(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520559
(P2025-520559A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	116	4B065
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP	4C086
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		
C07D 473/34	*(2006.01)*	C07D	473/34	361	
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	143	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全113頁）　最終頁に続く

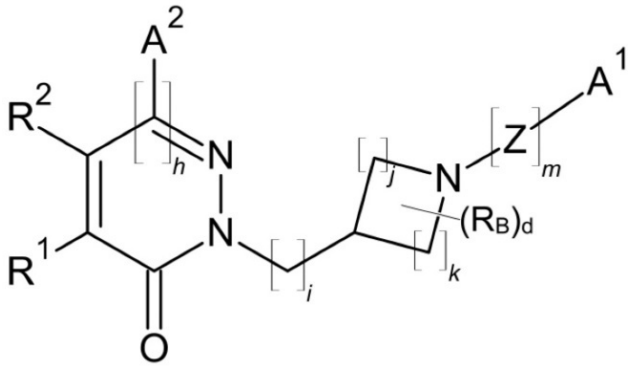
(21)出願番号　特願2024-573989(P2024-573989)
(86)(22)出願日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月17日(2025.2.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068478
(87)国際公開番号　WO2023/245091
(87)国際公開日　令和5年12月21日(2023.12.21)
(31)優先権主張番号　63/352,514
(32)優先日　令和4年6月15日(2022.6.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524463077
ジェネティック インテリジェンス イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００
１９ ニューヨーク ウェスト フィフテ
ィーセブンス ストリート １４２ イレ
ブンス フロアー
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＭＹＣの調節及び医学的使用のためのピリダジノン由来化合物

(57)【要約】
細胞、動物、又はヒト対象におけるＭＹＣの発現又は活性の調節、及び特に低減又は阻害のための組成物、システム、及び方法が、本明細書に記載される。こうした組成物、システム、及び方法は、がん、特にＭＹＣ促進性がんなどの細胞増殖疾患及び障害を含む疾患を予防、改善、又は治療するために有用である。式（Ｉ）の化合物を含む組成物、並びにその医薬組成物又は医薬品が記載される。がん、特にＭＹＣ促進性がんなどの細胞増殖疾患及び障害を含む疾患を治療、予防、又は改善するためにこうした組成物を使用する方法も記載される。同じく本明細書に記載される方法において有用である、式（Ｉ）の化合物のコンジュゲート及び複合体を含む組成物も記載される。ＭＹＣ発現若しくは活性の低減若しくは阻害のため、及び／又は１つ以上の望ましい表現型転帰、例えば、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト生存の増加、又は特定の表現型（例えば、体重、代謝など）に関する他の望ましい転帰を達成するための、式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を含む方法が記載される。関連する医薬品、キット、及びこうした組成物の送達方法が記載される。式（Ｉ）の化合物及びその医薬組成物の開発、製造、及び／又は合成のための方法も記載される。更に、ＭＹＣ発現又は活性レベルを検出することを含む診断及び試験のための方法、並びに診断及び試験のためのキットを含む組成物が記載される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物であって、
【化１】



式中、
A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、
A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、
R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、
R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであるか、
あるいはA^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン、又はC_{2-7}－アルケニレンを形成し、
Ｚが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2O$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH)_2$－であり、
ｈが、１、２、又は３であり、
ｉが、０、１、又は２であり、
ｊが、０、１、２、又は３であり、
ｋが、０、１、２、又は３であり、
ｍが、０又は１であり、
R_Bが、非水素置換基を表し、各R_Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、
前記R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｄが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、又は１３であり、
C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、

C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非置換であり、

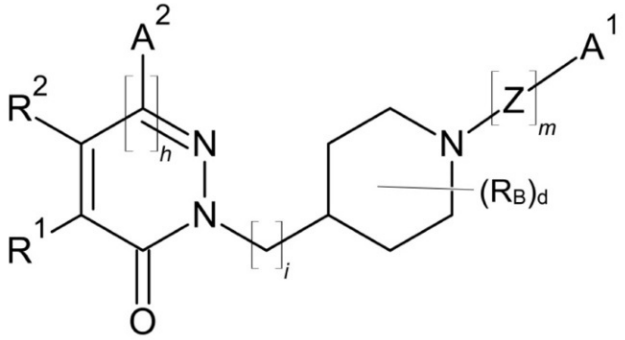
但し、ｊ及びｋが、同じ化合物中で両方とも０ではないことを条件とする、化合物、

並びにその薬学的に許容されるその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、及び溶媒和物。

【請求項２】

式（ＩＩ）であって、

【化２】



式中、

A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであるか、

あるいはA^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン、又はC_{2-7}－アルケニレンを形成し、

Ｚが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2O$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ(CH_3)Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH)_2$－であり、

ｈが、１、２、又は３であり、

ｉが、０、１、又は２であり、

ｍが、０又は１であり、

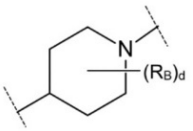
R_Bが、非水素置換基を表し、各R_Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

前記R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｄが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、又は９であり、

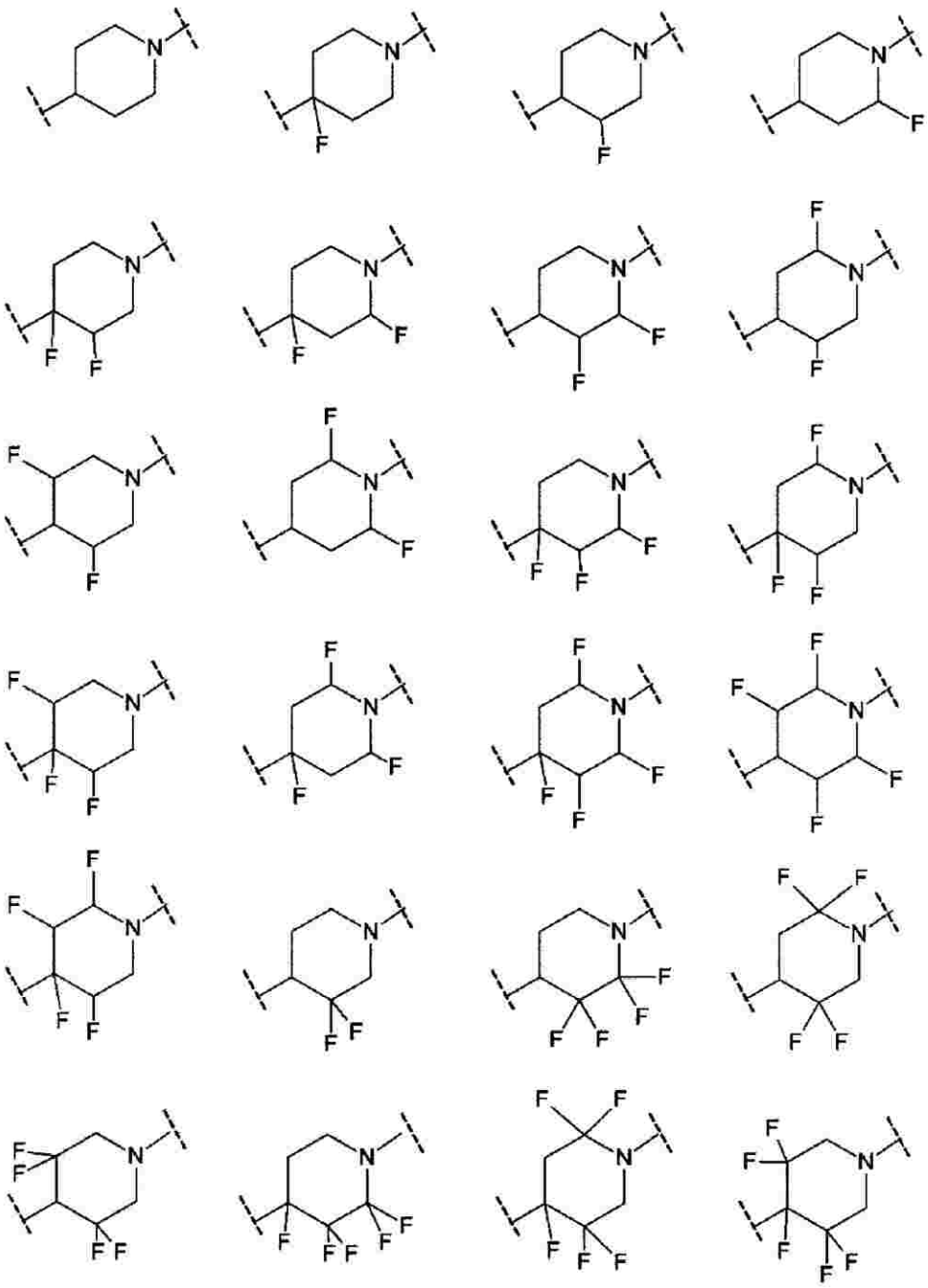
C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非

置換である、式（ＩＩ）、によって表され、ｊが２であり、ｋが２である、請求項１に記載の化合物、
並びにその薬学的に許容されるその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、及び溶媒和物。
【請求項３】
A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、
A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、
R^1が、水素又はC_{1-7}－アルキルであり、
R^2が、水素又はC_{1-7}－アルキルであり、
ｈが、１であり、
ｉが、１であり、
ｍが、０であり、式（Ｉ）又は（ＩＩ）中のA^1とＮとを架橋するＺ部分が、A^1とＮとの間の直接の一重共有結合によって代置され、
R_Bが、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードであり、
前記R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｄが、０、１、２、３、又は４であり、
C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非置換である、請求項１又は２に記載の化合物、
並びにその薬学的に許容されるその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、及び溶媒和物。
【請求項４】
【化３】



が、以下からなる群から選択される、請求項２又は３に記載の化合物。

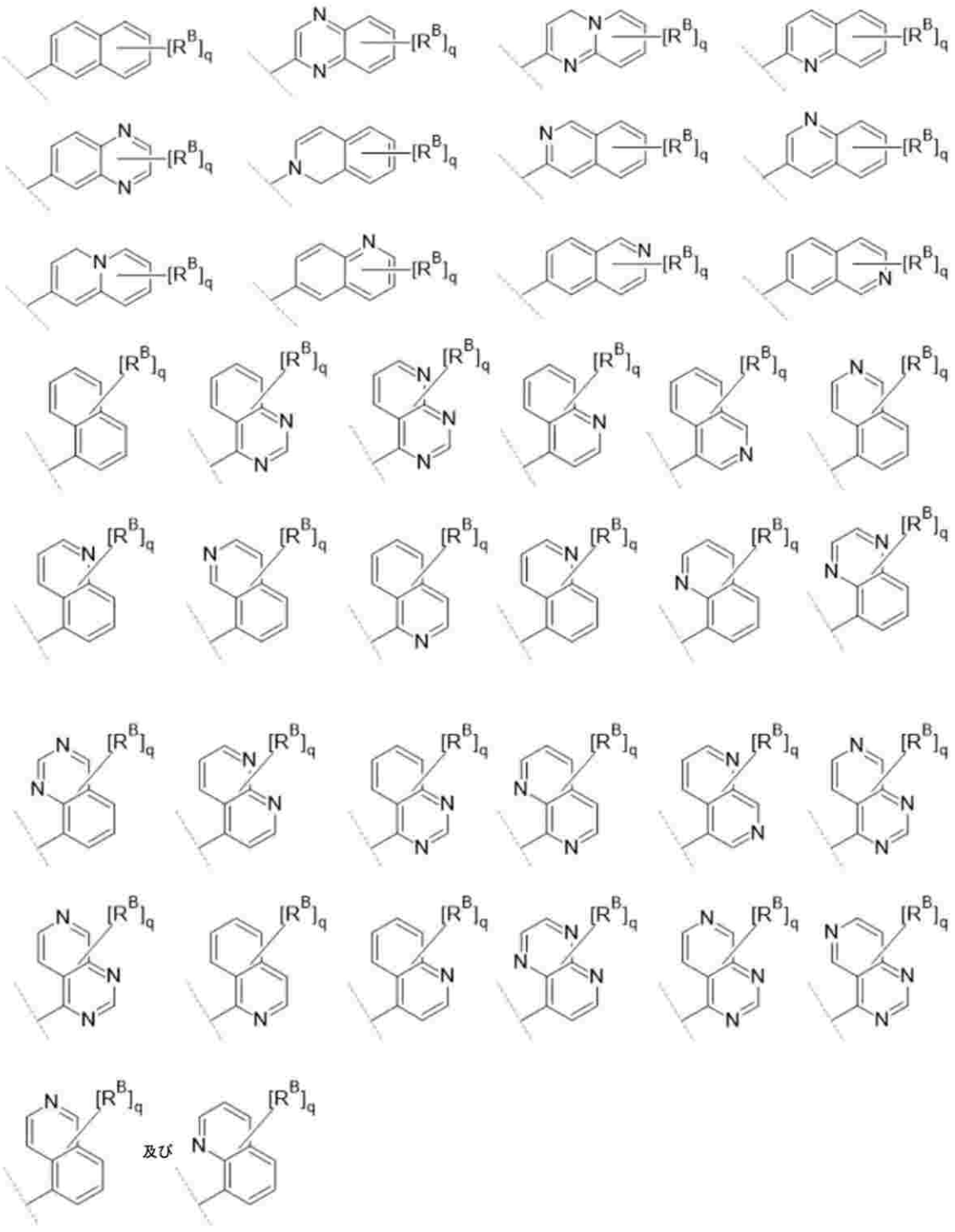
【化４】



【請求項５】

Ａ[1]が、以下からなる群から選択され、

【化５】



式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、６員環のどちらか又は両方を含めて、水素の代わりにA^1の

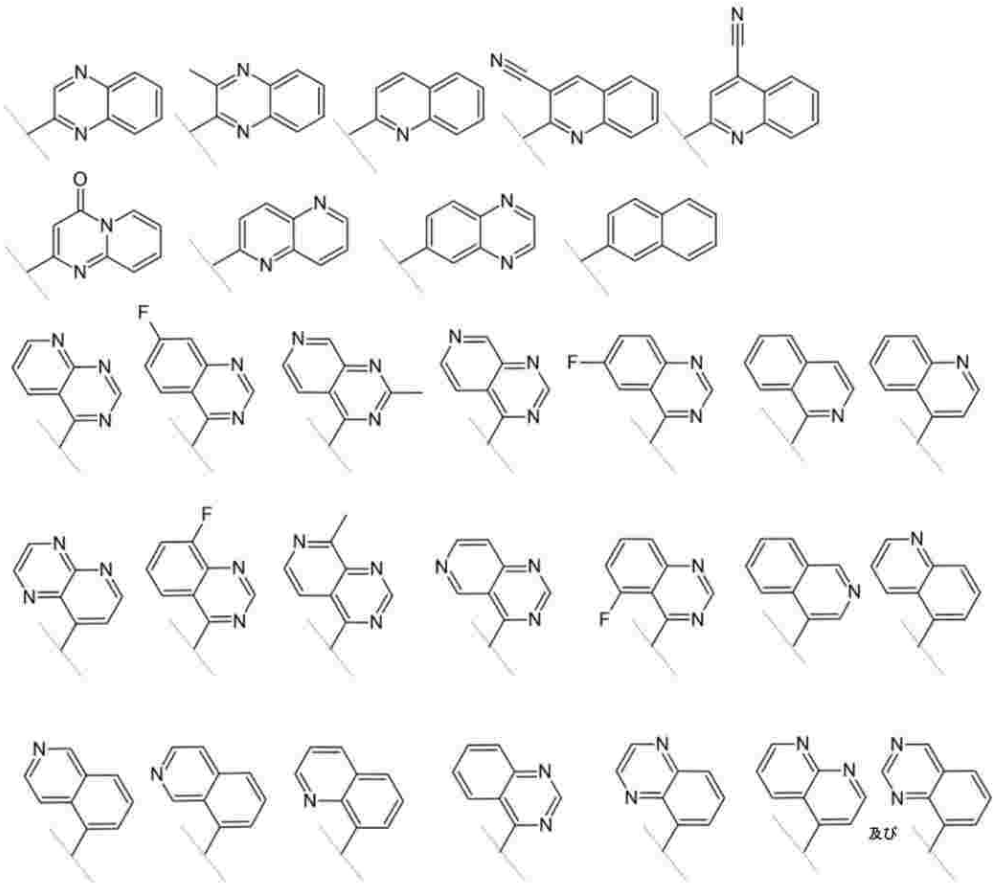
いずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

qが、０、１、２、３、４、５、６、７、又は８である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】

A^1が、以下からなる群から選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

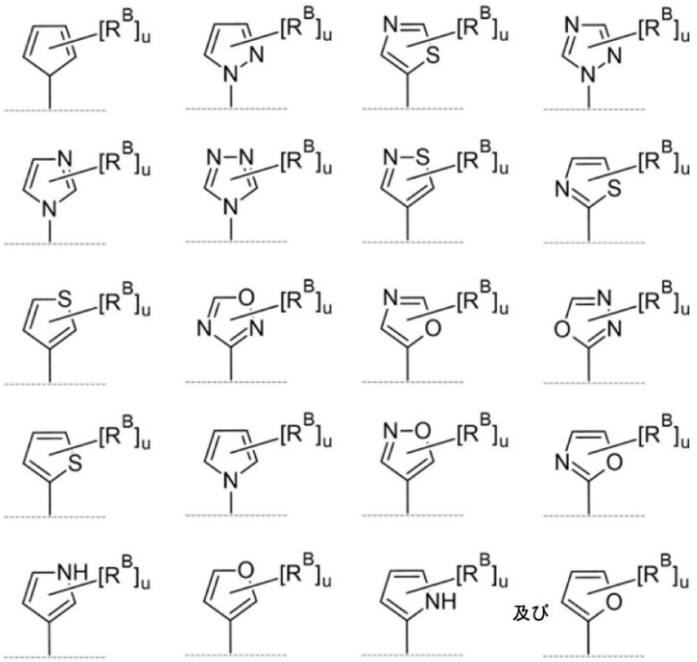
【化６】



【請求項７】

A^2が、以下からなる群から選択され、

【化７】



式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

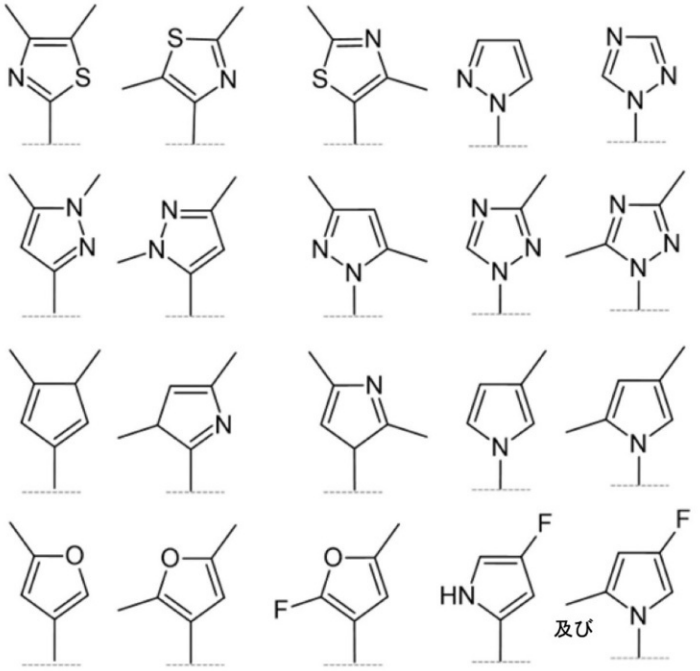
１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^2のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｕが、０、１、２、３、又は４である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

A^2が、以下からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【化８】



【請求項９】

６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、

２－（（１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６

－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（１－（３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３－フルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，３－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２－フルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，２－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，３－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，４－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，５－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，４－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，５－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
２－（（１－（５Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－プロパン－２－イルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（９－メチルプリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチル－３Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－エチル－５－フルオロピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－４－カルボニトリル、
６－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、
２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリミジン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、

６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－［［１－（５－クロロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、
２－［［１－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－キノキサリン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
５－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニトリル、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－カルボニトリル、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリダジン－３－オン、
Ｎ－［２－（７－シクロヘキシル－６－イミノ－１３－メチル－２－オキソ－１，７，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．０３，８］テトラデカ－３（８），４，９，１１，１３－ペンタエン－５－イル）－４－フェニル－１，３－チアゾール－５－イル］－４－メトキシベンズアミド、
３－（４－（（３－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリダジン－２－カルボニトリル、
４－［［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ベンゾニトリル、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－フルオロベンジ

ル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－（（１－（２－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－（（１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－（（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチルキノキサリン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、
２－［［１－［（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
２－［［１－［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
２－［［１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
２－（（１－（３，５－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
２－［［１－［（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
２－［［１－（１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、
２－（３－シクロプロピル－６－オキソピリダジン－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、
４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－フルオロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（４－オキソキナゾリン－３－イル）アセトアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（１－メチルテトラゾール－５－イル）スルファニルアセトアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］チオフェン－２－スルホンアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－スルホンアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－スル

ホンアミド、
２－（ベンズイミダゾール－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－メチルスルホニルピペリジン－４－カルボキサミド、
３－（３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロパンアミド、
２－（１，２－ベンゾオキサゾール－３－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、
２－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－４－メチルチアジアゾール－５－カルボキサミド、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－チオフェン－２－イルシクロペンタン－１－カルボキサミド、
３－（ベンゼンスルホニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロパンアミド、
１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（ナフタレン－１－イルメチル）尿素、
１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（２－メトキシフェニル）尿素、
Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］フラン－２－カルボキサミド、からなる群から選択される化合物、
又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】
１つ以上の水素が、重水素で代置される、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項１２】
細胞又は組織におけるＭＹＣの発現又は活性を低減させる方法であって、ＭＹＣの発現又は活性が低減するように、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物を、細胞、動物、又はヒトに投与することを含む、方法。

【請求項１３】
対象におけるがんを治療、予防、又は改善する方法であって、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項１４】
前記がんが、ＭＹＣ促進性がんである、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】
細胞又は組織におけるＭＹＣの発現又は活性を低減させるための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。

【請求項１６】
対象におけるがん、特にＭＹＣ促進性がんを治療、予防、又は改善するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項１７】
細胞又は組織におけるＭＹＣの発現又は活性の低減に使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
対象におけるがん、特にＭＹＣ促進性がんの治療、予防、又は改善に使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
細胞又は組織におけるＭＹＣの発現又は活性を低減させるための医薬品の製造における、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２０】
がん、特にＭＹＣ促進性がんを治療、予防、又は改善するための医薬品の製造における、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１に記載の医薬組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、米国特許仮出願第６３／３５２，５１４号（２０２２年６月１５日出願）の優先権を主張し、その開示は、その全体が参照により組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。２０２３年６月９日作成の該ＡＳＣＩＩコピーは、名称が２０２３０６０９－ＭＹＣ．ｘｍｌ、サイズが２３，４２６バイトである。
【０００３】
本発明は、細胞、動物、又はヒト対象におけるＭＹＣの発現及び／又は活性を調節する、特に低減させる又は阻害するための組成物、システム、及び方法に関する。こうした組成物、システム、及び方法は、がん、特にＭＹＣ促進性がんなどの細胞増殖疾患及び障害を含む疾患を治療、予防、又は改善するために有用である。
【背景技術】
【０００４】
以下の考察では、背景及び導入的な目的で、ある特定の物品及びプロセスを説明する。本明細書に含まれるものはいずれも、先行技術の「承認」として解釈されるべきではない。出願人は、必要に応じて、本明細書で参照される物品及びプロセスが、適用可能な法規条項の下で先行技術を構成しないことを示す権利を明示的に留保する。
【０００５】
がん原遺伝子のＭＹＣファミリーは、Ｃ－ＭＹＣ（別名、ＭＹＣ、ＭＹＣＣ、Ｖ－Ｍｙｃ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子ホモログ、ＢＨＬＨｅ３９、又はＭＲＴＬとして知られる）、Ｎ－ＭＹＣ（別名、ＭＹＣＮ、ＢＨＬＨｅ３７、Ｖ－Ｍｙｃ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子神経芽細胞腫由来ホモログ、ＭＹＣＮＯＴ、ＭＯＤＥＤ、又はＯＤＥＤとして知られる）、及びＬ－ＭＹＣ（別名、ＭＹＣＬ、ＬＭＹＣ、ＢＨＬＨｅ３８、ＭＹＣＬ１、又はＶ－Ｍｙｃ骨髄細胞腫症ウイルスがん遺伝子肺がん由来ホモログとして知られる）から構成される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣは、がん原遺伝子のＭＹＣファミリーを指す。特定の実施形態では、ＭＹＣはＣ－ＭＹＣを指す。別の特定の実施形態では、ＭＹＣはＮ－ＭＹＣを指す。いくつかの実施形態では、ＭＹＣは、ＭＹＣの多形体、アイソフォーム、ホモログ、偽遺伝子、又は変異体型を指す。本明細書で使用される場合、Ｍ

ＹＣは、別段の指定又は指示がない限り、遺伝子、ＲＮＡ転写物又はＭＹＣをコードする核酸の発現から得られるタンパク質産物を指すことができる。

【０００６】

ＭＹＣファミリーの遺伝子は、細胞増殖、細胞サイクル、細胞成長、分化、血管形成、アポトーシス、免疫性、ストレス応答、及び腫瘍形成などの調節において重要な役割を果たす転写因子をコードする。ＭＹＣの役割のいくつかの例は、Ａｈｍａｄｉ ｅｔ ａｌ．（Ａｈｍａｄｉ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１４，１２１（２０２１））、Ｓｈｒｅｓｔｈａ ｅｔ ａｌ．（Ｓｈｒｅｓｔｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．，１１，Ａｒｔｉｃｌｅ ６９４３２０（２０２１））、Ｅｉｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．（Ｅｉｌｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．，２２（２０）：２７５５－２７６６（２００８））、Ｈｏｌｚｅｌ ｅｔ ａｌ．（Ｈｏｌｚｅｌ ｅｔ ａｌ．，ＥＭＢＯ Ｒｅｐｏｒｔｓ，２１：１１２５－１１３２（２００１））、Ｇｒｅａｓｌｅｙ ｅｔ ａｌ．（Ｇｒｅａｓｌｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．，２８：４４６－４５３（２０００））、Ｔｒｕｍｐｐ ｅｔ ａｌ．（Ｔｒｕｍｐｐ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，４１４：７６８－７７３（２００１））、Ｂｏｕｃｈａｒｄ ｅｔ ａｌ（Ｂｏｕｃｈａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖｅｌ．，１５：２０４２－２０４７（２００１））、Ｍｅｎｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ（Ｍｅｎｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，５９：６２７４－６２７９（２００２））、及びＮｅｓｂｉｔ ｅｔ ａｌ．（Ｎｅｓｂｉｔ ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，９２：１００３－１０１０（１９９８））に記載されており、これら開示は、その参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０００７】

ＭＹＣファミリーは、ほとんど全てのがんの発症に寄与する。ＭＹＣの機能獲得は、がんにおいて一般的に観察され、これは突然変異、染色体再配列、遺伝子増幅又は発現増加などの結果であり得る。ＭＹＣが、がんの発症に寄与し得る様々な機序及び経路のいくつかの例が、Ｄｈａｎａｓｅｋａｒａｎｅｔ ａｌ．（Ｄｈａｎａｓｅｋａｒａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１９：２３－３６（２０２２））、Ｇａｂａｙ ｅｔ ａｌ（Ｇａｂａｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂ．Ｐｅｒｓｐｅｃｔ．Ｍｅｄ．，４（６）：ａ０１４２４１（２０１４））、Ｄａｎｇ ｅｔ ａｌ．（Ｄａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１４９（１）：２２－３５（２０１２））、Ｈｅ ｅｔ ａｌ．（Ｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２８１：１５０９－１５１２（１９９８））、及びＲｏｃｈｌｉｔｚ ｅｔ ａｌ．（Ｒｏｃｈｌｉｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，５３：４４８－４５４（１９９６））に記載されており、これらの開示は、その参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０００８】

ＭＹＣファミリーは、複数の異なるがんタイプの促進因子であることが知られている。Ｃ－ＭＹＣは、例えば、乳がん、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺がん、直腸腺がん）、食道がん、胃がん（例えば、胃腺がん）、神経膠芽腫（例えば、多形性膠芽腫）、頭頸部扁平上皮がん、白血病（例えば、骨髄性白血病）、肝臓がん、肺がん（例えば（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん）、非バーキットリンパ腫、髄芽腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫（skin cutaneous melanoma）、ブドウ膜黒色腫）、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん（例えば、淡明細胞型腎細胞がん）、及び横紋筋肉腫などのがんを促進することが知られている。Ｎ－ＭＹＣは、例えば、星状細胞腫、脳低悪性度神経膠腫、乳がん、神経膠芽腫、肺がん（例えば、小細胞肺がん）、甲状腺髄様がん、髄芽腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵臓がん、褐色細胞腫及び傍神経節腫、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫（例えば、胞巣状横紋筋肉腫）、及び精巣がんなどのがんを促進することが知られている。Ｌ－ＭＹＣは、例えば、小細胞肺がんなどのがんを促進す

ることが知られている。Ｃ－ＭＹＣ、Ｎ－ＭＹＣ及びＬ－ＭＹＣによって促進される異なるタイプのがんは、Ｓｃｈａｕｂｅｔ ａｌ．（Ｓｃｈａｕｂ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｓｙｓｔｅｍｓ，６（３）：２８２－３００（２０１８））、Ｎｅｓｂｉｔ ｅｔ ａｌ．（Ｎｅｓｂｉｔ ｅｔ ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，１８：３００４－３０１６（１９９９））、Ｆａｓｋｈｏｕｄｉ ｅｔ ａｌ．（Ｆａｓｋｈｏｕｄｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｔｈｏｌ．Ｒｅｓ．Ｐｒａｃｔ．，２３３：１５３８５１（２０２２））、Ｌｉａｏ ｅｔ ａｌ．（Ｌｉａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ－Ｒｅｌａｔｅｄ Ｃａｎｃｅｒ，７（３）：１４３－１６４（２０００））、Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（Ｓｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，ＥＪＮＭＭＩ Ｒｅｓ．，１１（１）：１０４（２０２１））、Ｓｈｒｅｓｔｈａ ｅｔ ａｌ．（Ｓｈｒｅｓｔｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｆｒｏｎｔ．Ｏｎｃｏｌ．，１１：６９４３２０（２０２１））、Ｚｉｍｍｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．（Ｚｉｍｍｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖ．，８（３）：３２０－３３５（２０１８））、Ｆｅｎｇ ｅｔ ａｌ．（Ｆｅｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅｒ．Ａｄｖ．Ｍｅｄ．Ｏｎｃｏｌ．，１２：１－１６（２０２０））、Ｔａｎｇ ｅｔ ａｌ．（Ｔａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔ．，２７３（１）：３５－４３（２００９））、Ｓｈｒｏｆｆ ｅｔ ａｌ．（Ｓｈｒｏｆｆ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，１１２（２１）：６５３９－６５４４（２０１５））、Ｄｕｒｂｉｎ ｅｔ ａｌ．（Ｄｕｒｂｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，８０（１４＿Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）：Ｂ１０（２０２０））、及びＣｈａｎｖｏｒａｃｈｏｔｅ ｅｔ ａｌ．（Ｃｈａｎｖｏｒａｃｈｏｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｔｉｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，４０：６０９－６１８（２０２０））に記載されており、これらの開示は、その参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０００９】

ＭＹＣは、その広範な病原性意義のために、がんなどの細胞増殖疾患及び障害、並びにＭＹＣの機能獲得を特徴とする他の疾患の重要な標的である。研究は、ＭＹＣ促進性がんなどの多くのがんタイプについて、ＭＹＣの発現及び／又は活性を低減することが、複数のモデル（例えば、がん細胞株、細胞株由来異種移植片（cell-line derived xenograft、ＣＤＸ）モデル及び患者由来異種移植片（patient-derived xenograft、ＰＤＸ）モデルなどの動物モデルなど）において、腫瘍成長の大幅な減速、腫瘍サイズの減少（すなわち、腫瘍退縮）、及び／又は転移の減少をもたらすことを示す。したがって、ＭＹＣの発現及び／又は活性を低減又は阻害することができ、治療剤並びに研究ツールとして有用なモジュレーターを発見する必要がある。

【００１０】

他のタイプのモジュレーター（例えば、核酸、ｓｉＲＮＡ、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ＣＲＩＳＰＲ、遺伝子治療、抗体など）と比較して、小分子化合物は、例えば、投与の容易さ（大部分は経口投与することができる）、細胞膜を通過して細胞内標的に到達する能力、中枢神経系（central nervous system、ＣＮＳ）における分布を伴う又は伴わない全身分布を可能にする調整可能性（tunability）、様々な作用様式を介して生物学的標的に関与する能力、並びに／又はほとんどの場合において開発及び製造のより低いコストなどの明確な利点を提供する。しかしながら、ＭＹＣは困難な標的であり、ＭＹＣタンパク質が小分子のための良好な結合部位として機能し得るポケット又は溝を欠くため、現在、小分子化合物によって「創薬不可能（undruggable）」とみなされている。ＭＹＣを標的とすることが当技術分野において知られている小分子化合物は、しばしば間接的に標的とし（例えば、ＭＹＣ－ＭＡＸタンパク質－タンパク質相互作用の阻害剤、インビボ適用のための効力及び適切な薬物動態特性を欠く。

