は、細胞又は組織の異常な増殖を意味する。幾つかの実施形態において、腫瘍は、前癌性（例えば、良性）、悪性、前転移性、転移性、及び／又は非転移性の細胞を含み得る。幾つかの実施形態において、腫瘍は癌に付随しているか、又は癌の顕在化である。幾つかの実施形態において、腫瘍は、分散性腫瘍 (disperse tumor) 又は液状腫瘍であり得る。幾つかの実施形態において、腫瘍は固形腫瘍であり得る。

【0068】

単位剤形：「単位剤形」という表現は、治療すべき対象に適した、提供された化合物及び／又はその組成物の、物理的に分離した単位を指す。しかしながら、活性剤（即ち、本発明の化合物及び組成物）の1日当たりの総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医により決定されることが理解されよう。任意の特定の対象（即ち、患者）又は生物体の具体的な有効用量は、治療される障害及び障害の重症度；使用される具体的な活性剤の活性；使用される具体的な組成物；対象の年齢、体重、健康状態、性別、及び食事；使用される具体的な活性剤の投与時間、投与経路、及び排出速度；治療期間；及び医学分野でよく知られている類似因子を含む様々な因子に依存することになる。

【0069】

不飽和：本明細書において使用される「不飽和」という語は、ある部分が1つ又は複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0070】

野生型：本明細書において使用される「野生型」という語は、「正常な」（突然変異 (mutant)、病気の (diseased)、変化した (altered) に対する）状態又は状況において、自然界に見られる構造及び／又は活性を有する物質（例えば、ポリペプチド又は核酸）の形態を指す。幾つかの実施形態においては、特定のポリペプチド又は核酸の1種又は複数種の「野生型」形態が、例えば、特定の遺伝子の「対立遺伝子」として、又は特定のポリペプチドの正常変異として自然界に存在し得る。幾つかの実施形態においては、集団（例えば、ヒト集団）において最も一般的に観察される特定のポリ

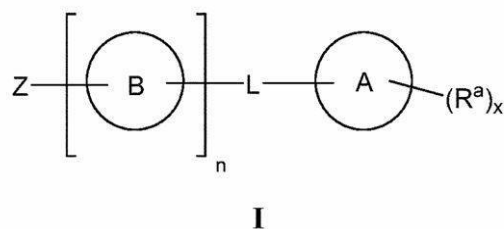
ペプチド又は核酸のその形態（又はそれらの形態）が、「野生型」形態である。

【0071】

特定の実施形態の詳細な説明

幾つかの態様によれば、本発明は、式 I で表される化合物：

【化 1 1】



10

又はその医薬的に許容される塩を提供し、式中：

環 A は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式複素環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択され；

20

L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び C_{1-3} 脂肪族から独立に選択される 1～4 個の更なる基と、を含む、3～6 原子リンカーであり；ここで：

L の 2 個の原子が、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環を形成していてもよく；

環 B は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

30

R^a は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、又は任意選択で置換された C_{1-4} 脂肪族から選択され；

Z は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、 $-(C_{1-3} \text{ 脂肪族})-Cy$ 、又は任意選択で置換されている C_{1-4} 脂肪族から選択され；

40

Cy は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 6～8 員環の架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

R は、それぞれ独立に、水素であるか、又は C_{1-4} 脂肪族、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ

50

原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

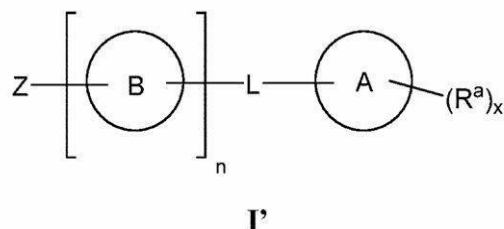
n は 0 又は 1 であり；

x は 0、1、2、又は 3 である。

【0072】

幾つかの態様によれば、本発明は、式 I' で表される化合物：

【化 12】



又はその医薬的に許容される塩を提供し、式中：

環 A は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式複素環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択され；

L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 1～4 個の更なる基を含む、2～6 原子リンカーであり；ここで

L の 2 個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環を形成していてもよく；

環 B は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている基であり；

R^a は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、又は任意選択で置換されている $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され；

Z は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、 $-(C_{1\sim3} \text{ 脂肪族})-Cy$ 、又は任意選択で置換されている $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され；

Cy は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 6～8 員環の架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘ

10

20

30

40

50

テロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている基であり；

R は、それぞれ独立に、水素であるか、又は C₁ ~ 4 脂肪族、フェニル、3 ~ 7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員環のヘテロアリール環、8 ~ 10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される任意選択で置換されている基であり；

y は、1 又は 2 であり；

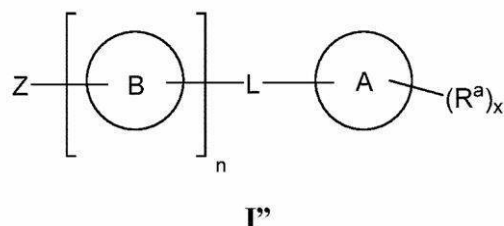
n は、 0 又は 1 であり；

x は、 0 、 1 、 2 、又は 3 である。

【 0 0 7 3 】

幾つかの態様によれば、本発明は、I"で表される化合物：

【化 1 3】



又はその医薬的に許容される塩を提供し、式中：

環 A は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式複素環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択され；

L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim 3}$ 脂肪族から独立に選択される 1 ～ 4 個の更なる基と、を含む 2 ～ 6 原子リンカーであり；ここで：

上の 2 個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ～ 6 員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員環のヘテロアリール環を形成していてもよく；

環 B は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；

R^a は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{Cv}$ 、又は任意選択で置換されている $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族から選択され；

Zは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)$

R) C(O)₂R、-N(R)C(O)N(R)₂、-S(O)₂R、-Cy、-(C₁~₃ 脂肪族)-Cy、又は任意選択で置換されているC₁~₄ 脂肪族から選択され；
Cyは、フェニル、3~7員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する6~8員環の架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員環のヘテロアリール環、8~10員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する8~10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；
Rは、それぞれ独立に、水素であるか、又はC₁~₄ 脂肪族、フェニル、3~7員環の飽和若しくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員環のヘテロアリール環、8~10員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する8~10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基であり；
yは、1又は2であり；
nは、0又は1であり；
xは、0、1、2、又は3である。

10

20

【0074】

上に定義したように、環Aは、フェニル、3~7員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員環のヘテロアリール環、8~10員環の二環式アリール環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する8~10員環の二環式複素環式環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する8~10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される。

【0075】

幾つかの実施形態において、環Aはフェニルである。

【0076】

幾つかの実施形態において、環Aは、3~7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、環Aは、5~6員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、環A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、及びシクロヘプチルから選択される。

30

【0077】

幾つかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する3~7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環Aは、ピペラジニル又はモルホリニルから選択される。幾つかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1個のヘテロ原子を有する6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環Aはピペリジニルである。

40

【0078】

幾つかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員環のヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環Aは、ピロリル、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、及びピリミジニルから選択される。

【0079】

幾つかの実施形態において、環Aは、8~10員環の二環式アリール環である。幾つか

50

の実施形態において、環 A はナフチルである。

【0080】

幾つかの実施形態において、環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員環の二環式複素環式環である。幾つかの実施形態において、環 A は、インドリニル、3H-インドリル、又はイソインドリニルである。

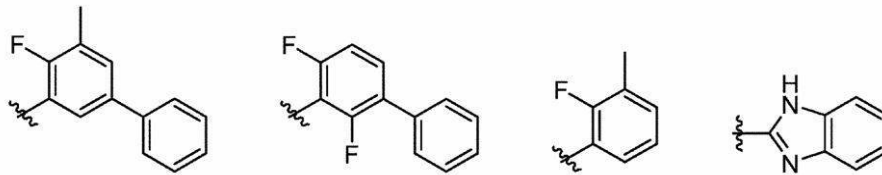
【0081】

幾つかの実施形態において、環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 8 ～ 10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 A は、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、又はイソインドリルから選択される。幾つかの実施形態において、環 A は、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 A は、キノリル、イソキノリル、又はキナゾリニルから選択される。

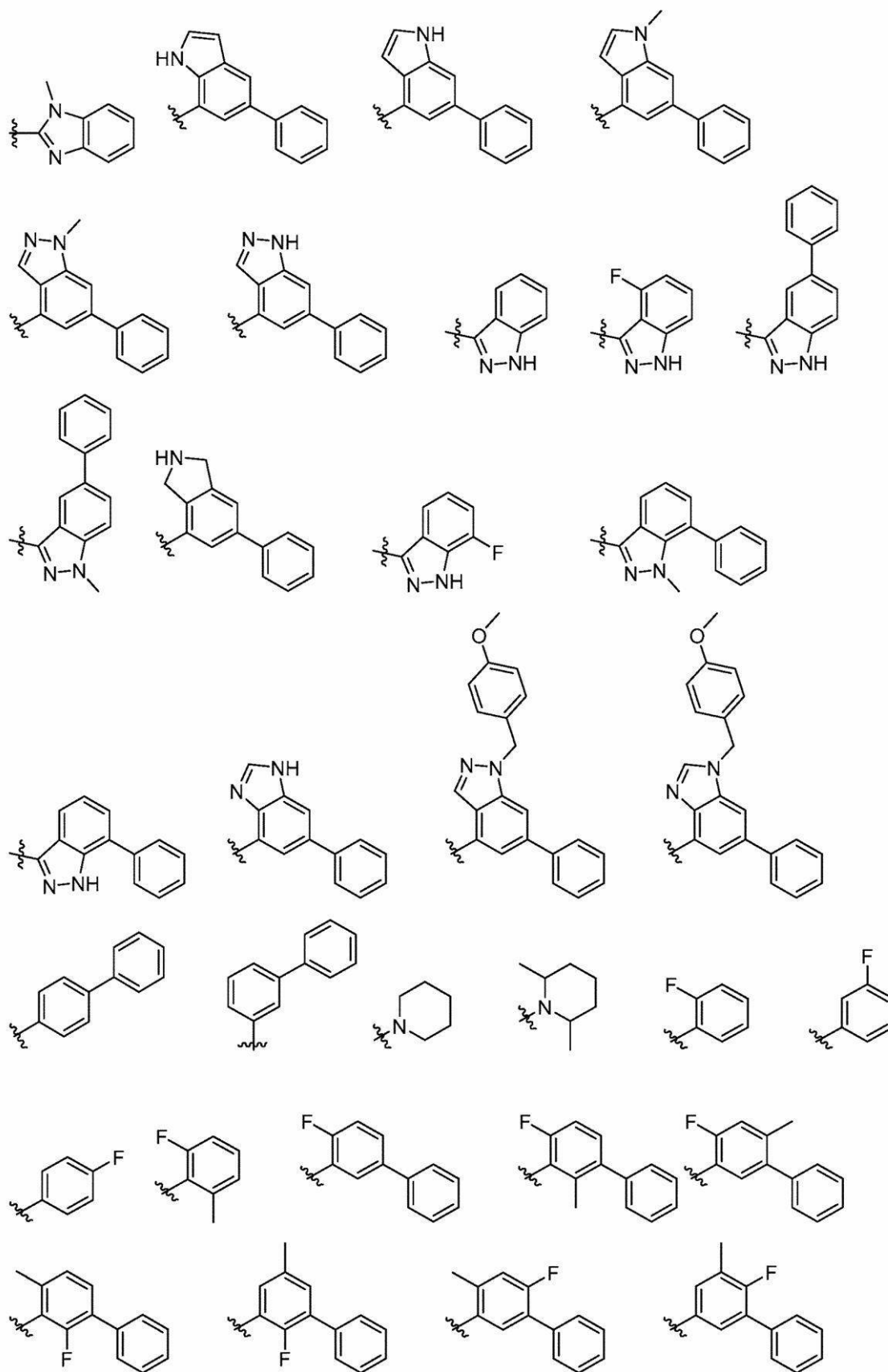
【0082】

幾つかの実施形態において、環 A - (R^a)_x は

【化 14】



【化 1 5】



10

20

30

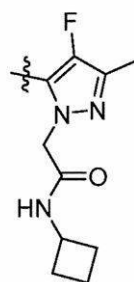
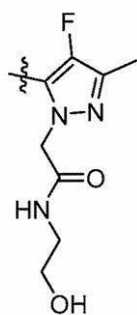
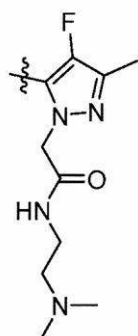
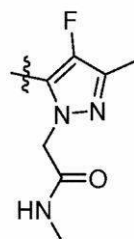
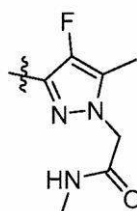
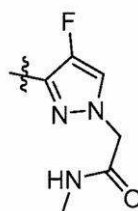
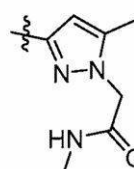
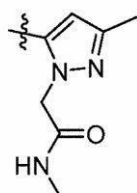
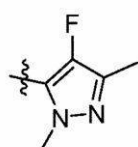
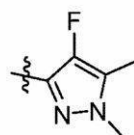
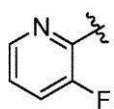
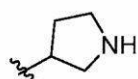
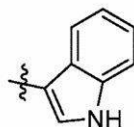
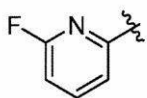
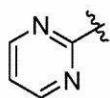
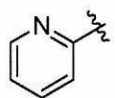
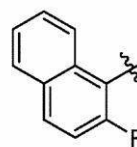
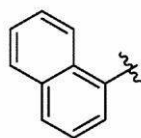
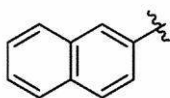
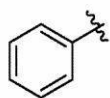
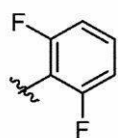
40

The image displays 20 chemical structures of various aromatic compounds, primarily biphenyls and heterocycles, with different substituents. The structures are arranged in a grid-like fashion. The substituents include fluorine (F), chlorine (Cl), methyl (Me), ethyl (Et), and methoxy (OMe) groups. Some structures also feature wavy lines indicating attachment points. The structures are as follows:

- 1. 4-fluorophenyl group
- 2. 3,5-difluorophenyl group
- 3. 2,4-difluorophenyl group
- 4. 3-fluorophenyl group
- 5. 2-fluorophenyl group
- 6. 3,5-difluorophenyl group
- 7. 2,4-difluorophenyl group
- 8. 3,5-difluorophenyl group
- 9. 2,4-difluorophenyl group
- 10. 3,5-difluorophenyl group
- 11. 2,4-difluorophenyl group
- 12. 3,5-difluorophenyl group
- 13. 2,4-difluorophenyl group
- 14. 3,5-difluorophenyl group
- 15. 2,4-difluorophenyl group
- 16. 3,5-difluorophenyl group
- 17. 2,4-difluorophenyl group
- 18. 3,5-difluorophenyl group
- 19. 2,4-difluorophenyl group
- 20. 3,5-difluorophenyl group

40

【化 1 7】

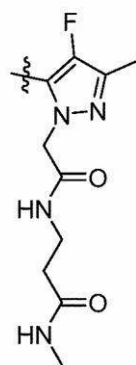
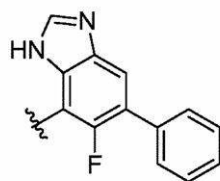
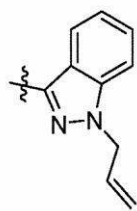


10

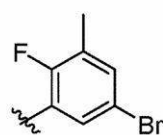
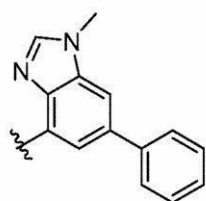
20

30

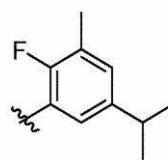
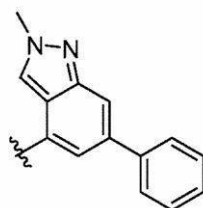
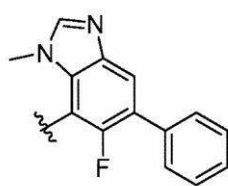
【化 18】



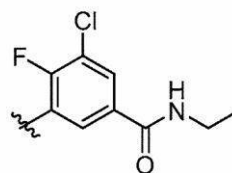
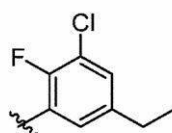
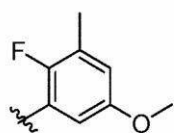
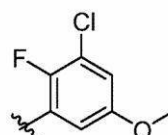
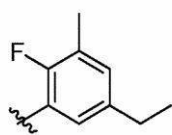
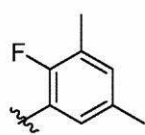
10



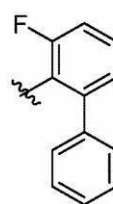
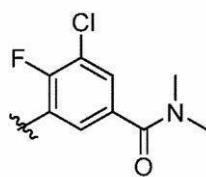
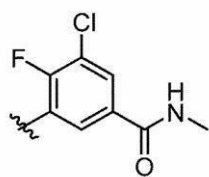
20



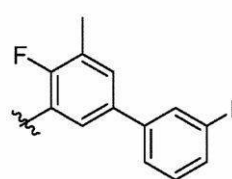
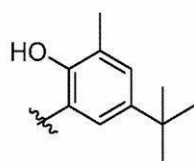
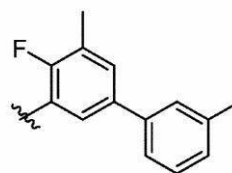
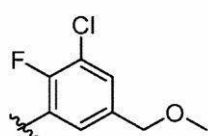
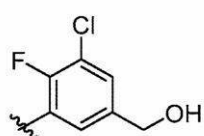
30



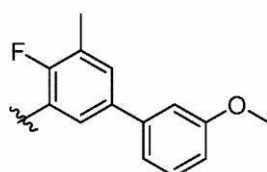
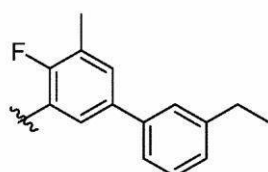
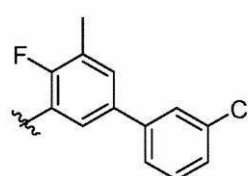
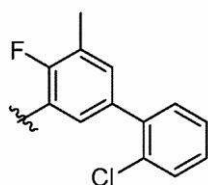
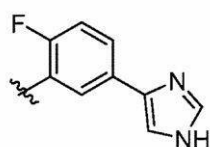
40



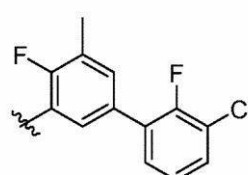
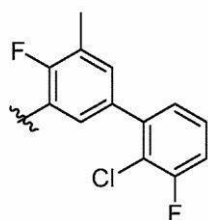
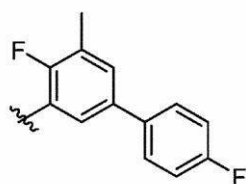
【化 19】



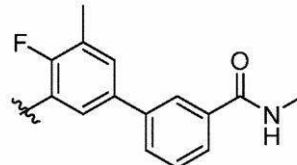
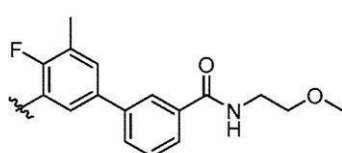
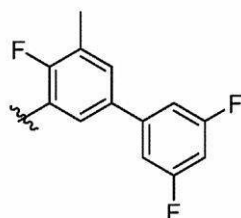
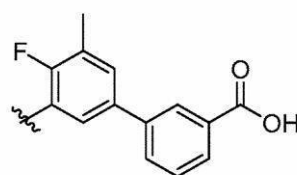
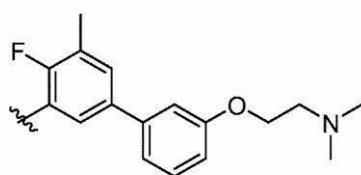
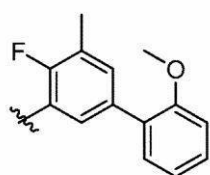
10



20

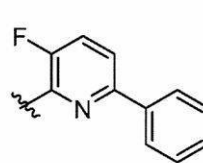
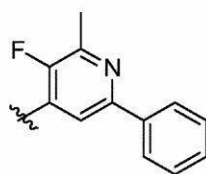
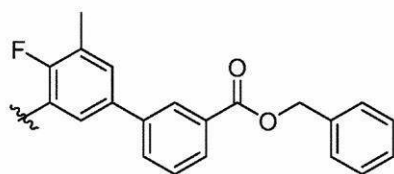
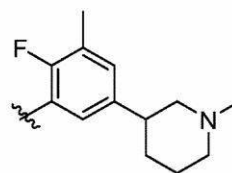
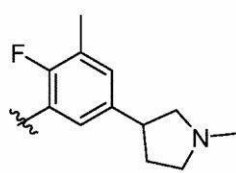
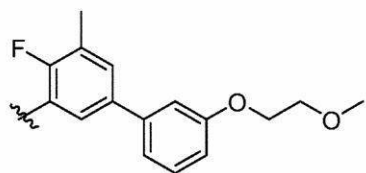


30

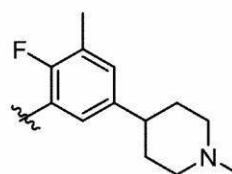
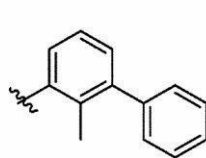
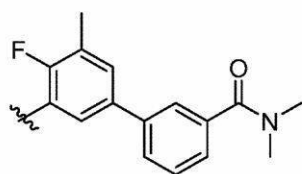


40

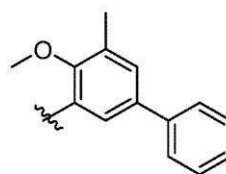
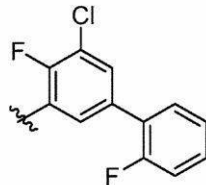
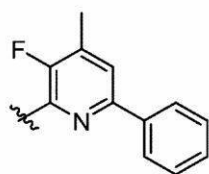
【化 20】



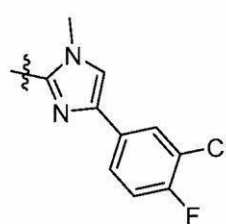
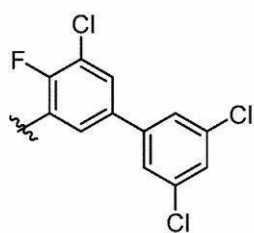
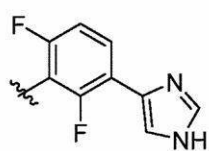
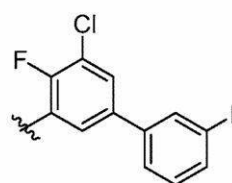
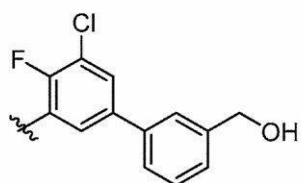
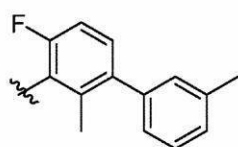
10



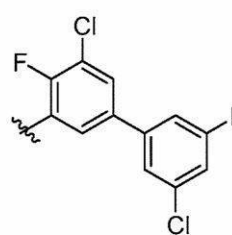
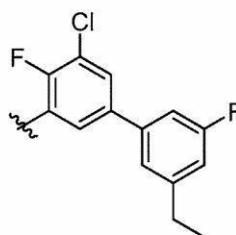
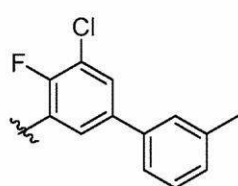
20



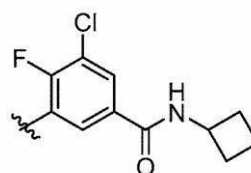
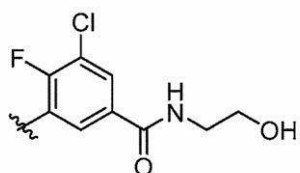
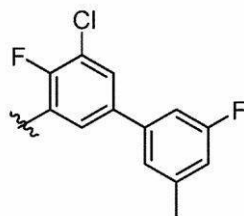
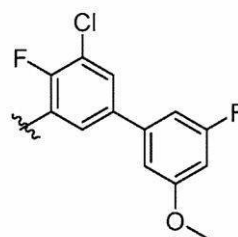
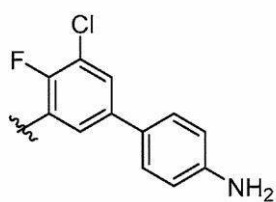
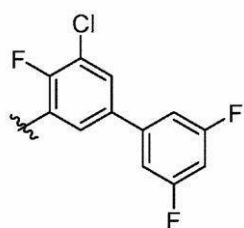
30



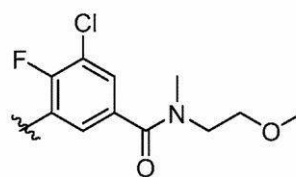
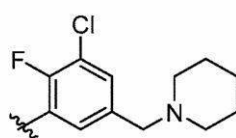
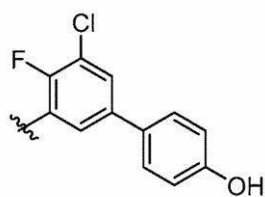
40



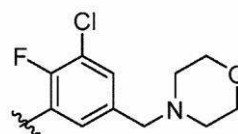
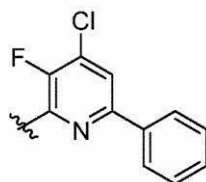
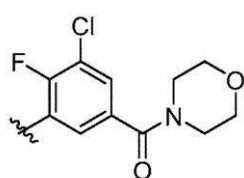
【化 2 1】



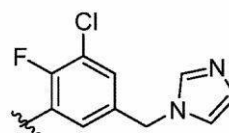
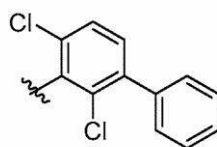
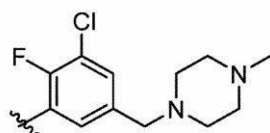
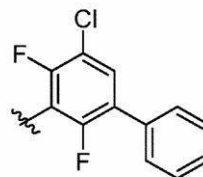
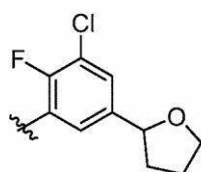
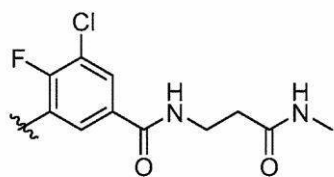
10



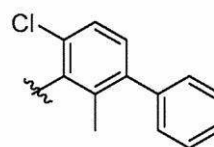
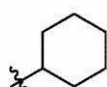
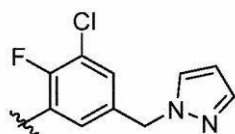
20



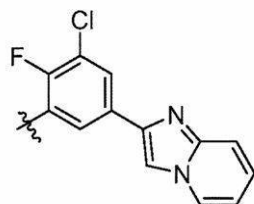
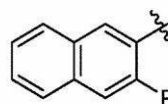
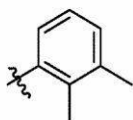
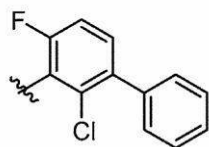
30



40



【化 2 2】



10

からなる群から選択される。

【0083】

上に定義したように、環 B は、フェニル、3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環、8～10 員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基である。

20

【0084】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されているフェニルである。

【0085】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている 3～7 員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、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、又はシクロヘプチルである。

【0086】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～7 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を有する 3～4 員環の飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、アゼチジニル、ピロリジニル、及びピペリジニルから選択される。

30

【0087】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、ピロリル、フランニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジリル、又はピリミジニルである。

40

【0088】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、8～10 員環の二環式アリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されているナフチルである。

【0089】

幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫

50

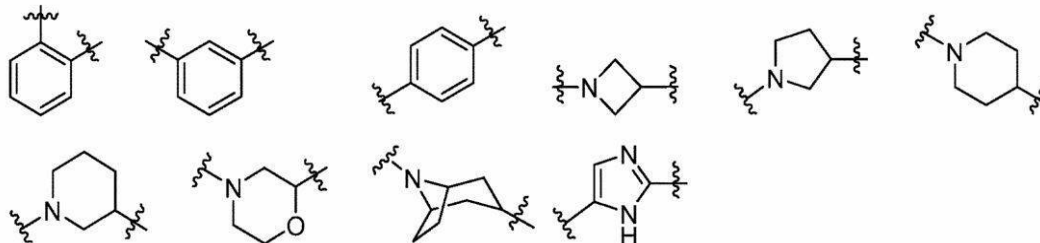
黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、又はイソインドリルである。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、環 B は、任意選択で置換されている、キノリル、イソキノリル、又はキナゾリニルである。

10

【0090】

幾つかの実施形態において、環 B は

【化 23】



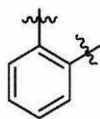
20

からなる群から選択される。

【0091】

幾つかの実施形態において、環 B は

【化 24】



30

ではない。

【0092】

式 I に関し上に定義したように、L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～4 個の更なる基とを含む 3～6 原子リンカーであり；ここで：

40

L の 2 個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～6 員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員環のヘテロアリール環を形成していてもよい。

【0093】

式 I' 及び I'' に関し上に定義したように、L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～4 個の更なる基とを含む 2～6 原子リンカーであり；ここで：

L の 2 個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄か

50

ら独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリアル環を形成していてもよい。

【0094】

本明細書において使用される「2～6原子リンカー」及び「3～6原子リンカー」、又はその任意の変形形態（例えば、「3～5原子リンカー」、「4原子リンカー」等）は、それぞれ直鎖の長さが2～6原子であるか又は直鎖の長さが3～6原子である2価の部分の意味する。例示的な4原子リンカーとしては、例えば、

【化25】



10

が挙げられる。

【0095】

LがC₁～₃脂肪族を含む場合、この種のC₁～₃脂肪族は無置換であっても、「任意選択で置換されている基」に関し上に定義したように置換されていてもよいことが理解されるであろう。

20

【0096】

式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、-C(O)-及び-S(O)_y-から選択される少なくとも1個の基と、-C(O)-、-NR-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む2～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-C(O)-基と、-C(O)-、-NR-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む2～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-C(O)-基と、-C(O)-、-NH-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～3個の更なる基とを含む2～4原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-C(O)-基と、-C(O)-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む2～4原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-C(O)-基と、-C(O)-、-NH-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む3～4原子リンカーである。

30

【0097】

式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、-C(O)-及び-S(O)_y-から選択される少なくとも1個の基と、-C(O)-、-NR-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～2個の更なる基とを含む3～4原子リンカーである。幾つかの実施形態において、yは1である。したがって、式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、-C(O)-及び-S(O)-から選択される少なくとも1個の基と、-C(O)-、-NR-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む3～4原子リンカーである。

40

【0098】

式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-S(O)-基と、-C(O)-、-NH-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む2～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-S(O)-基と、-C(O)-、-NH-、-O-、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の-S(O)-

50

—基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。

【0099】

式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される少なくとも1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む2～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される少なくとも1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1個の更なる基とを含む2原子リンカーである。

【0100】

幾つかの実施形態において、Lは、—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される少なくとも1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。

【0101】

幾つかの実施形態において、Lは、1個の—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0102】

幾つかの実施形態において、Lは、1個の—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及びC₁～₂脂肪族から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₂脂肪族から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0103】

幾つかの実施形態において、Lは、1個の—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及び—CH₂—から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及び—CH₂—から選択される1個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2でありRは水素である。

【0104】

幾つかの実施形態において、Lは、1個の—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0105】

幾つかの実施形態において、Lは、1個の—S(O)₂—基と、—C(O)—、—NH—、—O—、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される2個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、—C(O)—及び—S(O)_y—から選択される1個の基と、—C(O)—、—NR—、—O—、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される2個の更なる基とを含む3～6原子リンカーである。

10

20

30

40

50

この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0106】

幾つかの実施形態において、 L は、 $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 2 個の更なる基とを含む 3～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 2 個の更なる基とを含む 3～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0107】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

10

【0108】

式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 1 であり、 R は水素である。

20

【0109】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim2}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim2}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0110】

式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim2}$ 脂肪族から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 1 であり、 R は水素である。

30

【0111】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0112】

式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 3 個の更なる基とを含む 4～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 1 であり、 R は水素である。

40

【0113】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_{1\sim3}$ 脂肪族から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。

50

この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0114】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0115】

幾つかの実施形態において、 L は、1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 4 個の更なる基とを含む 5～6 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

10

【0116】

幾つかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

20

【0117】

幾つかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

30

【0118】

幾つかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される 1～2 個の更なる基とを含む 3 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

【0119】

幾つかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～3 個の更なる基とを含む 4 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも 1 個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 1～3 個の更なる基とを含む 4 原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、 y は 2 であり、 R は水素である。

40

【0120】

幾つかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される 2～3 個の更なる基とを含む 4 原子リンカーである。式 I' 及び I'' の幾つかの実施形態において、 L は、 $-C$

50

(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0121】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

10

【0122】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及び－CH₂－から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及び－CH₂－から独立に選択される2～3個の更なる基とを含む4原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

20

【0123】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0124】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及びC₁～₂脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

30

【0125】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及び－CH₂－から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及び－CH₂－から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む5原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

40

【0126】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の－S(O)₂－基と、－C(O)－、－NH－、－O－、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、－C(O)－及び－S(O)_y－から選択される少なくとも1個の基と、－C(O)－、－NR－、－O－、及びC₁～₃脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基とを含む6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

50

【0127】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基を含む6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも1個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基を含む6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

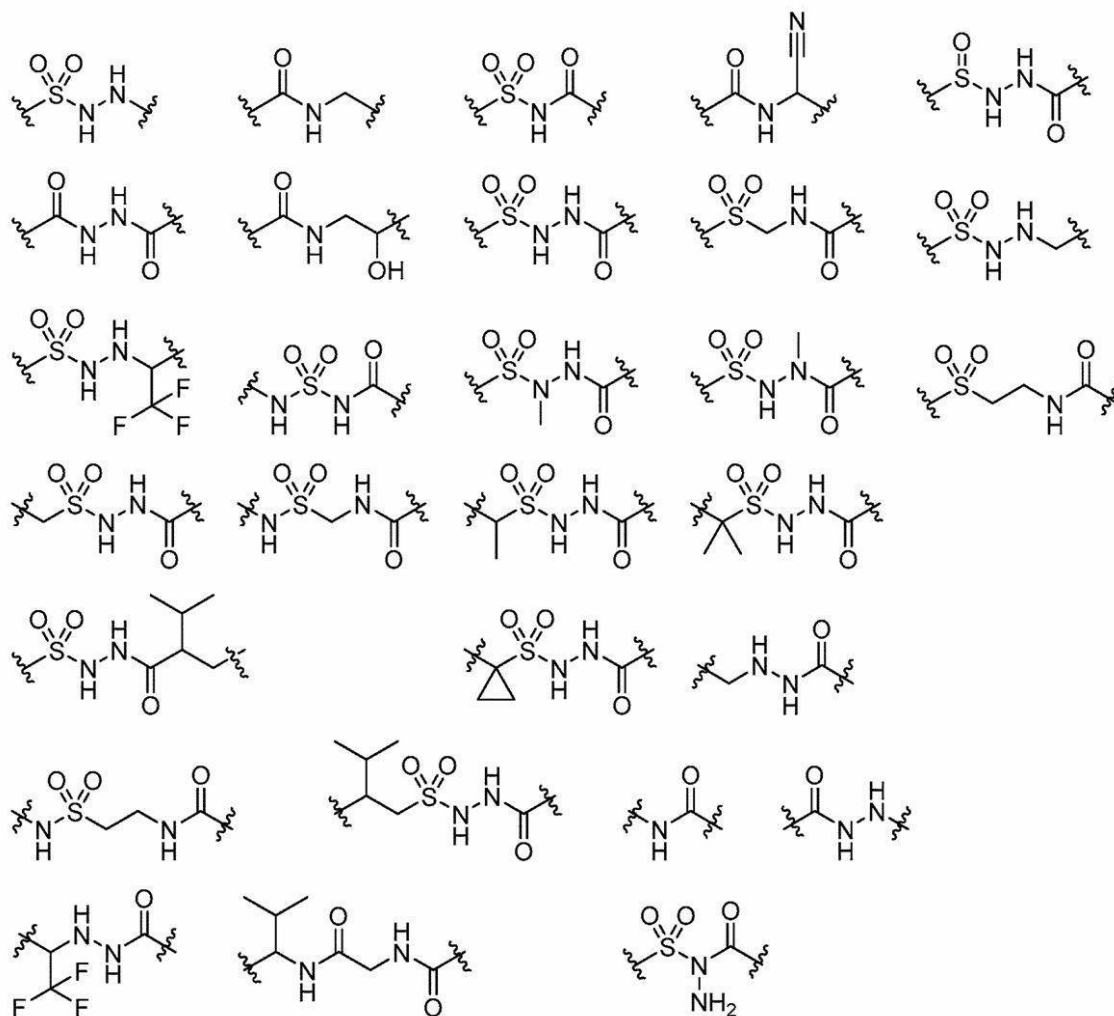
【0128】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される1～4個の更なる基を含む6原子リンカーである。式I'及びI"の幾つかの実施形態において、Lは、 $-C(O)-$ 及び $-S(O)_y-$ から選択される少なくとも1個の基と、 $-C(O)-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、及び $-CH_2-$ から独立に選択される1～4個の更なる基を含む6原子リンカーである。この種の幾つかの実施形態において、yは2であり、Rは水素である。

【0129】

幾つかの実施形態において、Lは、

【化26】

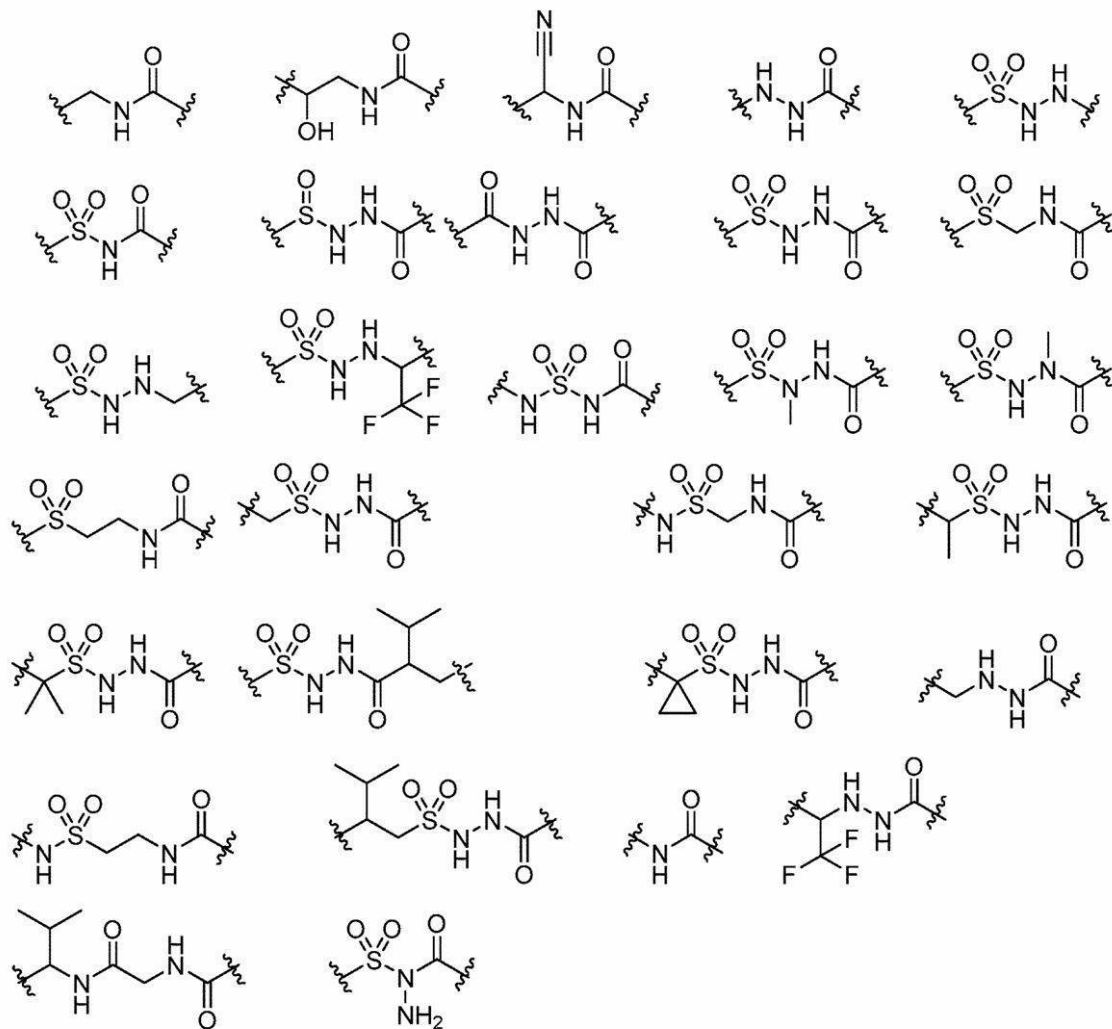


からなる群から選択される。

【0130】

幾つかの実施形態において、Lは、

【化 27】



10

20

30

からなる群から選択される。

【0131】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基と、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $\text{C}_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基を含む3～6原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリアル環を形成している。

40

【0132】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基と、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $\text{C}_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基を含む4～5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリアル環を形成している。

【0133】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基と、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $\text{C}_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と

50

を含む4～5原子リンカーであり、Lの2個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒に
なって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4
～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環を形成している。

【0134】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～3個の更なる基と
を含む4原子リンカーであり、ここで、Lの2個の原子は、それらの間に介在する原子と
一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有す
る4～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環を形成している。

【0135】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される1～3個の更なる基と
を含む4原子リンカーであり、Lの2個の原子は、それらの間に介在する原子と一緒
になって、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6
員環の飽和又は部分不飽和複素環式環を形成している。

【0136】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と
を含む5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と
一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する
4～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環を形成している。

【0137】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と
を含む5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と
一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する
4～6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環を形成している。

【0138】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と
を含む4～5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子
と一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有
する5～6員環のヘテロアリアル環を形成している。

【0139】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 3$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と
を含む5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と
一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する
5～6員環のヘテロアリアル環を形成している。

【0140】

幾つかの実施形態において、Lは、少なくとも1個の $-S(O)_2-$ 基と、 $-C(O)-$
 $-NH-$ 、 $-O-$ 、及び $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択される1～4個の更なる基と
を含む5原子リンカーであり、ここでLの2個の原子は、それらの間に介在する原子と
一緒に、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する
5～6員環のヘテロアリアル環を形成している。

【0141】

幾つかの実施形態において、Lは、

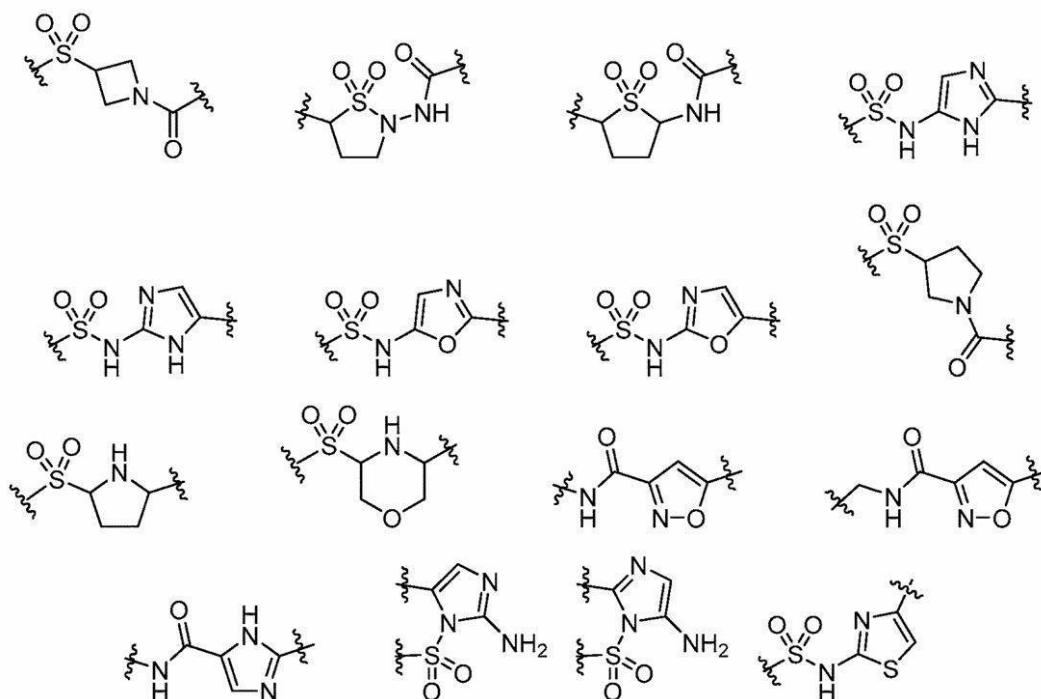
10

20

30

40

【化 28】



10

20

からなる群から選択される。

【0142】

上に定義したように、 R^a は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族から選択される。

【0143】

幾つかの実施形態において、 R^a はハロゲンである。

【0144】

幾つかの実施形態において、 R^a は、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、及び $-C(O)N(R)_2$ から選択される。

【0145】

幾つかの実施形態において、 R^a は、 $-OR$ 、 $-SR$ 、及び $-N(R)_2$ から選択される。

【0146】

幾つかの実施形態において、 R^a は、 $-OC(O)R$ 及び $-N(R)C(O)R$ から選択される。

【0147】

幾つかの実施形態において、 R^a は $-Cy$ である。

【0148】

幾つかの実施形態において、 R^a は任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。
幾つかの実施形態において、 R^a はメチルである。

【0149】

幾つかの実施形態において、 R^a は $-Cy$ である。

【0150】

上に定義したように、 Z は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)_2R$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-Cy$ 、 $-(C_1 \sim 3 \text{ 脂肪族})-Cy$ 、又は任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族から選択される。

30

40

50

【0151】

幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されている $C_1 \sim 2$ 脂肪族である。幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されているメチルである。幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されているエチルである。幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されているi-プロピルである。幾つかの実施形態において、Zは、任意選択で置換されているt-ブチルである。

【0152】

幾つかの実施形態において、Zは、任意選択でハロゲンで置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。この種の幾つかの実施形態において、Zは $-CF_3$ である。幾つかの実施形態において、Zは $-CH_2CF_3$ である。

10

【0153】

幾つかの実施形態において、Zは、オキソ、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^\circ$ 、及び $-(CH_2)_{0 \sim 4}OR^\circ$ から選択される1つ又は複数の基で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、又はハロゲン若しくは $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR$ で任意選択で置換されている、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

【0154】

幾つかの実施形態において、Zは、オキソで任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。

20

【0155】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^\circ$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、又はアリール環である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^\circ$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、ここで R° は、ハロゲン又は $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されているフェニルである。

【0156】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}OR^\circ$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-(CH_2)_{0 \sim 2}OR^\circ$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素又は $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-OR^\circ$ 、 $-CH_2OR^\circ$ 、又は $-CH_2CH_2OR^\circ$ で任意選択で置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。

30

【0157】

幾つかの実施形態において、Zは $-Cy$ である。

【0158】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-(C_1 \sim 3 \text{ 脂肪族})-Cy$ である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-(C_1 \sim 2 \text{ 脂肪族})-Cy$ である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-(C_3 \text{ 脂肪族})-Cy$ である。幾つかの実施形態において、Zは、 $-CH_2-Cy$ 、 $-CH_2CH_2-Cy$ 、 $-CH(CH_3)-Cy$ 、 $-C(CH_3)_2-Cy$ 、又は

