

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7682096号
(P7682096)

(45)発行日 令和7年5月23日(2025.5.23)

(24)登録日 令和7年5月15日(2025.5.15)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	451/04 (2006.01)	C 0 7 D	451/04	C S P
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
請求項の数 15 (全496頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2021-545714(P2021-545714)	(73)特許権者	520042663	
(86)(22)出願日	令和2年2月3日(2020.2.3)		スカイホーク・セラピューティクス・インコーポレーテッド	
(65)公表番号	特表2022-519636(P2022-519636 A)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35	
(43)公表日	令和4年3月24日(2022.3.24)	(74)代理人	100118902	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/016460		弁理士 山本 修	
(87)国際公開番号	WO2020/163248	(74)代理人	100106208	
(87)国際公開日	令和2年8月13日(2020.8.13)		弁理士 宮前 徹	
審査請求日	令和5年2月1日(2023.2.1)	(74)代理人	100196508	
(31)優先権主張番号	62/800,691		弁理士 松尾 淳一	
(32)優先日	平成31年2月4日(2019.2.4)	(74)代理人	100122644	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 寺地 拓己	
(31)優先権主張番号	62/800,720	(74)代理人	100220098	
(32)優先日	平成31年2月4日(2019.2.4)			
最終頁に続く		最終頁に続く		

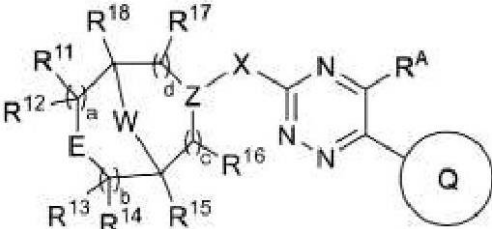
(54)【発明の名称】 スプライシングを調節するための方法および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物であって、

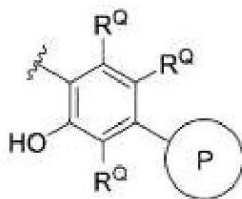
【化1】



式(I)

式中、
Xが、 $-NR^3-$ であり、
Zが、 CR^2 であり、
R²が、水素または重水素であり、
R³が、水素、C₁-C₄アルキル、 $-CD_3$ 、またはC₁-C₄ハロアルキルであり、
Eが、 $-NR-$ であり、

**R^Aが、水素または重水素であり、
環Qが、
【化2】**



10

であって、式中、 R^Q が各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ から選択され、かつ

環 P は、置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、または

環Qは、置換もしくは非置換の6-5縮合ヘテロアリール、6-6縮合ヘテロアリール、もしくは5-6縮合ヘテロアリールであり、

Wが、 C_1-C_3 アルキレンもしくは C_1-C_2 ヘテロアルキレンであり、

Rが、水素であり、

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴、が各々独立して、水素、重水素、F、C₁-C₄アルキル、およびC₁-C₄フルオロアルキルからなる群から選択され、

R^{16} がHであり、かつ R^{17} がFであるか、または R^{16} がFであり、 R^{17} がHであり、

R¹⁵およびR¹⁸が、(i)同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii)同じであり、F、およびC₁-C₄アルキルからなる群から選択されるか、または(iii)同じではなく、水素、重水素、F、およびC₁-C₄アルキルからなる群から選択され、

a が、0 であり、

b が、 0 であり、

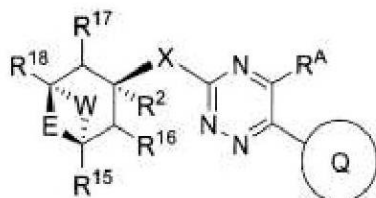
c が、1 であり、かつ

d が、1である、化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

式 (I) の化合物が式 (I e) の構造を有するか、または

【化 3】



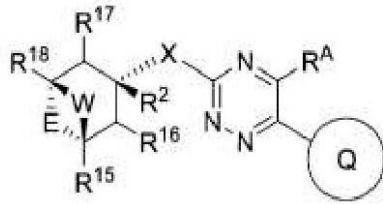
式 (1e)

30

40

式 (I) の化合物が式 (I f) の構造を有する、

【化 4】



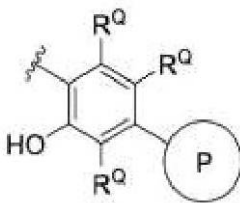
式 (I f)

請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

環 Q が

【化 5】



であり、式中、 R^Q が各々独立して、水素および重水素から選択され、かつ

環 P は、置換もしくは非置換ヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

環 P が、

10

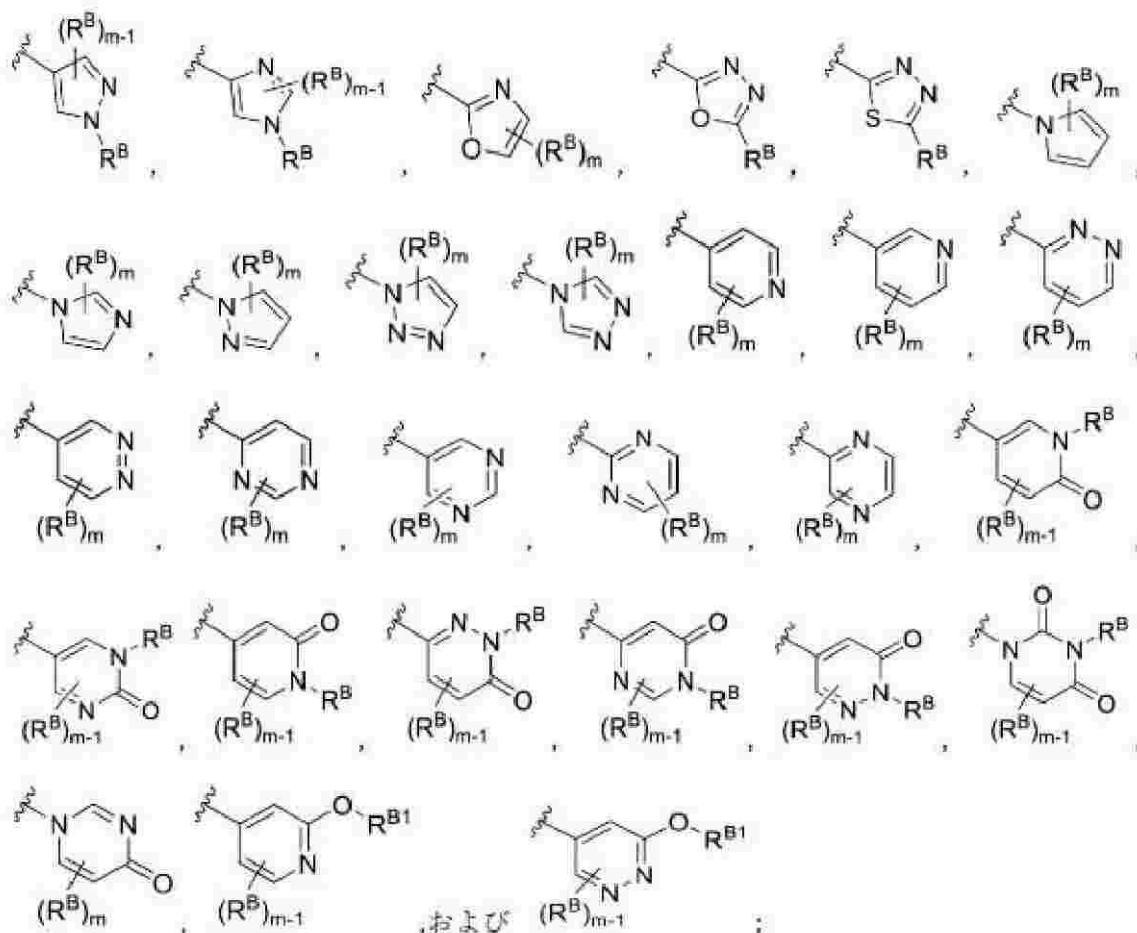
20

30

40

50

【化 6】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシおよび $-OCD_3$ から選択され、

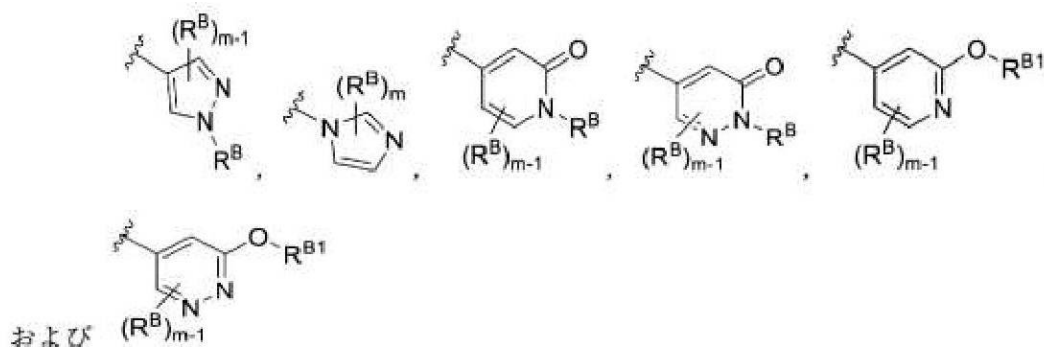
R^{B1} が、水素、重水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 フルオロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキル、から選択され、かつ

m が、1、2、または3である、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

環 P が、

【化 7】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、 R^B は各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシおよび $-OCD_3$ から選択され、

R^{B1} が、水素、重水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 フルオロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択され、かつ

m が、1、2、または3である、請求項4に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項6】

R^B は各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OCH_3$ から選択される、請求項4または5に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

R^{B1} が、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ から選択される、請求項4または5に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項8】

環Qが、置換もしくは非置換6-5縮合ヘテロアリール、置換もしくは非置換6-6縮合ヘテロアリール、または置換もしくは非置換5-6縮合ヘテロアリールであり、前記複素環が置換される場合、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH$ (シクロプロピル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ から各々独立して選択される1以上の置換基によって置換される、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

環Qが、

10

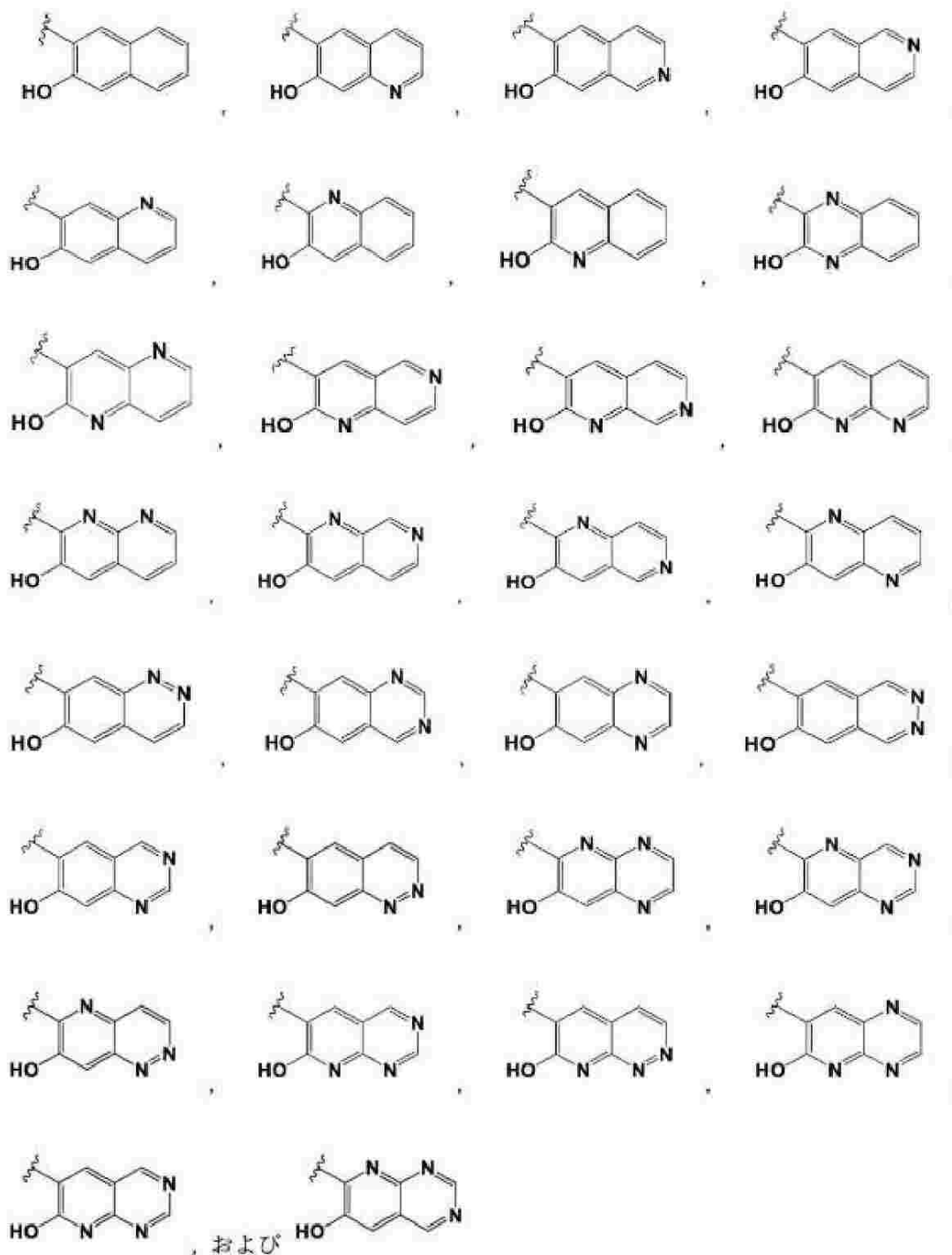
20

30

40

50

【化 8】



からなる群から選択されるか、または
環 Q が、

10

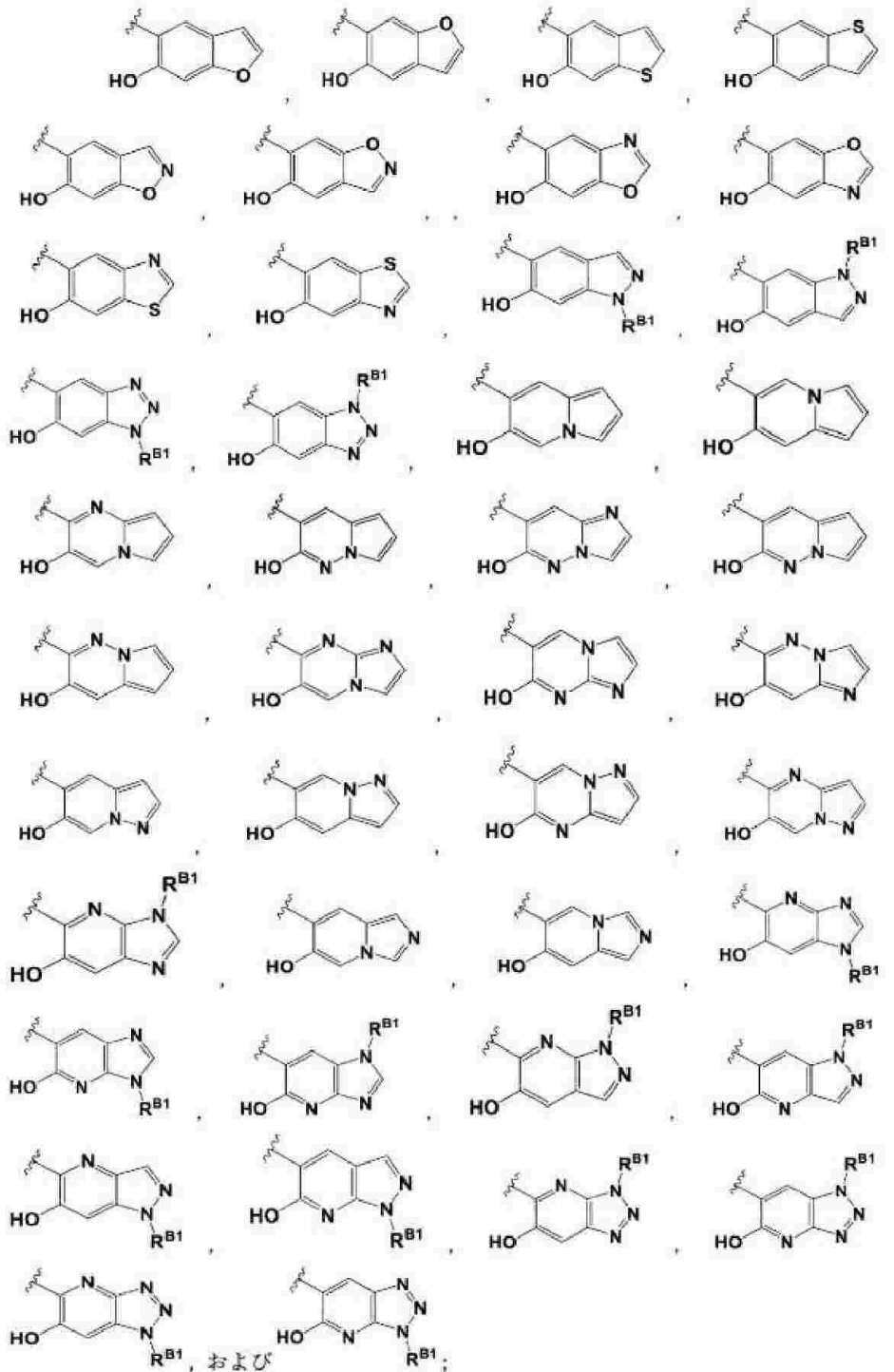
20

30

40

50

【化 9】



からなる群から選択され、

式中、 R^{B1} が、水素、重水素、 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、 C_1-C_6 フルオロアルキル、および C_1-C_6 ヘテロアルキルから選択される、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