【００１１】

したがって、当技術分野では、ＭＹＣの発現及び／又は活性を低下させるより良好な手段、並びにがんなどの細胞増殖疾患及び障害を治療、予防、又は改善するためのより有効な療法が必要とされている。本開示は、当技術分野におけるこの必要性及び他の満たされていない必要性に対処する。細胞、動物又はヒト対象におけるＭＹＣの発現及び／又は活

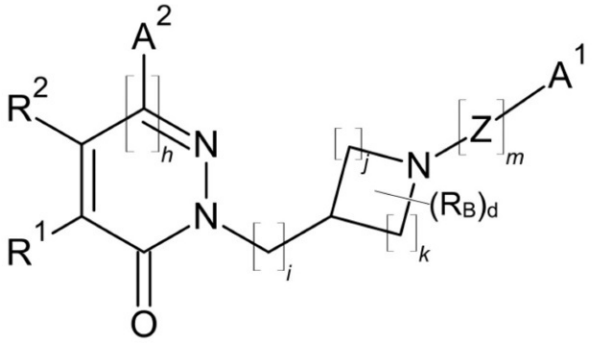
性を低下させるための一連の小分子化合物及びその医薬組成物、並びにその使用方法が開示される。そのような組成物、システム、及び方法は、疾患、特にがんなどの細胞増殖疾患及び障害、並びにＭＹＣの機能獲得を特徴とする他の疾患を治療、予防、又は改善するのに有用である。

【発明の概要】

【００１２】

本発明は、式（Ｉ）の化合物に関し、

【化１】



式中、A^1、A^2、R^1、R^2、R_B、Ｚ、ｄ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｍは本明細書に記載される通りである。

【００１３】

がん、特にＭＹＣ促進性がんなどの細胞増殖疾患及び障害を含む疾患を治療、予防、又は改善するのに有用な、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を含む組成物、並びにその医薬組成物又は医薬品が記載される。がん、特にＭＹＣ促進性がんなどの細胞増殖疾患及び障害を含む疾患を治療、予防、又は改善するためのそのような組成物の使用方法も記載される。同じく本明細書に記載される方法において有用である、式（Ｉ）の化合物のコンジュゲート及び複合体を含む組成物も記載される。

【００１４】

ＭＹＣ発現又は活性の低減又は阻害のための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を含む方法が記載される。例えば、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、アポトーシスの減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象の生存時間の増加、又は特定の表現型（例えば、体重、代謝など）に関する他の所望の転帰などの１つ以上の表現型転帰を達成するための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を含む方法も記載される。関連する医薬品、キット、及びそのような組成物の送達方法が記載される。

【００１５】

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬組成物の開発、製造、及び／又は合成のための方法も記載される。更に、ＭＹＣ発現又は活性レベルを検出することを含む診断及び試験のための方法、並びに診断及び試験のためのキットを含む組成物が、本明細書に記載される。

【００１６】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び実施例から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

以下の説明は、当業者が本発明を作成及び使用することを可能にするために提示され、特許出願及びその要件の文脈において提供される。本明細書に記載される例示的な実施形態並びに遺伝的原理及び特徴に対する様々な修正は、容易に明らかになるであろう。例示的な実施形態は、主に、特定の実装において提供される特定のプロセス及びシステムに関

して説明される。しかしながら、プロセス及びシステムは、他の実装においても効果的に動作する。「例示的実施形態」、「一実施形態」、及び「別の実施形態」等の語句は、同一又は異なる実施形態を指すことができる。

【００１８】

例示的な実施形態は、特定の構成要素を有する方法及び構成に関して記載される。しかしながら、方法及び構成は、示されたものよりも多い又は少ない構成要素を含むことができ、本発明の範囲から逸脱することなく、構成要素の配置及びタイプの変更を行うことができる。

【００１９】

例示的な実施形態はまた、特定のステップを有する方法の文脈で説明される。しかしながら、本方法及び構成は、例示的な実施形態と矛盾しない追加のステップ及び異なる順序のステップで効果的に動作する。したがって、本発明は、示された実施形態に限定されることを意図するものではなく、本明細書に記載された原理及び特徴と一致し、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される最も広い範囲を与えられるべきである。

【００２０】

明示的に述べられない限り、本明細書で使用される用語は、当業者によって理解される平易かつ通常の意味を有することが意図される。以下の定義は、読者が本発明を理解するのを助けることを意図しているが、具体的に示されていない限り、そのような用語の意味を変更又はその他の形で限定することを意図していない。本明細書で言及される全ての刊行物は、その刊行物に記載され、現在記載されている発明に関連して使用され得る製剤及びプロセスを記載及び開示する目的で、参照により組み込まれる。

【００２１】

当業者は、日常的な実験のみを使用して、詳細な説明及び図面において本明細書に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、又は確認することができる。そのような均等物は、特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【００２２】

簡単にするために、本明細書では、特定の実施形態を、特定の方法の使用に関して説明する。本開示を読んだ当業者には、本発明が特定の用途に限定されることを意図するものではなく、広範な実装形態で使用できることが明らかになるであろう。

【００２３】

限定としてではなく、開示を明確にするために、本発明の詳細な説明は、本発明の特定の特徴、実施形態、又は用途を説明又は例示するサブセクションに分割される。

【００２４】

一般的定義

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、実施形態が関係する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【００２５】

本明細書中で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。

【００２６】

「任意選択の」又は「任意選択的に」という用語は、その後に記載される事象又は状況が起こり得るが、起こる必要はなく、その記載が、事象又は状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを示す。

【００２７】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（a）」、「及び（and）」、及び「その（the）」は、文脈が明らかに他を指示しない限り、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。したがって、例えば、「化合物（a compound）」の効果への言及は、１つ以上の化合物の効果を指すことができ、「方法（a method）」への言及は、当業者に知られている同等のステップ及びプロセスへの言及などを含む。

【００２８】
値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の各介在値－及びその記載範囲内の任意の他の記載値又は介在値－が本発明内に包含されることが理解されるべきである。記載された範囲が上限及び下限を含む場合、それらの限界のいずれかを除く範囲も本発明に含まれる。
【００２９】
「核酸塩基」又は「塩基」は互換的に使用され、ヌクレオシドを形成する窒素含有化合物を指し、ヌクレオシドは次にヌクレオチドの構成要素である。５つの主要な又は天然の核酸塩基は、アデニン（Ａ）、シトシン（Ｃ）、グアニン（Ｇ）、チミン（Ｔ）、及びウラシル（Ｕ）である。合成又は修飾核酸塩基などの他の核酸塩基は、本明細書に含まれ、以下に詳述される。
【００３０】
「ヌクレオチド」は、ヌクレオシド及び連結基、通常はリン酸連結基を含む化合物を指す。ヌクレオチドは、天然及び修飾ヌクレオチドの両方を含む。
【００３１】
「モチーフ」は、特定の機能的又は生物学的意義を有するオリゴヌクレオチド又はポリペプチドの配列内の領域又は部分配列を指す。モチーフの例としては、ＤＮＡ又はＲＮＡなどのオリゴヌクレオチド内の核酸塩基配列が挙げられ、これらはＤＮＡ若しくはＲＮＡ結合タンパク質によって、又は機能的ＲＮＡ（例えば、ｍｉＲＮＡ）によって認識される。モチーフの他の例としては、ＲＮＡの特定の機能を担うＲＮＡ内の核酸塩基配列、又はポリペプチドの特定の機能を担うポリペプチド内のアミノ酸配列が挙げられる。モチーフはまた、ＤＮＡ、ＲＮＡ又はポリペプチド標的上のモジュレーターの標的部位を指すこともあり得る。
【００３２】
「核酸配列」、「核酸塩基配列」、「ヌクレオチド配列」、又は単に「配列」は互換的に使用され、核酸分子又はオリゴヌクレオチド上の核酸塩基の配列を指す。核酸分子は、デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid、ＤＮＡ）分子又はリボ核酸（ribonucleic acid、ＲＮＡ）分子を指すことができる。
【００３３】
本明細書で使用される「遺伝子」という用語は、ｍＲＮＡに転写され、続いてポリペプチドに翻訳されるＤＮＡ配列、及び／又はポリペプチドに翻訳されない機能的ＲＮＡに転写されるＤＮＡ配列を指す。
【００３４】
本明細書で使用される「ＲＮＡ」という用語は、リボ核酸分子を指す。転写のプロセスは、最初に前駆体ｍＲＮＡ（プレｍＲＮＡ）の形成をもたらす。タンパク質コード遺伝子の場合、プレｍＲＮＡは、その後、スプライシングによってイントロンが除去され、５’キャップ及びポリＡテールが付加されて成熟ｍＲＮＡにプロセシングされる。成熟ｍＲＮＡは、ポリペプチドへの翻訳のためにリボソームによって鋳型として使用される。本明細書で使用される「ＲＮＡ」という用語は、プレｍＲＮＡ（時にはヘテロ核ＲＮＡとも呼ばれる）、成熟ｍＲＮＡ、並びにプロセシングの任意の段階におけるＲＮＡを含む。本明細書で使用される「ＲＮＡ」という用語は、ポリペプチドに翻訳されるコードＲＮＡ、及び非コードＲＮＡを含む（例えば、ｍｉＲＮＡ、ｔＲＮＡ、ｒＲＮＡなど）。
【００３５】
「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」、「ペプチド」及び「タンパク質」は互換的に使用され、２つ以上のアミノ酸のポリマーを指す。
【００３６】
「オリゴヌクレオチド」は、２つ以上のヌクレオチドを含むポリマーを指す。
【００３７】
「対立遺伝子」は、「変異体」又は「多型」とも呼ばれ、ゲノム中の所与の位置（遺伝子座）における少なくとも２つの異なるヌクレオチド配列変異のうちの１つを指す。した

がって、多型部位の特定の対立遺伝子は、多型部位に関する配列の特定のバージョンを指す。「変異体」又は「多型」は、参照ゲノムとは異なる多型部位の特定の対立遺伝子を指すこともできる。

【００３８】

「多型マーカー」は、「多型部位」又は単に「マーカー」とも呼ばれ、少なくとも２つの配列変異体又は少なくとも２つの対立遺伝子を有するゲノム部位を指す。したがって、多型マーカーとの遺伝的関連性は、その多型マーカーの少なくとも１つの特定の対立遺伝子との関連性を指す。「マーカー」は、多型マーカーの特定の対立遺伝子を指すこともできる。多型マーカーは、限定されるものではないが、一塩基多型（single nucleotide polymorphisms、ＳＮＰ）、キュレートされたＳＮＰ（curated SNP、ｃＳＮＰ）、挿入、欠失、コピー数多型（copy number variation、ＣＮＶ）、コドン拡張、メチル化状態、転座、重複、反復拡張、再編成、多塩基多型、スプライス変異体、マイクロサテライト多型などを含む、ゲノムにおいて見出される任意のタイプの配列変異を指すことができる。「マーカー」はまた、「バイオマーカー」を指すことができる。

【００３９】

「一塩基多型」又は「ＳＮＰ」は、ゲノム中の特定の位置にある単一のヌクレオチドが２つ以上の個体又は２つ以上の集団の間で異なるＤＮＡの変異の一種である。ほとんどのＳＮＰは２つの対立遺伝子を有し、このような場合、個体は、多型部位で１つの対立遺伝子についてホモ接合性であるか、又は両方の対立遺伝子についてヘテロ接合性であるかのいずれかである。

【００４０】

「挿入」又は「欠失」は、参照ＤＮＡ配列と比較して、それぞれ追加のヌクレオチド又はより少ないヌクレオチドを有する変異体である。

【００４１】

「マイクロサテライト」は、長さが２～８ヌクレオチドである塩基の複数の小さな反復が存在する多型マーカーの一種である。

【００４２】

「と関連する」という用語は、「内に」、又は「と相関する」、又は「と連鎖不平衡にある」、又は「と機能的に関連する」、又はこれらの用語の任意の組み合わせを指し、これらと互換的に使用することができる。「連鎖不平衡」は、所与の集団における異なる遺伝子座での対立遺伝子の非ランダムな関連性を指す。

【００４３】

「感受性」とは、個体が特定の表現型（例えば、形質又は疾患）を発症する傾向、性質又はリスクを指し、あるいは特定の表現型の発症に多かれ少なかれ抵抗することができることを指す。この用語は、疾患に対する感受性の低下、又は疾患のリスクの低下、又は疾患に対する防御を包含する。この用語はまた、疾患に対する感受性の増加、又は疾患を発症するリスクの増加を包含する。

【００４４】

「及び／又は」という用語は、「一方又は他方又は両方」を示す。言い換えれば、項目の両方又はいずれかが関与していることを意味する。

【００４５】

「バイオマーカー」という用語は、疾患などの表現型に関連し、その測定が疾患に対する感受性、又は疾患の予後、又は疾患の診断を決定するために、又は疾患の治療に対する応答を決定するために使用され得る、タンパク質、ポリペプチド、小分子、代謝産物、又は核酸配列などの生体分子を指す。

【００４６】

用語「ルックアップテーブル」は、データのある形式を別の形式に、又はデータの１つ以上の形式を予測された転帰（例えば、形質、疾患、又は他の表現型）に結びつけるテーブルである。ルックアップテーブルは、１つ以上の標的、又は１つ以上の多型マーカーの発現又は活性レベルについて、並びに１つ以上の標的の発現又は活性レベルと、又は多型

マーカーの対立遺伝子と、特定の表現型（例えば、形質又は疾患）との相関についての情報を含み得る。

【００４７】

「コンピュータ可読媒体」は、特注又は市販のコンピュータインターフェースによってアクセス可能な情報を記憶するための媒体である。コンピュータ可読媒体のいくつかの例は、光記憶媒体、磁気記憶媒体、メモリ、パンチカード、又はその他の市販の媒体を含むが、これらに限定されない。

【００４８】

「核酸試料」は、個体から得られたＤＮＡ又はＲＮＡ試料を指す。核酸試料は、例えば、血液、唾液、組織試料、脳脊髄液、羊水など、ＤＮＡ又はＲＮＡを含有する任意の供給源から得ることができる。

【００４９】

「試料」は、一般に、個体から得られた生物学的試料などの任意の試料を指す。

【００５０】

「対象」は、「患者」又は「個体」と交換可能であってもよく、他に示されない限り、ヒト及び非ヒト哺乳動物の両方を含む、生きている多細胞脊椎動物を指す。

【００５１】

「治療を必要とする対象」は、本明細書に開示される化合物による治療に応答する疾患、障害、又は状態を有する対象を含み得る。例えば、「治療を必要とする対象」は、本明細書に記載されるがんなどの細胞増殖性疾患、障害、又は状態を有する対象を含み得る。「治療を必要とする対象」は、ＭＹＣ発現又は活性に関連するがんなどの細胞増殖性疾患、障害、又は状態を有する対象を含み得る。

【００５２】

「治療剤」という用語は、疾患に関連する症状を予防、治療、又は改善するために使用することができる薬剤を指す。

【００５３】

「治療方法に対する応答」、「治療に対する応答」、又は「モジュレーターの投与に対する応答」という用語は、個体に対するいずれかのタイプの治療の結果を指し、有益な効果、中立的な効果、及び有害な効果を含む。

【００５４】

「治療有効量」という用語は、単独で、又は１つ以上の追加の治療剤と一緒に投与された場合に、疾患に関連する徴候及び症状の減少などの所望の応答を誘発する治療剤の量を指す。多くの場合、治療有効量は、投与された対象に重大な副作用を引き起こすことなく所望の応答を提供する。特定の場合に特定の対象に投与される薬物の有効量は、そのような投与量が当業者によって治療有効量であるとみなされても、本明細書に記載される状態／疾患を治療するのに常に有効であるとは限らない。

【００５５】

「モジュレーター」という用語は、ポリペプチド又は核酸配列のシグナル伝達、活性又は発現に影響を及ぼす（「調節する」とも呼ばれる）化合物を指し、活性化剤及び阻害剤の両方を含む。ポリペプチド又は核酸配列のシグナル伝達、活性又は発現を増加又はアップレギュレートするモジュレーターは、「活性化剤」と呼ばれる。ポリペプチド又は核酸配列のシグナル伝達、活性又は発現を阻害、低減、減少又はダウンレギュレートするモジュレーターは、「阻害剤」と呼ばれる。「調節」とは、上記で定義したように調節する行為を指し、モジュレーターを用いて実行することができる。他に特定されない限り、「調節する」又は「調節」は、上記で定義されるように調節する行為を指し、ポリペプチド又は核酸配列のシグナル伝達、活性、又は発現を増加又はアップレギュレートすること、並びにポリペプチド又は核酸配列のシグナル伝達、活性、又は発現を阻害、低減、減少、又はダウンレギュレートすることの両方を含む。

【００５６】

「アンチセンスモジュレーター」という用語は、核酸分子への何らかの形態の相補的結

合又はハイブリダイゼーションを介して、少なくとも１つの核酸配列のシグナル伝達、活性又は発現に影響を及ぼすモジュレーターを指す。アンチセンスモジュレーターの一般的な形態としては、アンチセンスオリゴヌクレオチド（antisense oligonucleotide、ＡＳＯ）、並びに遺伝子調節のためのＲＮＡｉ機構において使用される核酸が挙げられ、これには、ｍｉＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、及び低分子ヘアピン型ＲＮＡ（short hairpin RNA、ｓｈＲＮＡ）などが含まれるが、これらに限定されない。

【００５７】

「増幅」又は「増幅する」という用語は、ヌクレオチドの配列のコピー数を増加させることを指す。増幅の一例は、「ポリメラーゼ連鎖反応」であり、そこで、ヌクレオチドの配列を含む試料を、一対のオリゴヌクレオチドプライマーと接触させる。プライマーは、ヌクレオチド配列とハイブリダイズし、適切な条件下で伸長し、その後ヌクレオチド配列から解離する。このプロセスは、ヌクレオチド配列のコピー数を増加させるために繰り返される。他の方法を増幅に使用することができ、それらは当業者に公知である。

【００５８】

「単離された」という用語は、分子の精製された、富化された、又は濃縮された集団を指す。「単離された」はまた、その純度が増加するように、特定の分子、化合物又は複合体を富化又は濃縮する行為を指す。

【００５９】

「組織」という用語は、生物において特定の生理学的機能を形成する細胞の集合体を指す。

【００６０】

「送達」という用語は、薬物、薬剤、又は医薬組成物の文脈で使用される場合、アッセイ混合物、培養細胞、動物、又はヒト対象若しくは患者への薬物、薬剤、又は医薬組成物の投与を指す。

【００６１】

「担体」は、「ビヒクル」又は「賦形剤」とも呼ばれ、薬物、薬剤、又は医薬組成物の文脈で使用される場合、１つ以上の他の分子の送達を補助するために使用される１つ以上の分子である。担体の例としては、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、デンプン、スクロース及びポリエチレングリコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６２】

「がん」とは、制御されない様式で増殖し、場合によっては転移する傾向がある細胞の異常な成長を指す。「がん」とういう用語には、星状細胞腫、乳がん、低悪性度神経膠腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺がん、直腸腺がん）、食道がん、胃がん（例えば、胃腺がん）、神経膠芽腫（例えば、多形性膠芽腫）、頭頸部扁平上皮がん、白血病（例えば、骨髄性白血病）、肝臓がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん）、非バーキットリンパ腫、甲状腺髄様がん、髄芽腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫、ぶどう膜黒色腫）、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、傍神経節腫、褐色細胞腫、前立腺がん、腎臓がん（例えば、淡明細胞型腎細胞がん）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、及び精巣がんなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６３】

「改善」とは、その疾患の少なくとも１つの指標によって測定される、疾患の重症度の軽減である。指標は、その疾患の症状、又は疾患に関連するマーカーであり得、客観的又は主観的に評価され得る。特定の実施形態では、「改善する」ことは、疾患の進行を遅らせる、停止させる、又は逆転させることを意味し得る。

【００６４】

「用量」は、投与のために提供される医薬組成物の特定の単位である。いくつかの実施形態では、用量は、一定期間にわたって投与される医薬組成物の特定の量を指すことができる。用量は、投与される医薬組成物の総量、又は単位時間当たりに投与される医薬組成

物の量を指すことができる。

【００６５】

化学的定義

本明細書では、新規化学物質及び化学物質の使用が開示される。化学物質は、当技術分野で公知の用語を使用して記載されてもよく、以下で更に説明される。

【００６６】

本明細書で使用される命名法は、ＩＵＰＡＣ系統的命名法、又は当業者によって一般的に使用され理解される他の命名法に基づく。

【００６７】

本明細書における構造中の炭素、酸素、硫黄、又は窒素原子上に現れる任意のオープンバレンシーは、別段の指示がない限り、水素の存在を示す。

【００６８】

「置換基」という用語は、親分子上の水素原子を置換する原子又は原子群を示す。

【００６９】

「置換された」という用語は、指定された基が１つ以上の置換基を有することを示す。いずれの基も複数の置換基を有することができ、様々な可能な置換基が提供される場合、置換基は独立して選択され、同じであってもよいが、同じである必要はない。用語「非置換」は、指定された基が置換基を有さないことを意味する。「任意選択的に置換された」という用語は、指定された基が非置換であるか、又は可能な置換基の群から独立して選択される１つ以上の置換基で置換されていることを意味する。

【００７０】

置換基の数を示す場合、「１つ以上」という用語は、１つの置換基から最大可能な置換数までの範囲すなわち、置換基による１つの水素の置換から全ての水素の置換までの範囲を指す。

【００７１】

「部分」という用語は、１つ以上の化学結合によって別の原子又は分子に結合し、それによって分子の一部を形成する、原子又は化学結合した原子の群を指す。例えば、式（Ｉ）の変数A^1、A^2、R^1、$R^2$$R_B$、及びＺは、１つ以上の共有結合によって式（Ｉ）のコア構造に結合している部分を指す。

【００７２】

本明細書で使用される場合、アスタリスク「*」、プラス記号「＋」、又は点線は、任意のラジカル基、部分、及び／又は置換基の結合点を指定するために使用され得る。

【００７３】

「アルキル」という用語は、全ての異性体形態の直鎖又は分岐状飽和炭化水素基を指す。特定の実施形態では、アルキルは、１～１２個、１～１０個、１～８個、１～７個、１～６個、１～４個、又は１～２個の炭素原子の直鎖状又は分岐状基を指し、本明細書ではそれぞれC_{1-12}－アルキル、C_{1-10}－アルキル、C_{1-8}－アルキル、C_{1-7}－アルキル、C_{1-6}－アルキル、C_{1-4}－アルキル、又はC_{1-2}－アルキルとも呼ばれる。アルキル基のいくつかの特定の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、又はｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。

【００７４】

「アルキレン」という用語は、アルキル基のジラジカルを指す（例えば－（CH_2）$_n$－、式中、ｎは整数、例えば１～２０の整数である）。例示的なアルキレン基は、－CH_2CH_2－である。アルキレン基の他の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、２－メチルプロピレン、ブチレン、２－エチルブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどが挙げられる。

【００７５】

「ハロ」、「ハロゲン」、及び「ハライド」という用語は、本明細書において互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードを示す。ハロゲンの１つの特定の例はフルオロである。

【００７６】
「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の水素原子の少なくとも１個が同じ又は異なるハロゲンで置換されているアルキル基を指す。ハロアルキルの例としては、モノフルオロメチル（－CH_2F）、ジフルオロメチル（－CHF_2）、トリフルオロメチル（－CF_3）、２，２，２－トリフルオロエチル（－CH_2CF_3）などが挙げられる。「ペルハロアルキル」は、アルキル基の全ての水素原子が同じ又は異なるハロゲンによって置き換えられているアルキル基を示す。
【００７７】
本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１個の炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、又はＳ原子）で置き換えられている「アルキル」基を指す。ヘテロアルキル基の一例は、「アルコキシ」基である。
【００７８】
本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する不飽和直鎖状又は分岐状炭化水素、例えば、２～１２個、２～１０個、２～８個、２～７個、２～６個、又は２～４個の炭素原子の直鎖状又は分岐状基を指し、本明細書ではそれぞれC_{2-12}－アルケニル、C_{2-10}－アルケニル、C_{2-7}－アルケニル、C_{2-6}－アルケニル、又はC_{2-4}－アルケニルとも呼ばれる。
【００７９】
本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する不飽和直鎖状又は分岐状炭化水素、例えば、２～１２個、２～１０個、２～８個、２～６個、又は２～４個の炭素原子の直鎖状又は分岐状基を指し、本明細書ではそれぞれC_{2-12}－アルキニル、C_{2-10}－アルキニル、C_{2-8}－アルキニル、C_{2-6}－アルキニル、又はC_{2-4}－アルキニルとも呼ばれる。
【００８０】
「アミン」及び「アミノ」という用語は、式－NR^aR^cの基を指し、式中、R^a及びR^cは、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又は別の基である。あるいは、R^a及びR^cは、それらが結合している窒素と一緒になって、ヘテロシクロアルキルを形成することができる。「一級アミノ」という用語は、R^a及びR^cの両方が水素である基を示す。「二級アミノ」という用語は、R^aが水素であり、R^cが水素以外の基である基を示す。「三級アミノ」という用語は、R^a及びR^cの両方が水素以外の基である基を示す。二級及び三級アミノ基の例としては、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノなどが挙げられる。
【００８１】
「アルコキシ」、「アルコキシル」又は「－Ｏ－アルキル」という用語は、酸素原子によって分子の残りの部分に結合している、上で定義したアルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられる。例えば、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキルなどの他の部分が酸素原子によって分子の残りの部分に結合している場合、それは、それぞれ－Ｏ－アルケニル、－Ｏ－アルキニル、－Ｏ－ヘテロアルキルなどによって表すことができる。
【００８２】
「エーテル」という用語は、酸素原子によって共有結合された２つの炭化水素を指す。
【００８３】
本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、ラジカル－Ｃ（Ｏ）－を指す。
【００８４】
「オキソ」という用語は、炭素又は別の元素に二重結合した酸素原子を指す。
【００８５】
本明細書で使用される「カルボキサミド」という用語は、ラジカル－Ｃ（Ｏ）ＮＲR^fを指し、式中、Ｒ及びR^fは、同一又は異なる置換基であってもよい。Ｒ及びR^fは、例え

ば、独立して、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ホルミル、ハロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルなどであり得る。

【００８６】

本明細書で使用される「カルボキシ」又は「カルボキシル」という用語は、ラジカル－ＣＯＯＨ又はその対応する塩、例えば－ＣＯＯＮａなどを指す。

【００８７】

本明細書で使用される「アミド（amide）」又は「アミド（amido）」又は「アミジル」という用語は、－R^gＣ（Ｏ）Ｎ（R^d）－、－R^gＣ（Ｏ）Ｎ（R^d）R^e－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^d$$R^e$ｅ、又は－Ｃ（Ｏ）$NH_2$の形態のラジカルを指し、式中、$R^g$、$R^d$及び$R^e$は、例えば、各々独立して、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、又はニトロなどである。

【００８８】

「二環式環系」という用語は、共通の単結合又は二重結合を介して互いに縮合した２つの環（縮環二環式環系）、あるいは３つ以上の共通原子の配列を介して一緒に縮合した２つの環（架橋二環式環系）、あるいは共通の単一原子を介して一緒に縮合した２つの環（スピロ二環式環系）を指すことができる。二環式環系は、飽和、部分不飽和、不飽和又は芳香族であり得る。二環式環系は、１個以上の炭素原子が、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される同一又は異なるヘテロ原子によって置換されている環を含むことができる。

【００８９】

「シクロアルキル」という用語は、環当たり３～１２個、３～１０個、３～８個、３～６個、４～８個、又は４～６個の炭素の飽和環式、二環式、又は架橋環式（例えば、アダマンチル）炭化水素基を指し、本明細書ではそれぞれC_{3-12}－シクロアルキル、C_{3-10}－シクロアルキル、C_{3-8}－シクロアルキル、C_{3-6}－シクロアルキル、C_{4-8}－シクロアルキル、又はC_{4-6}－シクロアルキルとも呼ばれる。別段の指定がない限り、シクロアルキル基は、１つ以上の環位置で、例えば、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンアミド、スルホニル又はチオカルボニルなどで任意選択的に置換されている。ある特定の実施形態では、シクロアルキル基は置換されていないすなわち、非置換である。

【００９０】

「部分不飽和カルボシクリル」という用語は、環原子間に少なくとも１つの二重結合を含有し、カルボシクリルの少なくとも１つの環が芳香族ではない、環状炭化水素を指す。部分不飽和カルボシクリルは、環炭素原子の数に従って特徴付けられ得る。例えば、部分不飽和カルボシクリルは、５～１４個、５～１２個、５～１０個、５～８個、又は５～６個の環炭素原子を含有してもよく、したがって、それぞれ、５～１４員、５～１２員、５～１０員、５～８員、又は５～６員の部分不飽和カルボシクリルと呼ばれる。部分不飽和カルボシクリルは、単環式炭素環、二環式炭素環、三環式炭素環、架橋炭素環、スピロ環式炭素環、又は他の炭素環式環系の形態であってもよい。部分不飽和カルボシクリル基の例には、シクロアルケニル基及び部分不飽和である二環式カルボシクリル基も含まれる。別段の指定がない限り、部分不飽和カルボシクリル基は、１つ以上の環位置で、例えば、アルカノイル、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミジノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、アジド、カルバメート、カーボネート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、イミノ、ケトン、ニトロ、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、スルフェート、スルフィド、スルホンア

ミド、スルホニル又はチオカルボニルで任意選択で置換されている。ある特定の実施形態では、部分不飽和カルボシクリルは、置換されていないすなわち、非置換である。

【００９１】

「シクロヘテロアルキル」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、飽和又は部分的に不飽和、非芳香族、単環式若しくは多環式（例えば、２、３又は４個の縮合環を有する）、又は環当たり３～１２個、３～１０個、３～８個、３～６個、４～８個、又は４～６個の炭素を含む、架橋環式環系を指し、環形成原子の１つ以上は、例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳなどのヘテロ原子である。シクロヘテロアルキル又はヘテロシクロアルキル基は、スピロ環を含むことができる。単環式飽和シクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基の例としては、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリン－４－イル、アゼパニル、ジアゼパニル、ホモピペラジニル、オキサゼパニルなどが挙げられる。二環式飽和シクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基の例としては、８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクチル、キヌクリジニル、８－オキサ－３－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクチル、９－アザ－ビシクロ［３．３．１］ノニル、３－オキサ－９－アザ－ビシクロ［３．３．１］ノニル、３－チア－９－アザ－ビシクロ［３．３．１］ノニルなどが挙げられる。部分的に不飽和のシクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基の例としては、ジヒドロフリル、イミダゾリニル、ジヒドロ－オキサゾリル、テトラヒドロ－ピリジニル、ジヒドロピラニルなどが挙げられる。また、シクロヘテロアルキル又はヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環に縮合した（すなわち、共通の結合を有する）１つ以上の芳香環を有する部分、例えば、フタルイミジル、ナフタルイミジル、及び複素環のベンゾ誘導体、例えば、２，３－ジヒドロベンゾフリル、１，３－ベンゾジオキソール、ベンゾ－１，４－ジオキサンなどが含まれる。１つ以上の縮合芳香環を有するシクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、芳香族部分又は非芳香族部分のいずれかを介して結合され得る。シクロヘテロアルキル又はヘテロシクロアルキルの定義には、１個以上の環形成原子が１又は２個のオキソ又はスルフィド基で置換されている部分も含まれる。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、１～６個、１～５個、１～４個、１～３個、又は１～２個のヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳ）を有する。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル又はヘテロシクロアルキル基は、０、１、２、３、４、又は５個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、シクロヘテロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、０、１又は２個の三重結合を含有する。

【００９２】

「Ｎ－ヘテロシクロアルキル」という用語は、少なくとも１個の窒素環原子を含有するヘテロシクロアルキル基を指し、ヘテロシクロアルキルラジカルの分子の残りの部分への結合点は、窒素環原子を介している。Ｎ－ヘテロシクロアルキルの例としては、１，４－ジアゼパニル、ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニルなどが挙げられ、ヘテロシクロアルキルラジカルの分子の残りの部分への結合点は、窒素環原子を介している。

【００９３】

「シクロアルキレン」という用語は、１つ以上の環結合において不飽和であるシクロアルキル基を指す。

【００９４】

「アリール」という用語は、炭素環式芳香族基を指す。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、アントラセニルなどが挙げられる。「アリール」という用語はまた、２つ以上の炭素が２つの隣接する環に共通である、２つ以上の炭素環式環を有する多環式環系（環は「縮合環」である）を含み、環うちの少なくとも１つは芳香族であり、他の

環は、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、及び／又はアリールであってもよい。別段の指定がない限り、芳香環は、１つ以上の環位置で、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、カルボン酸、－Ｃ（Ｏ）アルキル、－CO_2アルキル、カルボニル、カルボキシル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド（sulfonamido）、スルホンアミド（sulfonamide）、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール部分、－CF_3、－ＣＮなどで置換されていてもよい。ある特定の実施形態では、芳香環は、１つ以上の環位置において、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシル、又はアルコキシルで置換されている。ある特定の他の実施形態では、芳香環は置換されていないすなわち、非置換である。ある特定の実施形態では、アリール基は、６～１０員環構造である。