40

【化29】



である。

50

【0159】

幾つかの実施形態において、Zは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、及び $-\text{NO}_2$ から選択される。
幾つかの実施形態において、Zはハロゲンから選択される。

【0160】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、及び $-\text{N}(\text{R})_2$ から選択される。
幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{N}(\text{R})_2$ である。幾つかの実施形態において、Zは $-\text{OR}$ である。

【0161】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、及び $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ から選択される。幾つかの実施形態において、Zは $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ である。幾つかの実施形態において、Zは $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ である。幾つかの実施形態において、Zは $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ である。

10

【0162】

幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 及び $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ から選択される。幾つかの実施形態において、Zは $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ である。

【0163】

式I”に関し上に定義したように、Zは、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{Cy}$ 、 $-(\text{C}_{1\sim 3}\text{脂肪族})-\text{Cy}$ 、又は任意選択で置換されている $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族である。

20

【0164】

式I”の幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ である。式I”の幾つかの実施形態において、Zは、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ 、又は $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ である。

【0165】

式I”の幾つかの実施形態において、Zは $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})_2\text{R}$ である。

【0166】

式I”の幾つかの実施形態において、Zは $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ である。

30

【0167】

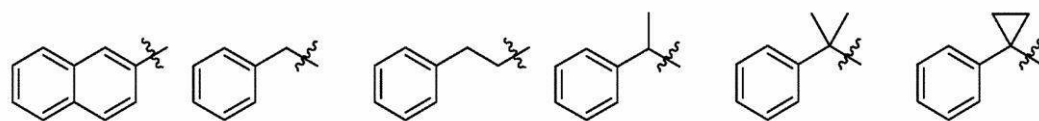
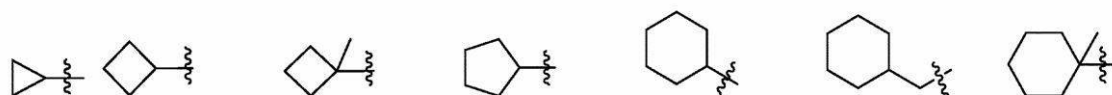
式I”の幾つかの実施形態において、Zは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ である。

【0168】

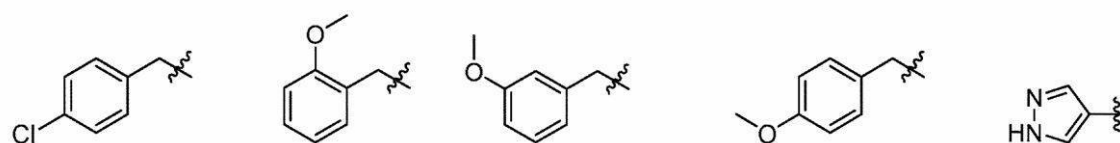
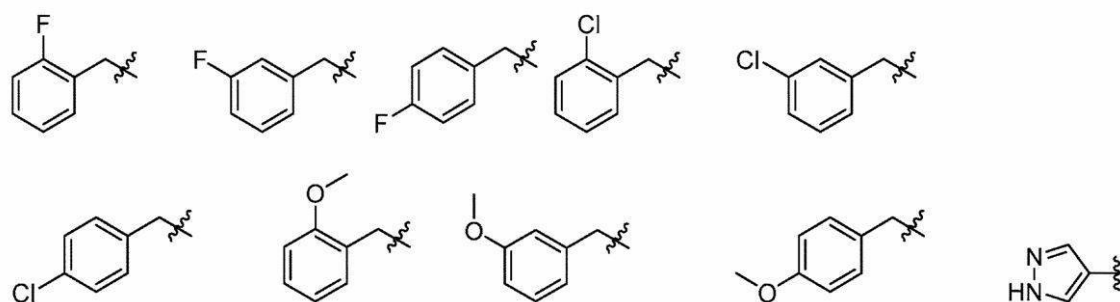
幾つかの実施形態において、Zは、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、フェニル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は表1の基からなる群から選択される：

表1

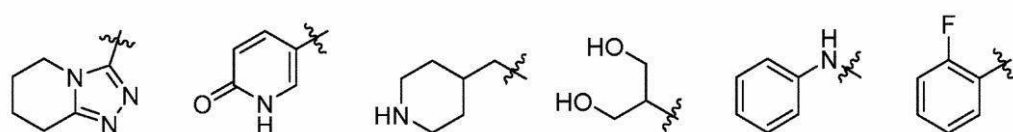
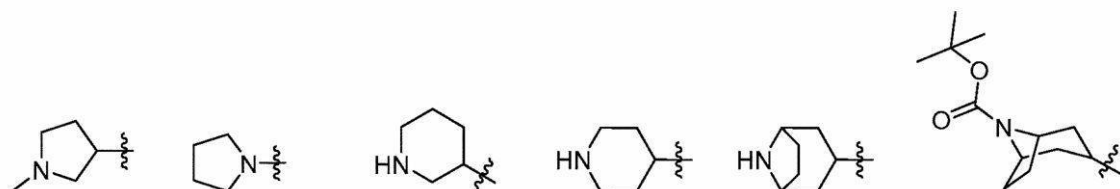
【化 3 0】



10



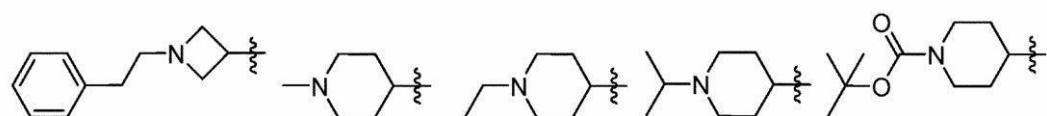
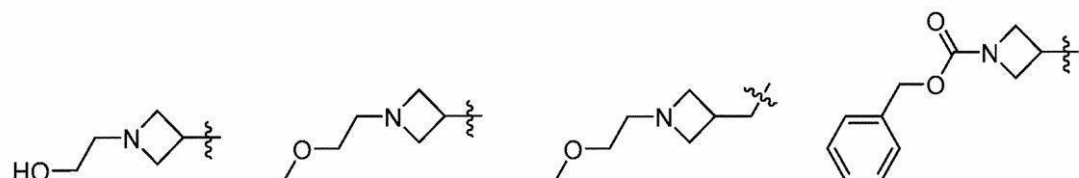
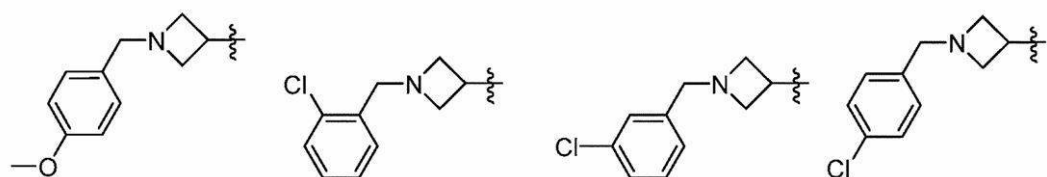
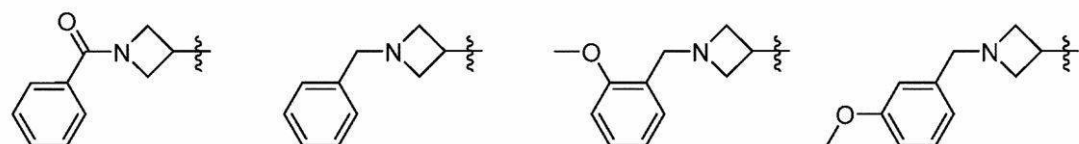
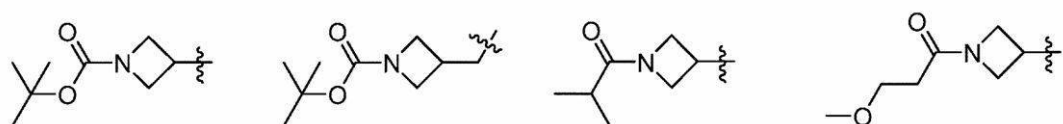
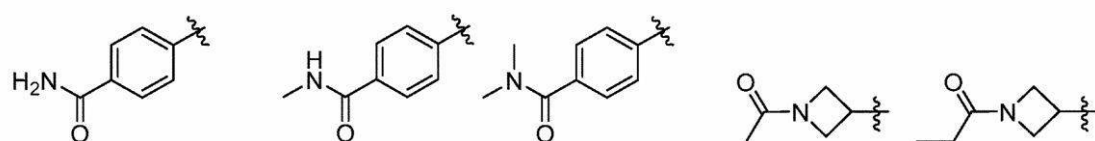
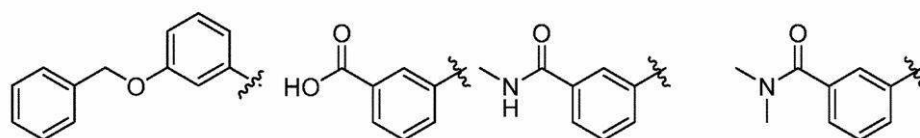
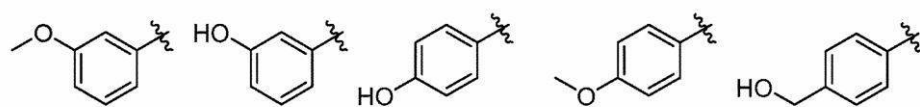
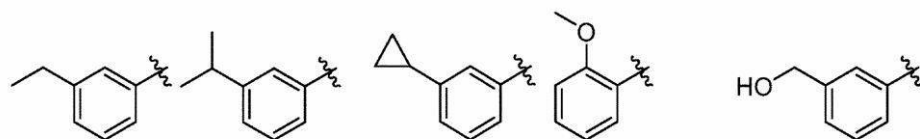
20



30

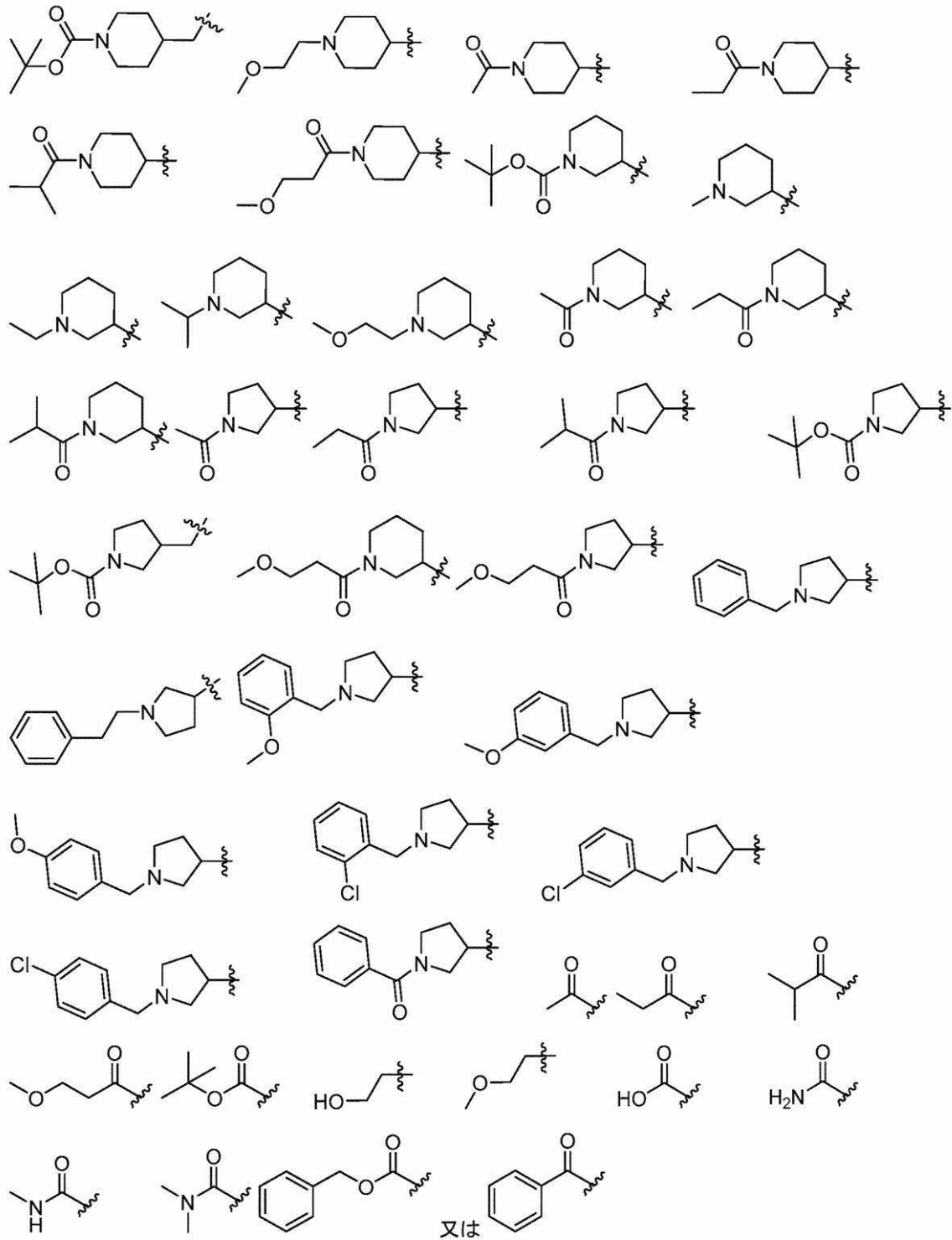
Chemical structures of various substituted benzene rings, each with a wavy line indicating a point of attachment:

- 4-fluorophenyl
- 3-fluorophenyl
- 2-chlorophenyl
- 3-chlorophenyl
- 4-chlorophenyl
- 3-methylphenyl



40

【化 3 2】



【0169】

幾つかの実施形態において、Zは、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、イソプロピル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、又は表2の基からなる群から選択される：

表2

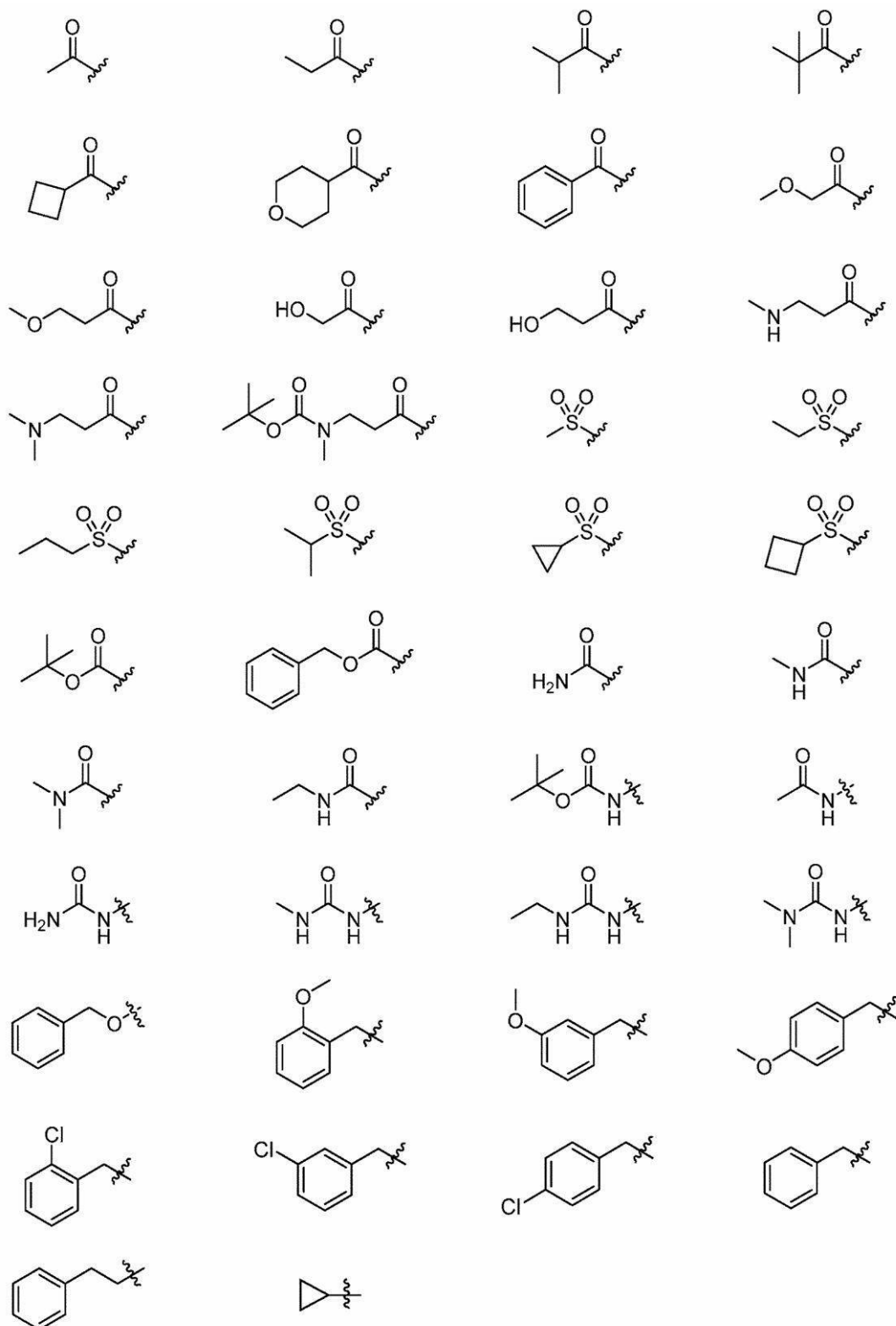
10

20

30

40

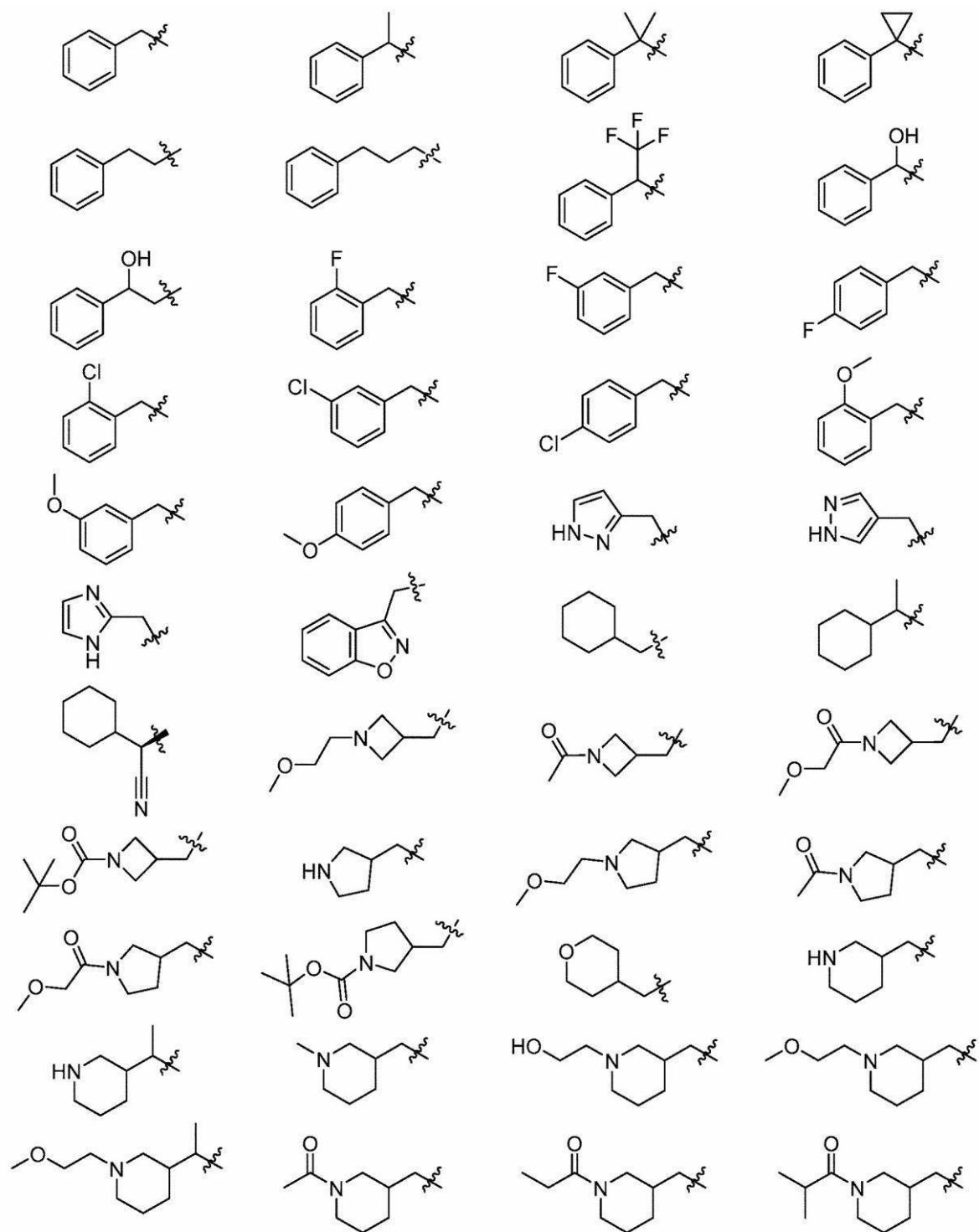
【化 3 3】



【0170】

幾つかの実施形態において、Zは、表3の基からなる群から選択される：
表3

【化 3 4】



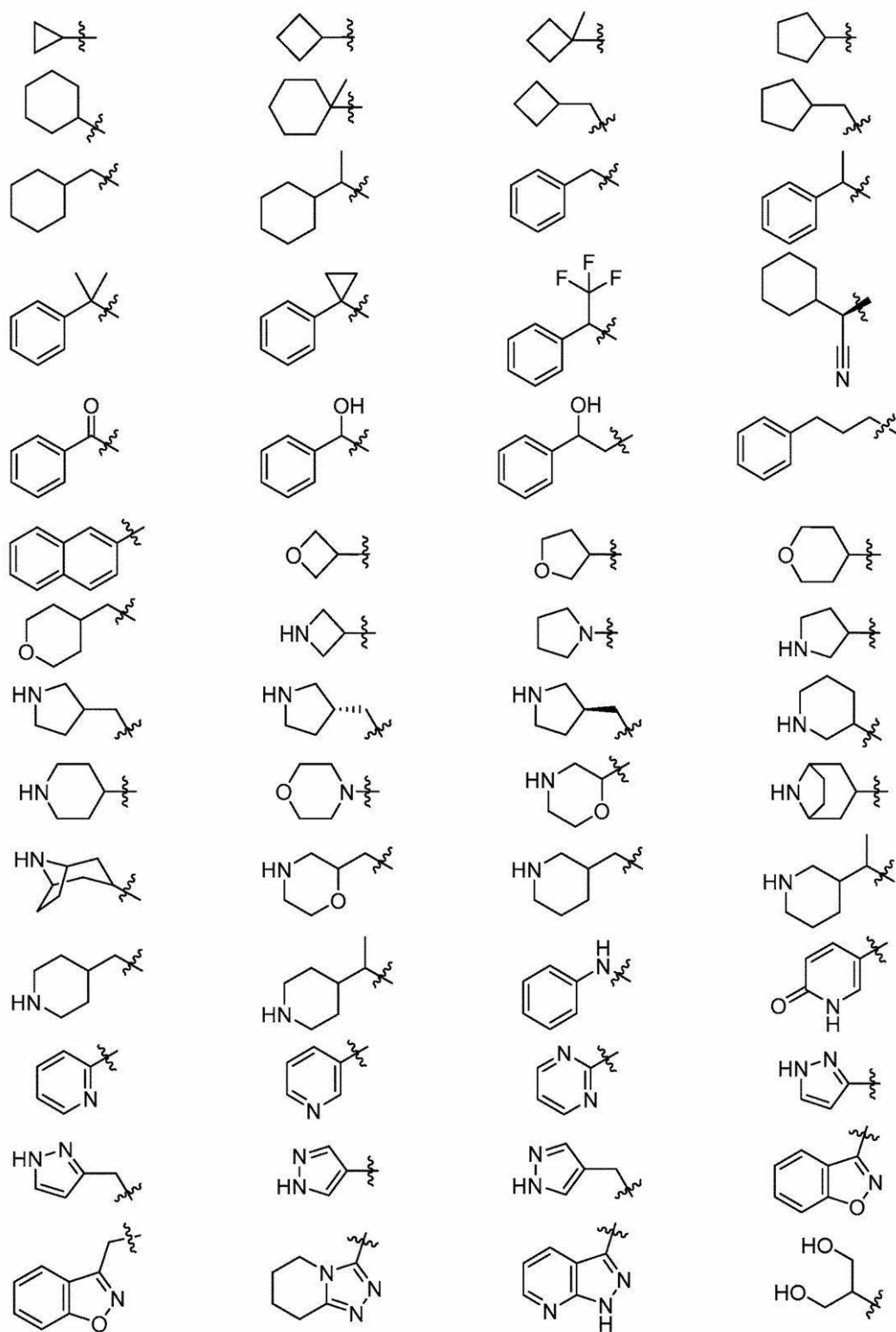
[illegible]

20

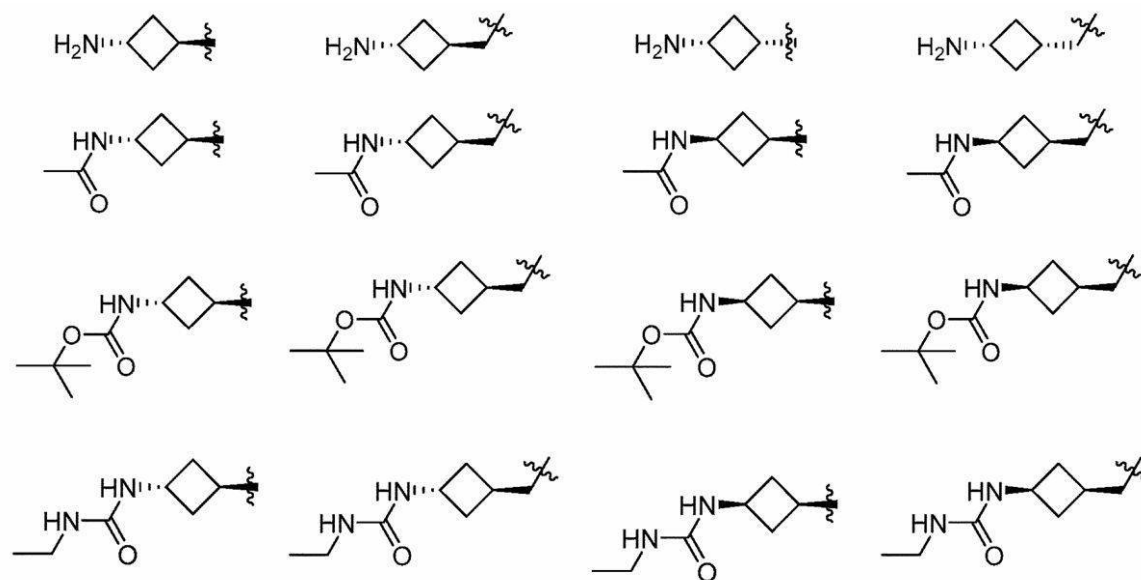
幾つかの実施形態において、Zは、メチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、又は表4の基からなる群から選択される：