Wが C_2-C_3 アルキレンである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

Wが $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2OCH_2-$ である、請

10

20

30

40

50

求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 2】

R^A が水素である、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

R¹⁵ および R¹⁸ の両方が水素であるか、または

R¹⁵ および R¹⁸ の両方が重水素である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

R¹⁶ が H であり、かつ R¹⁷ が F である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

R¹⁶ が F であり、かつ R¹⁷ が H である、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，206号、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，231号、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，208号、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，212号、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，236号、2019年2月5日に出願された米国仮出願第62／801，387号、2019年2月4日に出願された米国仮出願第62／800，691号、2019年2月4日に出願された米国仮出願第62／800，720号、および2019年2月4日に出願された米国仮出願第62／800，779号の利益を主張するものであり、これらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ヒトゲノム中のタンパク質コード遺伝子の大半は、イントロン（非コード領域）によって分離される複数のエクソン（コード領域）で構成されている。遺伝子発現により、単一の前駆体メッセンジャーRNA（プレmRNA）が生じる。その後、イントロン配列がスプライシングと呼ばれるプロセスによってプレmRNAから除去され、結果として成熟メッセンジャーRNA（mRNA）が生じる。エクソンの異なる組み合わせを包含することにより、選択的スプライシングが別個のタンパク質アイソフォームをコードする複数のmRNAを生じさせる。複数のタンパク質およびリボ核タンパク質の細胞内複合体であるスプライセオソームがスプライシングを触媒する。

【0003】

mRNA発現を誘導して制御する現在の治療的アプローチは、遺伝子療法、ゲノム編集、または広範なオリゴヌクレオチド技術（アンチセンス、RNAiなど）などの方法を必要とする。遺伝子治療およびゲノム編集は、DNAコードに影響を及ぼし、それにより、mRNA発現を変化させることによって、mRNAの転写の上流で作用する。オリゴヌクレオチドは、標準塩基／塩基ハイブリダイゼーションによりRNAの作用を調節する。このアプローチの魅力は、オリゴヌクレオチドの基本的なファーマコフォアの設計にあり、これは、標的配列対象との既知の塩基対合によってごく単純な様式で定義することができる。これらの治療法は各々、実質的な技術的、臨床的、および規制上の課題に悩まされている。治療剤としてのオリゴヌクレオチド（例えば、アンチセンス、RNAi）のいくつかの制限には、好ましくない薬物動態、経口バイオアベイラビリティの欠如、および血液脳関門透過の欠如が含まれ、後者は、疾患（例えば、神経疾患、脳癌）の治療用の非経口薬剤の投与後の脳または脊髄への送達を妨げる。加えて、オリゴヌクレオチドは、脂質ナノ粒子などの複雑な送達系なしでは、固形腫瘍に効果的に取り込まれない。さらに、細胞

10

20

30

40

50

および組織に取り込まれたオリゴヌクレオチドの大半が、非機能的区画（例えば、エンドソーム）に留まり、標的が位置するサイトゾルおよび／または核へのアクセスを得ない。

【0004】

加えて、標的にアニールするために、オリゴヌクレオチド療法は、標的の相補的塩基対へのアクセスを必要とする。このアプローチは、プレmRNA配列が細胞内の直鎖状RNAとして存在すると仮定する。しかしながら、プレmRNAが直鎖状であることは稀であり、複雑な二次構造および三次構造を有する。さらに、シス作用エレメント（例えば、タンパク質結合エレメント）およびトランス作用因子（例えば、スプライシング複合体構成成分）は、（例えば、プレmRNAへの結合によって）追加の二次元および三次元複雑性を生じさせる可能性がある。これらの特徴は、オリゴヌクレオチド療法に対する効力および有効性の制限である可能性がある。

【発明の概要】

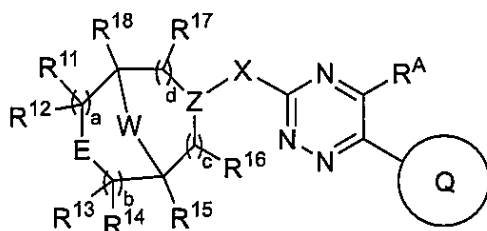
【0005】

本明細書に記載の新規の小分子スプライシング調節因子（SM SM）は、上記の制限にも、（例えば、プレmRNAへのハイブリダイゼーションを遮断することによって）オリゴヌクレオチド療法を大いに制限する構造的および立体障害にも悩まされない。小分子は、DNA複製、転写、および翻訳を含む多くの細胞プロセスの機構、制御、および機能を明らかにするのに不可欠であった。いくつかの最近の報告がスプライシングの小分子エフェクターのスクリーニングについて説明しているが、わずかな数の構造的または選択的スプライシング調節因子しか特定されておらず、小分子阻害剤の多くは特異性を欠くか、選択性を欠くか、効力を欠くか、毒性を呈するか、または経口的に利用可能ではない。小分子調節因子を用いてRNAトランスクリプトームを標的とすることは、様々なRNA媒介疾患を治療するための未開発の治療的アプローチに相当する。したがって、治療剤として有用な小分子RNA調節因子の開発が依然として必要とされている。スプライシングプロセスまたはスプライシング依存性プロセスの新規の調節因子が当該技術分野で必要とされている。この必要性を満たす小分子スプライシング調節因子およびその使用が本明細書に提供される。

【0006】

式（I）の化合物であって、

【化1】



式（I）

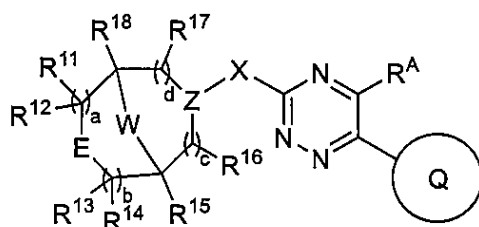
式中、

Eが、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

【化 2】



式 (I)

R^E が、水素、置換もしくは非置換 $C_1 - C_3$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3 - C_6$

50

シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^1 であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

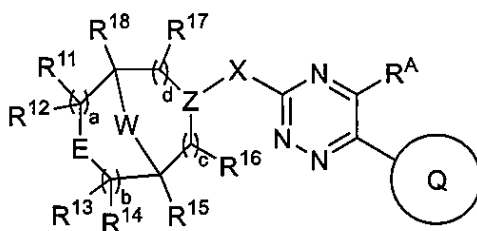
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0008】

式 (I) の化合物であって、

【化3】



式 (I)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S$

(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、または-NR³-であり、

Zが、CR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R³が、水素、-CN、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、または-C₁-C₄アルキレン-OR¹であり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じではなく、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

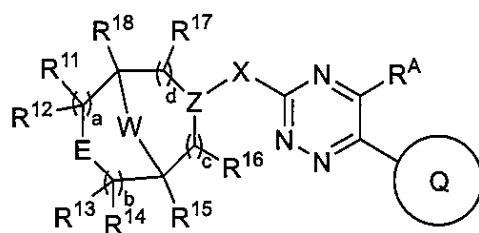
cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0009】

式(I)の化合物であって、

【化4】



式(I)

式中、

Eが、-NR^E、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
Xが、-O-、-S-、または-NR³-であり、

Zが、CR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R³が、水素、-CN、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、または-C₁-C₄アルキレン-OR¹であり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

[0010]

式(I)の化合物であって、

10

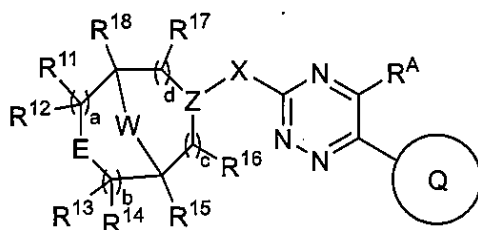
20

30

40

50

【化 5】



式 (I)

式中、

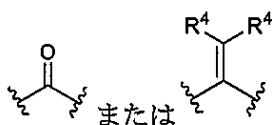
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 6】



であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオ

10

20

30

40

50

ロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、水素および重水素から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

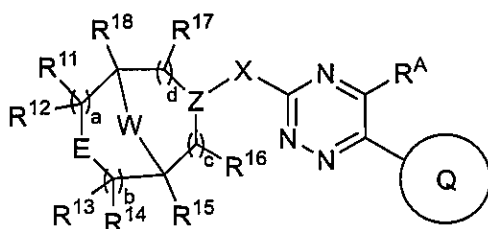
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0011】

式 (I) の化合物であって、

【化 7】



式 (I)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

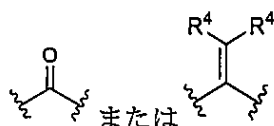
R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、

【化 8】



であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキ

ル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

10

R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

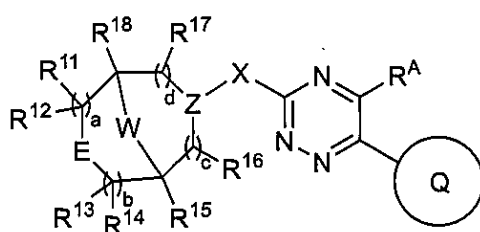
d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

20

【0012】

式 (I) の化合物であって、

【化9】



30

式 (I)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

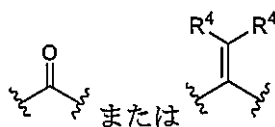
R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

40

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、X が、

【化 10】



であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

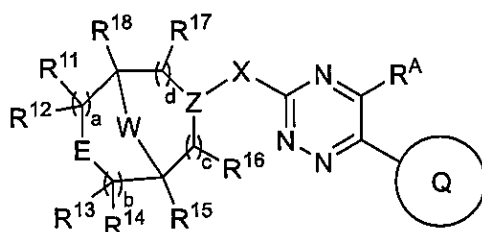
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0013】

一態様では、式 (I) の構造を有する化合物であって、

【化 11】



式 (I)

10

20

30

40

50

式中、

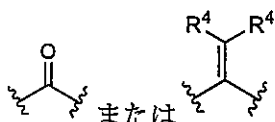
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 12】



であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

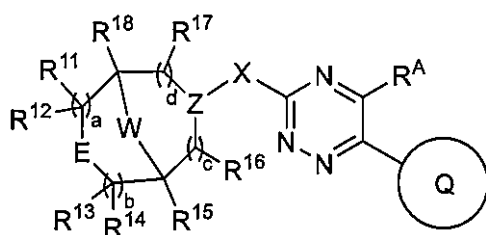
a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

【 0 0 1 4 】

【化 1 3】



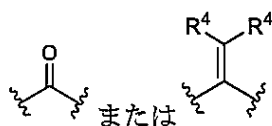
式 (I)

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

20

Xが、

【化 1 4】



30

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Zが、 CR^2 であり、

40

R³が、水素、-CN、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、または-C

50

$1-C_4$ アルキレン- OR^1 であり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

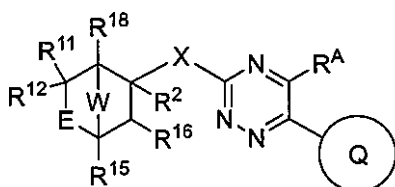
cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0015】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)の構造を有する。

【化15】

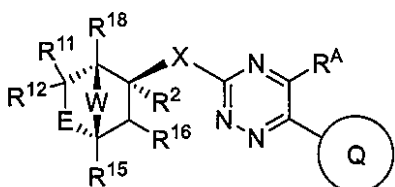


式(Ia)

【0016】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ib)の構造を有する。

【化16】



式(Ib)

【0017】

一実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ic)の構造を有する。

10

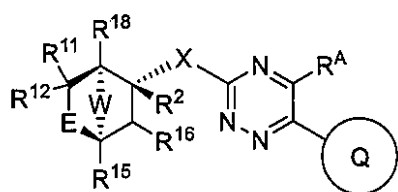
20

30

40

50

【化 1 7】



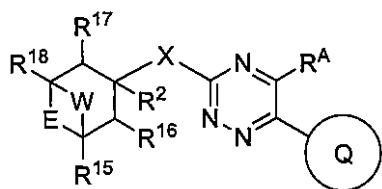
式 (I c)

10

【0 0 1 8】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I d) の構造を有する。

【化 1 8】



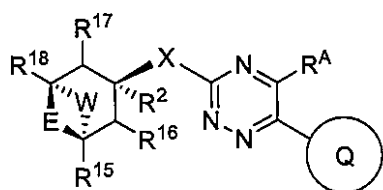
式 (I d)

20

【0 0 1 9】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I e) の構造を有する。

【化 1 9】



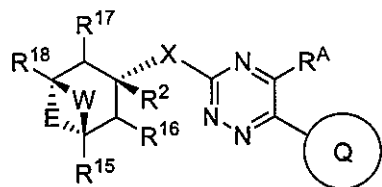
式 (I e)

30

【0 0 2 0】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I f) の構造を有する。

【化 2 0】



式 (I f)

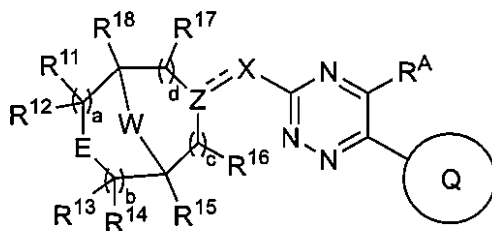
40

【0 0 2 1】

式 (I I) の化合物であって、

50

【化 2 1】



式 (II)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化 2 2】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 2 3】



30

であり、Z が、C であるか、または

X が、

【化 2 4】



40

であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フロロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシ

50

クロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

10

R^{15} および R^{18} が同じであり、水素および重水素から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

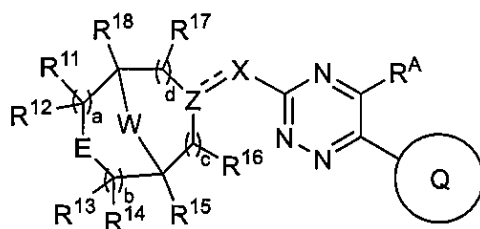
d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0022】

式 (II) の化合物であって、

【化25】

20



式 (II)

30

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

40

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化26】

が、単結合または二重結合であり、

X が、

50

【化 2 7】



であり、Zが、Cであるか、または
Xが、

【化 2 8】



10

であり、Zが、Nまたは CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

20

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

30

R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

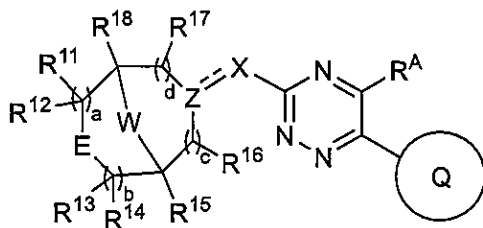
dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

40

【0023】

式(II)の化合物であって、

【化 2 9】



式 (I I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化 3 0】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 3 1】