【００９５】

用語「ヘテロシクリル」及び「複素環基」という用語は、環当たり３～１２個、３～１０個、３～８個、３～６個、４～８個、又は４～６個の炭素を含む、飽和、部分不飽和、若しくは芳香族環系、又はそれらの組み合わせを指し、ここで、環形成原子のうちの１つ以上は、例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳなどのヘテロ原子である。本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」は、少なくとも１個の環形成原子が、例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳなどのヘテロ原子である「アリール」基を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、１～６個、１～５個、１～４個、１～３個、又は１～２個のヘテロ原子（例えば、Ｎ、Ｏ、又はＳ）を有する。ヘテロシクリル基中の環原子の数は、Ｃｘ－ｙ命名法を使用して特定することができ、式中、ｘ及びｙは、環原子の数を指定する整数である。例えば、C_{3-6}ヘテロシクリル基は、１つ以上の環原子がヘテロ原子例えば、Ｎ、Ｏ又はＳである、飽和又は部分不飽和の３～６員環構造を指す。「C_{3-6}」は、複素環が、環原子である任意のヘテロ原子を含めて、合計３～６個の環原子を含有することを示す。

【００９６】

本明細書に記載される用語は、例えば、「カルボキシヘテロシクロアルキル」、「アリールアルキルヘテロアリール」、又は「アミノアルキルヘテロシクリル」などの化学的に関連する組み合わせを形成するために付加され得ることが企図される。本明細書に記載の定義は、問題となる用語が単独で出現するか組み合わせて出現するかに関係なく適用される。組み合わせの最後のメンバーは、分子の残りの部分に結合しているラジカルである。組み合わせの他のメンバーは、文字通りの配列に関して逆の順序で結合ラジカルに結合される。例えば、「アミノアルキルヘテロシクリル」という組み合わせは、アミノ基によって置換されているアルキルによって置換されているヘテロシクリルラジカルを指す。

【００９７】

「本発明の化合物」、「本開示の化合物」、「開示の化合物」及び「本発明の化合物」という用語は、本明細書に開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体、溶媒和物及び塩例えば、薬学的に許容される塩）を指す。

【００９８】

本発明の化合物が固体である場合、これらの化合物、並びにそれらの溶媒和物及び塩は、異なる固体形態、特に異なる結晶形態で存在し得ることが当業者によって理解され、それらの全ては、本発明及び特定の式の範囲内にあることが意図される。

【００９９】

「キラル中心」という用語は、４つの同一でない置換基に結合した炭素原子を意味する。「キラル」という用語は、それらの鏡像と重ね合わせることができない実施形態を指し、一方、「アキラル」という用語は、それらの鏡像と重ね合わせることができる実施形態を指す。キラル分子は光学的に活性であるすなわち、それらは平面偏光の平面を回転させる能力を有する。

【０１００】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、一般に、Ｓ．Ｐ．Ｐａｒｋｅｒ，Ｅ

ｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｅｒｍｓ（１９８４）ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｂｏｏｋ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、及びＥｌｉｅｌ，Ｅ．ａｎｄ Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．，「Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４に従う。光学活性化合物を記載する際、接頭辞Ｄ及びＬ、又はＲ及びＳは、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。考慮中のキラル中心に結合した置換基は、カーン、インゴールド及びプレログの順位規則（Ｓｅｑｕｅｎｃｅ Ｒｕｌｅ ｏｆ Ｃａｈｎ，Ｉｎｇｏｌｄ ａｎｄ Ｐｒｅｌｏｇ）に従ってランク付けされる。（Ｃａｈｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔｅｒ．Ｅｄｉｔ．，５：３８５；ｅｒｒａｔａ ５１１（１９６６））。接頭辞Ｄ及びＬ又は（＋）及び（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、（－）又はＬは、化合物が左旋性であることを示す。（＋）又はＤの接頭辞を有する化合物は右旋性である。

【０１０１】

本発明の化合物は、１つ以上のキラル中心及び／又は二重結合を有することができ、したがって、幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。キラル中心、及び／又は二重結合が化学構造中に存在するときは常に、そのキラル中心、及び／又は二重結合に関連する全ての立体異性体が本発明に包含されることが意図される。「立体異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、全ての幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマー、及びそれらの混合物を包含する。

【０１０２】

本発明の化合物は、光学的に純粋なエナンチオマー、又はエナンチオマーの混合物、例えば、ラセミ体、光学的に純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性体ラセミ体又はジアステレオ異性体ラセミ体の混合物の形態で存在することができる。本明細書では、エナンチオピュアな化合物を含むか、それらから本質的になるか、又はそれらからなる組成物も企図され、この組成物は、少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、又は１００％の本明細書で開示される式（Ｉ）の化合物の単一エナンチオマーを含み得るか、それから本質的になり得るか、又はそれからなり得る。

【０１０３】

化学構造の図式的描写、例えば、一般的な化学構造は、他に示されない限り、指定された化合物の全ての立体異性体形態を包含することが理解される。当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。したがって、本明細書を通して、本開示の化合物は、全てのエナンチオマー、立体異性体、ラセミ混合物、及び光学的に純粋な異性体形態を含む。

【０１０４】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩の両方が挙げられる。

【０１０５】

「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、燐酸）、並びに脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸のクラスの有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及びサリチル酸）で、形成される薬学的に許容される塩を示す。

【０１０６】

「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機塩基又は無機塩基で形成される

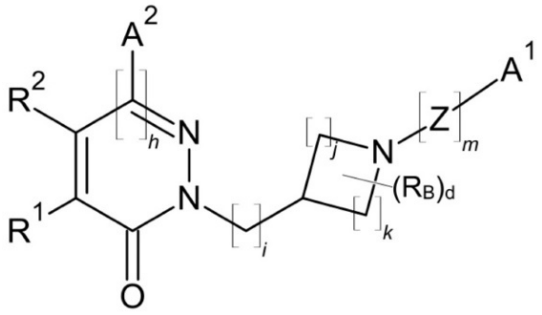
薬学的に許容される塩を意味する。許容される無機塩基の例としては、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩としては、一級、二級及び三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミンを含む）、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂（例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン（piperizine）、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂）の塩が挙げられる。

【０１０７】

化合物

本発明は、式（Ｉ）の化合物であって、

【化２】



式中、

A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであるか、

あるいはA^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン、又はC_{2-7}－アルケニレンを形成し、

Ｚが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2O$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH)_2$－であり、

ｈが、１、２、又は３であり、

ｉが、０、１、又は２であり、

ｊが、０、１、２、又は３であり、

ｋが、０、１、２、又は３であり、

ｍが、０又は１であり、

R_Bが、非水素置換基を表し、各R_Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシ

アセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｄが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、又は１３であり、

C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非置換であるが、

但し、ｊ及びｋが、同じ化合物中で両方とも０ではないことを条件とする、化合物、

及びその薬学的に許容される塩に関する。

【０１０８】

本発明の特定の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、並びにその薬学的に許容される塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、及び溶媒和物である。

【０１０９】

本明細書に開示される特定のA^1、A^2、R^1、R^2、R_B、Ｚ、ｄ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｍに関する全ての実施形態は、本明細書に開示される別のA^1、A^2、R^1、R^2、R_B、Ｚ、ｄ、ｈ、ｉ、ｊ、ｋ、及びｍに関するいずれの他の実施形態とも組み合わされ得ることが理解される。

【０１１０】

本発明の特定の実施形態は、式（Ｉ）の化合物であって、

A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであるか、

あるいはA^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン、又はC_{2-7}－アルケニレンを形成し、

Ｚが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2O$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ(CH_3)Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH)_2$－であり、

ｈが、１、２、又は３であり、

ｉが、０、１、又は２であり、

ｊが、０、１、２、又は３であり、

ｋが、０、１、２、又は３であり、

ｍが、０又は１であり、

R_Bが、非水素置換基を表し、各R_Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ

，Ｎ－ジメチルアミノであり、
　R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
　ｄが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、又は１３であり、
　C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非置換であるが、
　但し、ｊ及びｋが、同じ化合物中で両方とも０ではないことを条件とする、化合物、
　並びに薬学的に許容されるその塩、互変異性体、Ｎ－オキシド、及び溶媒和物に関する。

【０１１１】
　本発明の特定の実施形態は、R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル、特に、水素又はC_{1-7}－アルキルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１２】
　本発明の特定の実施形態は、R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリル、特に、水素又はC_{1-7}－アルキルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１３】
　本発明の特定の実施形態は、A^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン又はC_{2-7}－アルケニレン、特に、プロピレン又はブチレンを形成する、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１４】
　本発明の特定の実施形態は、R_Bが、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード、特にフルオロである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１５】
　本発明の特定の実施形態は、Ｚが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2O－、－Ｃ（＝Ｏ）$(CH_2)_2O$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）OCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨCH_2－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$(CH_2)_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_2$－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2(CH)_2$－、特に、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１６】
　本発明の特定の実施形態は、ｍが、０又は１、特に０である、式（Ｉ）の化合物に関する。誤解を避けるために、ｍが０である場合、式（Ｉ）中のA^1とＮとを架橋するＺ部分は、A^1とＮとの間の直接の一重共有結合によって代置される。

【０１１７】
　本発明の特定の実施形態は、ｍが、０又は１、特に１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１８】
　本発明の特定の実施形態は、ｄが、０、１、２、３、又は４、特に、０、１、又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１１９】
　本発明の特定の実施形態は、ｈが、１、２、又は３、特に１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２０】
　本発明の特定の実施形態は、ｉが、０、１、又は２、特に０である、式（Ｉ）の化合物

に関する。誤解を避けるために、式（Ｉ）の－［ＣＨ$_2$］$_i$－にあるｉが０である場合、その特定の－ＣＨ$_2$－連結は、直接の一重共有結合によって代置される。

【０１２１】

本発明の特定の実施形態は、ｉが、０、１、又は２、特に１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２２】

本発明の特定の実施形態は、ｊが、０、１、２、又は３、特に１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２３】

本発明の特定の実施形態は、ｊが、０、１、２、又は３、特に２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２４】

本発明の特定の実施形態は、ｋが、０、１、２、又は３、特に１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２５】

本発明の特定の実施形態は、ｋが、０、１、２、又は３、特に２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２６】

本発明の特定の実施形態は、ｈが１であり、ｉが１であり、ｊが２であり、ｋが２であり、ｍが０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２７】

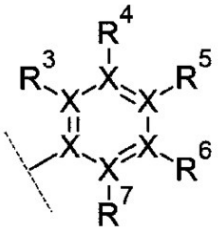
本発明の特定の実施形態は、１つ以上の水素が重水素で代置される式（Ｉ）の化合物に関し、これにより、例えば、血漿中の活性薬物種の滞留時間を延長してより優れた有効性を達成すること、及び／又は有害な副作用を回避することなど、有用な特性が化合物に付与され得る。

【０１２８】

本発明の特定の実施形態は、

Ａ^{1}が、以下であり、

【化３】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ又はＮであり、

Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、及びＲ^{7}が、各々独立して、水素、重水素、Ｃ$_{1-7}$－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、Ｃ$_{3-8}$－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、又はＲ^7）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１２９】

本発明の特定の実施形態は、R^3が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３０】

本発明の特定の実施形態は、R^4が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３１】

本発明の特定の実施形態は、R^5が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３２】

本発明の特定の実施形態は、R^6が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３３】

本発明の特定の実施形態は、R^7が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３４】

本発明の特定の実施形態は、R^3、R^4、R^5、R^6、又はR^7のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

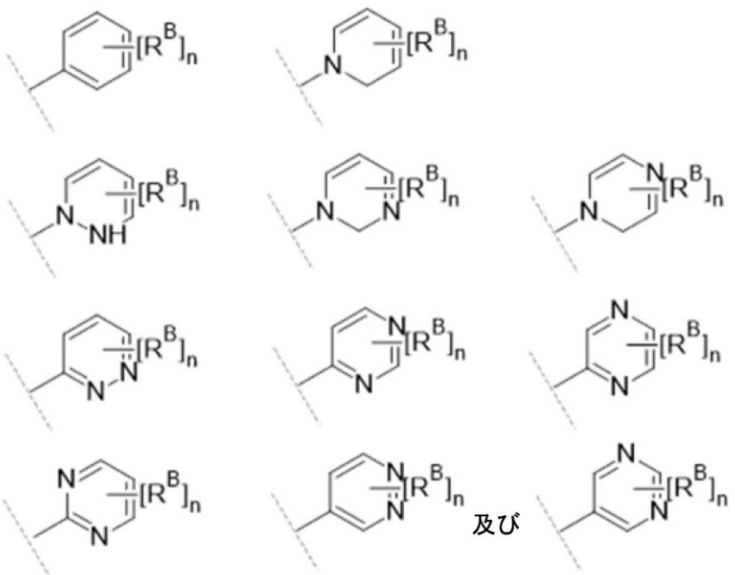
【０１３５】

本発明の特定の実施形態は、R^3、R^4、R^5、R^6、又はR^7のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３６】

本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択され、

【化４】



及び

式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又は

ヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^1のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｎが、０、１、２、３、４、５、又は６である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３７】

本発明の特定の実施形態は、ｎが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

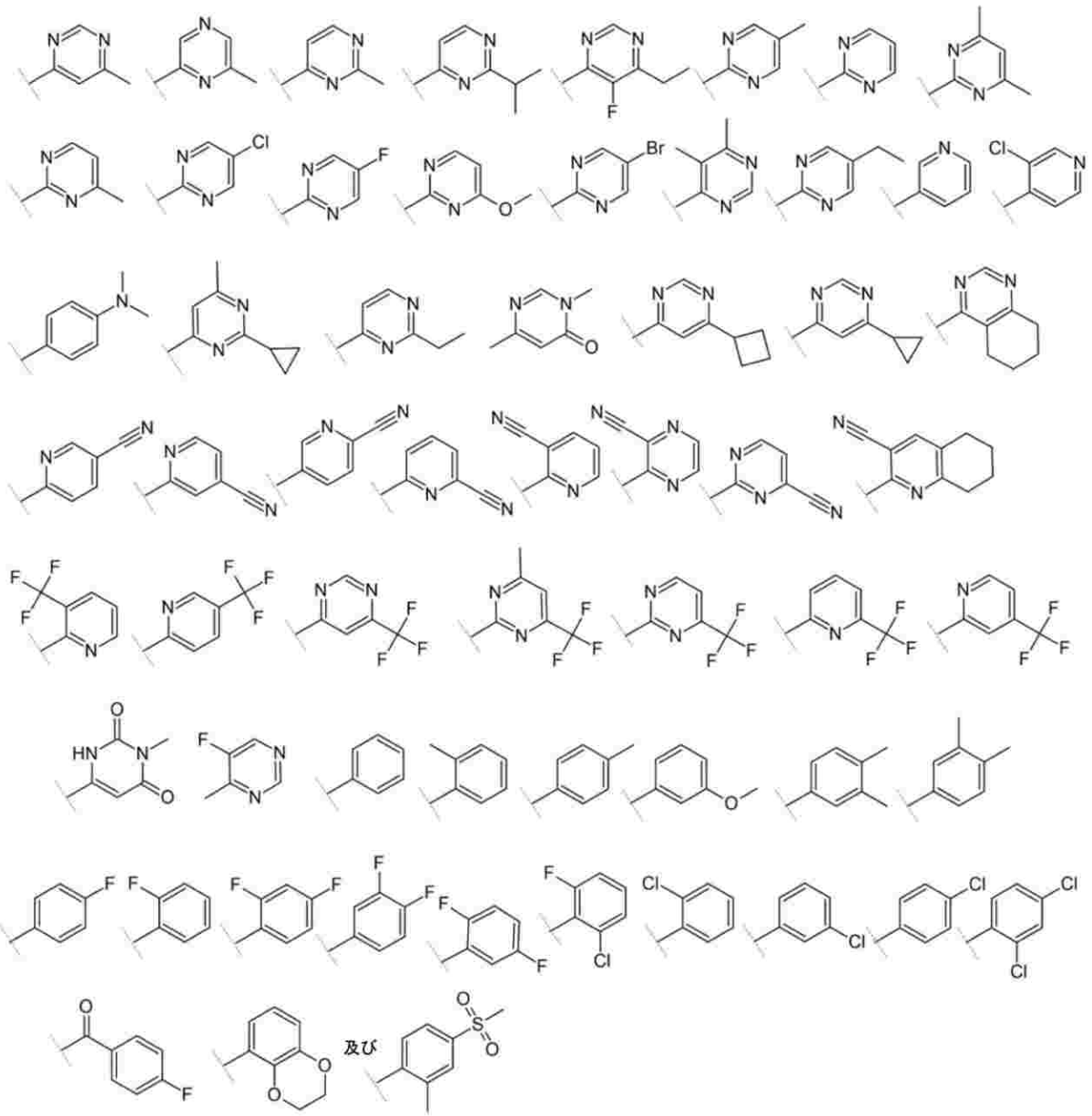
【０１３８】

本発明の特定の実施形態は、ｎが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１３９】

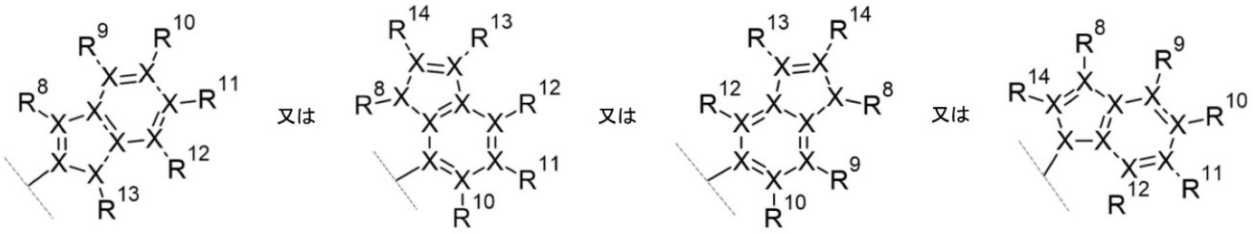
本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化５】



【０１４０】

本発明の特定の実施形態は、
A^1が、以下であり、
【化６】



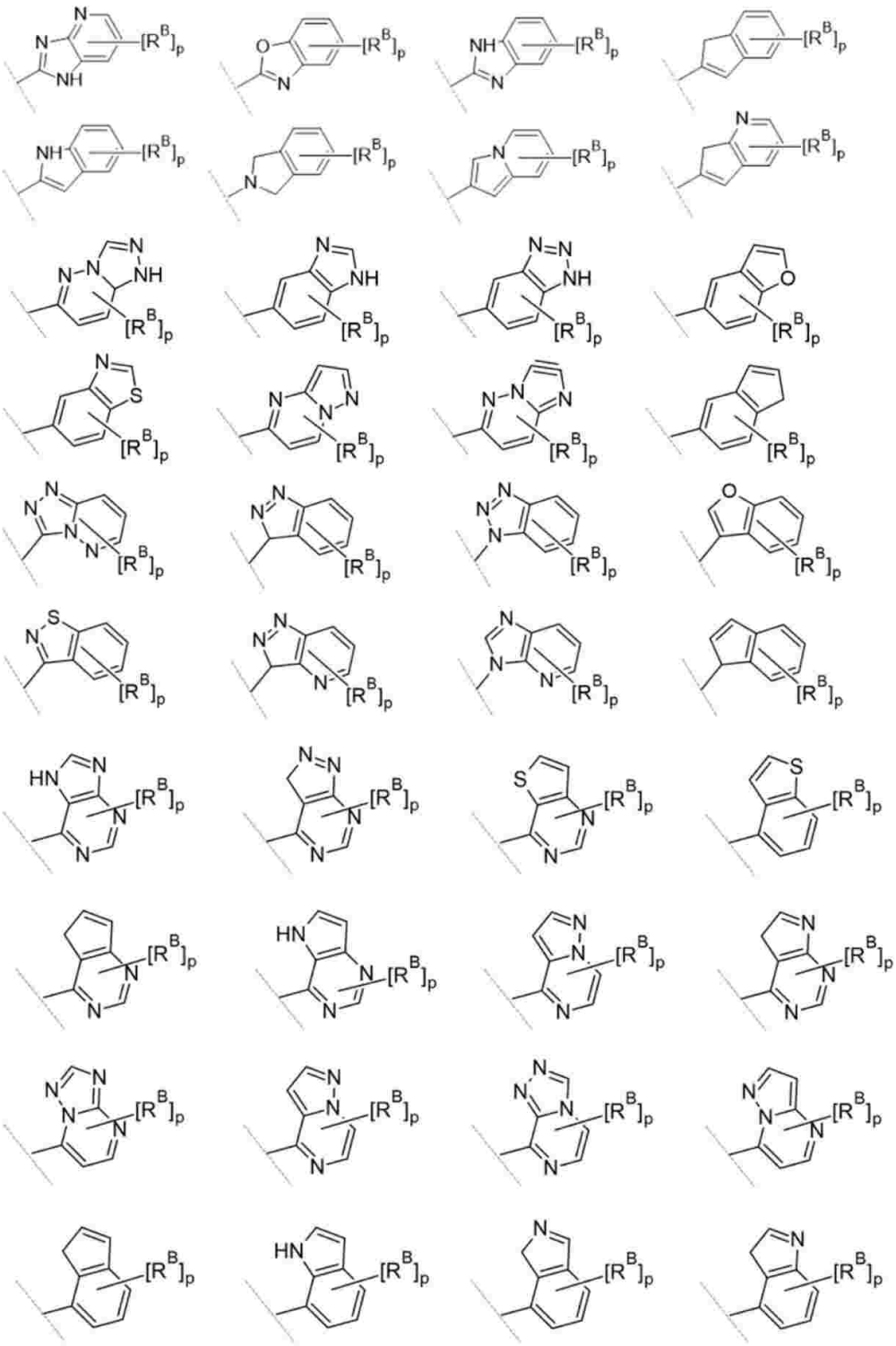
式中、
各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、
R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、及びR^{14}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、
但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、又はR^{14}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４１】
本発明の特定の実施形態は、R^8が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４２】
本発明の特定の実施形態は、R^9が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４３】
本発明の特定の実施形態は、R^{10}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４４】
本発明の特定の実施形態は、R^{11}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４５】
本発明の特定の実施形態は、R^{12}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４６】
本発明の特定の実施形態は、R^{13}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４７】
本発明の特定の実施形態は、R^{14}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４８】
本発明の特定の実施形態は、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、又はR^{14}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１４９】
本発明の特定の実施形態は、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、又はR^{14}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、

イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

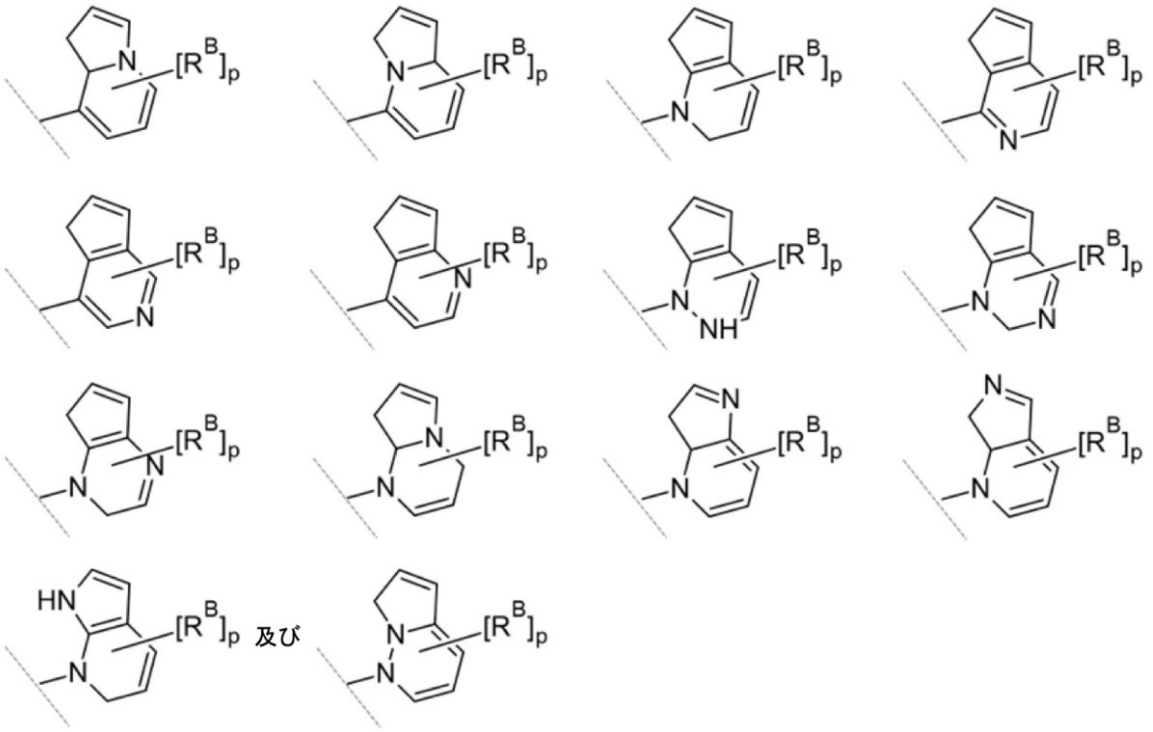
【０１５０】

本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択され、

【化７】

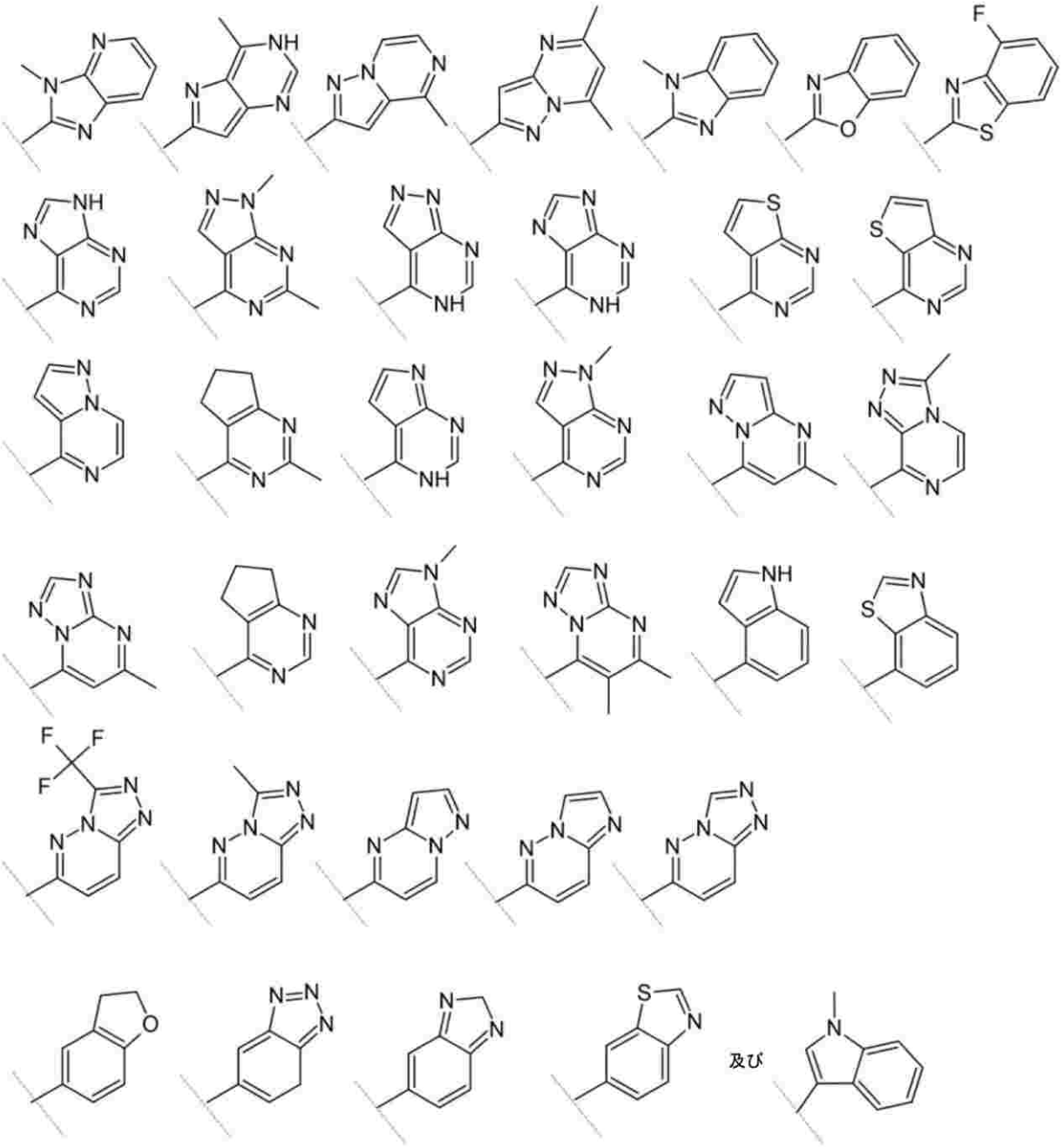


【０１５１】
【化８】



式中、
Ｒ^{B}が、非水素置換基を表し、各Ｒ^{B}が、独立して、重水素、Ｃ$_{1-7}$－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、Ｃ$_{3-8}$－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、
１つ以上のＲ^{B}置換基が、５員環及び６員環のどちらか又は両方を含めて、水素の代わりにＡ^{1}のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、Ｒ^{B}が結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｐが、０、１、２、３、４、５、６、７、又は８である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１５２】
本発明の特定の実施形態は、ｐが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１５３】
本発明の特定の実施形態は、ｐが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１５４】
本発明の特定の実施形態は、Ａ^{1}が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化９】

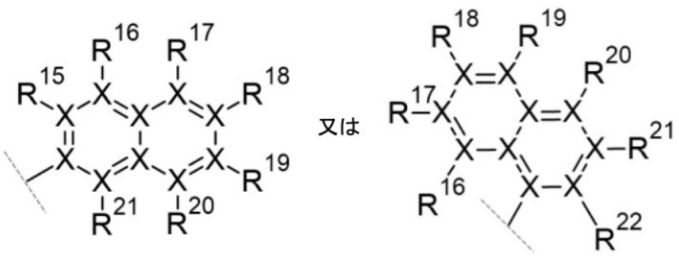


【０１５５】

本発明の特定の実施形態は、

A^1が、以下であり、

【化１０】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、及びR^{22}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、又はR^{22}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１５６】

本発明の特定の実施形態は、R^{15}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１５７】

本発明の特定の実施形態は、R^{16}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１５８】

本発明の特定の実施形態は、R^{17}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１５９】

本発明の特定の実施形態は、R^{18}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６０】

本発明の特定の実施形態は、R^{19}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６１】

本発明の特定の実施形態は、R^{20}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６２】

本発明の特定の実施形態は、R^{21}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６３】

本発明の特定の実施形態は、R^{22}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６４】

本発明の特定の実施形態は、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、又はR^{22}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

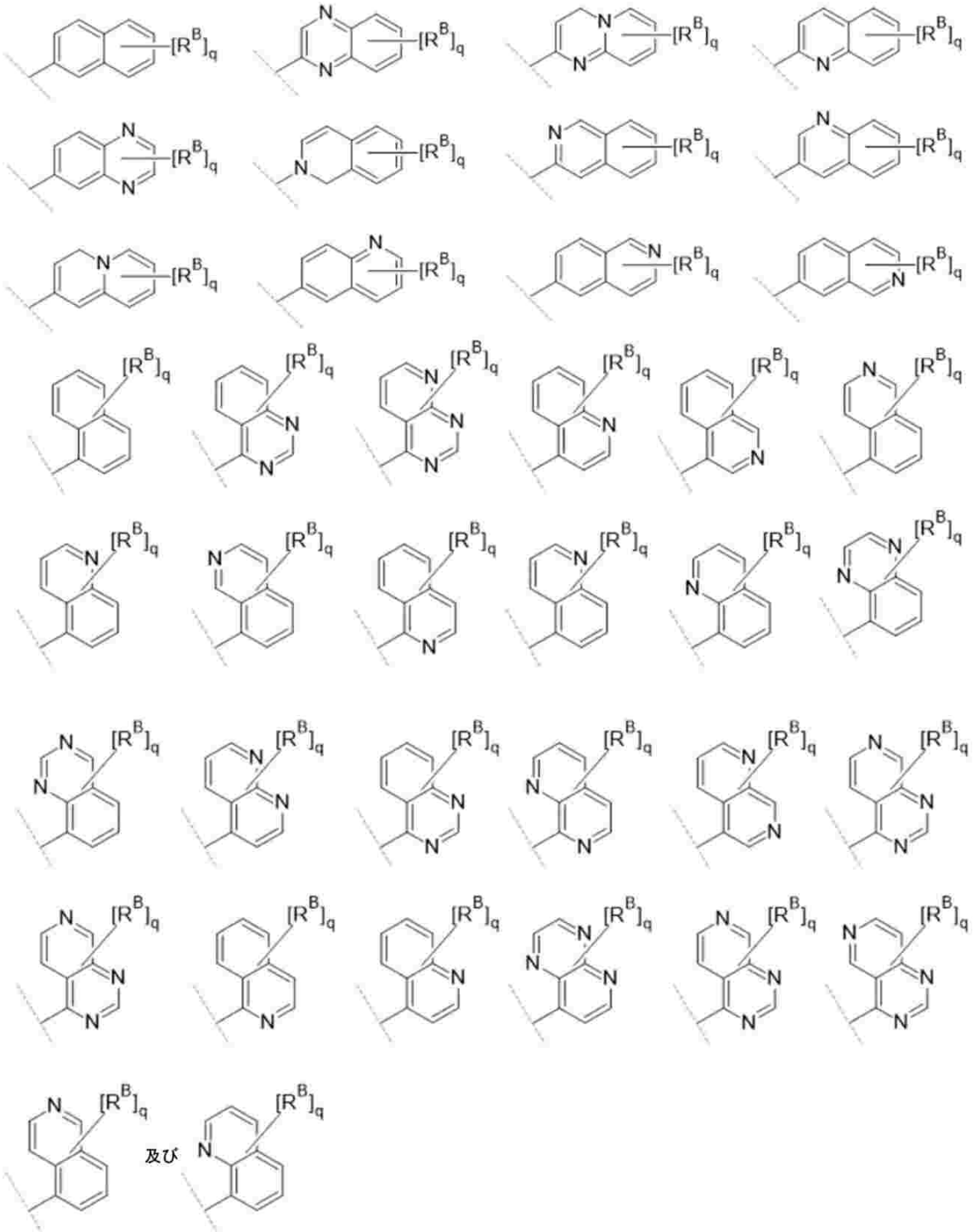
【０１６５】

本発明の特定の実施形態は、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{21}、又はR^{22}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１６６】