30

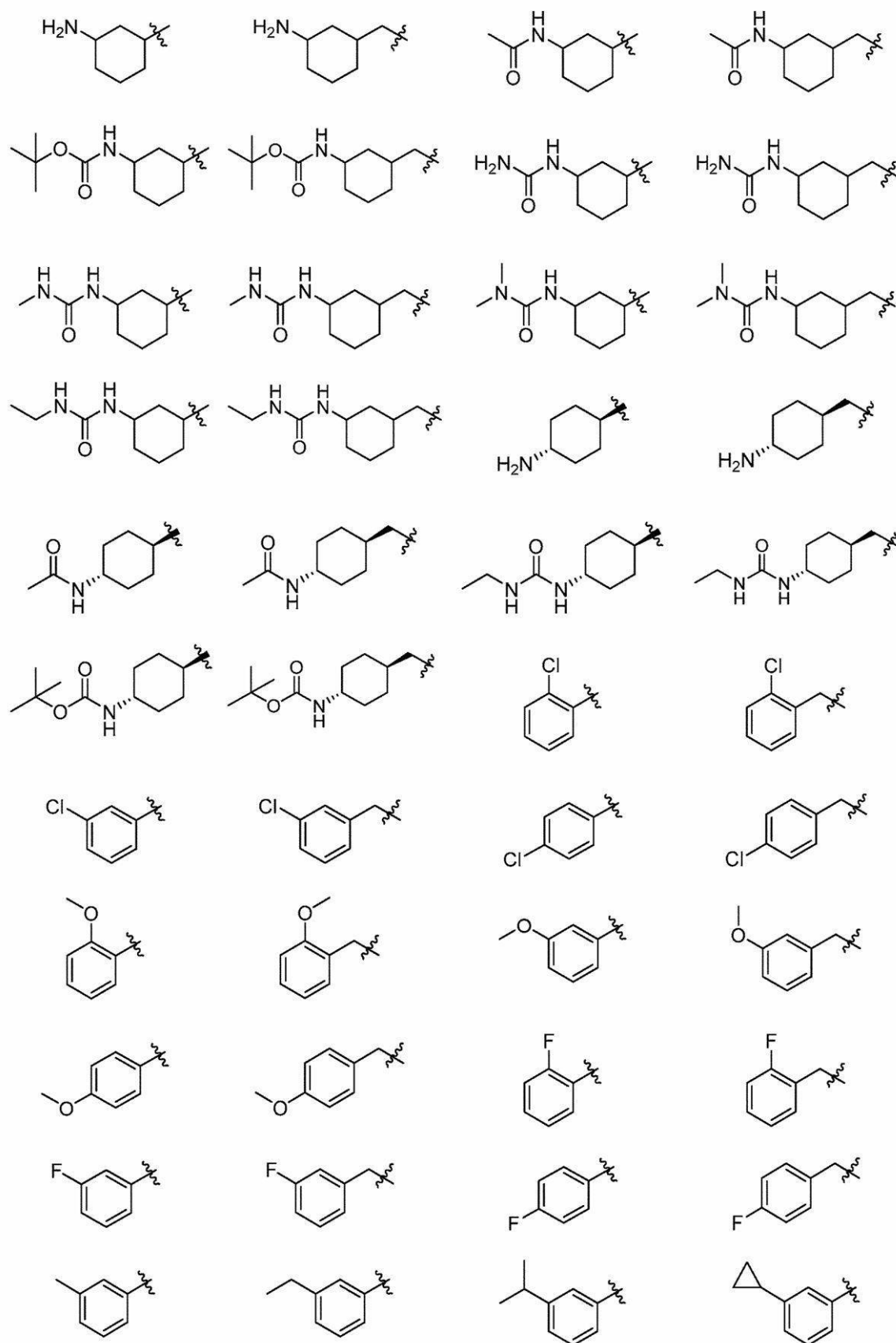
【化 3 6】



【化 3 7】



【化 3 8】



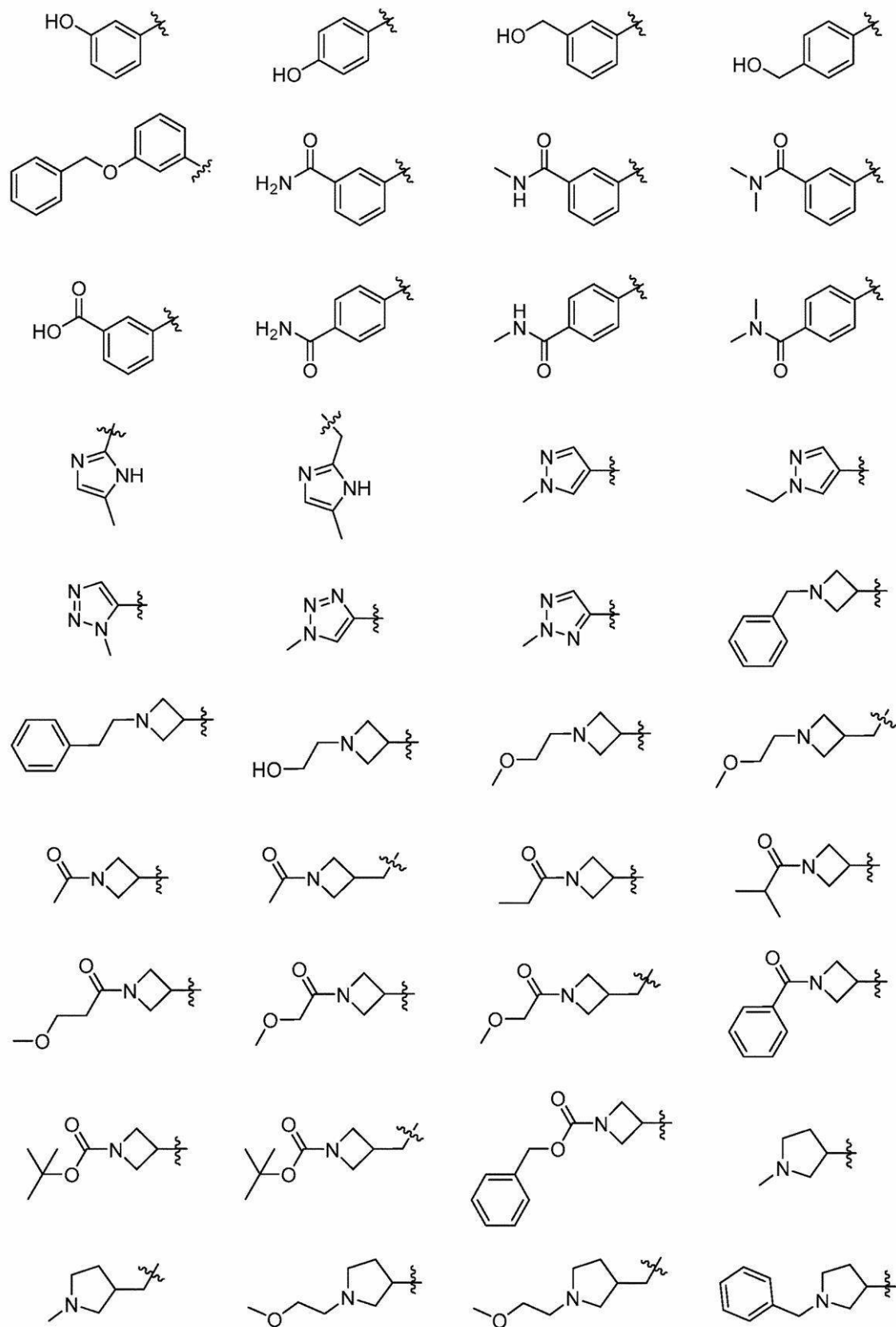
10

20

30

40

【化 3 9】



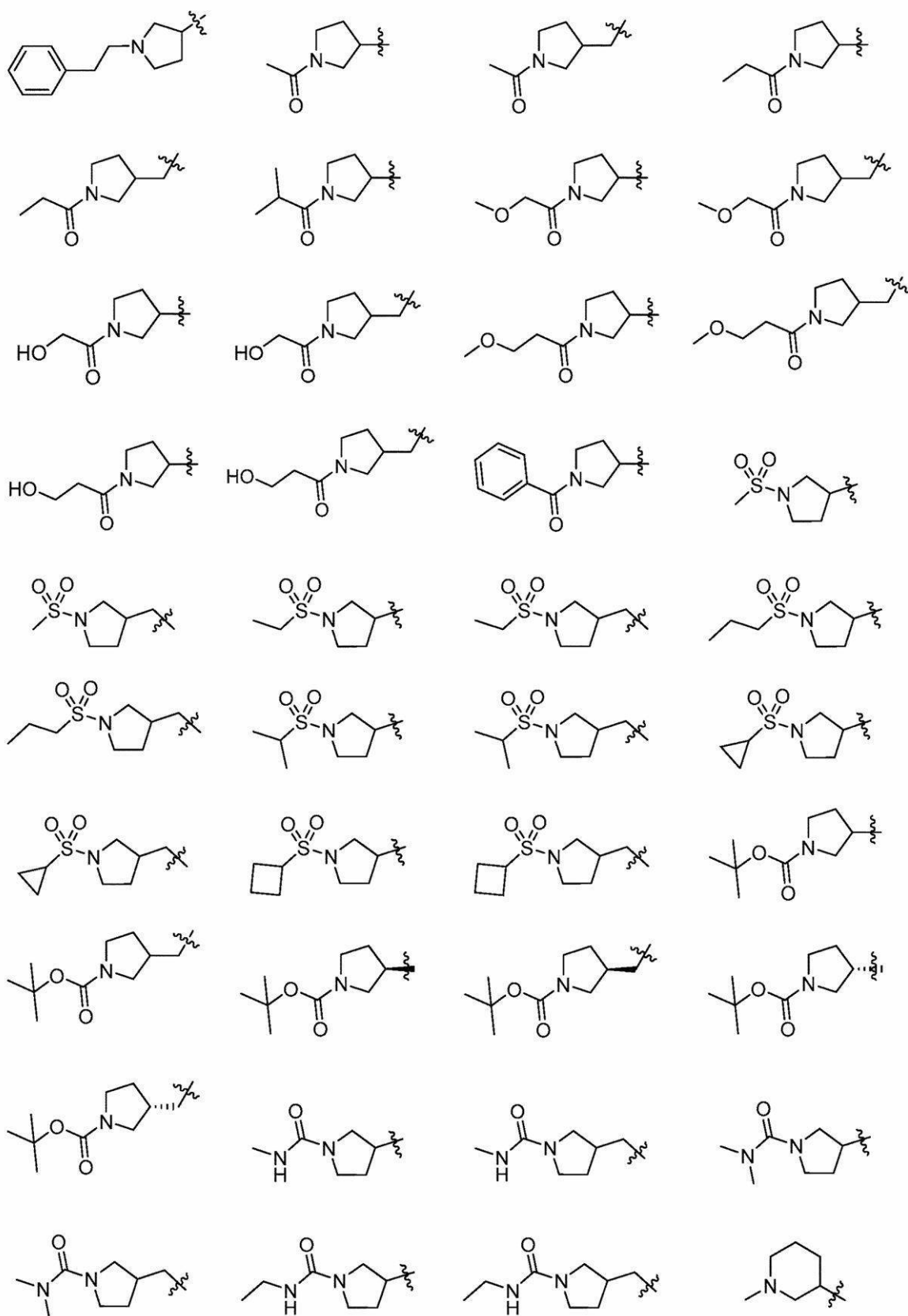
10

20

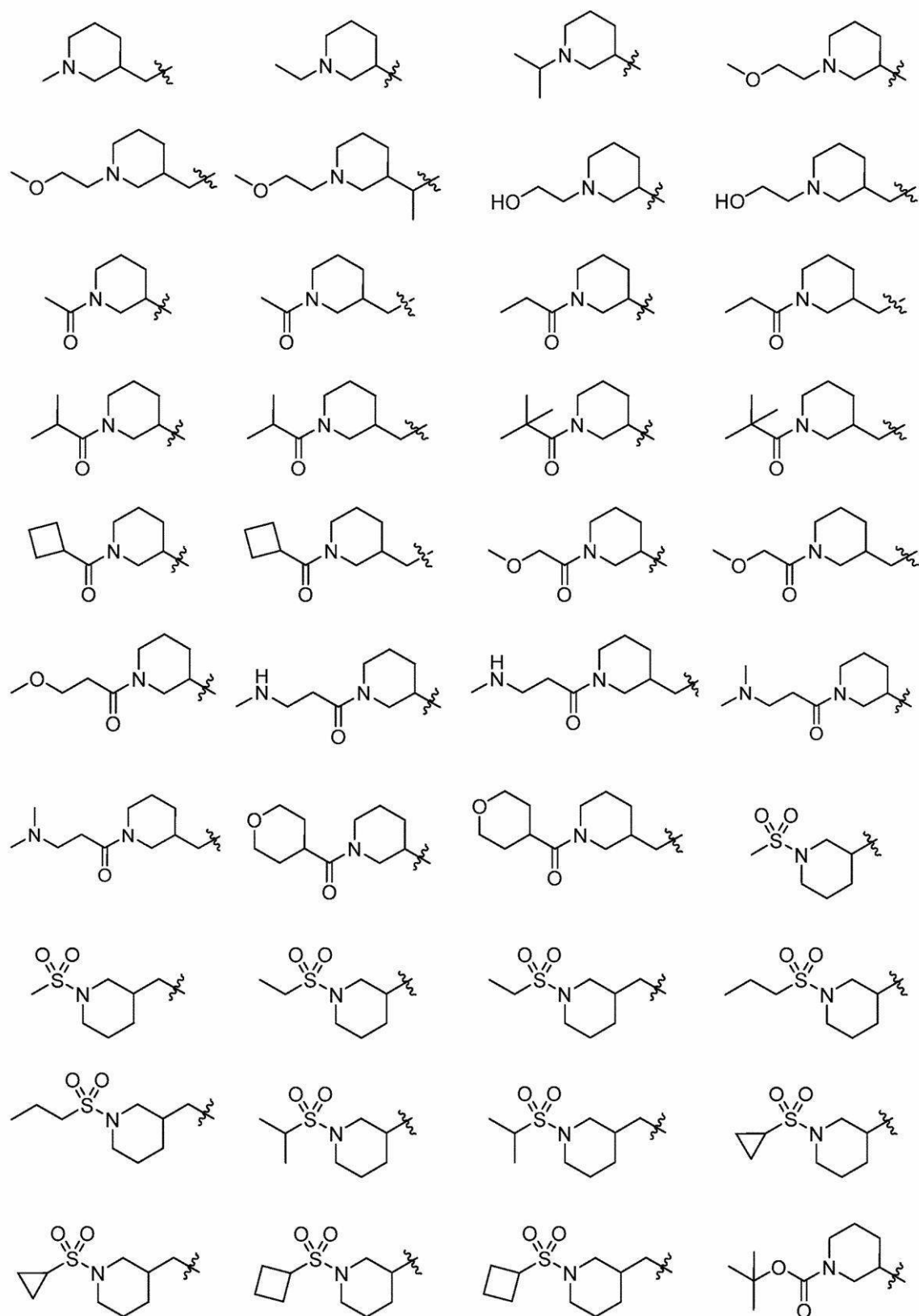
30

40

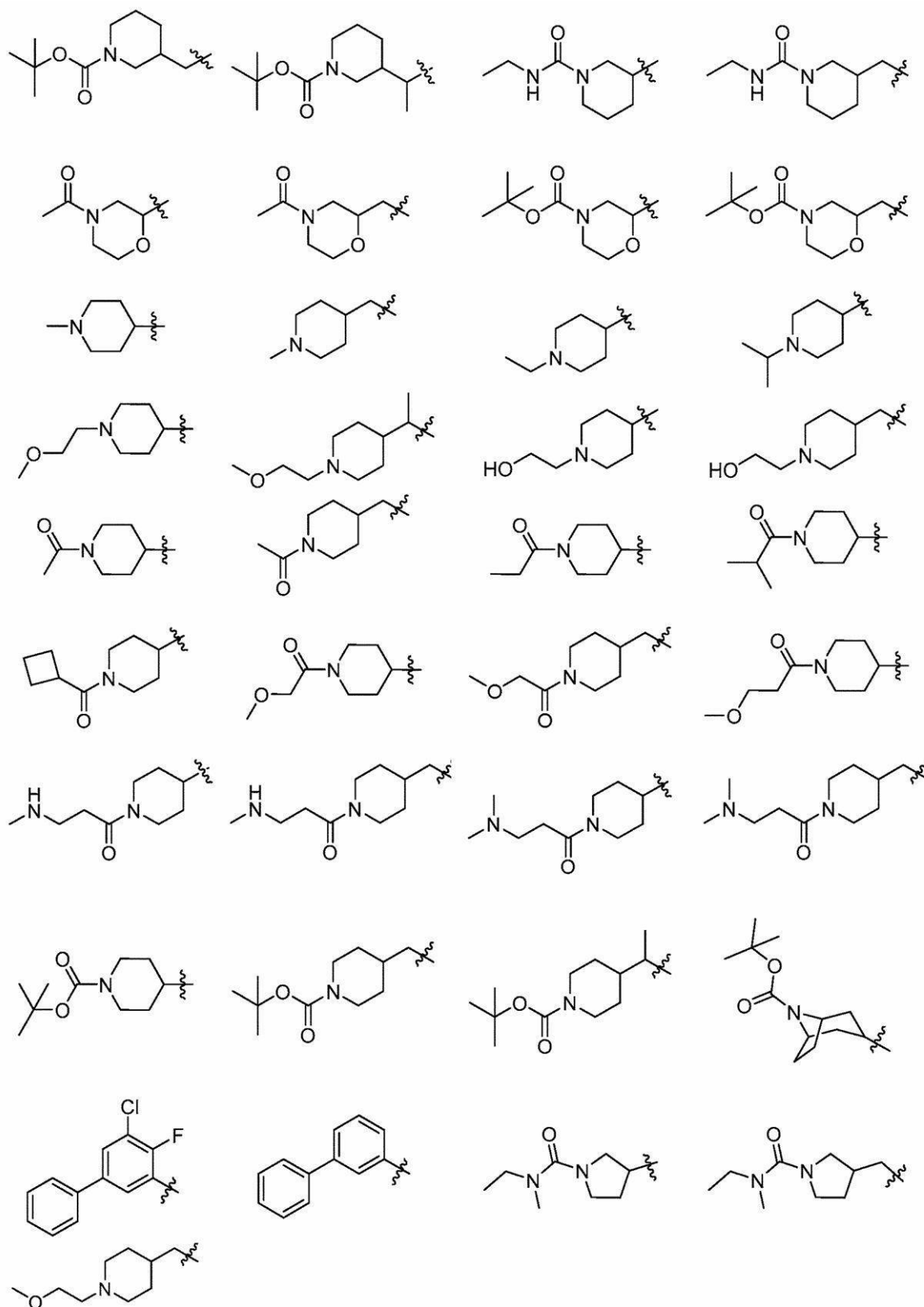
【化 40】



【化 4 1】



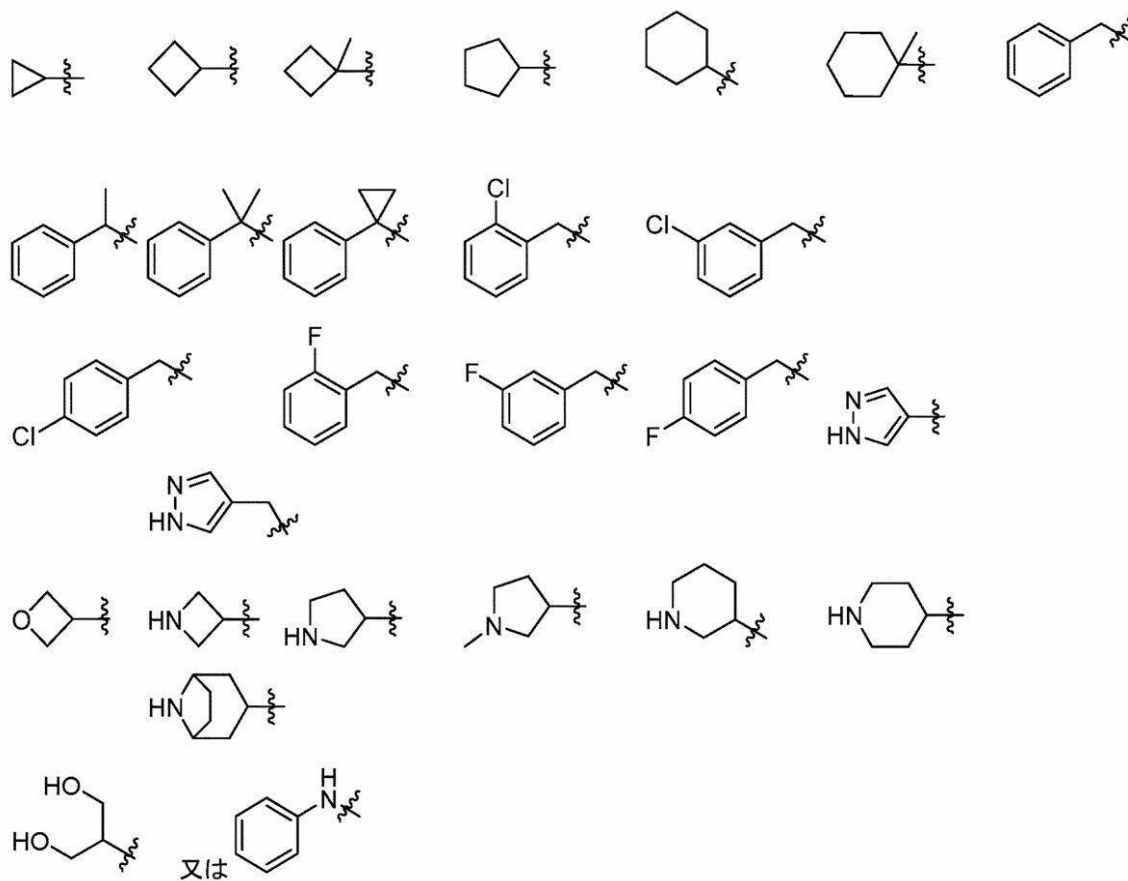
【化 4 2】



【0173】

幾つかの実施形態において、Zは、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、

【化 4 3】



10

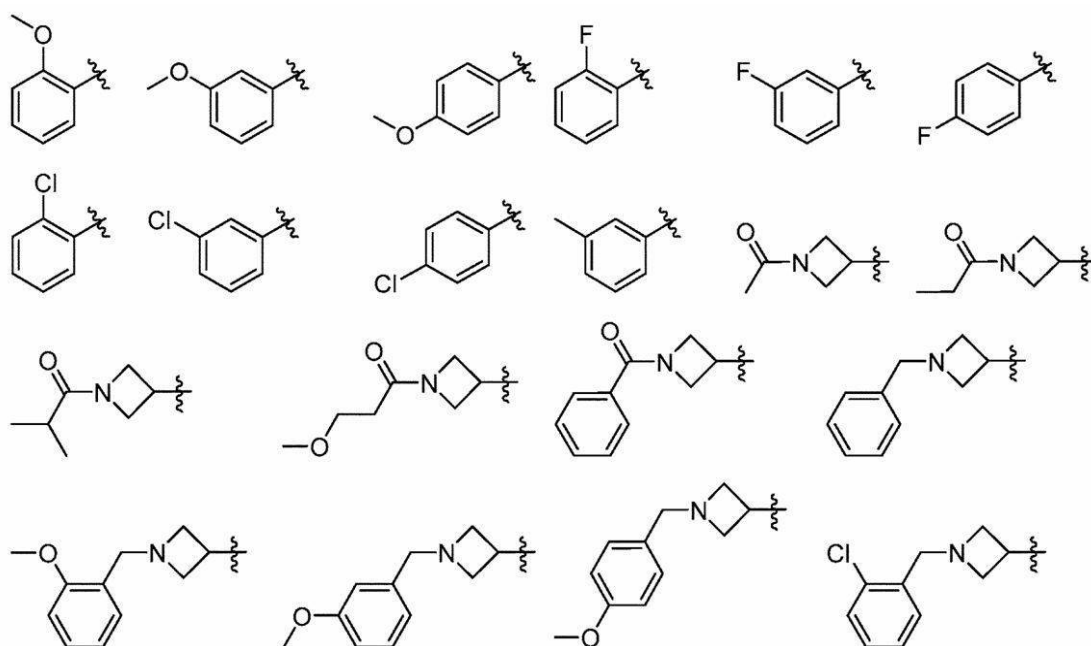
20

からなる群から選択される。

【 0 1 7 4 】

幾つかの実施形態において、Zは、

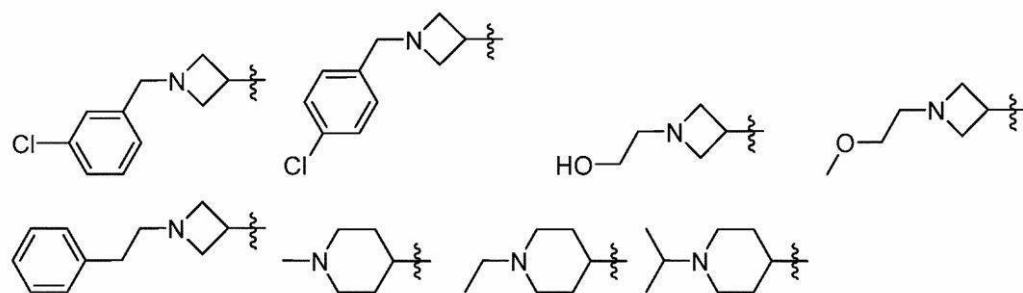
【化 4 4】



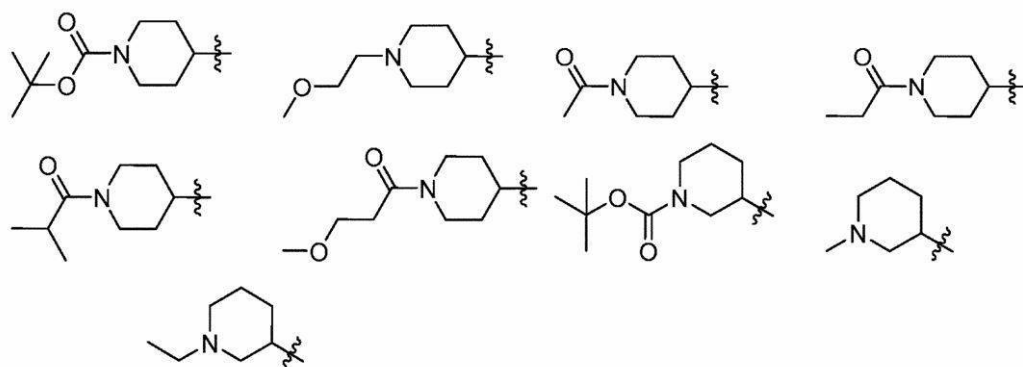
30

40

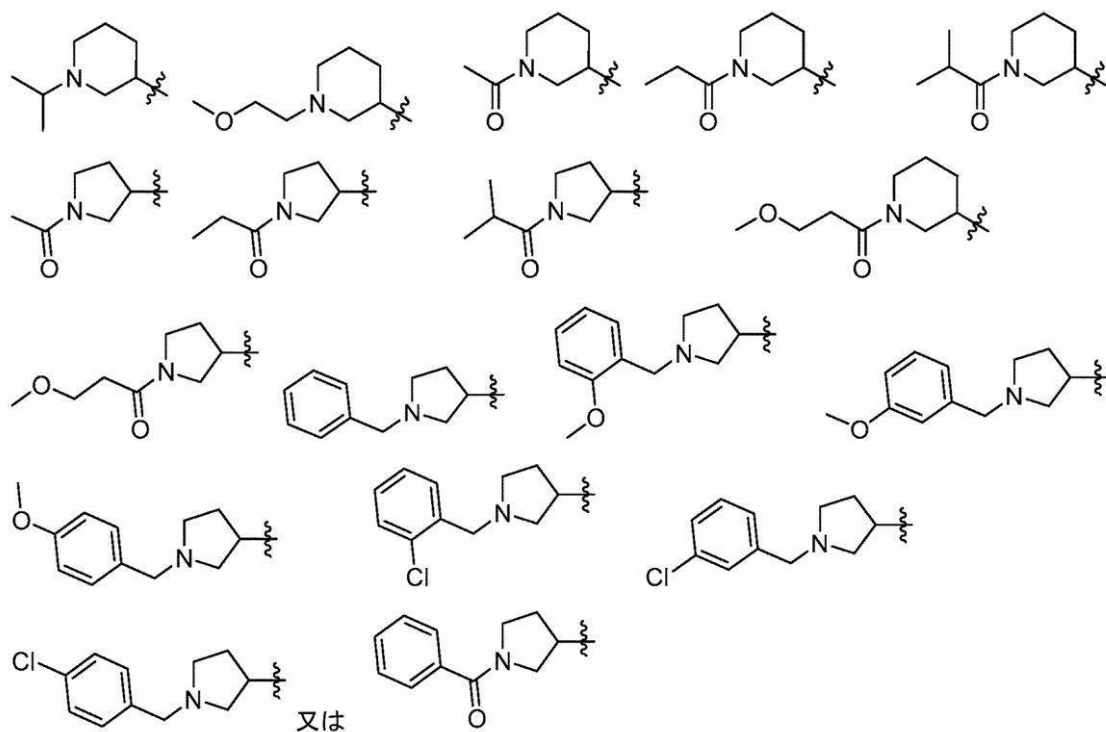
【化 4 5】



10



20



30

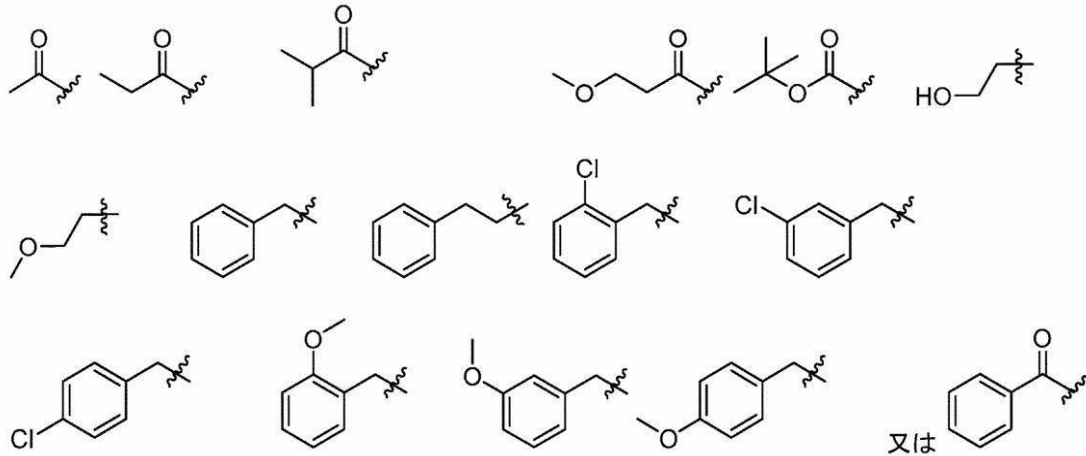
40

からなる群から選択される。

【 0 1 7 5 】

幾つかの実施形態において、Zは、フルオロ、クロロ、 $-OCH_3$ 、メチル、エチル、イソプロピル、

【化 4 6】



10

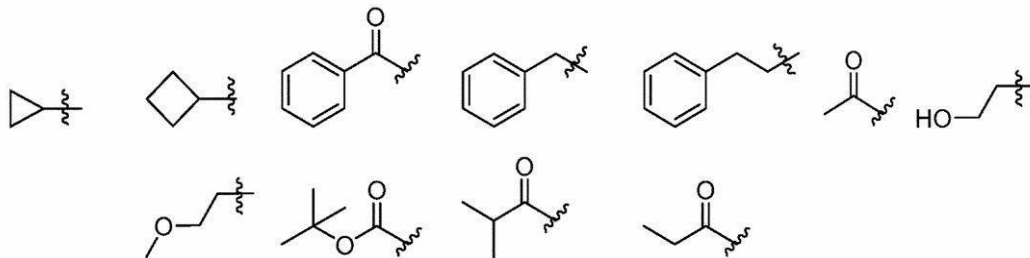
からなる群から選択される。

【0176】

幾つかの実施形態において、Zは、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、フェニル、 $-\text{OCH}_3$ 、

【化 4 7】

20



からなる群から選択される。

30

【0177】

幾つかの実施形態において、Zは、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ からなる群から選択される。

【0178】

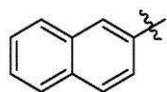
幾つかの実施形態において、Zは、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、若しくは $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、又は表1、表2、表3、表4、若しくは表5中のいずれかの基からなる群から選択される。

【0179】

幾つかの実施形態において、Zはフェニルではない。幾つかの実施形態において、Zは、

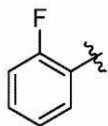
40

【化 4 8】



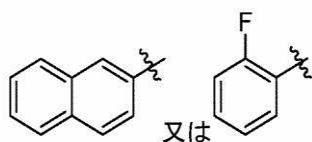
ではない。幾つかの実施形態において、Zは、

【化 49】



ではない。幾つかの実施形態において、Zは、フェニル、

【化 50】



ではない。

【0180】

上に定義したように、Cyは、フェニル、3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～8員環の架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリール環、8～10員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基である。

【0181】

幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されているフェニルである。

【0182】

幾つかの実施形態において、Cyは、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OR}^\circ$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{SR}^\circ$ 、 R° で置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{Ph}$ 、 R° で置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 1} \text{Ph}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N}(\text{R}^\circ)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N}(\text{R}^\circ) \text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{N}(\text{R}^\circ) \text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{O} \text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S}(\text{O})_2 \text{OR}^\circ$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OS}(\text{O})_2 \text{R}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^\circ_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{S}(\text{O}) \text{R}^\circ$ 、及び $-\text{N}(\text{R}^\circ) \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^\circ$ から選択される基で任意選択で置換されているフェニルであり、ここで R° は、それぞれ独立に、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2 \text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0 \sim 1} \text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5～6員環ヘテロアリール環)、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環であるか、或いは、上の定義に関わらず、独立に存在する2個の R° が、これらの間に介在する原子と一緒に、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する3～12員環の飽和、部分不飽和、又はアリール単環又は二環を形成している。幾つかの実施形態において、Cyは、ハロゲン又は $-(\text{CH}_2)_{0 \sim 4} \text{OR}^\circ$ で任意選択で置換されているフェニルである。

【0183】

幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されてい

10

20

30

40

50

る3員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている4員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている5員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている6員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択される。

【0184】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ で任意選択で置換されている3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。

【0185】

幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する4員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されているアゼチジニル又はオキセタニルから選択される、任意選択で置換されている基である。

【0186】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ で任意選択で置換されているアゼチジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、又は、ハロゲン若しくは $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

【0187】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で任意選択で置換されているアゼチジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、又はハロゲン若しくは $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環から選択される。

【0188】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ で任意選択で置換されているアゼチジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されている $C_{1\sim6}$ 脂肪族である。

【0189】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ で任意選択で置換されているアゼチジニルである。

【0190】

幾つかの実施形態において、Cyは、窒素原子が $-R^\dagger$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ で任意選択で置換されているアゼチジニルである。

【0191】

この種の幾つかの実施形態において、 $R^\dagger$ は、OH、 $-OR^\bullet$ で任意選択で置換されている。

【0192】

幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されているピロリジニルである。

【0193】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 又は $-(CH_2)_{0\sim4}$

10

20

30

40

50

C(O)R[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]は、C₁～₆ 脂肪族であるか、又はハロゲン若しくは—(CH₂)₀～₂ OR[●]で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

【0194】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ R[○]、—(CH₂)₀～₄ OR[○]、—(CH₂)₀～₄ C(O)R[○]、又は—(CH₂)₀～₄ C(O)OR[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]は、水素、C₁～₆ 脂肪族、又はハロゲン、—(CH₂)₀～₂ OR[●]、—(CH₂)₀～₂ NHR[●]、若しくは—(CH₂)₀～₂ NR[●]で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

10

【0195】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ OR[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。

【0196】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ C(O)R[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態においてR[○]は、—(CH₂)₀～₂ OR[●]又は—(CH₂)₀～₂ OHで任意選択で置換されているC₁～₆ 脂肪族である。

20

【0197】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ C(O)OR[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]はC₁～₆ 脂肪族である。

【0198】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ C(O)N(R[○])₂で任意選択で置換されているピロリジニルであり、ここでR[○]は、水素又はC₁～₆ 脂肪族である。

【0199】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ SO₂R[○]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]はC₁～₆ 脂肪族である。

30

【0200】

幾つかの実施形態において、Cyは、窒素原子が—R[†]、—C(O)R[†]、—C(O)OR[†]、—C(O)NR[†]₂、又は—S(O)₂R[†]で任意選択で置換されているピロリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[†]は、OH、—OR[●]、—NH₂、—NHR[●]、又は—NR[●]₂で任意選択で置換されている。

【0201】

幾つかの実施形態において、Cyは、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子で任意選択で置換されている6員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、Cyは、任意選択で置換されているピペリジニルである。幾つかの実施形態において、Cyは、テトラヒドロ—2H—ピランである。この種の幾つかの実施形態において、Cyは、テトラヒドロ—2H—ピラン—4—イルである。

40

【0202】

幾つかの実施形態において、Cyは、—(CH₂)₀～₄ R[○]、—(CH₂)₀～₄ OR[○]、—(CH₂)₀～₄ C(O)R[○]、又は—(CH₂)₀～₄ C(O)OR[○]で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]は、C₁～₆ 脂肪族であるか、又はハロゲン若しくは—(CH₂)₀～₂ OR[●]で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子

50

を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

【0203】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)N(R^\circ)_2$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、水素、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、又はハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NHR^\bullet$ 、若しくは $-(CH_2)_{0\sim 2}NR^\bullet_2$ で任意選択で置換されている窒素、酸素、若しくは硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

【0204】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。

【0205】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)R^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、 $-(CH_2)_{0\sim 2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されている $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。

【0206】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)R^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルであり、ここで R° は、 $-(CH_2)_{0\sim 2}NHR^\bullet$ 又は $-(CH_2)_{0\sim 2}NR^\bullet_2$ で任意選択で置換されている $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。

【0207】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)R^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルであり、 R° は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、又はアリール環である。幾つかの実施形態において、 R° は、窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する6員環の飽和環である。この種の幾つかの実施形態において、 R° はテトラヒドロピラニルである。

【0208】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。

【0209】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)N(R^\circ)_2$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。

【0210】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}SO_2R^\circ$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。

【0211】

幾つかの実施形態において、Cyは、窒素原子が $-R^\dagger$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)NR^\dagger_2$ 、又は $-S(O)_2R^\dagger$ で任意選択で置換されているピペリジニルである。この種の幾つかの実施形態において、 $R^\dagger$ は、OH、 $-OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、又は $-NR^\bullet_2$ で任意選択で置換されている。

【0212】

幾つかの実施形態において、Cyは、 $-(CH_2)_{0\sim 4}R^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}OR^\circ$ 、 $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)R^\circ$ 、又は $-(CH_2)_{0\sim 4}C(O)OR^\circ$ で任意選択で置換されているモルホリニルである。この種の幾つかの実施形態において、 R° は、ハロゲン又は $-(CH_2)_{0\sim 2}OR^\bullet$ で任意選択で置換されている、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族又は窒素、酸素、又は硫黄から独立に選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員環の飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

10

20

30

40

50

【0213】

幾つかの実施形態において、C_yは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)OR^{\circ}$ で任意選択で置換されているモルホリニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]はC₁～₆脂肪族である。

【0214】

幾つかの実施形態において、C_yは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}C(O)R^{\circ}$ で任意選択で置換されているモルホリニルである。この種の幾つかの実施形態において、R[○]はC₁～₆脂肪族である。

【0215】

幾つかの実施形態において、C_yは、窒素原子が $-R^{\dagger}$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、又は $-C(O)OR^{\dagger}$ で任意選択で置換されているモルホリニルである。 10

【0216】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する6～8員環の架橋二環式複素環式環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する8員環の架橋二環式複素環式環である。幾つかの実施形態において、C_yは、窒素原子が $-R^{\dagger}$ 、 $-C(O)R^{\dagger}$ 、又は $-C(O)OR^{\dagger}$ で任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する8員環の架橋二環式複素環式環である。

【0217】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5員環のヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する5員環のヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されているピラゾリルである。 20

【0218】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されているイミダゾリルである。この種の幾つかの実施形態において、C_yは、 $-(CH_2)_{0 \sim 4}R^{\circ}$ で任意選択で置換されているイミダゾリルである。 30

【0219】

幾つかの実施形態において、C_yは、窒素原子が $-R^{\dagger}$ で任意選択で置換されているイミダゾリルである。この種の幾つかの実施形態において、 $-R^{\dagger}$ は、 $-OH$ 又は $-OR^{\bullet}$ で任意選択で置換されている。

【0220】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する6員環のヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する6員環のヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されているピリジニル又はピリミジニル (pyrimidinyl) である。 40

【0221】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている8～10員環の二環式アリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されているナフチルである。

【0222】

幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員環の二環式ヘテロアリアル環である。幾つかの実施形態において、C_yは、任意選択で置換されている、窒素、 50

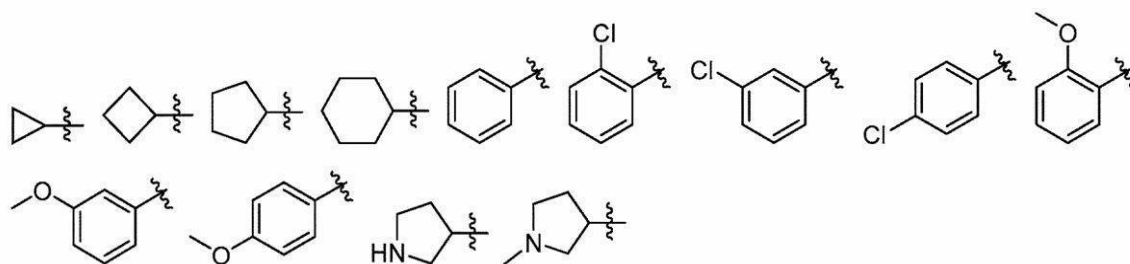
酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 8～10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されている 1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニルである。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されているベンゾ[d]イソキサゾリルである。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 9 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されているインダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、又はイソインドリルである。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 10 員環の二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、C_y は、任意選択で置換されているキノリル、イソキノリル、又はキナゾリニルである。

10

【0223】

幾つかの実施形態において、C_y は、フェニル、

【化51】



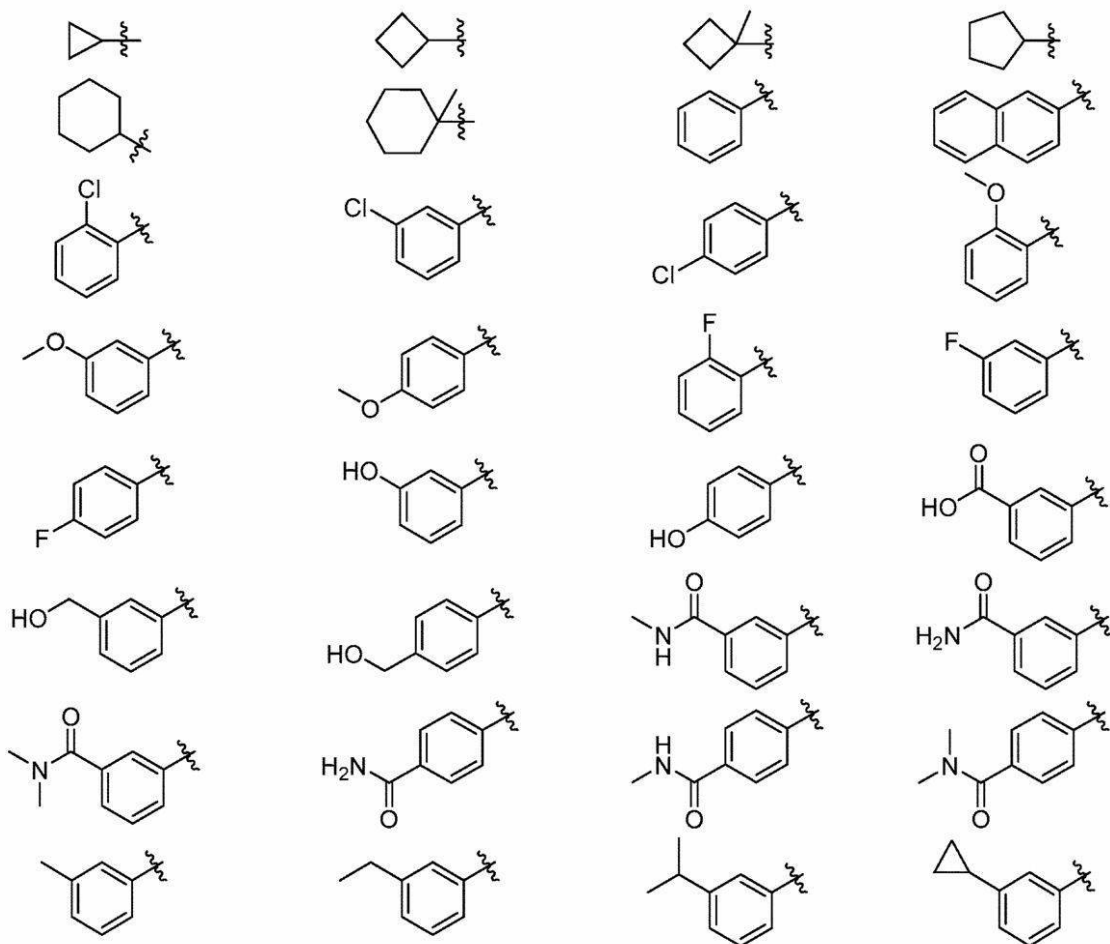
20

からなる群から選択される。

【0224】

幾つかの実施形態において、C_y は、

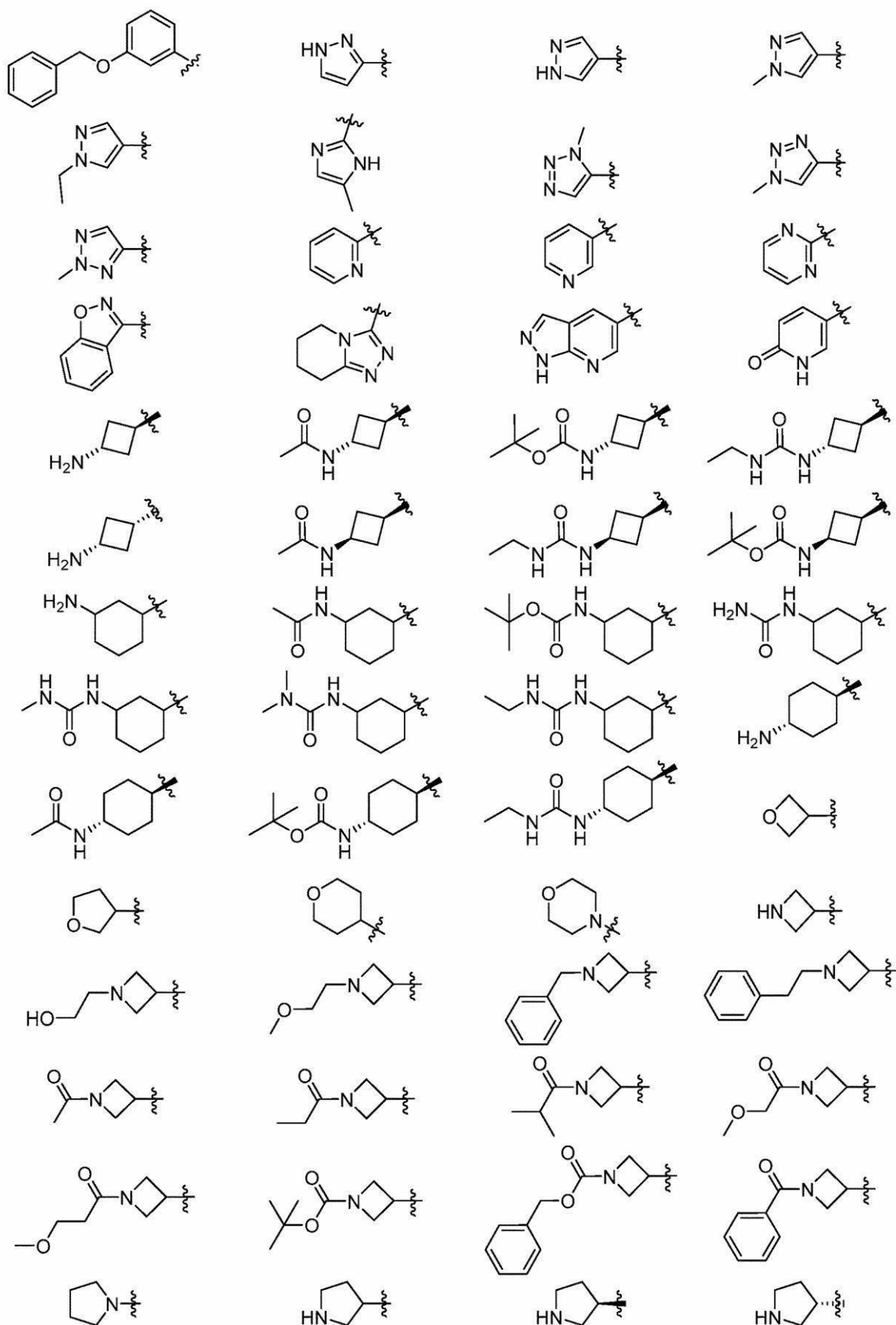
【化 5 2】



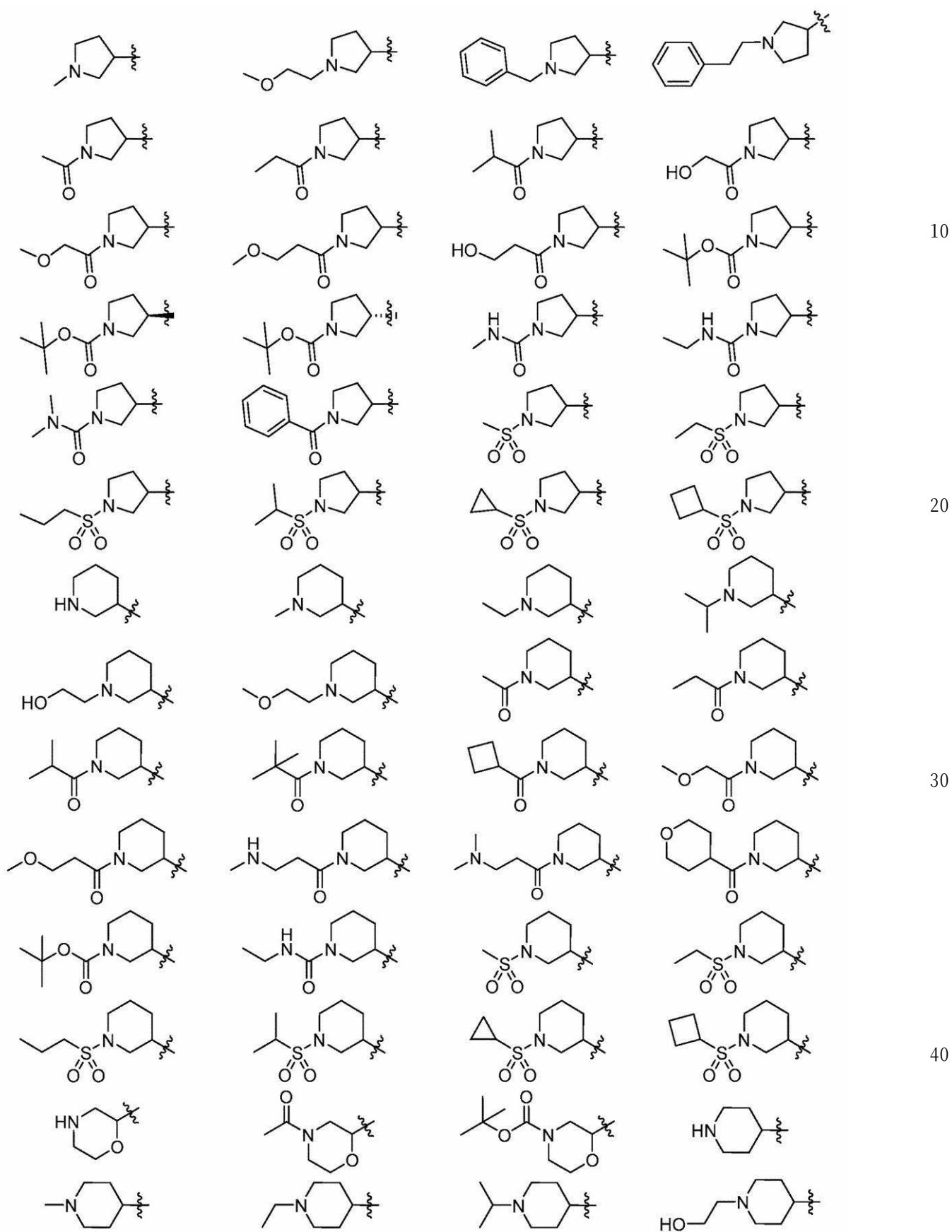
10

20

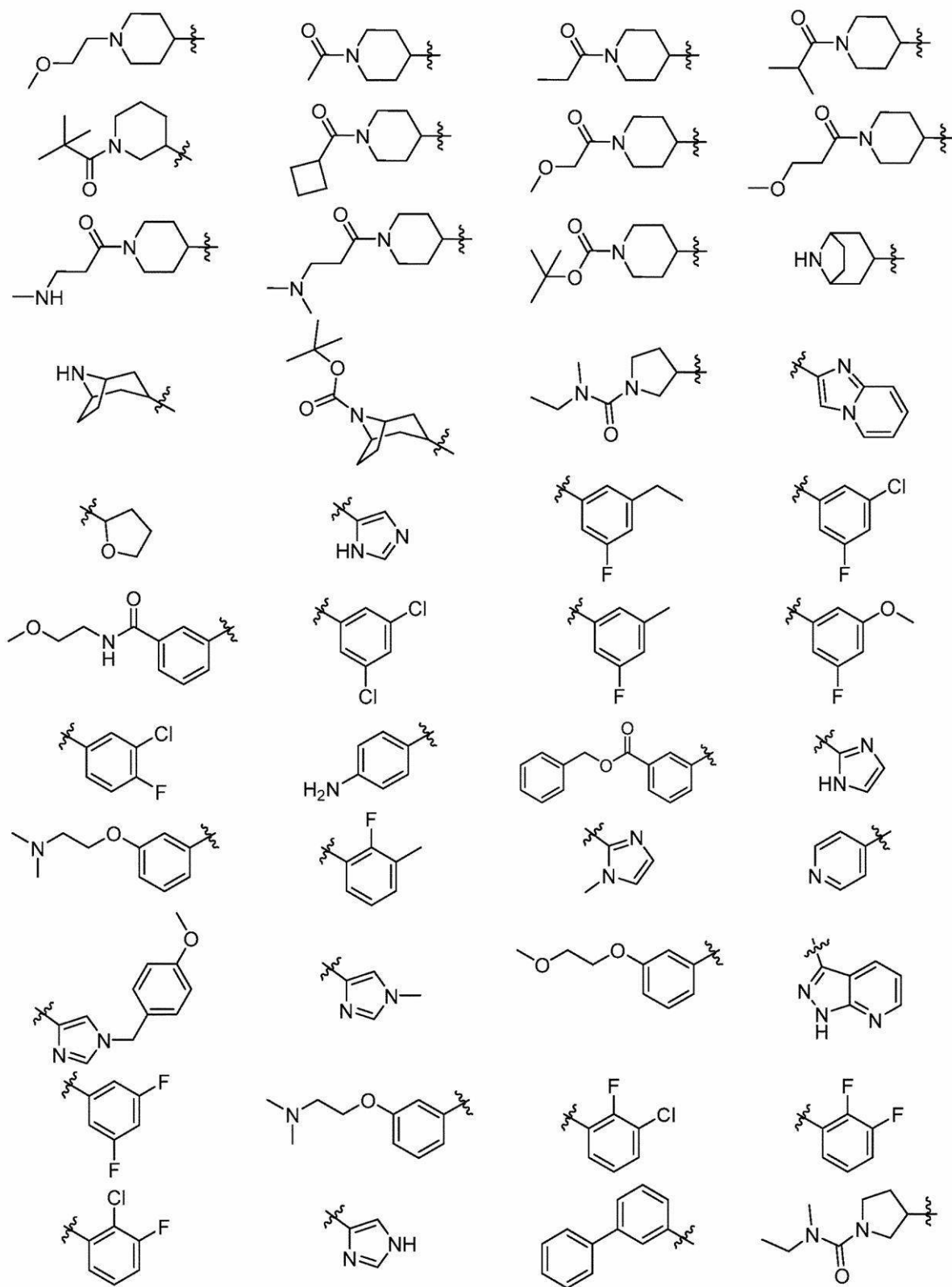
【化 5 3】



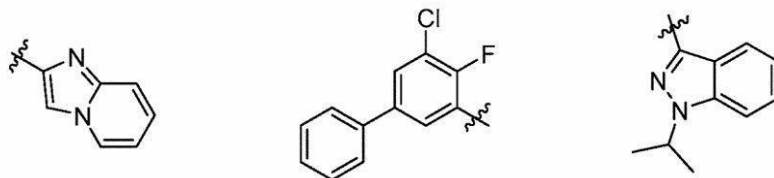
【化 5 4】



【化 5 5】



【化 5 6】



からなる群から選択される。

【0225】

10

上に定義したように、Rは、それぞれ独立に、水素であるか、又はC₁～4脂肪族、フェニル、3～7員環の飽和若しくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環の飽和若しくは部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリール環、8～10員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基である。

【0226】

幾つかの実施形態において、Rは水素である。

【0227】

20

幾つかの実施形態において、Rは、C₁～4脂肪族、フェニル、3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリール環、8～10員環の二環式アリール環、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員環の二環式ヘテロアリール環から選択される、任意選択で置換されている基である。

【0228】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているC₁～4脂肪族である。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているメチルである。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているエチルである。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているi-プロピルである。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているt-ブチルである。

30

【0229】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているフェニルである。

【0230】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている3～7員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている5～6員環の飽和又は部分不飽和炭素環である。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルから選択される。

40

【0231】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環の飽和又は部分不飽和複素環式環である。幾つかの実施形態において、Rは、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、又はアゼピニルである。

【0232】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員環のヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、ピロリル、フラニル

50

、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、又はピリミジニルである。

【0233】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、8～10員環の二環式アリール環である。幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されているナフチルである。

【0234】

幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する8～10員環の二環式ヘテロアリール環である。この種の幾つかの実施形態において、Rは、任意選択で置換されている、窒素、酸素、及び硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する9～10二環式ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、Rは、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、又はイソキノリルである。

【0235】

上に定義したように、yは1又は2である。幾つかの実施形態において、yは1である。幾つかの実施形態において、yは2である。

【0236】

上に定義したように、nは0又は1である。幾つかの実施形態において、nは0である。幾つかの実施形態において、nは1である。

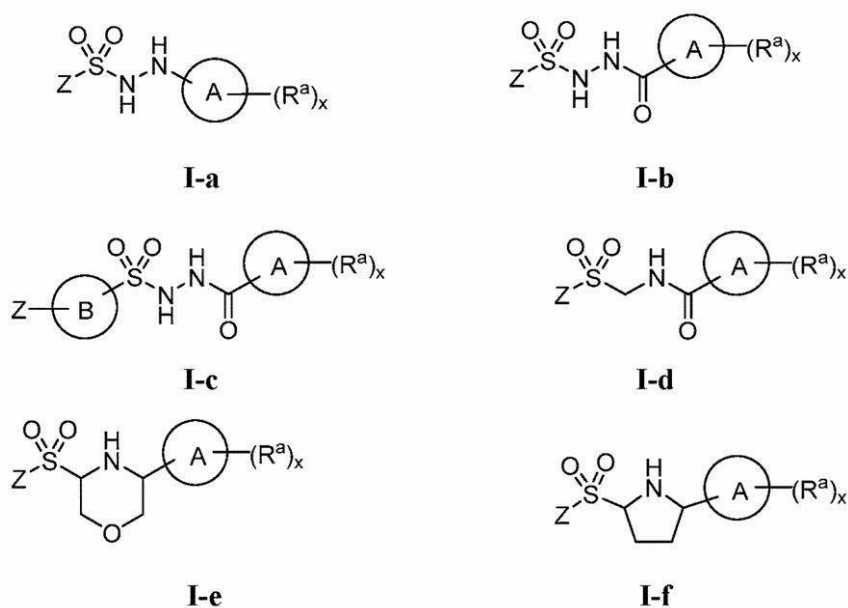
【0237】

上に定義したように、xは、0、1、2、又は3である。幾つかの実施形態において、xは0である。幾つかの実施形態において、xは1である。幾つかの実施形態において、xは2である。幾つかの実施形態において、xは3である。

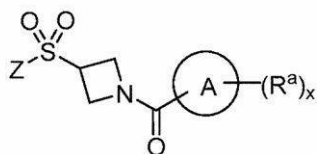
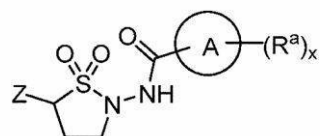
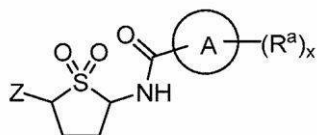
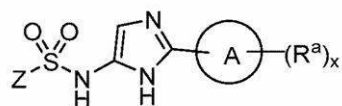
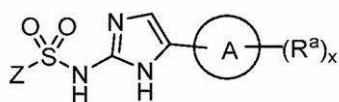
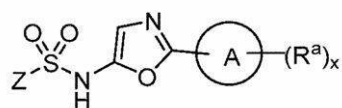
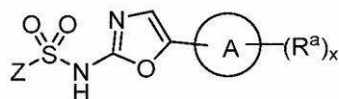
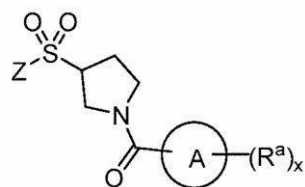
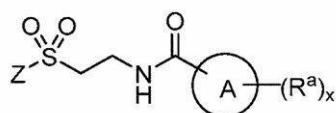
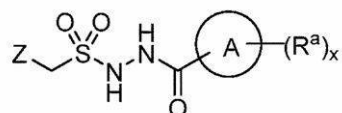
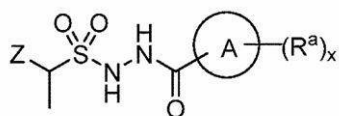
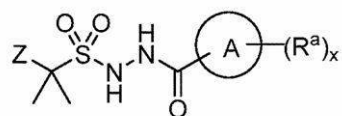
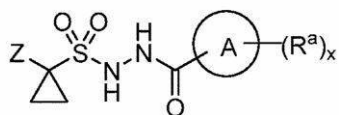
【0238】

幾つかの実施形態において、本発明は、式I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f、I-g、I-h、I-i、I-j、I-k、I-l、I-m、I-n、I-o、I-p、I-q、I-r、又はI-sで表される化合物：

【化57】



【化 5 8】

**I-g****I-h****I-i****I-j****I-k****I-l****I-m****I-n****I-o****I-p****I-q****I-r****I-s**

10

20

30

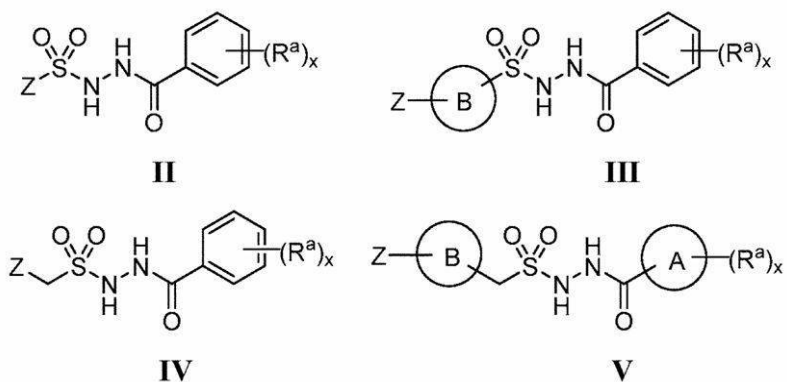
40

又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0239】

幾つかの実施形態において、本発明は、式 I I、I I I、I V、若しくは V で表される化合物：

【化 5 9】



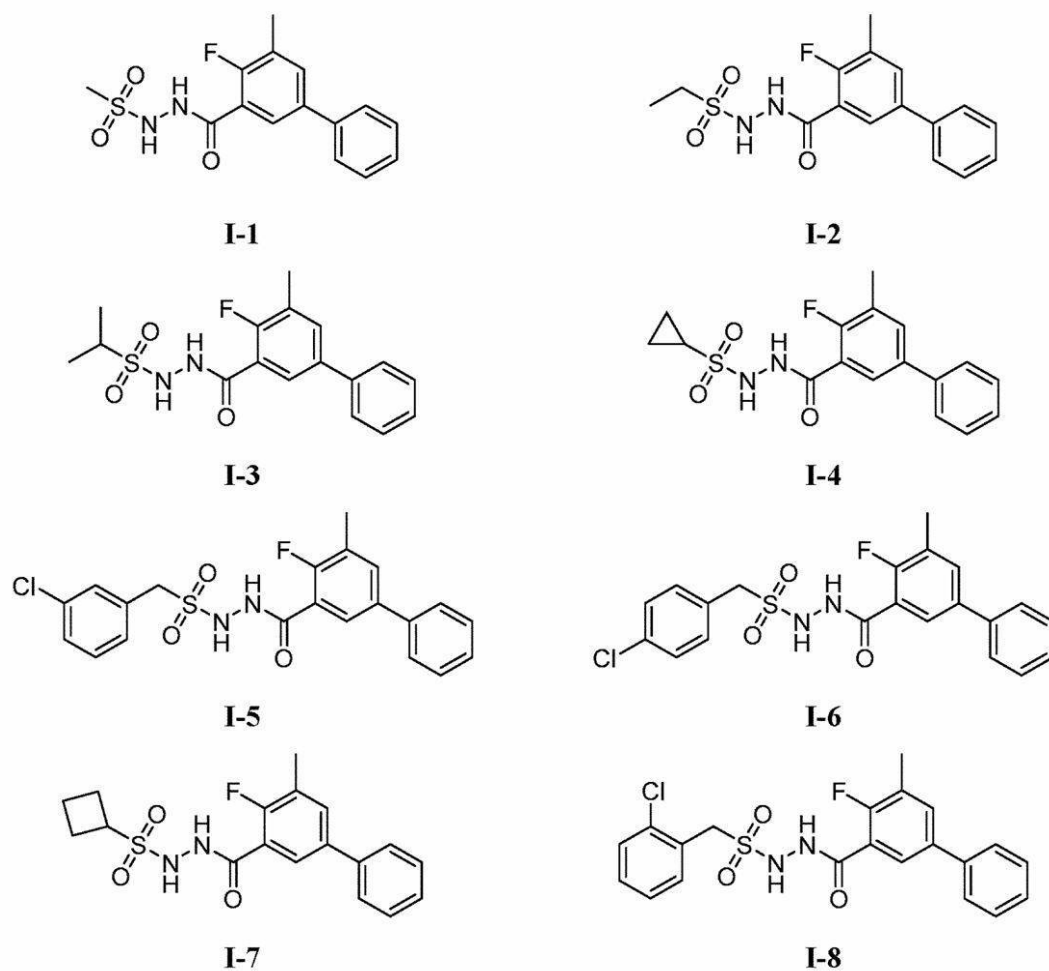
10

又はその医薬的に許容される塩を提供する。

【0240】

幾つかの実施形態において、式 I で表される化合物は、

【化 6 0】

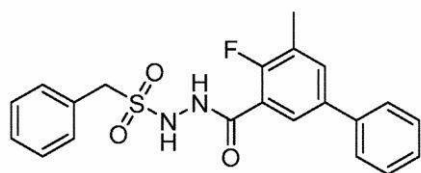
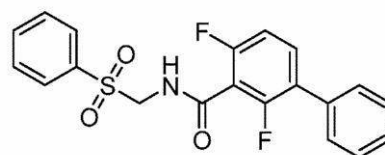
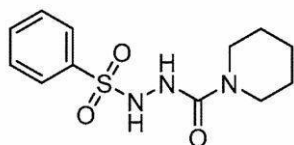
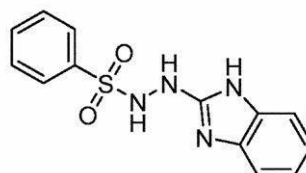
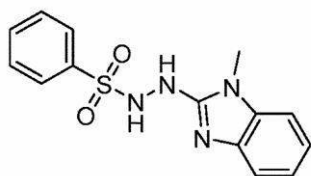
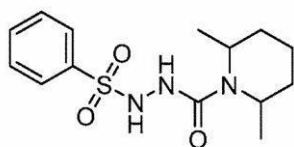
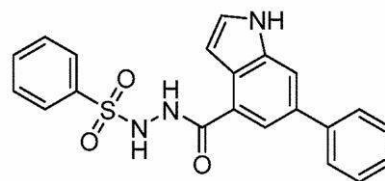
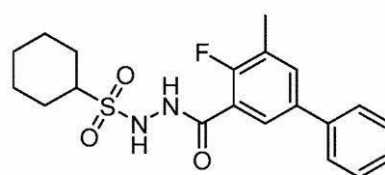
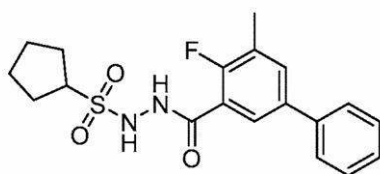