30

であり、Z が、C であるか、または

X が、

【化 3 2】



40

であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシ

50

クロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

10

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

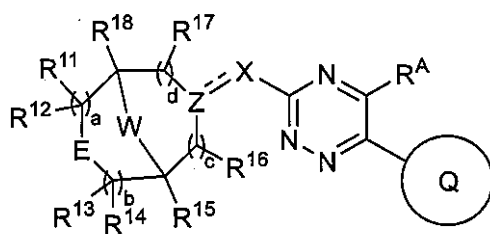
dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0024】

20

一態様では、式(I I)の構造を有する化合物であって、

【化33】



式(I I)

30

式中、

Eが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

40

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化34】

が、単結合または二重結合であり、

Xが、

50

【化 3 5】



であり、Zが、Cであるか、または

Xが、

【化 3 6】



であり、Zが、Nまたは CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0025】

一実施形態では、式(I I)の化合物は、式(I I a)の構造を有する。

10

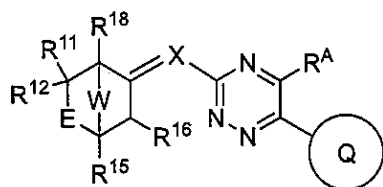
20

30

40

50

【化 3 7】



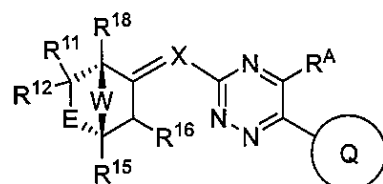
式 (I I a)

【 0 0 2 6】

10

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I b) の構造を有する。

【化 3 8】



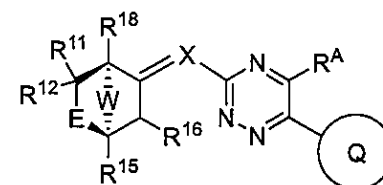
式 (I I b)

20

【 0 0 2 7】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I c) の構造を有する。

【化 3 9】



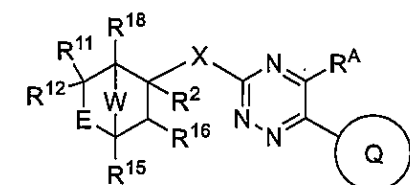
式 (I I c)

30

【 0 0 2 8】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I a a) の構造を有する。

【化 4 0】



式 (I I a a)

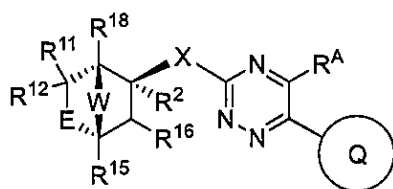
40

【 0 0 2 9】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I b b) の構造を有する。

50

【化 4 1】



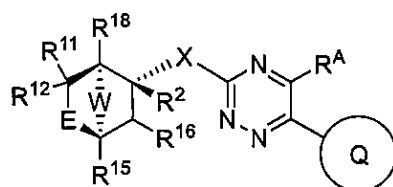
式 (I I b b)

10

【 0 0 3 0】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I c c) の構造を有する。

【化 4 2】



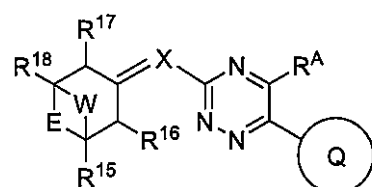
式 (I I c c)

20

【 0 0 3 1】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I d) の構造を有する。

【化 4 3】



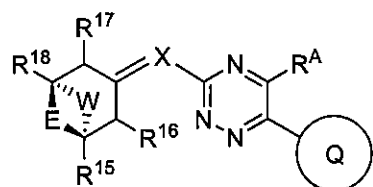
式 (I I d)

30

【 0 0 3 2】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I e) の構造を有する。

【化 4 4】



式 (I I e)

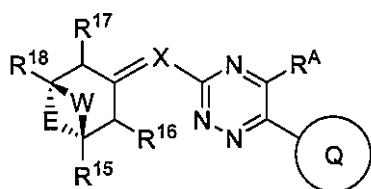
40

【 0 0 3 3】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I f) の構造を有する。

50

【化 4 5】



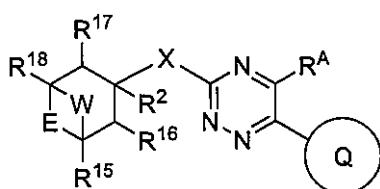
式 (I I f)

10

【0 0 3 4】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I d d) の構造を有する。

【化 4 6】



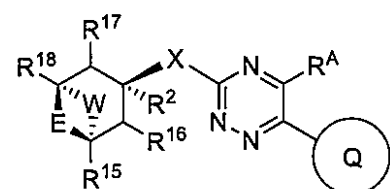
式 (I I d d)

20

【0 0 3 5】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I e e) の構造を有する。

【化 4 7】



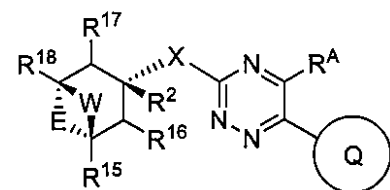
式 (I I e e)

30

【0 0 3 6】

一実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I f f) の構造を有する。

【化 4 8】



式 (I I f f)

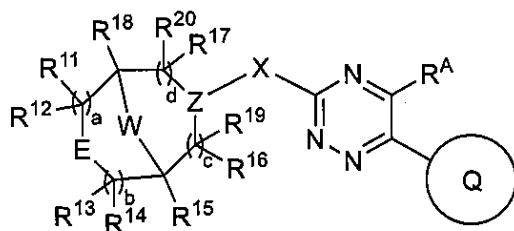
40

【0 0 3 7】

一態様では、式 (I I I) の構造を有する化合物であって、

50

【化 4 9】



式 (I I I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

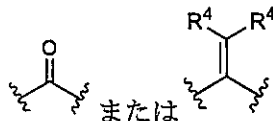
R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 5 0】



30

であり、Z が、N または CR^2 であるか、または

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロ

50

アルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

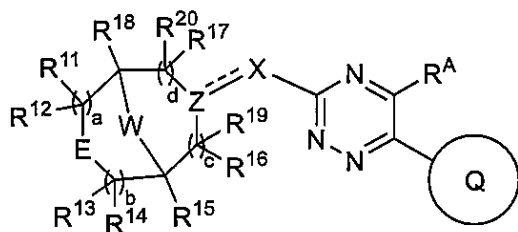
cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0038】

一態様では、式(IV)の構造を有する化合物であって、

【化51】



式(IV)

式中、

Eが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化52】

==

が、単結合または二重結合であり、

Xが、

10

20

30

40

50

【化 5 3】



であり、Zが、Cであるか、または

Xが、

【化 5 4】



であり、Zが、Nまたは CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0039】

スプライシングを調節する方法であって、本明細書に記載の化合物を細胞と接触させることを含み、ここで、本化合物がmRNAをコードするプレmRNAのスプライス部位配列のスプライシングを調節し、mRNAが標的タンパク質または機能性RNAをコードする、方法も本明細書に提供される。

【0040】

疾患または状態を治療する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物を投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0041】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤または担体とを含む薬学的組成物が本明細書に提供される。

【0042】

状態または疾患の治療用の薬剤の製造における、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物の使用も本明細書に提供される。

【0043】

参照による組み込み

本明細書で述べられる全ての刊行物、特許、および特許出願は、個々の刊行物、特許、または特許出願が各々、参照により組み込まれることを具体的かつ個別に指示された場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書のある特定の詳細は、様々な実施形態の完全な理解を提供するために記載される。しかしながら、当業者であれば、本開示がこれらの詳細なしに実施され得ることを理解するであろう。他の事例では、周知の構造は、実施形態の説明を不必要に不明瞭にするのを避けるために詳細には示されておらず、説明されていない。文脈が別途要求しない限り、本明細書および後続の特許請求の範囲を通して、「を含む (comprise)」という用語、ならびにその変形、例えば、「を含む (comprises)」および「を含む (comprising)」は、オープンかつ包括的な意味で、すなわち、「を含むが、それらに限定されない」と解釈されるべきである。さらに、本明細書に提供される見出しは、便宜のためのみであり、特許請求される本開示の範囲または意味を解釈するものではない。

【0045】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、内容により明らかに別様であると示されない限り、複数の指示対象を含む。内容が別途明らかに指示しない限り、「または」という用語が「および／または」を含むその意味で一般に用いられることにも留意されたい。

【0046】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する当該技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に記載される方法および材料と同様または同等の方法および材料が本開示の実施または試験に使用され得るが、好適な方法および材料が以下に記載される。

定義

【0047】

「本開示 (this disclosure) の化合物 (複数可)」、「本開示 (the present disclosure) の化合物 (複数可)」、「小分子立体調節因子 (複数可)」、「小分子スプライシング調節因子 (複数可)」、「立体調節因子 (複数可)」、「スプライシング調節因子 (複数可)」、「スプライシングを修飾する化合物 (複数可)」および「スプライシングを修飾している化合物 (複数可)」、「SMSM」、または「標的RNAに結合する小分子」という用語は、本明細書で交換的に使用され、本明細書に開示される化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、および塩 (例えば、薬学的に許容される塩) を指す。「本開示 (this disclosure) の化合物 (複数可)」、「本開示 (the present disclosure) の化合物 (複数可)」、「小分子立体調節因子 (複数可)」、「小分子スプライシング調節因子 (複数可)」、「立体調節因子 (複数可)」、「スプライシング調節因子 (複数可)」

10

20

30

40

50

、「スプライシングを修飾する化合物（複数可）」および「スプライシングを修飾している化合物（複数可）」、「S M S M」、または「標的RNAに結合する小分子」という用語は、細胞構成成分（例えば、DNA、RNA、プレmRNA、タンパク質、RNP、snRNA、炭水化物、脂質、補因子、栄養素、および／または代謝物）に結合し、かつ標的ポリヌクレオチド、例えば、プレmRNAのスプライシングを調節する小分子を意味する。例えば、S M S Mは、標的ポリヌクレオチド、例えば、変異、非変異、バルジ形成、および／または異常なスプライス部位を有するRNA（例えば、プレmRNA）に直接または間接的に結合することができ、結果として標的ポリヌクレオチドのスプライシングの調節をもたらす。例えば、S M S Mは、タンパク質、例えば、スプライセオソームタンパク質またはリボ核タンパク質に直接または間接的に結合することができ、結果としてタンパク質の立体調節および標的RNAのスプライシングの調節をもたらす。例えば、S M S Mは、スプライセオソーム構成成分、例えば、スプライセオソームタンパク質またはsnRNAに直接または間接的に結合することができ、結果としてスプライセオソームの立体調節および標的ポリヌクレオチドのスプライシングの調節をもたらす。これらの用語は、オリゴヌクレオチドからなる化合物を明確に除外する。これらの用語は、標的RNAの1つ以上の二次構造エレメントまたは三次構造エレメントに結合し得る小分子化合物を含む。これらの部位には、RNA三本鎖、3 W J、4 W J、平行Y接合部、ヘアピン、バルジループ、シュードノット、内部ループ、および他のより高次のRNA構造モチーフが含まれる。

【0048】

本明細書で使用される「RNA」（リボ核酸）という用語は、源に依存しない天然に存在するオリゴリボヌクレオチドまたは合成オリゴリボヌクレオチドを意味する（例えば、RNAは、ヒト、動物、植物、ウイルス、もしくは細菌によって産生されてもよく、または合成起源であってもよい）、生物学的背景（例えば、RNAは、核内にあってもよく、血液中を循環していてもよく、インビトロであってもよく、細胞溶解物中にもあってもよく、または単離されたもしくは純粋な形態であってもよい）、または物理的形態（例えば、RNAは、一本鎖、二本鎖、または三本鎖形態（RNA-DNAハイブリッドを含む）であってもよく、エピジェネティック修飾、転写後天然修飾、人工修飾（例えば、化学修飾もしくはインビトロ修飾によって得られるもの）、または他の修飾を含んでもよく、例えば、金属イオン、小分子、シャペロンなどのタンパク質、もしくは補因子に結合してもよく、または四本鎖、ヘアピン、三本鎖、三方向接合部（3 W J）、四方向接合部（4 W J）、平行Y接合部、ヘアピン、バルジループ、シュードノット、および内部ループなどの任意の天然もしくは非天然二次構造もしくは三次構造を含む変性した状態、部分的に変性した状態、もしくは折り畳まれた状態、およびRNAによって採用される任意の一過性形態または構造であってもよい）。いくつかの実施形態では、RNAは、20、22、50、75、または100以上のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、RNAは、250以上のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、RNAは、350、450、500、600、750、または1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、7,500、10,000、15,000、25,000、50,000またはそれ以上のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、RNAは、250～1,000のヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、RNAは、プレRNA、プレmiRNA、またはプレ転写物である。いくつかの実施形態では、RNAは、非コードRNA（ncRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、マイクロRNA（miRNA）、リボザイム、リボスイッチ、lncRNA、linRNA、snoRNA、snRNA、scaRNA、piRNA、ceRNA、偽遺伝子、ウイルスRNA、真菌性RNA、寄生性RNA、または細菌性RNAである。

【0049】

本明細書で使用される「標的ポリヌクレオチド」または「標的RNA」という用語は、それぞれ、本明細書に記載の小分子化合物が調節することができるスプライス部位を有する任意のタイプのポリヌクレオチドまたはRNAを意味する。例えば、標的ポリヌクレオ

10

20

30

40

50

チド」または「標的RNA」は、本明細書に記載の小分子化合物に結合することができる二次構造または三次構造を有し得る。

【0050】

本明細書における「立体改変」、「立体修飾」、または「立体調節」とは、互いに対する化学的部分の空間的配向の変化を指す。当業者であれば、立体障害、立体遮蔽、立体誘引、鎖交差、立体反発、共鳴の立体阻害、およびプロトン化の立体阻害を含むが、これらに限定されない立体機構を認識するであろう。

【0051】

本明細書における構造中の炭素、酸素、硫黄、または窒素原子上に現れるいずれのオープン原子価も、別途指示されない限り、水素の存在を示す。

【0052】

本明細書に記載の定義は、問題となっている用語が単独で現れるか組み合わせて現れるかにかかわらず適用される。本明細書に記載の定義が、例えば、「ヘテロシクロアルキルアリール」、「ハロアルキルヘテロアリール」、「アリールアルキルヘテロシクロアルキル」、または「アルコキシアルキル」などの化学的に関連性のあ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。組み合わせの最後の成員は、分子の残りの部分に結合するラジカルである。組み合わせの他の成員は、リテラル配列に関して逆順に結合ラジカルに結合しており、例えば、アリールアルキルヘテロシクロアルキルという組み合わせは、アリールによって置換されるアルキルによって置換されるヘテロシクロアルキルラジカルを指す。

【0053】

置換基の数を示す場合、「1つ以上の」という用語は、1つの置換基から可能最大数の置換基までの範囲、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。

【0054】

「任意の」または「任意に」という用語は、その後に記述される事象または状況が発生する可能性があるが、発生する必要はなく、かつこの記述が、その事象または状況が発生する場合および発生しない場合を含むことを意味する。

【0055】

「置換基」という用語は、親分子上の水素原子を置き換える原子または原子群を意味する。

【0056】

「置換された」という用語は、指定された基が1個以上の置換基を有することを意味する。任意の基が複数の置換基を有することができ、かつ様々な可能な置換基が提供される場合、それらの置換基は独立して選択され、同じである必要はない。「非置換」という用語は、指定された基が置換基を有しないことを意味する。「任意に置換される」という用語は、指定された基が、置換されないか、または可能な置換基群から独立して選択される1つ以上の置換基によって置換されることを意味する。置換基の数を示す場合、「1つ以上の」という用語は、1つの置換基から可能最大数の置換基まで、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を意味する。

【0057】

以下の略語が本明細書を通して使用される：酢酸 (AcOH)、酢酸エチル (EtOAc)、ブチルアルコール (n-BuOH)、1,2-ジクロロエタン (DCE)、ジクロロメタン (CH₂Cl₂、DCM)、ジイソプロピルエチルアミン (Diipea)、ジメチルホルムアミド (DMF)、塩化水素 (HCl)、メタノール (MeOH)、臭化メトキシメチル (MOMBr)、N-メチル-2-ピロリドン (NMP)、ヨウ化メチル (MeI)、n-プロパノール (n-PrOH)、p-メトキシベンジル (PMB)、トリエチルアミン (Et₃N)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)、(Pd(dppf)Cl₂)、ナトリウムエタンチオラート (EtSNa)、酢酸ナトリウム (NaOAc)、水素化ナトリウム (NaH)、水酸化ナ