本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択され、

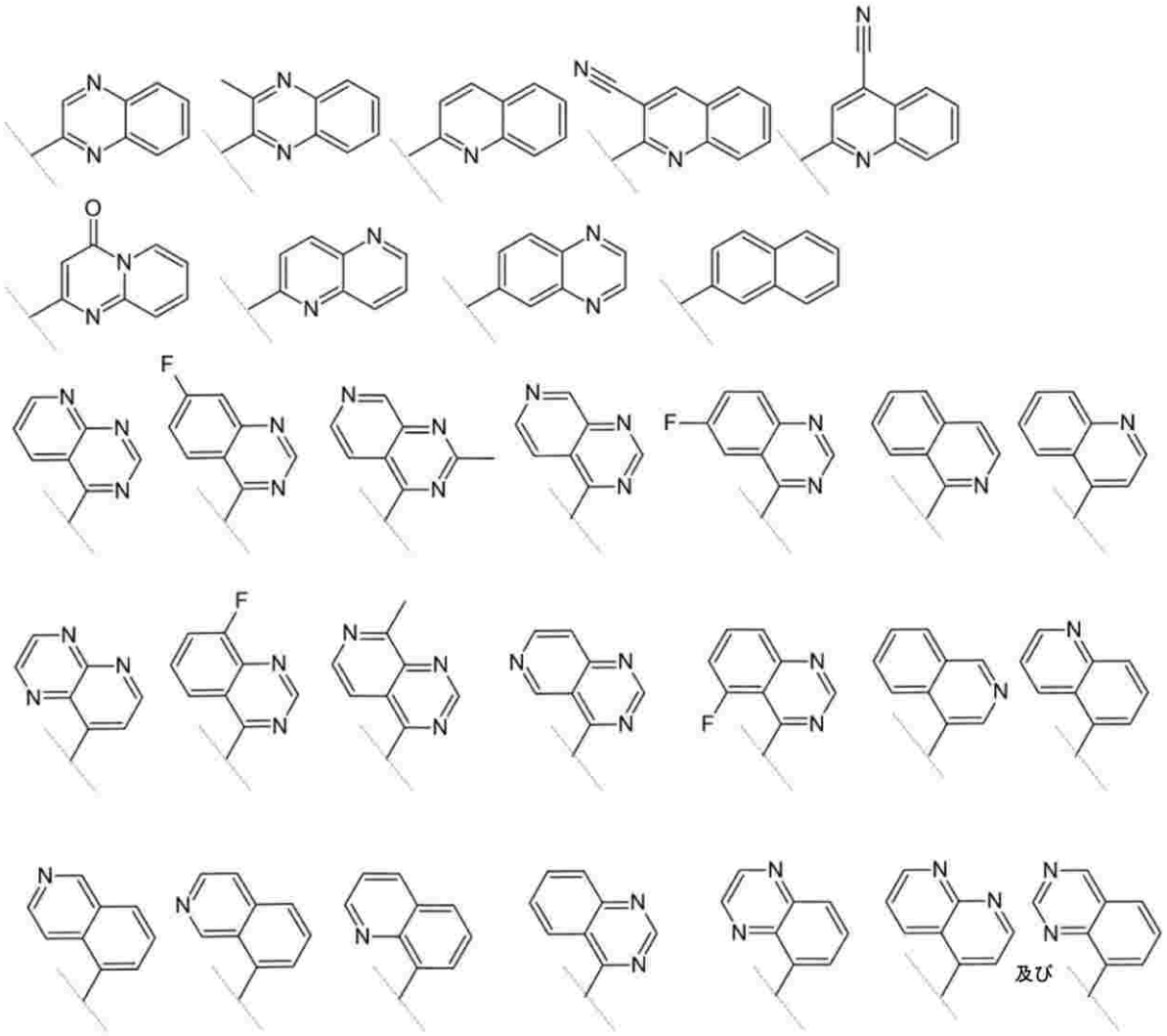
【化１１】



式中、

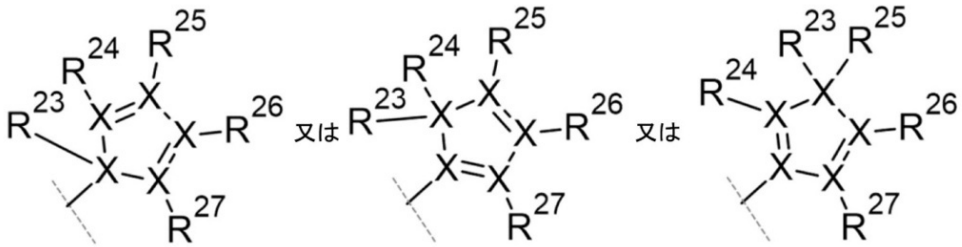
R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ

，Ｎ－ジメチルアミノであり、
　１つ以上のＲ^{B}置換基が、６員環のどちらか又は両方を含めて、水素の代わりにＡ^{1}のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、Ｒ^{B}が結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
　ｑが、０、１、２、３、４、５、６、７、又は８である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１６７】
　本発明の特定の実施形態は、ｑが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１６８】
　本発明の特定の実施形態は、ｑが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１６９】
　本発明の特定の実施形態は、Ａ^{1}が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。
【化１２】



【０１７０】
　本発明の特定の実施形態は、
　Ａ^{1}が、以下であり、

【化１３】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、及びR^{27}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、又はR^{27}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７１】

本発明の特定の実施形態は、R^{23}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７２】

本発明の特定の実施形態は、R^{24}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７３】

本発明の特定の実施形態は、R^{25}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７４】

本発明の特定の実施形態は、R^{26}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７５】

本発明の特定の実施形態は、R^{27}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

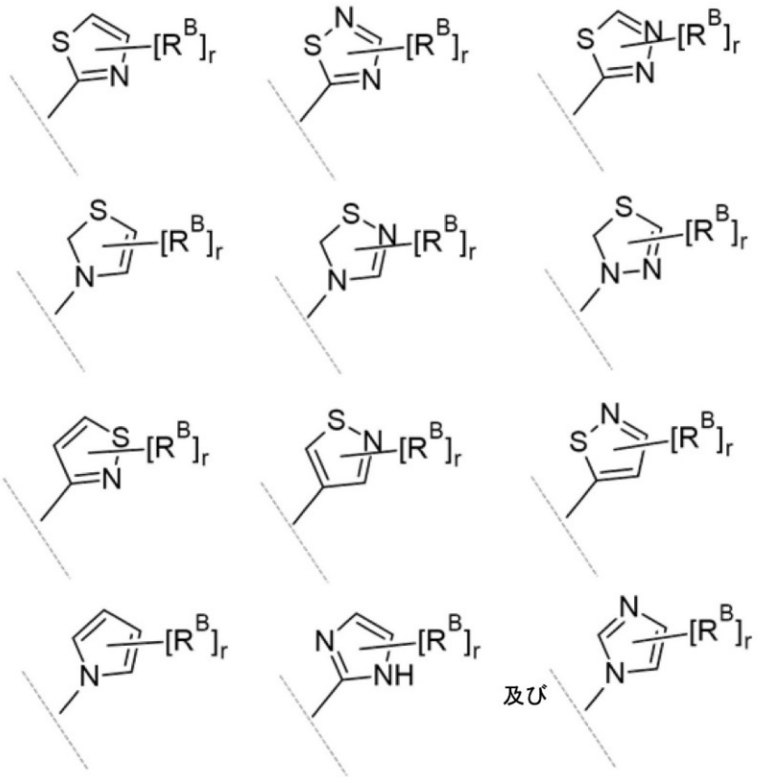
【０１７６】

本発明の特定の実施形態は、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、又はR^{27}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７７】

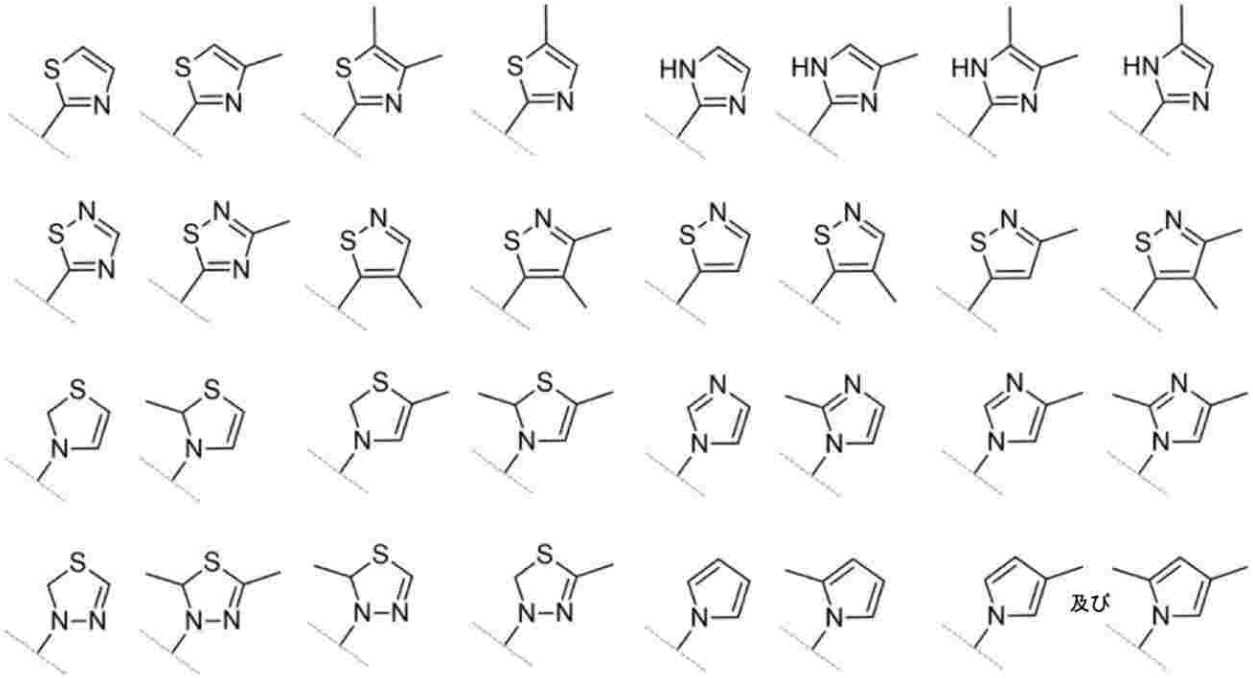
本発明の特定の実施形態は、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、又はR^{27}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１７８】
本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択され、
【化１４】



式中、
R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、
１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^1のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｒが、０、１、２、３、４、又は５である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１７９】
本発明の特定の実施形態は、ｒが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８０】
本発明の特定の実施形態は、ｒが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８１】
本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化１５】

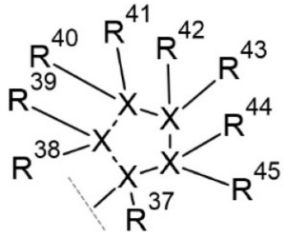


【０１８２】

本発明の特定の実施形態は、

A^1が、以下であり、

【化１６】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、及びR^{45}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、又はR^{45}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

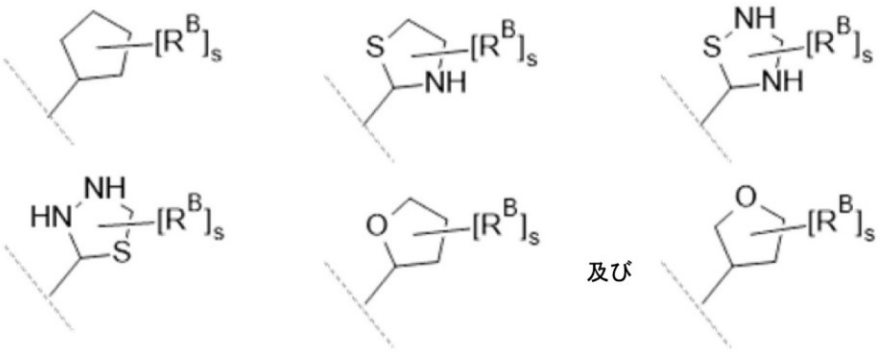
【０１８３】

本発明の特定の実施形態は、R^{37}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１８４】

本発明の特定の実施形態は、R^{38}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチ

ルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８５】
本発明の特定の実施形態は、R^{39}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８６】
本発明の特定の実施形態は、R^{40}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８７】
本発明の特定の実施形態は、R^{41}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８８】
本発明の特定の実施形態は、R^{42}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１８９】
本発明の特定の実施形態は、R^{43}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１９０】
本発明の特定の実施形態は、R^{44}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１９１】
本発明の特定の実施形態は、R^{45}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１９２】
本発明の特定の実施形態は、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、又はR^{45}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１９３】
本発明の特定の実施形態は、R^{37}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、又はR^{45}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０１９４】
本発明の特定の実施形態は、A^{1}が、以下からなる群から選択され、
【化１７】



式中、
R^{B}が、非水素置換基を表し、各R^{B}が、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば

、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^1のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｓが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、又は９である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１９５】

本発明の特定の実施形態は、ｓが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

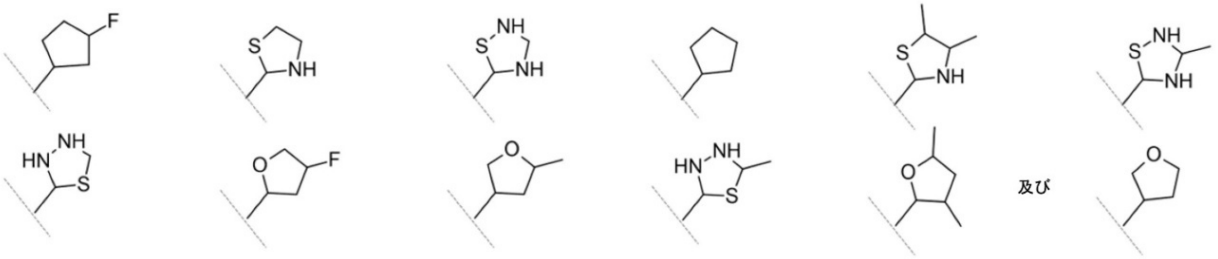
【０１９６】

本発明の特定の実施形態は、ｓが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１９７】

本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化１８】

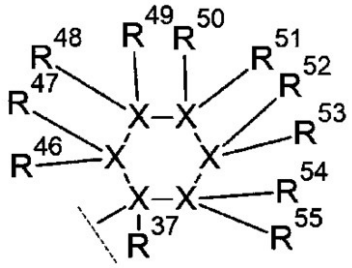


【０１９８】

本発明の特定の実施形態は、

A^1が、以下であり、

【化１９】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{37}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、及びR^{55}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^{37}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、又はR^{55}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０１９９】

本発明の特定の実施形態は、R^{46}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２００】

本発明の特定の実施形態は、R^{47}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０１】

本発明の特定の実施形態は、R^{48}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０２】

本発明の特定の実施形態は、R^{49}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０３】

本発明の特定の実施形態は、R^{50}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０４】

本発明の特定の実施形態は、R^{51}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０５】

本発明の特定の実施形態は、R^{52}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０６】

本発明の特定の実施形態は、R^{53}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０７】

本発明の特定の実施形態は、R^{54}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０８】

本発明の特定の実施形態は、R^{55}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２０９】

本発明の特定の実施形態は、R^{37}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、又はR^{55}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

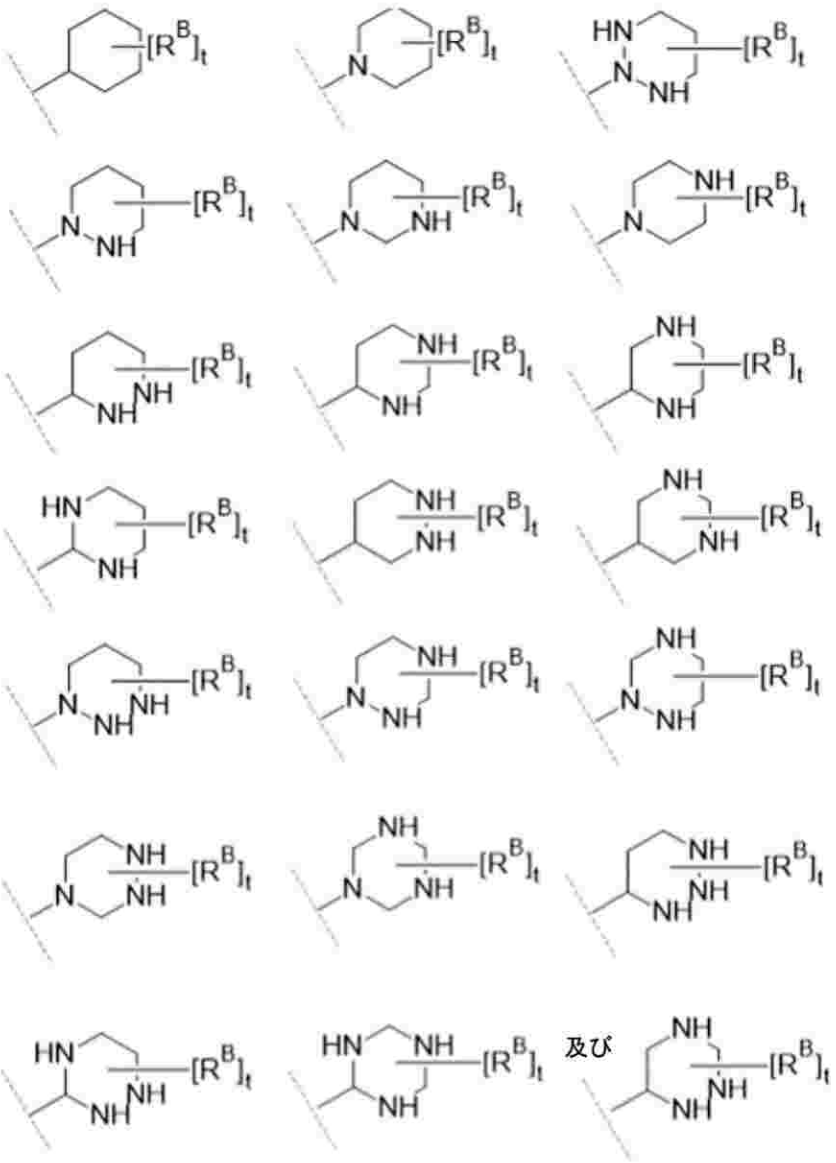
【０２１０】

本発明の特定の実施形態は、R^{37}、R^{46}、R^{47}、R^{48}、R^{49}、R^{50}、R^{51}、R^{52}、R^{53}、R^{54}、又はR^{55}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１１】

本発明の特定の実施形態は、A^{1}が、以下からなる群から選択され、

【化２０】



式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^1のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｔが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、又は１１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１２】

本発明の特定の実施形態は、ｔが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

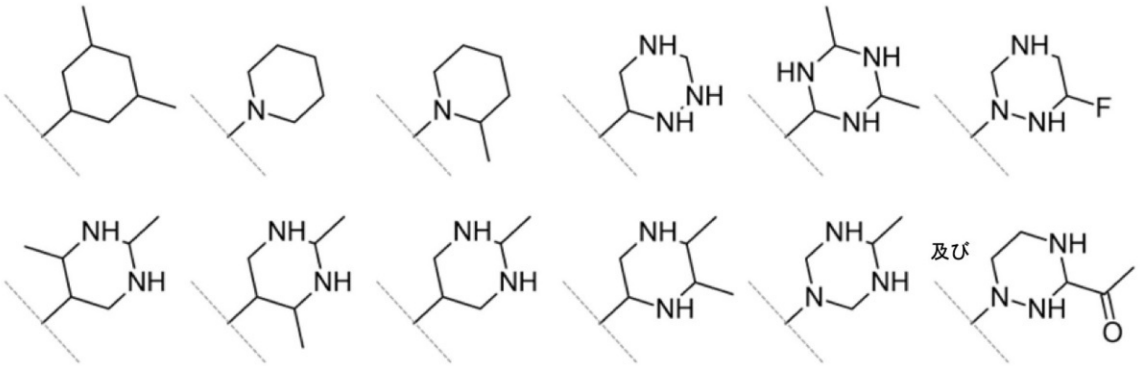
【０２１３】

本発明の特定の実施形態は、ｔが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１４】

本発明の特定の実施形態は、A^1が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化２１】



【０２１５】

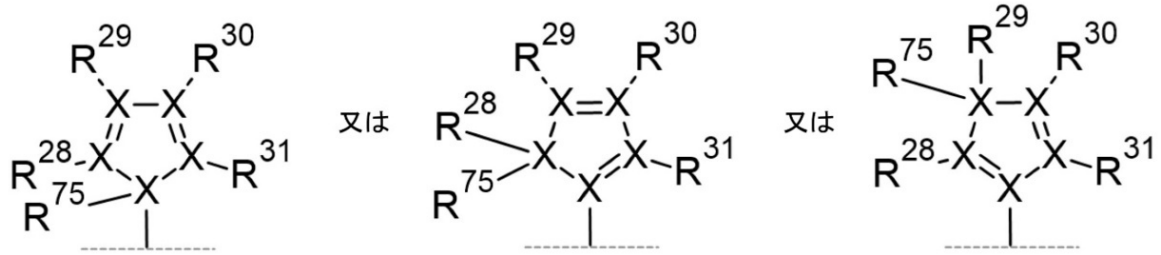
本発明の特定の実施形態は、A^1が、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシル、ホルミル、アセチル、メトキシアセチル、２－ヒドロキシアセチル、ｔｅｒｔ－ブチルアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、ジメチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシブチル、５，５，５－トリフルオロ－２－オキソペンチル、又はヒドロキシシクロブチル、特に、ｔｅｒｔ－ブチルアセチル、メトキシアセチル、イソプロピル、イソブチル、１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシブチル、５，５，５－トリフルオロ－２－オキソペンチル、ジメチルスルホニル、又はヒドロキシシクロブチルからなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１６】

本発明の特定の実施形態は、

A^2が、以下であり、

【化２２】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、及びR^{75}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、その特定のＸに結合している置換基（すなわち、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、又はR^{75}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１７】

本発明の特定の実施形態は、R^{28}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１８】

本発明の特定の実施形態は、R^{29}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２１９】

本発明の特定の実施形態は、R^{30}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２０】

本発明の特定の実施形態は、R^{31}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２１】

本発明の特定の実施形態は、R^{75}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２２】

本発明の特定の実施形態は、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、又はR^{75}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

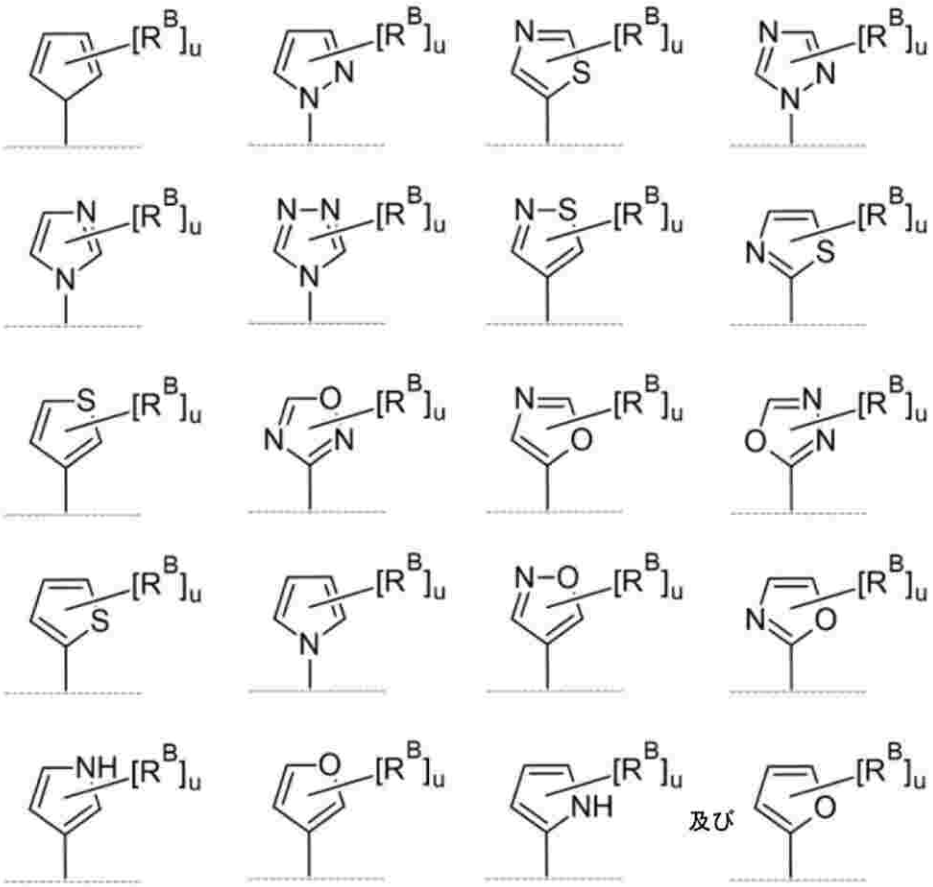
【０２２３】

本発明の特定の実施形態は、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{31}、又はR^{75}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２４】

本発明の特定の実施形態は、A^{2}が、以下からなる群から選択され、

【化２３】



式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^2のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｕが、０、１、２、３、又は４である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２５】

本発明の特定の実施形態は、ｕが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

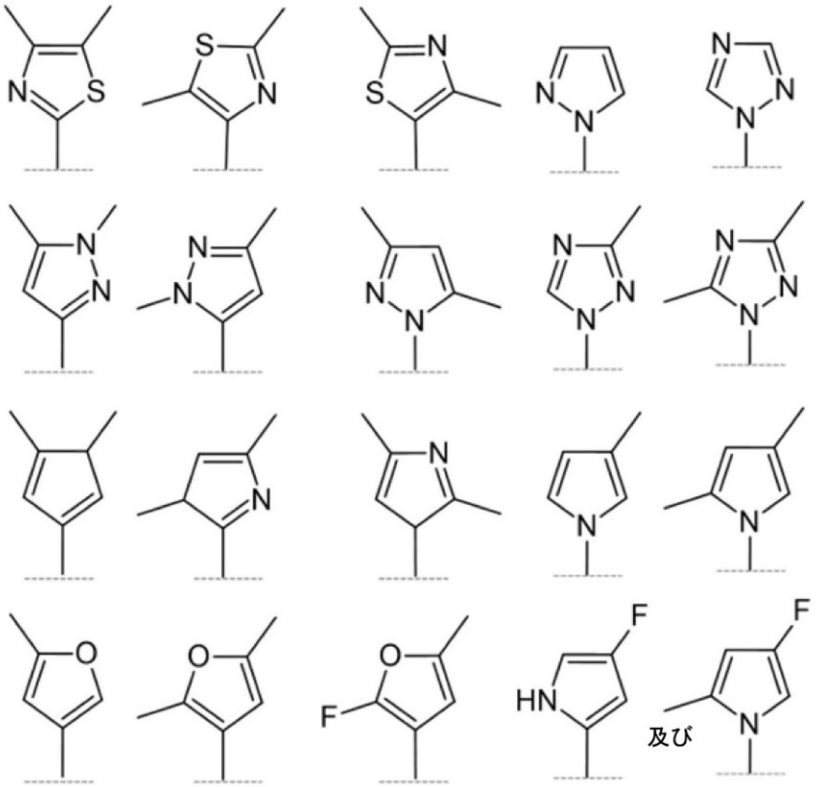
【０２２６】

本発明の特定の実施形態は、ｕが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２７】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化２４】

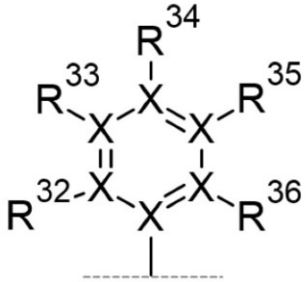


【０２２８】

本発明の特定の実施形態は、

A^2が、以下であり、

【化２５】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、及びR^{36}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、そのＸに結合している置換基（すなわち、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、又はR^{36}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２２９】

本発明の特定の実施形態は、R^{32}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３０】

本発明の特定の実施形態は、R^{33}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３１】

本発明の特定の実施形態は、R^{34}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３２】

本発明の特定の実施形態は、R^{35}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３３】

本発明の特定の実施形態は、R^{36}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３４】

本発明の特定の実施形態は、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、又はR^{36}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

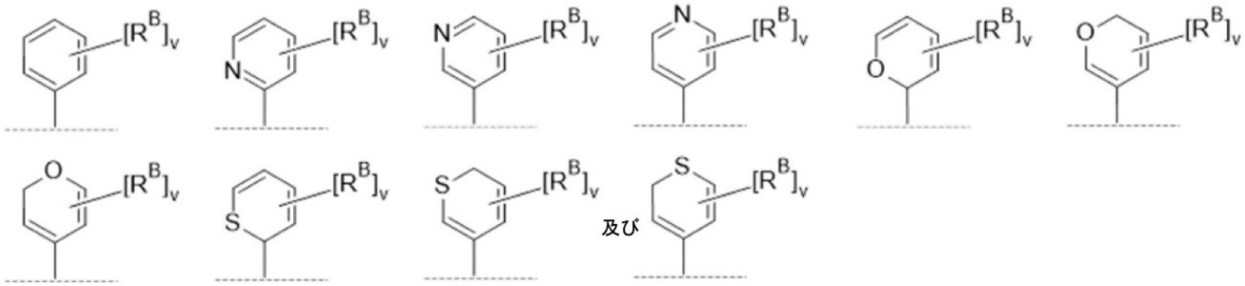
【０２３５】

本発明の特定の実施形態は、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、又はR^{36}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３６】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択され、

【化２６】



式中、

R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^2のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｖが、０、１、２、３、４、５、又は６である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３７】

本発明の特定の実施形態は、ｖが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

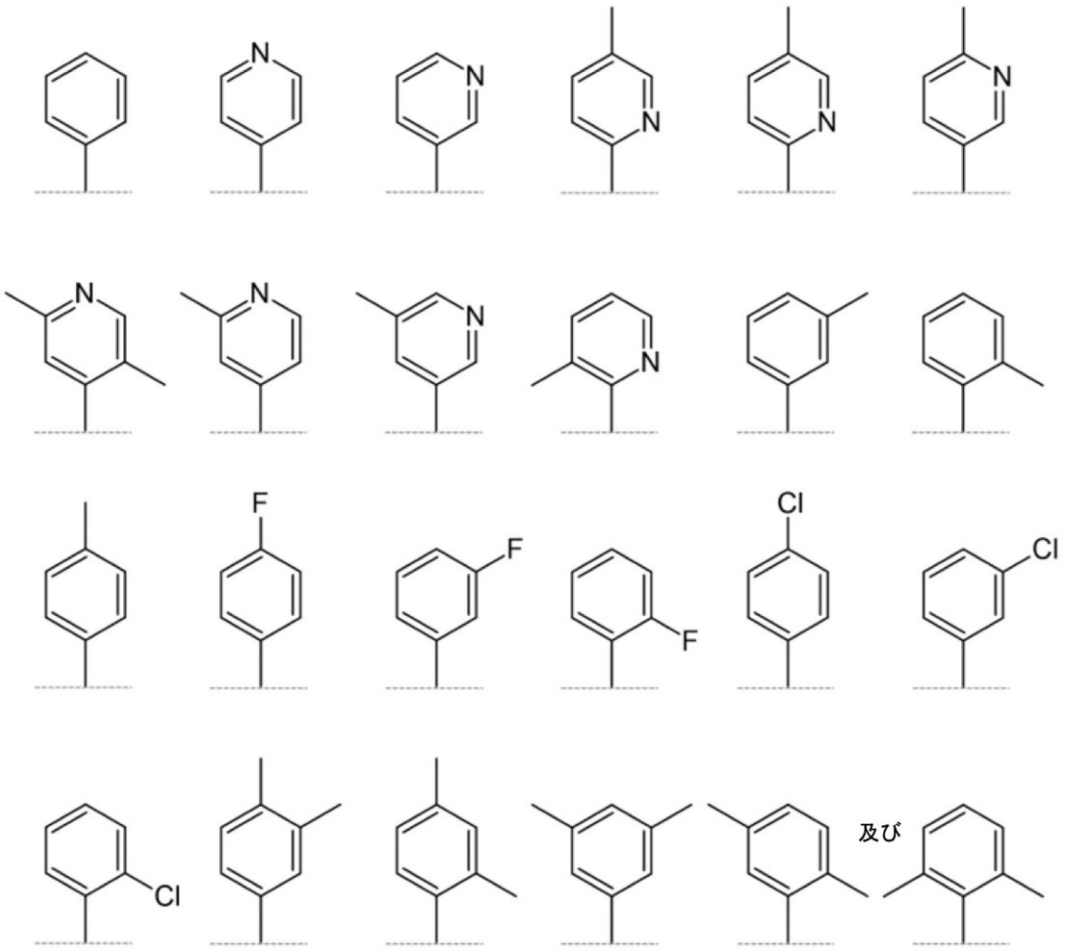
【０２３８】

本発明の特定の実施形態は、ｖが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２３９】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化２７】