20

30

40

【化 6 1】

**I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**

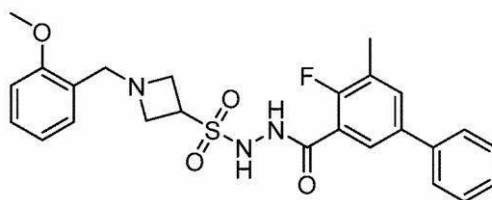
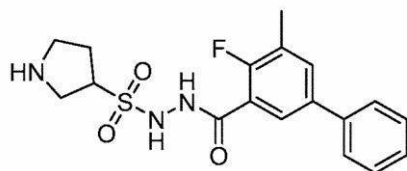
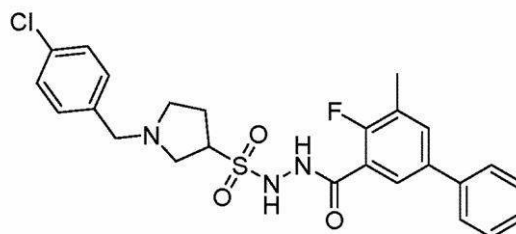
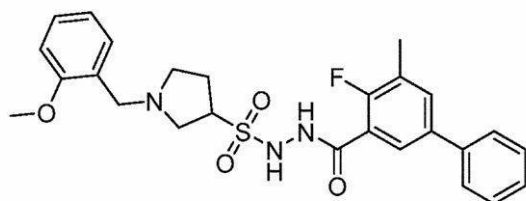
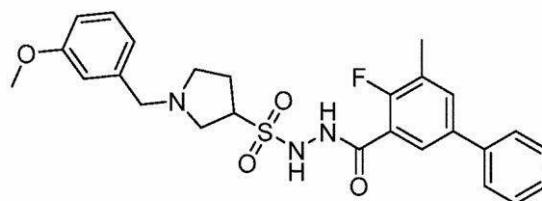
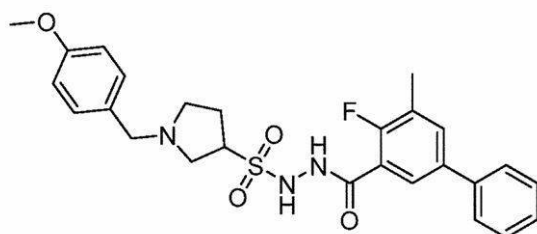
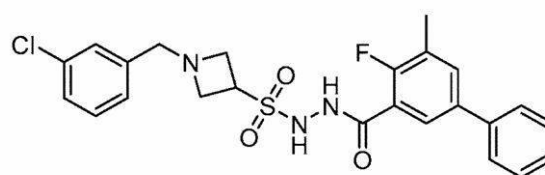
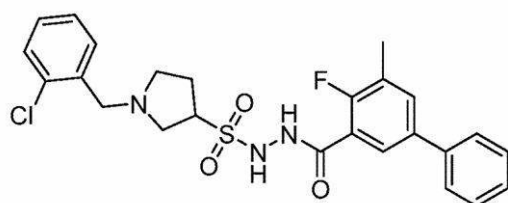
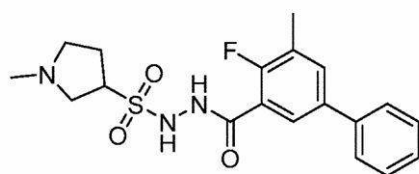
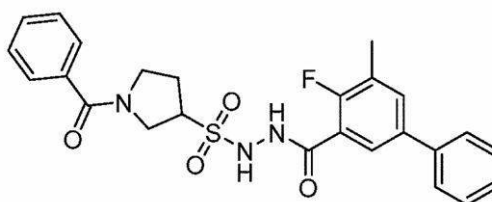
10

20

30

40

【化 6 2】

**I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32**

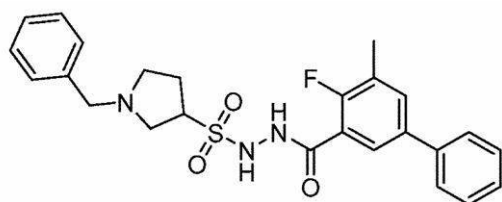
10

20

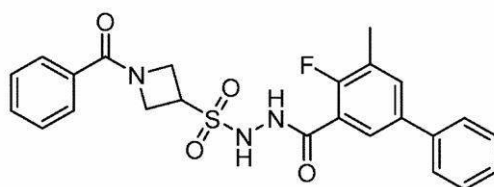
30

40

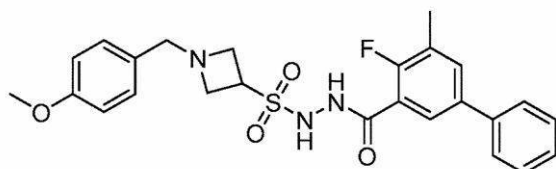
【化 6 3】



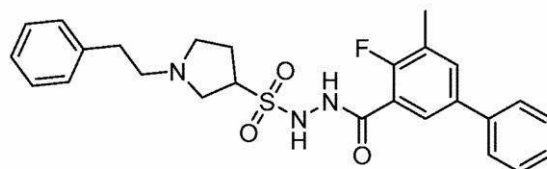
I-33



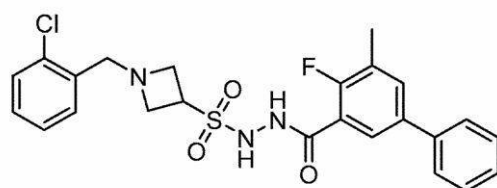
I-34



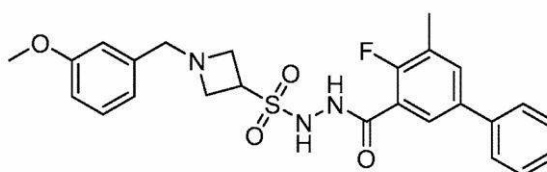
I-35



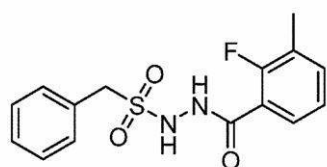
I-36



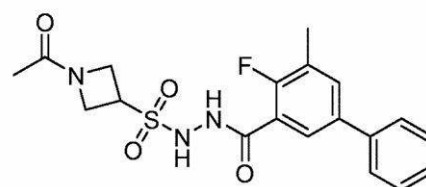
I-37



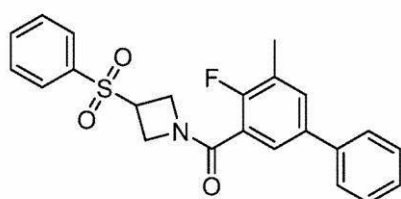
I-38



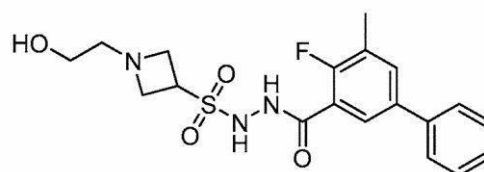
I-39



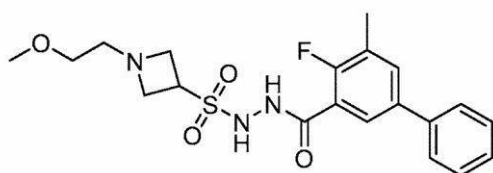
I-40



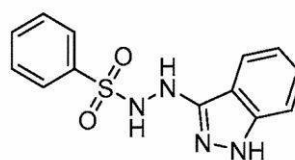
I-41



I-42



I-43



I-44

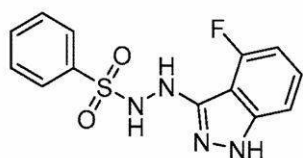
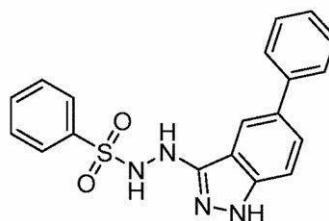
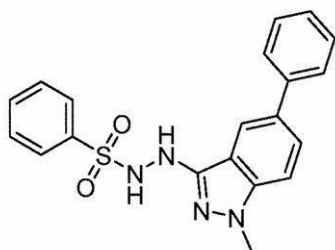
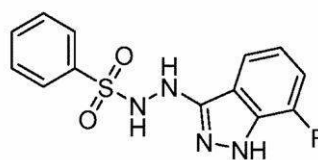
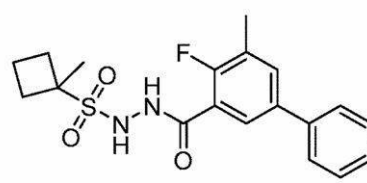
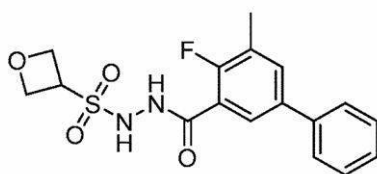
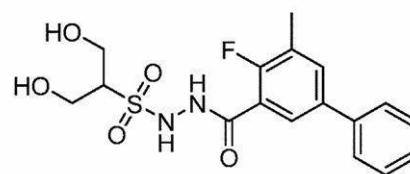
10

20

30

40

【化 6 4】

**I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56**

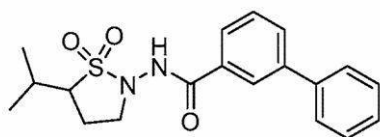
10

20

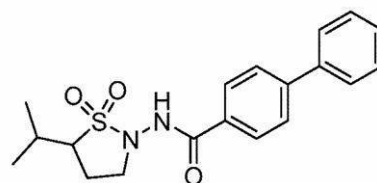
30

40

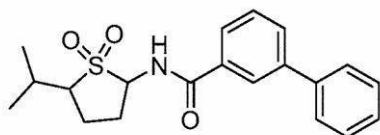
【化 6 5】



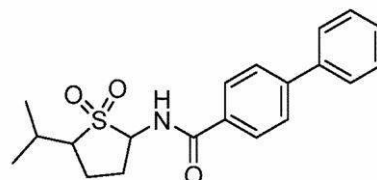
I-57



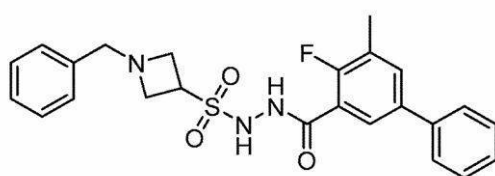
I-58



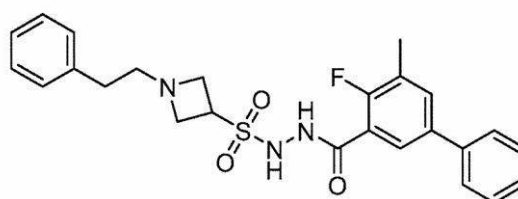
I-59



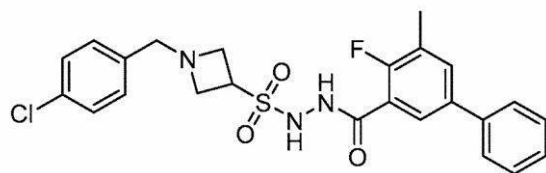
I-60



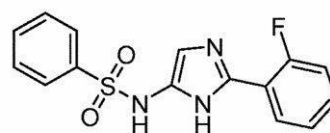
I-61



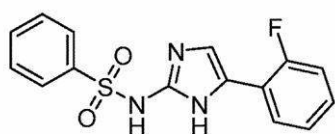
I-62



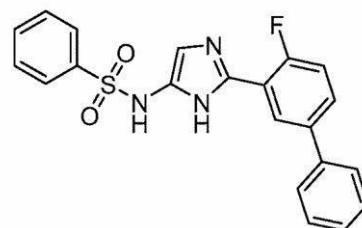
I-63



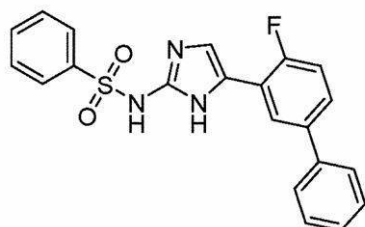
I-64



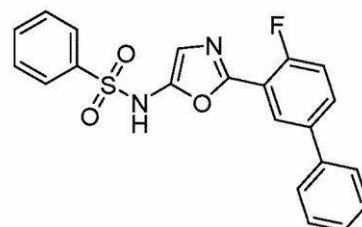
I-65



I-66



I-67



I-68

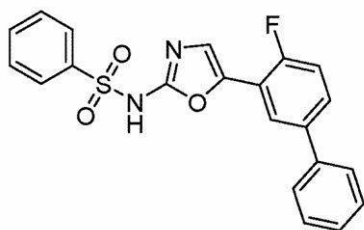
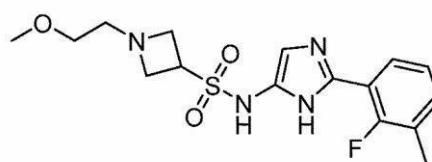
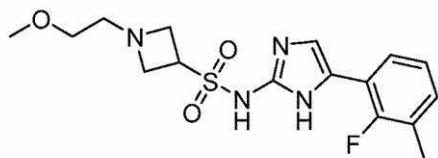
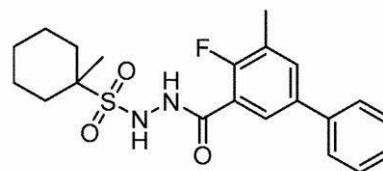
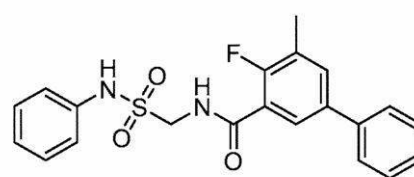
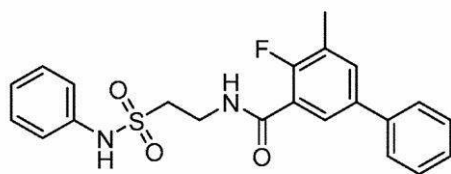
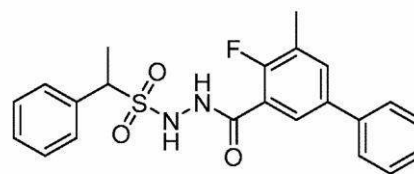
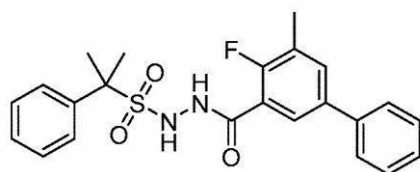
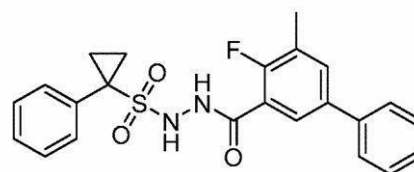
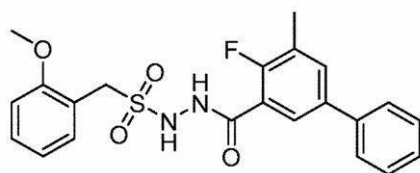
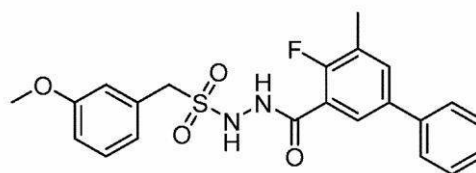
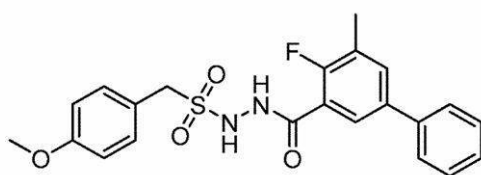
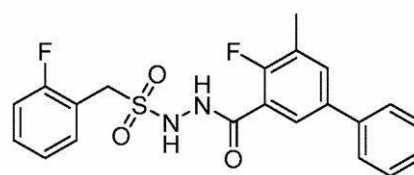
10

20

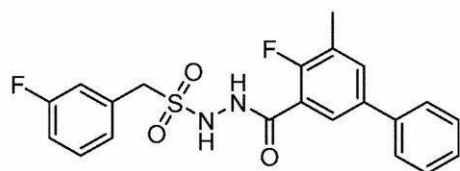
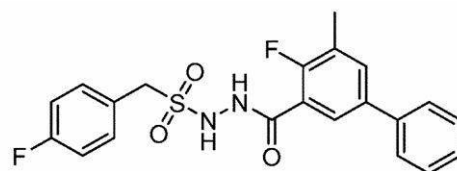
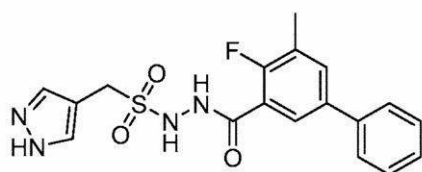
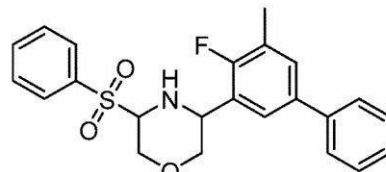
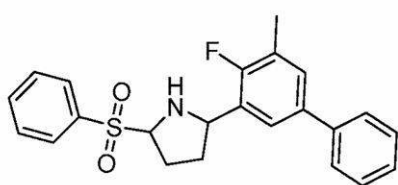
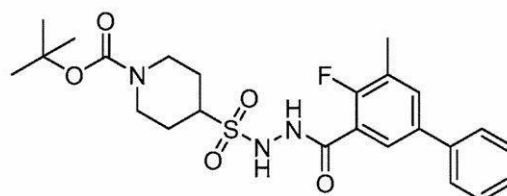
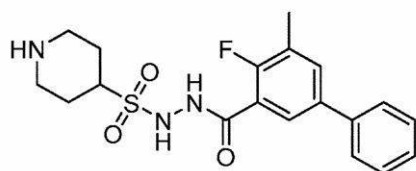
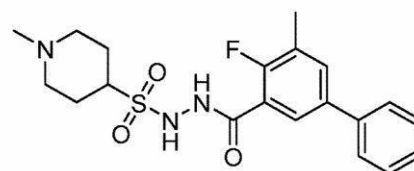
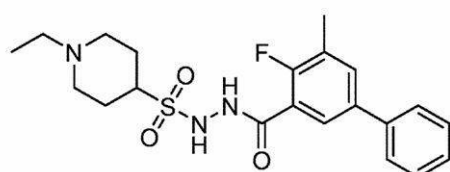
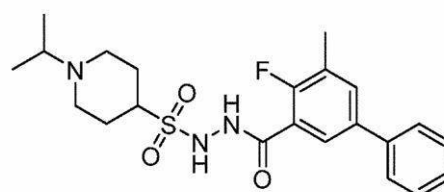
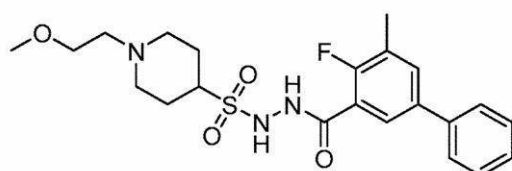
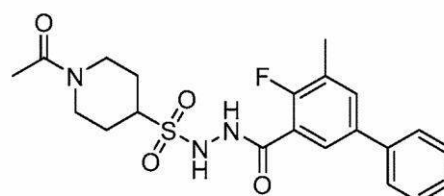
30

40

【化 6 6】

**I-69****I-70****I-71****I-72****I-73****I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80****I-81****I-82**

【化 6 7】

**I-83****I-84****I-85****I-86****I-87****I-88****I-89****I-90****I-91****I-92****I-93****I-94**

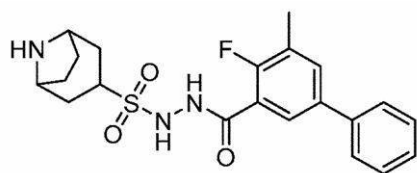
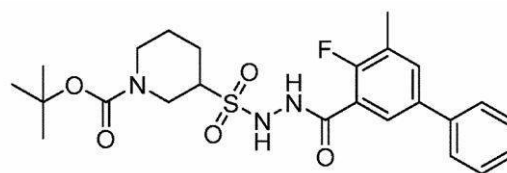
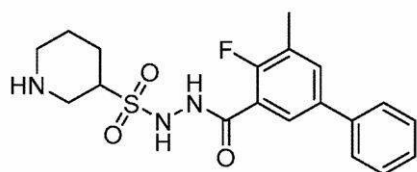
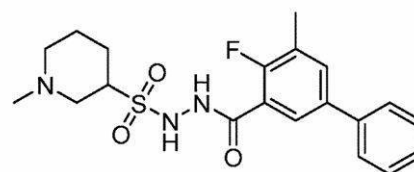
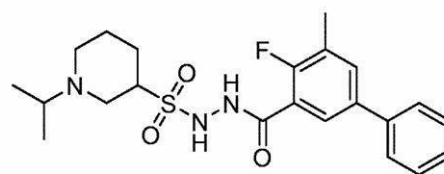
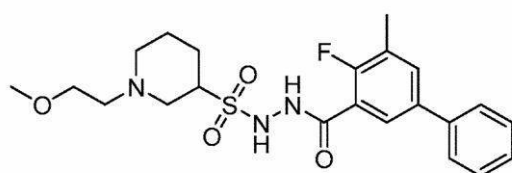
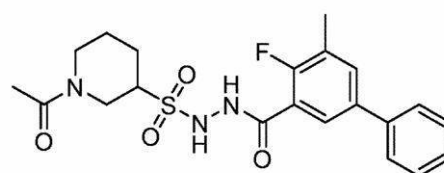
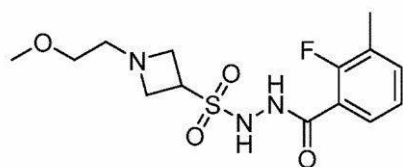
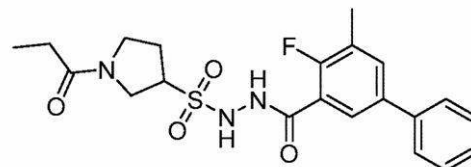
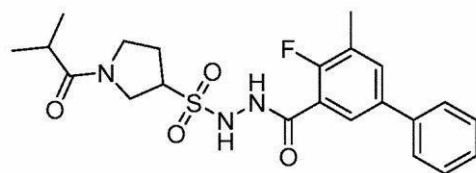
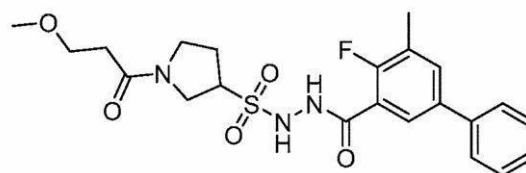
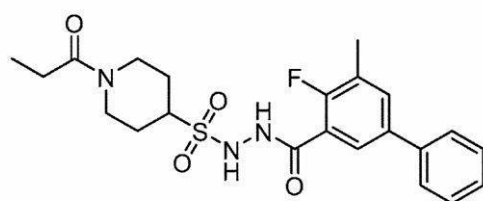
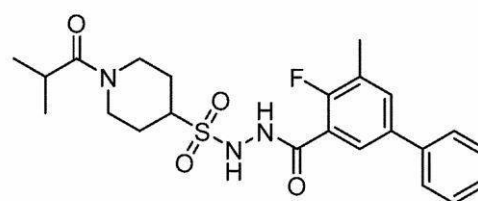
10

20

30

40

【化 6 8】

**I-95****I-96****I-97****I-98****I-99****I-100****I-101****I-102****I-103****I-104****I-105****I-106****I-107****I-108**

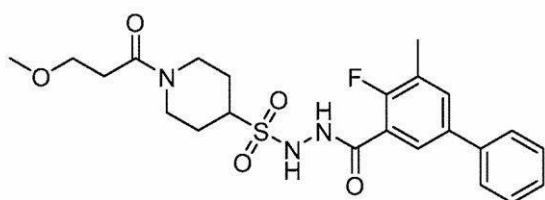
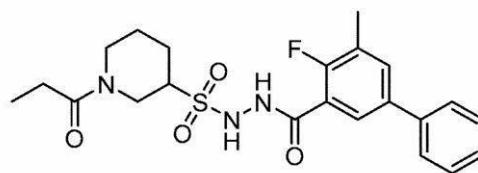
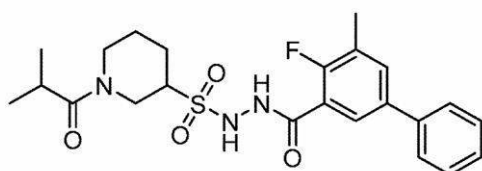
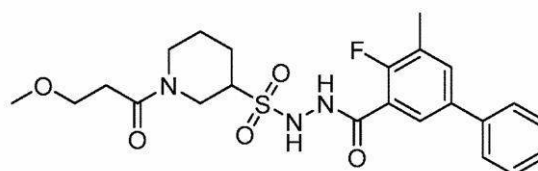
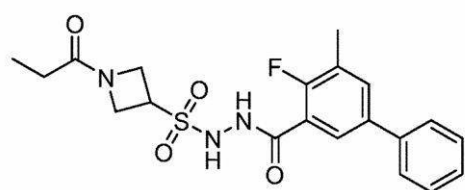
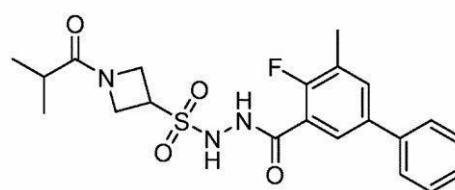
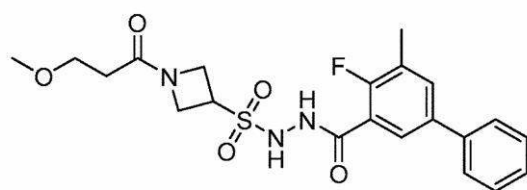
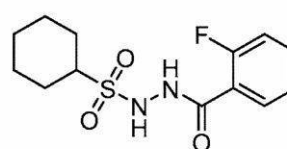
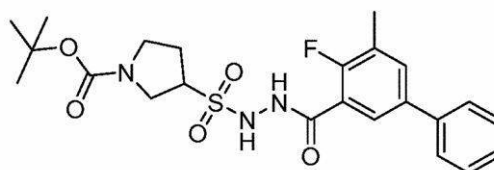
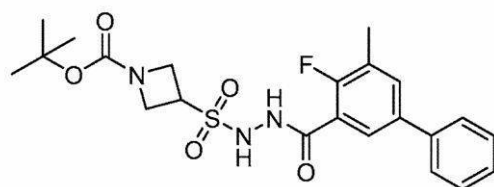
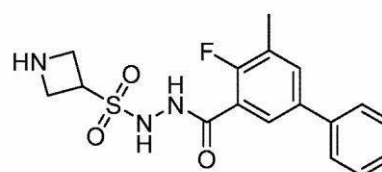
10

20

30

40

【化 6 9】

**I-109****I-110****I-111****I-112****I-113****I-114****I-115****I-116****I-117****I-118****I-119****I-120**

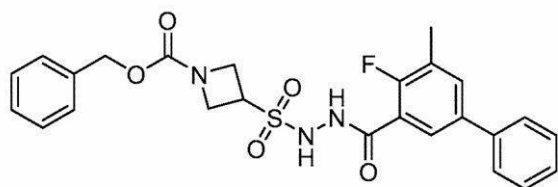
10

20

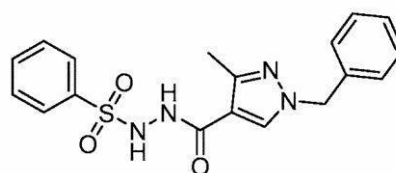
30

40

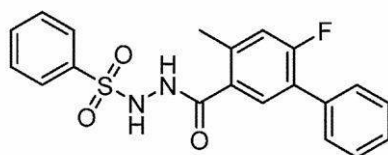
【化 7 0】



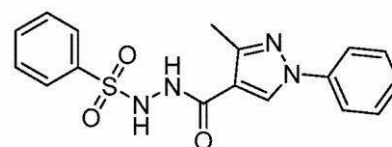
I-121



I-122



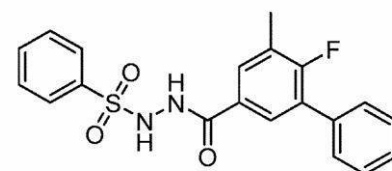
I-123



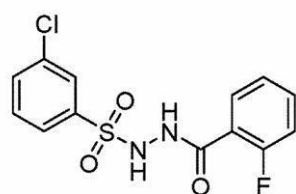
I-124



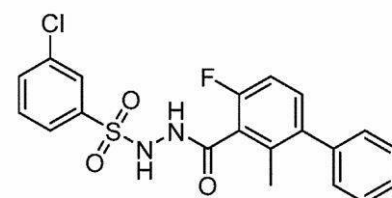
I-125



I-126



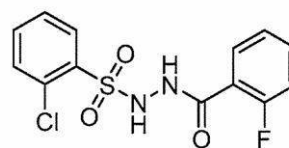
I-127



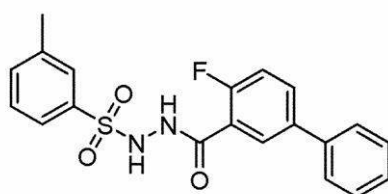
I-128



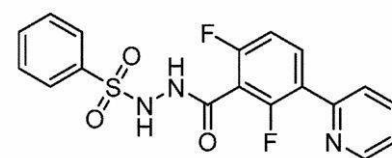
I-129



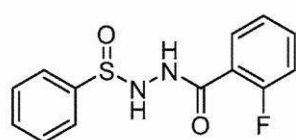
I-130



I-131



I-132



I-133



I-134

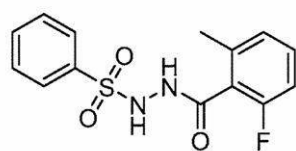
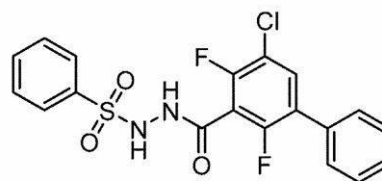
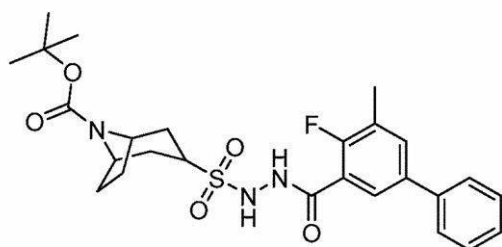
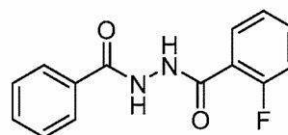
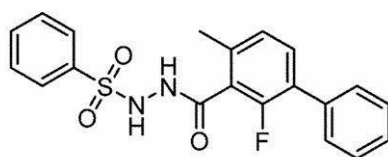
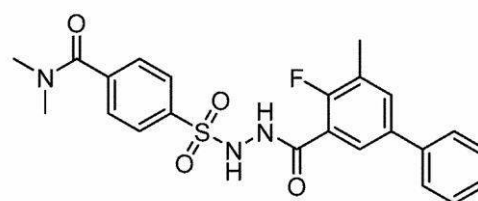
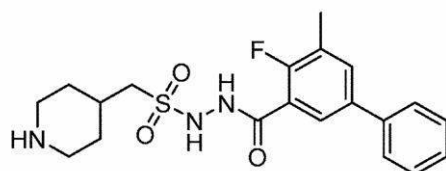
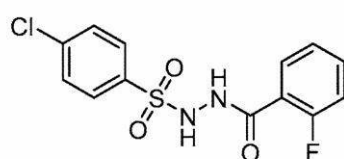
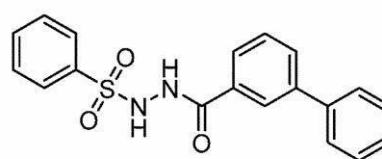
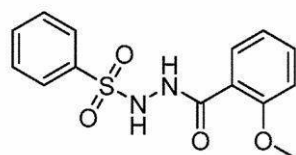
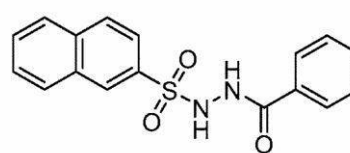
10

20

30

40

【化 7 1】

**I-135****I-136****I-137****I-138****I-139****I-140****I-141****I-142****I-143****I-144****I-145****I-146**

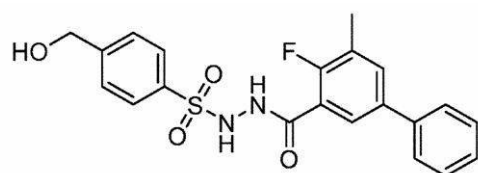
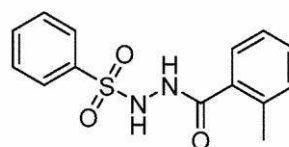
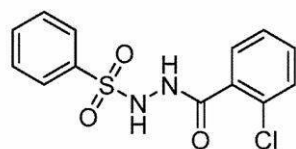
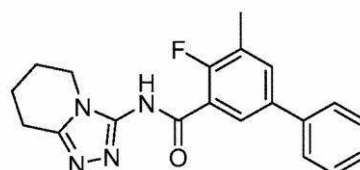
10

20

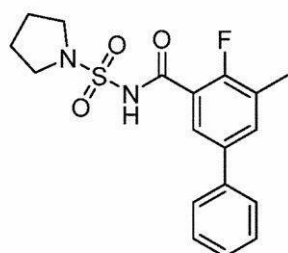
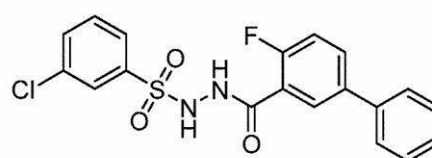
30

40

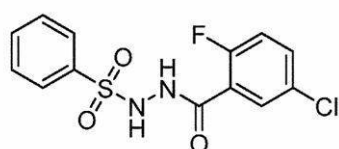
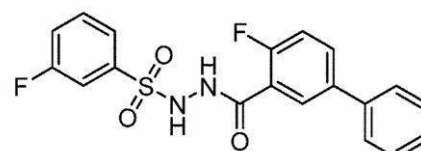
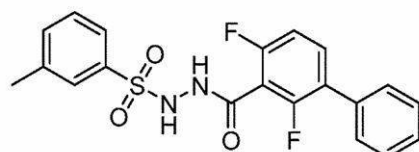
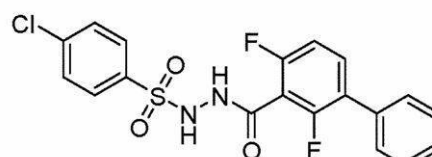
【化 7 2】

**I-147****I-148****I-149****I-150**

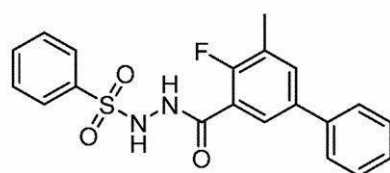
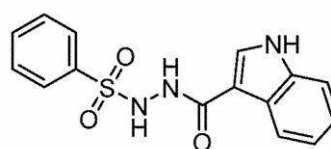
10

**I-151****I-152**

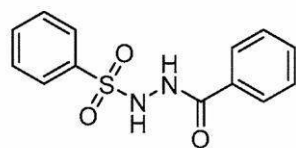
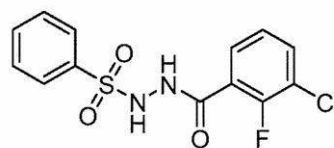
20

**I-153****I-154****I-155****I-156**

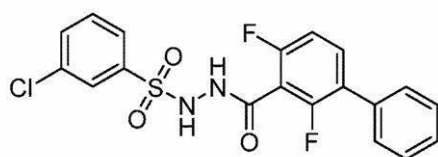
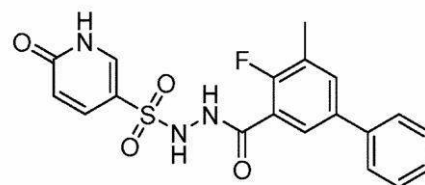
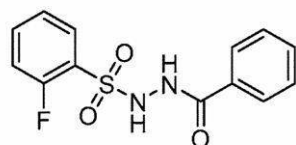
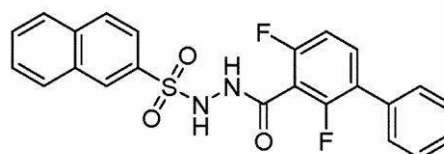
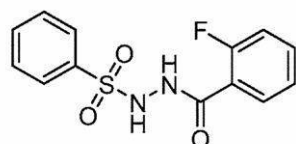
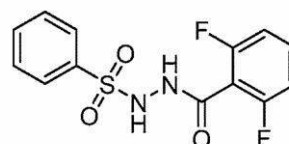
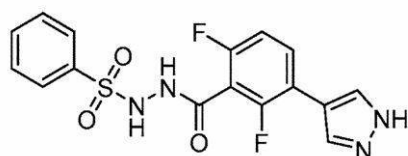
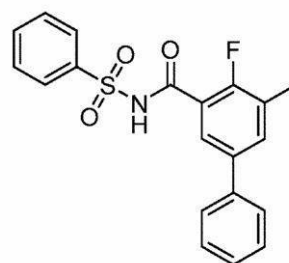
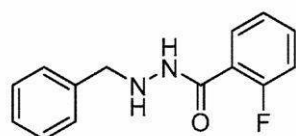
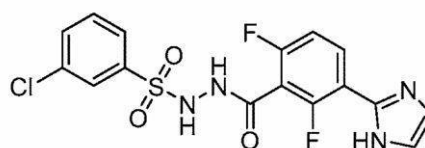
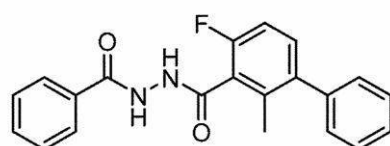
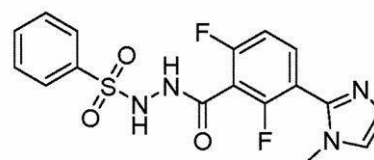
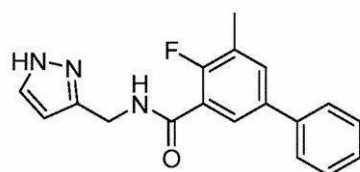
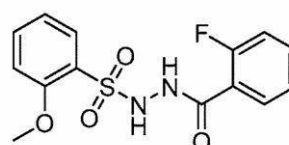
30

**I-157****I-158**

40

**I-159****I-160**

【化 7 3】

**I-161****I-162****I-163****I-164****I-165****I-166****I-167****I-168****I-169****I-170****I-171****I-172****I-173****I-174**

10

20

30

40

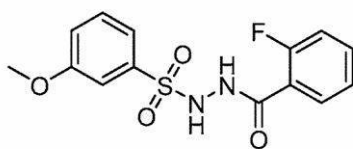
【化 7 4】



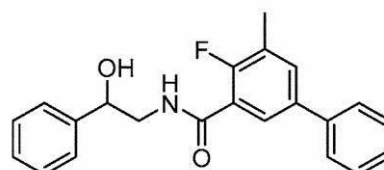
I-175



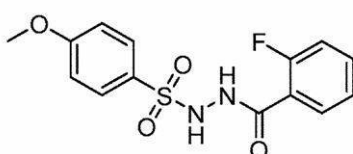
I-176



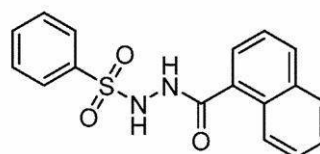
I-177



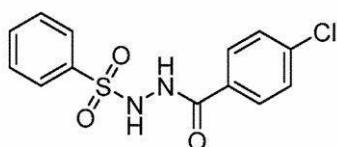
I-178



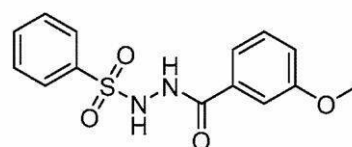
I-179



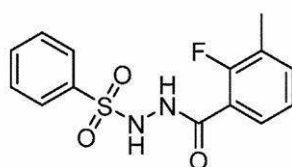
I-180



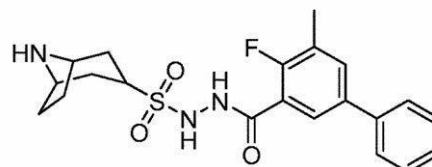
I-181



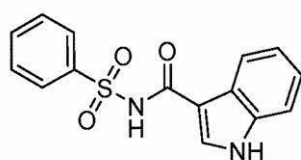
I-182



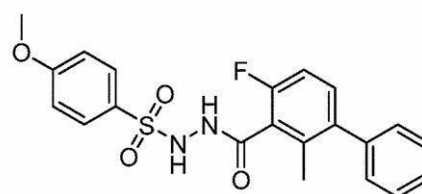
I-183



I-184



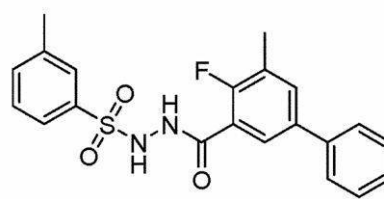
I-185



I-186



I-187



I-188

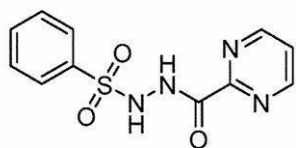
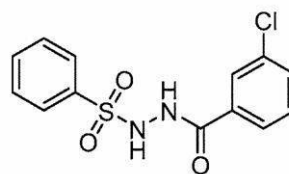
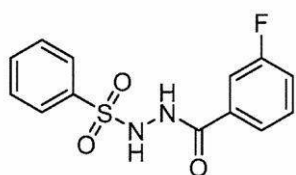
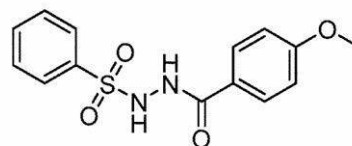
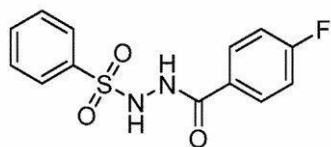
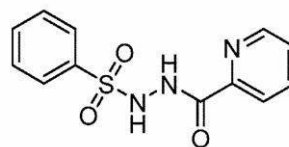
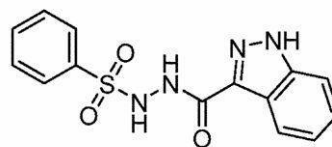
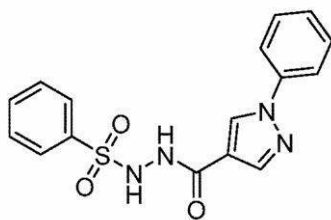
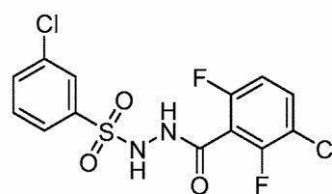
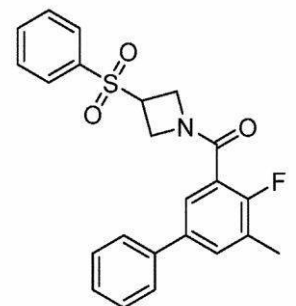
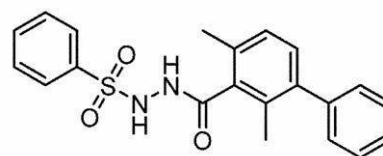
10

20

30

40

【化 7 5】

**I-189****I-190****I-191****I-192****I-193****I-194****I-195****I-196****I-197****I-198****I-199****I-200**

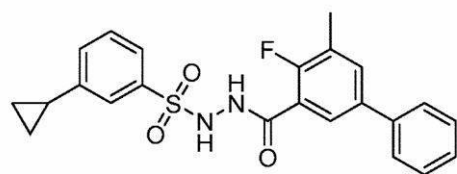
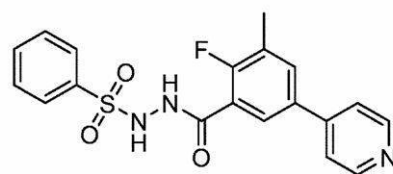
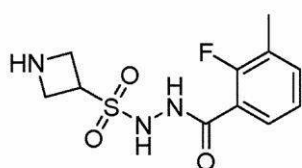
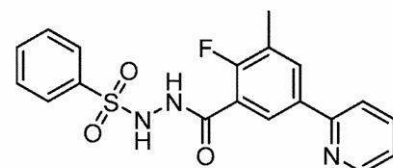
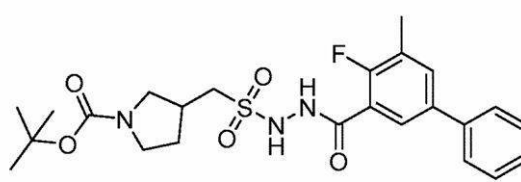
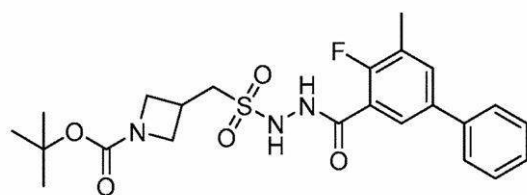
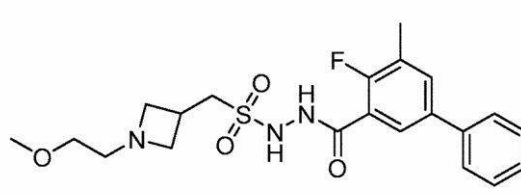
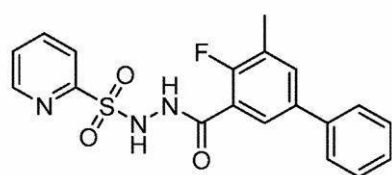
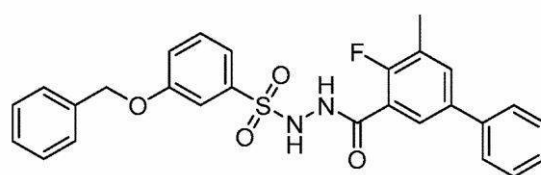
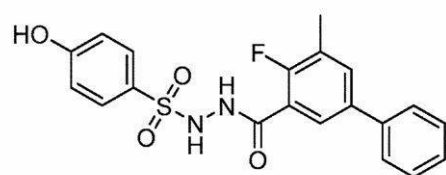
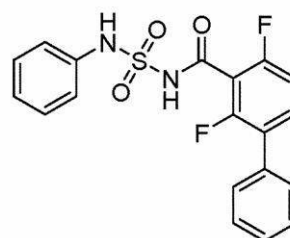
10