10

20

30

40

50

トリウム (NaOH)、テトラヒドロピラン (THP)、テトラヒドロフラン (THF)。
【0058】

本明細書で使用される場合、 C_1-C_x は、 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x を含む。ほんの一例として、「 C_1-C_4 」と指定される基は、その部分内に1~4個の炭素原子、すなわち、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、または4個の炭素原子を含む基が存在することを示す。したがって、ほんの一例として、「 C_1-C_4 アルキル」は、アルキル基内に1~4個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル基は、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、および*tert*-ブチルから選択される。

【0059】

「オキシ」という用語は、=O置換基を指す。

【0060】

「チオキシ」という用語は、=S置換基を指す。

【0061】

「ハロ」、「ハロゲン」、および「ハロゲン化物」という用語は、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【0062】

「アルキル」という用語は、1~20個の炭素原子を有し、かつ単結合によって分子の残りの部分に結合している直鎖状または分岐状炭化水素鎖ラジカルを指す。最大10個の炭素原子を含むアルキルは、 C_1-C_{10} アルキルと称され、同様に、例えば、最大6個の炭素原子を含むアルキルは、 C_1-C_6 アルキルである。他の数の炭素原子を含むアルキル（および本明細書で定義される他の部分）は、同様に表される。アルキル基には、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_9 アルキル、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_7 アルキル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_2 アルキル、 C_2-C_8 アルキル、 C_3-C_8 アルキル、および C_4-C_8 アルキルが含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルキル基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル (*i*-プロピル)、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (*tert*-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、1-エチルプロピルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキルは、メチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $-CH(CH_3)_2$ または $-C(CH_3)_3$ である。別途本明細書で明確に述べられない限り、アルキル基は、以下に記載されるように任意に置換されてもよい。「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、分子の残りをラジカル基に結合する直鎖状または分岐状二価炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルキルは、 $-CH_2CH_2CH_2-$ である。

【0063】

「アルコキシ」という用語は、式 $-OR^a$ のラジカルを指し、式中、 R^a は、定義されるアルキルラジカルである。本明細書に別途明確に記載されない限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように任意に置換されてもよい。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルコキシは、メトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシは、エトキシである。

【0064】

「アルキルアミノ」という用語は、式 $-NHR^a$ または $-NR^aR^a$ のラジカルを指し、式中、 R^a は各々独立して、上で定義されるアルキルラジカルである。本明細書に別途明確に記載されない限り、アルキルアミノ基は、以下に記載されるように任意に置換されてもよい。

【0065】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一実施形態では、アルケニル基は、式 $-C(R)=C R^a_2$ を有し、式中、 R^a は、同じであっても異なってもよいアルケニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、 R^a は、H またはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルケニルは、エテニル（すなわち、ビニル）、プロペニル（すなわち、アリル）、ブテニル、ペンテニル、ペンタジエニルなどから選択される。アルケニル基の非限定的な例には、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、および $-CH_2CH=CH_2$ が挙げられる。

【0066】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一実施形態では、アルケニル基は、式 $-C\equiv C-R^a$ を有し、式中、 R^a は、アルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態では、 R^a は、H またはアルキルである。いくつかの実施形態では、アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどから選択される。アルキニル基の非限定的な例には、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ が挙げられる。

【0067】

「芳香族」という用語は、 $4n+2$ 個の電子を含む非局在化電子系を有する平面環を指し、式中、 n は、整数である。芳香族は、任意に置換され得る。「芳香族」という用語は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）およびヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

【0068】

「アリール」という用語は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。アリール基は、任意に置換され得る。アリール基の例には、フェニルおよびナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。構造に応じて、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アリーレン基）であり得る。本明細書に別途明確に記載されない限り、「アリール」という用語または接頭辞「ar-」（例えば、アラルキルにおけるもの）は、任意に置換されるアリールラジカルを含むよう意図されている。いくつかの実施形態では、アリール基は部分的に還元されて、本明細書で定義されるシクロアルキル基を形成する。いくつかの実施形態では、アリール基は完全に還元されて、本明細書で定義されるシクロアルキル基を形成する。

【0069】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の水素原子のうちの少なくとも1個が同じまたは異なるハロゲン原子、具体的には、フルオロ原子によって置き換えられているアルキル基を意味する。ハロアルキルの例には、モノフルオロー、ジフルオロー、またはトリフルオローメチル、-エチル、または-プロピル、例えば、3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、またはトリフルオロメチルが挙げられる。「ペルハロアルキル」という用語は、アルキル基の全ての水素原子が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられているアルキル基を意味する。

【0070】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の水素原子のうちの少なくとも1個が同じまたは異なるハロゲン原子、具体的には、フルオロ原子によって置き換えられているアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシルの例には、モノフルオロー、ジフルオロー、またはトリフルオローメトキシ、-エトキシ、または-プロポキシ、例えば、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、2-フルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、フルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシが挙げられる。「ペルハロアルコキシ」という用語は、アルコキシ基の全ての水素原子が同じまたは異なるハロゲン原子によって置き換えられているアルコキシ基を意味する。

【0071】

10

20

30

40

50

「二環式環系」という用語は、共通の単結合または二重結合を介して（アニールされた二環式環系）、3個以上の共通の原子の配列を介して（架橋された二環式環系）、または共通の単一原子を介して（スピロ二環式環系）互いに縮合している2つの環を意味する。二環式環系は、飽和、部分不飽和、不飽和、または芳香族とすることができる。二環式環系は、N、O、およびSから選択されるヘテロ原子を含むことができる。

【0072】

「炭素環式」または「炭素環」という用語は、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である環または環系を指す。したがって、この用語は、炭素環式環を、環骨格が炭素とは異なる少なくとも1個の原子を含む「複素環式」環または「複素環」複素環と区別する。いくつかの実施形態では、二環式炭素環の2つの環の少なくとも一方が芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式炭素環の両方の環が芳香族である。炭素環には、シクロアルキルおよびアリールが含まれる。

【0073】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）の各々が炭素原子である単環式または多環式非芳香族ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和または部分不飽和である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環式化合物または架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、芳香族環と縮合している（この場合、シクロアルキルは、非芳香族環炭素原子を介して結合されている）。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が含まれる。代表的なシクロアルキルには、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～5個の炭素原子を有するシクロアルキルが含まれるが、これらに限定されない。単環式シクロアルキルラジカルには、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれる。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロペンテニルである。多環式ラジカルには、例えば、アダマンチル、1,2-ジヒドロナフタレニル、1,4-ジヒドロナフタレニル、テトライニル、デカリニル、3,4-ジヒドロナフタレニル-1(2H)-オン、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、および二環式[1.1.1]ペンチルが含まれる。本明細書に別途明確に記載されない限り、シクロアルキル基は、任意に置換されてもよい。

【0074】

「架橋」という用語は、2個の橋頭原子を結合する架橋を含む2つ以上の環を有する任意の環構造を指す。橋頭原子は、分子の骨格フレームワークの一部であり、かつ3個以上の他の骨格原子に結合している原子として定義される。いくつかの実施形態では、橋頭原子は、C、N、またはPである。いくつかの実施形態では、架橋は、2個の橋頭原子を結合する単一原子または原子鎖である。いくつかの実施形態では、架橋は、2個の橋頭原子を結合する原子価結合である。いくつかの実施形態では、架橋環系は、シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、架橋環系は、ヘテロシクロアルキルである。

【0075】

「縮合している」という用語は、既存の環構造に縮合している本明細書に記載のいずれの環構造も指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上のいずれかの炭素原子が、1個以上のN、S、およびO原子で置き換えられてもよい。融合ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環構造の非限定的な例には、6-5縮合複素環、6-6縮合複素環、5-6縮合複素環、5-5縮合複素環、7-5縮合複素環、および5-7縮合複素環が挙げられる。

【0076】

「ハロアルキル」という用語は、上で定義されるアルキルラジカルを指し、これは、上

10

20

30

40

50

で定義される1つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどによって置換される。本明細書に別途明確に記載されない限り、ハロアルキル基は、任意に置換されてもよい。

【0077】

「ハロアルコキシ」という用語は、上で定義されるアルコキシラジカルを指し、これは、上で定義される1つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 2-ジフルオロエトキシ、3-ブromo-2-フルオロプロポキシ、1, 2-ジブromoエトキシなどによって置換される。本明細書に別途明確に記載されない限り、ハロアルコキシ基は、任意に置換されてもよい。

10

【0078】

「フルオロアルキル」という用語は、1個以上の水素原子がフッ素原子によって置き換えられるアルキルを指す。一態様では、フルオロアルキルは、 C_1-C_6 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルは、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどから選択される。

【0079】

「ヘテロアルキル」という用語は、アルキルの1個以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N$ （アルキル） $-$ 、または $-N$ （アリアル） $-$ ）、硫黄（例えば、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、または $-S(=O)_2-$ ）、またはそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合している。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルのヘテロ原子で分子の残りに結合している。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、 C_1-C_6 ヘテロアルキルである。代表的なヘテロアルキル基には、 $-OCH_2OMe$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OMe$ 、または $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$ が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0080】

「ヘテロアルキレン」という用語は、アルキルの1個以上の炭素原子がO、N、またはS原子で置き換えられている上記のアルキルラジカルを指す。「ヘテロアルキレン」または「ヘテロアルキレン鎖」とは、分子の残りをラジカル基に結合する直鎖状または分岐状二価ヘテロアルキル鎖を指す。本明細書に別途明確に記載されない限り、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレン基は、以下に記載されるように任意に置換されてもよい。代表的なヘテロアルキレン基には、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 、または $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0081】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。本明細書に別途明確に記載されない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系（アリアル環またはヘテロアリアル環と融合した場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子を介して結合される）または架橋環系を含み得る単環式または二環式環系であってもよい。ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、または硫黄原子は、任意に酸化されてもよい。窒素原子は、任意に四級化されてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分飽和または完全飽和である。ヘテロシクロアルキルラジカルの例には、ジオキサニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニ

40

50

ル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソーチオモルホリニル、1,1-ジオキソーチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語は、単糖、二糖、およびオリゴ糖を含むが、これらに限定されない、炭水化物の全ての環形態も含む。別途記載されない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~12個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~10個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~10個の炭素および1個または2個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~10個の炭素および3個または4個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~12個の炭素、0~2個のN原子、0~2個のO原子、0~2個のP原子、および0~1個のS原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2~12個の炭素、1~3個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数について言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数が、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数（ヘテロ原子を含む）と同じではないことが理解される。本明細書に別途明確に記載されない限り、ヘテロシクロアルキル基は、任意に置換されてもよい。

【0082】

「複素環」または「複素環式」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族複素環（別名、ヘテロアリアル）およびヘテロシクロアルキル環（別名、複素環式基）を指し、複素環式基が各々、その環系内に3~12個の原子を有するが、但し、いずれの環も2個の隣接するOまたはS原子を含まないことを条件とする。いくつかの実施形態では、複素環は、単環式、二環式、多環式、スピロ環式、または架橋化合物である。非芳香族複素環式基（別名、ヘテロシクロアルキル）は、環系内に3~12個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、環系に5~12個の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能な場合、C結合(C-attached)

(もしくはC結合(C-linked))またはN結合のいずれかである。例えば、ピロール由来の基は、ピロール-1-イル(N結合)またはピロール-3-イル(C結合)の両方を含む。さらに、イミダゾール由来の基は、イミダゾール-1-イルもしくはイミダゾール-3-イル(いずれもN結合)またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、もしくはイミダゾール-5-イル(全てC結合)を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、ピロリジン-2-オンなどの1つまたは2つのオキソ(=O)部分で任意に置換される。いくつかの実施形態では、二環式複素環の2つの環の少なくとも一方が芳香族である。いくつかの実施形態では、二環式複素環の両方の環が芳香族である。

【0083】

「ヘテロアリアル」という用語は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアルは、単環式または二環式である。単環式ヘテロアリアルは、例証的な例には、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンが挙げられる。単環式ヘテロアリアルは、例証的な例には、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルが挙げられる。二環式ヘテロアリアルは、例証的な例には、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、またはフリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、環内に0~6個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、環内に1~4個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、環内に4~6個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、環内に0~4個のN原子、0~1個のO原子、0~1個のP原子、および0~1個のS原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、環内に1~4個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、C₁-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリアルは、C₁-C₅ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリアルは、5員または6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリアルは、C₆-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は部分的に還元されて、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキル基を形成する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は完全に還元されて、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0084】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、多くの場合、分子内に包埋されるか、または分子に付加される化学的実体として認識される。

【0085】

「任意に置換される」または「置換される」という用語は、参照される基が、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキ

10

20

30

40

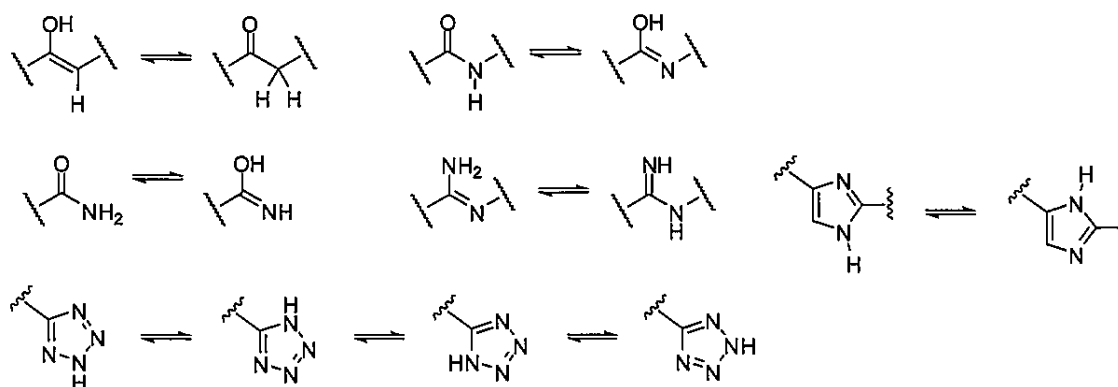
50

ル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンから個別にかつ独立して選択される1つ以上の追加の基（複数可）で任意に置換されることを意味する。いくつかの他の実施形態では、任意の置換基は独立して、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_6\text{シクロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{フルオロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{ヘテロアルキル}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルコキシ}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{フルオロアルコキシ}$ 、 $-\text{SC}_1-\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ から選択される。いくつかの実施形態では、任意の置換基は独立して、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}(\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、先行する基のうちの1つまたは2つで置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の任意の置換基は、オキソ（ $=\text{O}$ ）を含む。

【0086】

「互変異性体」という用語は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書に提示される化合物は、互変異性体として存在し得る。互変異性体は、水素原子の移動によって相互変換可能な化合物であり、単結合および隣接する二重結合のスイッチを伴う。互変異性化が可能である結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在するであろう。本明細書に開示される化合物の全ての互変異性形態が企図される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性体相互変換のいくつかの例には、以下が挙げられる。

【化55】



【0087】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容される誤差範囲内を意味することができ、これは、値がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの限界に部分的に依存するであろう。例えば、当該技術分野の慣行に従って、「約」とは、1または1以上の標準偏差以内を意味することができる。あるいは、「約」とは、所与の値の最大20%、最大15%、最大10%、最大5%、または最大1%の範囲を意味することができる。あるいは、特に生物学的系または過程に関して、この用語は、値の1桁以内、5倍以内、または2倍以内を意味することができる。

【0088】

本明細書で使用される「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、所望の生物学的作用部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法

を指す。これらの方法には、経口経路（p．o．）、十二指腸内経路（i．d．）、非経口注射（静脈内（i．v．）、皮下（s．c．）、腹腔内（i．p．）、筋肉内（i．m．）、血管内または注入（i n f．）、局所（t o p．）、および直腸（p．r．）投与が含まれるが、これらに限定されない。当業者であれば、本明細書に記載の化合物および方法とともに用いられ得る投与技法に精通している。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物は、経口投与される。