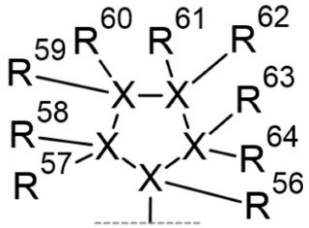


【０２４０】

本発明の特定の実施形態は、

A^2が、以下であり、

【化２８】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、及びR^{64}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル

など）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、そのＸに結合している置換基（すなわち、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、又はR^{64}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４１】

本発明の特定の実施形態は、R^{56}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４２】

本発明の特定の実施形態は、R^{57}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４３】

本発明の特定の実施形態は、R^{58}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４４】

本発明の特定の実施形態は、R^{59}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４５】

本発明の特定の実施形態は、R^{60}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４６】

本発明の特定の実施形態は、R^{61}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４７】

本発明の特定の実施形態は、R^{62}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４８】

本発明の特定の実施形態は、R^{63}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２４９】

本発明の特定の実施形態は、R^{64}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

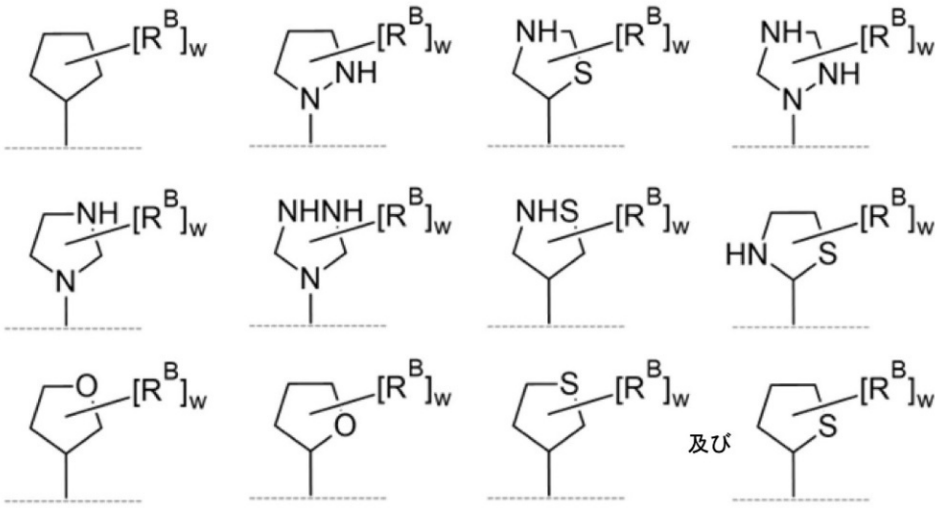
【０２５０】

本発明の特定の実施形態は、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、又はR^{64}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２５１】

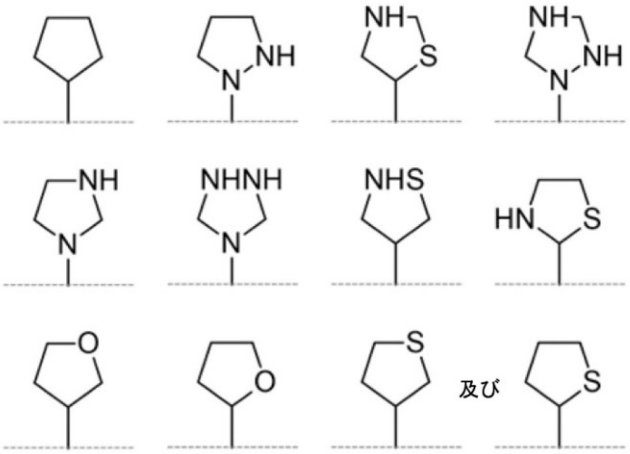
本発明の特定の実施形態は、R^{56}、R^{57}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{61}、R^{62}、R^{63}、又はR^{64}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２５２】
本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択され、
【化２９】



式中、
R^Bが、非水素置換基を表し、各R^Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、
１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^2のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｗが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、又は９である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２５３】
本発明の特定の実施形態は、ｗが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２５４】
本発明の特定の実施形態は、ｗが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２５５】
本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化３０】

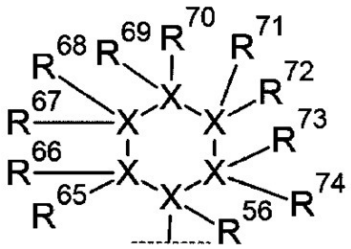


【０２５６】

本発明の特定の実施形態は、

A^2が、以下であり、

【化３１】



式中、

各Ｘが、独立して、Ｃ、Ｎ、Ｏ、又はＳであり、

R^{56}、R^{65}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{69}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、及びR^{74}が、各々独立して、水素、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであるが、

但し、特定のＸの最大原子価が他の環原子との共有結合の形成によって飽和されている場合には、そのＸに結合している置換基（すなわち、R^{56}、R^{65}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{69}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、又はR^{74}）は存在しないことを条件とする、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２５７】

本発明の特定の実施形態は、R^{65}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

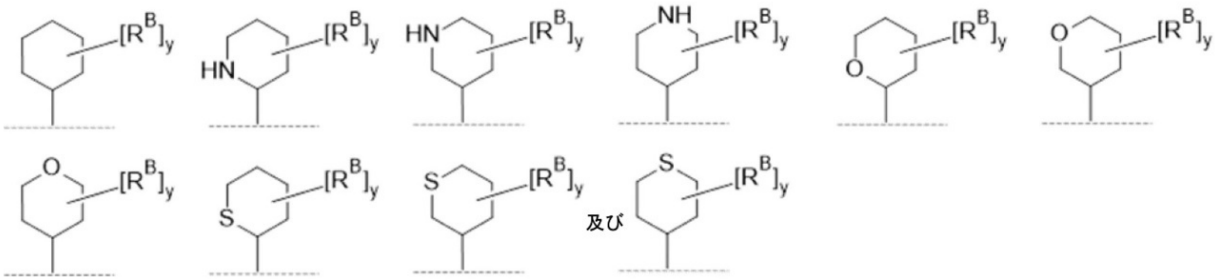
【０２５８】

本発明の特定の実施形態は、R^{66}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２５９】

本発明の特定の実施形態は、R^{67}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２６０】
本発明の特定の実施形態は、R^{68}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６１】
本発明の特定の実施形態は、R^{69}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６２】
本発明の特定の実施形態は、R^{70}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６３】
本発明の特定の実施形態は、R^{71}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６４】
本発明の特定の実施形態は、R^{72}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６５】
本発明の特定の実施形態は、R^{73}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６６】
本発明の特定の実施形態は、R^{74}が、水素又はC_{1-7}－アルキル、特に、水素又はメチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６７】
本発明の特定の実施形態は、R^{56}、R^{65}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{69}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、又はR^{74}のうちの１つが、水素以外である、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６８】
本発明の特定の実施形態は、R^{56}、R^{65}、R^{66}、R^{67}、R^{68}、R^{69}、R^{70}、R^{71}、R^{72}、R^{73}、又はR^{74}のうちの少なくとも１つが、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノである、式（Ｉ）の化合物に関する。
【０２６９】
本発明の特定の実施形態は、A^{2}が、以下からなる群から選択され、
【０２７０】
【化３２】



式中、
R^{B}が、非水素置換基を表し、各R^{B}が、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又は

ヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、

１つ以上のR^B置換基が、水素の代わりにA^2のいずれかの環原子に共有結合することができるが、但し、R^Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、

ｙが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、又は１１である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２７１】

本発明の特定の実施形態は、ｙが、０である、式（Ｉ）の化合物に関する。

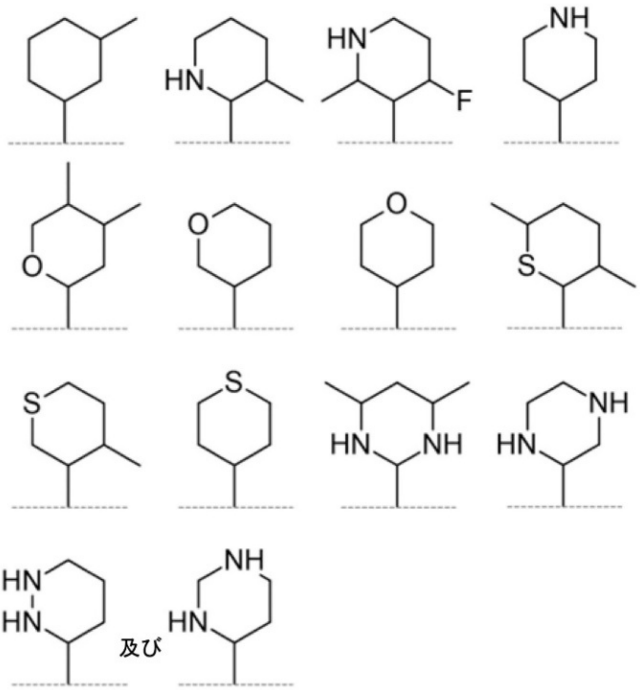
【０２７２】

本発明の特定の実施形態は、ｙが、１又は２である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２７３】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、以下からなる群から選択される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【化３３】



【０２７４】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、水素である、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２７５】

本発明の特定の実施形態は、A^2が、ｔｅｒｔ－ブチルである、式（Ｉ）の化合物に関する。

【０２７６】

本発明の式（Ｉ）の特定の化合物は、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－

３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（１，６－ジメチルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］－６－ピリジン－４－イルピリダジン－３－オン、２－［１－（１，６－ジメチルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］－６－ピリジン－４－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－［３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－［［１－［３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］－６－ピリジン－４－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（３－メチルイミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、２－（（１－（５Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－プロパン－２－イルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（９－メチルプリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチル－３Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－エチル－５－フルオロピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－４－カルボニトリル、６－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２

Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリミジン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－（５－クロロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－キノキサリン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、５－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、４－（（３－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、３－（４－（（３－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリダジン－２－カルボニトリル、４－［［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ベンゾニトリル、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（２－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－

オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチルキノキサリン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－（（１－（３，５－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－（１－ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－（１－キノリン－４－イルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－（１－キノリン－２－イルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２，６－ジメチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、２－［１－（２－シクロプロピルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（１－メチル－６－オキソピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、２－［４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］キノリン－３－カルボニトリル、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（５，６－ジメチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］キノリン－４－カルボニトリル、６－［４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニトリル、６－［４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］－３－メチル－１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－（１－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－（１－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル

]メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（３－メチルキノキサリン－２－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、２－［１－（６－シクロブチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル]－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（９－メチルプリン－６－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－［２－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル]ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、２－［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル]ピペリジン－１－イル]ピリド［１，２－ａ]ピリミジン－４－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（５－フルオロピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル]メチル]ピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［（１－チエノ［３，２－ｄ]ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル]ピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［（１－チエノ［２，３－ｄ]ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル]ピリダジン－３－オン、２－［［１－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｄ]ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル]メチル]－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル]ピペリジン－４－イル]メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［（１－チエノ［３，２－ｄ]ピリミジン－４－イルアゼチジン－３－イル）メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル]メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル]アゼチジン－３－イル]メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［（１－チエノ［２，３－ｄ]ピリミジン－４－イルアゼチジン－３－イル）メチル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（５，６－ジメチル－［１，２，４]トリアゾロ［１，５－ａ]ピリミジン－７－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（５－メチルピラゾロ［１，５－ａ]ピリミジン－７－イル）アゼチジン－３－イル]メチル]ピリダジン－３－オン、２－［［１－（１，６－ジメチルピラゾロ［３，４－ｄ]ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル]メチル]－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２，５－ジメチルピラゾロ［１，５－ａ]ピリミジン－７－イル）アゼチジン－３－イル]メチル]－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル]ピペリジン－１－イル]ピリジン－３－カルボニトリル、２－［［１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル]メチル]－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（３－メチル－［１，２，４]トリアゾロ［４，３－ａ]ピラジン－８－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（４－メトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、２－［［１－（３－クロロピリジン－４－イル）ピペリジン－４－イル]メチル]－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、３－［３－［［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル]メチル]アゼチジン－１－イル]ピラジン－２－カルボニトリル、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（１－メチルベンズイミダゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル]ピリダジン－３－オン、２－［４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル]ピペリジン－１－イル]ピリジン－４－カルボニトリル、２

－［３－［［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（５－エチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２－フルオロフェニル）スルホニルピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、Ｎ－（２－クロロフェニル）－４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキサミド、Ｎ－（２，６－ジフルオロフェニル）－４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキサミド、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（１－メチルピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［３－［［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（３－メチルキノキサリン－２－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］－Ｎ－（２－フェニルエチル）ピペリジン－１－カルボキサミド、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－［２－（４－フルオロフェノキシ）アセチル］ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（ピリジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－ピペリジン－４－イルピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［［１－（５－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－７－イル）アゼチジン－３－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［１－（３－シクロプロピル－１，２，４－チアジアゾール－５－イル）ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］－Ｎ－［（４－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－１－カルボキサミド、２－［１－（１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２－ピリジン－３－イルアセチル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－［３－［［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］アゼチジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、２－［１－［２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）アセチル］ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、Ｎ－（３，４－ジメチルフェニル）－４－［３－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］ピペリジン－１－カルボキサミド、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（１，３－チアゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－［２－（２－フルオロフェノキシ）プロパノイル］ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン

、２－［１－（３，４－ジメチルフェニル）スルホニルピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、３－［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル］ピペリジン－１－イル］ピラジン－２－カルボニトリル、６－［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－メチル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［１－［２－（２－クロロフェニル）アセチル］ピペリジン－４－イル］－６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－［２－（１－メチルインドール－３－イル）アセチル］ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（イソキノリン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－［（Ｅ）－３－フェニルプロプ－２－エニル］ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（４，４，４－トリフルオロブタノイル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２－メトキシアセチル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（４－フルオロ－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、６－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）－２－［１－（２－フェニルエチルスルホニル）ピペリジン－４－イル］ピリダジン－３－オン、２－［（１－キノリン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（５－フルオロピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－［３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－ｔｅｒｔ－ブチルピリダジン－３－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－フェニルエチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－インドール－１－イルアセチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［６－（ジメチルアミノ）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［（１－イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イルピペリジン－４－イル）メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－（（１－（３ａＨ－インドール－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［（１－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］－６－（１，

２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［（１－プロパン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（１－フェニルエチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［４－［［６－オキソ－３－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン、２－［［１－（５－クロロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［（１－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－ヒドロキシシクロヘキシル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［２－（２－フルオロフェニル）アセチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［（１－シクロペンチルピペリジン－４－イル）メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［（１－ヒドロキシシクロヘキシル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［（１－ヒドロキシシクロペンチル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－（（１－（５Ｈ－インドール－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－（シクロペンチルメチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－ピペリジン－１－イルエチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－［５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－メチルプロピル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－（キノリン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－（（１－（２Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－カルボニル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－（２－シクロプロピル－６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－（ピペリジン－４－イルメチル）－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（オキサン－２－イルメチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－フルオロベンゾイル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［（４－ヒドロキシオキサン－４－イル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（２－ヒドロキシシクロブチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［２－（４－クロロフェニル）アセチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン

、４－［［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ベンゾニトリル、２－［４－［（６－オキソ－３－ピラゾール－１－イルピリダジン－１－イル）メチル］ピペリジン－１－イル］－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－カルボニトリル、２－［［１－（オキサン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－ピラゾール－１－イル－２－［［１－（キノキサリン－６－カルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（イソキノリン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－［２－（２－クロロフェニル）アセチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（６－シクロプロピルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３－オン、２－［（１－メチルスルホニルピペリジン－４－イル）メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、２－［［１－（４－フルオロベンゾイル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－ピラゾール－１－イルピリダジン－３－オン、６－（１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－［［１－［６－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン
、２－（（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（１－（３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、Ｎ－［２－（７－シクロヘキシル－６－イミノ－１３－メチル－２－オキソ－１，７，９－トリアザトリシクロ［８

．４．０．０３，８］テトラデカ－３（８），４，９，１１，１３－ペンタエン－５－イル）－４－フェニル－１，３－チアゾール－５－イル］－４－メトキシベンズアミド、２－［［１－（１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－（３－シクロプロピル－６－オキソピリダジン－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－フルオロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（４－オキソキナゾリン－３－イル）アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（１－メチルテトラゾール－５－イル）スルファニルアセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］チオフェン－２－スルホンアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－スルホンアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－スルホンアミド、２－（ベンズイミダゾール－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－メチルスルホニルピペリジン－４－カルボキサミド、３－（３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロパンアミド、２－（１，２－ベンゾオキサゾール－３－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、２－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－４－メチルチアジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－チオフェン－２－イルシクロペンタン－１－カルボキサミド、３－（ベンゼンスルホニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロペンアミド、１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（ナフタレン－１－イルメチル）尿素、１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（２－メトキシフェニル）尿素、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］フラン－２－カルボキサミド、からなる群から選択されるもの、及びその薬学的に許容される塩である。

【０２７７】

本発明の式（Ｉ）の特定の化合物は、２－（（１－（５Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（７Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）

－２－［［１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－５－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－プロパン－２－イルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（９－メチルプリン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチル－３Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（６－エチル－５－フルオロピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（イミダゾ［１，２－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－４－カルボニトリル、６－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－３－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリミジン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－（５－クロロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－（４，６－ジメチルピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－

３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－［（５－メチル－１，２－オキサゾール－３－イル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［（１－キノキサリン－２－イルピペリジン－４－イル）メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（５－フルオロピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、５－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリジン－２－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］ピリミジン－４－カルボニトリル、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（４－メトキシピリミジン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（ピペリジン－４－イルメチル）ピリダジン－３－オン、Ｎ－［２－（７－シクロヘキシル－６－イミノ－１３－メチル－２－オキソ－１，７，９－トリアザトリシクロ［８．４．０．０３，８］テトラデカ－３（８），４，９，１１，１３－ペンタエン－５－イル）－４－フェニル－１，３－チアゾール－５－イル］－４－メトキシベンズアミド、３－（４－（（３－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１（６Ｈ）－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）ピリダジン－２－カルボニトリル、４－［［４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－イル］メチル］ベンゾニトリル、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（４－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（３－フルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（２－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（４－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（３－クロロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（３－メチルキノキサリン－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－［［１－（２－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２，５－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（２，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－［［１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－（（１－（３，５－ジフルオロベンジル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－［［１－［（２－クロロ－６－フルオロフェニル）メチル］ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２

－［［１－（１，３－ベンゾオキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル］メチル］－６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリダジン－３－オン、２－（３－シクロプロピル－６－オキソピリダジン－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、４－［［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］メチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－フルオロベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（４－オキソキナゾリン－３－イル）アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２－（１－メチルテトラゾール－５－イル）スルファニルアセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］チオフェン－２－スルホンアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシン－６－スルホンアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－スルホンアミド、２－（ベンズイミダゾール－１－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－
チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－メチルスルホニルピペリジン－４－カルボキサミド、３－（３，５－ジメチル－１，２－オキサゾール－４－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロパンアミド、２－（１，２－ベンゾオキサゾール－３－イル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、２－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルスルファニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］アセトアミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－４－メチルチアジアゾール－５－カルボキサミド、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－１－チオフェン－２－イルシクロペンタン－１－カルボキサミド、３－（ベンゼンスルホニル）－Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］プロパンアミド、１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（ナフタレン－１－イルメチル）尿素、１－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］－３－（２－メトキシフェニル）尿素、Ｎ－［２－［３－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－６－オキソピリダジン－１－イル］エチル］フラン－２－カルボキサミド、から選択されるもの、及びその薬学的に許容される塩である。

【０２７８】

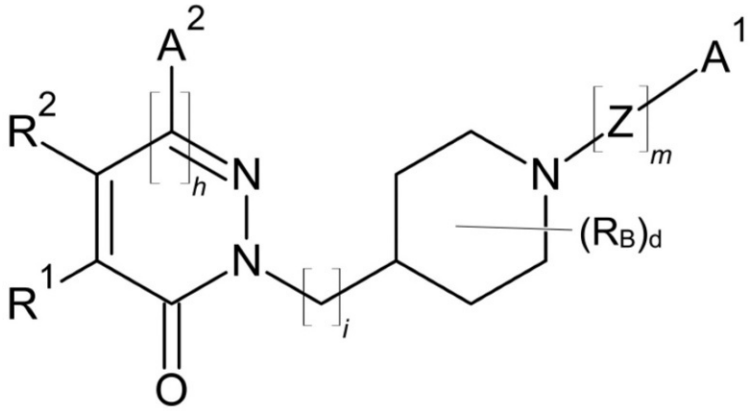
本発明の式（Ｉ）の特定の化合物は、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（

２Ｈ）－オン、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（６－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、２－（（１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（１－（３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、からなる群から選択されるもの、及びその薬学的に許容される塩である。

【０２７９】

本発明の特定の実施形態は、式（ＩＩ）であって、

【化３４】



式中、

A^1が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

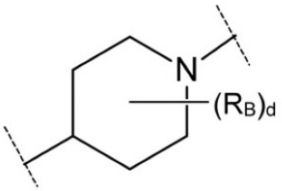
A^2が、水素、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^1が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであり、

R^2が、水素、ハロ、C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、又はヘテロシクリルであるか、

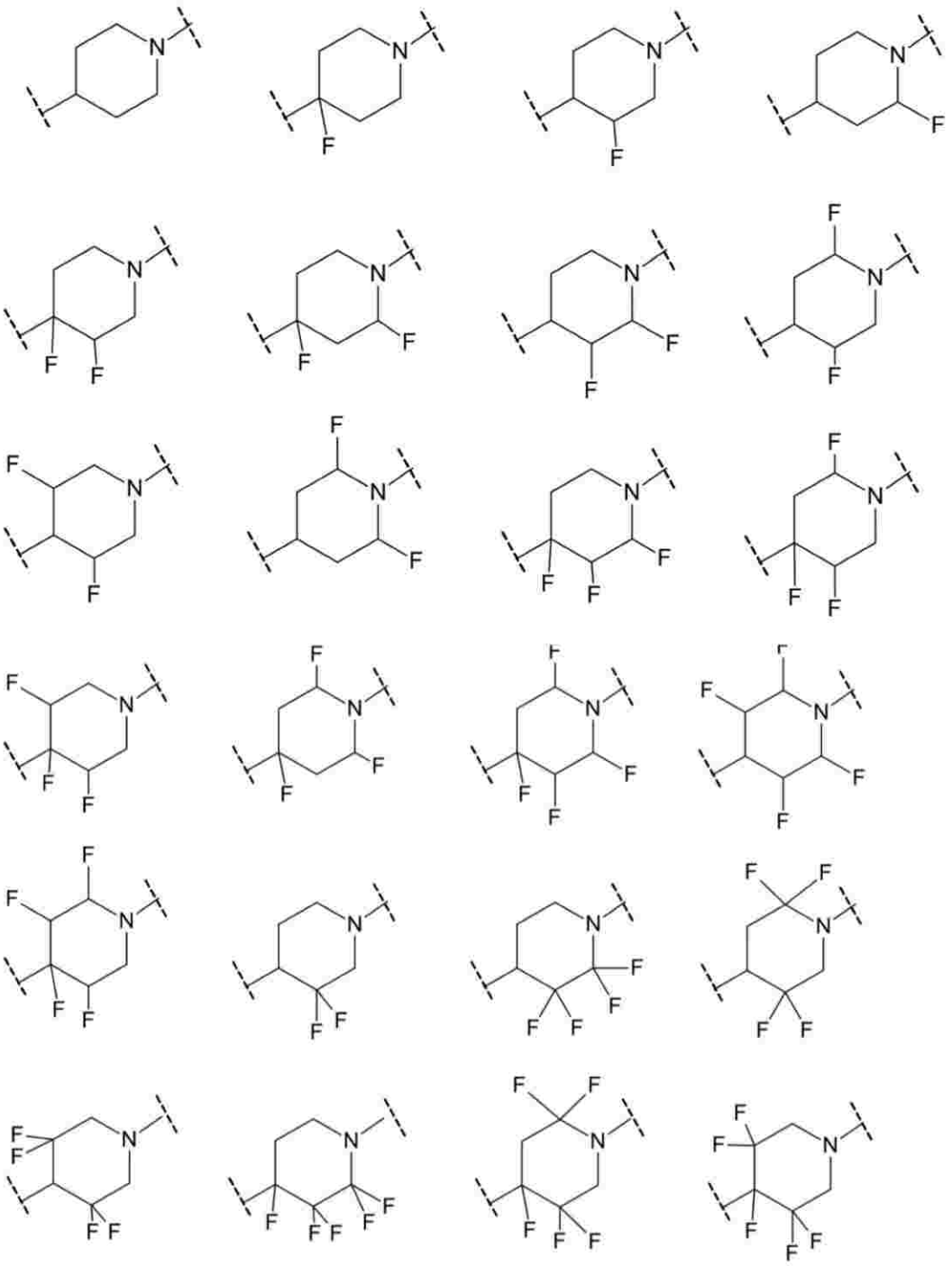
あるいはA^2及びR^2が、一緒になって、C_{1-7}－アルキレン、又はC_{2-7}－アルケニレ

ンを形成し、
Zが、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－$CH_2(CH)_2$－、－C（＝O）－、－C（＝O）CH_2－、－C（＝O）$(CH_2)_2$－、－C（＝O）CH_2O－、－C（＝O）$(CH_2)_2O$－、－C（＝O）CH（CH_3）O－、－C（＝O）O－、－C（＝O）OCH_2－、－C（＝O）O$(CH_2)_2$－、－C（＝O）NH－、－C（＝O）$NHCH_2$－、－C（＝O）$NH(CH_2)_2$－、－S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2CH_2$－、又は－S（＝O）$_2(CH)_2$－であり、
hが、１、２、又は３であり、
ｉが、０、１、又は２であり、
mが、０又は１であり、
R_Bが、非水素置換基を表し、各R_Bが、独立して、重水素、C_{1-7}－アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C_{3-8}－シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチルなど）、ハロ（例えば、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨード）、ハロアルキル（例えば、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなど）、シアノ、メトキシ、ヒドロキシ、ホルミル、アセチル、２－ヒドロキシアセチル、２－ヒドロキシプロパナール、ホルムアミジル、スルホニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－メチルカルボキサミド、Ｎ－エチルカルボキサミド、又はＮ，Ｎ－ジメチルアミノであり、
R_B置換基が、存在する場合、水素の代わりにいずれかの環原子に共有結合しているが、但し、R_Bが結合している環原子の最大原子価を超えないことを条件とし、
ｄが、０、１、２、３、４、５、６、７、８、又は９であり、
C_{1-7}－アルキル、C_{2-7}－アルケニル、C_{1-7}－アルキレン、C_{2-7}－アルケニレン、C_{3-8}－シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルが、各々独立して、置換又は非置換である、式（ＩＩ）、によって表され、ｊが２であり、ｋが２である、化合物、
及びその薬学的に許容される塩に関する。
【０２８０】
本発明の特定の実施形態は、
【化３５】



が、以下からなる群から選択される、式（ＩＩ）の化合物に関する。

【化３６】



【０２８１】

本発明の式（Ｉ）の特定の化合物は、

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３－フルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，３－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２－フルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，２－ジフルオ

ロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，３－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，４－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，５－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（２，６－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，４－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，５－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン、から選択されるもの、
及びその薬学的に許容される塩である。

【０２８２】

本明細書に開示される化合物の式は、特定の立体異性体、鏡像異性体、又はエピマーが式によって示されない限り、化合物の全ての可能な立体異性体、鏡像異性体、又はエピマーを包含すると解釈されるべきである。本明細書に開示される化合物の式は、化合物のその塩、エステル、アミド、又は溶媒和物を包含すると解釈されるべきである。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物に類似する化合物が、本明細書に提供される。低分子化合物間の類似性は、例えば、Ｔａｎｉｍｏｔｏ指数、Ｄｉｃｅ指数、Ｃｏｓｉｎｅ係数、又はＳｏｅｒｇｅｌ距離などを導出するといった、当技術分野で周知の方法を使用して決定することができる。こうした方法は、Ｂａｊｕｓｚ ｅｔ ａｌ．（Ｂａｊｕｓｚ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，７：Ａｒｔｉｃｌｅ ｎｕｍｂｅｒ ２０（２０１５））に記載されており、これは、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物と比較して、少なくとも０．７０、０．７５、０．８０、０．８５、０．９０、０．９５、０．９６、０．９７、０．９８、０．９９、又は１．００のＴａｎｉｍｏｔｏ指数を有する化合物が、本明細書に提供される。

【０２８４】

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、当業者に既知の任意の数の方法によって開発及び生成することができる（具体的な方法については以下を参照されたい）。

【０２８５】

標的、標的領域、標的セグメント、及び核酸塩基配列

特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、核酸を標的とし得、標的核酸は、ＭＹＣをコードするＲＮＡ又はその一部である。ＲＮＡ標的化小分子は、それらが小分子薬物の利点（背景技術を参照されたい）を標的化ＲＮＡの利点と組み合わせるので、有用であり、例えば、タンパク質コード遺伝子を超えて非コード調節ＲＮＡを含む拡張された標的範囲を可能にするだけでなく、深い結合ポケットを欠く「創薬不可能」タンパク質の標的化を可能にする。ある特定の実施形態では、標的核酸は、ＭＹＣをコードする核酸塩基配列を含んでいてよく、これには限定されないが、ヌクレオチド１２７７

３５４３４～１２７７４２９５１がトランケートされたＲｅｆＳｅｑアクセッション番号ＮＣ＿０００００８．１１（配列番号１として本明細書に組み込まれる）、ＲｅｆＳｅｑアクセッションＮＭ＿００２４６７．６（配列番号２として本明細書に組み込まれる）、及びＲｅｆＳｅｑアクセッションＮＭ＿００１３５４８７０．１（配列番号３として本明細書に組み込まれる）、又がその一部を含まれ、そこではアデニン塩基（Ａ）はウラシル塩基（Ｕ）と交換可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物はまた、ＭＹＣ又はその一部をコードする特定の他のＲＮＡ変異体を標的とし得る。

【０２８６】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、標的核酸内の少なくとも１つの標的領域を標的とし得る。標的領域は、標的核酸の構造的又は機能的に定義された領域である。標的領域の例としては、エクソン、イントロン、エクソン－イントロン接合部、イントロン－エクソン接合部、エクソン－エクソン接合部、３’非翻訳領域（3'untranslated region、３’ＵＴＲ）、５’非翻訳領域（5'untranslated region、５’ＵＴＲ）、翻訳開始領域、翻訳終結領域、５’ドナースプライス部位、３’アクセプタースプライス部位、開始コドン、上流オープンリーディングフレーム（open reading frame、ＯＲＦ）、反復領域、ヘキサヌクレオチド反復伸長、スプライスエンハンサー領域、エクソンスプライシングエンハンサー（exonic splicing enhancer、ＥＳＥ）、スプライスサプレッサー領域、エクソンスプライシングサイレンサー（exonic splicing enhancer、ＥＳＳ）、イントロンスプライシングエンハンサー（intronic splicing enhancer、ＩＳＥ）、イントロンスプライシングサイレンサー（intronic splicing silencer、ＩＳＳ）、ＲＮＡ不安定化モチーフ、ＲＮＡ安定化モチーフ、ｍｉＲＮＡ結合部位、ＲＮＡ結合タンパク質（RNA-binding protein、ＲＢＰ）部位、又は他の定義された核酸領域が挙げられるが、これらに限定されない。ＭＹＣ　ＲＮＡなどのＲＮＡにおけるそのような構造的又は機能的に定義された標的領域に関する情報は、ＮＣＢＩ、ＧＥＮＢＡＮＫ、及びＥＮＳＥＭＢＬなどのデータベース、並びにその中の参考文献からのアクセッション番号によって部分的に得ることができ、そのような情報はその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２８７】

標的領域は、１つ以上の重複標的セグメント又は非重複標的セグメントを含み得る。特定の実施形態では、標的領域内の標的セグメントは、１００００、５０００、２５００、１０００、５００、２５０、１００、又は５０ヌクレオチド長未満である。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、標的領域内の１つの標的セグメントを標的とし得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、同じ標的領域内の２つ以上の重複又は非重複標的セグメントを標的化し得る。他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、異なる標的領域に由来する２つ以上の標的セグメントを標的とし得る。

【０２８８】

好適な標的セグメントは、特定の構造的又は機能的に規定された標的領域（例えば、開始コドン又は終止コドン）を特に含み得る。好適な標的セグメントの決定は、標的セグメントの核酸塩基配列とトランスクリプトーム全体にわたる他の配列との比較を含み得る。例えば、ＢＬＡＳＴアルゴリズムを使用して、異なる配列間の類似の領域を同定することができる。この比較は、他の核酸の非特異的標的化（すなわち、オフターゲット）を最小限に抑えながら標的核酸を特異的に標的化する化合物を開発するために、固有の標的セグメントの選択を可能にすることができる。