20

30

40

【化 7 6】

**I-201****I-202****I-203****I-204****I-205****I-206****I-207****I-208****I-209****I-210****I-211****I-212**

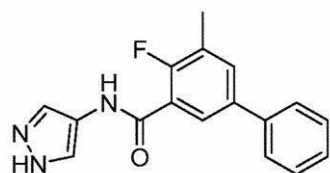
10

20

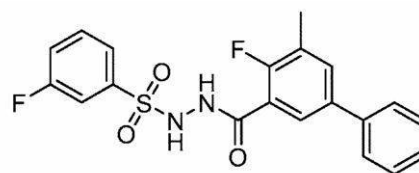
30

40

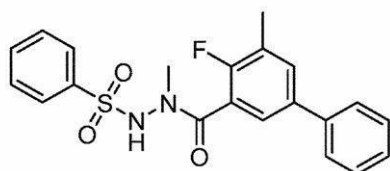
【化 7 7】



I-213



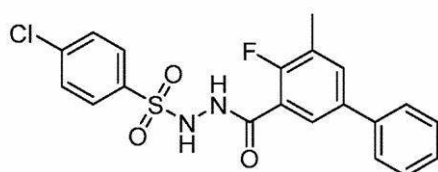
I-214



I-215



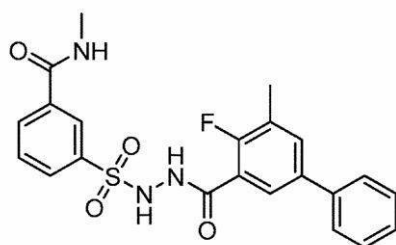
I-216



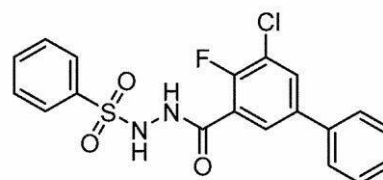
I-217



I-218



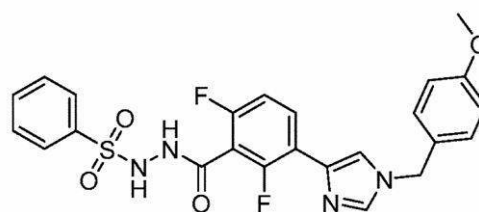
I-219



I-220



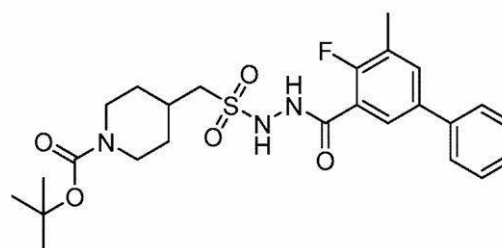
I-221



I-222



I-223



I-224

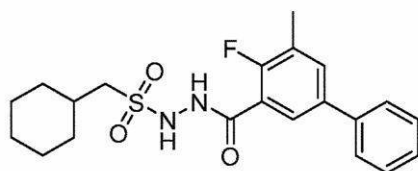
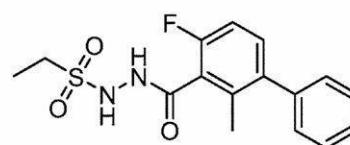
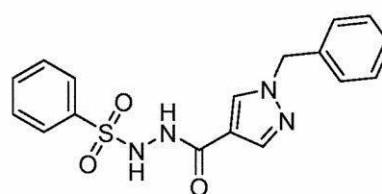
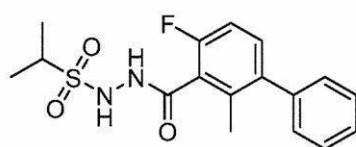
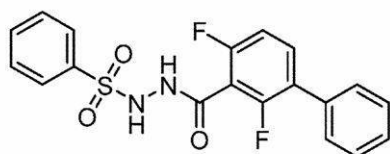
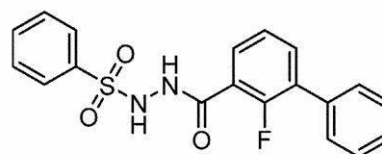
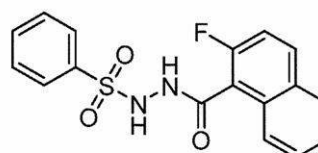
10

20

30

40

【化 7 8】

**I-225****I-226****I-227****I-228****I-229****I-230****I-231****I-232****I-233****I-234****I-235****I-236**

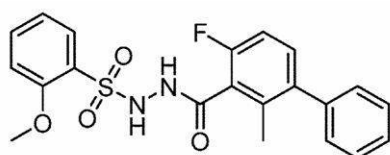
10

20

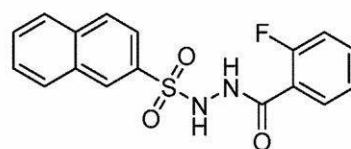
30

40

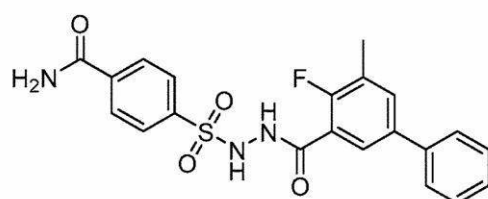
【化 7 9】



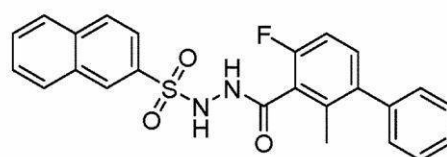
I-237



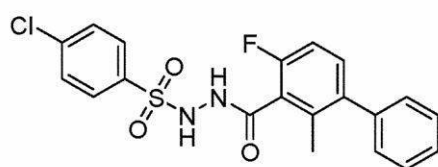
I-238



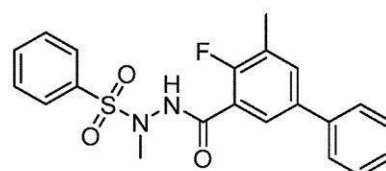
I-239



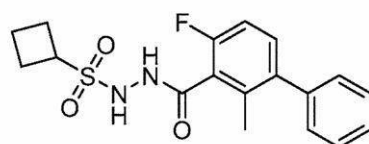
I-240



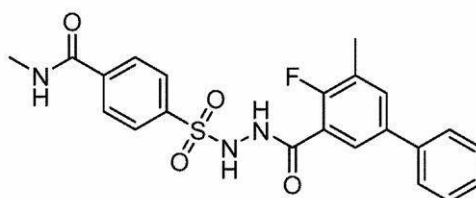
I-241



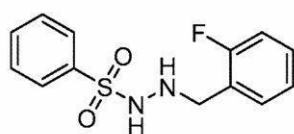
I-242



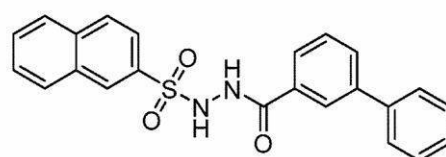
I-243



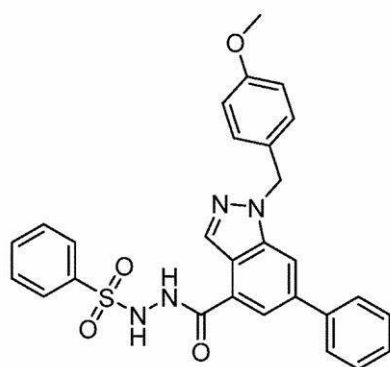
I-244



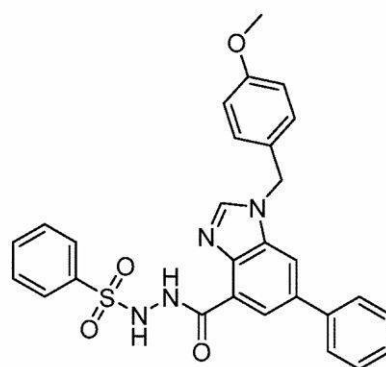
I-245



I-246



I-247



I-248

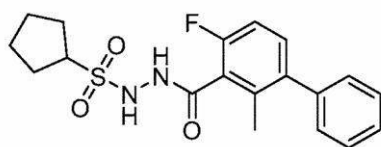
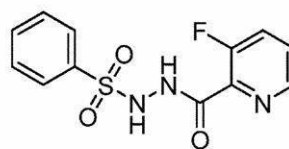
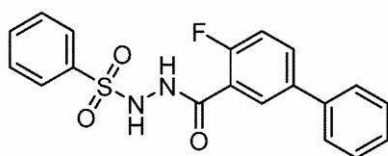
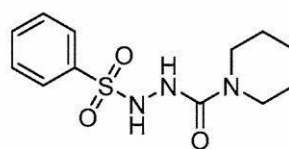
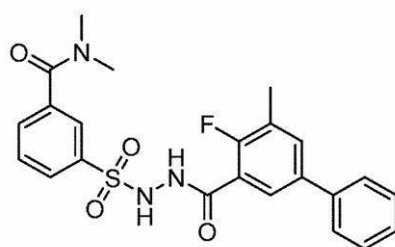
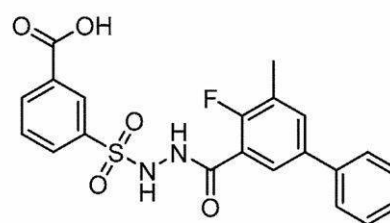
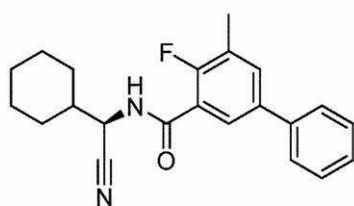
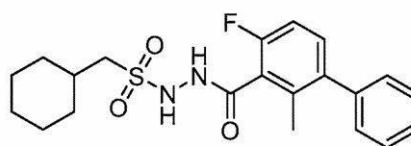
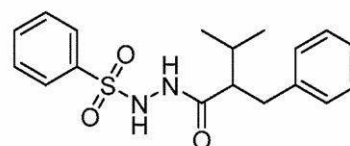
10

20

30

40

【化 8 0】

**I-249****I-250****I-251****I-252****I-253****I-254****I-255****I-256****I-257****I-258****I-259****I-260**

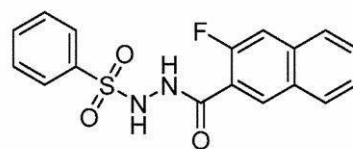
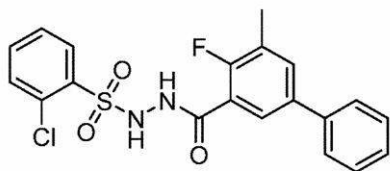
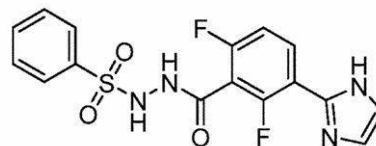
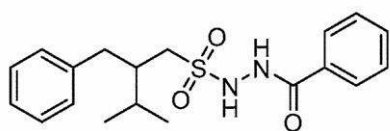
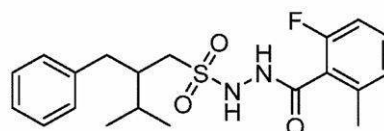
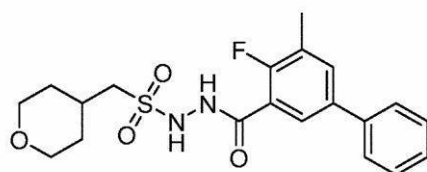
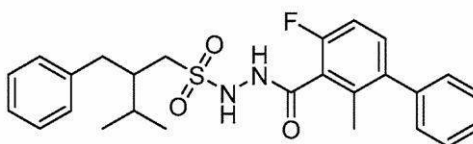
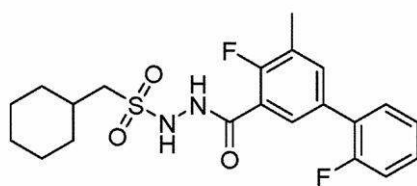
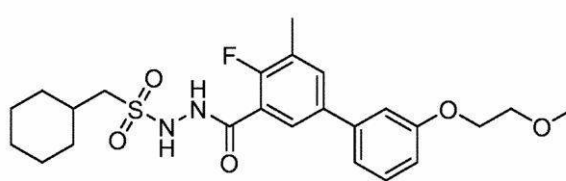
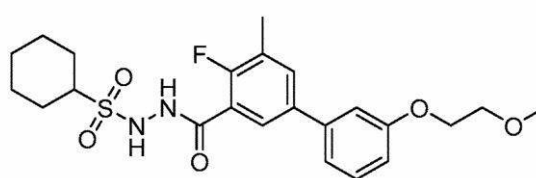
10

20

30

40

【化 8 1】

**I-261****I-262****I-263****I-264****I-265****I-266****I-267****I-268****I-269****I-270****I-271****I-272**

10

20

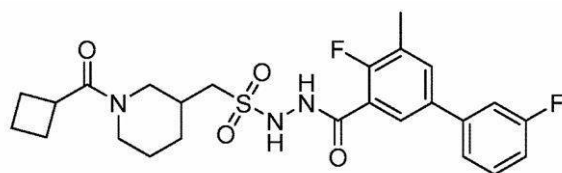
30

40

【化 8 2】



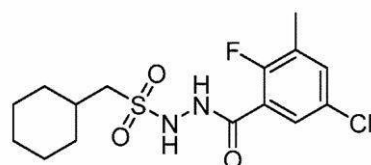
I-273



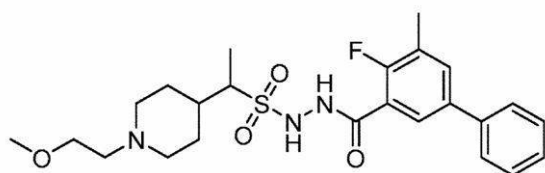
I-274



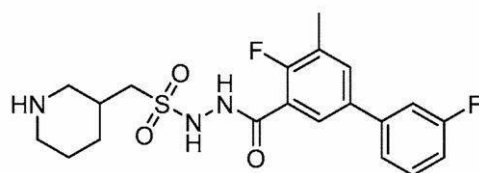
I-275



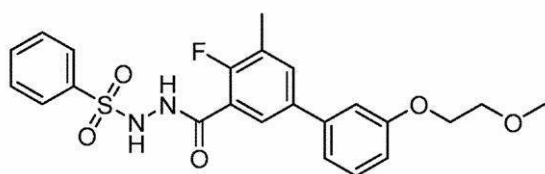
I-276



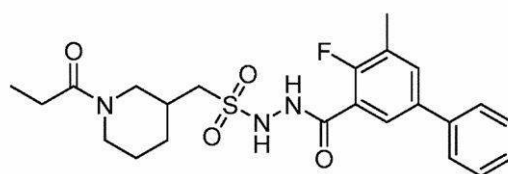
I-277



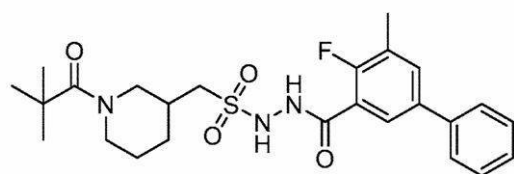
I-278



I-279



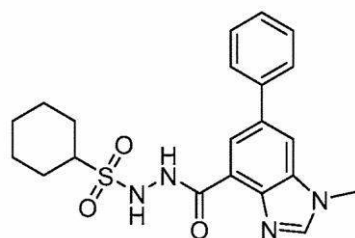
I-280



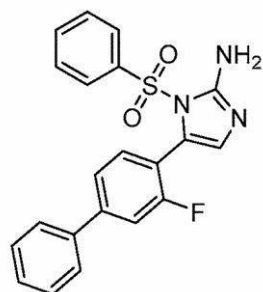
I-281



I-282



I-283



I-284

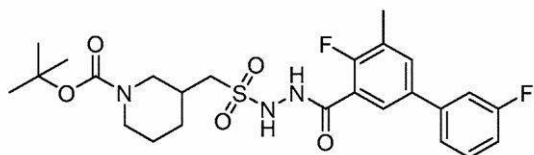
10

20

30

40

【化 8 3】



I-285



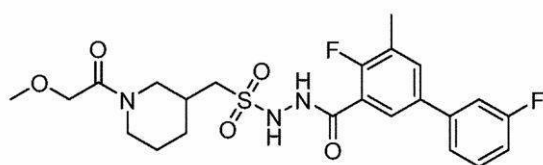
I-286



I-287



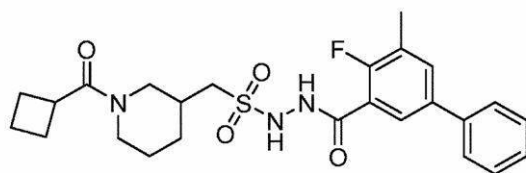
I-288



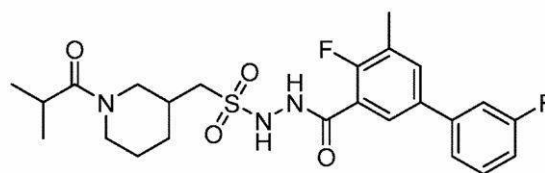
I-289



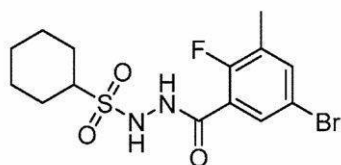
I-290



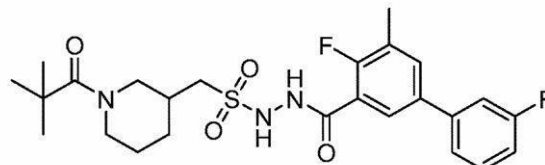
I-291



I-292



I-293



I-294



I-295



I-296

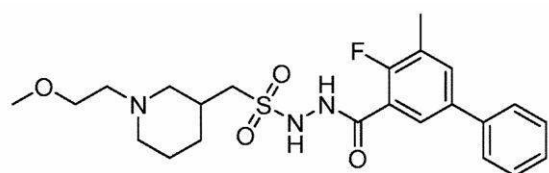
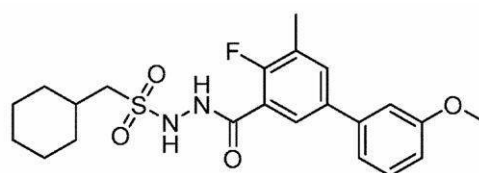
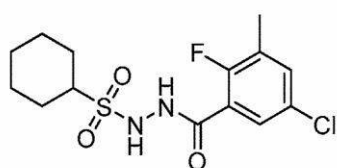
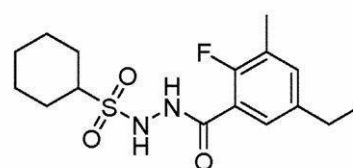
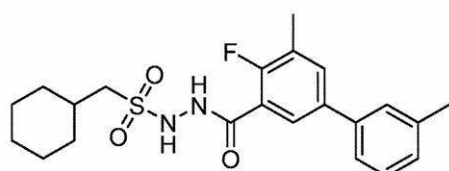
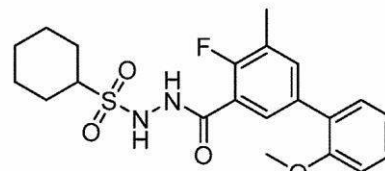
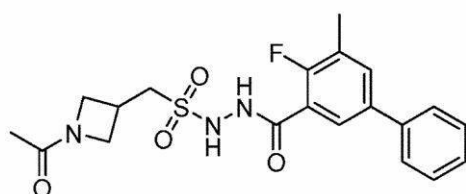
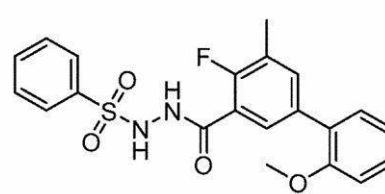
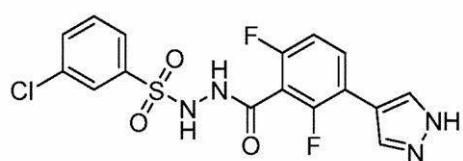
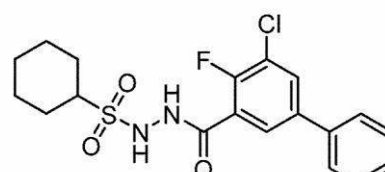
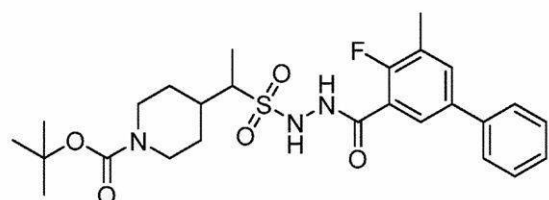
10

20

30

40

【化 8 4】

**I-297****I-298****I-299****I-300****I-301****I-302****I-303****I-304****I-305****I-306****I-307****I-308**

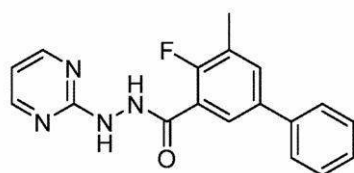
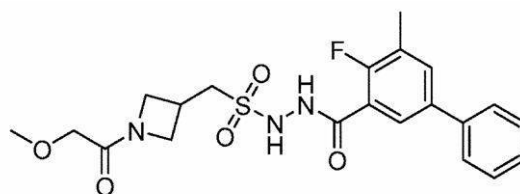
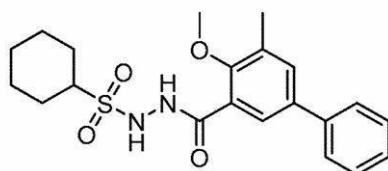
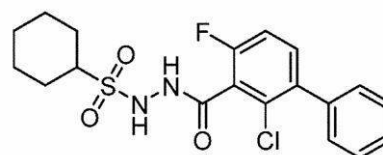
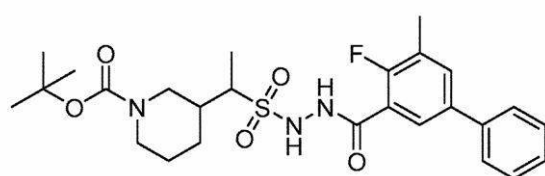
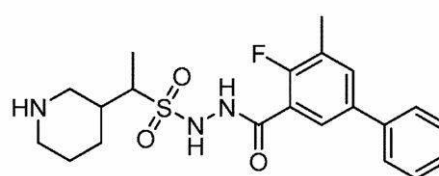
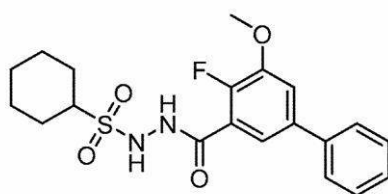
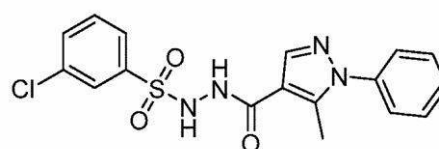
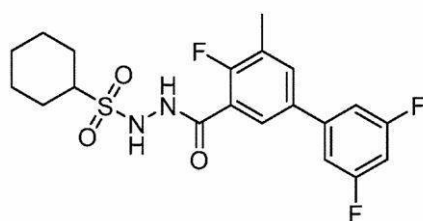
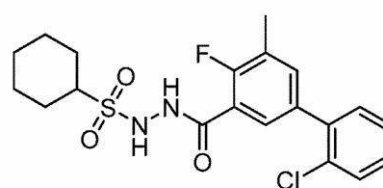
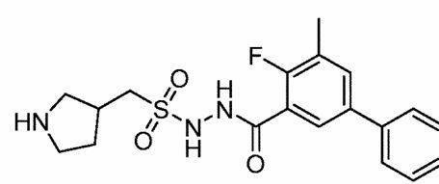
10

20

30

40

【化 8 5】

**I-309****I-310****I-311****I-312****I-313****I-314****I-315****I-316****I-317****I-318****I-319****I-320**

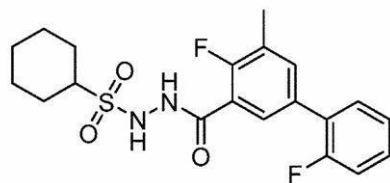
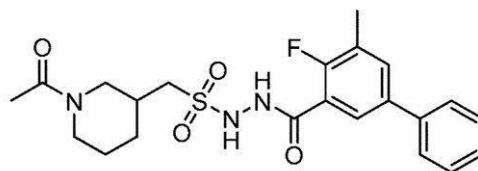
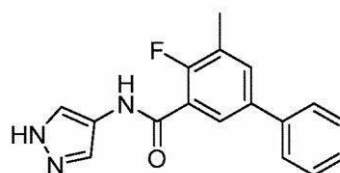
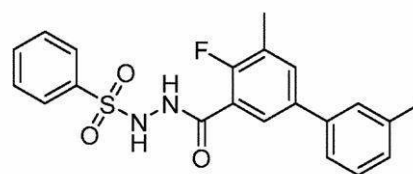
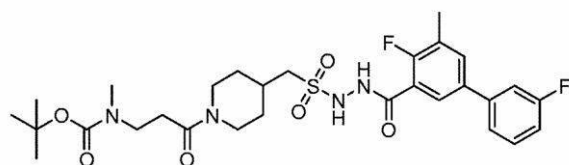
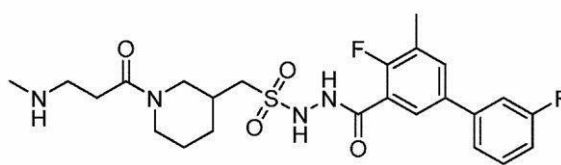
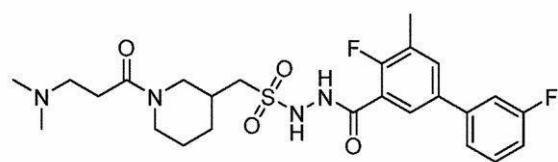
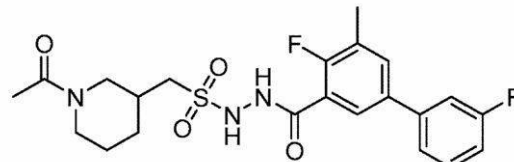
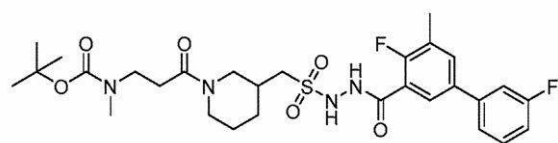
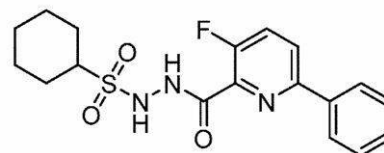
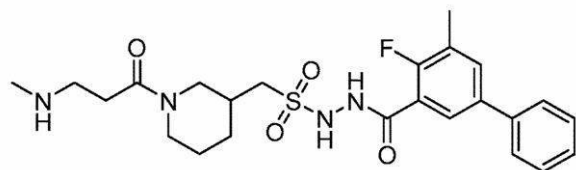
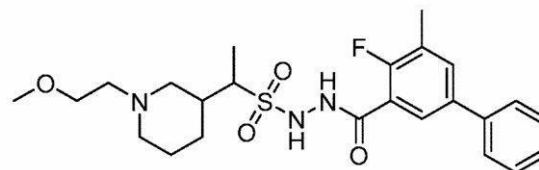
10

20

30

40

【化 8 6】

**I-321****I-322****I-323****I-324****I-325****I-326****I-327****I-328****I-329****I-330****I-331****I-332****I-333****I-334**

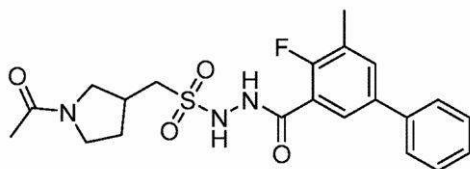
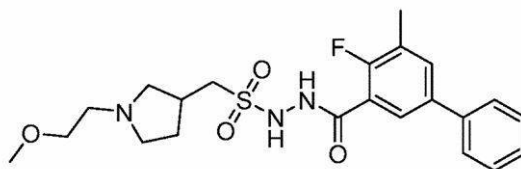
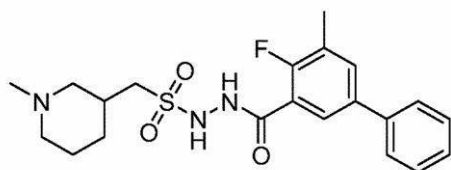
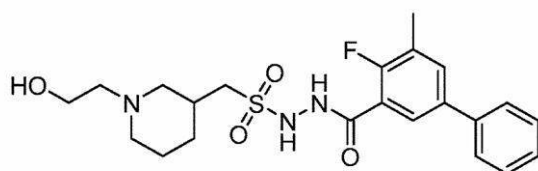
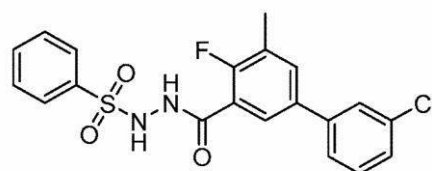
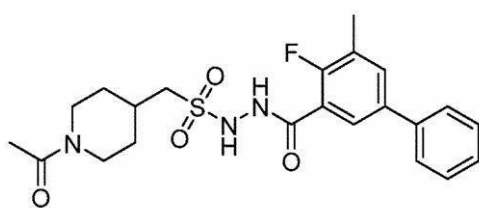
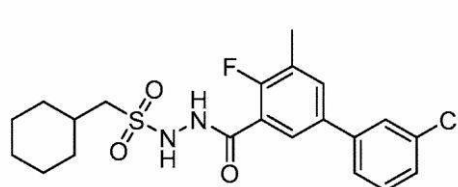
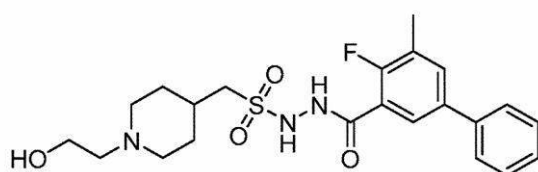
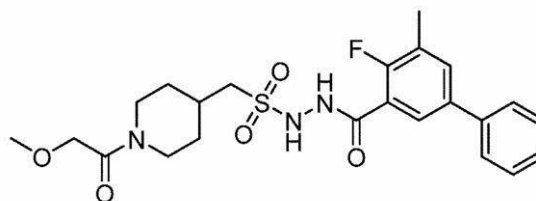
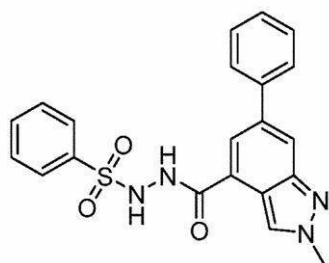
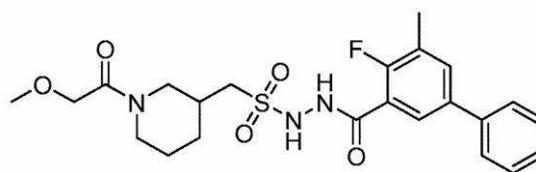
10

20

30

40

【化 8 7】

**I-335****I-336****I-337****I-338****I-339****I-340****I-341****I-342****I-343****I-344****I-345****I-346**

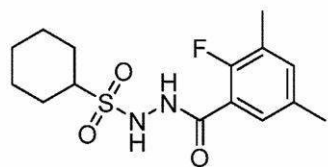
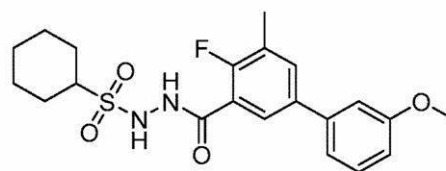
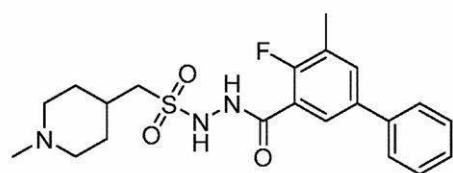
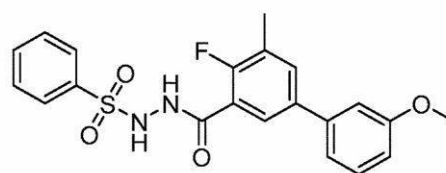
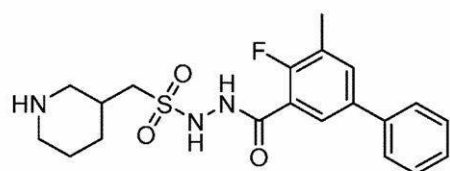
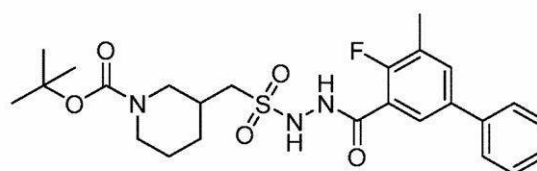
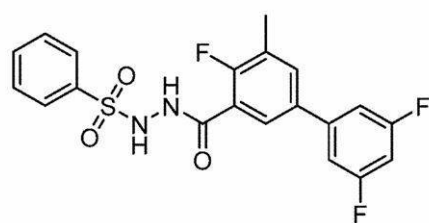
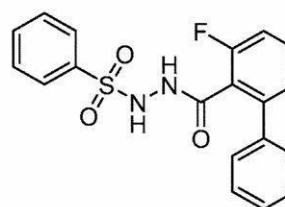
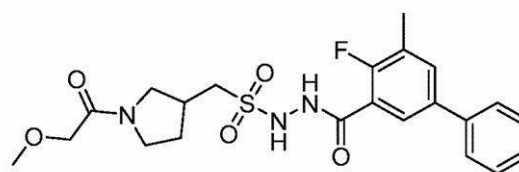
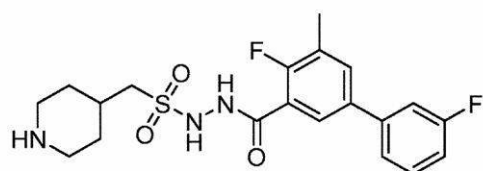
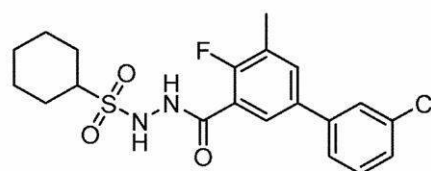
10

20

30

40

【化 8 8】

**I-347****I-348****I-349****I-350****I-351****I-352****I-353****I-354****I-355****I-356****I-357****I-358**

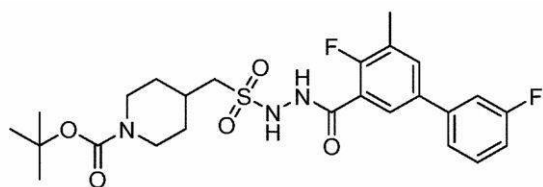
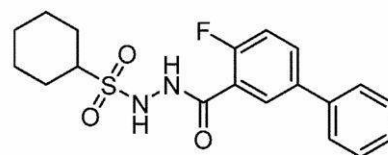
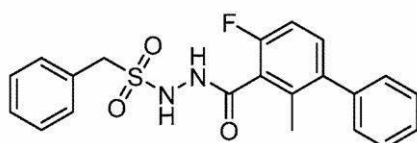
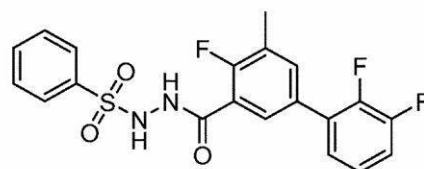
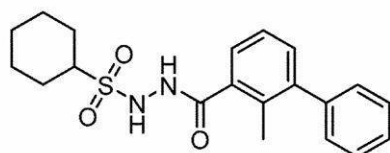
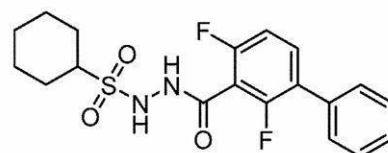
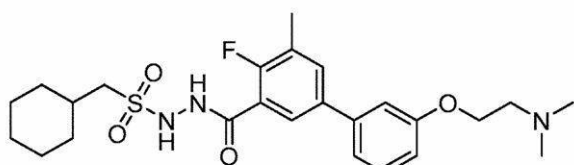
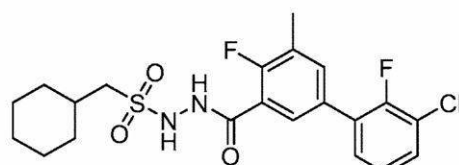
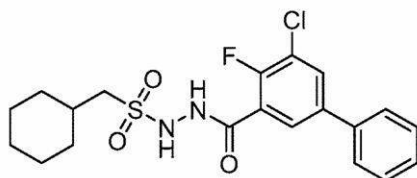
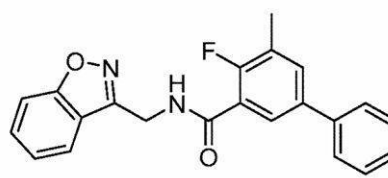
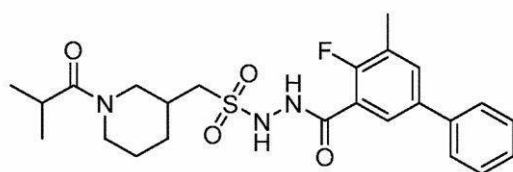
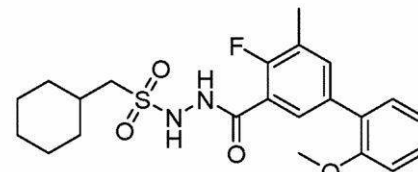
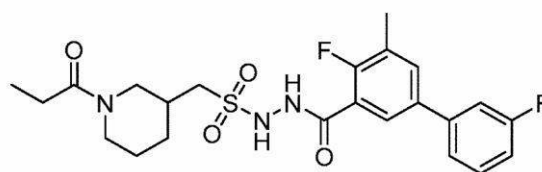
10

20

30

40

【化 8 9】

**I-359****I-360****I-361****I-362****I-363****I-364****I-365****I-366****I-367****I-368****I-369****I-370****I-371****I-372**

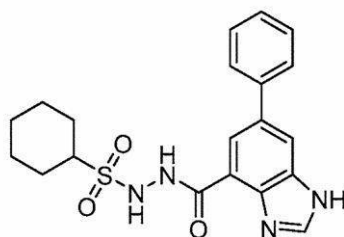
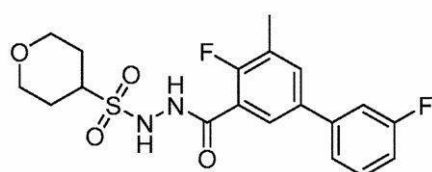
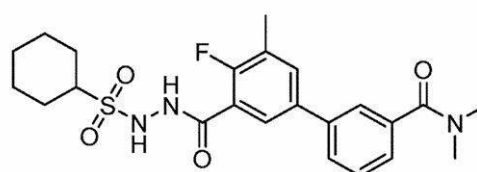
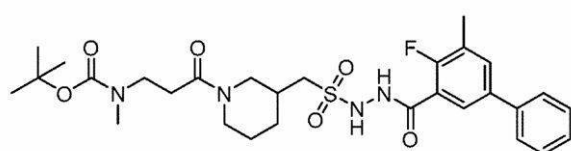
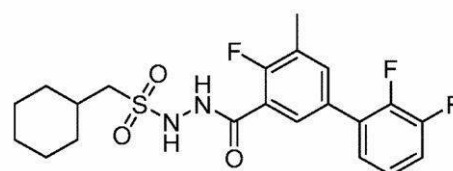
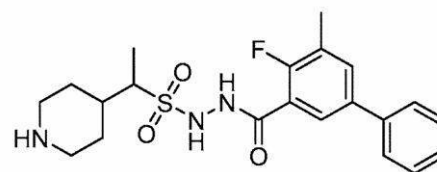
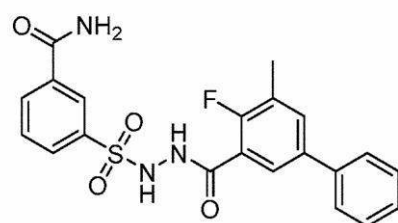
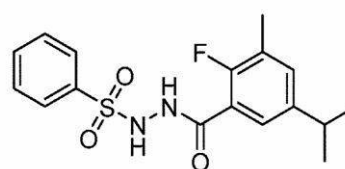
10

20

30

40

【化 9 0】

**I-373****I-374****I-375****I-376****I-377****I-378****I-379****I-380****I-381****I-382****I-383****I-384**

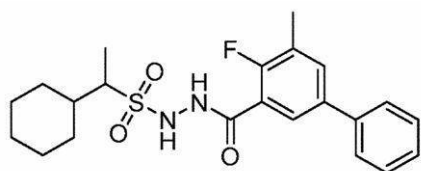
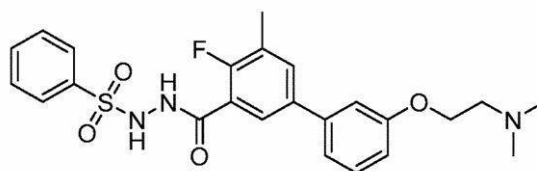
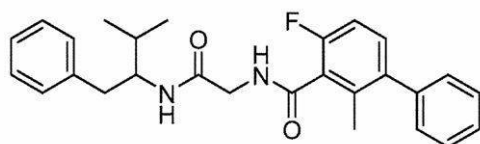
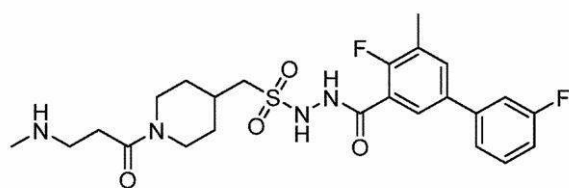
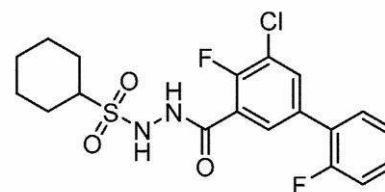
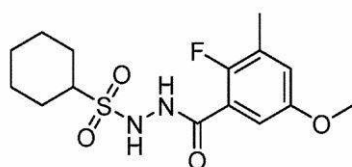
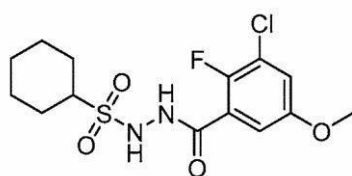
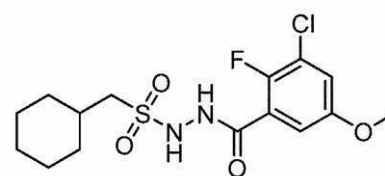
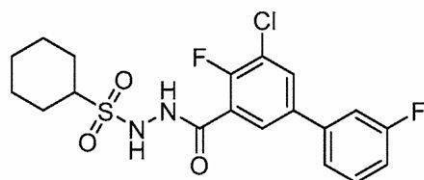
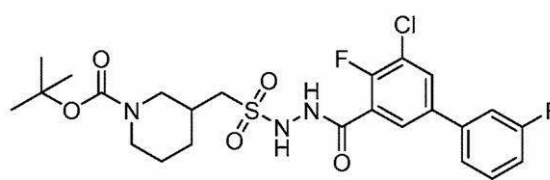
10

20

30

40

【化 9 1】

**I-385****I-386****I-387****I-388****I-389****I-390****I-391****I-392****I-393****I-394****I-395****I-396**

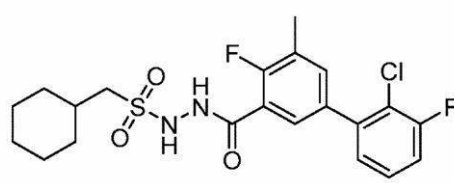
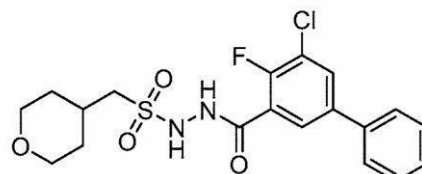
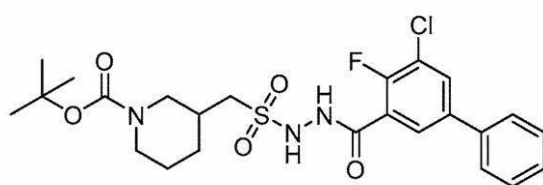
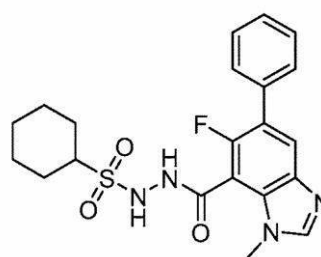
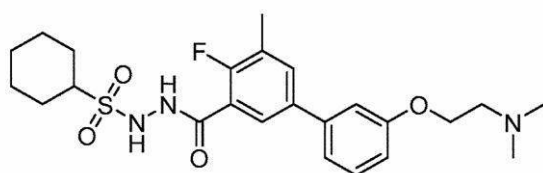
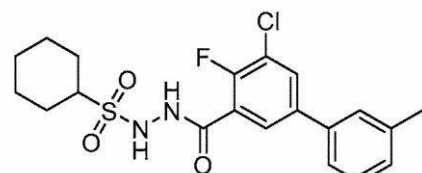
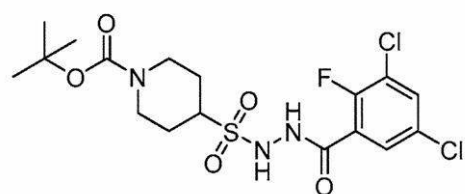
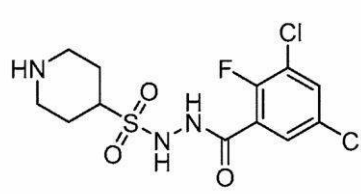
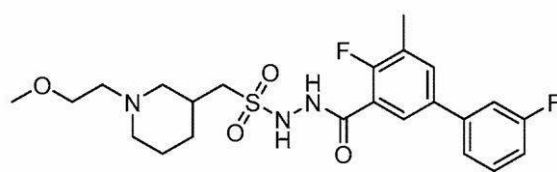
10