【0089】

本明細書で使用される「同時投与」などの用語は、単一の患者への選択された治療薬の投与を包含するよう意図されており、治療薬が同じもしくは異なる投与経路によって、または同時にもしくは異なる時点で投与される治療レジメンを含むよう意図されている。

10

【0090】

本明細書で使用される「有効量」または「治療有効量」という用語は、治療される疾患または状態の症状のうちの1つ以上をある程度緩和するであろう、例えば、疾患の1つ以上の兆候、症状、もしくは原因の軽減および／または緩和、または生物学的系の任意の他の望ましい変化をもたらすであろう、投与される薬剤または化合物の十分な量を指す。例えば、治療的使用のための「有効量」は、1つ以上の疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらす薬剤の量とすることができる。適切な「有効」量は、個々の事例における用量漸増試験などの技法を使用して決定され得る。

【0091】

本明細書で使用される「増強する」または「増強すること」という用語は、望ましい効果の量、効力、または持続時間のいずれかの増加または延長を意味する。例えば、標的のスプライシングの増強に関して、「増強すること」という用語は、標的の量、効力、または持続時間のいずれかの点でスプライシングを増加させるまたは延長する能力を指すことができる。

20

【0092】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例には、哺乳類クラスの任意の成員、例えば、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種、家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、飼育動物、例えば、ウサギ、イヌ、およびネコ、実験動物、例えば、ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類などが挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。本明細書で使用される「動物」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含む。一実施形態では、「非ヒト動物」は、哺乳類、例えば、ラットまたはマウスなどのげっ歯類である。一実施形態では、非ヒト動物は、マウスである。

30

【0093】

本明細書で使用される「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状を緩和、軽減、または改善すること、追加の症状を予防すること、疾患もしくは状態を抑制すること、例えば、疾患もしくは状態の発症を停止させること、疾患もしくは状態を緩和すること、疾患もしくは状態の退行を引き起こすこと、疾患もしくは状態によって引き起こされた状態を緩和すること、または疾患もしくは状態の症状を予防的および／または治療的に阻止することを含む。

40

【0094】

病状を「予防すること」またはその「予防」という用語は、病状の臨床症状を、病状に曝されるか、または病状にかかりやすい可能性があるが、病状の症状をまだ経験していないまたは呈していない対象に発症させないことを意味する。

【0095】

「薬学的組成物」および「薬学的製剤」（または製剤）という用語は、互換的に使用され、薬学的活性成分の治療有効量を1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに含む混合物または溶液（それを必要とする対象、例えば、ヒトに投与されるもの）を意味する。

【0096】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、2つ以上の活性成分の混合

50

または組み合わせによって生じる製品を意味し、活性成分の固定された組み合わせおよび固定されていない組み合わせの両方を含む。「固定された組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物および助剤の両方が、単一の実体または投薬量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されていない組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物および助剤が、特定の介入時間制限なしで、同時に、同時発生的に、または順次にいずれかで別個の実体として患者に投与されることを意味し、かかる投与は、患者の体内にこれらの2つの化合物の有効レベルを提供する。後者は、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0097】

「薬学的に許容される」という用語は、一般に安全であり、非毒性であり、生物学的にも別様にも望ましくなく、かつ獣医学ならびにヒトへの薬学的使用に許容される薬学的組成物の調製に有用な材料の属性を意味する。「薬学的に許容される」とは、化合物の生物学的活性または特性を抑止せず、かつ比較的非毒性である担体または希釈剤などの材料を指すことができる、すなわち、この材料は、望ましくない生物学的影響を引き起こすことなく、またはそれが含まれる組成物の構成成分のうちのいずれかと有害な様式で相互作用することなく個体に投与することができる。

【0098】

「薬学的に許容される賦形剤」、「薬学的に許容される担体」、および「治療的に不活性な賦形剤」という用語は、互換的に使用されてもよく、治療活性を有しておらず、かつ投与された対象に非毒性である薬学的組成物中の任意の薬学的に許容される成分、例えば、医薬品の製剤化に使用される崩壊剤、結合剤、充填剤、溶媒、緩衝液、張度剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、賦形剤、防腐剤、または滑沢剤を意味することができる。

【0099】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にまたは別様に望ましくないものではない塩を示す。薬学的に許容される塩には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。「薬学的に許容される塩」とは、投与される生物に著しい刺激を引き起こさない化合物の製剤、および／またはその化合物の生物学的活性および特性を抑止しない製剤を指すことができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、式(I)～(II)のうちのいずれか1つのS M S M化合物を酸と反応させることによって得られる。薬学的に許容される塩は、式(I)～(II)のうちのいずれか1つの化合物を塩基と反応させて、塩を形成することによっても得られる。薬学的に許容される塩のタイプには、(1)化合物由来の遊離塩基を、薬学的に許容される無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などと、または薬学的に許容される有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などと反応させることによって形成される酸付加塩、(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えば、マグネシウムもしくはカルシウム)、またはアルミニウムイオンによって置き換えられた場合に形成される塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、本明細書に記載の化合物は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル

10

20

30

40

50

メチルアミンなどであるが、これらに限定されない有機塩基と配位し得る。他の事例では、本明細書に記載の化合物は、アルギニン、リジンなどであるが、これらに限定されないアミノ酸と塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0100】

本明細書で使用される「核酸」という用語は、一般に、1つ以上の核酸塩基、ヌクレオシド、またはヌクレオチドを指し、この用語は、ポリ核酸塩基、ポリヌクレオシド、およびポリヌクレオチドを含む。

【0101】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」という用語は、一般に、2つ以上の結合された核酸サブユニット、例えば、ヌクレオチドを含む分子を指し、「オリゴヌクレオチド」と互換的に使用され得る。例えば、ポリヌクレオチドは、アデノシン（A）、シトシン（C）、グアニン（G）、チミン（T）、およびウラシル（U）、またはそれらのバリエーションから選択される1つ以上のヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドは、一般に、ヌクレオシドと、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上のリン酸（ PO_3 ）基とを含む。ヌクレオチドは、核酸塩基、五炭糖（リボースまたはデオキシリボースのいずれか）、および1つ以上のリン酸基を含み得る。リボヌクレオチドは、糖がリボースであるヌクレオチドを含む。デオキシリボヌクレオチドは、糖がデオキシリボースであるヌクレオチドを含む。ヌクレオチドは、ヌクレオシドーリン酸、ヌクレオシドニリン酸、ヌクレオシド三リン酸、またはヌクレオシドポリリン酸とすることができる。例えば、ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオシド三リン酸（dNTP）などのデオキシリボヌクレオシドポリリン酸とすることができる。例示的なdNTPには、デオキシアデノシン三リン酸（dATP）、デオキシシチジン三リン酸（dCTP）、デオキシグアノシン三リン酸（dGTP）、ウリジン三リン酸（dUTP）、およびデオキシチミジン三リン酸（dTTP）が挙げられる。dNTPには、検出可能なタグ、例えば、発光タグまたはマーカー（例えば、フルオロフォア）も含まれ得る。例えば、ヌクレオチドは、プリン（すなわち、AもしくはG、またはそれらのバリエーション）またはピリミジン（すなわち、C、T、もしくはU、またはそれらのバリエーション）とすることができる。いくつかの例では、ポリヌクレオチドは、デオキシリボ核酸（DNA）、リボ核酸（RNA）、またはそれらの誘導体もしくはバリエーションである。例示的なポリヌクレオチドには、短い干渉RNA（siRNA）、マイクロRNA（miRNA）、プラスミドDNA（pDNA）、短いヘアピンRNA（shRNA）、小核RNA（snRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）、前駆体mRNA（pre-mRNA）、アンチセンスRNA（asRNA）、および異核RNA（hnRNA）が挙げられるが、これらに限定されず、ヌクレオチド配列と、一本鎖、二本鎖、三本鎖、ヘリックス、ヘアピン、ステムループ、バルジなどのその任意の構造的実施形態との両方を包含する。いくつかの事例では、ポリヌクレオチドは、円形である。ポリヌクレオチドは、様々な長さを有することができる。例えば、ポリヌクレオチドは、少なくとも約7塩基、8塩基、9塩基、10塩基、20塩基、30塩基、40塩基、50塩基、100塩基、200塩基、300塩基、400塩基、500塩基、1キロベース（kb）、2kb、3kb、4kb、5kb、10kb、50kb、またはそれ以上の長さを有することができる。ポリヌクレオチドは、細胞または組織から単離され得る。例えば、ポリヌクレオチド配列は、単離および精製されたDNA/RNA分子、合成DNA/RNA分子、および／または合成DNA/RNA類似体を含み得る。

【0102】

ポリヌクレオチドは、非標準ヌクレオチド（複数可）、非天然ヌクレオチド（複数可）、ヌクレオチド類似体（複数可）、および／または修飾ヌクレオチドを含む1つ以上のヌクレオチドバリエーションを含み得る。修飾ヌクレオチドの例には、ジアミノプリン、5-フルオロウラシル、5-ブロモウラシル、5-クロロウラシル、5-ヨードウラシル、ヒポキサンチン、キサンチン、4-アセチルシトシン、5-（カルボキシヒドロキシルメチル

10

20

30

40

50

）ウラシル、5-カルボキシメチルアミノメチル-2-チオウリジン、5-カルボキシメチルアミノメチルウラシル、ジヒドロウラシル、ベータ-D-ガラクトシルキューオシン、イノシン、N6-イソペンテニルアデニン、1-メチルグアニン、1-メチルイノシン、2,2-ジメチルグアニン、2-メチルアデニン、2-メチルグアニン、3-メチルシトシン、5-メチルシトシン、N6-アデニン、7-メチルグアニン、5-メチルアミノメチルウラシル、5-メトキシアミノメチル-2-チオウラシル、ベータ-D-マンノシルキューオシン、5'-メトキシカルボキシメチルウラシル、5-メトキシウラシル、2-メチルチオ-N6-イソペンテニルアデニン、ウラシル-5-オキシ酢酸(v)、ウィブトキソシン、シュードウラシル、キューオシン、2-チオシトシン、5-メチル-2-チオウラシル、2-チオウラシル、4-チオウラシル、5-メチルウラシル、ウラシル-5-オキシ酢酸メチルエステル、5-メチル-2-チオウラシル、3-(3-アミノ-3-N-2-カルボキシプロピル)ウラシル、(acp3)w、2,6-ジアミノプリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、ヌクレオチドは、三リン酸部分への修飾を含むそれらのリン酸部分の修飾を含み得る。かかる修飾の非限定的な例には、より長いリン酸鎖（例えば、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上のリン酸部分を有するリン酸鎖）およびチオール部分（例えば、アルファ-チオ三リン酸およびベータ-チオ三リン酸）の修飾が挙げられる。核酸分子は、塩基部分（例えば、典型的には相補的ヌクレオチドと水素結合を形成するのに利用可能な1個以上の原子および／または典型的には相補的ヌクレオチドと水素結合を形成することができない1個以上の原子）、糖部分、またはリン酸骨格で修飾される場合もある。核酸分子は、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(NHS)などのアミン反応性部分の共有結合を可能にするためにアミノアリー1-dUTP(aa-dUTP)およびアミノヘキシルアクリルアミド-dCTP(aha-dCTP)などのアミン修飾基を含む場合もある。本開示のオリゴヌクレオチドにおける標準のDNA塩基対またはRNA塩基対の代替物は、1立方mmあたりのビットでのより高い密度、より高い安全性（天然毒素の偶発的または意図的な合成に対する耐性）、光プログラム化ポリマーゼにおけるより容易な区別、またはより低い二次構造をもたらすことができる。デノボ合成および／または増幅合成のための天然ポリマーゼおよび変異ポリマーゼと互換性のあるかかる代替の塩基対は、全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる、Betz K, Malyshev DA, Lavergne T, Welte W, Diederichs K, Dwyer TJ, Ordoukhanian P, Romesberg FE, Marx A. Nat. Chem. Biol. 2012 Jul; 8(7): 612-4に記載されている。

【0103】

本明細書で使用される場合、「ポリペプチド」、「タンパク質」、および「ペプチド」という用語は、互換的に使用され、ペプチド結合を介して結合されており、かつ2つ以上のポリペプチド鎖で構成され得るアミノ酸残基のポリマーを指す。「ポリペプチド」、「タンパク質」、および「ペプチド」という用語は、アミド結合を介して一緒に結合された少なくとも2つのアミノ酸モノマーのポリマーを指す。アミノ酸は、L光学異性体またはD光学異性体であり得る。より具体的には、「ポリペプチド」、「タンパク質」、および「ペプチド」という用語は、特定の順序、例えば、タンパク質をコードする遺伝子またはRNA中のヌクレオチドの塩基配列によって決定される順序で2つ以上のアミノ酸で構成される分子を指す。タンパク質は、身体の細胞、組織、および臓器の構造、機能、および制御に不可欠であり、タンパク質が各々特有の機能を有する。例には、ホルモン、酵素、抗体、およびそれらの任意の断片がある。いくつかの事例では、タンパク質は、タンパク質の一部分、例えば、タンパク質のドメイン、サブドメイン、またはモチーフとすることができる。いくつかの事例では、タンパク質は、1つ以上のアミノ酸残基がタンパク質の天然に存在する（または少なくとも既知の）アミノ酸配列に挿入されている、それから欠失している、および／またはそれに置換されているタンパク質のバリエーション（または変異）とすることができる。タンパク質またはそのバリエーションは、天然に存在するか、または組換えとすることができる。

【0104】

生物学的物質中のポリペプチドを検出および／または測定するための方法は当該技術分野で周知であり、それらの方法には、ウェスタンブロッティング、フローサイトメトリー、ELISA、RIA、および様々なプロテオミクス技法が含まれるが、これらに限定されない。ポリペプチドを測定または検出するための例示的な方法は、ELISAなどのイムノアッセイである。このタイプのタンパク質定量は、特定の抗原を捕捉することができる抗体、および捕捉された抗原を検出することができる第2の抗体に基づき得る。ポリペプチドを検出および／または測定するための例示的なアッセイは、Harlow, E. and Lane, D. *Antibodies: A Laboratory Manual*, (1988), Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記載されている。

10

【0105】

生物学的物質中のRNAを検出および／または測定するための方法は当該技術分野で周知であり、それらの方法には、ノーザンブロッティング、RNA保護アッセイ、RT-PCRが含まれるが、これらに限定されない。好適な方法は、*Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition)* By Michael R. Green, Joseph Sambrook, Peter MacCallum 2012, 2, 028 pp, ISBN 978-1-936113-42-2に記載されている。

20

【0106】

本明細書で使用される場合、「低分子量化合物」は、「小分子」または「小有機分子」と互換的に使用され得る。小分子とは、ペプチドまたはオリゴヌクレオチド以外の化合物を指し、典型的には、約2000ダルトン未満、例えば、約900ダルトン未満の分子量を有する。

【0107】

リボ核タンパク質(RNP)とは、RNAを含む核タンパク質を指す。RNPは、リボ核酸とRNA結合タンパク質との複合体とすることができる。かかる組み合わせは、タンパク質-RNA複合体とも称され得る。これらの複合体は、DNA複製、遺伝子発現、RNA代謝、およびプレmRNAスプライシングを含むが、これらに限定されない、いくつかの生物学的機能において機能することができる。RNPの例には、リボソーム、酵素テロメラーゼ、ヴォールトリボ核タンパク質、RNase P、ヘテロ核RNP(hnRNP)、および小核RNP(snRNP)が挙げられる。

30

【0108】

タンパク質をコードする遺伝子およびmRNAをプロセッシングする中間体由来の新生RNA転写物は、集散的にプレmRNAと称され、一般に、真核細胞の核内のタンパク質によって結合されている。新生転写物が最初にRNAポリメラーゼ(例えば、RNAポリメラーゼII)から出現したときから、成熟mRNAが細胞質に輸送されるまで、RNA分子は、スプライシング複合体構成成分(例えば、核タンパク質およびsnRNA)の豊富なセットと会合している。これらのタンパク質は、様々なサイズのヘテロ核RNA(hnRNA)(例えば、プレmRNAと核RNAとの複合体)を含み得るhnRNPの構成成分とすることができる。