【０２８９】

いくつかの実施形態では、標的化は、所望の効果を生成するために化合物が相互作用し得る、標的核酸内の少なくとも１つの標的セグメントの決定を含む。所望の効果は、標的核酸の安定性の減少であり得、ＲＮＡレベルの減少及びそれに対応するコードされたタンパク質レベルの減少をもたらす。所望の効果は、標的核酸の安定性の増加であり得、ＲＮ

Ａレベルの増加及びそれに対応するコードされたタンパク質レベルの増加をもたらす。所望の効果はまた、標的核酸からの翻訳効率の変化であり得、そのＲＮＡレベルの変化をもたらさないが、そのコードされたタンパク質レベルの増加又は減少をもたらす。所望の効果はまた、標的核酸のＲＮＡレベルの変化又は標的核酸によってコードされるタンパク質レベルの変化に関連する表現型変化であり得る。ある特定の実施形態では、ＭＹＣをコードする標的核酸内の少なくとも１つの標的セグメントを標的とするために、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を使用する所望の効果は、ＭＹＣ　ＲＮＡレベルの低減である。他の実施形態では、ＭＹＣをコードする標的核酸内の少なくとも１つの標的セグメントを標的とするために、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を使用する所望の効果は、ＭＹＣタンパク質レベルの低減である。更に他の実施形態では、ＭＹＣをコードする標的核酸内の少なくとも１つの標的セグメントを標的とするために、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を使用する所望の効果は、ＭＹＣ　ＲＮＡ又はタンパク質レベルの低減に関連する表現型の変化である。

【０２９０】

したがって、いくつかの実施形態は、ＭＹＣの発現又は活性を阻害又は低減することができる、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を提供する。一実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、ＭＹＣをコードする核酸を標的とし、その転写を阻害し得る。一実施形態では、化合物は、ＭＹＣをコードする核酸を標的とし、それを分解又は不安定化することができる。一実施形態では、化合物は、ＭＹＣをコードする核酸を標的とし、その翻訳を阻害し得る。更に別の実施形態では、化合物は、ＭＹＣをコードする核酸を標的とし、そのスプライシングを調節し、それによってＭＹＣの発現又は活性を減少させることができる。

【０２９１】

ある特定の実施形態では、ＭＹＣ　ＲＮＡ又はＭＹＣタンパク質の阻害又は低減は、ＭＹＣ関連遺伝子又は経路を標的化することによって達成され得る。したがって、ある特定の実施形態では、ＭＹＣの発現、活性、又はシグナル伝達を正に調節又は増加させる少なくとも１つの遺伝子又は経路を標的とし、阻害することによって、ＭＹＣの発現、活性、又はシグナル伝達を低減又は阻害し得る式（Ｉ）の化合物が、本明細書で提供される。他の実施形態では、ＭＹＣの発現を負に調節又は阻害する少なくとも１つの遺伝子又は経路の発現又は活性を標的とし、増加させることによって、ＭＹＣの発現、活性、又はシグナル伝達を低減又は阻害し得る式（Ｉ）の化合物が、本明細書で提供される。

【０２９２】

コンジュゲート及び複合体

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、少なくとも１つの他の分子、例えば、ペプチド若しくはポリペプチド、抗体、脂質、糖、ヌクレオチド若しくはオリゴヌクレオチド、他のポリマー、切断剤、輸送剤、挿入剤、分子ビーコン、ハイブリダイゼーション誘発架橋剤、親油性薬剤、又は親水性薬剤にコンジュゲート若しくは結合されるか、又はそれと複合体化される。これらのコンジュゲート又は複合体は、有効性若しくは活性の増加、特定の組織若しくは細胞への送達の改善、経口バイオアベイラビリティ若しくは吸収の増加、細胞取り込みの増強、毒性の低下、ヌクレアーゼ分解に対する耐性、半減期若しくは滞留時間の増加、薬力学的若しくは薬物動態学的特性の増強、及び／又は特定の標的に対する選択性の改善を含むがこれらに限定されない、多くの利益を化合物に提供することができる。ある特定の実施形態は、本明細書に記載されるコンジュゲート又は複合体のうちの１つ以上の組み合わせを含み得る。

【０２９３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、タンパク質又は他のポリアミド、アミン、若しくは類似の分子にコンジュゲートされるか、又はそれと複合体化される。他の実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、脂質、リン脂質、コレステロール若しくはチオコレステロール、コール酸、脂肪族鎖、ヘキシルアミノ－カルボニル－オキシコレステロール、又は別の類似の分子にコンジュゲートされ

るか、又はそれと複合体化される。更に他の実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、別の有機分子、例えば、エーテル若しくはチオエーテル、ステロイド、ビオチン、フェナジン、葉酸、フェナントリジン、アントラキノン、アクリジン、アダマンタン酢酸、パルミチル、フルオレセイン、ローダミン、クマリン、色素若しくは他のマーカー分子、又は他のポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）にコンジュゲートされるか、又はそれと複合体化される。他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、光不安定性（photo-labile）保護基などの特別な電磁的性質又は光学的性質を有する別の化合物にコンジュゲートされるか、又はそれと複合体化される。

【０２９４】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、がんを治療、予防又は改善するために使用される、本明細書に記載される別の薬物又は薬剤にコンジュゲートされるか、又はそれと複合体化される。他の実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、別の薬物、例えば、疼痛若しくは他の症状を緩和するか、又は取り込み若しくは送達を改善する別の薬物、例えば、抗凝血剤（例えば、アスピリン、ワルファリン）、抗炎症薬及び疼痛緩和薬例えば、ＣＯＸインヒビター、フェニルブタゾン、イブプロフエン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、カルプロフェン、インドメタシン、フォリン酸、タイプロフェン酸（taiprofenic acid）、ジクロフェナック、ニフルム酸、ジアゼピン若しくはベンゾジアゼピン、バルビツレート）；又は、治療効果、症状緩和、薬物耐性、若しくは副作用鎮静（side effect mediation）等を含む治療設定において少なくとも１つの利益を促進する抗菌、抗ウイルス、抗生物質、若しくは他の薬物、とコンジュゲートされるか又は複合体化される。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、特定の細胞型（例えば、がん細胞）又は組織に特徴的である特定の抗原を認識する抗体又はモノボディとコンジュゲートさせるか、又は複合体化させ、式（Ｉ）の化合物の、特定の細胞型又は組織への送達を可能にするようにする。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、ナノボディ又はナノキャリアとコンジュゲートさせるか、又は複合体化させ、これにより、式（Ｉ）の化合物の、特定の細胞型又は組織への標的化送達を可能にする。他の実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、細胞膜を横切る輸送を促進する別の薬剤、又は血液脳関門を横切る輸送を促進する別の薬剤とコンジュゲートされるか、又は複合体化される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、１つ以上のＧａｌＮＡｃ残基とコンジュゲートさせるか、又は複合体化させて、これがアシアロ糖タンパク質受容体によって認識され、細胞への効率的な取り込みをもたらす。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートはプロドラッグであり、投与後に、本明細書に開示の式（Ｉ）の化合物などの薬理学的に活性な薬物に変換される（例えば、体内の酵素によって）。プロドラッグは、例えば、安定性の改善、溶解性の改善、透過性の増加、薬物吸収の増加、作用持続時間の延長、又は薬理学的に活性な薬物の選択的輸送の達成などに有用である。現在、世界中で承認されている薬物の約１０％がプロドラッグとして投与されている。プロドラッグは、Ｈａｊｎａｌｅｔ ａｌ.（Ｈａｊｎａｌ ｅｔ ａｌ.，Ａｃｔａ Ｍｅｄｉｃａ Ｍａｒｉｓｉｅｎｓｉｓ，６２（３）：３５６－３６２（２０１６））、Ｒａｕｔｉｏ ｅｔ ａｌ.（Ｒａｕｔｉｏ ｅｔ ａｌ.，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，１７：５５９－５８７（２０１８））、及びＲａｕｔｉｏ ｅｔ ａｌ（Ｒａｕｔｉｏ ｅｔ ａｌ.，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ Ｖｅｒｌａｇ ＧｍｂＨ ＆ Ｃｏ．ＫＧａＡ，Ｐｒｏｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ：Ｔｏｗａｒｄｓ Ｂｅｔｔｅｒ ＡＤＭＥ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ４７（２０１１））によって記載されており、これらはその中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０２９７】
いくつかの実施形態では、本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物は、ＲＮａｓｅＬなどのリボヌクレアーゼにコンジュゲートさせて、標的ＲＮＡの分解を誘導することができる。そのような二価化合物は、ＲＩＢＯＴＡＣ（リボヌクレアーゼ標的化キメラ）として知られており、Ｄｅｙｅｔ ａｌ．（Ｄｅｙ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２６（８）：１０４７－１０４９（２０１９））によって記載されており、これはその中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、Ｅ３ユビキチンリガーゼのリガンドにコンジュゲートさせて、標的タンパク質のユビキチン化及びそれに続くプロテアソームによる分解を誘導することができる。このような二価化合物は、ＰＲＯＴＡＣ（タンパク分解標的キメラ）として知られており、Ｔｏｕｒｅ ｅｔ ａｌ．（Ｔｏｕｒｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，５５：１９６６－１９７３（２０１６））によって記載されており、これはその中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０２９８】
医薬組成物及び送達方法
本発明のいくつかの実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び／又は他の物質とともに含む医薬組成物又は医薬品を提供する。別の実施形態は、そのような医薬組成物又は医薬品を調製するために、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を使用する方法に関する。医薬組成物の担体、希釈剤、及び／又は他の物質は、組成物の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害でないという意味で「許容され」なければならない。一実施形態では、担体、希釈剤、及び／又は他の物質は、治療的に不活性である。「医薬組成物」及び「医薬品」という用語は、本明細書において互換的に使用される。

【０２９９】
医薬組成物又は医薬品は、良好な医療行為に従って製剤化され、投薬され、投与される。一般的な実施のリストは、Ｗｕ＆Ｃｈｅｎ（米国特許出願公開第２０１８／０１１２２７２（Ａ１）号によって記載されており、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物又は医薬品は、本明細書に開示される式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物を担体又は賦形剤と混合することによって調製される製剤を含むことができる。適切な担体及び賦形剤は、Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．（Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（２００４）Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ）、Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｔ ａｌ．（Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０００）Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ）、及びＲｏｗｅ ｅｔ ａｌ．（Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（２００５）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｈｉｃａｇｏ）に更に詳細に記載されており、これらは、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０３００】
いくつかの実施形態では、医薬組成物又は医薬品は、本明細書に開示される少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を、例えば、アジュバント、麻酔剤、抗酸化剤、緩衝剤、担体、着色剤、希釈剤、乳化剤、香味剤、流動促進剤、滑沢剤、マスキング剤、不透明化剤（ｏｐａｑｕｉｎｇ ａｇｅｎｔ）、芳香剤、ｐＨ調整剤、保存剤、加工助剤、浸透圧を変化させるための塩、可溶化剤、安定化剤、界面活性剤、懸濁化剤、甘味剤、及び湿潤剤などの医薬調製物において一般的な１つ以上の物質と一緒に含むことができる。医薬組成物又は医薬品はまた、医薬製品の鎮静を改善するため、及び／又は製造を補助するための１つ以上の物質

を含んでもよい。医薬組成物又は医薬品はまた、更なる治療的に価値のある物質を含み得る。例えば、医薬組成物又は医薬品は、それぞれ治療的に有益である２つ以上の化合物の混合物を含んでもよく、そのうちの少なくとも１つは、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物である。

【０３０１】

いくつかの実施形態では、前述の医薬組成物又は医薬品は、投与の容易さ及び投与量の均一性のために単位剤形で調製される。本明細書で使用される場合、単位剤形は、単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、医薬組成物中の担体及び／又は他の物質と共同して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効成分すなわち、本発明で開示される式（Ｉ）の化合物を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤（割線入り錠剤又はコーティング錠を含む）、カプセル剤、丸剤、散剤パケット、カシェ剤、坐剤、注射用溶液又は懸濁液など、及びそれらの複数分割物である。

【０３０２】

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物が投与される投与量は、広い範囲内で変動し得、各症例の個々の要件に合わせて調整する必要がある。例えば、いくつかの実施形態では、１日投与量は、経口投与される化合物の場合、１人当たり約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲であり得るが、必要に応じて上限及び下限を超えてもよい。

【０３０３】

ある特定の実施形態では、医薬組成物又は医薬品は、腸内、硬膜外、吸入、動脈内、脳内、脳室内、皮内、病巣内（局所治療が所望される場合）、筋肉内、鼻腔内、眼内、腹腔内、肺内、髄腔内、静脈内、硝子体内、経口、非経口、経皮（ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ）、直腸、皮下、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮（ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ）、経粘膜、及び膣投与などを含む任意の好適な手段によって投与され得る。

【０３０４】

医薬組成物又は医薬品は、いくつかの実施形態では、例えば、カプセル、コンジュゲート、クリーム、結晶、分散液、エリキシル剤、エマルジョン、ナノ粒子、軟膏、ゲル、パッチ、丸薬、粉末、溶液、スプレー、坐薬、懸濁液、シロップ、又は錠剤などの投与に好都合な任意の形態であってもよい。

【０３０５】

以下は、異なる投与経路に好適な医薬組成物の例及びそれらの調製方法である。特定の実施形態では、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、エマルジョン及び溶液などの液体形態での経口投与のための医薬組成物は、例えば、水、グリコール、油、アルコールなどの液体担体又は希釈剤を含み得る。他の実施形態では、散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤などの固体形態での経口投与のための医薬組成物は、糖（例えば、マンニトール、ラクトース、スクロース、グルコース、サッカリンナトリウムなど）、マグネシウム、炭酸塩、カオリン、希釈剤、滑沢剤（例えば二酸化ケイ素、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルカムなど）、結合剤、固体の溶解を容易にする崩壊剤（例えば、デンプン、粘土、セルロース、アライニング、ガム、及びポリマーなど）などの固体担体を含み得る。投与が容易であるため、錠剤及びカプセル剤が最も有利な経口投与単位形態であり、この場合、固体医薬担体が当然使用される。

【０３０６】

いくつかの実施形態では、例えば、注射用溶液又は懸濁液の形態で非経口投与される医薬組成物は、滅菌水などの担体を含んでもよいが、例えば、溶解性を補助するために他の成分が含まれてもよい。担体が生理食塩水、グルコース溶液又は生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む注射用溶液を調製することができる。注射用溶液は、持続性作用のために油中で製剤化され得る。この目的に適した油は、例えば、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、ダイズ油、長鎖脂肪酸の合成グリセロールエステル、並びにこれら及び他の油の混合物である。注射用懸濁液は、適切な液体担体、懸濁化剤などを使用して調製することができる。ある特定の実施形態では、非経口投与用の医薬組成物は、投与前に固体又は凍結乾燥形態から調製される滅菌溶液、エマルジョン又は懸濁液であり得る。

他の実施形態では、医薬組成物は、組成物のより効果的な分布を促進し、組成物の投与を容易にし、又は患者の応答若しくは健康状態を改善する特定のアジュバント、麻酔薬、緩衝剤、又は湿潤剤を含有してもよい。

【０３０７】

ある特定の実施形態は、経皮投与（例えば、経皮、又は局所）のための医薬組成物であって、担体が、任意選択的に、浸透促進剤及び／又は好適な湿潤剤を含み、任意選択的に、任意の性質の好適な添加剤であって、皮膚に対して著しい有害作用をもたらさない添加剤と少量の割合で組み合わされる、医薬組成物を提供する。当該添加剤は、皮膚を介した投与を容易にすることができ、及び／又は所望の組成物を調製するのに役立つことができる。医薬組成物は、例えば経皮パッチとして、スポットオン、クリーム、ゲル又は軟膏としてなど、様々な方法で投与することができる。

【０３０８】

いくつかの実施形態は、スプレー又は坐剤の形態などで経粘膜的に投与することができる医薬組成物を提供する。他の実施形態は、経鼻投与（例えば、吸入剤）によって投与することができ、かつ／又はアトマイザー、ネブライザー、若しくは気化器などのエアロゾル送達デバイスを介して投与することができる医薬組成物を提供する。本明細書で言及されるエアロゾル送達デバイス、及び他のエアロゾル送達デバイスは、当業者に周知であり、本明細書の種々の実施形態に含まれる。

【０３０９】

本発明の特定の実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を、細胞、組織、動物又はヒト対象に送達する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物は、上記の投与経路のうちの１つ、又は当業者に公知の他の投与経路を使用して送達される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、例えばがん性細胞又は腫瘍などの疾患に関与する特定の細胞又は組織に、化合物又は医薬組成物を直接導入又は指向する標的化方法を介して送達される。Ｍａｎｉｓｈ及びＶｉｍｕｋｔａ（Ｍａｎｉｓｈ ａｎｄ Ｖｉｍｕｋｔａ，Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１（２）：１３５－１３８（２０１１））は、標的化薬剤送達のためのいくつかの方法を記載しており、これらは、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３１０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の送達方法は、細胞、動物、又はヒト対象への裸の（naked）送達を含む。いくつかの実施形態では、送達方法は、エレクトロポレーション又は透過処理である。他の実施形態では、送達方法は、リポソームベース又はアミンベースのトランスフェクション試薬の使用を含む。他の実施形態では、送達方法は、他の形態の脂質媒介輸送を含む。別の実施形態では、送達方法は膜融合の使用を含む。別の実施形態では、送達方法は、ポリマー粒子を含有するコロイド又はナノ粒子の溶液の使用を含む。ナノ粒子は、送達のために特定の領域を標的化することを補助するか、又はそうでなければ送達を促進する特定の特性（電磁特性など）を含み得る。別の実施形態では、送達方法は、リン酸カルシウムの使用を含む、化学物質媒介輸送の使用を含む。別の実施形態では、送達方法は、ポリリジンの使用を含むペプチド媒介性輸送を含む。別の実施形態では、送達方法はエンドサイトーシスの使用を含む。他の実施形態では、送達方法は、細胞への直接的なマイクロインジェクションを含み得る。これらの送達方法は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物の前述の複合体又はコンジュゲートを用いて、又は用いずに使用することができる。ある特定の複合体又はコンジュゲートは、化合物の送達速度又は安定性を改善することができ、これらの実施形態に含まれる。他の送達方法は、当業者に公知であり、本明細書のある特定の実施形態に組み込まれる標準的な実践を含む。

【０３１１】

化合物及び医薬組成物の活性の分析

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物は、例えば、標的ＲＮＡレベルのパーセント低減、標的タンパク質レベルのパーセント低減、又は標的タンパク質の活性のパーセント低減によって定義されるような、可変活性を有し得る。いくつかの実施形態では、標的はＭＹＣである。ある特定の実施形態では、ＭＹＣ遺伝子の転写からのＲＮＡ、及びＭＹＣタンパク質に翻訳されるＲＮＡを含むがこれらに限定されない、ＭＹＣ　ＲＮＡレベルの減少は、ＭＹＣ発現の低減又は阻害を示す。特定の実施形態では、配列番号１～３によって開示される１つ以上のＭＹＣ転写物のレベルの減少は、ＭＹＣ発現の低減又は阻害を示す。いくつかの実施形態では、ＭＹＣタンパク質のレベルの減少は、ＭＹＣ発現の低減又は阻害を示す。特定の実施形態では、本明細書の配列番号１～３によって開示される１つ以上のＭＹＣ転写物の翻訳産物である１つ以上のＭＹＣタンパク質のレベルの減少は、ＭＹＣ発現の低減又は阻害を示す。

【０３１２】

他の実施形態では、本明細書の配列番号１～３によって開示される１つ以上のＭＹＣ転写物の翻訳産物であるＭＹＣタンパク質の活性の減少は、ＭＹＣの活性の低減又は阻害を示す。ＭＹＣの活性は、例えば、細胞増殖、細胞周期、細胞成長、分化、血管新生、アポトーシス、免疫、ストレス応答、又は腫瘍形成などの調節などの、本明細書に記載されるＭＹＣ転写物又はタンパク質によって通常行われる１つ以上の活性を指す。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、１つ以上の特定のＭＹＣ転写物変異体及びそれらによってコードされるタンパク質のレベル又は活性を選択的に標的とし、それらを減少させることができ、そのような１つ以上のＭＹＣ転写物変異体又はタンパク質のレベル又は活性の減少は、ＭＹＣ発現又は活性の低減を示す。

【０３１３】

更に他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の細胞、動物又はヒト対象への投与の結果として生じるある特定の表現型変化は、例えば、細胞周期停止、がん細胞成長又は増殖の減少、がん細胞生存能の減少、がん細胞移動の減少、がん細胞浸潤の減少、がん細胞転移の減少、血管新生の減少、アポトーシスの減少又は増加などのＭＹＣ発現又は活性の低減又は阻害を示し得る。

【０３１４】

ある特定の実施形態では、ＭＹＣの発現又は活性を低減又は阻害することから生じ、当業者に周知である、細胞内の他の遺伝子、ｍＲＮＡ、タンパク質、又は経路に対する変化は、ＭＹＣ発現又は活性の低減又は阻害を示すものとして本明細書に組み込まれる。

【０３１５】

ＲＮＡレベルの分析

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物によるＭＹＣ発現の低減又は阻害は、ＭＹＣ　ＲＮＡ転写物のレベルの減少を測定することによって評価することができる。ＲＮＡ分析は、ポリ（Ａ）＋ｍＲＮＡ又は全細胞ＲＮＡに対して行うことができる。ＲＮＡ単離の方法は、当技術分野において周知であり、例えば、製造業者の推奨プロトコルに従ってＴＲＩＺＯＬ試薬（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）を使用すること、又はＲＮＡ抽出キット（Ｑｉａｇｅｎ）を使用することなどを含む。標的ＲＮＡレベルは、当技術分野において周知の方法を使用して定量化することができ、例えば、ノーザンブロット分析、競合ポリメラーゼ連鎖反応（ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ ｃｈａｉｎ ｒｅａｃｔｉｏｎ、ＰＣＲ）、又は逆転写後にＡＢＩ　ＰＲＩＳＭ　７６００、７７００、若しくは７９００　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（ＰＥ－Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）などを製造業者の指示に従って使用する定量的リアルタイムＰＣＲを含む。

【０３１６】

定量的リアルタイムＰＣＲの前に、単離されたＲＮＡは、最初に逆転写反応を受けて相補的ＤＮＡ（ｃＤＮＡ）を生成し、次いでこれがリアルタイムＰＣＲ増幅反応の基質として使用される。逆転写及びリアルタイムＰＣＲのための試薬は、商業的に入手可能である（例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）。逆転写反応及びリアルタ

イムＰＣＲ反応は、同じ試料ウェル又は異なる試料ウェルにおいて逐次的に行うことができる。リアルタイムＰＣＲによって得られる標的遺伝子又はＲＮＡのレベルは、例えば、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）によって定量化された総ＲＮＡレベルを使用して正規化され得るか、又はシクロフィリンＡ若しくはβアクチンなどの細胞におけるその発現が多かれ少なかれ安定である遺伝子の発現レベルを使用して正規化され得る。ＲＩＢＯＧＲＥＥＮを使用するＲＮＡ定量化の方法は、Ｊｏｎｅｓｅｔ　ａｌ．（Ｊｏｎｅｓｅｔ　ａｌ．，Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２６５：３６８－３７４（１９９８））に記載されておりは、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。ＣＹＴＯＦＬＵＯＲ　４０００装置（ＰＥ　Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を使用して、ＲＩＢＯＧＲＥＥＮ蛍光を測定することができる。シクロフィリンＡ又はβアクチンの発現レベルは、標的ＲＮＡのレベルを定量化するために使用されるウェルと同じウェル内でのリアルタイムＰＣＲによって（すなわち、マルチプレックス反応を行うことによって）、又は別個のウェルにおいてそれを実行することによって定量化できる。ＭＹＣをコードする標的核酸にハイブリダイズするプローブ及びプライマーは、当技術分野で周知の方法を用いて設計することができ、例えば、ＰＲＩＭＥＲ　ＥＸＰＲＥＳＳソフトウェア（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，ＣＡ）などのソフトウェアの使用を含むことができる。ＭＹＣ　ＲＮＡのレベルの減少を測定するための更なる方法は、実施例２に記載されており、これは本明細書の実施形態に含まれる。

【０３１７】

タンパク質レベルの分析

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物によるＭＹＣ発現の低減又は阻害は、ＭＹＣタンパク質のレベルの減少を測定することによって評価することができる。ＭＹＣのタンパク質レベルを定量化又は測定するためのいくつかの方法が当技術分野で周知であり、ウェスタンブロット分析、酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay、ＥＬＩＳＡ）、免疫沈降法、免疫細胞化学、蛍光活性化細胞選別法（fluorescence activated cell sorting、ＦＡＣＳ）、免疫組織化学、タンパク質活性アッセイ、定量的タンパク質アッセイ、スミスアッセイとしても知られるビシンコニン酸アッセイ（bicinchoninic acid assay、ＢＣＡ　ａｓｓａｙ）などがある。ＭＹＣなどの標的タンパク質に特異的な抗体は、当技術分野で周知の従来のモノクローナル又はポリクローナル抗体生成方法を使用して生成することができ、又は抗体のＭＳＲＳカタログ（Ａｅｒｉｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｂｉｒｍｉｎｇｈａｍ，ＭＩ）などの様々な供給源から同定され、商業的に入手することができる。マウス、ラット、サル、及びヒトＭＹＣの検出のための抗体は市販されている。ＭＹＣタンパク質のレベルの減少を測定するための更なる方法は実施例１に記載されており、これは本明細書の一部の実施形態に含まれる。

【０３１８】

インビトロ化合物の試験

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、インビトロで培養細胞に投与して、標的遺伝子（例えば、ＭＹＣ）の発現又は活性、又は例えば、細胞成長若しくは増殖、細胞生存率、細胞形態、細胞周期停止、細胞移動、細胞浸潤、及びアポトーシスなどのような１つ以上の表現型、に対するそれらの効果を評価することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の培養細胞への投与は、ＭＹＣタンパク質の発現の低減又は阻害をもたらす（例えば、実施例１を参照されたい）。他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の培養細胞への投与は、ＭＹＣ　ＲＮＡの発現の低減又は阻害をもたらす（例えば、実施例２を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の培養細胞への投与は、例えば、がん細胞成長又は増殖の減少、がん細胞生存能の減少、及びアポトーシスの減少などの１つ以上の表現型をもたらす（例えば実施例３～５を参照されたい）。

【０３１９】
ある特定の実施形態では、インビトロでの化合物の試験のための培養細胞は、動物又はヒトのがん由来細胞であり、例えば乳がん細胞（例えば、ＭＣＦ７、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、ＭＤＡ－ＭＢ－４６８、ＨＳ　５７８Ｔ、ＢＴ－５４９及びＴ－４７Ｄなど）、バーキットリンパ腫細胞（例えば、ＢＬ－２、ＣＡ－４６など）、結腸がん細胞（例えば、ＣＯＬＯ　２０５、ＨＣＣ－２９９８、ＨＣＴ－１１６、ＨＣＴ－１５、ＨＴ２９、ＫＭ１２及びＳＷ－６２０など）、ＣＮＳ細胞（例えば、ＳＦ－２６８、ＳＦ－２９５、ＳＦ－５３９、ＳＮＢ－１９、ＳＮＢ－７５及びＵ２５１など）、神経膠芽腫細胞（例えば、Ｕ－８７など）、白血病細胞（例えば、ＣＣＲＦ－ＣＥＭ、ＨＬ－６０、Ｋ－５６２、ＭＯＬＴ－４、ＲＰＭＩ－８２２６及びＳＲなど）、肝臓がん細胞（例えば、ＨｅｐＧ２など）、黒色腫がん細胞（例えば、ＬＯＸ　ＩＭＶＩ、ＭＡＬＭＥ－３Ｍ、Ｍ１４、ＭＤＡ－ＭＢ－４３５、ＳＫ－ＭＥＬ－２、ＳＫ－ＭＥＬ－２８、ＳＫ－ＭＥＬ－５、ＵＡＣＣ－２５７及びＵＡＣＣ－６２など）、多発性骨髄腫細胞（例えば、ＭＭ．１Ｓ細胞）、非小細胞肺がん細胞（例えば、Ａ５４９、ＥＫＶＸ、ＨＯＰ－６２、ＨＯＰ－９２、ＮＣＩ－Ｈ２２６、ＮＣＩ－Ｈ２３、ＮＣＩ－Ｈ３２２Ｍ、ＮＣＩ－Ｈ４６０及びＮＣＩ－Ｈ５２２など）、卵巣がん細胞（例えば、ＩＧＲ－ＯＶ１、ＯＶＣＡＲ－３、ＯＶＣＡＲ－４、ＯＶＣＡＲ－５、ＯＶＣＡＲ－８、ＮＣＩ／ＡＤＲ－ＲＥＳ及びＳＫ－ＯＶ－３など）、前立腺がん細胞（例えば、ＤＵ－１４５及びＰＣ－３など）、腎がん細胞（例えば、７８６－０、Ａ４９８、ＡＣＨＮ、ＣＡＫＩ－１、ＲＸＦ　３９３、ＳＮ１２Ｃ、ＴＫ－１０及びＵＯ－３１など）、及び小細胞肺がん細胞（例えば、Ｈ２１７１、Ｈ８２など）などである。特定の実施形態では、培養細胞は、ＭＹＣ促進性がんに由来する。ＭＹＣ促進性がん細胞を含むがん由来細胞の例は、商業的供給業者、例えば、Ｃｌｏｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｗａｌｋｅｒｓｖｉｌｌｅ，ＭＤ、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ、Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ、Ｚｅｎ－Ｂｉｏ，Ｉｎｃ．、Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣなど、のカタログに記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。このような細胞は、市販の試薬（例えば、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）を使用して、供給業者の指示に従って培養される。細胞は、マルチウェルプレート、例えば、６ウェル、２４ウェル、４８ウェル、９６ウェル、３８４ウェルプレートなどにおいて培養及び試験することができる。

【０３２０】
本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の培養細胞への投与から生じる１つ以上の表現型、例えば、細胞成長及び増殖の減少、細胞生存能の減少、又はアポトーシスの減少若しくは増加は、当業者に公知の任意の方法を使用して評価することができる。細胞成長及び増殖、又は細胞生存能を評価するためのアッセイの例としては、ＭＴＴ、ＸＴＴ、ＭＴＳ、及びＣＣＫ－８などの色素を利用する比色アッセイ、ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏなどの蛍光ベースのアッセイ、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏなどの発光ベースのアッセイなどが挙げられる。アポトーシスを評価するためのアッセイの例としては、ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ、カスパーゼ－Ｇｌｏ（３／７、８及び９）、アネキシンＶなどが挙げられる。特定の実施形態では、開示された化合物は、選択されたアッセイにおいて、約１０μＭ、５μＭ、１μＭ、０．５μＭ、０．２５μＭ、０．１μＭ、０．０５μＭ、０．０１μＭ未満又はそれより下を有する。他の実施形態では、開示される化合物は、約５００μＭ、１００μＭ、５０μＭ、２０μＭ、１０μＭ、１μＭ、０．１μＭ、０．０５μＭ、０．０１μＭ未満、又はそれより下の濃度で、ＭＹＣ促進性がん細胞などのがん細胞の成長又は生存能を少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、又は９０％減少させる。いくつかの実施形態では、開示される化合物は、約１００μＭ、５０μＭ、２０μＭ、１０μＭ、１μＭ、０．１μＭ、０．０５μＭ、０．０１μＭ以下、又はそれより下の濃度で、健康な（非がん）細胞の成長又は生存能を５０％、４０％、３０％、２０％、１０％、５％以下、又はそれより下、減少させる。

【０３２１】

インビボ化合物の試験

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物は、動物又はヒト対象にインビボで投与されて、例えば、薬物動態プロファイル、安全性、最大耐量（maximum tolerated dose、ＭＴＤ）、ＡＤＭＥ（吸収、分布、代謝、及び排泄）、薬力学、標的遺伝子（例えば、ＭＹＣ）の発現又は活性に対する効果、又は例えば、生存、がん細胞成長、がん転移、行動、体重、代謝などの１つ以上の表現型に対する効果、などのそれらの特性を評価することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の動物又はヒト対象への投与は、ＭＹＣタンパク質及び／又はＲＮＡの発現及び／又は活性の低減又は阻害をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の動物又はヒト対象への投与は、例えば、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象生存の増加、又は特定の表現型（例えば体重、代謝など）に関する他の所望の転帰などの１つ以上の表現型をもたらす。いくつかの実施形態では、試験は、健康な動物又はヒト対象において行われ得る。他の実施形態では、試験は、疾患動物モデル（例えば、細胞株由来異種移植（ＣＤＸ）、患者由来異種移植（ＰＤＸ）モデル、同系モデル、同所性モデル、ヒト化モデル、自然発生又は誘発がんモデルなど）、又はがんと診断されたヒト対象において行うことができる。

【０３２２】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物は、動物への投与のために、リン酸緩衝生理食塩水などの薬学的に許容される希釈剤中で製剤化される。投与は、本明細書に記載される任意の投与経路、例えば、経口、髄腔内、腹腔内、静脈内、及び皮下などなどを含む。本明細書に開示される化合物の適切な投与量及び投与頻度を計算する方法は、当技術分野において周知であり、動物の体重及び投与経路などの因子に依存する。本明細書に開示される化合物又はその医薬組成物を動物に投与した後、動物は、ＭＹＣなどの標的遺伝子の発現レベル、及び例えば、生存、がん細胞成長、がん転移、行動、体重、代謝などの他の表現型に対する効果などについて、規定された時点でモニタリングされる。ＭＹＣ　ＲＮＡ又はＭＹＣタンパク質のレベルは、例えば、ＣＳＦ、血漿、脳、脊髄、肺、肝臓、腎臓などなどの動物由来の様々な組織において、当技術分野において公知であり、本明細書に記載される方法を使用して測定することができる。他の修正は当業者に知られており、本明細書の実施形態に含まれるとみなされる。