20

30

40

【化 9 2】

**I-397****I-398****I-399****I-400****I-401****I-402****I-403****I-404****I-405****I-406****I-407****I-408**

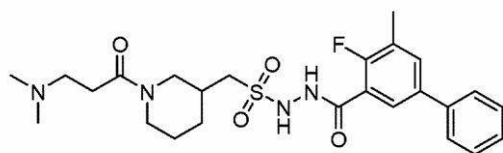
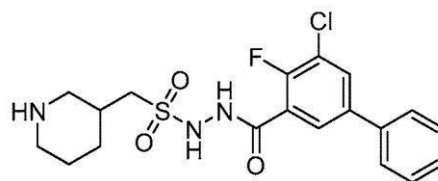
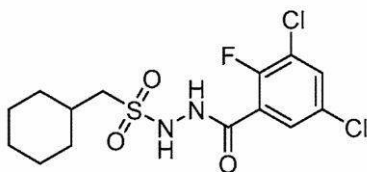
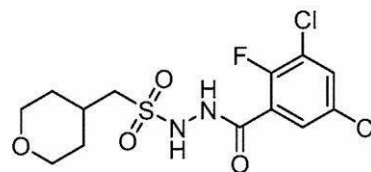
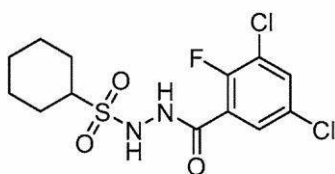
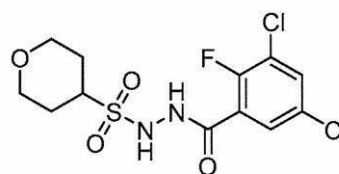
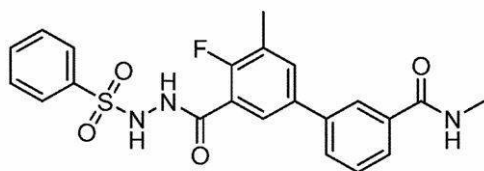
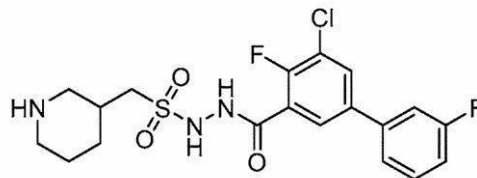
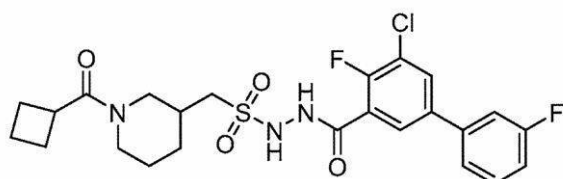
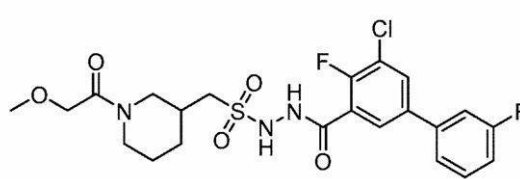
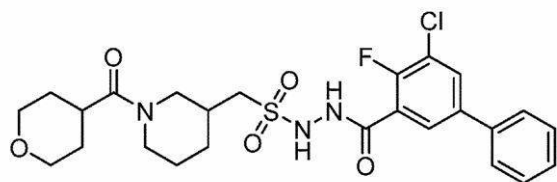
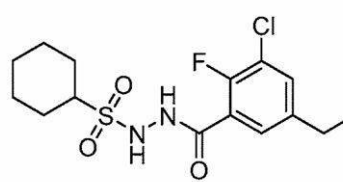
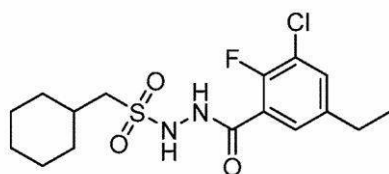
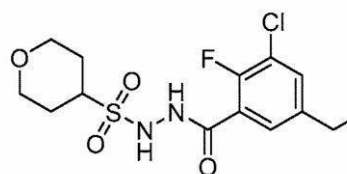
10

20

30

40

【化 9 3】

**I-409****I-410****I-411****I-412****I-413****I-414****I-415****I-416****I-417****I-418****I-419****I-420****I-421****I-422**

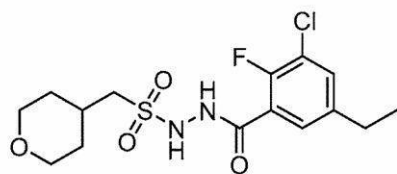
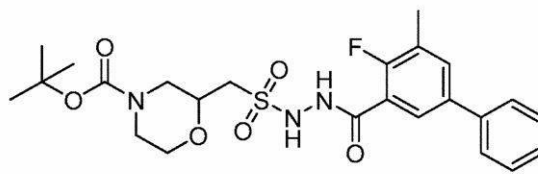
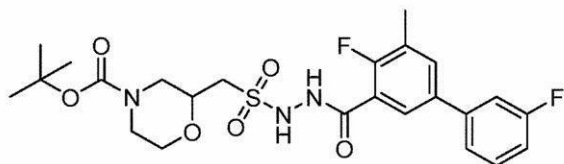
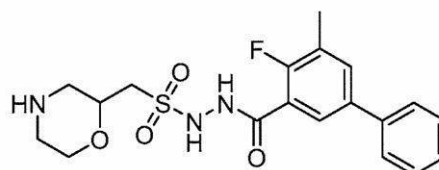
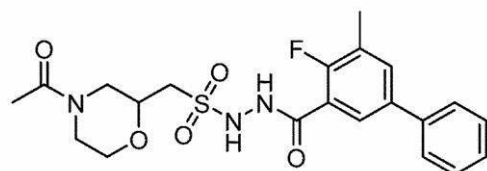
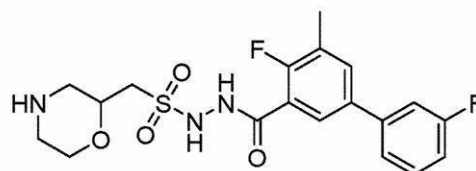
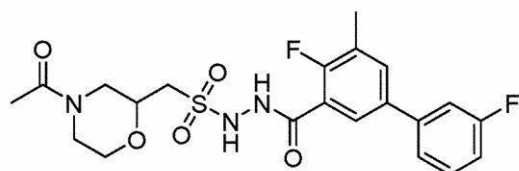
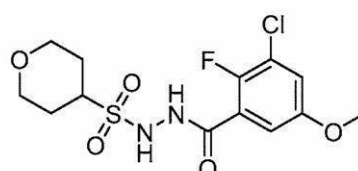
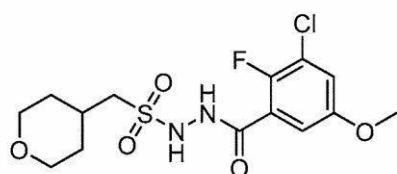
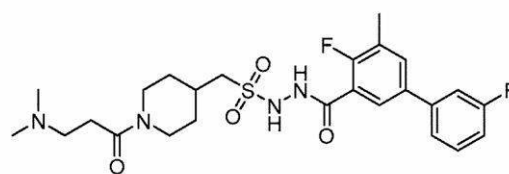
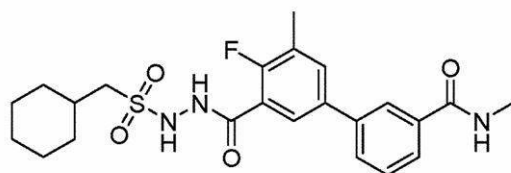
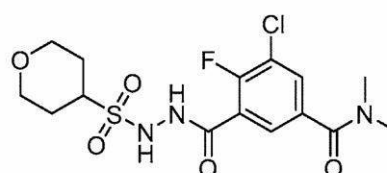
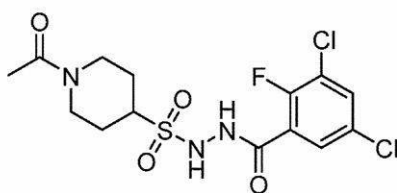
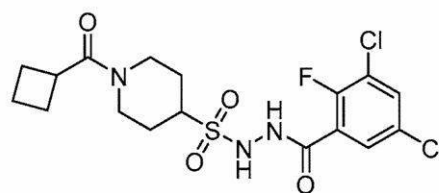
10

20

30

40

【化 9 4】

**I-423****I-424****I-425****I-426****I-427****I-428****I-429****I-430****I-431****I-432****I-433****I-434****I-435****I-436**

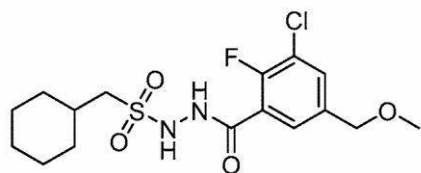
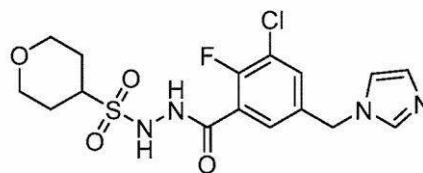
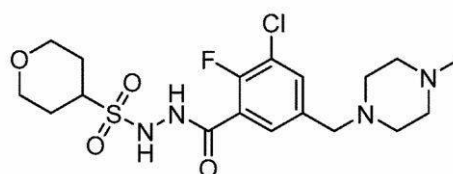
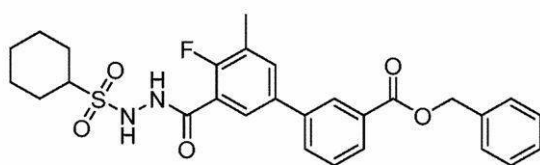
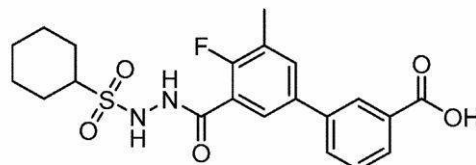
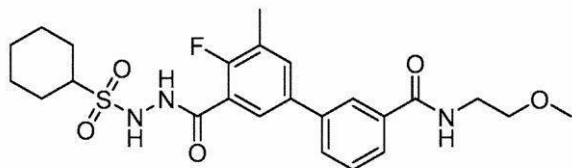
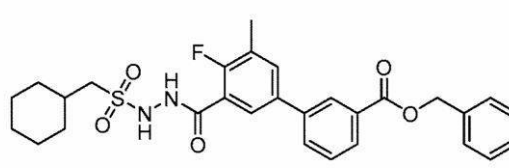
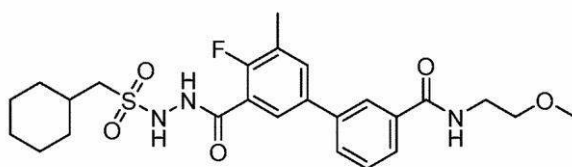
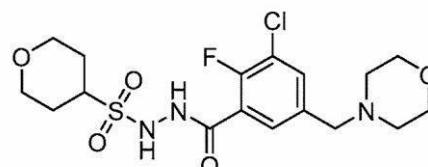
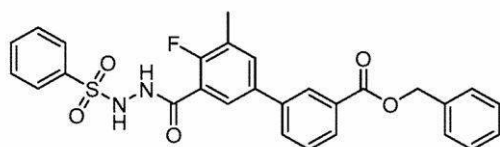
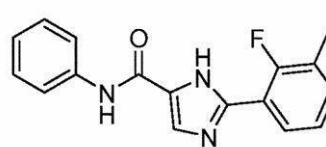
10

20

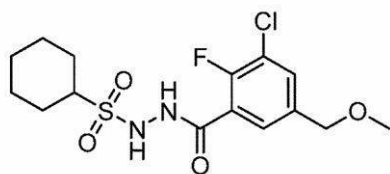
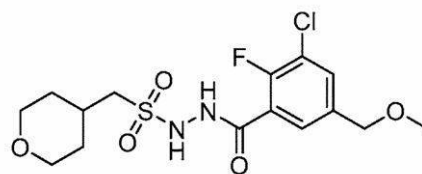
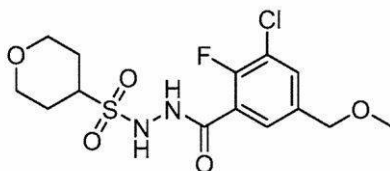
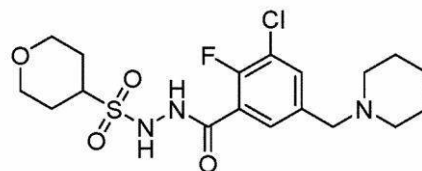
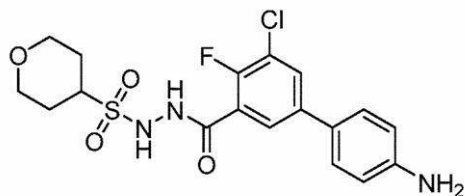
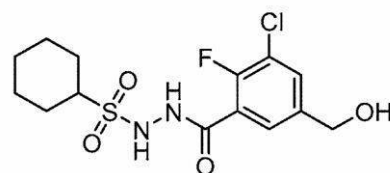
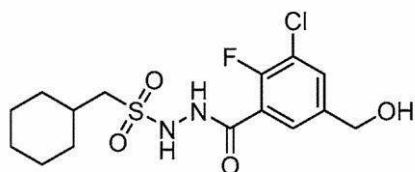
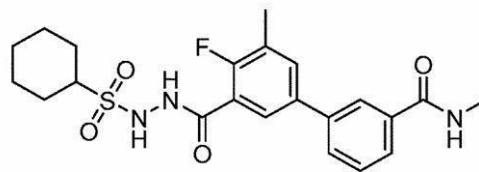
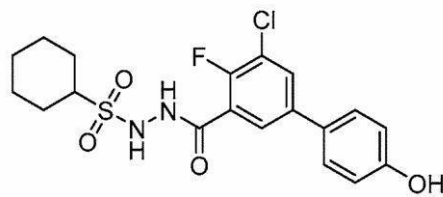
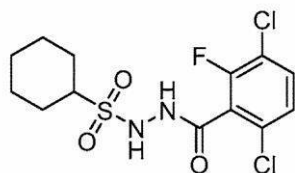
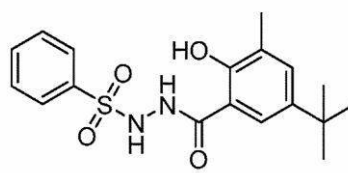
30

40

【化 9 5】

**I-437****I-438****I-439****I-440****I-441****I-442****I-443****I-444****I-445****I-446****I-447****I-448****I-449****I-450**

【化 9 6】

**I-451****I-452****I-453****I-454****I-455****I-456****I-457****I-458****I-459****I-460****I-461****I-462**

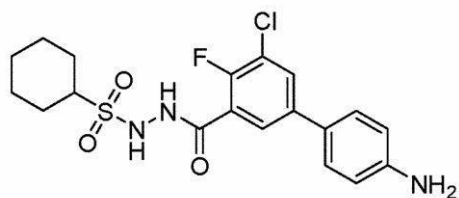
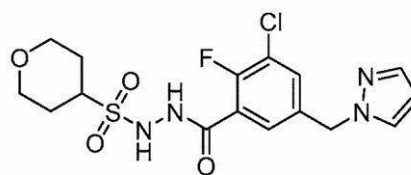
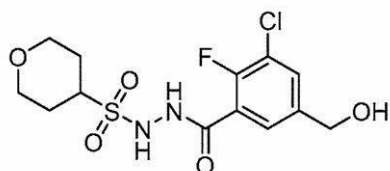
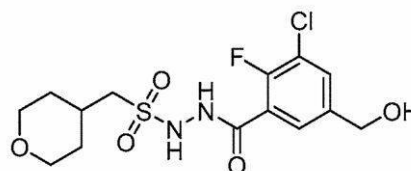
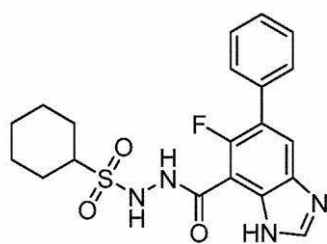
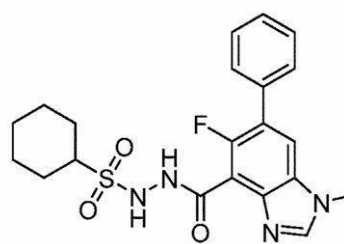
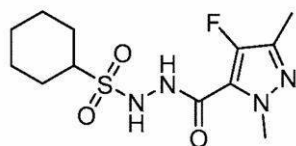
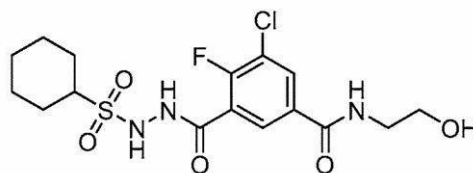
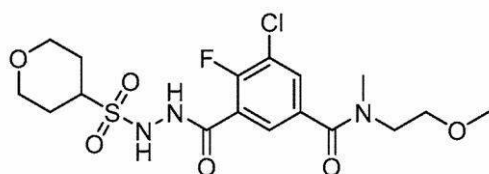
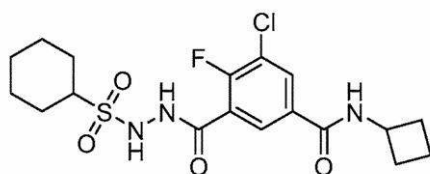
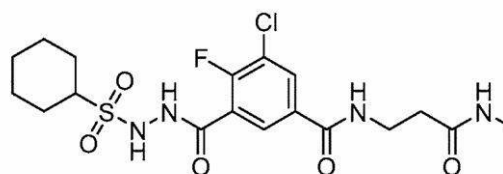
10

20

30

40

【化 9 7】

**I-463****I-464****I-465****I-466****I-467****I-468****I-469****I-470****I-471****I-472****I-473****I-474**

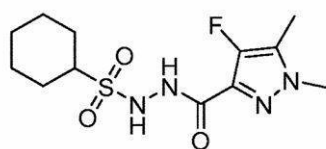
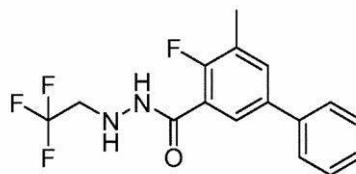
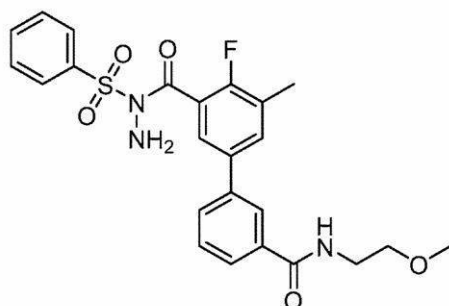
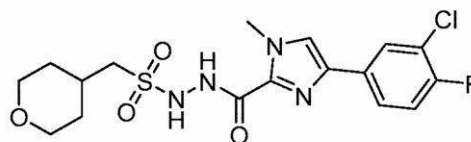
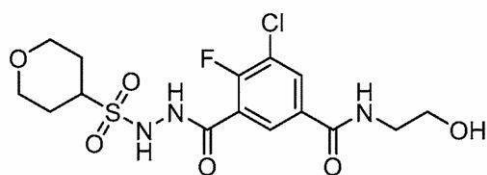
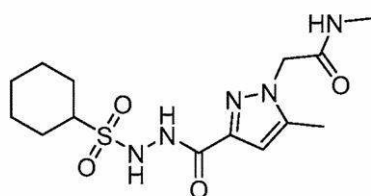
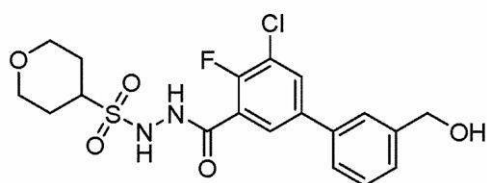
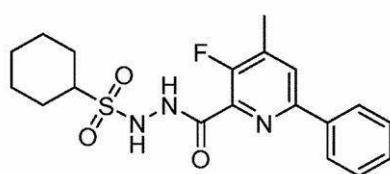
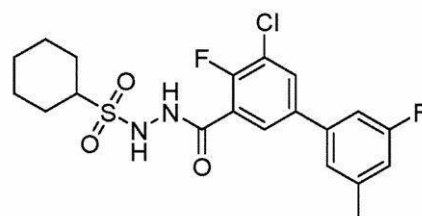
10

20

30

40

【化 9 8】

**I-475****I-476****I-477****I-478****I-479****I-480****I-481****I-482****I-483****I-484**

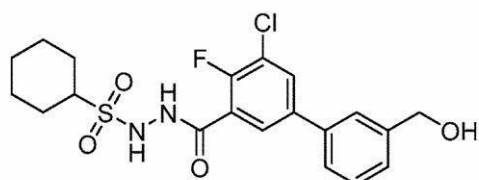
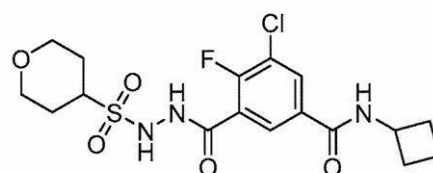
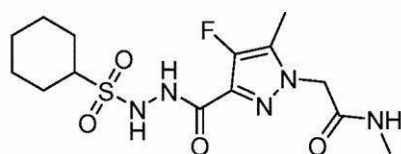
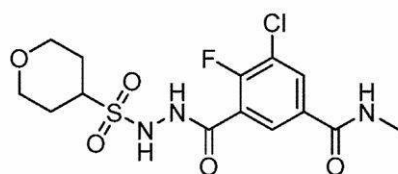
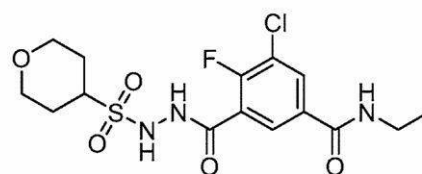
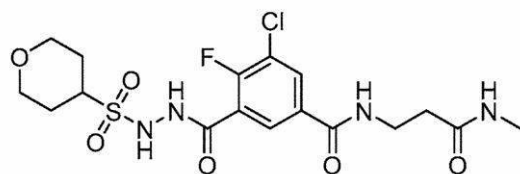
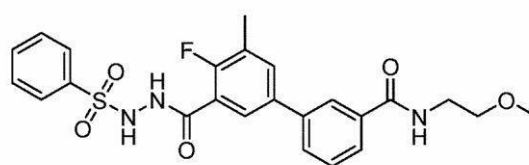
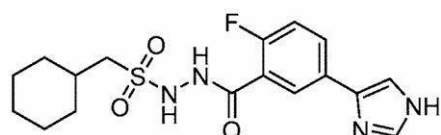
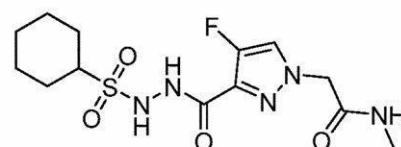
10

20

30

40

【化 9 9】

**I-485****I-486****I-487****I-488****I-489****I-490****I-491****I-492****I-493****I-494****I-495****I-496**

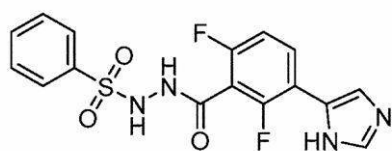
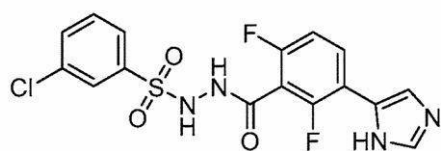
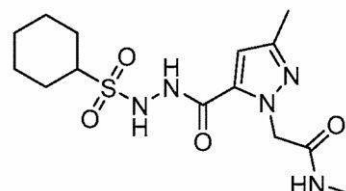
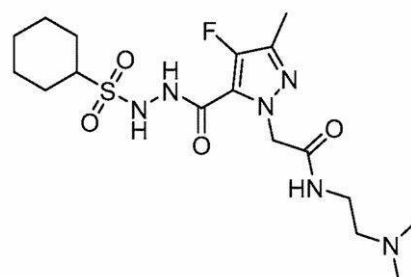
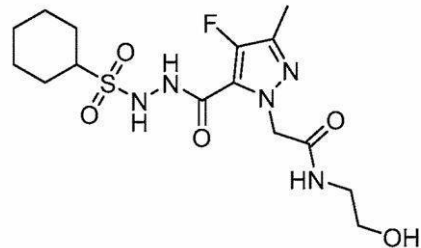
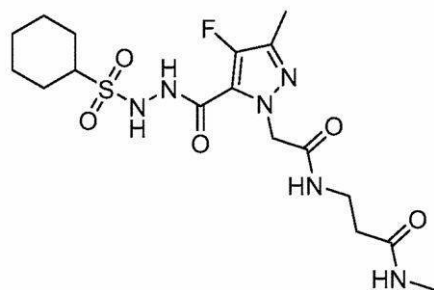
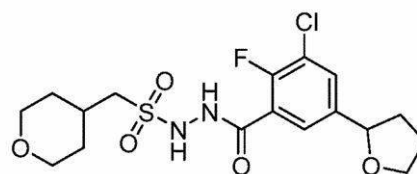
10

20

30

40

【化 100】

**I-497****I-498****I-499****I-500****I-501****I-502****I-503****I-504****I-505****I-506**

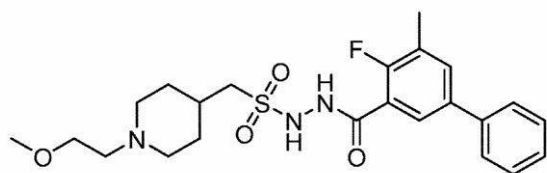
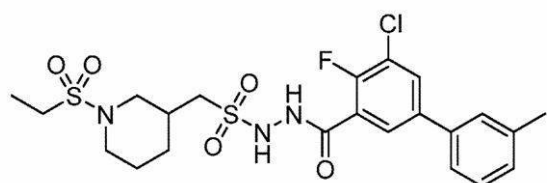
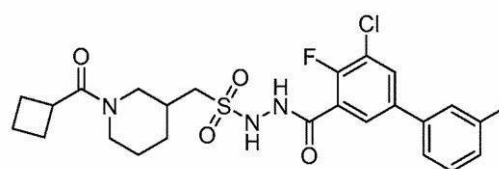
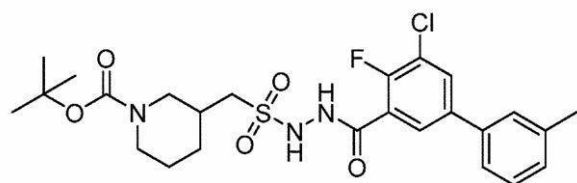
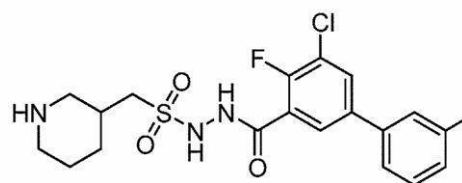
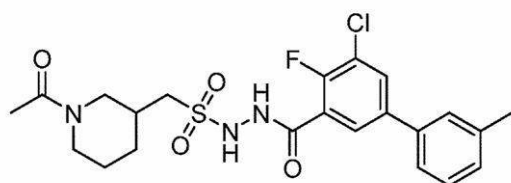
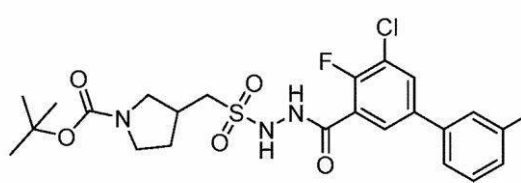
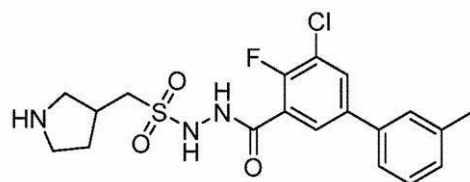
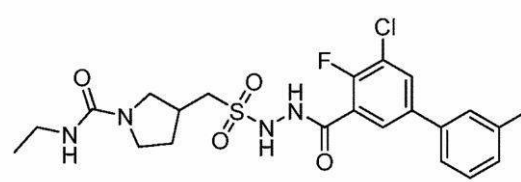
10

20

30

40

【化 1 0 1】

**I-507****I-508****I-509****I-510****I-511****I-512****I-513****I-514****I-515****I-516****I-517****I-518**

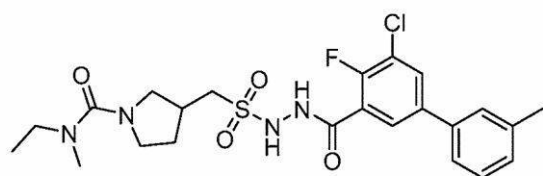
10

20

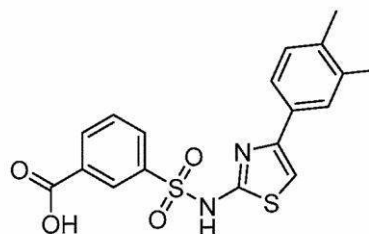
30

40

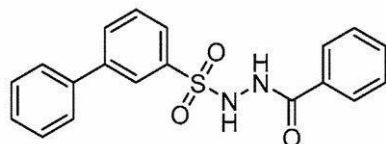
【化 1 0 2】



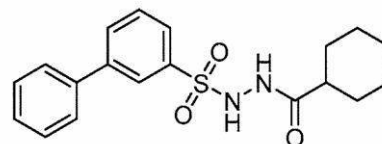
I-519



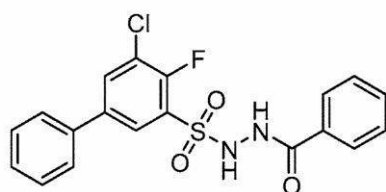
I-520



I-521



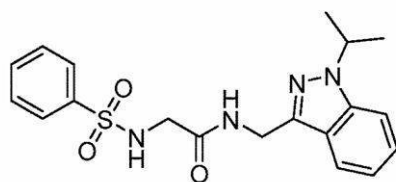
I-522



I-523



I-524



I-525

10

20

30

40

50

からなる群から選択される化合物又はその医薬的に許容される塩である。

【0241】

アセチル化酵素

ヒストンのアセチル化及び脱アセチル化は、ヌクレオソームのヒストンのコアから飛び出しているN末端テイル内のリシン残基がアセチル化及び脱アセチル化される過程である。特定の理論に束縛されることを望むものではないが、ヒストンのアセチル化は遺伝子制御に関与していると考えられている。HATとしても知られるヒストンアセチル化酵素は核及び細胞質内にある標的非ヒストンの中でも、ヌクレオソームのヒストンテイルをアセチル化する酵素ファミリーである。一部のHATはリシン残基をアセチル化し、この種のリシンアセチル化酵素はKATとも称される。

【0242】

KATはその構造及び配列の類似性に基づき複数のファミリーに分類することができる。KATファミリーには、例えば、Gcn5関連N-アセチルトランスフェラーゼ（Gcn5-related N-acetyltransferase）（GNAT）ファミリー（GCN5及びPCAFを含む）、CREBBP/EP300ファミリー、並びにMYST（MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2、Tip60）ファミリー（Tat相互作用タンパク質、60kDa（Tip60）、単球白血病ジンクフィンガータンパク質/MOZ関連因子タンパク質（MOZ/MORF）を含む）が含まれる。異なるKATは、HAT領域に加えて、アセチル化及び他の修飾のリーダードメイン等、他のタンパク質との相互作用を促進する他の様々なドメインも含み得る。例えば、Farreria et al. Oncogene (2015) 34, 4901-4913を参照されたい（参照によ

り本明細書に援用する)。一部のKAT、例えば、GNAT及びCREBBP/EP300ファミリーに属するKATは、プロモドメインを含む。プロモドメインは、KATにヒストン基質上のアセチル化されたリシン残基を認識させ、結合するのを助ける。これらのドメインが一緒になることにより、KATの基質の特異性及び多様性が生じる。今日までに確認されているKATは全て細胞の分化及び胚発生において重要な機能を果たしている。幾つかのKATは腫瘍形成にも関与している。例えば、CREBBP/EP300は癌の発生及び進行に関連付けられている。例えば、Farria et al. *Oncogene* (2015) 34, 4901-4913; Lee et al. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8 (4): 284-95; 及びAvvakumov et al. *Oncogene* (2007) 26, 5395-5407を参照されたい。それぞれの全内容を参照により本明細書に援用する。KATの阻害剤及びヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDAC)は有望な抗癌療法である。

10

【0243】

KAT-5 (リシンアセチル化酵素5としても知られる)、TIP60、又はHTATIPは、ヒストンアセチル化酵素のMYSTファミリーに属し、HIV-1 TAT相互作用タンパク質として初めて単離された。KAT-5は、クロマチンリモデリング、転写、DNA修復、及びアポトーシスの調節において重要な役割を果たすことが報告されており、シグナル伝達においても重要な役割を果たすと考えられている。この遺伝子の選択的スプライシングにより、複数の転写変異体が生成する。KAT-5タンパク質のタンパク質配列の例が報告されている。例示的なヒトKAT-5タンパク質配列として、これらに限定されるものではないが、以下に示す配列が挙げられる。他の種に由来するKAT5配列及び他のヒトKAT-5配列を含む他のKAT-5配列は当業者に明らかであろう。その例として、これらに限定されるものではないが、NCBI及びENSEMBL遺伝子データベースに掲載されているKAT-5配列が挙げられる。

20

>NP_874369.1 ヒストンアセチル化酵素KAT5 アイソフォーム1 [Homo sapiens]

【化103】

MAEVVSPVPGAGRREPGEVGRARGPPVADPGVALSPQGEIIEGCRLPVLRRNQDNED
EWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKN
GLPGSRPGSPEREVPASAQASGKTLPIPVQITLRFNLPKEREAIPEGEPDQPLSSSSCLQ
PNHRSTKRKVEVVPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDE
DSQDSSDGIPSAPRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELT
TLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYS
QNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACI
LTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGL
KSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNLYYKGQYILTSEDIVDGHARAMLK
RLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKW (配列番号1)

30

40

>NP_006379.2 ヒストンアセチル化酵素KAT5 アイソフォーム2 [Homo sapiens]

【化 1 0 4】

MAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEW
VTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVPASQAQSGKTLPIPVQITLRF
NLPKEREAIPEGEPDQPLSSSSCLQPNHRSTKRKVEVVSPATPVPSETAPASVFPQNG
AARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRMTGSLVSDRSHDDIVTRMK
NIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHP
PGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDC
KGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEK
PLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNIN
YYKGQYILTLSEDIVDGHHERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKW (配列番号2)

10

>NP_874368.1 ヒストンアセチル化酵素 KAT5 アイソフォーム 3 [Homo sapiens]

【化 1 0 5】

MAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEW
VTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGSRPGSPEREVKRKVEVVSPATPVPSETAPA
SVFPQNGAARRAVAAQPGRKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRMTGSLVSDRSHD
DIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFSPYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLT
KCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFY
VMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTEDYNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEG
KTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTL
QYLNINYYKGQYILTLSEDIVDGHHERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKW
(配列番号3)

20

30

>NP_001193762.1 ヒストンアセチル化酵素 KAT5 アイソフォーム 4 [Homo sapiens]

【化 1 0 6】

MAEVVSPVPGAGRREPGEVGRARGPPVADPGVALSPQGEIIEGCRLPVLRRNQDNE
EWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKN
GLPGSRPGSPEREVKRKVEVVSPATPVPSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGRKRK
SNCLGTDEDSQDSSDGIPSAPRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNIECIELGRHRLKPWYFS
PYPQELTTLPVLYLCEFCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTISFFEIDGR
KNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYFSKEKESTED
YNVACILTLPPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTIL
EILMGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNINYYKGQYILTLSEDIVDGH
ERAMLKRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRGKW (配列番号4)

40

【0 2 4 4】

幾つかの実施形態において、本発明は、ヒストンアセチル化酵素阻害剤として、例えば

50

、*in vitro*又は*in vivo*で使用するための、KAT、特に、KAT-5の阻害剤を提供する。特定の実施形態において、本発明は、KAT-5の異常な活性を特徴とする疾患又は障害、例えば、特定の癌の治療に使用するためのKAT、例えば、KAT-5の阻害剤を提供する。

【0245】

本開示の幾つかの態様は、例えば、細胞又は組織内のタンパク質アセチル化、例えば、ヒストンアセチル化を調節するための方法であって、ヒストンアセチル化酵素、例えばKAT-5に、又はこの種のヒストンアセチル化酵素、例えばKAT-5を発現する細胞若しくは組織に、式I、I'、又はI''で表される化合物を、ヒストンアセチル化酵素、例えばKAT-5の活性を調節するのに十分な量、例えば、ヒストンアセチル化酵素の標的タンパク質のアセチル化を低減、例えば、KAT-5活性によりアセチル化されたヒストンを低減すると判断される量で接触させることによる、方法を提供する。幾つかの実施形態において、接触は*in vitro*で行われる。幾つかの実施形態において、接触は*in vivo*で、例えば、式I、I'、若しくはI''で表される化合物又はその医薬的に許容される塩を、対象、例えば、ヒト対象に投与することにより行われる。幾つかの実施形態において、対象は、癌又は前癌状態にあると診断された対象である。

【0246】

癌及び腫瘍

本開示は、特に、対象の癌の治療、例えば、腫瘍の治療に有用な化合物及び組成物を提供する。

【0247】

幾つかの実施形態において、本開示は、KAT-5に関連する疾患又は障害の治療方法を提供する。特定の実施形態において、疾患又は障害はKAT-5が媒介する障害である。

【0248】

本明細書において提供される方法及び組成物を用いて治療することができる癌としては、例えば、副腎皮質癌、星状細胞腫、基底細胞癌、カルチノイド、心臓、胆管細胞癌、脊索腫、慢性骨髓増殖性腫瘍、頭蓋咽頭腫、乳管内上皮内癌、上衣腫、眼球内黒色腫、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、組織球症、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髓球性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髓性白血病（CML）、有毛細胞白血病、骨髓性白血病、骨髓球性白血病）、リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、皮膚T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、エイズ関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、骨髄異形成症候群、乳頭腫、傍神経節腫、フェノクロマサイトーマ（pheochromocytoma）、胸膜肺芽腫、網膜芽細胞腫、肉腫（例えば、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、子宮肉腫、血管肉腫）、ウィルムス腫瘍、及び／又は副腎皮質、肛門、虫垂、胆道、膀胱、骨、脳、乳房、気管支、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、卵管、胆嚢、胃腸管、生殖細胞、頭頸部、心臓、腸、腎臓（例えば、ウィルムス腫瘍）、喉頭、肝臓、肺（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、口、鼻腔、口腔、卵巣、膵臓、直腸、皮膚、胃、精巣、咽喉、甲状腺、陰茎、咽頭、腹膜、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、尿管、尿道、子宮、膣、若しくは外陰の癌が挙げられる。

【0249】

幾つかの実施形態において、本開示は、対象の腫瘍を治療するための方法を提供する。幾つかの実施形態において、腫瘍は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、腫瘍は液状腫瘍又は分散性腫瘍である。幾つかの実施形態において、腫瘍は、これらに限定されるものではないが、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、有毛細胞白血病、エイズ関連リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、ランゲルハンス細胞

組織球症、多発性骨髄腫、又は骨髄増殖性腫瘍を含む血液悪性腫瘍に伴うものである。

【0250】

幾つかの実施形態において、腫瘍は固形腫瘍を含む。幾つかの実施形態において、固形腫瘍としては、これらに限定されるものではないが、膀胱、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、食道、子宮内膜、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、皮膚、胃、子宮、又は上気道の腫瘍が挙げられる。幾つかの実施形態において、本開示の組成物及び方法により治療することができる腫瘍は、乳腺腫瘍である。幾つかの実施形態において、本開示の組成物及び方法により治療することができる腫瘍は、肺腫瘍ではない。

【0251】

幾つかの実施形態において、本明細書において提供する方法及び組成物を用いて治療するのに適した腫瘍又は癌としては、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄球性白血病（AML）、副腎皮質癌（Adrenal Cortex Cancer）、副腎皮質癌（Adrenocortical Carcinoma）、エイズ関連癌（例えば、カポジ肉腫、エイズ関連リンパ腫、中枢神経原発リンパ腫）、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆道癌（Bile Duct Cancer）、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、癌腫（Carcinoma）、心（心臓）腫瘍、中枢神経系腫瘍、子宮頸癌、胆管細胞癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性腫瘍、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、乳管内上皮内癌（DCIS）、胚芽腫、子宮内膜癌、子宮内膜肉腫、上衣腫、食道、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、眼癌、卵管癌、胆嚢癌、胃（Gastric）（胃（Stomach））癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼球内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病、口唇及び口腔癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、男性乳癌、悪性線維性組織球腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、口腔癌（Mouth Cancer）、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌（Oral Cancer）、口腔癌（Oral Cavity Cancer）、中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、膵神経内分泌腫瘍（膵島細胞腫瘍）、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、中枢神経（CNS）原発リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、網膜芽細胞腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫、セザリー症候群、皮膚癌、小腸癌、軟部肉腫、扁平上皮癌、扁平上皮性頸部癌、胃（Stomach）（胃（Gastric））癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、精巣癌、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、尿道癌、子宮肉腫、子宮肉腫、陰癌、血管腫瘍、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0252】

医薬組成物

幾つかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載するKAT-5の阻害剤を含む医薬組成物を提供する。幾つかの実施形態において、KAT-5阻害剤、例えば、本明細書において提供する式I、I'、又はI"で表される化合物は、対象、例えば、ヒト患者に、単独で、例えば、医薬的に許容される塩の形態で、又は式I、I'、若しくはI"で表される化合物の溶媒和若しくは水和形態及びその任意の多形若しくは結晶形態で投与することができる。幾つかの実施形態において、KAT-5阻害剤、例えば、式I、I'、又はI"で表される化合物は、医薬組成物の形態、例えば、式I、I'又はI"で表される化合物が好適な担体又は賦形剤と混合された形態で投与することができる。医薬組成物は、通常、それを受容する対象の疾患又は状態を治療又は回復、例えば、本明細書に記載する癌を治療するか又は回復させるのに十分な用量を含むか又はその用量を投与すること

ができる。したがって、医薬組成物は、例えば、病原体を含まず、対象への投与、例えば、ヒト対象への投与に関し適用される規制基準に従い処方されるという点で対象に投与するのに適した方法で処方される。一例として、注射剤製剤は、通常、無菌であり、基本的に発熱物質を含まない。

【0253】

式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、他の剤、例えば、1 種又は複数種の他の治療剤との混合物として、例えば、適切に配合された医薬組成物中で対象に投与することもできる。例えば、本開示の幾つかの態様は、治療上有効な用量の、式 I、I'、又は I'' で表される化合物、又はその医薬的に許容される塩、水和物、エナンチオマー若しくは立体異性体；及び医薬的に許容される希釈剤又は担体を含む医薬組成物に関する。

10

【0254】

式 I、I'、又は I'' で表される化合物を処方及び投与するための技法は、当業者によく知られている Remington 著、"The Science and Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005 等の参考文献に記載されており、その全内容を参照により本明細書に援用する。

【0255】

本明細書において提供される医薬組成物は、通常、適切な投与経路用に配合される。好適な投与経路としては、例えば、経腸投与、例えば、経口投与、直腸投与、又は腸内投与；非経口投与、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射、又は髄内注射；並びに髄腔内注射、直接脳室内注射、又は眼内注射；点眼送達及び経皮送達を含む局所送達；並びに鼻腔内送達及び他の経粘膜送達、又は本明細書に示す経路、若しくは当業者に知られている他の任意の好適な経路を挙げることができる。

20

【0256】

本明細書において提供される医薬組成物は、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、若しくは凍結乾燥工程により、又は当業者に公知の任意の他の適切な工程により製造することができる。

【0257】

本発明に従い使用される医薬組成物は、式 I、I'、又は I'' で表される化合物の処理を容易にする賦形剤及び助剤を含む 1 種又は複数種の生理学的に許容される担体を使用して、医薬的に使用することが可能な製剤に処方することができる。適切な処方は選択された投与経路に依存する。

30

【0258】

注射用としては、本発明の剤は、水溶液、好ましくは、ハンクス液、リンゲル液、又は生理食塩水緩衝液 (physiological saline buffer) 等の生理学的に適合性のある緩衝液中で製剤化することができる。経粘膜投与の場合は、透過させるべき障壁に適した浸透剤が製剤中に使用される。この種の浸透剤は、一般に、当該技術分野において知られている。

【0259】

経口投与用としては、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、当該技術分野において知られている医薬的に許容される担体と組み合わせることにより容易に製剤化することができる。この種の担体を用いることにより、治療すべき患者が経口摂取するように、式 I、I' 又は I'' で表される化合物を、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤等として製剤化することが可能になる。経口投与用の医薬製剤は、式 I、I'、又は I'' で表される化合物を固体賦形剤と混合し、任意選択的に、得られた混合物を粉砕し、所望により適切な助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工することによって、錠剤又は糖衣錠芯物質とすることにより得ることができる。好適な賦形剤としては、糖、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトール；セルロース製剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピル

40

50

メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）等の充填剤が挙げられる。所望により、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはアルギン酸ナトリウム等のその塩等の崩壊剤を加えることもできる。

【0260】

糖衣錠の芯物質には適切な糖衣が施されている。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、光沢（l a c q u e r）液、並びに適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意選択で含むことができる濃縮糖溶液を使用することができる。識別用として、又は用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料又は顔料を錠剤又は糖衣錠の糖衣液に添加することができる。

10

【0261】

経口投与用として使用可能な医薬製剤としては、ゼラチン製の嵌合カプセル剤（p u s h - f i t c a p s u l e）、並びにゼラチン及び可塑剤（グリセロール又はソルビトール等）で作製された密封軟カプセル剤が挙げられる。嵌合カプセル剤は、活性成分、例えば式 I、I'、又は I'' で表される化合物を、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤、及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤と、任意選択的な安定剤とを混合したものを含むことができる。軟カプセル剤においては、式 I、I'、又は I'' で表される化合物を、脂肪油、流動パラフィン、又は液体ポリエチレングリコール等の適切な液体に溶解又は懸濁させることができる。更に安定剤を添加することができる。

20

【0262】

頬側投与用の場合、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤又はトローチ剤（l o z e n g e）の形態をとることができる。

【0263】

吸入により投与する場合、本開示に従い使用するための式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、加圧包装容器（p r e s s u r i z e d p a c k）又はネブライザーから、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切なガスを使用し、エアゾールスプレーとして表れる形態で好都合に送達される。加圧式エアゾールの場合、投薬単位は、定量を送達するための弁を取り付けることによって決定することができる。吸入器又はインサフレーターで使用するための、例えばゼラチン製のカプセル及びカートリッジは、式 I、I'、又は I'' で表される化合物及びラクトース又はデンプン等の適切な粉末基剤の粉末混合物を含むように製剤化することができる。

30

【0264】

式 I、I'、又は I'' の好適な化合物は、注射、例えばボーラス注射又は持続注入による非経口投与用として製剤化することができる。注射用製剤は、例えば、アンプル又は複数回投与容器等の単位剤形で提供することができ、幾つかの実施形態においては、追加の防腐剤を含有することができる。組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液、溶液、又はエマルジョン等の形態をとることができ、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤等の製剤化用の剤（f o r m u l a t o r y a g e n t）を含むことができる。

40

【0265】

非経口投与用の医薬製剤は、水溶性形態にある式 I、I'、又は I'' で表される化合物の水溶液を含む。更に、式 I、I'、又は I'' で表される化合物の懸濁液は、適切な注射用懸濁液、例えば、水性又は油性注射用懸濁液として調製することができる。適切な親油性溶媒又は媒体としては、ゴマ油等の脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリド等の合成脂肪酸エステル、又はリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増加する、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストラン等の物質を含むことができる。任意選択的に、懸濁液は、好適な安定剤又は式 I、I'、若しくは I'' で表される化合物の溶解性を高めて高濃度溶液の調製を可能にする剤も含むことができる。