40

【0109】

スプライシング複合体構成成分は、スプライシングおよび／またはスプライシング制御において機能する。スプライシング複合体構成成分には、リボ核タンパク質(RNP)、スプライシングタンパク質、小核RNA(snRNA)、小核リボ核タンパク質(snRNP)、およびヘテロ核リボ核タンパク質(hnRNP)が含まれ得るが、これらに限定されない。スプライシング複合体構成成分には、構成的スプライシング、選択的スプライシング、制御されたスプライシング、および特定のメッセージまたはメッセージ群のスプライシングなどのスプライシングに必要とされ得るものが含まれるが、これらに限定されない。関連タンパク質の一群であるセリンアルギニンリッチタンパク質(SRタンパク質

50

）は、構成的プレmRNAにおいて機能することができ、濃度依存的様式で選択的スプライス部位選択を制御することもできる。SRタンパク質は、典型的には、1つまたは2つのRNA認識モチーフ（RRM）と、アルギニン残基およびセリン残基が豊富なC末端（RSドメイン）とからなるモジュール構造を有する。選択的スプライシングにおけるそれらの活性は、タンパク質のhnRNP A/Bファミリーの成員によって拮抗され得る。スプライシング複合体構成成分には、1つ以上のsnRNAと会合しているタンパク質も含まれ得る。ヒトにおけるSRタンパク質には、SC35、SRp55、SRp40、SRm300、SFRS10、TASR-1、TASR-2、SF2/ASF、9G8、SRp75、SRp30c、SRp20、およびP54/SFRS11が含まれるが、これらに限定されない。スプライス部位選択に関与し得るヒトにおける他のスプライシング複合体構成成分には、U2 snRNA補助因子（例えば、U2AF65、U2AF35）、Urp/U2AF1-RS2、SF1/BBP、CBP80、CBP20、SF1、およびPTB/hnRNP1が含まれるが、これらに限定されない。ヒトにおけるhnRNPタンパク質には、A1、A2/B1、L、M、K、U、F、H、G、R、I、およびC1/C2が含まれるが、これらに限定されない。hnRNPをコードするヒト遺伝子には、HNRNPA0、HNRNPA1、HNRNPA1L1、HNRNPA1L2、HNRNPA3、HNRNPA2B1、HNRNPAB、HNRNPB1、HNRNPC、HNRNPC1、HNRNPD、HNRPDL、HNRNPF、HNRNPH1、HNRNPH2、HNRNPH3、HNRNPK、HNRNPL、HNRPLL、HNRNPM、HNRNPR、HNRNPU、HNRNPUL1、HNRNPUL2、HNRNPUL3、およびFMR1が含まれる。スプライシング複合体構成成分は、snRNPまたは転写物と安定的にまたは過渡的に会合していてもよい。

【0110】

「イントロン」という用語は、遺伝子内のDNA配列と、プロセシングされていないRNA転写物中の対応する配列との両方を指す。RNAプロセシング経路の一部として、イントロンは、転写の直後にまたは転写と同時にのいずれかでRNAスプライシングによって除去され得る。イントロンは、大半の生物および多くのウイルスの遺伝子に見られる。これらは、タンパク質、リボソームRNA（rRNA）、およびトランスファーRNA（tRNA）を生成する遺伝子を含む、広範な遺伝子内に位置し得る。

【0111】

「エクソン」とは、イントロンがRNAスプライシングによって除去された後に最終成熟RNAの一部をコードする遺伝子によって産生されるその遺伝子の任意の部分とすることができる。「エクソン」という用語は、遺伝子内のDNA配列と、RNA転写物中の対応する配列との両方を指す。

【0112】

「スプライセオソーム」は、snRNAとタンパク質との複合体から構築され得る。スプライセオソームは、転写されたプレmRNAからイントロンを除去することができる。

【0113】

「中間有効用量」（ED₅₀）とは、集団の50%が特定の応答を発症する用量である。「中間致死用量」（LD₅₀）とは、集団の50%が死亡する用量である。「中間毒性用量」（TD₅₀）とは、集団の50%が特定の毒性作用を発症する用量である。1つの特に有用な薬理学的指標は、伝統的にはLD₅₀のED₅₀に対する比率またはTD₅₀のED₅₀に対する比率として定義される「治療指数」である。治療指数は、薬剤の有益性対有害作用の単純かつ有用な指標を提供する。高い治療指数を有する薬剤は、広い治療濃度域を有する、すなわち、それらの薬剤は、重大な有害事象を被ることなくより広い有効用量範囲にわたって投与され得る。逆に、小さい治療指数を有する薬剤は、狭い治療濃度域（重大な有害事象を被ることなく狭い有効用量範囲）を有する。

【0114】

本明細書で使用される「AUC」という用語は、治療薬が投与された対象のある特定の部分または組織、例えば、血液または血漿中の経時的な治療薬濃度のグラフにおける「曲

10

20

30

40

50

線下面積」の略語を指す。

【0115】

別途記載されない限り、式(I)～(V)のうちのいずれか1つの化合物の実施形態は、対応する部分式(例えば、式(Ia)、式(IIa)、式(IIIff)など)にも適用され得る。例えば、いくつかの実施形態では、式(II)の部分式は、式(IIIff)である。例えば、いくつかの実施形態では、式(V)の部分式は、式(IIIff)である。

小分子スプライシング調節因子(SMSM)

【0116】

本発明の化合物およびその薬学的に許容される組成物が、標的RNAに関連する疾患または状態の治療、予防、または改善に使用するための薬剤として有効であることが見出された。本発明は、ある特定の低分子化学分子が、本明細書で小分子スプライシング調節因子(SMSM)と称されるプレmRNA分子におけるスプライシング事象を修飾することができるという予想外の発見を提供する。これらのSMSMは、特定のプレmRNA分子における特定のスプライシング事象を調節することができる。これらのSMSMは、スプライシング事象を修飾するための様々な機構によって動作することができる。例えば、本発明のSMSMは、1) スプライシング複合体、スプライセオソーム、および／またはそれらの構成成分、例えば、hnRNP、snRNP、SRタンパク質、および他のスプライシング因子もしくはエレメントの形成および／または機能および／または他の特性に干渉し、結果的にプレmRNA分子におけるスプライシング事象の防止または誘導をもたらすことができる。別の例として、2) 遺伝子産物、例えば、hnRNP、snRNP、SRタンパク質、および他のスプライシング因子の転写後調節(例えば、スプライシング)を防止および／または修飾し、その後、スプライセオソームまたはスプライシング複合体構成成分の形成および／または機能に関与することができ、3) hnRNP、snRNP、SRタンパク質、および他のスプライシング因子を含むが、これらに限定されない遺伝子産物のリン酸化、グリコシル化、および／またはその他の修飾を防止および／または修飾し、その後、スプライセオソームまたはスプライシング複合体構成成分の形成および／または機能に関与することができ、4) 例えば、配列特異的様式でRNAと塩基対形成することを含まない機構を介して特定のスプライシング事象が防止または誘導されるように特定のプレmRNAに結合するおよび／または別様に影響を及ぼすことができる。本発明の小分子は、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは抗原オリゴヌクレオチドとは異なり、それに関連していない。

【0117】

疾患または状態(例えば、がん)の治療、予防、および／またはその進行の遅延に使用するための遺伝子産物のスプライシングを修飾する化合物が本明細書に記載される。遺伝子産物の転写的に不活性なバリエーションまたは転写物を誘導する、遺伝子産物のスプライシングを修飾する化合物が本明細書に記載される。遺伝子産物の転写的に不活性なバリエーションまたは転写物を抑制する、遺伝子産物のスプライシングを修飾する化合物が本明細書に記載される。

【0118】

式(I)の化合物であって、

10

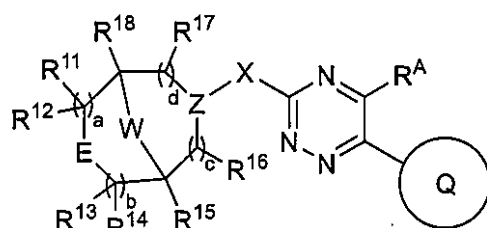
20

30

40

50

【化 5 6】



式 (I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

30

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

40

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、およ

50

び置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

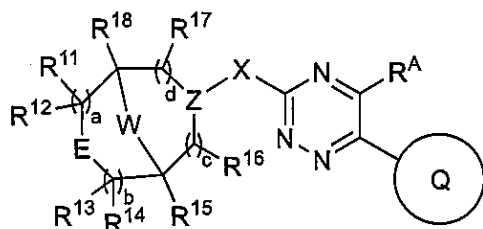
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0119】

式 (I) の化合物であって、

【化57】



式 (I)

式中、

E が、 $-NR^E-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

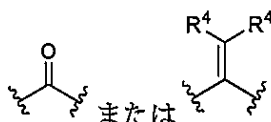
R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Z が、 CR^2 であるか、または

X が、

【化58】



であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フロロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール

であり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^1 であり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

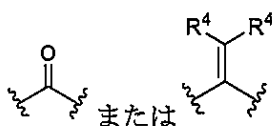
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0120】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、X は、

【化59】

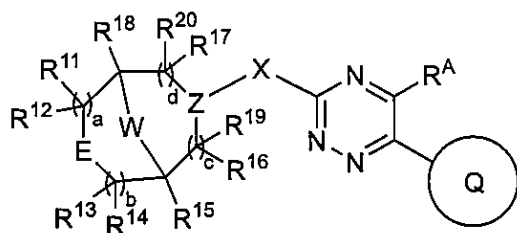


であり、Z は、N または CR^2 である。いくつかの実施形態では、X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Z は、 CR^2 である。

【0121】

一態様では、式 (III) の構造を有する化合物であって、

【化60】



式 (III)

式中、

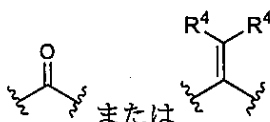
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 6 1】



であり、Z が、N または CR^2 であるか、または

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

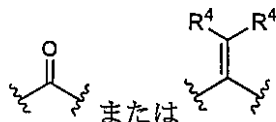
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0122】

式 (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、X は、

【化62】



10

であり、Z は、N または CR^2 である。いくつかの実施形態では、X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、Z は、 CR^2 である。

【0123】

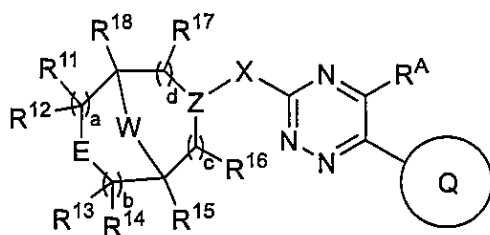
式 (I) もしくは式 (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、水素および重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。

20

【0124】

式 (I) の化合物であって、

【化63】



式 (I)

30

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

40

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

Xが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Zが、 CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、水素および重水素から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

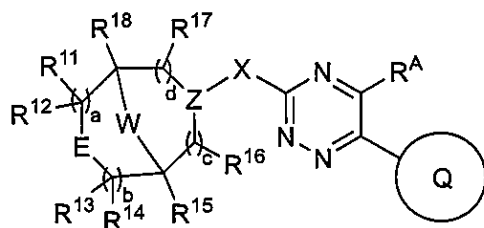
【0125】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} の両方が水素である。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} の両方が重水素である。

【0126】

式(I)の化合物であって、

【化64】



式(I)

式中、

Eが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハ

ロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0127】

式 (I) もしくは式 (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_3 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_3 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、 F 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、 F 、 $-CH_3$ 、および $-OC$

10

20

30

40

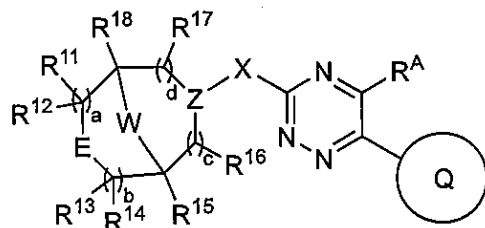
50

H₃から選択される。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は、Fである。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は、-CH₃である。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は、-OCH₃である。

【0128】

式(I)の化合物であって、

【化65】



式(I)

式中、

Eが、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、または-NR³-であり、

Zが、CR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R³が、水素、-CN、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、または-C₁-C₄アルキレン-OR¹であり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じではなく、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C

1-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0129】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は同じではなく、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₃フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₃ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は同じではなく、水素、重水素、F、CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃から選択される。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は同じではなく、水素、重水素、F、-CH₃、-CH₂OH、-OCH₂CN、-OH、-OCH₃、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃から選択される。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は同じではなく、水素、重水素、F、-CH₃、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃から選択される。一実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸は同じではなく、水素、重水素、F、-CH₃、および-OCH₃から選択される。一実施形態では、R¹⁵はFであり、R¹⁸は水素である。一実施形態では、R¹⁵は水素であり、R¹⁸はFである。一実施形態では、R¹⁵は水素であり、R¹⁸はCH₃である。一実施形態では、R¹⁵はCH₃であり、R¹⁸は水素である。

【0130】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは、-O-である。

【0131】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは、-S-である。

【0132】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Xは、-NR³-である。いくつかの実施形態では、R³は、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、または-CF₃である。いくつかの実施形態では、R³は、水素、-CH₃、または-CH(CH₃)₂である。一実施形態では、R³は、水素または-CH₃である。

【0133】

一態様では、式(I)の構造を有する化合物であって、

10

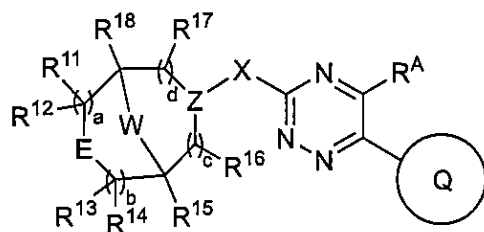
20

30

40

50

【化 6 6】



式 (I)

式中、

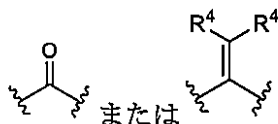
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 6 7】



であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオ

ロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

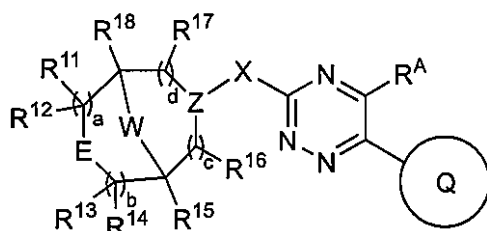
【0134】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、水素および重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。

【0135】

一態様では、式 (I) の構造を有する化合物であって、

【化68】



式 (I)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、X が、

10

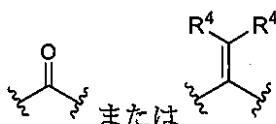
20

30

40

50

【化 6 9】



であり、

Zが、NまたはC^{R2}であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁－C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂－C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁－C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃－C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂－C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁－C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁－C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁－C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃－C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂－C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁－C₄アルキル、－CD₃、置換もしくは非置換C₁－C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁－C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃－C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂－C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁－C₄アルキル、－CD₃、または置換もしくは非置換C₁－C₄ハロアルキルであり、

R⁴が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁－C₄アルキル、－CD₃、置換もしくは非置換C₁－C₄ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁－C₄ヘテロアルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、－OR¹、置換もしくは非置換C₁－C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁－C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁－C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じであり、水素および重水素から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0136】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸の両方が水素である。いくつかの実施形態では、R¹⁵およびR¹⁸の両方が重水素である。

【0137】

一態様では、式(I)の構造を有する化合物であって、

10

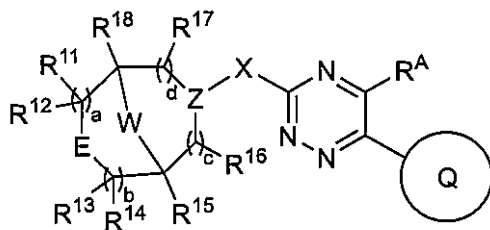
20

30

40

50

【化 7 0】



式 (I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

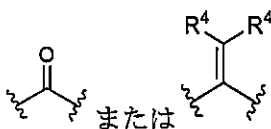
R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、

【化 7 1】



30

であり、

Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオ

50

ロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、
 R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

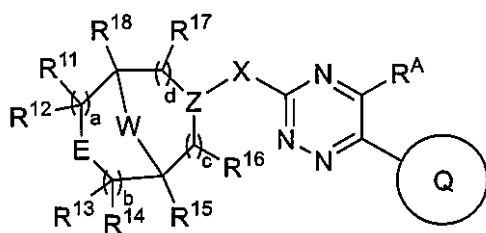
【0138】

式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_3 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_3 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、F である。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、 $-CH_3$ である。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、 $-OCH_3$ である。