【０３２３】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、若しくは９０％、又はこれらの値のいずれか２つによって定義される範囲のＭＹＣ　ＲＮＡの減少をもたらす。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、若しくは９０％、又はこれらの値のいずれか２つによって定義される範囲のＭＹＣタンパク質の減少をもたらす。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、若しくは９０％、又はこれらの値のいずれか２つによって定義される範囲の腫瘍サイズの減少をもたらす。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、腫瘍転移の減少をもたらす。特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、少なくとも５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、９６、９７、９８、若しくは９９％、又はこれらの値のいずれか２つによって定義される範囲の動物又はヒト対象の生存の増加をもたらす。

【０３２４】

使用方法及び治療方法

いくつかの実施形態は、細胞又は組織におけるＭＹＣの発現を低減させる方法であって、ＭＹＣの発現が低減するように、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬

組成物を細胞、動物、又はヒトに投与することを含む方法を提供する。他の実施形態は、細胞又は組織におけるＭＹＣの活性を低減させる方法であって、ＭＹＣの活性が低減するように、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を細胞、動物、又はヒトに投与することを含む方法を提供する。他の実施形態は、例えば、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、アポトーシスの減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象生存の増加、又は特定の表現型（例えば、体重、代謝など）に関する他の所望の転帰などの１つ以上の表現型結果を達成する方法を提供し、方法は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を細胞、動物又はヒトに投与することを含む。更に他の実施形態は、有効量の本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を動物又はヒトに投与することを含む、がんなどの疾患を治療するための方法を提供する。特定の実施形態では、がんは、ＭＹＣ促進性がんである。

【０３２５】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物をヒト個体に投与することを含む、ＭＹＣ促進性がんなどのがんと診断されたヒト対象の治療方法が本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、がんなどの疾患を予防するために、ＭＹＣ促進性がんなどのがんを発症するリスクがあるヒト対象におけるＭＹＣ発現又は活性を予防的に低減する方法が本明細書に提供される。他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、がんの症状を治療又は改善するためにヒト対象に投与される。

【０３２６】

特定の実施形態では、ＭＹＣ促進性がんは、Ｃ－ＭＹＣ促進性がん、例えば、乳がん、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん（例えば、結腸腺がん、直腸腺がん）、食道がん、胃がん（例えば、胃腺がん）、神経膠芽腫（例えば、多形性膠芽腫）、頭頸部扁平上皮がん、白血病（例えば、骨髄性白血病）、肝臓がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、肺扁平上皮がん）、非バーキットリンパ腫、髄芽腫、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫、ブドウ膜黒色腫）、中皮腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん（例えば、淡明細胞型腎細胞がん）、及び横紋筋肉腫などを指す。特定の実施形態では、ＭＹＣ促進性がんは、Ｎ－ＭＹＣ促進性がん、例えば、星状細胞腫、脳低悪性度神経膠腫、乳がん、神経膠芽腫、肺がん例えば、小細胞肺がん、甲状腺髄様がん、髄芽腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、膵臓がん、褐色細胞腫及び傍神経節腫、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫（例えば、胞巣状横紋筋肉腫）、及び精巣がんなどを指す。

【０３２７】

他の実施形態は、ＭＹＣの発現又活性を低減させるための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を提供する。更に他の実施形態は、例えば、がん細胞の成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、アポトーシスの減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象の生存時間の増加、又は特定の表現型に関する他の所望の転帰（例えば、体重、代謝など）などの１つ以上の表現型転帰を達成するための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を提供する。更に他の実施形態は、ＭＹＣ促進性がんなどのがんを治療、予防又は改善するための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を提供する。

【０３２８】

ある特定の実施形態は、ＭＹＣの発現又は活性の低減において使用するための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を提供する。ある特定の他の実施形態は、例えば、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、アポトーシスの減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象の生存時間の増加、又は特定の表現型に関する他の所望の転帰（例えば、体重、代謝など）などの１つ以上の表現型転帰を達成することにおいて使用するための、本明細書に開

示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を提供する。特定の他の実施形態は、ＭＹＣ促進性がんなどのがんの治療、予防又は改善に使用するための、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を提供する。

【０３２９】

いくつかの実施形態は、ＭＹＣの発現又は活性を低減させるための医薬品の製造における、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の使用を提供する。ある特定の他の実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、例えば、がん細胞成長若しくは増殖の減少、がん細胞生存能の減少、アポトーシスの減少、腫瘍体積の減少（すなわち、腫瘍退縮）、がん転移の減少、動物若しくはヒト対象の生存時間の増加、又は特定の表現型に関する他の所望の転帰（例えば、体重、代謝など）などの１つ以上の表現型転帰を達成するための医薬品の製造において使用される。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物は、ＭＹＣ促進性がんなどのがんと診断された患者又はがんに罹患しやすい患者においてがんを治療、予防又は改善するための医薬品の製造において使用される。

【０３３０】

他の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物を細胞、組織、動物又はヒト対象に投与することを含む、がんではない他の疾患を予防、治療又は改善する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、そのような疾患は、ＭＹＣ発現又は活性に関連しており、ＭＹＣの発現又は活性を低減又は阻害するためにＭＹＣを標的とすることは、治療的利益を提供することができる。このような疾患の例としては、炎症性疾患、自己免疫疾患、代謝性疾患、加齢関連疾患などが挙げられる。特定の例としては、喘息、腎嚢胞疾患（例えば、多発性嚢胞腎疾患）、クローン病、脂質代謝疾患、自己免疫性脳脊髄炎などが挙げられる。Ｍａｄｄｅｎｅｔ　ａｌ．は、そのような疾患の例を記載しており（Ｍａｄｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ，２０，Ａｒｔｉｃｌｅ　３（２０２１））、その開示は、その参考文献とともに、その全体が本明細書に組み込まれる。

【０３３１】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される１つ以上のＭＹＣ核酸又はその一部を標的とし得る、治療有効量の本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物をヒト個体に投与することによる、治療を必要とするヒト対象の治療方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物の投与は、化合物又は医薬組成物の投与に対する個体の応答を決定するために、個体におけるＭＹＣ　ＲＮＡレベル、タンパク質レベル、又は活性のモニタリングを伴う。化合物の投与に対するヒト対象の応答は、治療介入の用量、スケジュール、及び期間を決定するために医師によって使用され得る。

【０３３２】

本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物若しくは医薬品の、細胞、組織、動物又はヒト対象への投与を含む治療方法は、組成物、投与の量、及び投与のスケジュールに関して変動し得る。単位用量は、投与される、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物及び医薬品の所定の治療有効量である。単位用量は、体重、年齢、性別、症状の重症度、病歴、及び治療の積極性を含むがこれらに限定されない様々な要因に応じて変動し得る。スケジュールは、単位用量の投与頻度である。化合物又はその医薬組成物及び医薬品の単位投与量のサイズ及び投与スケジュールは、当業者によって決定することができ、本明細書のある特定の実施形態に組み込まれる。

【０３３３】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物若しくは医薬品は、１つ以上の他の薬剤と同時投与される。本明細書に記載の化合物、医薬組成物、又は医薬品は、１つ以上の他の薬剤と一緒に単一製剤中に調製されてもよく、又は別々に調製されてもよい。いくつかの実施形態では、１つ以上の他の薬剤は、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と比べて、異なる疾患、障害、症状、

又は状態を治療するように設計される。他の実施形態では、１つ以上の他の薬剤は、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同じ疾患、障害、症状、又は状態を治療するように設計される。いくつかの実施形態では、１つ以上の他の薬剤は、相加効果をもたらすために、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与される。ある特定の実施形態では、１つ以上の他の薬剤は、相乗効果をもたらす又は相加効果を超える効果をもたらすために、本明細書に記載される化合物、医薬組成物又は医薬品と同時投与され、両方の同時投与は、それぞれを単独で投与する効果の合計よりも大きい効果をもたらす。他の実施形態では、１つ以上の他の薬剤は、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品の望ましくない副作用を治療するために、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品は、症状の発症を予防若しくは遅延させるため、疾患進行を遅らせるため、副作用を低減するため、治療有効性を改善するため、又はそうでなければ患者の転帰を改善するために、１つ以上の他の薬剤と同時投与される。同時投与は、本明細書で使用される場合、１つ以上の他の薬剤が、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時に投与される場合、並びに１つ以上の他の薬剤が、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品が投与される（例えば、数時間、数日、又は数週間等）前又は後に投与される場合を指すことができる。

【０３３４】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与される１つ以上の他の薬剤としては、例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド、他のオリゴヌクレオチド（例えば、ｓｉＲＮＡ、リボザイム、デオキシリボザイム、又はアプタマー）、抗体、ペプチド、小分子化合物、核酸ベクター、細胞療法（例えば、ＣＡＲ－Ｔ）、又は遺伝子治療剤などを含む薬剤が挙げられ得る。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与される１つ以上の薬剤は、がんにおける症状を治療又は改善するために典型的に投与される薬物、例えば、アルキル化剤（例えば、アルトレタミン、ブスルファン、カルボプラチン、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、メルファラン、テモゾロマイド、及びトラベクテジンなど）、代謝拮抗物質（例えば、アザシチジン、カペシタビン、クロファラビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、５－フルオロウラシル、ゲムシタビン、６－メルカプトプリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ペントスタチン、プララトレキサート、トリフルリジン及びチピラシルなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ドキソルビシンリポソーム、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、及びバルルビシンなど）、身体の免疫系を強化してがんの成長と戦うか、又はがんが成長若しくは転移するのに必要なプロセスを破壊する生物学的応答修飾物質（例えば、アバスチン、エルビタックス、ハーセプチン、及びリツキサンなど。コルチコステロイドホルモン（例えば、デキサメタゾン、及びプレドニゾンなど）、ニトロソ尿素（例えば、カルムスチン、及びロムスチンなど）、植物アルカロイド及び天然産物（例えば、ドセタキセル、エトポシド、イリノテカン、パクリタキセル、テニポシド、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビンなど）、及び性ホルモン（例えば、ロイプロリド、及びタモキシフェンなど）が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与される１つ以上の薬剤としては、疼痛、炎症又は他の症状を緩和する薬物（例えば、ＣＯＸ阻害剤、フェニルブタゾン、イブプロフエン、スプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、カルプロフェン、インドメタシン、フォリン酸、チアプロフェン酸、ジクロフェナック、ニフルム酸、ジアゼピン又はベンゾジアゼピン（例えば、ジアゼパム）、及びバルビツレートなど）、吸収又は送達を改善する薬物、例えば、抗凝血剤（例えば、アスピリン、及びワルファリンなど）、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質、又は治療設定において、治療効力、症状軽減、薬物耐性、又は副作用調整を含む少なくとも１つの利益を提供する他の薬物が挙げられる。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物、医薬組成物、又は医薬品と同時投与することができる１つ以上の薬剤は、ＭＹＣの発現又は活性を低減することができる追加のモジュレーターを含む。ある特定の実施形態では、同時投与される薬剤の用量は、同時投与される薬剤が単独で投与された場合に投与されるであろう用量よりも低い。

【０３３６】

開発の方法

ある特定の実施形態では、ＭＹＣ、又はその関連遺伝子若しくは経路を標的とし、それによってＭＹＣの発現又は活性を低減することができる小分子化合物の開発方法が、本明細書で提供される。ある特定の実施形態では、化合物の開発方法は、完全にコンピュータによるものである。いくつかの実施形態では、化合物の開発方法は、スクリーニング及び選択などの生化学的又は細胞ベースの方法を含む。いくつかの実施形態では、化合物の開発方法は、コンピュータによる方法と生化学的又は細胞ベースの方法との組み合わせを含む。このような開発方法は、当業者に公知であり、本明細書の特定の実施形態に組み込まれる標準的な手法を含む。

【０３３７】

いくつかの実施形態では、コンピュータによる方法は、人工知能又は機械学習ソフトウェアを含み得、大規模な分子データベースに依拠し得、ハイスループット分析を利用し得、又はそれらの任意の組み合わせを含み得る。Ｍａｎｉｇｒａｓｓｏ ｅｔ ａｌ．（Ｍａｎｉｇｒａｓｓｏ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ，７（１１）：２９６５－２９８８（２０２１））、Ｍｅｎｄｅｚ－Ｌｕｃｉｏ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｎｄｅｚ－Ｌｕｃｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，１１，１０（２０２０））、Ｄａｌｌａｋｙａｎ及びＯｌｓｏｎ（Ｄａｌｌａｋｙａｎ ａｎｄ Ｏｌｓｏｎ，Ｈｅｍｐｅｌ ｅｔ ａｌ．（ｅｄ．）Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ，Ｃｈａｐｔｅｒ １９，Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｐｇ ２４３－２５０（２０１５））、Ｚｏｅｔｅ ｅｔ ａｌ．（Ｚｏｅｔｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｍｏｄｅｌｉｎｇ，５６：１３９９－１４０４（２０１６））、並びにＭｅｒｋ ｅｔ ａｌ．（Ｍｅｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ，３７：１７００１５３（２０１８））によって記載された計算方法は、利用可能なコンピュータによる方法のいくつかを代表するものであり、その中で引用されている参考文献とともに、それらの全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ＭＹＣなどの標的ＲＮＡ又はその一部の構造は、コンピュータによって予測される。その後、小分子化合物のコンピュータライブラリーを標的に個々にコンピュータ的にドッキングさせ、コンピュータによる方法を用いて各小分子化合物の標的への結合エネルギーを決定する。標的ＲＮＡに対して好ましい結合エネルギーを有すると予測される小分子化合物は、更なる分析及び開発のために優先される。いくつかの実施形態では、１つ以上のデータベースからの既存の分子又は原子の融合から、新しい小分子化合物がコンピュータスクリーニングのために作成される。その他のコンピュータによる方法は、当業者に周知であり、本明細書の様々な実施形態に含まれる。

【０３３８】

ある特定の実施形態では、小分子化合物の開発方法は、当業者に公知であるハイスループット生化学又は細胞ベースのスクリーニング方法を含む。小分子の物理的ライブラリーは、構築されるか、又は市販の供給源から得られる。これらのライブラリーは、ＭＹＣなどの選択された標的分子に対してスクリーニングされ、これは、選択された標的分子に小分子を導入し、次いで洗浄又は分離方法を実施して結合親和性及び／又は特異性を決定することによって行われる。そのような方法の例は、Ｒｉｚｖｉｅｔ ａｌ．によって記載される親和性選択質量分析法（ＡＬＩＳ）であり（Ｒｉｚｖｉｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，１６７：２８－３８（２０１９））、その中で引用されている参考文献とともに、その全体が参照により組み込まれる。いくつかの実施形態では、標的分子への小分子化合物の結合は、例えば、ＮＭＲ、Ｘ線結晶構造解析、小角Ｘ線散乱、マイクロスケール熱泳

動、表面プラズモン共鳴、蛍光ベースの方法、等温滴定熱量測定などのような生物物理学的方法を使用して検出及び測定することができる。他の実施形態では、小分子化合物のライブラリーで細胞を処理し、続いて標的ＲＮＡ（ＲＮＡ）のレベル（例えば、ＲＴ－ｑＰＣＲ又はＲＮＡ－ｓｅｑなどを使用する）及び／又はタンパク質（例えばウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、アルファスクリーン（Alphascreen）、又は均一時間分解蛍光（homogenous time-resolved fluorescence、ＨＴＲＦ）などを使用する）を検出することを含む、細胞ベースの方法を使用して、ＭＹＣなどの標的の発現又は活性を調節することができる化合物を同定する。生化学的若しくは細胞ベースのアッセイ又は一連の生化学的若しくは細胞ベースのアッセイを使用して、小分子又は小分子と選択された標的分子との間で形成される分子複合体の構造的及び化学的特性を決定することができる。対照又はネガティブ選択ステップを使用して、選択された標的分子ではない他の分子に対するオフターゲット結合活性を有する小分子をスクリーニングすることができる。更に、選択した標的分子に対する小分子の異なる濃度でのスクリーニングを使用して、IC_{50}、ＥＣ５０、効力などの他の特性を決定する。低分子量化合物を開発するための方法及び手順の更なる説明は、Ｆａｌｅｓｅｅｔ ａｌ．（Ｆａｌｅｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．，５０：２２２４（２０２１））、及びＣｒｏｎｋ（Ｃｒｏｎｋ，Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ（Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ）Ｃｈａｐｔｅｒ ８，ｐｐ．９５－１１７（２０１３））によって記載されており、その中で引用される参考文献とともに、その全体が参照により組み込まれる。他の生化学的又は細胞ベースのスクリーニング方法は、当業者に周知であり、本明細書の様々な実施形態に含まれる。

【０３３９】

ある特定の実施形態では、小分子モジュレーターの開発方法は、当業者に公知である断片ベースの発見技術を含む。これらの方法は、標的分子（例えば、ＭＹＣ）に対する結合親和性及び／又は特異性についての１つ以上の結合エピトープを含む小分子断片のライブラリーのスクリーニングを含む。典型的には、小分子断片は約１２０～２５０ダルトンの分子量を有する。特定の場合において、これらの断片ベースの発見方法は、コンピュータによる方法と組み合わされ、そのうちのいくつかが以下に記載される。断片ベースの発見技術の例としては、断片進化（fragment evolution）によるリード同定（lead identification）、断片連結によるリード同定、断片自己集合（self-assembly）によるリード同定、及び断片最適化によるリード進行が挙げられ、これらは本明細書中に記載される。多くの場合、標的分子結合部位の評価、断片複合体の開発、及びその後の結合の有効性又は特異性の決定は、核磁気共鳴分光法、質量分析、又はＸ線結晶構造解析などの評価ツールから獲得される構造的、形態学的、及び化学的データによって情報が与えられる。

【０３４０】

断片進化によるリード同定では、断片のライブラリーは、選択した標的分子に適用され、そして結合の強度及び特異性が決定される。次いで、より高い結合特異性を有する断片を、種々の他の断片と反応させるか又は進化させて、更により高い結合特異性を有することについてスクリーニングされる断片複合体を形成する。

【０３４１】

断片連結によるリード同定では、断片ライブラリーは、結合特異性について選択された標的分子の複数の結合部位を介してスクリーニングされる。選択された標的分子上の２つ以上の近接した結合部位に対して高い結合特異性を有する２つ以上の断片は、化学的に一緒に連結される。

【０３４２】

コンビナトリアルケミストリーとも呼ばれる断片自己集合によるリード同定では、自己集合が可能な断片のライブラリーが、選択された標的分子に導入される。断片は、選択された標的分子の発現又は活性を阻害する複合体を産生する様式で、選択された標的分子に結合させることができる。種々の断片は、相補的な反応性基を介して選択された標的分子に結合しながら、一緒に組み立てられ得る。一旦組み立てられると、これらの断片複合体

は、次いで単離され、それらの化学的特性及び構造的特性を評価することができる。
【０３４３】
断片最適化によるリード進行では、断片のライブラリーは、既存のモジュレーター又は断片複合体の特性を改変するために使用される。典型的には、この方法は、選択性、溶解性、安定性、又は有効性などの特定の特性の最適化に対処するために使用される。
【０３４４】
断片ベースの発見を介した低分子モジュレーターの開発のための方法及び手順の例及び更なる考察は、Ｒｅｅｓ ｅｔ ａｌ．（Ｒｅｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，３（８）：６６０（２００４））、Ｅｒｌａｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（Ｅｒｌａｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４７（１４）：３４６３－３４８２（２００４））、及びＣｏｎｇｒｅｖｅ ｅｔ ａｌ．（Ｃｏｎｇｒｅｖｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５１（１３）：３６６１－３６８０（２００８））によって記載されており、これらは全て、その中で引用される参考文献とともに、その全体が参照により組み込まれる。他の方法は当業者に周知であり、本明細書の様々な実施形態に含まれる。
【０３４５】
診断及びキット
いくつかの実施形態では、ＭＹＣの発現若しくは活性の増加、又はＭＹＣに関連する経路を介したシグナル伝達の増加を測定及び検出することは、本明細書に開示されるＭＹＣ促進性がんなどのがんに対するリスクの増加又は感受性の増加を診断又は決定するために使用することができる。いくつかの実施形態では、ＭＹＣの発現若しくは活性の減少、又はＭＹＣに関連する経路を介したシグナル伝達の減少を測定及び検出することは、本明細書に開示されるＭＹＣ促進性がんなどのがんに対するリスクの減少又は感受性の減少を決定するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるＭＹＣ促進性がんなどのがんに対する対象の感受性を決定するための方法は、対象由来の組織、体液、又は他の生物学的試料を含む試料を得ることと、配列番号１～３によって記載される配列に関連する少なくとも１つのＭＹＣ ＲＮＡ転写物の発現レベルを検出することと、（転写物の異なる発現レベルが疾患に対する異なる感受性に関連する）、及び疾患に対する感受性を決定することとを含む。ある特定の実施形態では、ＭＹＣの発現、ＭＹＣの活性、又はＭＹＣに関連する経路を介したシグナル伝達を検出する方法は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はそのコンジュゲートの使用を含む。
【０３４６】
ある特定の実施形態では、上述の疾患に対するリスク若しくは感受性を決定する方法、又は疾患の診断方法は、ＭＹＣ促進性がんなどのがんと診断された、又はそれに関連する症状を経験しているヒト個体の予後を予測するために適用することができる。他の態様において、上述の疾患に対するリスク若しくは感受性を決定する方法、又は疾患の診断方法は、ＭＹＣ促進性がんなどのがんに関連する症状を治療、予防、又は改善するために用いられる治療方法及び／又はモジュレーターに対するヒト個体の応答の可能性を評価するために使用することができる。一実施形態では、そのような方法は、疾患と診断された対象を治療する際に使用される治療方法又はモジュレーターを選択するために使用することができる。
【０３４７】
いくつかの実施形態はまた、疾患に対するヒト個体の感受性を決定するための；又は疾患を診断するための；又は疾患と診断された、若しくは疾患に関連する症状を経験しているヒト個体の予後を予測するための；又は、疾患に関連する症状を治療、予防又は改善するために使用される治療方法及び／又はモジュレーターに対するヒト個体の応答の可能性について評価するための、キット及び装置に関する。いくつかの態様において、疾患は、本明細書に記載されるＭＹＣ促進性がんなどのがんである。
【０３４８】

本明細書に記載の方法のいずれかに有用なキットは、プローブ（例えば、ハイブリダイゼーションプローブ、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド）、酵素（例えば、ＲＦＬＰ分析、活性アッセイのためのもの）、核酸増幅のための試薬、ＭＹＣ内又はＭＹＣに関連する少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の直接分析のための試薬、ＭＹＣ内又はＭＹＣに関連する少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子の間接分析のための試薬、ＭＹＣの発現又は活性を検出するための試薬、ＭＹＣに関連する経路を介したシグナル伝達を検出するための試薬などを含むがこれらに限定されない、本明細書に記載された方法のいずれかに有用な任意の構成要素を含み得る。一実施形態では、キットは必要な緩衝液を含むことができる。別の実施形態では、キットは、本明細書に記載の方法と併せて実施される当技術分野で公知の他の疾患特異的診断方法のための試薬を更に提供することができる。

【０３４９】

ある特定の実施形態では、キット中の試薬は、ＭＹＣと相互作用することができるか、又はそうでなければＭＹＣの発現、ＭＹＣの活性、若しくはＭＹＣに関連する経路を介したシグナル伝達を検出することができる、本明細書に開示される式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物、又はその複合体若しくはコンジュゲートを含む。別の実施形態では、キットは、少なくとも１つ以上の本明細書に開示される式（Ｉ）の標識化合物、及び標識の検出のための試薬を含む。適切な標識としては、放射性同位体、蛍光標識、酵素標識、酵素補因子標識、磁気標識、スピン標識、又はエピトープ標識などが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０３５０】

特定の実施形態では、キット及び装置は、キットによって選択的に評価される配列番号１～３によって記載される配列に関連する少なくとも１つの転写物の発現レベルと、疾患に対する感受性、又は疾患に対する予後、又は疾患に対する少なくとも１つの治療に対する応答との間の相関データを含むルックアップテーブルを含む。別の一連の実施形態は、ヒト個体における、疾患に対する感受性、又は疾患の予後、又は疾患の治療に対する応答を診断又は評価するための試薬の製造における、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物の使用方法に関する。一実施形態では、キットは、キットを構成する試薬を使用するための一連の説明書を更に含む。別の実施形態では、キットは、キットを構成する試薬を使用する試験の結果を解釈するための一連の説明書又はガイドラインを含む。

【０３５１】

更なる一連の実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物及び医薬品、並びに化合物又はその医薬組成物及び医薬品をヒトに投与するための一連の説明書、を含むキット（医薬パックとも呼ばれ、互換的に使用される）を提供する。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ促進性がんに関連する少なくとも１つの多型マーカーの少なくとも１つの対立遺伝子のキャリアとして同定された個体は、処方された用量の本明細書中に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物及び医薬品を摂取するように指示される。他の実施形態では、ＭＹＣ促進性がんなどのがんのリスクが高い又はがんに対する感受性が高い個体は、処方用量の本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物及び医薬品を摂取するように指示される。他の実施形態では、ＭＹＣ促進性がんなどのがんと診断された個体は、処方用量の本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物、又はその医薬組成物及び医薬品を摂取するように指示される。

【０３５２】

コンピュータ読み取り可能な媒体及び装置

本明細書に記載される組成物、方法、及びキットは、全部又は一部が、コンピュータ可読媒体上のコンピュータ実行可能命令として実装され得る。当業者によって理解されるように、本明細書で説明される組成物、方法、及びキットの種々のステップは、種々のブロック、動作、ルーチン、ツール、モジュール、及び技法として実装されることができ、それらは、次に、ハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、又はハードウェア、ファームウェア、及び／若しくはソフトウェアの任意の組み合わせにおいて実装されることが

できる。ある特定の実施形態では、ハードウェア実装には、カスタム集積回路（integrated circuit、ＩＣ）、特定用途向け集積回路（application specific integrated circuit、ＡＳＩＣ）、フィールドプログラマブル論理アレイ（field programmable logic array、ＦＰＧＡ）、プログラマブル論理アレイ（programmable logic array、ＰＬＡ）などが含まれるが、これらに限定されない。他の実施形態では、ソフトウェアとして実装される場合、ソフトウェアは、ソリッドステートディスク、磁気ディスク、光ディスク、又は他の記憶媒体、コンピュータのＲＡＭ若しくはＲＯＭ若しくはフラッシュメモリ、プロセッサ、ハードディスクドライブ、サムドライブ、光ディスクドライブ、テープドライブなどを含むがこれらに限定されない、当技術分野で知られている任意のコンピュータ可読媒体に記憶され得る。一実施形態では、ソフトウェアは、インターネットなどの通信チャネル、無線接続、衛星接続、電話回線、コンピュータ可読ディスク、又は他の可搬型コンピュータ記憶機構を含むがこれらに限定されない、当技術分野で知られている任意の配信方法を介してユーザ又はコンピューティングシステムに配信することができる。

【０３５３】

一連の実施形態は、本明細書に記載される組成物、方法及びキットを実装するための当技術分野で公知の適切なコンピューティングシステム環境を提供し、これには携帯電話、ラップトップ、パーソナルコンピュータ、サーバコンピュータ、マルチプロセッサシステム、マイクロプロセッサベースのシステム、セットトップボックス、プログラム可能な家庭用電化製品、ネットワークＰＣ、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、クラウドコンピューティング環境、及び上記のシステム又はデバイスなどのいずれかを含む分散コンピューティング環境を含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組成物、方法又はキットのステップは、特定のタスクを実行するか、又は特定の抽象データ型を実装する、ルーチン、プログラム、オブジェクト、コンポーネント、データ構造などを含むがこれらに限定されないプログラムモジュールなどのコンピュータ実行可能命令を介して実装される。一実施形態では、方法及び装置は、通信ネットワークを介してリンクされたリモート処理デバイスによってタスクが実行される分散コンピューティング環境で実施される。一実施形態では、方法及び装置は、統合コンピューティング環境で実施される。統合及び分散コンピューティング環境の両方において、プログラムモジュールは、メモリ記憶装置を含むローカル及び／又はリモートコンピュータ記憶媒体の両方に配置することができる。

【０３５４】

したがって、一連の実施形態は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物及び医薬品を細胞、動物、又はヒト対象に投与する効果を決定するためのコンピュータ実行可能命令を有するコンピュータ可読媒体であって、少なくとも１つのタンパク質、ＲＮＡ、バイオマーカー、又は他の表現型のレベルを示すデータと、コンピュータ可読媒体上に記憶され、データから化合物又はその組成物を投与する効果を決定するためにプロセッサによって実行されるように適合されたルーチンとを含むコンピュータ可読媒体を提供する。ある特定の実施形態では、決定される効果は、ＭＹＣ　ＲＮＡのレベルの変化、又はＭＹＣタンパク質のレベルの変化、又は例えば、細胞成長若しくは増殖、細胞生存能、細胞形態、細胞周期停止、細胞移動、細胞浸潤、アポトーシス、生存、がん細胞成長、がん転移、挙動、体重、代謝などのような１つ以上の表現型の変化である。一実施形態では、コンピュータ可読媒体は、がんなどの疾患の進行、並びに本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物又はその医薬組成物及び医薬品のヒト対象への投与に対するその応答を決定するために使用される。

【０３５５】

別の一連の実施形態は、本明細書に記載される少なくとも１つの計算方法、又は当業者に公知である他の計算方法を使用して、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を開発するためのコンピュータ実行可能命令を有するコンピュータ可読媒体を提供し、これもまた本明細書の実施形態に含まれる。コンピュータ可読媒体は、本明細書に開示される特定の

ヌクレオチド配列、配列番号、又はその一部、並びに当該ヌクレオチド配列の転写及び翻訳によって生じる任意のポリペプチド配列に関連するデータを含むことができる。コンピュータ可読媒体はまた、当該データから本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物を開発するためにプロセッサによって実行されるように適合され得る。

【０３５６】

本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の組成物、方法、及びキットにおいて多くの改変及び変形を行うことができる。したがって、本明細書に記載される組成物、方法、及びキットは例示に過ぎず、本発明の範囲を限定するものではないことを理解するべきである。

【実施例】

【０３５７】

以下の実施例は、当業者に本発明の実施方法及び使用方法の完全な開示及び説明を提供するために提示され、本発明者らがその発明とみなす範囲を限定することを意図するものではなく、実施例が以下の実験が実行された実験の全て又は唯一であることを表したり又は暗示することを意図するでもない。当業者であれば、広く記載された本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、特定の実施形態に示された本発明に対して多数の変形及び／又は修正を行うことができることを理解するであろう。実施例は、このような組成物、方法及びシステムを他の用途に適用するために、本開示の組み合わされた特徴の使用に関する可能なガイダンスを提供することも理解されるべきである。したがって、本実施形態は、全ての点で例示的なものであり、限定的なものではないと考えられるべきである。

【０３５８】

これらの実施例は、ある特定の実施形態では、ソフトウェアを組み込む及び／又は実行するコンピュータ又は他の処理デバイスによって実装することができ、その場合、方法及び機能、ソフトウェア、並びにプロセッサは、データを分析するために特殊な方法を利用する。

【０３５９】

使用される数値（例えば量、強度、温度など）に関して正確さを保証するための努力がなされてきたが、いくつかの実験誤差及び偏差が考慮される必要がある。

【０３６０】

実施例１：試験化合物によるＭＹＣタンパク質発現の調節

ＭＹＣ均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイキット（ＣｉｓＢｉｏ／ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　６３ＡＤＫ０５３ＰＥＧ）を使用して、以下のプロトコルに従って、試験化合物で処理した後のヒト細胞株（例えば、Ａ５４９、ＨｅｐＧ２）におけるＭＹＣタンパク質のレベルを定量する。ＤＭＥＭ－１０％ＦＢＳ培地中で培養したヒト細胞を、９６ウェルプレートにウェル当たり２０，０００細胞で播種する。１日後、細胞を最終濃度約２０μＭの試験化合物で処理する。２日間のインキュベーション期間の後、上清をウェルから除去し、ＨＴＲＦアッセイをキット製造業者のプロトコルに従って実施する。簡単に述べると、溶解緩衝液＃４を添加して細胞溶解物を作製する。１０μＬの細胞溶解物を、３８４ウェル低容量白色壁プレート中の検出緩衝液＃３中で調製した１０μＬの予め混合された抗体溶液（抗ヒトＭｙｃ－Ｅｕクリプテート抗体及び抗ヒトＭｙｃ－ｄ２抗体）に添加する。３時間のインキュベーション後、ＨＴＲＦ対応プレートリーダーを使用してドナー及びアクセプターフルオロフォアの発光波長（それぞれ６２０ｎｍ及び６６５ｎｍ）で蛍光読み取りを行う。各試料についてのアクセプター蛍光発光シグナルとドナー蛍光発光シグナルとの比を、６６５ｎｍにおける蛍光シグナルを６２０ｎｍにおけるシグナルで割ることによって計算し、更に、ＢＣＡアッセイによって決定されたその試料中の総タンパク質の濃度で割ることによって正規化する。そのようにして得られた値を、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の値に対するパーセンテージとして表示する。ＤＭＳＯ処理試料に対する試料中のＭＹＣタンパク質のパーセンテージが低いほど、試験化合物によるＭＹＣタンパク質レベルの低減パーセンテージが大きいことを示し、逆もまた同様である。