50

【0266】

或いは、活性成分、例えば、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、使用前に適切な媒体、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で再構成される粉末形態とすることができる。

【0267】

式 I、I'、又は I'' の化合物は、例えば、カカオ脂又は他のグリセリド等の従来の坐剤基剤を含有する、坐剤又は停留浣腸等の直腸用組成物として製剤化することもできる。

【0268】

上述の製剤に加えて、式 I、I'、又は I'' で表される化合物はデポ剤として製剤化することもできる。この種の長時間作用型製剤は、移植により（例えば、皮下若しくは筋肉内に、又は筋肉内注射により）投与することができる。したがって、例えば、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、適切な高分子材料若しくは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）と、若しくはイオン交換樹脂と一緒に、又は難溶性誘導体として（例えば、難溶性塩として）製剤化することができる。

【0269】

或いは、式 I、I'、又は I'' の疎水性医薬化合物に用いるために他の送達系を利用することもできる。疎水性薬物の送達用媒体又は担体の例が、リボソーム及びエマルジョンである。ジメチルスルホキシド等の特定の有機溶媒を利用することもできる。加えて、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、固体疎水性ポリマーの半透性マトリックス等に治療剤を含有させた徐放系を用いて送達することができる。様々な徐放性材料が確立されており、当業者に知られている。徐放性カプセルは、式 I、I'、又は I'' の化合物を、それらの化学的性質に応じて、数時間、数日間、数週間、又は数ヶ月間、例えば最大 100 日間を超えて放出することができる。

【0270】

医薬組成物は、好適な固相又はゲル相の担体又は賦形剤を含むこともできる。この種の担体又は賦形剤の例として、これらに限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、各種糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコール等の高分子が挙げられる。

【0271】

更なる好適な医薬組成物並びに好適な式 I、I'、又は I'' で表される化合物を製剤化するための方法及び戦略は、本開示に基づき当業者に明らかとなるであろう。本開示はこの点に関し限定されない。

【0272】

治療方法

本開示の幾つかの態様は、それを必要とする対象におけるタンパク質のアセチル化、例えば、ヒストンのアセチル化を調節するための方法であって、KAT5 の活性によりアセチル化された標的タンパク質、例えばヒストンのアセチル化を調節するのに十分な量の式 I、I'、又は I'' で表される化合物を対象に投与することによる、方法を提供する。幾つかの実施形態において、対象は、癌又は前癌状態を有するか又はそのように診断された対象である。

【0273】

本明細書においては、状態及び疾患、例えば、癌又は前癌状態の徴候を治療、予防、又は軽減する方法を提供し、その過程においては、KAT5 によりアセチル化されるヒストン又は他のタンパク質のアセチル化状態を調節することによって影響を与えることができる。前記アセチル化状態の少なくとも一部は CREBBP の活性により媒介されるものである。ヒストンのアセチル化状態の調節を行うと、今度は、アセチル化により活性化される標的遺伝子の発現量及び／又はアセチル化により抑制される標的遺伝子の発現量に影響を与えることができる。

【0274】

例えば、本発明の幾つかの態様は、癌又は前癌状態の徴候を治療又は軽減するための方

法を提供する。幾つかの実施形態において、本発明の方法は、癌又は前癌状態を有する対象に治療有効量の式 I、I'、又は I'' で表される化合物を、例えば、医薬組成物の形態で投与するステップを含む。

【0275】

幾つかの実施形態において、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、KAT-5 のヒストンアセチル化酵素活性を阻害する。幾つかの実施形態において、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、KAT-5 のヒストンアセチル化酵素活性を選択的に阻害する。

【0276】

幾つかの実施形態において、対象は、ヒストンアセチル化の調節不全、例えば、KAT-5 の機能不全が関与していることが知られている疾患又は障害と診断されている。幾つかの実施形態において、対象は、KAT-5 が媒介する疾患又は障害と診断されている。幾つかの実施形態において、対象は癌と診断されている。

【0277】

ヒストンアセチル化の調節不全は、癌及び他の疾患における特定の遺伝子の異常発現に関与していると報告されている。本明細書に記載する化合物は、ヒストンのアセチル化に関与する疾患等を治療するため、例えば、罹患している細胞、組織、又は対象において KAT-5 が媒介するヒストンアセチル化を阻害するために使用することができる。

【0278】

ヒストンのアセチル化を調節する物質は、例えば、異常なヒストンのアセチル化をもたらす変異を有する細胞の細胞増殖を調節するため、又は生存若しくは増殖が KAT-5 ヒストンアセチル化に依存している細胞の細胞死を誘導するために使用することができる。したがって、式 I、I'、又は I'' で表される化合物を用いて治療することができる疾患としては、過剰増殖性疾患、例えば、良性細胞増殖及び悪性細胞増殖（癌）が挙げられる。

【0279】

本明細書において提供する化合物を用いて治療することができる例示的な癌としては、これらに限定されるものではないが、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）等のリンパ腫；黒色腫；並びに CML を含む白血病；急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄球性白血病；副腎皮質癌；エイズ関連癌；エイズ関連リンパ腫；肛門癌；小児小脳性星状細胞腫；小児大脳性星状細胞腫；基底細胞癌、皮膚癌参照（非黒色腫性）；肝外胆道癌；膀胱癌；骨癌、骨肉腫／悪性線維性組織球腫；脳幹神経膠腫；脳腫瘍；脳腫瘍、小脳性星状細胞腫；脳腫瘍、大脳性星状細胞腫／悪性神経膠腫；脳腫瘍、上衣腫；脳腫瘍、髄芽腫；脳腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍；脳腫瘍、視経路及び視床下部神経膠腫；乳癌；気管支腺腫／気管支カルチノイド；バーキットリンパ腫；カルチノイド腫瘍；消化管カルチノイド腫瘍；原発不明癌；原発性中枢神経系リンパ腫；小脳性星状細胞腫；子宮頸癌；小児癌；慢性リンパ性白血病；慢性骨髄性白血病；有毛細胞白血病（Chronic Myelogenous Leukemia, Hairy Cell）；慢性骨髄増殖性疾患；結腸癌；結腸直腸癌；皮膚 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫及びセザリー症候群参照；子宮内膜癌；食道癌；ユーイングファミリー腫瘍；肝外胆道癌；眼癌、眼球内黒色腫；眼癌、網膜芽細胞腫；胆嚢癌；胃（Gastric）（胃（Stomach））癌；消化管カルチノイド腫瘍；頭蓋外胚細胞腫瘍；性腺外胚細胞腫瘍；卵巣胚細胞腫瘍；妊娠性絨毛性腫瘍；神経膠腫；小児脳幹神経膠腫；神経膠腫、小児大脳性星状細胞腫；小児視経路及び視床下部神経膠腫；有毛細胞白血病；頭頸部癌；成人原発性肝細胞（肝臓）癌；小児原発性肝細胞（肝臓）癌；ホジキンリンパ腫；妊娠中のホジキンリンパ腫；下咽頭癌；視床下部及び視経路神経膠腫；眼球内黒色腫；膵島細胞癌（膵内分泌部）；カポジ肉腫；腎臓（腎細胞）癌；腎臓癌；喉頭癌；白血病；口唇及び口腔癌；成人原発性肝臓癌；小児原発性肝臓癌；非小細胞肺癌；小細胞肺癌；原発性中枢神経系リンパ腫；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；骨悪性線維性組織球腫／骨肉腫；髄芽腫；黒色腫；メルケル細胞癌；中皮腫；成人悪性中皮腫；原

10

20

30

40

50

発不明転移性扁平上皮性頸部癌；多発性内分泌腫瘍症候群；多発性骨髄腫；多発性骨髄腫／形質細胞腫瘍菌状息肉腫（Plasma Cell Neoplasm Mycosis Fungoides）；骨髄異形成症候群；骨髄異形成／骨髄増殖性疾患；成人急性骨髄球性白血病；小児急性骨髄球性白血病；慢性骨髄増殖性疾患；鼻腔及び副鼻腔癌；上咽頭癌；神経芽細胞腫；非ホジキンリンパ腫；妊娠中の非ホジキンリンパ腫；口腔癌；口唇及び口腔癌；中咽頭癌；骨肉腫／骨悪性線維性組織球腫；卵巣癌；卵巣上皮癌；卵巣低悪性度腫瘍；脾臓癌；脾島細胞癌；副鼻腔癌及び鼻腔癌；副甲状腺癌；陰茎癌；褐色細胞腫；松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍；下垂体腫瘍；形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫；胸膜肺芽腫；妊娠期乳癌（Pregnancy and Breast Cancer）；前立腺癌；直腸癌；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；唾液腺癌；肉腫、ユーイングファミリー腫瘍；軟部肉腫；子宮肉腫；セザリー症候群；皮膚癌；皮膚癌（非黒色腫）；小腸癌；軟部肉腫；扁平上皮癌、皮膚癌（非黒色腫）参照；原発不明転移性扁平上皮性頸部癌；胃（Stomach）（胃（Gastric））癌；精巣癌；胸腺腫；胸腺腫及び胸腺癌；甲状腺癌；腎盂及び尿管の移行上皮癌；妊娠性絨毛性腫瘍；原発部位不明癌；小児にまれな癌；尿道癌；子宮内膜癌；子宮肉腫；陰癌；視経路及び視床下部神経膠腫；外陰癌；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；ウィルムス腫瘍；並びに婦人科癌が挙げられる。式I、I'、又はI''で表される化合物で治療することができる例示的な前癌状態としては、ミエロディスプラスチック症候群（myelodysplastic syndrome）（MDS；以前は白血病の前段階（preleukemia）としても知られていた）が挙げられる。

10

20

【0280】

KAT-5に媒介されるヒストンアセチル化が関与する他の任意の疾患は本明細書に記載する化合物及び方法を用いて治療可能及び予防可能となる可能性がある。

【0281】

投与

幾つかの実施形態において、本開示に従い使用するための活性剤は、良質な医療のための原則（good medical practice）に矛盾しない、該当する剤及び対象に適した医薬組成物及び投与計画を用いて、治療有効量で処方、分包（dosed）、及び／又は投与することができる。原則として、治療用組成物は、これらに限定されるものではないが、経口投与、粘膜投与、吸入による投与、局所投与、頬側投与、経鼻投与、直腸投与、又は非経口投与（例えば、静脈内投与、点滴投与、腫瘍内投与、結節内投与（intranodal）、皮下投与、腹腔内投与、筋肉内投与、皮内投与、経皮投与、又は対象の組織の物理的裂開（physical breaching）及び組織の裂け目を介する治療用組成物の投与を含む他の種類の投与）を含む、当該技術分野において知られている任意の適切な方法により投与することができる。

30

【0282】

幾つかの実施形態において、具体的な活性剤の投与計画は、例えば、療法を受ける対象の1つ又は複数の対象の組織又は流体内で特定の所望の薬物動態プロファイル又は他の曝露パターンを達成するように、間欠的又は連続的（例えば、灌流又は他の持続放出系による）投与を含むことができる。

40

【0283】

幾つかの実施形態において、組み合わせて投与される異なる剤は、異なる送達経路を介して、及び／又は異なるスケジュールに従い投与することができる。代替的又は追加的に、幾つかの実施形態においては、1つ又は複数の用量の第1活性剤が、1種又は複数種の他の活性剤と実質的に同時に投与され、幾つかの実施形態においては、共通の経路を介して、及び／又は単一の組成物の一部として、投与される。

【0284】

所与の治療計画に関し経路及び／又は投与スケジュールを最適化する場合に考慮すべき因子は、例えば、治療すべき具体的な適応症、対象の臨床状態（例えば、年齢、全般的な健康、治療歴、及び／又はそれに対する反応）、剤を送達する部位、剤の性質（例えば、

50

小分子、抗体、又は他のペプチドをベースとする化合物)、剤の投与様式及び／又は経路、併用療法の有無、並びに医師に知られている他の因子を含むことができる。例えば、癌の治療において、治療すべき適応症の該当する特徴としては、例えば、癌の種類、段階、位置のうちの1つ又は複数を挙げることができる。

【0285】

幾つかの実施形態において、例えば、所望の治療効果又は治療反応を最適化するために、具体的な医薬組成物及び／又は利用される投与計画の1つ又は複数の特徴を、時間の経過と共に修正（例えば、活性剤の個々の用量の増量又は減量、投与間隔の延長又は短縮）することができる。

【0286】

一般に、本発明に従う活性剤の種類、量、及び投与頻度は、1種又は複数種の該当する剤が、哺乳類、好ましくはヒトに投与される場合に適用される安全性及び有効性に関する要件に従い決定される。一般に、この種の投薬の特徴は、治療を行わない場合に観測されるものと比較して、具体的な、通常は検出可能な治療反応が得られるように選択される。

【0287】

本発明に関連する、例示的な所望の治療反応は、これらに限定されるものではないが、腫瘍成長、腫瘍径、転移、腫瘍に付随する1種若しくは複数種の徴候及び副作用の阻害及び／又は低減、並びに癌細胞のアポトーシスの増加、1つ又は複数の細胞マーカー又は循環マーカーの治療に対応する低下又は増加を含み得る。この種の判断基準は文献に開示されている様々な免疫学的、細胞学的、及び他の方法のいずれかにより容易に評価することができる。

【0288】

幾つかの実施形態において、活性剤の有効用量（及び／又は単位用量）は、少なくとも約0.01 µg/kg体重、少なくとも約0.05 µg/kg体重、少なくとも約0.1 µg/kg体重、少なくとも約1 µg/kg体重、少なくとも約2.5 µg/kg体重、少なくとも約5 µg/kg体重、且つ約100 µg/kg体重以下とすることができる。幾つかの実施形態においては、この種の治療指針を活性剤の分子量に対し調整することができることを当業者は理解するであろう。投薬量はまた、投与経路、治療サイクル、したがって用量漸増計画に応じて変化させることができ、用量漸増計画は、式I、I'、又はI"で表される化合物及び／又は追加の治療剤を高用量で投与するに当たって、最大耐量及び用量制限毒性（存在する場合）を求めるために使用することができる。したがって、医薬組成物中の各剤の相対量も変化させることができ、例えば、各組成物は、対応する剤を0.001%～100%（w/w）の間で含むことができる。

【0289】

幾つかの実施形態において、「治療有効量」又は「治療有効用量」は、状態の進行を完全に若しくは部分的に抑制するか、又は状態の1種若しくは複数種の徴候を少なくとも部分的に軽減する、式I、I'、若しくはI"で表される化合物、又は式I、I'若しくはI"で表される化合物の2種若しくは複数種の組合せ、又は式I、I'、若しくはI"で表される化合物と1種若しくは複数種の追加の治療剤との組合せの量である。幾つかの実施形態において、治療有効量は、予防的に有効な量とすることができる。幾つかの実施形態において、治療有効量は、患者のサイズ及び／若しくは性別、治療すべき状態、状態の重症度、並びに／又は求められる結果に応じて変化させることができる。幾つかの実施形態において、治療有効量とは、患者の少なくとも1種の徴候を回復させる式I、I'、又はI"で表される化合物の量を指す。幾つかの実施形態において、所与の患者に対する治療有効量を当業者に知られている方法により決定することができる。

【0290】

幾つかの実施形態において、式I、I'、又はI"で表される化合物の毒性及び／又は治療効果は、細胞培養液又は実験動物で、例えば、最大耐量（MTD）及びED₅₀（最大反応が得られる有効用量の50%の量）を求めるための標準的な薬理学的手順により決定することができる。通常、毒性作用及び治療効果をもたらす用量の比が治療指標となる

10

20

30

40

50

。幾つかの実施形態において、この比はMTD及びED₅₀の比で表することができる。このような細胞培養試験及び動物試験から得られるデータを使用して、ヒトに用いる範囲の投薬量を処方することができる。

【0291】

幾つかの実施形態において、投薬量は、疾患に罹患している組織又は代用組織において、式I、I'、又はI"で表される化合物が、酵素阻害（例えば、ヒストンアセチル化又は標的遺伝子の発現）の1つ又は複数の薬力学的マーカーに及ぼす効果を監視することにより導くことができる。例えば、薬力学的マーカーを変化させるのに必要な用量間の関係を、細胞培養又は動物試験を用いて求めることができ、治療効果を得るために必要な用量を、細胞培養又は動物試験又は初期段階の臨床試験を用いて求めることができる。幾つかの実施形態において、式I、I'、又はI"で表される化合物の投薬量は、好ましくは、毒性を殆ど又は全く示さない、ED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。幾つかの実施形態において、投薬量は、このような範囲内で変化させることができ、例えば、利用される剤形及び／又は利用される投与経路に依存する。正確な処方、投与経路、及び投薬量は、個々の医師が患者の状態を考慮して選択することができる。危機的又は重篤な状態の治療において迅速な反応を得るために、MTDに近い投与量で投与することが必要な場合もある。

10

【0292】

幾つかの実施形態において、投薬量及び／又は投薬間隔は、例えば、活性部分の血漿中濃度を、例えば、治療効果を達成するのに必要な期間に亘り、所望の効果を維持するか、又は最小有効濃度（MEC）を維持するのに十分な濃度が得られるように、個々に調整することができる。幾つかの実施形態において、具体的な式I、I'、又はI"で表される化合物のMECは、in vitroデータ及び／又は動物試験から推定することができる。MECを達成するのに必要な投薬量は個体の特性及び投与経路に依存するであろう。幾つかの実施形態においては、血漿中濃度を測定するために、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による試験又は生物学的測定を用いることができる。

20

【0293】

幾つかの実施形態においては、MEC値を用いて投薬間隔を求めることができる。特定の実施形態において、式I、I'、又はI"で表される化合物は、MECを超える血漿中濃度が、徴候の所望の回復が達成されるまでの時間の10～90%、好ましくは30～90%、最も好ましくは50～90%維持される計画を用いて投与すべきである。他の実施形態においては、異なるMEC血漿中濃度が異なる時間に亘り維持されるであろう。局所投与又は選択的摂取の場合、薬物の有効局所濃度は血漿中濃度と関連しない可能性がある。

30

【0294】

当業者は、様々な投与計画から選択することができ、具体的な式I、I'、又はI"で表される化合物の有効量は、治療すべき対象、対象の体重、苦痛の重症度、投与様式、及び／又は処方医の判断に依存し得ることを理解するであろう。

【0295】

併用療法

幾つかの実施形態においては、癌等の疾患を治療するために、式I、I'、又はI"で表される化合物を他の治療剤と併用することができる。幾つかの実施形態において、式I、I'、若しくはI"で表される化合物又はその医薬組成物は、任意選択で、癌治療剤等の1種又は複数種の追加の治療剤、例えば、化学療法剤又は生物学的製剤と組み合わせて投与することができる。追加の剤は、例えば、式I、I'、又はI"で表される化合物により治療される疾患又は状態の治療に有用な、当該技術分野において知られている治療剤、例えば、抗癌剤、又は治療される疾患若しくは状態に付随する徴候を回復させる剤とすることができる。追加の剤は、治療組成物に有益な属性を付与する剤（例えば、組成物の粘度に影響を及ぼす剤）とすることもできる。例えば、幾つかの実施形態において、式I、I'、又はI"で表される化合物は、他の治療剤又は治療様式（例えば、化学療法剤、

40

50

外科手術、放射線、又はこれらの組合せ）を受けた、受けている、及び／又は受ける予定の対象に投与される。

【0296】

本開示により提供される併用療法様式の幾つかの実施形態により、例えば、式 I、I'、又は I'' で表される化合物及び追加の剤を単一の医薬製剤中で投与することができる。幾つかの実施形態においては、式 I、I'、又は I'' で表される化合物の投与及び追加の治療剤の投与を別々の医薬製剤で行う。

【0297】

本明細書に記載する式 I、I'、又は I'' で表される化合物と併用することができる化学療法剤の例としては、白金化合物（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、及びオキサリプラチン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ナイトロジェンマスタード、チオテパ、メルファラン、ブスルファン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、ダカルバジン、及びベンダムスチン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、マイトマイシン C、プリカマイシン、及びダクチノマイシン）、タキサン（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）、代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシル、シタラビン、プレメトレキセド（premetrexed）、チオグアニン、フロクスウリジン、プレメチジン、カペシタビン、及びメトトレキサート）、ヌクレオシド類似体（例えば、フルダラビン、クロファラビン、クラドリビン、ペントスタチン、及びネララビン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、トポテカン及びイリノテカン）、メチル化阻害剤（例えば、アザシチジン及びデシタビン）、プロテアソーム（proteasome）阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、エピボドフィロトキシシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、DNA 合成阻害剤（例えば、ヒドロキシ尿素）、ビンカアルカロイド（例、ビクリスチン（vincristine）、ビンデシン、ビンORELビン、及びビンブラスチン）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、フォテムスチン、ロムスチン）、ヘキサメチルメラミン、ミトタン、血管新生阻害剤（例えば、サリドマイド及びレナリドミド）、ステロイド（例えば、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びプレドニゾロン）、ホルモン剤（例、タモキシフェン、ラロキシフェン、ロイプロリド、ビカルアトミド（bicalutamide）、グラニセトロン、及びフルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、レトロゾール及びアナストロゾール）、三酸化ヒ素、トレチノイン、非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、非ステロイド性抗炎症剤、サリチル酸塩、アスピリン、ピロキシカム、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロシン、ジクロフェナク、トルメチン、ケトプロフェン、ナブメトン、及びオキサプロジン）、選択的シクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤、又はこれらの任意の組合せが挙げられる。

【0298】

本明細書に記載する組成物及び方法に使用することができる生物学的製剤の例として、モノクローナル抗体（例えば、リツキシマブ、セツキシマブ、パネツムマブ（panetumumab）、トシツモマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ベバシズマブ、カツマキソマブ、デノスマブ、オビヌツズマブ、オファツムマブ、ラムシルマブ、ベルツズマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ニモツズマブ、ランプロリズマブ、ピディリズマブ、シルツキシマブ、BMS-936559、RG7446/MPDL3280A、MED14736、トレメリムマブ、又は当該技術分野において知られている他のもの）、酵素（例えば、L-アスパラギナーゼ）、サイトカイン（例えば、インターフェロン及びインターロイキン）、増殖因子（例えば、コロニー刺激因子及びエリスロポエチン）、癌ワクチン、遺伝子治療ベクター、又はこれらの任意の組合せが挙げられる。

【0299】

幾つかの実施形態において、式 I、I'、又は I'' で表される化合物は、それを必要と

10

20

30

40

50

する対象に、同一又は異なる医薬組成物中で、癌を治療するための他の剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、追加の剤は抗癌剤である。幾つかの実施形態において、追加の剤はヒストンアセチル化又はヒストンメチル化等のヒストン修飾に影響を及ぼす（例えば、阻害する）。特定の実施形態において、追加の抗癌剤は、化学療法剤（例えば、2CdA、5-FU、6-メルカプトプリン、6-TG、Abraxane（商標）、Accutane（登録商標）、アクチノマイシン-D、Adriamycin（登録商標）、Alimta（登録商標）、全トランス型レチノイン酸、アメトプテリン、Ara-C、アザシタジン（Azacitadine）、BCNU、Blenoxane（登録商標）、Camptosar（登録商標）、CeeNU（登録商標）、クロファラビン、Clolar（商標）、Cytosan（登録商標）、ダウノルビシン塩酸塩、DaunoXome（登録商標）、Dacogen（登録商標）、DIC、Doxil（登録商標）、Ellence（登録商標）、Eloxatin（登録商標）、Emcyt（登録商標）、リン酸エトポシド、Fludara（登録商標）、FUDR（登録商標）、Gemzar（登録商標）、Gleevec（登録商標）、ヘキサメチルメラミン、Hyamtin（登録商標）、Hydrea（登録商標）、Idamycin（登録商標）、Ifex（登録商標）、イクサベピロン、Ixempra（登録商標）、L-アスパラギナーゼ、Leukeran（登録商標）、リボソーム化Ara-C、L-PAM、Lysodren、Matulane（登録商標）、ミトラシン、マイトマイシン-C、Myleran（登録商標）、Navelbine（登録商標）、Neutrexin（登録商標）、ニロチニブ、Nipent（登録商標）、ナイトロジェンマスタード、Novantrone（登録商標）、Oncaspar（登録商標）、Panretin（登録商標）、Paraplatin（登録商標）、Platinol（登録商標）、カルムスチンインプラント含有プロリフェプロスパン（prolifeprospan）20、Sandostatatin（登録商標）、Targretin（登録商標）、Tasigna（登録商標）、Taxotere（登録商標）、Temodar（登録商標）、TESPA、Trisenox（登録商標）、Valstar（登録商標）、Velban（登録商標）、Vidaza（商標）、ピンクリスチン硫酸塩、VM26、Xeloda（登録商標）及びZanosar（登録商標）；生物製剤（インターフェロン α 、カルメット・ゲラン桿菌（Bacillus Calmette-Guerin）、Bexxar（登録商標）、Campath（登録商標）、Ergamisol（登録商標）、エルロチニブ、Herceptin（登録商標）、インターロイキン-2、Iressa（登録商標）、レナリドミド、Mylotarg（登録商標）、Ontak（登録商標）、Pegasy（登録商標）、Revlimid（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Tarceva（商標）、Thalomid（登録商標）、Velcade（登録商標）及びZevalin（商標）；小分子（例えば、Tykerb（登録商標））；副腎皮質ステロイド（例えば、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、DeltaSone（登録商標）、及びDelta-Cortef（登録商標））；ホルモン療法（例えば、Arimidex（登録商標）、Aromasin（登録商標）、Casodex（登録商標）、Cytadren（登録商標）、Eligard（登録商標）、Eulexin（登録商標）、Evista（登録商標）、Faslodex（登録商標）、Femara（登録商標）、Halotestin（登録商標）、Megace（登録商標）、Nilandron（登録商標）、Nolvadex（登録商標）、Plenaxis（商標）、及びZoladex（登録商標））；並びに放射性医薬品（例えば、Iodotope（登録商標）、Metastron（登録商標）、Phosphocol（登録商標）及びSamarium SM-153）からなる群から選択される。

【0300】

上に説明した式I、I'、又はI"で表される化合物と組み合わせて使用することができる追加の剤は、例示を目的とするものであり、これらに限定することを意図するものではない。本開示に包含される組合せには、これらに限定されるものではないが、本明細書において提供する式I、I'、又はI"で表される化合物の1種又は複数種と、上に示し

10

20

30

40

50

た一覧又はそれ以外の本明細書において提供する一覧から選択される少なくとも1種の追加の剤とを含む。式I、I'、又はI"で表される化合物はまた、1種を超える追加の剤、例えば、2、3、4、5、6又はそれを超える種類の追加の剤と組み合わせて使用することもできる。

【0301】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載する治療方法は、その医学的状态に対する他の治療に失敗したか又は他の手段による治療がさほど成功しなかった対象、例えば、標準治療に抵抗性を示す癌を有する対象に施される。加えて、本明細書に記載する治療方法は、その医学的状态に対する1種又は複数種の追加の治療と一緒に、例えば、標準治療に加えて、又は標的治療と組み合わせて実施することができる。例えば、この方法は、本明細書に記載する式I、I'、又はI"で表される化合物又はその組成物を投与する前、実質的に同時に、又は後に、癌治療計画、例えば、骨髄非破壊的化学療法、外科手術、ホルモン療法、及び／又は放射線を施すことを含むことができる。特定の実施形態において、本明細書に記載する式I、I'、又はI"で表される化合物を投与する対象は、抗生物質及び／又は1種若しくは複数種の追加の医薬品で治療することもできる。

【実施例】

【0302】

合成実験

材料及び方法

装置：¹H NMRスペクトルはBruker AVANCE 400 MHz分光計を用いて400MHzで記録した。LC-MS装置及び条件を次に示す：LC-MS (Agilent)：LC：Agilent Technologies 1290シリーズ、バイナリポンプ、ダイオードアレイ検出器、カラム：Agilent Poroshell 120 EC-C18、2.7 µm、4.6×50mm。移動相：A：0.05%ギ酸水溶液 (v/v)、B：0.05%ギ酸ACN溶液 (v/v)。流速：1mL/min (25℃)。検出波長：214nm、254nm。グラジエント停止時間 (Gradient stop time) 5分。プログラム：

【0303】

【表1】

T(分)	A(%)	B(%)
0.0	90	10
0.5	90	10
4.5	0	100
4.51	90	10
5.0	90	10

【0304】

MS：G6120A、四重極型LC/MS、イオン源：ESI-APCI、TIC：70～1000m/z、フラグメンター：60、乾燥ガス流速：10L/min、ネブライザー圧力：35psi、乾燥ガス温度：350℃、Vcap：3000V。

【0305】

試料調製：試料をACN又はメタノールに約100 µg/mLで溶解した後、0.22 µmの濾過膜で濾過した。注入量：1～10 µL。

【0306】

定義：Boc (tert-ブトキシカルボニル)；CDCl₃ (重水素化クロロホルム)；DMF (N,N-ジメチルホルムアミド)；DMSO (ジメチルスルホキシド)；D

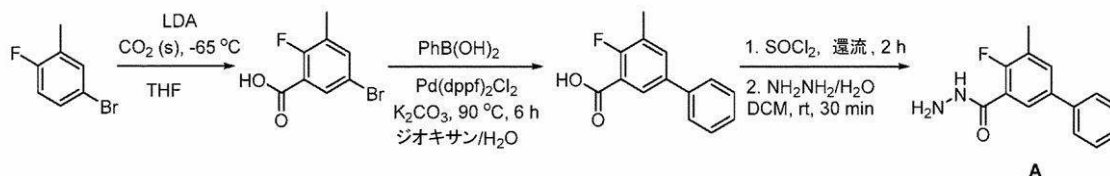
MSO-d₆ (重水素化ジメチルスルホキシド); EDCI (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド); eq (当量); ES-API (大気圧下でのエレクトロスプレーイオン化); Et₃N (トリエチルアミン); Et₂O (ジエチルエーテル); EtOAc (酢酸エチル); g (グラム); h (時間); HATU (2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート); ¹H NMR (プロトン核磁気共鳴); HOBT (ヒドロキシベンゾトリアゾール); Hz (ヘルツ); L (リットル); LC-MS (液体クロマトグラフィー質量スペクトル測定); M (モル濃度); MeOH (メタノール); mg (ミリグラム); MHz (メガヘルツ); min (分); mL (ミリリットル); mmol (ミリモル); Pet. ether 又は PE (石油エーテル); ppm (百万分率); psi (ポンド毎平方インチ); Rt (保持時間); RT (室温); THF (テトラヒドロフラン); TLC (薄層クロマトグラフィー); v/v (体積/体積)。

10

【0307】

中間体 A (4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボヒドライド) の合成

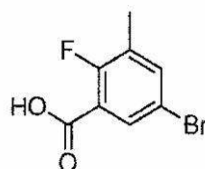
【化107】



20

ステップ1: 5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチル安息香酸

【化108】



30

N₂ 雰囲気中、4-ブロモ-1-フルオロ-2-メチルベンゼン (5.0 g、26.4 mmol) の THF 溶液に、LDA (THF 中、2 M、29.0 mmol) を -65 °C で滴下した。得られた混合物を -65 °C で 2 時間攪拌した後、過剰の固体二酸化炭素を加えた。混合物を 30 分間攪拌し、室温に加温した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。水層を 2 M の HCl で pH 3 に酸性化し、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。有機層を合一して飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮することにより、5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチル安息香酸 (3.4 g、52%) を得た。これを精製することなく次のステップに使用した。

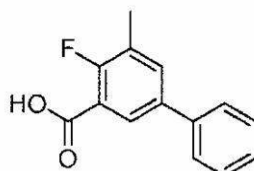
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.47 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 1.6 Hz, 3H)

40

【0308】

ステップ2: 4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸

【化109】



50

N₂ 雰囲気中、5-ブロモ-2-フルオロ-3-メチル安息香酸 (3.5 g、15.0 mmol) 及びフェニル硼酸 (2.19 g、18.0 mmol) をジオキサン/水 (60 mL、5:1) 中で混合した混合物に、室温で PdCl₂(dppf)₂ (1.09 g、1.50 mmol) 及び炭酸カリウム (8.29 g、60.0 mmol) を加えた。90 °C で6時間加熱した後、反応混合物を1 MのHCl溶液に注ぎ、EA (150 mL×2) で抽出した。有機層を合一し、1 MのHCl (100 mL×2)、水 (100 mL)、及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶させることにより、4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (3 g、82%) を黄色固体として得た。

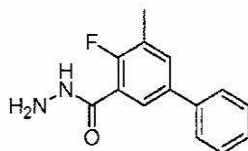
LC-MS (Agilent): R_t 3.51 min; C₁₄H₁₁FO₂ [M-H]⁻ の理論値 (m/z) 229.1、実測値 (m/z) 229.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)

【0309】

ステップ3: 4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボヒドライド

【化110】



4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (3 g、13.0 mmol) の塩化チオニル (15.4 g、130 mmol) 溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を真空下に濃縮した。残渣をDCM (50 mL) に溶解し、ヒドラジン水和物 (26.0 g、650 mmol) を滴下した。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (150 mL×2) で抽出した。有機層を合一し、水 (200 mL) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂/MeOH = 50:1 から 20:1、v/v) で精製することにより、4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボヒドライド (1.7 g、50%) を黄色固体として得た。

LC-MS (Agilent): R_t 2.87 min; C₁₄H₁₃FN₂O [M+H]⁺ の理論値 (m/z) 245.1、実測値 (m/z) 245.1

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)

【0310】

一般手順1

N₂ 雰囲気中、4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボヒドライド (1.0 eq) 及び炭酸ナトリウム (2.0 eq) をDCM中で混合した混合物に0 °Cで塩化スルホニル (1.2当量) を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を合一し、水及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLCで精製することにより所望の生成物を得た。

【0311】

一般手順2

10

20

30

40

50

N₂ 雰囲気中、4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボヒドラジド (1.0 eq) 及びトリエチルアミン (2.0 eq) のDCM溶液に、0℃で塩化スルホニル (1.0~1.2 eq) を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を合一し、水及び飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取TLCで精製することにより所望の生成物を得た。

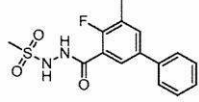
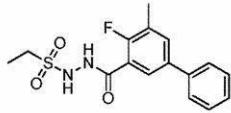
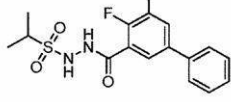
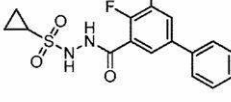
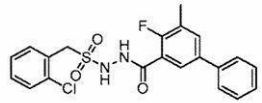
【0312】

一般手順により以下に示す化合物を合成した。

【0313】

【表2】

10

化合物	手順	LCMS	¹ H NMR
 I-1	1	[M-1]=321.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.67 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).
 I-2	2	[M-1]=335.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.60 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.28 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
 I-3	2	[M-1]=349.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).
 I-4	2	[M-1]=347.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.63 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.00-0.98 (m, 4H).
 I-8	2	[M-1]=431.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.77 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 4H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.39-7.41 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).

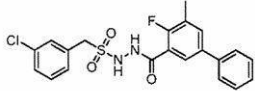
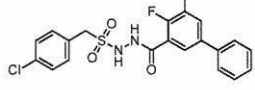
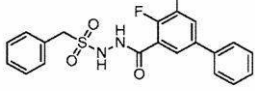
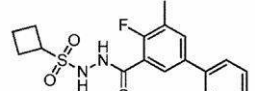
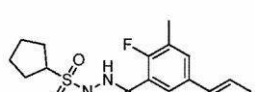
20

30

40

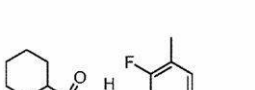
【0314】

【表 3】

 I-5	2	[M-1]=431.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.68 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.78-7.79 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 2.36 (s, 3H).
 I-6	2	[M-1]=431.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.64 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.55-7.34 (m, 7H), 4.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).
 I-9	2	[M-1]=397.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.67 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.37-7.39 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)
 I-7	2	[M-1]=361.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.56 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 7H), 1.97-1.87 (m, 2H).
 I-19	2	[M-1]=375.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.55 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 2H).

【 0 3 1 5 】

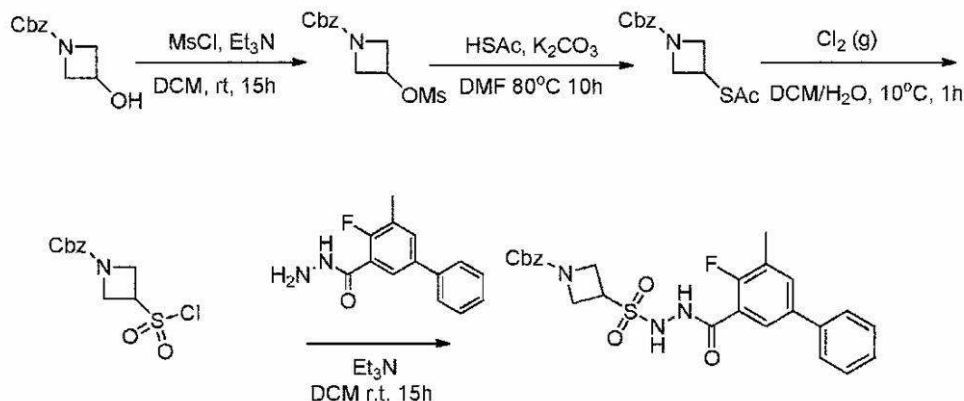
【表 4】

 I-18	2	[M-1]=389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 10.50 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.65-1.40 (m, 6H).
--	---	-------------	--

【 0 3 1 6 】

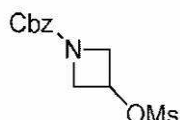
3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (I-121) の合成

【化111】



10

ステップ1: 3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル
【化112】



20

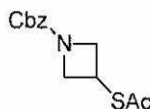
3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (20.7 g、99.8 mmol) 及びトリエチルアミン (15.0 g、149 mmol) のDCM (200 mL) 溶液に塩化メタンスルホニル (13.6 g、119 mmol) を0℃で添加した。室温で15時間攪拌した後、反応混合物を1MのHCl (50 mL) で洗浄し、水層をDCM (100 mL × 2) で抽出した。有機層を合一してNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮することにより、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (28 g、98%) を無色油状物として得、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

30

LC-MS (Agilent): R_t 3.02 min; C₁₂H₁₅NO₅S [M+1]⁺ の理論値 (m/z) 286.1、実測値 (m/z) 286.1
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38–7.31 (m, 5H), 5.25–5.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.38–4.34 (m, 2H), 4.19–4.16 (m, 2H), 3.06 (s, 3H)

【0317】

ステップ2: 3-((アセチルチオ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル
【化113】



40

炭酸カリウム (10.8 g、78.7 mmol) 及び3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (15 g、52.5 mmol) をDMF (100 mL) 中で混合した混合物にチオ酢酸 (5.99 g、78.7 mmol) を10℃で滴下した。80℃で10時間加熱した後、反応混合物をH₂O (300 mL) で希釈し、EA (150 mL × 3) で抽出した。有機層を合一し、飽和食塩水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5:1、v/v) で精製することにより、3-((アセチルチオ)アゼチジン-1-カルボ

50

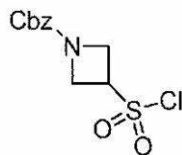
ン酸ベンジル（9.5 g、68%）をオフホワイト色の固体として得た。

LC-MS (Agilent): R_t 3.45 min; $C_{13}H_{15}NO_3S$ $[M+1]^+$ の理論値 (m/z) 266.1、実測値 (m/z) 266.1

【0318】

ステップ3: 3-(クロロスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル

【化114】



10

3-(アセチルチオ)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (300 mg、1.13 mmol) の DCM (8 mL) 溶液に H_2O (4 mL) を加え、この混合物を 0~10℃で攪拌しながら塩素を1時間バブリングした。有機相を分離し、 H_2O (8 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (10 mL)、及び飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することにより、3-(クロロスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (250 mg、76%) を無色油状物として得、これをそのまま次のステップに使用した。

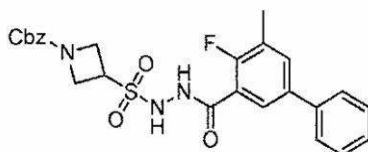
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.39–7.34 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.56–4.50 (m, 1 H), 4.49–4.39 (m, 4 H)

20

【0319】

ステップ4: 3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (I-121)

【化115】



30

N_2 雰囲気中、4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボヒドラジド (1.05 g、4.30 mmol) 及びトリエチルアミン (871 mg、8.61 mmol) の DCM (70 mL) 溶液に、3-(クロロスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (1.5 g、5.17 mmol) の DCM (80 mL) 溶液を 0℃で加えた。室温に加温し、一晚攪拌した後、混合物を水 (150 mL) で希釈し、DCM (150 mL × 2) で抽出した。有機層を合一し、 H_2O (150 mL) 及び飽和食塩水 (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 3:1、v/v) で精製することにより、3-((2-(4-フルオロ-5-メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸ベンジル (500 mg、21%) を白色固体として得た。

40

LC-MS (Agilent): R_t 3.84 min; $C_{25}H_{24}FN_3O_5S$ $[M-1]^-$ の理論値 (m/z) 496.2、実測値 (m/z) 496.2

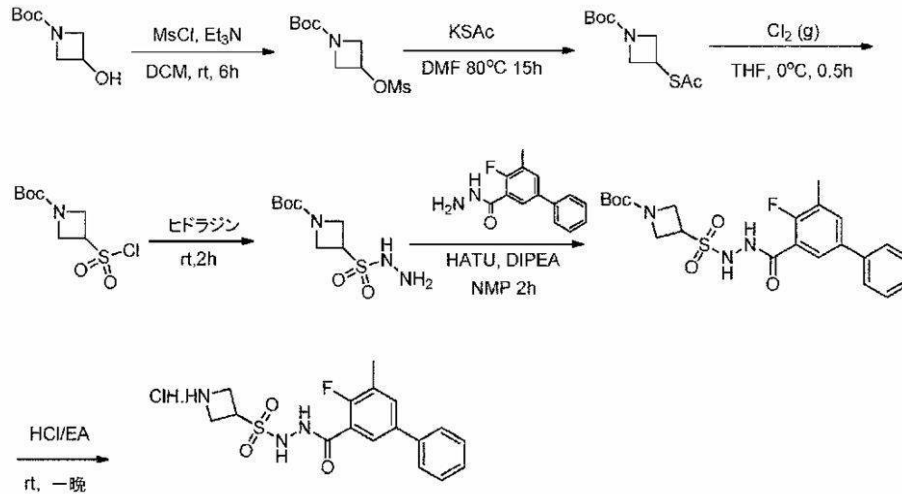
^1H NMR: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.77 (s, 1 H), 10.11 (s, 1 H), 7.82–7.74 (m, 1 H), 7.72–7.64 (m, 2 H), 7.63–7.57 (m, 1 H), 7.54–7.27 (m, 8 H), 5.07 (s, 2 H), 4.37–4.06 (m, 5 H), 2.34 (s, 3 H)

50

【0320】

3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(I-119)及びN'-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)アゼチジン-3-スルホヒドラジド塩酸塩(I-120)の合成

【化116】

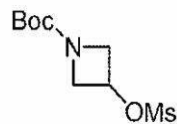


10

20

ステップ1：3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化117】



30

3-ヒドロシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(25g、144mmol)及びトリエチルアミン(21.8g、216mmol)のDCM(500mL)溶液に塩化メタンスルホニル(21.4g、187mmol)を0℃で加えた。室温で6時間攪拌した後、反応混合物を1MのHCl(50mL)で洗浄し、水層をDCM(100mL×2)で抽出した。有機層を合一し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することにより、3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(36g、99%)を無色油状物として得た。

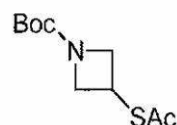
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.21-5.16(m, 1H), 4.28-4.24(m, 2H), 4.10-4.07(m, 2H), 3.05(s, 3H), 1.43(s, 9H)

【0321】

40

ステップ2：3-(アセチルチオ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化118】



3-((メチルスルホニル)オキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(36g、143mmol)のDMF(500mL)溶液にチオ酢酸カリウム(19.5g、171mmol)を加えた。80℃で15時間加熱した後、反応混合物をH₂O(1L

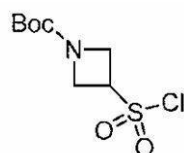
50

）で希釈し、EA（250 mL×3）で抽出した。有機層を合一し、飽和食塩水（300 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE/EA=10：1、v/v）で精製することにより、3-（アセチルチオ）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（9.5 g、28%）を褐色油状物として得た。

LC-MS（Agilent）：R_t 3.42 min；C₁₀H₁₇NO₃S [M+1]⁺の理論値（m/z）232.1、実測値（m/z）[M+1-56]⁺176.1
¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）：4.36（t, J=8.8 Hz, 2H）, 4.18-4.13（m, 1H）, 3.83-3.79（m, 2H）, 2.22（s, 3H）, 1.43（s, 9H）

【0322】

ステップ3：3-（クロロスルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル
 【化119】



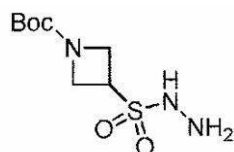
3-（アセチルチオ）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.6 g、15.5 mmol）のDCM（30 mL）溶液にH₂O（5 mL）を加え、この混合物を0℃で0.5時間攪拌しながら塩素をバブリングした。有機相を分離し、飽和NaHCO₃（20 mL）及び飽和食塩水（15 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することにより、3-（クロロスルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.7 g、93%）を無色油状物として得た。これをそのまま次のステップに使用した。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）：4.52-4.48（m, 1H）, 4.40-4.33（m, 4H）, 1.45（s, 9H）

【0323】

ステップ4：3-（ヒドラジニルスルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化120】



3-（クロロスルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3.7 g、14.4 mmol）のTHF（40 mL）溶液に80%ヒドラジン水和物（1.65 g、33.1 mmol）を0℃で添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20：1、v/v）で精製することにより、3-（ヒドラジニルスルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（3 g、83%）を黄色油状物として得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）：4.28-4.17（m, 5H）, 1.43（s, 9H）

【0324】

ステップ5：3-（（2-（4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル）ヒドラジニル）スルホニル）アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル（I-119）

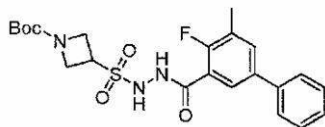
10

20

30

40

【化 1 2 1】



4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (695 mg、3.02 mmol) の NMP (30 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (780 mg、6.04 mmol) 及び HATU (1.72 g、4.53 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、3-(ヒドラジニルスルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (760 mg、3.02 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、EA (40 mL×3) で抽出した。有機層を合一し、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EA=3:1、v/v) で精製することにより、3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.4 g、90%) を黄色固体として得た。

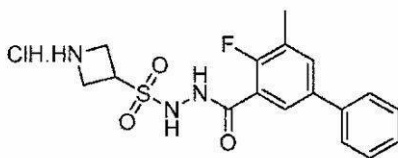
LC-MS (Agilent): R_t 3.83 min; $C_{22}H_{26}FN_3O_5S$ [$M+1$]⁺ 464.1 の理論値 (m/z)、実測値 (m/z) [$M+1-56$]⁺ 408.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.77 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 1H), 4.25-3.99 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)

【0325】

ステップ 6: N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド塩酸塩 (I-120)