【0139】

一態様では、式 (I) の構造を有する化合物であって、

【化72】



式 (I)

式中、

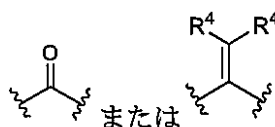
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

Xが、
【化 7 3】



であり、

Zが、Nまたは CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0140】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_3 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_3 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OC$

F_3 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、 F 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、 F 、 $-CH_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} は F であり、 R^{18} は水素である。一実施形態では、 R^{15} は水素であり、 R^{18} は F である。一実施形態では、 R^{15} は水素であり、 R^{18} は CH_3 である。一実施形態では、 R^{15} は CH_3 であり、 R^{18} は水素である。

【0141】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 Z は、 N である。いくつかの実施形態では、 Z は、 CR^2 である。

10

【0142】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 X は、

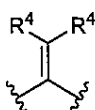
【化74】



である。いくつかの実施形態では、 X は、

20

【化75】



である。

【0143】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 E は、 $-NR-$ である。いくつかの実施形態では、 E は、 $O-$ である。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)$ である。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)$ であり、 $S(=O)$ 中の酸素原子は、エクアトリアル位にある。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)$ であり、 $S(=O)$ 中の酸素原子は、アキシアル位にある。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)(=NR^E)$ である。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)(=NR^E)$ であり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の酸素原子は、エクアトリアル位にあり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の窒素原子は、アキシアル位にある。いくつかの実施形態では、 E は、 $S(=O)(=NR^E)$ であり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の酸素原子は、アキシアル位にあり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の窒素原子は、エクアトリアル位にある。

30

【0144】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} は、水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、 (S) 配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、 (R) 配置である。

40

【0145】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{17} は、水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{17} 基を有する炭素原子は、 (S) 配置である。いくつかの実施形態では、 R^{17} 基を有する炭素原子は、 (R) 配置である。

【0146】

50

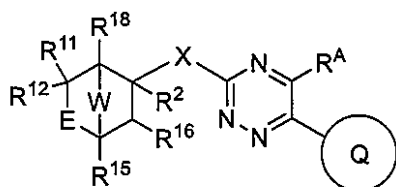
式 (I) もしくは式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} は水素ではなく、 R^{17} は水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、(S) 配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、(S) 配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、(S) 配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、(R) 配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、(R) 配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、(S) 配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、(R) 配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、(R) 配置である。

【0147】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I a) の構造を有する。

10

【化76】



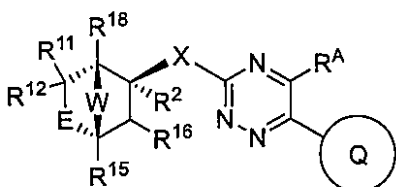
式 (I a)

20

【0148】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I b) の構造を有する。

【化77】



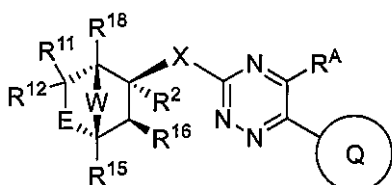
式 (I b)

30

【0149】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I b-1) の構造を有する。

【化78】



式 (I b-1)

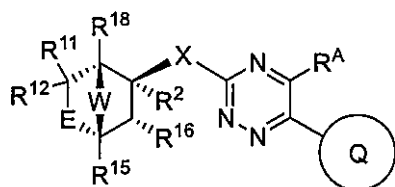
40

【0150】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I b-2) の構造を有する。

50

【化 7 9】



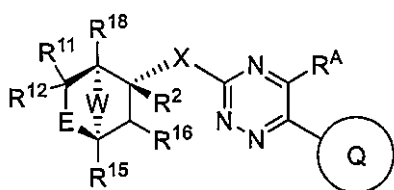
式 (I b - 2)

10

【 0 1 5 1】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I c) の構造を有する。

【化 8 0】



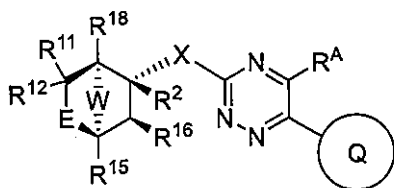
式 (I c)

20

【 0 1 5 2】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I c - 1) の構造を有する。

【化 8 1】



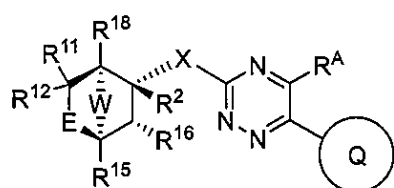
式 (I c - 1)

30

【 0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I c - 2) の構造を有する。

【化 8 2】



式 (I c - 2)

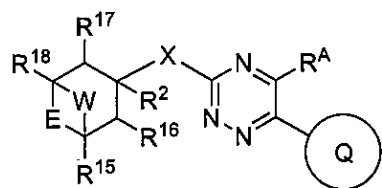
40

【 0 1 5 4】

50

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (III) の化合物は、式 (Id) の構造を有する。

【化 8 3】



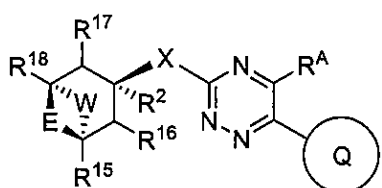
式 (Id)

10

【0155】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (III) の化合物は、式 (Ie) の構造を有する。

【化 8 4】



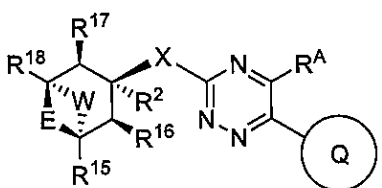
式 (Ie)

20

【0156】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (III) の化合物は、式 (Ie-1) の構造を有する。

【化 8 5】



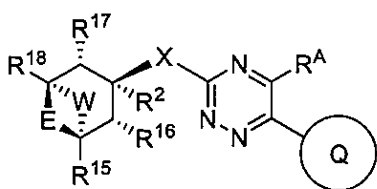
式 (Ie-1)

30

【0157】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (III) の化合物は、式 (Ie-2) の構造を有する。

【化 8 6】



式 (Ie-2)

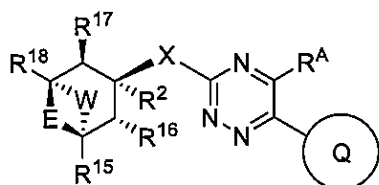
40

50

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I e - 3) の構造を有する。

【化 8 7】



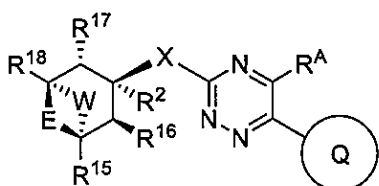
式 (I e - 3)

10

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I e - 4) の構造を有する。

【化 8 8】



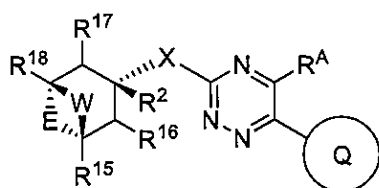
式 (I e - 4)

20

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I f) の構造を有する。

【化 8 9】



式 (I f)

30

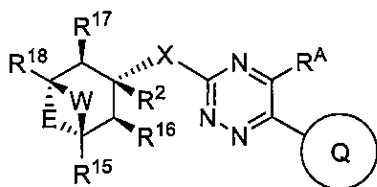
【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I f - 1) の構造を有する。

40

50

【化 9 0】



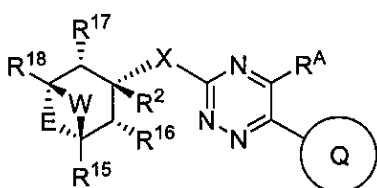
式 (I f - 1)

10

【 0 1 6 2】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I f - 2) の構造を有する。

【化 9 1】



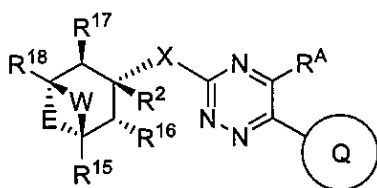
式 (I f - 2)

20

【 0 1 6 3】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I f - 3) の構造を有する。

【化 9 2】



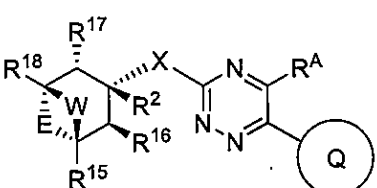
式 (I f - 3)

30

【 0 1 6 4】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I I) の化合物は、式 (I f - 4) の構造を有する。

【化 9 3】



式 (I f - 4)

40

【 0 1 6 5】

50

式 (I) もしくは式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールである。一実施形態では、環 Q は、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、

10

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0166】

式 (I) もしくは式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルである。一実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、アリールが置換される場合、それが、

20

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0167】

式 (I) もしくは式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、ヘテロアリールが置換される場合、それが、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

40

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロア

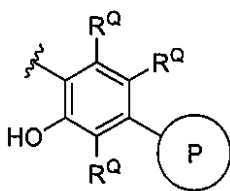
50

リールである。

【0168】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

【化94】



10

であり、式中、R^Qが各々独立して、水素、重水素、-F、-Cl、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂CH₃、および-OCH(CH₃)₂から選択され、環Pは、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

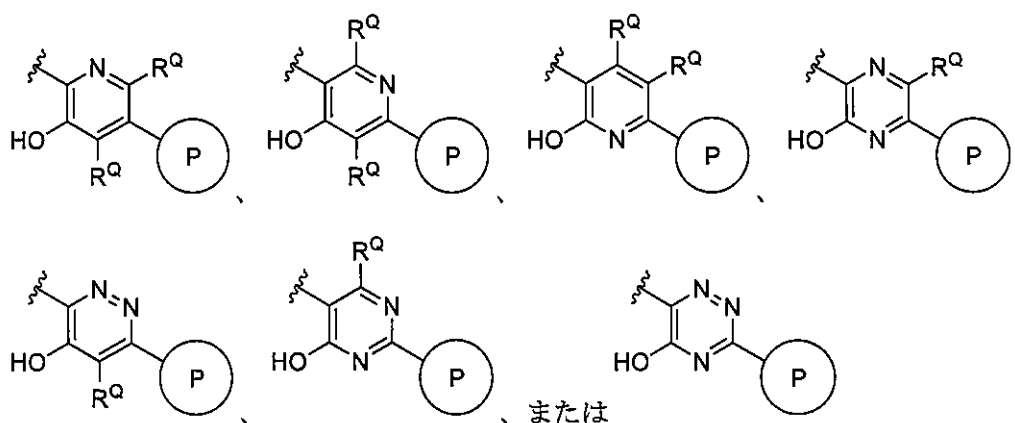
【0169】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換5員もしくは6員単環式ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換6員単環式ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、以下から選択される6員単環式ヘテロアリールであり、

20

環Qは、

【化95】



30

、または

40

であり、式中、R^Qが各々独立して、水素、重水素、-F、-Cl、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂CH₃、および-OCH(CH₃)₂から選択され、環Pは、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0170】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R^Qは各々独立して、水素、-F、-Cl、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、および-OCH₃から選択される。一実施形態

50

【化 9 6】



30

40

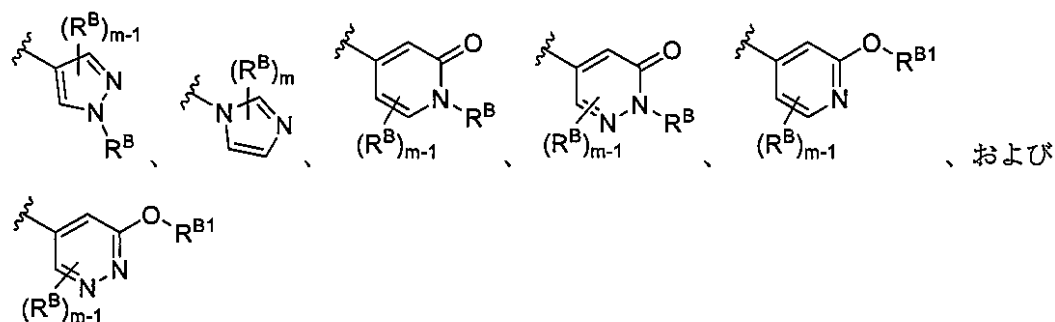
40

40

【 0 1 7 1 】

50

【化 9 7】



10

からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

20

R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択され、

m が、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。

【0172】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^B は各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^B は各々独立して、 H 、 $-F$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^{B1} は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ から選択される。一実施形態では、 m は、0または1である。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。

30

【0173】

式 (I) もしくは式 (II) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される0、1、および2個の置換基で3位が置換された2-ナフチルであり、

40

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘ

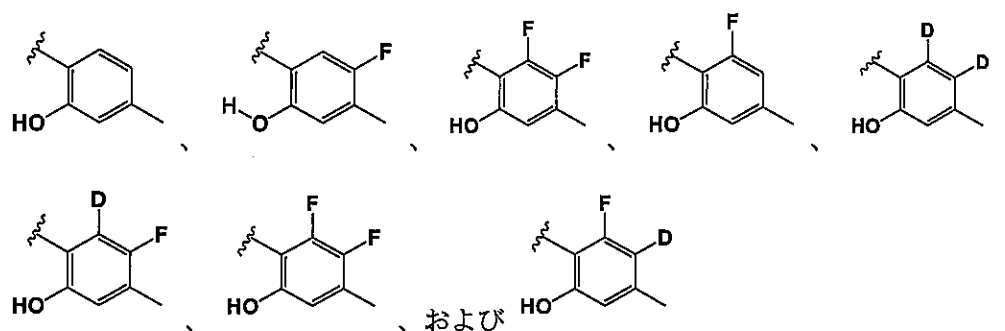
50

テロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0174】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