【０３６１】
表１は、上記のＨＴＲＦアッセイプロトコルを使用して試験した場合の、特定の試験化合物によるＭＹＣタンパク質レベルの低減パーセンテージを提供する。本明細書に開示される式（Ｉ）の特定の化合物は、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理された試料と比較して、ＭＹＣタンパク質レベルを１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、又は７０％超低減させる。
【０３６２】
試験化合物で処理した後のＭＹＣタンパク質の低減レベルもまた、以下のプロトコルに従ってウェスタンブロットによって評価する。ヒトがん細胞株（例えば、Ａ５４９又はＨｅｐＧ２）を、９６ウェルプレートに２０，０００細胞／ウェルで播種する。１日後、細胞を最終濃度約１０μＭの試験化合物で処理する。２日間のインキュベーション期間後、上清をウェルから除去し、ＲＩＰＡ緩衝液を添加して細胞溶解物を作製する。溶解物をウェスタンブロットによって分析し、ローディング対照として機能するＧＡＰＤＨ特異的抗体（例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎｔｅｃｈ　１０４９４－１－ＡＰ）と一緒にＭＹＣ特異的抗体（例えば、Ｐｒｏｔｅｉｎｔｅｃｈ　１０８２８－１－ＡＰ）でプローブされる。ウェスタンブロットバンドの強度をＦＩＪＩ（Ｉｍａｇｅ　Ｊ）によって定量化する。試験化合物で処理した後のＭＹＣの相対的発現値を、試料のＭＹＣバンドの強度をそれ自体のＧＡＰＤＨバンドの強度で割ることによって計算する。そのようにして得られた値を、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の値に対するパーセンテージとして表示する。ＤＭＳＯ処理試料に対する試料中のＭＹＣタンパク質のパーセンテージが低いほど、試験化合物によるＭＹＣタンパク質レベルの低減パーセンテージが大きいことを示し、逆もまた同様である。
【０３６３】
表２は、上記のウェスタンブロットアッセイを使用して試験した場合の、特定の試験化合物によるＭＹＣタンパク質レベルの低減パーセンテージを提供する。本明細書に開示される式（Ｉ）の特定の化合物は、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理された試料と比較して、ＭＹＣタンパク質レベルを１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、又は６０％超低減させる。
【０３６４】
実施例２：試験化合物によるＭＹＣ　ＲＮＡ発現の調節
試験化合物で処理した後のＭＹＣ　ＲＮＡの減少レベルを、以下のプロトコルに従ってＲＴ－ｑＰＣＲを用いて評価する。ヒトがん細胞株（例えば、Ａ５４９、ＨｅｐＧ２）を、９６ウェルプレートに２０，０００細胞／ウェルで播種する。１日後、細胞を最終濃度約１０μＭの試験化合物で処理する。１日のインキュベーション期間後、上清をウェルから除去し、Ｃｅｌｌｓ－ｔｏ－ＣＴ　１－Ｓｔｅｐ　Ｐｏｗｅｒ　ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ａ２５５９９）からの溶解溶液を添加して、キット製造業者のプロトコルに従って細胞溶解物を作製する。次いで、キット製造業者のプロトコルに従って、ＭＹＣ　ＲＮＡを検出するための一対のＭＹＣ特異的プライマー（例えば、配列番号４及び配列番号５）、並びにローディング対照として機能するβアクチンＲＮＡを検出するための一対のβアクチン特異的プライマー（例えば、配列番号６及び配列番号７）を使用して、各試料についてＲＴ－ｑＰＣＲを実行する。ＭＹＣ及びβアクチンＲＮＡの相対的発現レベルを、非処理細胞溶解物の希釈系列から生成した標準曲線を用いて計算する。試験化合物で処理した後のＭＹＣ　ＲＮＡの正規化レベルを、試料中のＭＹＣの相対的発現レベルを同じ試料中のβアクチンの相対的発現レベルで割ることによって、計算する。そのようにして得られた値を、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の値に対するパーセンテージとして表示する。ＤＭＳＯ処理試料に対する試料中のＭＹＣ　ＲＮＡパーセンテージが低いほど、試験化合物によるＭＹＣ　ＲＮＡレベルの低減パーセンテージが大きいことを示し、逆もまた同様である。
【０３６５】
表３は、上記のＲＴ－ｑＰＣＲアッセイを用いて試験した場合の、特定の試験化合物に

よるＭＹＣ　ＲＮＡレベルの低減パーセンテージを提供する。本明細書に開示される式（Ｉ）の特定の化合物は、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理された試料と比較して、ＭＹＣ　ＲＮＡレベルを１０％、２０％、３０％、又は４０％超低減させる。

【０３６６】

実施例３：ＣＣＫ－８アッセイを用いて決定された細胞生存能に対する試験化合物の効果

細胞生存能に対する試験化合物の効果を、ＣＣＫ－８アッセイキット（Ｄｏｊｉｎｄｏ　ＣＫ０４－１０００）を使用して、以下のプロトコルに従って決定する。ヒトがん細胞株（例えば、Ａ５４９、ＨｅｐＧ２、ＪｅＫｏ－１、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１など）及び非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３、ＨａＣａＴなど）を９６ウェルプレートに２０，０００細胞／ウェルで播種する。１日後、細胞を様々な最終濃度の試験化合物で処理する（例えば、１０ｎＭ、３１．６ｎＭ、１００ｎＭ、３１６ｎＭ、１μＭ、３．１６μＭ、１０μＭ、２０μＭなど）。２日間又は３日間のインキュベーション期間の後、キット製造業者のプロトコルに従って、ＷＳＴ－８色素を含有する１０μＬのＣＣＫ－８溶液を各ウェルに添加する。１～４時間インキュベートした後、マイクロプレートリーダーを用いて４５０ｎｍでの吸光度を測定する。４５０ｎｍでの吸光度は、細胞デヒドロゲナーゼによってＷＳＴ－８ホルマザンに還元されるＷＳＴ－８の量を測定し、これは生細胞の数に直接比例する。様々な濃度での試験化合物の細胞毒性効果を、４５０ｎｍでの化合物処理試料の吸光度の、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）処理サンプルの吸光度に対する比を１から引くことによって計算する。より高い数は、細胞に対する試験化合物のより大きな細胞毒性効果（細胞デヒドロゲナーゼ活性のより大きな低減に対応する）を示し、逆もまた同様である。Ａ５４９、ＨｅｐＧ２、ＪｅＫｏ－１、及び／又はＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞における各試験化合物の細胞毒性効果についてのＩＣ$_{50}$値を、用量反応曲線をプロットして最大細胞毒性効果の半分を生じる試験化合物の濃度を計算することによって決定する。試験化合物の細胞毒性効果及びＩＣ$_{50}$はまた、試験化合物の治療濃度域（すなわち、試験化合物が健康な細胞ではなくがん細胞を選択的に死滅させる濃度範囲）を決定するために、健康な細胞の代用として非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３、及び／又はＨａＣａＴ）において測定される。試験化合物の治療指数は、ＨＥＫ－２９３細胞におけるそのＩＣ$_{50}$をＨｅｐＧ２細胞におけるそのＩＣ$_{50}$で割ったものとして本明細書で定義される。治療指数が高いほど、試験化合物は、健康な細胞ではなくがん細胞を死滅させることにおいてより高い選択性を示すので、抗がん薬としてより安全でより有用である。

【０３６７】

表４は、上記のＣＣＫ－８アッセイを用いて試験した場合の特定の試験化合物のＩＣ$_{50}$を提供する。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＣＣＫ－８アッセイを使用して試験した場合、１０μＭ未満、１μＭ未満、又は０．５μＭ未満のＩＣ$_{50}$を示す。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＣＣＫ－８アッセイを使用して試験した場合、１を超える、１０を超える、又は１００を超える治療指数を示す。ベンチマークとして、ＭＹＣの最もよく知られた阻害剤の１つであるｓＡＪＭ５８９は、ＭＹＣ－ＭＡＸタンパク－タンパク相互作用を阻害するように作用するが、Ａ５４９、ＨｅｐＧ２、及びＨＥＫ－２９３細胞においてそれぞれ試験した場合、２８．４μＭ、２０．５μＭ、及び３４．２μＭのＩＣ$_{50}$を示す（治療指数１．６７）。したがって、ＣＣＫ－８アッセイの結果は、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物が、ｓＡＪＭ５８９と比較してがん細胞を死滅させることにおいてより強力であることを示す。加えて、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物は、ｓＡＪＭ５８９と比較してより高い治療指数を有する（したがって、より安全な薬物である）。

【０３６８】

実施例４：ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを使用して決定した細胞生存能に対する試験化合物の効果

細胞生存能に対する試験化合物の効果はまた、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０ア

ッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ９２４１）を使用して、以下のプロトコルに従って決定する。ヒトがん細胞株（例えば、ＨｅｐＧ２）及び非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３）を、９６ウェルプレートに２０，０００細胞／ウェルで播種する。１日後、細胞を様々な濃度の試験化合物で処理する（例えば、１０ｎＭ、３１．６ｎＭ、１００ｎＭ、３１６ｎＭ、１μＭ、３．１６μＭ、１０μＭ、２０μＭなど）。２日間のインキュベーション期間の後、キット製造業者のプロトコルに従ってＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを行う。簡単に述べると、等体積のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０試薬を各ウェルに添加する（例えば、１００μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０試薬を、細胞を含有する１００μＬの培地に添加する）。内容物をオービタルシェーカー上で２分間混合して細胞溶解を誘発し、室温で１０分間インキュベートした後、マイクロプレートリーダーを使用して発光シグナルを測定する。発光シグナルの強度は、存在するＡＴＰの量に正比例し、これは次に代謝的に活性な細胞の数に正比例する。異なる濃度での試験化合物の細胞毒性効果を、化合物で処理した試料の発光シグナルの、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の発光シグナルの比を、１から引くことによって計算する。より高い値は、細胞に対する試験化合物のより大きな細胞毒性効果（代謝的に活性な細胞におけるより大きな低減に対応する）を示し、逆もまた同様である。ＨｅｐＧ２細胞における各試験化合物の細胞毒性効果についてのＩＣ$_{50}$値を、用量反応曲線をプロットして、最大細胞毒性効果の半分を生じる試験化合物の濃度を計算することによって決定する。試験化合物の細胞毒性効果及びＩＣ$_{50}$はまた、試験化合物の治療濃度域（すなわち、試験化合物が健康な細胞ではなくがん細胞を選択的に死滅させる濃度範囲）を決定するために、健康な細胞の代用として非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３）において測定される。試験化合物の治療指数は、ＨＥＫ－２９３細胞におけるそのＩＣ$_{50}$をＨｅｐＧ２細胞におけるそのＩＣ$_{50}$で割ったものとして本明細書で定義される。治療指数が高いほど、試験化合物は、がん細胞を選択的に死滅させるが、健康な細胞に対する副作用を最小限に抑える抗がん薬として、より安全かつより有用である。

【０３６９】

表５は、上記のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを使用して試験した場合の特定の試験化合物のＩＣ$_{50}$及び治療指数を提供する。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを使用して試験した場合、１０μＭ未満、１μＭ未満、又は０．２μＭ未満のＩＣ$_{50}$を示す。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを用いて試験した場合、１を超える、１０を超える、又は１００を超える治療指数を示す。比較すると、ＭＹＣの最もよく知られた阻害剤の１つであるｓＡＪＭ５８９は、ＭＹＣ－ＭＡＸタンパク－タンパク相互作用を阻害するように作用するが、ＨｅｐＧ２及びＨＥＫ－２９３細胞でそれぞれ試験した場合、１３μＭ及び１２．２μＭのＩＣ$_{50}$を示す（治療指数０．９４）。更に、最もよく知られている抗がん薬の１つであるパクリタキセル（タキソール）は、微小管成長の正常な機能を妨害することによって分裂細胞を死滅させるが、ＨｅｐＧ２及びＨＥＫ－２９３細胞でそれぞれ試験した場合、７．５μＭ及び２７μＭのＩＣ$_{50}$を示す（治療指数３．６）。したがって、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイは、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物が、ｓＡＪＭ５８９と比較してがん細胞を死滅させることにおいてより強力であることを示す。更に、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物は、ｓＡＪＭ５８９及びタキソールの両方と比較して、より高い治療指数を有する（したがって、より安全な薬物である）。

【０３７０】

実施例５：ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを使用して決定された細胞生存能及びアポトーシスに対する試験化合物の効果

細胞生存能及びアポトーシスに対する試験化合物の効果を、ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイキット（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ６３２０）を使用して、以下のプロトコルに従って決定する。ヒトがん細胞株（例えば、ＨｅｐＧ２）及び非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３）を、９６ウェルプレートに２０，０００細胞／ウェルで播種す

る。１日後、細胞を様々な最終濃度の試験化合物で処理する（例えば、１０ｎＭ、３１．６ｎＭ、１００ｎＭ、３１６ｎＭ、１μＭ、３．１６μＭ、１０μＭ、２０μＭなど）。２日間のインキュベーション期間の後、キット製造業者のプロトコルに従ってＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを行う。簡潔に述べると、ＧＦ－ＡＦＣ基質（生細胞プロテアーゼ活性を測定するための細胞透過性基質）及びｂｉｓ－ＡＡＦ－Ｒ１１０基質（死細胞プロテアーゼ活性を測定するための細胞不透過性基質）の両方を含有する２０μＬの生存能／細胞毒性試薬を各試料に添加し、軌道振盪によって短時間混合する（３００～５００ｒｐｍで約３０秒間）。３７℃で３０分間インキュベーションした後、蛍光シグナルを２つの波長セット（４００$_{Ex}$／５０５$_{Em}$）及び（４８５$_{Ex}$／５２０$_{Em}$）で測定して、生細胞プロテアーゼ活性及び死細胞プロテアーゼ活性をそれぞれ評価する。生細胞及び死細胞のプロテアーゼ活性の測定に続いてカスパーゼ－３／７に対する発光性（luminogenic）ＤＥＶＤ－ペプチド基質及び熱安定性ルシフェラーゼを含有する２５μｌのカスパーゼ－Ｇｌｏ　３／７試薬を各試料に添加し、軌道振盪によって短時間混合する（１３００～１５００ｒｐｍで約３０秒間）。室温で３０分間インキュベートした後、マイクロプレートリーダーを用いて発光シグナルを測定する。発光シグナルは、アポトーシスの重要な指標であるカスパーゼ－３／７活性と直接相関する。

【０３７１】

ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイによる試験化合物の細胞毒性効果を、以下のように計算する。生死比は、生細胞プロテアーゼ活性の蛍光シグナルを死細胞プロテアーゼ活性の蛍光シグナルで割ることによって計算される。異なる濃度での試験化合物の細胞毒性効果は、化合物で処理した試料の生死比を、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の生死比で割り、結果を１から引くことによって計算する。より高い値は、細胞に対する試験化合物のより大きな細胞毒性効果（生細胞及び死細胞プロテアーゼ活性によって評価される、より低い生死比に対応する）を示し、逆もまた同様である。ＨｅｐＧ２細胞における各試験化合物の細胞毒性効果についてのＩＣ$_{50}$値を、用量反応曲線をプロットして、最大細胞毒性効果の半分を生じる試験化合物の濃度を計算することによって決定する。試験化合物の細胞毒性効果及びＩＣ$_{50}$はまた、試験化合物の治療濃度域（すなわち、試験化合物が健康な細胞ではなくがん細胞を選択的に死滅させる濃度範囲）を決定するために、健康な細胞の代用として非がんヒト細胞株（例えば、ＨＥＫ－２９３）において測定される。試験化合物の治療指数は、ＨＥＫ－２９３細胞におけるそのＩＣ$_{50}$をＨｅｐＧ２細胞におけるそのＩＣ$_{50}$で割ったものとして本明細書で定義される。治療指数が高いほど、試験化合物は、がん細胞を選択的に死滅させるが、健康な細胞に対する副作用を最小限に抑える抗がん薬として、より安全かつより有用である。

【０３７２】

表６は、上記のＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを使用して試験した場合の特定の試験化合物のＩＣ$_{50}$及び治療指数を提供する。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを使用して試験した場合、１０μＭ未満、１μＭ未満、又は０．２μＭ未満のＩＣ$_{50}$を示す。式（Ｉ）の特定の化合物は、上記のＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを用いて試験した場合、１を超える、１０を超える、又は１００を超える治療指数を示す。比較すると、ＭＹＣの最もよく知られた阻害剤の１つであるｓＡＪＭ５８９は、ＭＹＣ－ＭＡＸタンパク－タンパク相互作用を阻害するように作用するが、ＨｅｐＧ２及びＨＥＫ－２９３細胞でそれぞれ試験した場合、３μＭ及び１３．６μＭのＩＣ$_{50}$を示す（治療指数４．５３）。更に、最もよく知られている抗がん薬の１つであるパクリタキセル（タキソール）は、微小管成長の正常な機能を妨害することによって分裂細胞を死滅させるものであり、ＨｅｐＧ２及びＨＥＫ－２９３細胞でそれぞれ試験した場合、２．６μＭ及び６．９μＭのＩＣ$_{50}$を示す（治療指数２．６５）。したがって、ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイは、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物が、ｓＡＪＭ５８９と比較してがん細胞を死滅させる際により強力であることを示す。更に、本明細書に開示される式（Ｉ）の１つ以上の化合物は、ｓＡＪＭ５８９及びタキソールの両方と比較して、より高い治療

指数を有する（したがって、より安全な薬物である）。

【０３７３】

ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイの結果は、ｓＡＪＭ５８９及びタキソールの濃度の増加に伴うＨｅｐＧ２細胞におけるカスパーゼ３／７活性化の倍率変化（ｆｏｌｄ-ｃｈａｎｇｅ）の増加を示し、ｓＡＪＭ５８９及びタキソールの細胞毒性効果がアポトーシス経路を介して媒介されることを示す。対照的に、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物の濃度の増加は、ＨｅｐＧ２細胞におけるカスパーゼ３／７活性化の倍率変化の減少をもたらし、このことは、化合物の細胞毒性効果が非アポトーシス経路によって媒介されることを示す。ＭＹＣはカスパーゼ活性をアップレギュレートすることが知られており、ＭＹＣ阻害は非アポトーシス性がん細胞死及び成長停止をもたらすことが示されているので（Ｆｏｒｎａｒｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，５１（７）：９３１－９４０（１９９６））、これらの結果は、本明細書に開示される式（Ｉ）の化合物がＭＹＣタンパク質のレベルを低下させる効果と一致する（実施例１を参照されたい）。カスパーゼ３／７活性化の倍率変化は、化合物で処理した試料の発光シグナルを、化合物なし、溶媒のみ（ＤＭＳＯ）で処理した試料の発光シグナルで割ることによって計算する。異なる濃度の試験化合物でＨｅｐＧ２細胞を処理した後のカスパーゼ３／７活性化の倍率変化を表７に報告する。

【０３７４】

実施例６：マウス中空繊維モデルを使用して決定されたがん細胞に対する試験化合物のインビボ有効性

がん細胞に対する試験化合物（例えば、６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン）のインビボ有効性を、国立がん研究所（National Cancer Institute、ＮＣＩ）で確立されたマウス中空繊維モデルを使用して決定する。トリプルネガティブ乳がん（Triple negative breast cancer、ＴＮＢＣ）（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１）、膵臓がん（Ｍｉａ－ＰａＣａ－２）、及び肝臓がん（ＨｅｐＧ２）細胞を、異なる色の中空繊維（ＫｒｏｓｏＦｌｏ（登録商標）Ｉｍｐｌａｎｔ　ｍｅｍｂｒａｎｅ、緑：ロット番号：２００５１６１７、青：ロット番号：２０００８８５８、白：ロット番号：２００５１６１５）に添加し、両端を密封する。各々が異なるがん株を含む３本の中空繊維を、マウスの左右両方の側腹部に外科的に皮下移植する（マウス１匹当たり合計６本の中空繊維）。薬物処置は、繊維の移植の３日後である０日目に開始する。各処置群は、２匹のマウス（がんタイプごとに４本の中空繊維）を有する：第１群：ビヒクル対照；第２群：ゲムシタビン対照として５０ｍｇ／ｋｇで３日に１回腹腔内（ｉ．ｐ．）投与；第３群：試験化合物を５０ｍｇ／ｋｇで１日１回５日間経口投与。５日目の処置の終わりに、過剰用量のCO_2で全ての動物を安楽死させる。繊維をマウスから切除し、改変ＭＴＴアッセイを使用して、中空繊維内の細胞に対する化合物の細胞毒性を決定する。平均の正味細胞成長％は、式［（平均ＯＤ（５日目）－平均ＯＤ（０日目））／（平均ＯＤ（０日目））×１００％］を使用して計算する。処置による平均の細胞成長阻害％を、特定のがん株についての５日目のビヒクル対照の平均の正味細胞成長％に対して計算する。

【０３７５】

結果は、５０ｍｇ／ｋｇの試験化合物を１日１回５日間経口投与すると、ＴＮＢＣ、膵臓がん及び肝臓がんなどのＭＹＣ促進性がんの成長がインビボで効果的に阻害されることを示す。試験化合物は、ＴＮＢＣの成長阻害について最も高い有効性（８８．２％）を示し、続いて膵臓がん（６３．０％）及び肝臓がん（２８．１％）であった。この研究は、標準治療薬が効かない転移性ＴＮＢＣに対してインビボで試験化合物が有効であることを示す（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１は、転移性ＴＮＢＣを有する患者に由来し、末期乳がんをモデル化するために一般的に使用される）。インビトロ対インビボでのＨｅｐＧ２有効性における大きな差により動機付けられた追跡研究では、試験化合物が中空繊維研究において有効性を評価するために使用されるＭＴＴアッセイと相互作用するので、中空繊維モデル

における３つのがんに対する試験化合物の有効性が、過小評価されていることが見出された。直交細胞生存能アッセイ（ＣＣＫ－８、トリパンブルー、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ）との直接比較において、ＭＴＴは、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１、Ｍｉａ　ＰａＣａ－２及びＨｅｐＧ２に対する試験化合物の効力を、それぞれ２倍、３倍及び２１倍だけ過小評価する。したがって、マウス中空繊維モデルを使用したＴＮＢＣ、膵臓がん及び肝臓がんの増殖阻害に対する試験化合物の真の有効性は、３つ全てのがんについて＞９０％であると予測される。

【０３７６】

５０ｍｇ／ｋｇの試験化合物の１日１回の経口投与は、ビヒクル処置群に対して体重の有意な変化を生じず、胃腸症状（例えば、腹部膨満、下痢、軟便、血便、便秘）及び一般的な臨床徴候（例えば、不活発、るいそう、流涎、猫背、落ち着きのなさ、脱水、頭部傾斜、横臥位）による処置マウスにおける毒性の徴候も生じない。これは、治療有効用量で１日１回５日間投与した場合の試験化合物の安全性を確認する初期データを提供する。

【０３７７】

実施例７：ＴＮＢＣのマウス異種移植モデルを使用して決定されたがん細胞に対する試験化合物のインビボ有効性

試験化合物（例えばがん細胞に対する６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン）のインビボ有効性を、ＴＮＢＣ（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１）のマウス異種移植モデルを使用して決定する。５×１０^{6}個のＭＤＡ－ＭＢ－２３１細胞（５０％マトリゲルを含有する０．２ｍｌのＦＢＳを含まない培地中）を各マウスの皮下組織に注射する。処置を平均腫瘍体積が１００ｍｍ^{3}に達したときに開始する（０日目）。腫瘍を有するマウスを、ビヒクル及び様々な用量の試験化合物（１５ｍｇ／ｋｇ、３５ｍｇ／ｋｇ、５０ｍｇ／ｋｇ、及び１００ｍｇ／ｋｇ）で、１日１回、３週間にわたって経口的に処置する。腫瘍体積ｍｍ^{3}を、研究全体を通じて２～３日ごとに１回、細胞の移植後に測定する。処置期間の終わりに、腫瘍組織の一部を切除し、ホモジナイズして、ＥＬＩＳＡを使用してＭＹＣバイオマーカーのレベルを分析する。試験化合物で処置したマウスから最終投与の８時間後に血液試料を採取する。

【０３７８】

結果は、試験化合物での処置が、２１日目にビヒクル対照と比較した場合、平均腫瘍体積の用量依存的減少をもたらすことを示す（表８）。これは、試験化合物による処置後の血漿中の試験化合物濃度の用量依存的増加及び腫瘍中のＭＹＣバイオマーカーレベルの用量依存的減少と相関する（表９）。腫瘍の組織病理学は、試験化合物での処置が、ビヒクルと比較して、腫瘍細胞の用量依存的減少、壊死の増加及び血管形成の減少をもたらすことを示す。ビヒクル対照と比較した処置群における腫瘍細胞集団及び血管の減少は、腫瘍退縮を示唆する。動物の体重及び臨床徴候は、研究を通して明らかに正常であり、治療有効用量で１日１回３週間投与した場合の試験化合物の安全性が確認されている。

【０３７９】

表

表１：ＨＴＲＦアッセイを使用した試験化合物によるＭＹＣタンパク質の低減パーセンテージ

【表１】

化合物名	ＭＹＣタンパク質の低減％
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	７２
２－（（１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	７４
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１９
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１６
２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１７

【０３８０】

表２：ウェスタンブロットを使用した試験化合物によるＭＹＣタンパク質の低減パーセンテージ

【表２】

化合物名	ＭＹＣタンパク質の低減％
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	６７
２－（１－（１，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）アゼチジン－３－イル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１９
６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	３３
６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	２９
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	４８
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（１－（３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	２４

【０３８１】

表３：ＲＴ－ｑＰＣＲを使用した試験化合物によるＭＹＣ ＲＮＡの低減パーセンテージ

【表３】

化合物名	ＭＹＣ　ＲＮＡの低減%
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	４５
２－（（１－（７－フルオロキナゾリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１２
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（６－メチルピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１９
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（２－メチルピリド［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	５
２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１
６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	１９
６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	２０
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	４

【０３８２】

表４：ＣＣＫ－８アッセイを使用した試験化合物のＩＣ$_{50}$及び治療指数

【表４－１】

化合物名	細胞株	IC_{50}(μM)	治療指数
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	A549	1.3	非常に高い（化合物は試験した濃度でＨＥＫ－２９３に対して毒性ではないため）
	HepG2	0.3	
	HEK-293	試験した濃度で毒性ではない	
	JeKo-1	0.4	
	MDA-MB-231	0.8	
６－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	18.5	決定せず
６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（（１－（３－（トリフルオロメチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｂ］ピリダジン－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	5.7	決定せず
２－（（１－（９Ｈ－プリン－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）－６－（ピリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	6.0	決定せず
２－（（１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	11.2	決定せず
６－（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－（１－（３－メチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル）ピペリジン－４－イル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	5.3	決定せず

【表４－２】

６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３，３－ジフルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン	A549	1.8	決定せず
	HepG2	0.3	
	JeKo-1	0.2	
	MDA-MB-231	1.0	
６－（２，４－ジメチル－１，３－チアゾール－５－イル）－２－（３－フルオロ－１－ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルピペリジン－４－イル）メチルピリダジン－３－オン	HepG2	0.5	決定せず
	JeKo-1	0.3	
	MDA-MB-231	1.1	

【０３８３】

表５：ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ　２．０アッセイを使用した試験化合物のＩＣ$_{50}$及び治療指数

【表５】

化合物名	細胞株	IC_{50}(μM)	治療指数
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	0.1	501
	HEK-293	72.9	

【０３８４】

表６：ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを使用した試験化合物のＩＣ$_{50}$及び治療指数

【表６】

化合物名	細胞株	IC_{50}(μM)	治療指数
６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン	HepG2	0.1	396
	HEK-293	35.9	

【０３８５】

表７：ＡｐｏＴｏｘ－Ｇｌｏ　Ｔｒｉｐｌｅｘアッセイを使用して決定したＨｅｐＧ２におけるカスパーゼ３／７活性化の倍率変化

【表７】

６－（２，４－ジメチルチアゾール－５－イル）－２－（（１－（ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピリダジン－３（２Ｈ）－オン		ｓＡＪＭ５８９		タキソール	
化合物濃度(nM)	カスパーゼ3/7活性化の倍率変化	化合物濃度(nM)	カスパーゼ3/7活性化の倍率変化	化合物濃度(nM)	カスパーゼ3/7活性化の倍率変化
10	1.245	100	1.215	0.1	1.149
31.6	1.204	1000	1.300	1	1.308
100	0.853	3160	1.127	3.16	1.436
316	0.586	10000	1.842	10	4.213
1000	0.420	40000	4.012	31.6	4.444
3160	0.371			100	5.021
10000	0.308			1000	4.920
20000	0.280				

【０３８６】

表８：ビヒクル及び異なる用量の試験化合物で処置した後の経時的な腫瘍体積

【表８】

日	腫瘍体積（mm^3）									
	ビヒクル		試験化合物							
			15mg/kg		35mg/kg		50mg/kg		100mg/kg	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	93	63	93	54	92	33	94	45	88	36
2	140	82	137	62	129	70	123	50	126	56
5	217	115	212	66	191	75	191	67	186	51
8	348	169	330	80	307	100	295	78	290	74
10	467	200	435	133	390	113	368	88	363	98
12	583	218	534	127	485	135	463	95	458	126
14	808	279	749	141	739	113	716	124	652	144
16	1016	247	921	171	897	140	875	130	782	137
19	1267	174	1157	184	1101	118	1078	122	933	150
21	1623	154	1494	186	1459	111	1397	128	1158	114

【０３８７】

表９：異なる用量の試験化合物で処置した後の血漿中の試験化合物濃度及び腫瘍中のＭＹＣバイオマーカーレベル

【表９】

処置	最終投与後８時間の血漿中の試験化合物濃度(ng/ml)	ＭＹＣタンパク質レベル、腫瘍ホモジネート中(ng/腫瘍ホモジネート１mg)
	平均±ＳＤ	平均±ＳＤ
ビヒクル対照	決定せず	41.93±5.38
15mg/kgの試験化合物	10.3±1.7	35.70±2.45
35mg/kgの試験化合物	42.6±29.1	29.55±2.93
50mg/kgの試験化合物	59.4±21.9	29.11±4.66
100mg/kgの試験化合物	230.0±111.0	23.53±4.28

【配列表】

20255205590000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P35/00 C07D401/14 C07D417/14 C07D471/04 C07D473/34
C07D487/04 A61K31/52 A61K31/519 A61K31/501
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SALADO IRENE G. ET AL: "Lead Optimization of Phthalazinone Phosphodiesterase Inhibitors as Novel Antitrypanosomal Compounds", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 63, no. 7, 20 March 2020 (2020-03-20) , pages 3485-3507, XP093072278, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00985 compounds 1-14 ----- -/--	1-4,11, 17

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] 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	Date of mailing of the international search report
18 August 2023	24/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Panday, Narendra

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068478

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SANDHAUS SHAYNA ET AL: "Discovery of novel bacterial topoisomerase I inhibitors by use of in silico docking and in vitro assays", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 8, no. 1, 1 January 2018 (2018-01-01) , page 1437, XP093025751, DOI: 10.1038/s41598-018-19944-4 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41598-018-19944-4.pdf> page 3; compound 5 -----	1-4,11, 17
X	DE 10 2008 027574 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 17 December 2009 (2009-12-17) page 40; compound A32 -----	1-3,11, 17
A	MADDEN SARAH K. ET AL: "Taking the Myc out of cancer: toward therapeutic strategies to directly inhibit c-Myc", MOLECULAR CANCER, vol. 20, no. 1, 4 January 2021 (2021-01-04), XP093072273, DOI: 10.1186/s12943-020-01291-6 Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/article/10.1186/s12943-020-01291-6/fulltext.html> the whole document -----	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/068478

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068478

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102008027574 A1	17-12-2009	AR 072098 A1	04-08-2010
		AU 2009267539 A1	14-01-2010
		CA 2727282 A1	14-01-2010
		DE 102008027574 A1	17-12-2009
		EP 2288351 A2	02-03-2011
		ES 2694754 T3	27-12-2018
		IL 209477 A	31-07-2017
		JP 5654456 B2	14-01-2015
		JP 2011527295 A	27-10-2011
		US 2011263561 A1	27-10-2011
		WO 2010003475 A2	14-01-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４５	
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	471/04	１０７Ａ	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ	*31/52 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517		
Ａ６１Ｋ	*31/5025(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/52		
Ｃ１２Ｎ	*5/071(2010.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5025		
		Ａ６１Ｐ	35/00		
		Ｃ１２Ｎ	5/071	ＺＮＡ	

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

(74)代理人 100123766
弁理士 松田 七重
(74)代理人 100202603
弁理士 宮崎 智史
(72)発明者 アダンヴ バートランド
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １００２６ ニューヨーク モーニングサイド ドライヴ １ アパートメント １８１３
(72)発明者 ウン ヤオ ゾン
シンガポール ４００３４０ シンガポール ウビ アベニュー １ アパートメント ブロック ３４０ ＃０４－８９１
(72)発明者 ライ ジョナサン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 １１７８８ スミスタウン サウス プレイステッド アベニュー １０１

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X AC14 BD34 CA24 CA44
4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC82 CB06 CB07 CB09 GA07 GA10
MA01 MA04 NA14 ZB26