【化 1 2 2】



3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (800 mg、1.72 mmol) の EA (20 mL) 溶液に、HCl (g) の EA 溶液 (10 mL) を加えた。室温で一晩攪拌した後、得られた固体を濾過し、EA (5 mL) で洗浄することにより、N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド塩酸塩 (660 mg、91%) を白色固体として得た。

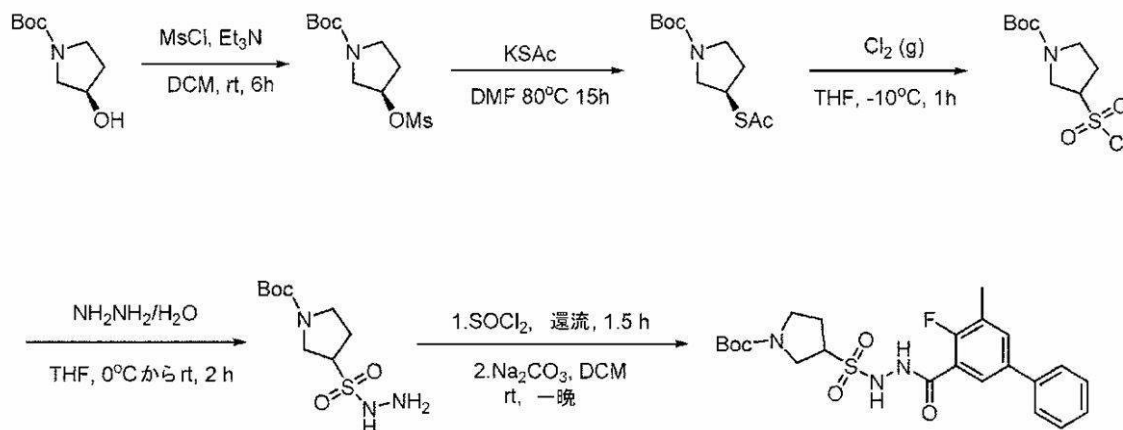
LC-MS (Agilent): R_t 2.31 min; $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3S$ [$M+1-36.5$]⁺ の理論値 (m/z) 364.1、実測値 (m/z) 364.1

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.90 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.62 (brs, 1H), 9.39 (brs, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)

【0326】

3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(I-118)の合成

【化123】

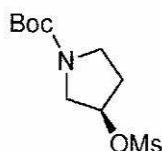


10

ステップ1: (R)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【化124】



(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(25g、133mmol)及びトリエチルアミン(20.1g、199mmol)のDCM(500mL)溶液に、0°Cで塩化メタンスルホニル(19.7g、172mmol)を加えた。室温で6時間攪拌した後、反応混合物を1MのHCl(50mL)で洗浄し、水層をDCM(100mL×2)で抽出した。有機層を合一し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することにより、(R)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(35g、99%)を黄色油状物として得た。

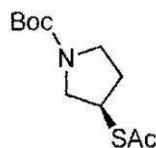
30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm): 5.28-5.23(m, 1H), 3.70-3.40(m, 4H), 3.04(s, 3H), 2.34-2.07(m, 2H), 1.46(s, 9H)

【0327】

ステップ2: (R)-3-アセチルチオ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化125】

40



(R)-3-((メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(35g、131mmol)のDMF(500mL)溶液にチオ酢酸カリウム(17.9g、157mmol)を加えた。80°Cで16時間加熱した後、反応混合物をH₂O(1L)で希釈し、EA(250mL×3)で抽出した。有機層を合一し、飽和食塩水

50

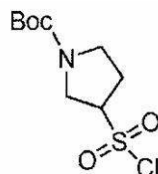
(300 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE/EA=10:1、v/v) で精製することにより、(R)-3-アセチルチオ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (純度100% (pure) 4.1 g 及び純度90% 9.5 g) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.00–3.93 (m, 1 H), 3.78–3.73 (m, 1 H), 3.42–3.21 (m, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.28–2.21 (m, 1 H), 1.92–1.82 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H)

【0328】

ステップ3: 3-(クロロスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
【化126】

10



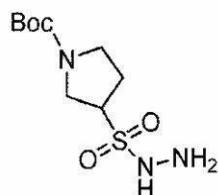
予め冷却しておいた (S)-3-(アセチルチオ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.1 g、16.7 mmol) の THF (150 mL) 溶液を攪拌しながら -10℃ で塩素 (g) を1時間バブリングした。反応混合物を濃縮することにより、3-(クロロスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.4 g、97%) を黄色油状物として得た。これを次のステップにそのまま使用した。

20

【0329】

ステップ4: 3-(ヒドラジニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【化127】



30

3-(クロロスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (4.4 g、16.3 mmol) の THF (50 mL) 溶液に80%ヒドラジン水和物 (2.33 g、37.4 mmol) を0℃で添加した。室温で30分間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残渣をDCM (60 mL) で希釈し、水 (20 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EA=2:1 から DCM:MeOH=10:1) で精製することにより、3-(ヒドラジニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.80 g、41%) を白色固体として得た。

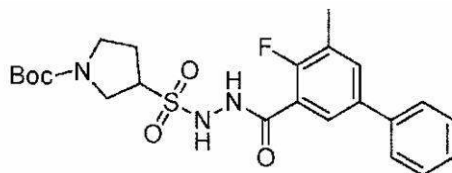
40

LC-MS (Agilent): R_t 2.20 min; $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の理論値 (m/z) 265.1、実測値 (m/z) $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 210.1

【0330】

ステップ5: 3-((2-(4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (I-118)

【化 1 2 8】



4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (1.37 g、5.99 mmol) を塩化チオニル (14.1 g、119 mmol) に溶解した。1 時間加熱還流した後、減圧下に SOCl_2 を除去した。残渣を DCM (20 mL) に溶解し、3-(ヒドラジニルスルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.59 g、5.99 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1.26 g、11.9 mmol) の DCM (10 mL) 中懸濁液に滴下した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EA (80 mL × 2) で抽出した。有機層を合一し、水 (60 mL) 及び飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物を (PE:EA = 2:1、v/v) で洗浄することにより、3-((2-((4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3)カルボニル)ヒドラジニル)スルホニル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.67 g、58%) を白色固体として得た。

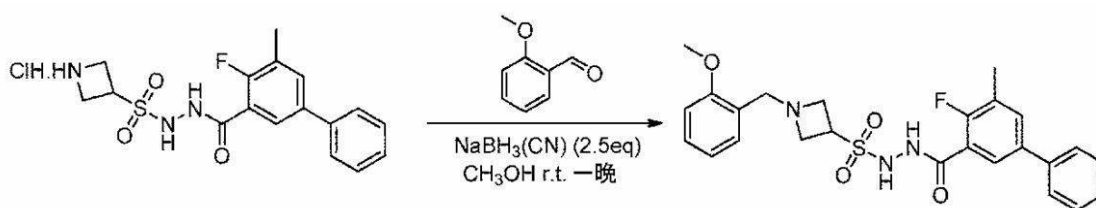
LC-MS (Agilent): R_t 3.86 min; $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ [M+H]⁺ の理論値 (m/z) 478.1、実測値 (m/z) [M+1-100]⁺ 378.1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.71 (dd, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 8.08–8.09 (m, 1H), 7.37–7.64 (m, 7H), 3.43–3.88 (m, 5H), 2.59–2.33 (m, 5H), 1.44 (s, 9H)

【0331】

N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-1-(2-メトキシベンジル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド (I-22) の合成

【化 1 2 9】



ステップ 1: N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-1-(2-メトキシベンジル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド

N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド塩酸塩 (55 mg、0.137 mmol) の MeOH (5 mL) 溶液に、2-メトキシベンズアルデヒド (30 mg、0.2203 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (21.6 mg、0.344 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 で反応停止し、 NaHCO_3 溶液 (10 mL) を添加し、EA (30 mL × 2) で抽出した。有機層を合一し、 H_2O (20 mL) 及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (PE:EA = 4:1) で精製することにより、N'-((4-フルオロ-5-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-1-(2-メトキシベンジル)アゼチジン-3-スルホノヒドラジド (20 mg、29%) を白色固体として得た。

LC-MS (Agilent): R_t 2.80 min; $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ [M+H]⁺ の理論値 (m/z) 478.1、実測値 (m/z) [M+1-100]⁺ 378.1

10

20

30

40

50

$M+1]^+$ の理論値 (m/z) 484.2、実測値 (m/z) 484.2

^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.48 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.97–6.92 (m, 1H), 6.89 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.17–4.12 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62–3.54 (m, 4H), 3.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

【0332】

以下に示す化合物を上述の手順に従い調製した。

10

【0333】

【表5】

化合物	MS(理論値)	MS 実測値 (ESI)	検出方法	質量イオンの イオン種
I-122	370.11	370.43	ESI	M-1
I-117	390.1413	390.47	ESI	M+1
I-123	384.0944	384.43	ES-API	M-1
I-124	356.0943	356.4	ESI	M-1
I-125	384.0944	384.43		+H
I-126	384.0944	384.43	ES-API	M-1
I-127	328.0085	328.74	ESI	M+1
I-98	405.1522	405.49	ES-API	M+1
I-128	418.0554	418.87	ESI	M-1
I-129	400.0893	400.42	ES-API	M+1
I-130	328.0085	328.74	ESI	M+1
I-131	384.0944	384.43		+H
I-97	391.1366	391.46	ES-API	M+1
I-132	389.0646	389.38	ES-API	M+1
I-133	278.0525	278.3	ESI	M+23

20

30

【0334】

【表 6】

I-134	312.0886	312.27	ESI	M+1
I-61	453.1522	453.53	ES-API	M+1
I-135	308.0631	308.33	ESI	M+1
I-23	377.1209	377.43	ES-API	M+1
I-81	428.1206	428.48	ES-API	M+1-100
I-136	422.0303	422.83	ES-API	M-1
I-116	300.0944	300.35	ESI	M+1
I-137	517.2047	517.62	ES-API	M+1-100
I-138	258.0805	258.25	ESI	M+1
I-105	447.1628	447.53	ES-API	M+1
I-139	384.0944	384.43	ESI	M+1
I-27	497.1785	497.59	ES-API	M+1
I-140	455.1315	455.5	ES-API	M-1
I-92	433.1835	433.54	ES-API	M+1
I-141	405.1522	405.49	ES-API	M+1
I-53	392.0943	392.43	ES-API	M+1
I-14	391.0991	391.45	ES-API	M+1
I-109	477.1734	477.55	ES-API	M+1
I-142	384.0944	384.43		+H
I-143	328.0085	328.74	ESI	M+1
I-144	352.0882	352.41	ESI	M+1
I-16	391.0991	391.45	ES-API	M-1
I-20	406.11	406.46	ES-API	M+1
I-145	306.0674	306.34	ESI	M+1
I-146	326.0725	326.37	ESI	M+1
I-147	414.105	414.45	ES-API	M-1
I-148	290.0725	290.34	ESI	M+1
I-15	311.1304	311.4	ES-API	M+1
I-149	310.0179	310.75	ESI	M+1
I-17	405.1147	405.47	ES-API	M-1
I-150	350.1543	350.4	ES-API	M+1
I-101	449.1785	449.54	ES-API	M+1

【表 7】

I-151	362.11	362.42	ES-API	M+1
I-152	404.0398	404.84	ES-API	M-1
I-153	328.0085	328.74	ES-API	M-1
I-154	388.0693	388.39	ES-API	M-1
I-155	402.085	402.42	ES-API	M-1
I-156	422.0303	422.83	ES-API	M-1
I-157	384.0944	384.43		+H
I-158	315.0678	315.35	ESI	M-1
I-159	276.0569	276.31	ESI	M+1
I-160	328.0085	328.74	ES-API	M-1
I-161	422.0303	422.83	ES-API	M-1
I-162	401.0846	401.41	ES-API	M+1
I-42	407.1315	407.46	ES-API	M+1
I-12	288.0681	288.33	ES-API	M+1
I-163	294.0474	294.3	ESI	M+1
I-164	438.085	438.45	ES-API	M-1
I-13	302.0837	302.35	ES-API	M+1
I-165	294.0474	294.3	ESI	M+1
I-166	312.038	312.29	ES-API	M-1
I-167	378.0598	378.35	ES-API	M+1
I-80	428.1206	428.48	ES-API	M+1
I-102	433.1472	433.5	ES-API	M+1
I-37	487.1133	487.97	ES-API	M+1
I-168	369.0835	369.41	ES-API	M+1
I-38	483.1628	483.56	ES-API	M+1
I-169	244.1012	244.27	ESI	M+1
I-91	419.1679	419.52	ES-API	M+1
I-170	412.0208	412.8	ES-API	M+1
I-94	433.1472	433.5	ES-API	M+1
I-171	348.1274	348.38	ESI	M+1
I-172	392.0755	392.38	ES-API	M+1
I-173	309.1277	309.34	ES-API	M+1

10

20

30

40

【表 8】

I-174	324.058	324.33	ESI	M+1
I-175	385.0896	385.41	ES-API	M-1
I-176	414.105	414.45	ES-API	M+1
I-177	324.058	324.33	ESI	M+1
I-178	349.1478	349.4	ES-API	M+1
I-10	387.0741	387.4	ES-API	M+1
I-179	324.058	324.33	ESI	M+1
I-180	326.0725	326.37	ES-API	M+1
I-181	310.0179	310.75	ESI	M+1
I-36	481.1835	481.59	ES-API	M+1
I-39	322.0787	322.35	ES-API	M+1
I-55	364.0893	364.39	ES-API	M+1
I-182	306.0674	306.34	ESI	M+1
I-183	308.0631	308.33	ES-API	M+1
I-184	417.1522	417.5	ES-API	M+1
I-185	300.0569	300.33	ESI	M-1
I-186	414.105	414.45	ESI	M+1
I-187	418.0554	418.87	ES-API	M-1
I-188	398.11	398.45	ES-API	M-1
I-189	278.0474	278.29	ESI	M+1
I-190	310.0179	310.75	ESI	M-1
I-191	294.0474	294.3	ESI	M-1
I-192	306.0674	306.34	ESI	M-1
I-193	294.0474	294.3	ESI	M+1
I-194	277.0521	277.3	ESI	M+1
I-195	385.0896	385.41	ES-API	M+1
I-196	316.063	316.34	ESI	M+1
I-197	342.0787	342.37	ESI	M+1
I-110	447.1628	447.53	ES-API	M-1
I-114	433.1472	433.5	ES-API	M+1
I-113	419.1315	419.47	ES-API	M+1
I-62	467.1679	467.56	ES-API	M+1

【 0 3 3 7 】

【表 9】

I-198	379.9601	381.17	ES-API	M-1
I-199	409.1148	409.48	ES-API	M+1
I-200	380.1195	380.46	ES-API	M-1
I-40	405.1159	405.44	ES-API	M+1
I-65	317.0634	317.34	ES-API	M+1
I-99	419.1679	419.52	ES-API	M+1
I-201	424.1257	424.49	ES-API	M+1
I-100	433.1835	433.54	ES-API	M+1
I-106	463.1577	463.52	ES-API	M+1
I-202	385.0896	385.41	ES-API	M+1
I-203	323.0507	323.77	ES-API	M+1
I-204	385.0896	385.41	ES-API	M+1
I-90	405.1522	405.49	ES-API	M+1
I-205	384.0944	384.43	ES-API	M-1
I-107	447.1628	447.53	ES-API	M+1
I-104	433.1472	433.5	ES-API	M-1
I-206	491.189	491.58	ES-API	M+1-100
I-207	477.1734	477.55	ES-API	M+1-100
I-208	435.1628	435.51	ES-API	M+1
I-103	345.1159	345.39	ES-API	M+1
I-47	378.115	378.45	ES-API	M+1
I-67	393.0947	393.44	ES-API	M+1
I-21	364.1257	364.44	ES-API	M+1
I-209	385.0896	385.41	ES-API	M+1
I-108	461.1785	461.55	ES-API	M+1
I-210	490.1363	490.55	ES-API	M-1
I-211	400.0893	400.42	ES-API	M-1
I-88	491.189	491.58	ES-API	M+1-100
I-212	388.0693	388.39	ES-API	M+1
I-89	391.1366	391.46	ES-API	M+1
I-119	463.1577	463.52	ES-API	M+1-100
I-111	461.1785	461.55	ES-API	M+1

【 0 3 3 8 】

【表 1 0】

I-63	487.1133	487.97	ES-API	M+1
I-213	295.1121	295.32	ES-API	M+1
I-115	449.1421	449.5	ES-API	M+1
I-214	402.085	402.42	ES-API	M-1
I-82	416.1006	416.44	ES-API	M-1
I-215	398.11	398.45	ES-API	M+1
I-216	398.11	398.45	ES-API	M+1
I-217	418.0554	418.87	ES-API	M+1
I-31	391.1366	391.46	ES-API	M+1
I-32	481.1472	481.54	ES-API	M-1
I-218	426.1413	426.51	ES-API	M+1
I-30	501.1289	502	ES-API	M+1
I-219	441.1159	441.48	ES-API	M-1
I-29	501.1289	502	ES-API	M+1
I-43	421.1472	421.49	ES-API	M+1
I-220	404.0398	404.84	ES-API	M-1
I-221	412.1257	412.48	ES-API	M-1
I-222	498.1173	498.5	ES-API	M+1
I-73	423.1304	423.5	ES-API	M+1
I-223	402.085	402.42	ES-API	M+1
I-224	505.2047	505.61	ES-API	M+1-100
I-83	416.1006	416.44	ES-API	M+1
I-225	418.0554	418.87	ESI	M-1
I-226	384.0944	384.43		+H
I-227	404.157	404.5	ES-API	M-1
I-228	336.0944	336.38	ES-API	M-1
I-84	416.1006	416.44	ES-API	M+1
I-229	384.0944	384.43		+H
I-230	356.0943	356.4	ESI	M+1
I-231	350.11	350.41	ES-API	M-1
I-232	414.105	414.45	ES-API	M+1
I-233	388.0693	388.39	ESI	M-1

【表 1 1】

I-234	370.0787	370.4		+H
I-235	400.0893	400.42	ES-API	M-1
I-236	344.0631	344.36	ES-API	M+1
I-26	497.1785	497.59	ES-API	M+1
I-237	414.105	414.45	ESI	M+1
I-238	344.0631	344.36	ESI	M+1
I-239	427.1002	427.45	ES-API	M-1
I-240	434.11	434.49	ESI	M+1
I-241	418.0554	418.87	ESI	M-1
I-242	398.11	398.45	ES-API	M+1
I-243	362.11	362.42	ES-API	M-1
I-244	441.1159	441.48	ES-API	M-1
I-245	280.0682	280.32	ESI	M+1
I-246	402.1038	402.47	ESI	M-1
I-247	512.1518	512.58	ES-API	M+1
I-248	512.1518	512.58	ES-API	M+1
I-249	376.1257	376.45	ES-API	M-1
I-112	477.1734	477.55	ES-API	M+1
I-28	487.1133	487.97	ES-API	M+1
I-250	388.0693	388.39	ES-API	M-1
I-251	384.0944	384.43	ESI	M+1
I-252	295.0427	295.29	ESI	M+1
I-253	370.0787	370.4	ESI	M+1
I-254	283.0991	283.35	ES-API	M+1
I-255	455.1315	455.5	ES-API	M-1
I-256	428.0842	428.43	ES-API	M-1
I-93	449.1785	449.54	ES-API	M+1
I-257	350.1794	350.44	ES-API	M+1
I-258	404.157	404.5	ES-API	M-1
I-24	501.1289	502	ES-API	M+1
I-25	497.1785	497.59	ES-API	M+1
I-259	392.0755	392.38	ES-API	M+1

【 0 3 4 0 】

10

20

30

40

【表 1 2】

I-33	467.1679	467.56	ES-API	M+1
I-260	346.1351	346.45	ES-API	M+1
I-261	414.105	414.45	ES-API	M-1
I-262	344.0631	344.36	ES-API	M+1
I-263	418.0554	418.87	ES-API	M+1
I-264	378.0598	378.35	ES-API	M+1
I-35	483.1628	483.56	ES-API	M+1

10

【0 3 4 1】

生化学的測定

K A T 5. 酵素アッセイバッファーとして、5 0 m M T r i s (p H 8 . 0)、0 . 0 0 2 % T w e e n 2 0、0 . 0 0 5 % ウシ皮膚ゼラチン、及び 1 m M ジチオトレイトール (D T T) を用いた。I C₅₀ 値を測定するために化合物を D M S O で系列希釈して、最終反応濃度 (f i n a l r e a c t i o n) を 2 % (v / v) とし、各化合物の各希釈液を、K A T 5 酵素 (終濃度 9 n M) を含む 4 0 μ L のアッセイバッファーと一緒にプレインキュベーションを行った。ペプチド基質 1 μ M 及びアセチル C o A 0 . 5 μ M (終濃度) を含むアッセイバッファー 1 0 μ L を加えた。次いで反応 (総量 5 0 μ L) を 2 5 °C で 9 0 分間行った。次いで 0 . 5 % ギ酸 (終濃度) を加えて反応を停止し、各反応試料の分析を、自己組織化単分子膜脱離／イオン化飛行時間型質量分析装置 (S A M D I T e c h, I n c. (C h i c a g o, I L)) を用いて実施した (M r k s i c h, M . (2 0 0 8) M a s s s p e c t r o m e t r y o f s e l f - a s s e m b l e d m o n o l a y e r s : a n e w t o o l f o r m o l e c u l a r s u r f a c e s c i e n c e . A C S N a n o 2, 7 - 1 8)。

20

【0 3 4 2】

K A T 6 A. 酵素アッセイバッファーとして、5 0 m M T r i s (p H 8 . 0)、0 . 0 0 2 % T w e e n 2 0、0 . 0 0 5 % ウシ皮膚ゼラチン、及び 1 m M ジチオトレイトール (D T T) を用いた。I C₅₀ 値を測定するために、化合物を D M S O で系列希釈して、最終反応濃度を 2 % (v / v) とし、各化合物の各希釈液を K A T 6 A 酵素 (終濃度 1 2 . 5 n M) を含む 4 0 μ L のアッセイバッファーと一緒にプレインキュベーションを行った。ペプチド基質 1 μ M 及びアセチル C o A 1 μ M (終濃度) を含むアッセイバッファー 1 0 μ L を加えた。次いで反応 (総量 5 0 μ L) を 2 5 °C で 9 0 分間行った。次いで 0 . 5 % ギ酸 (終濃度) を加えて反応を停止し、各反応試料の分析を、自己組織化単分子膜脱離／イオン化飛行時間型質量分析装置 (S A M D I T e c h, I n c. (C h i c a g o, I L)) を用いて実施した (M r k s i c h, M . (2 0 0 8) M a s s s p e c t r o m e t r y o f s e l f - a s s e m b l e d m o n o l a y e r s : a n e w t o o l f o r m o l e c u l a r s u r f a c e s c i e n c e . A C S N a n o 2, 7 - 1 8)。

30

40

【0 3 4 3】

【表 1 3】

酵素	構築物/ アミノ酸	測定濃度 [酵素] (nM)	ペプチド基質	測定濃度 [ペプチド] (μM)	測定濃度 [アセチル CoA] (μM)	反応時間 (分)
KAT5	完全長	9	H4 1-20 K5R K8R K16R SGRGRGGRGLGKG GARRHRK(ビオチン)- NH ₂	1	0.5	90
KAT6A	501-784	12.5	H4 1-26 K20Me1 SGRGKGGKGLGKG GAKRHRK(Me1)VLR GGK(ビオチン)-NH ₂	1	1	90

【0 3 4 4】

酵素構築物

K A T 5 F L :

アフィニティタグ切断前の元のタンパク質 :

【化 1 3 0】

MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSNAMAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFN
KRLDEWVTHERLDLKKIQFPKKEAKTPTKNGLPGRPGSPEREVPASAQASGKTLPIPVQITLRFNLPKEREAI
GGEPDQPLSSSSCLQPNHRSTKRKVEVVSPTFPVSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGKRKSNCLGTDEDSQD
SSDGIPSAFRMTGSLVSDRSHDDIVTRMKNICIELGRHRLKPWFYFSPYPQELTTLPLVLYLCEFCCLKYGRSLKCL
QRHLTKCDLRHPPGNEIYRKGTFISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHI
VGYSKEKESTEDYNVACILTLPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEIL
MGLKSESGERPQITINEISEITSIKKEDVISTLQYLNILINYYKGQYILTSEDIVDGERAMLRLLRIDSKCLH
FTPKDWSKRKGWDYKDDDDK

アフィニティタグ切断後の最終タンパク質 :

【化 1 3 1】

SNAMAEVGEIIEGCRLPVLRRNQDNEDEWPLAEILSVKDISGRKLFYVHYIDFNKRLDEWVTHERLDLKKIQFPK
KEAKTPTKNGLPGRPGSPEREVPASAQASGKTLPIPVQITLRFNLPKEREAI
GGEPDQPLSSSSCLQPNHRSTKRKVEVVSPTFPVSETAPASVFPQNGAARRAVAAQPGKRKSNCLGTDEDSQDSSDGIPSAFRMTGSLVSDRSH
DDIVTRMKNICIELGRHRLKPWFYFSPYPQELTTLPLVLYLCEFCCLKYGRSLKCLQRHLTKCDLRHPPGNEIYRKG
TFISFFEIDGRKNKSYSQNLCLLAKCFLDHKTLYYDTPFLFYVMTEYDCKGFHIVGYSKEKESTEDYNVACILT
LPYQRRGYGKLLIEFSYELSKVEGKTGTPEKPLSDLGLLSYRSYWSQTILEILMGLKSESGERPQITINEISEI
TSIKKEDVISTLQYLNILINYYKGQYILTSEDIVDGERAMLRLLRIDSKCLHFTPKDWSKRKGWDYKDDDDK

K A T 6 A 5 0 1 - 7 8 4 :

アフィニティタグ切断前の元のタンパク質 :

【化 1 3 2】

MHHHHHHSSGVDLGTENLYFQSNAPDPQVRCPSVIEFGKYEIHTWYSSYPYQEYSRLPKLYLCEFCCLKYMKSR
TILQOHMKKCGWFHPPANEIYRKNNISVFEVDGNVSTIYQNLCLLAKFLDHKTLYYDVEPFLFYVLTQNDVKGC
HLVGYSKEKHCQKYNVSCIMILPQYQKRGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSIVILE
CLYHQNDKQISIKKLSKLTGICPDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIRREKLIQDHMAKLQNLRPVDVDPECLRW
TPVIVSNS

アフィニティタグ切断後の最終タンパク質：

【化 1 3 3】

SNAPPDPQVRCPSVIEFGKYEIHTWYSSYPQEYSRLPKLYLCEFCCLKYMKSRITILQQHMKKCGWFHPPANEIYR
KNNISVFEVDGNVSTIYCQNLCLLAKLFLDHKTLYYDVEPFIFYVLTQNDVKGCHLVGYFSKEKHCCQQKYNVSCI
MILPQYQRKGYGRFLIDFSYLLSKREGQAGSPEKPLSDLGRLSYMAYWKSIVILECLYHQNDKQISIKKLSKLTGI
CPQDITSTLHHLRMLDFRSDQFVIRREKLIQDHMAKLQLNLRPVDVDPECLRWTPVIVSNS

下線の残基：H i s - T E V タグ

イタリック体表記の残基：F l a g タグ

【 0 3 4 5】

表 6 に、K A T 5 及び／又は K A T 6 A 阻害試験における本発明の選択された化合物の活性を示す。化合物番号は上述の化合物番号に対応する。「A」で示される活性を有する化合物は $IC_{50} < 10 \mu M$ であり；「B」で示される活性を有する化合物は IC_{50} が $10.01 \sim 50 \mu M$ であり；「C」で示される活性を有する化合物は IC_{50} が $50.01 \sim 100 \mu M$ であり；「D」で示される活性を有する化合物は IC_{50} が $> 100 \mu M$ である。

【 0 3 4 6】

【表 1 4】

表6

#	IC_{50} His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC_{50} His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-1	C	B
I-2	B	B
I-3	B	C
I-4	C	C
I-5	A	A
I-6	A	A
I-7	B	B
I-8	A	A
I-9	A	A
I-10	D	D
I-12	D	D
I-13	D	D
I-14	B	B
I-15	D	D
I-16	D	C
I-17	C	D

【 0 3 4 7】

【表 1 5】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-18	A	A
I-19	A	B
I-20	D	D
I-21	D	D
I-22	B	B
I-23	B	B
I-24	B	B
I-25	B	B
I-26	A	A
I-27	B	B
I-28	D	D
I-29	A	A
I-30	B	B
I-31	C	B
I-32	B	A
I-33	B	B
I-34	B	B
I-35	B	B
I-36	B	B
I-37	B	B
I-38	B	B
I-39	B	D
I-40	C	B
I-42	C	B
I-43	C	B
I-44	D	D
I-45	D	D
I-46	D	D
I-47	D	D

10

20

30

40

【表 1 6】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-48	D	D
I-49	D	D
I-50	C	D
I-53	B	B
I-55	B	B
I-61	D	B
I-62	D	B
I-63	D	D
I-65	D	D
I-67	D	D
I-73	D	D
I-75	C	B
I-79	A	A
I-80	A	A
I-81	C	B
I-82	A	A
I-83	A	A
I-84	A	A
I-88	A	A
I-89	D	D
I-90	B	B
I-91	B	C
I-92	D	D
I-93	B	B
I-94	B	B
I-97	D	C
I-98	D	B
I-99	D	B
I-100	D	C

10

20

30

40

【表 1 7】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-101	B	B
I-102	B	B
I-103	D	D
I-104	C	B
I-105	B	B
I-106	B	B
I-107	B	B
I-108	A	B
I-109	B	B
I-110	C	A
I-111	B	A
I-112	B	B
I-113	C	B
I-114	D	B
I-115	C	B
I-116	D	D
I-117	D	C
I-118	B	A
I-119	B	B
I-120	D	D
I-121	B	B
I-122	D	D
I-123	D	D
I-124	D	D
I-125	B	A
I-126	C	A
I-127	D	B
I-128	C	B
I-129	B	A

10

20

30

40

【表 18】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-130	D	D
I-131	D	A
I-132	C	A
I-133	D	D
I-134	D	D
I-135	D	D
I-136	A	A
I-137	B	B
I-138	D	D
I-139	D	D
I-140	B	A
I-141	C	D
I-142	B	A
I-143	D	B
I-144	D	A
I-145	D	D
I-146	D	B
I-147	B	A
I-148	D	D
I-149	D	D
I-150	D	D
I-151	D	D
I-152	B	A
I-153	B	A
I-154	B	A
I-155	B	A
I-156	B	A
I-157	A	A
I-158	D	D

10

20

30

40

【表 1 9】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-159	D	C
I-160	B	A
I-161	B	A
I-162	D	A
I-163	D	B
I-164	A	A
I-165	D	B
I-166	D	B
I-167	C	B
I-168	C	C
I-169	D	D
I-170	D	C
I-171	D	D
I-172	D	B
I-173	D	D
I-174	D	D
I-175	A	A
I-176	A	A
I-177	D	B
I-178	D	D
I-179	D	-
I-180	D	D
I-181	D	-
I-182	D	-
I-183	B	A
I-184	D	D
I-185	D	D
I-186	C	B
I-187	A	A

10

20

30

40

【表 20】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-188	A	A
I-189	D	D
I-190	C	B
I-191	D	C
I-192	D	D
I-193	D	C
I-194	D	D
I-195	B	A
I-196	D	C
I-197	D	D
I-198	C	A
I-199	D	D
I-200	D	D
I-201	D	-
I-202	D	B
I-203	D	D
I-204	A	A
I-205	D	C
I-206	A	A
I-207	A	A
I-208	B	B
I-209	A	A
I-210	A	A
I-211	A	A
I-212	D	C
I-213	D	D
I-214	A	A
I-215	D	B
I-216	A	A

10

20

30

40

【表 2 1】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-217	A	A
I-218	D	-
I-219	A	A
I-220	A	A
I-221	B	A
I-222	C	A
I-223	A	A
I-224	A	A
I-225	C	B
I-226	D	A
I-227	A	A
I-228	D	D
I-229	B	B
I-230	D	D
I-231	D	D
I-232	A	A
I-233	B	A
I-234	D	A
I-235	A	A
I-236	D	D
I-237	D	C
I-238	C	B
I-239	A	A
I-240	B	B
I-241	C	B
I-242	D	B
I-243	D	D
I-244	B	A
I-245	D	D

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

【表 2 2】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-246	C	A
I-247	C	B
I-248	C	B
I-249	D	D
I-250	A	A
I-251	C	A
I-252	D	C
I-253	C	B
I-254	D	D
I-255	A	A
I-256	C	A
I-257	D	D
I-258	C	C
I-259	B	A
I-260	D	D
I-261	A	A
I-262	C	A
I-263	A	A
I-264	D	C
I-265	D	D
I-266	D	D
I-267	A	A
I-268	B	B
I-269	A	B
I-270	A	B
I-271	A	A
I-272	B	C
I-273	D	C
I-274	A	A

10

20

30

40

【表 2 3】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-275	D	D
I-276	A	B
I-277	B	B
I-278	C	D
I-279	B	A
I-280	A	A
I-281	A	A
I-282	C	B
I-283	D	D
I-284	D	D
I-285	A	A
I-286	C	A
I-287	D	D
I-288	B	B
I-289	A	A
I-290	D	D
I-291	A	A
I-292	A	A
I-293	A	C
I-294	A	A
I-295	D	D
I-296	D	D
I-297	B	A
I-298	A	B
I-299	B	C
I-300	B	C
I-301	B	C
I-302	C	C
I-303	B	A

10

20

30

40

【 0 3 5 6 】

【表 2 4】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-304	C	A
I-305	D	B
I-306	A	A
I-307	B	A
I-308	C	D
I-309	D	D
I-310	B	A
I-311	D	D
I-312	D	D
I-313	A	B
I-314	D	D
I-315	B	B
I-316	D	D
I-317	A	B
I-318	C	C
I-319	B	C
I-320	B	B
I-321	A	B
I-322	A	A
I-323	A	A
I-324	D	D
I-325	A	B
I-326	A	A
I-327	A	A
I-328	B	B
I-329	B	B
I-330	A	A
I-331	A	A
I-332	D	D

10

20

30

40

【 0 3 5 7 】

【表 2 5】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-333	B	B
I-334	B	B
I-335	A	A
I-336	B	B
I-337	B	B
I-338	D	D
I-339	B	B
I-340	A	A
I-341	A	A
I-342	C	C
I-343	B	B
I-344	A	A
I-345	D	D
I-346	A	A
I-347	B	D
I-348	B	B
I-349	B	B
I-350	D	A
I-351	B	D
I-352	A	A
I-353	A	A
I-354	D	D
I-355	B	B
I-356	A	A
I-357	C	D
I-358	A	B
I-359	A	A
I-360	B	B
I-361	C	D

10

20

30

40

【表 2 6】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-362	A	A
I-363	D	D
I-364	C	C
I-365	C	D
I-366	B	C
I-367	-	-
I-368	C	C
I-369	A	A
I-370	B	D
I-371	A	A
I-372	A	A
I-373	C	C
I-374	B	B
I-375	C	C
I-376	B	B
I-377	A	A
I-378	C	D
I-379	A	A
I-380	D	C
I-381	A	B
I-382	C	C
I-383	A	A
I-384	D	A
I-385	A	A
I-386	D	B
I-387	D	D
I-388	A	A
I-389	B	B
I-390	A	A

10

20

30

40

【表 2 7】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-391	A	D
I-392	A	B
I-393	A	D
I-394	A	B
I-395	A	A
I-396	A	A
I-397	A	A
I-398	C	B
I-399	C	C
I-400	A	A
I-401	A	A
I-402	D	D
I-403	D	D
I-404	B	B
I-405	B	D
I-406	D	D
I-407	D	D
I-408	A	B
I-409	B	B
I-410	B	B
I-411	A	B
I-412	B	D
I-413	B	D
I-414	D	D
I-415	B	A
I-416	C	C
I-417	A	A
I-418	A	A
I-419	A	A

10

20

30

40

【表 2 8】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-420	B	D
I-421	A	B
I-422	D	D
I-423	B	D
I-424	A	A
I-425	A	A
I-426	B	A
I-427	A	A
I-428	B	A
I-429	A	A
I-430	C	D
I-431	B	C
I-432	B	B
I-433	A	B
I-434	D	D
I-435	D	D
I-436	C	D
I-437	A	A
I-438	B	B
I-439	D	D
I-440	D	D
I-441	D	D
I-442	D	D
I-443	A	A
I-444	A	A
I-445	B	D
I-446	B	C
I-447	A	B
I-448	D	D

10

20

30

40

【表 2 9】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-449	C	C
I-450	A	A
I-451	A	B
I-452	A	A
I-453	D	D
I-454	C	B
I-455	B	D
I-456	D	D
I-457	A	A
I-458	D	D
I-459	D	A
I-460	A	B
I-461	D	D
I-462	D	D
I-463	A	D
I-464	D	D
I-465	D	C
I-466	B	B
I-467	D	D
I-468	D	D
I-469	D	D
I-470	C	D
I-471	D	D
I-472	D	D
I-473	D	D
I-474	D	D
I-475	D	D
I-476	D	D
I-477	D	D

10

20

30

40

【表 3 0】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-478	D	D
I-479	D	C
I-480	D	D
I-481	D	D
I-482	B	B
I-483	C	D
I-484	B	B
I-485	A	B
I-486	B	B
I-487	B	B
I-488	D	D
I-489	D	D
I-490	C	B
I-491	D	D
I-492	D	D
I-493	D	D
I-494	B	A
I-495	B	B
I-496	D	D
I-497	C	B
I-498	B	B
I-499	D	D
I-500	D	D
I-501	D	D
I-502	D	D
I-503	D	D
I-504	D	D
I-505	D	D
I-506	A	-

10

20

30

40

【 0 3 6 3 】

【表 3 1】

#	IC ₅₀ His-TEV-FL KAT5-Flag (μM)	IC ₅₀ His-TEV- KAT6A 501-784 (μM)
I-507	A	A
I-508	-	-
I-509	-	-
I-510	A	D
I-511	A	D
I-512	A	D
I-513	A	D
I-514	D	D
I-515	A	D
I-516	A	D
I-517	D	D
I-518	D	D
I-519	A	A
I-520	D	D
I-521	D	D
I-522	D	D
I-523	B	B
I-524	C	B
I-525	D	-

10

20

30

【0364】

均等物及び範囲

当業者は、本明細書に記載した実施形態の多くの均等物を認識するか、又は通常の実験程度で確認することができるであろう。本開示の範囲は上の記載に限定することを意図しておらず、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲に述べるものである。

【0365】

「a」、「an」、及び「the」等の冠詞は、逆のことが示唆されているか、又はそうでないことが文脈から明らかでない限り、1又は1を超えることを意味することができる。ある群の2又はそれを超える構成要素の間に「又は（若しくは）」を含む請求項又は記載は、逆のことが示唆されているか、又はそうでないことが文脈から明らかでない限り、その群のうちの1の構成要素、1を超える構成要素、又は全ての構成要素が存在する場合に満たされていると見なされる。2以上の構成要素の間に「又は（若しくは）」を含む群の開示は、その群のうちの正確に1の構成要素が存在する実施形態、その群のうちの1を超える構成要素が存在する実施形態、及びその群のうちの全ての構成要素が存在する実施形態を提供する。簡潔化のため、本明細書においてはこれらの実施形態を個々に明記しないが、これらのそれぞれの実施形態が本明細書において提供され、具体的に特許請求することも権利放棄することもできることが理解されるであろう。

40

【0366】

50

本発明は、1若しくは複数の請求項から、又は明細書の1若しくは複数の該当する部分から、他の請求項に、1つ又は複数の限定、構成要素、節、又は記述用語が導入された、あらゆる変形、組合せ、及び置換を包含することを理解されたい。例えば、他の請求項に従属する請求項は、同一の従属先（base）請求項に従属する他の任意の請求項に含まれる1つ又は複数の限定を包含するように修正することができる。更に、請求項が組成物について記載されている場合、そうでないことが示唆されているか、又は矛盾若しくは不一致が生じるであろうことが当業者にとって明白でない限り、本明細書に開示した製造方法若しくは使用方法のいずれかに従い、又は、存在する場合は、当該技術分野において知られている方法に従い、その組成物を製造又は使用方法が包含されることを理解されたい。

10

【0367】

構成要素が一覧として、例えば、マーカッシュ群の形式で提示されている場合、その構成要素のあらゆる可能な下位群も開示されていることと、その群から任意選択で構成要素又は構成要素の下位群を除外することができることを理解すべきである。「含む（comprising）」という語はオープンエンドであることを意図しており、付加的構成要素又はステップを含むことが許容されることにも留意されたい。一般に、実施形態、製造物、又は方法を、特定の構成要素、特徴、又はステップを含むものとして言及する場合、そのような構成要素、特徴、又はステップからなるか、又はから基本的になる実施形態、製造物、又は方法も同様に提供されると理解すべきである。簡潔化のため、本明細書においてはこれらの実施形態を個々に明記しないが、これらの実施形態のそれぞれが本明細書において提供され、具体的に特許請求又は権利放棄され得ることが理解されるであろう。

20

【0368】

範囲が与えられている場合は、端点も包含される。更に、特段の定めがない限り、又は文脈から及び／若しくは当業者の理解からそうでないことが明白でない限り、範囲として表される値は、述べられた範囲内の任意の特定の値を想定することができ、幾つかの実施形態においては、文脈がそうでないことを明らかに指示していない限り、その範囲の最小単位の10分の1まで想定することができる。簡潔化のため、各範囲内の値は本明細書においては個々に明記しないが、これらの値のそれぞれが本明細書において提供され、具体的に特許請求又は権利放棄され得ることが理解されるであろう。特段の定めがない限り、又は文脈から及び／若しくは当業者の理解からそうでないことが明白でない限り、範囲として表された値は所与の範囲内の任意の下位範囲も想定することができ、その下位範囲の端点は、範囲の最小単位の10分の1の精度で表されることも理解すべきである。

30

【0369】

加えて、本発明の任意の具体的な実施形態は、任意の1つ又は複数の請求項から明示的に除外することができることを理解すべきである。範囲が与えられている場合、その範囲内の任意の値を、任意の1つ又は複数の請求項から明示的に除外することができる。本発明の組成物及び／又は方法の任意の実施形態、構成要素、特徴、用途、又は態様を、任意の1つ又は複数の請求項から除外することができる。簡潔化のため、本明細書においては、1つ又は複数の構成要素、特徴、目的、又は態様が除外される全ての実施形態を明示的に記載しない。

40

【0370】

本明細書、例えば、背景項、概要項、詳細な説明項、実施例項、及び／又は参考文献項に述べたあらゆる刊行物、特許、特許出願、刊行物、及びデータベースに入力されたデータ（例えば、配列データベースのデータ）を、個々の刊行物、特許、特許出願、刊行物、及びデータベースに入力されたデータがそれぞれ具体的に且つ個々に参照により本明細書に援用されているが如く、その全体を参照により援用する。矛盾が生じる場合、本出願（その中の任意の定義を含む）が優先するものとする。

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月31日(2019.7.31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2020502064000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/063721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D309/06 C07D309/08 C07D231/12 C07D231/56
 C07C311/19 C07C311/32 C07C311/49 C07D471/10 C07D263/28
 C07D263/50 C07D205/04 C07D265/30 C07D207/08 C07D275/03

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)

C07D C07C A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM MINJU ET AL: "Hit-to-lead optimization of phenylsulfonyl hydrazides for a potent suppressor of PGE2 production: Synthesis, biological activity, and molecular docking study", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 26, no. 1, 10 November 2015 (2015-11-10), pages 94-99, XP029336547, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2015.11.024 page 96; table 1; compounds 1, 8a-8r page 96; compounds 7a-7g abstract ----- -/--	1-3, 11, 12, 21, 23, 26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2018

Date of mailing of the international search report

02/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/063721

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZAHARIA V ET AL: "Synthesis of some p-toluenesulfonyl-hydrazinothiazoles and hydrazino-bis-thiazoles and their anticancer activity", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 45, no. 11, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 5080-5085, XP027408922, ISSN: 0223-5234 [retrieved on 2010-08-12] page 5084; compounds 5-8 page 5083; compounds 2a-f, 3a-3f abstract page 5083; table 1 -----	1-3,11, 12,23,26
X	SANDRA GEMMA ET AL: "Discovery of potent nucleotide-mimicking competitive inhibitors of hepatitis C virus NS3 helicase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 21, no. 9, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 2776-2779, XP055443398, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.09.002 page 2777; compounds 2e, 2f, 2g abstract -----	1-3,9, 21,24,26
X	CHENG MING-FU ET AL: "Discovery and structure-activity relationships of phenyl benzenesulfonylhydrazides as novel indoleamine 2,3-dioxygenase inhibi", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 24, no. 15, 2014, pages 3403-3406, XP028864131, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2014.05.084 page 3404; table 1; compounds 2a-2t page 3404; compound 1a page 3404; compounds 1b-1f page 3405; table 2; compounds 3a-3i abstract ----- -/--	1-3,11, 13,23,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/063721

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHU-YU LIN ET AL: "Phenyl Benzenesulfonylhydrazides Exhibit Selective Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibition with Potent in Vivo Pharmacodynamic Activity and Antitumor Efficacy", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 1, 14 January 2016 (2016-01-14), pages 419-430, XP055390545, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01640 page 421; table 2; compounds 36-49 page 420; compounds 1-2 abstract -----	1-3,9, 11,12, 21,23,26
X	VIRGILIO BOCANEGRA-GARCIA: "Synthesis and Biological Evaluation of New Sulfonamide Derivatives as Potential Anti-Trypanosoma cruzi Agents", MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 8, no. 6, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 1039-1044, XP055443508, Sharjah ISBN: 978-1-60805-567-8 abstract page 1042; table 2; compounds P-007 -----	1,4-6, 11,12, 23,26,27
X	YU UKHIN L ET AL: "Synthesis of new 3,4-di-and 1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one derivatives and X-ray diffraction study of crystal solvates of 3-methylsulfonylamino-2-(2-methylsulfonylaminophenyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-4-one", RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS-PLENUM PUBLISHERS, NE, vol. 55, no. 7, 1 July 2006 (2006-07-01), pages 1229-1238, XP019453998, ISSN: 1573-9171, DOI: 10.1007/S11172-006-0404-Y page 1230; compound 1 ----- -/--	1,4-7,9, 23,26,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/063721

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHOU Y ET AL: "Novel parallel synthesis of N-(4-oxo-2-substituted-4H-quinazolin-3-yl)-substituted sulfonamides", TETRAHEDRON LETT., ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 45, no. 43, 18 October 2004 (2004-10-18), pages 8049-8051, XP004584124, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2004.08.183 page 8050; table 1; compound 6 -----	1,4-8, 13,14, 23,26,27
A	J. A. L. BROWN ET AL: "Targeting cancer using KAT inhibitors to mimic lethal knockouts", BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS, vol. 44, no. 4, 15 August 2016 (2016-08-15), pages 979-986, XP055443651, GB ISSN: 0300-5127, DOI: 10.1042/BST20160081 the whole document -----	1-27

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 C 311/51	(2006.01)	C 0 7 C	311/51	
C 0 7 C 233/73	(2006.01)	C 0 7 C	233/73	
C 0 7 C 255/29	(2006.01)	C 0 7 C	255/29	
C 0 7 D 205/04	(2006.01)	C 0 7 D	205/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 1 2 N 9/10	(2006.01)	C 1 2 N	9/10	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ハービー, ダレン マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, バーカー ロード 3

Fターム(参考) 4B050 DD11 LL03

4H006 AA01 AB28