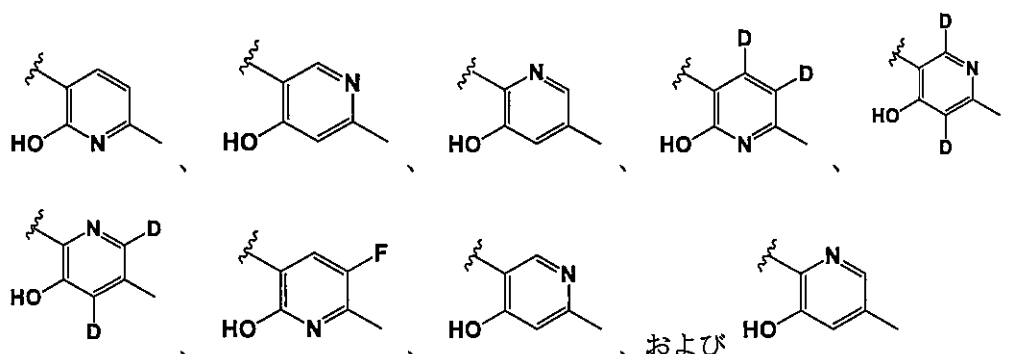
【化98】



10

からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Qは、

【化99】



20

30

からなる群から選択される。

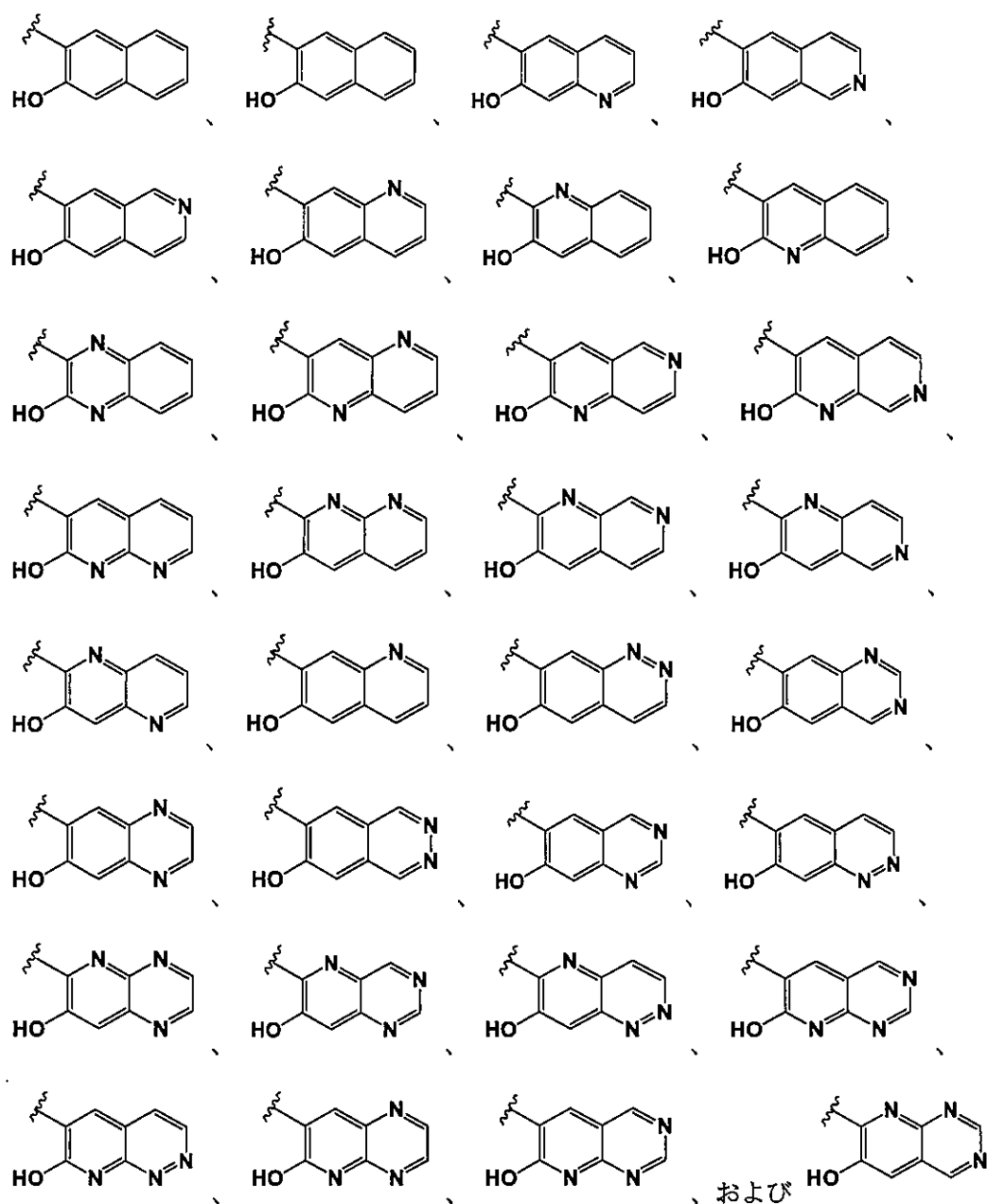
【0175】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

40

50

【化 1 0 0】



からなる群から選択される。

【0 1 7 6】

式 (I) もしくは式 (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、

10

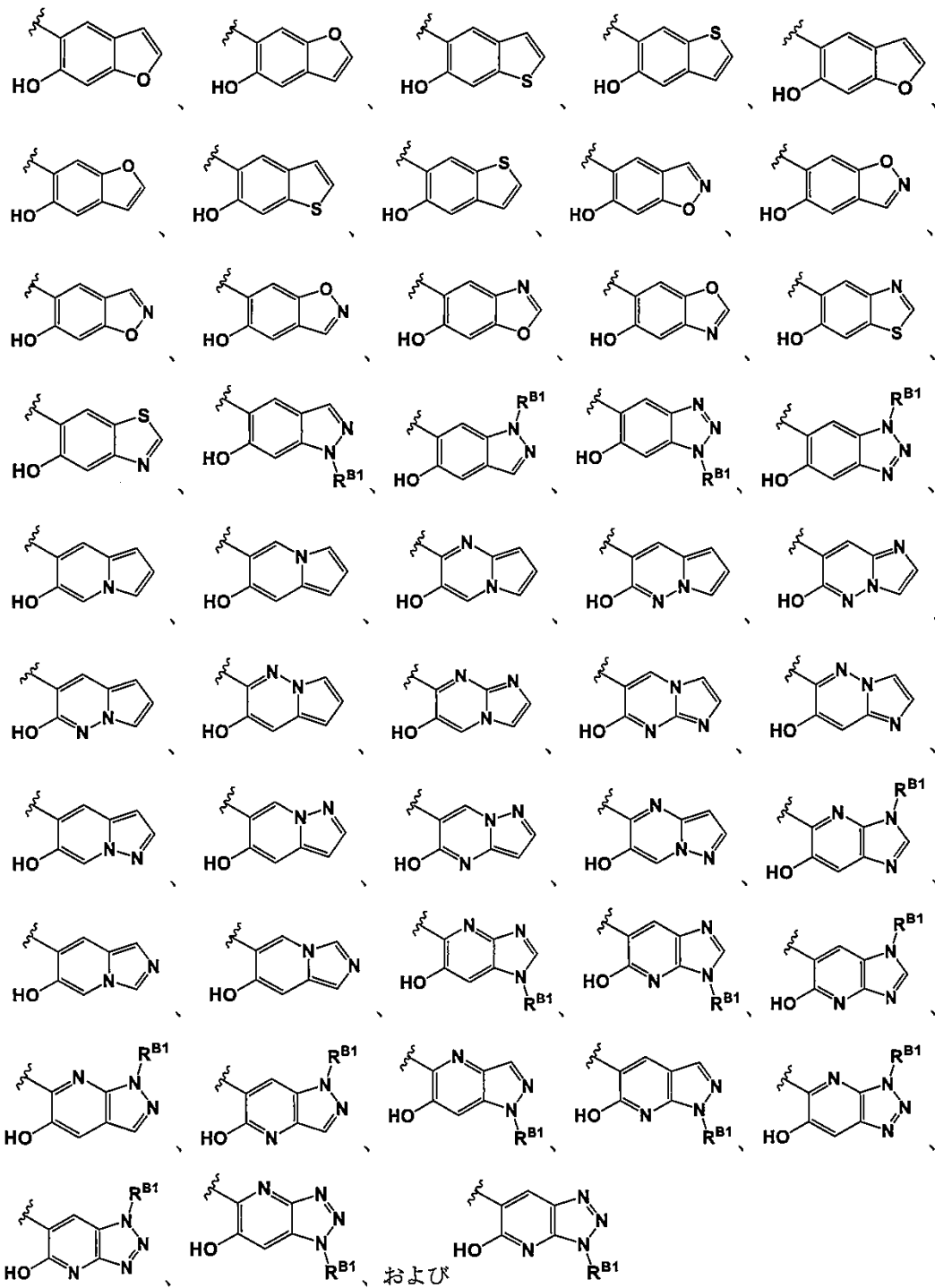
20

30

40

50

【化 1 0 1】



からなる群から選択され、

式中、 R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-7} シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0177】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Wは、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレンである。一実施形態では、Wは、 $-CH_2-$ である。一実施形態では、Wは、 $-C$

H₂CH₂-である。一実施形態では、Wは、-CH₂CH₂CH₂-である。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレンである。一実施形態では、Wは、-CH₂OCH₂-である。一実施形態では、Wは、-CH₂O-であり、式中、Oが、R¹⁸基を有する炭素原子に結合している。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレンである。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレンである。一実施形態では、Wは、シクロプロピレンである。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレンである。一実施形態では、Wは、-CH=CH-である。

【0178】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Rは、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₅シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₄ヘテロシクロアルキルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-C(OH)(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アジリジニル、またはアゼチジニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃である。一実施形態では、Rは、水素である。

【0179】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、および-CH₂CF₃から選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃から選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶は、水素である。

【0180】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁶およびR¹⁷のうちの1つ以上は独立して、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルから選択さ

10

20

30

40

50

れる。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上は独立して、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上は独立して、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} は、水素である。

【0181】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^2 は、水素である。

10

【0182】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、または $-CH_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素である。

20

【0183】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルである。一実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^4 は各々、水素である。一実施形態では、 R^4 は各々、 $-CH_3$ である。

30

【0184】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも2つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがFである。

40

【0185】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{16} は、水素である。

【0186】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH$

50

2CN、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 H 、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 F または $-\text{OCH}_3$ である。

【 0 1 8 7 】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、Fまたは $-OCH_3$ である。

【 0 1 8 8 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、R¹¹は、Dである。いくつかの実施形態では、R¹¹は、Hである。いくつかの実施形態では、R¹¹は、Fである。

【 0 1 8 9 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹²は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、R¹²は、Dである。いくつかの実施形態では、R¹²は、Hである。いくつかの実施形態では、R¹²は、Fである。

【 0 1 9 0 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Fである。

【 0 1 9 1 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{1-4} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{1-4} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{1-4} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{1-4} は、Fである。

【 0 1 9 2 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁵は、H、D、F、CH₂F、CHF₂、CF₃、またはCH₃である。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、Hである。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、Dである。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、F、CH₂F、CHF₂、CF₃、またはCH₃である。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、F、CF₃、CHF₂、またはCH₂Fである。いくつかの実施形態では、R¹⁵は、Fである。

【 0 1 9 3 】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁶は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、Dである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、Hである。いくつかの実施形態では、R¹⁶は、Fである。

【 0 1 9 4 】

式 (I) もしくは式 (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{1-7} は、H、D、または F である

。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Fである。

【0195】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{18} は、H、D、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、F、 CF_3 、 CHF_2 、または CH_2F である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、Fである。

10

【0196】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、Fである。

【0197】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、Fである。

20

【0198】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、Fである。

【0199】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、Fである。

30

【0200】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、F、または C_1 - C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3CH_2F を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、Fまたは C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。

40

【0201】

式(I)もしくは式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、W、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、F、または C_1 - C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3

50

CH₂Fを含む。いくつかの実施形態では、W、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、およびR¹⁸のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、Wは、フッ素を含む。

【0202】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁶は、水素である。

【0203】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹⁹は、水素である。いくつかの実施形態では、R¹⁹は、H、F、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、および-CH₂CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹⁹は、H、F、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹⁹は、Fまたは-OCH₃である。

【0204】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R²⁰は、水素である。いくつかの実施形態では、R²⁰は、H、F、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、および-CH₂CF₃である。いくつかの実施形態では、R²⁰は、H、F、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CHF₂、および-CF₃である。いくつかの実施形態では、R²⁰は、Fまたは-OCH₃である。

【0205】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの少なくとも2つがFである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁷のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁷のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁷のうちの少なくとも2つがFである。

【0206】

式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、F、またはC₁-C₄フルオロアルキル、例えば、CH₂F、CF₃、CHF₂、およびCH₃CH₂Fを含む。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの少なくとも1つが、FまたはC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁸のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁹、R²⁰、およびR¹⁷のうちの少なくとも1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁹、

R^{20} 、および R^{17} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。

【0207】

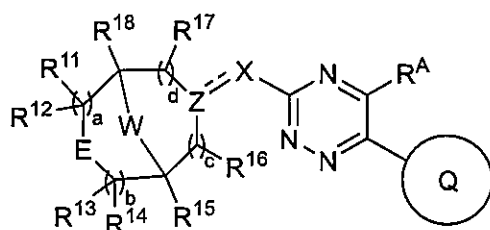
式 (III) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 W 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、 F 、または C_1-C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3CH_2F を含む。いくつかの実施形態では、 W 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 W は、フッ素を含む。

10

【0208】

一態様では、式 (II) の構造を有する化合物であって、

【化102】



式 (II)

20

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

30

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化103】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

40

【化104】



であり、 Z が、 C であるか、または

X が、

50

【化 1 0 5】



であり、Zが、NまたはCR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R⁴が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または(iii) 同じではなく、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

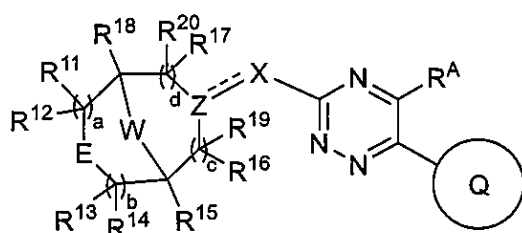
cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0 2 0 9】

一態様では、式(IV)の構造を有する化合物であって、

【化 1 0 6】



式(IV)

10

20

30

40

50

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
【化 107】

10

が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 108】



20

であり、Z が、C であるか、または

X が、

【化 109】



30

であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

40

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{20} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置

50

換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

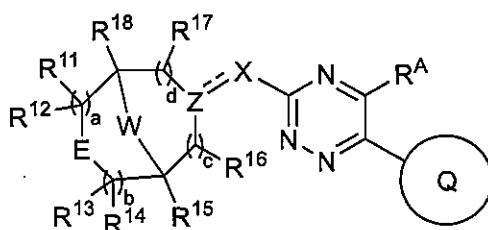
【0210】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、水素および重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択される。

【0211】

一態様では、式 (II) の構造を有する化合物であって、

【化110】



式 (II)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

【化 1 1 1】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 1 1 2】



10

であり、Z が、C であるか、または

X が、

【化 1 1 3】



20

であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

30

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

40

R^{15} および R^{18} が同じであり、水素および重水素から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0 2 1 2】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} の両方が水素であ

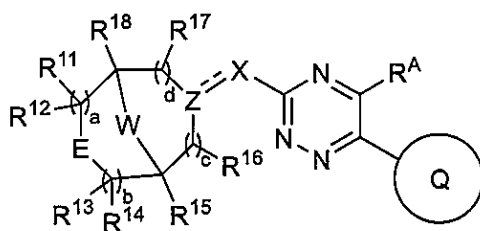
50

る。いくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} の両方が重水素である。

【0213】

一態様では、式 (II) の構造を有する化合物であって、

【化114】



式 (II)

式中、

E が、 $-NR^E-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化115】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化116】



であり、 Z が、 C であるか、または

X が、

【化117】



であり、 Z が、 N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0214】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_3 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_3 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じであり、F、 $-CH_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、Fである。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、 $-CH_3$ である。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は、 $-OCH_3$ である。

【0215】

一態様では、式(II)の構造を有する化合物であって、

10

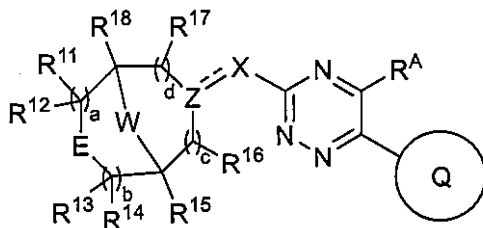
20

30

40

50

【化 1 1 8】



式 (I I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化 1 1 9】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 1 2 0】

30



であり、Z が、C であるか、または

X が、

【化 1 2 1】



40

であり、Z が、N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキ

50

ル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に記載される。

【0216】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_3 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_3 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} および R^{18} は同じではなく、水素、重水素、F、 $-CH_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{15} は F であり、 R^{18} は水素である。一実施形態では、 R^{15} は水素であり、 R^{18} は F である。一実施形態では、 R^{15} は水素であり、 R^{18} は CH_3 である。一実施形態では、 R^{15} は CH_3 であり、 R^{18} は水素である。

【0217】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、E は、 $-NR-$ である。いくつかの実施形態では、E は、 $O-$ である。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)$ である。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)$ であり、 $S(=O)$ 中の酸素原子は、エクアトリアル位にある。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)$ であり、 $S(=O)$ 中の酸素原子は、アキシアル位にある。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)(=NR^E)$ である。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)(=NR^E)$ であり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の酸素原子は、エクアトリアル位にあり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の窒素原子は、アキシアル位にある。いくつかの実施形態では、E は、 $S(=O)(=NR^E)$ であり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の酸素原子は、アキシアル位にあり、 $S(=O)(=NR^E)$ 中の窒素原子は、エクアトリアル位にある。

【0218】

式（ⅠⅠ）もしくは式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} は、水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（S）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（R）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（S）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（R）配置である。

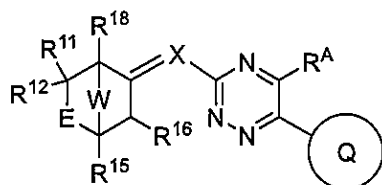
【0219】

式（ⅠⅠ）もしくは式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} は水素ではなく、 R^{17} は水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（S）配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（S）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（S）配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（R）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（R）配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（S）配置である。いくつかの実施形態では、 R^{16} 基を有する炭素原子は、（R）配置であり、 R^{17} 基を有する炭素原子は、（R）配置である。

【0220】

一実施形態では、式（ⅠⅠ）または式（ⅠⅤ）の化合物は、式（ⅠⅠa）の構造を有する。

【化122】

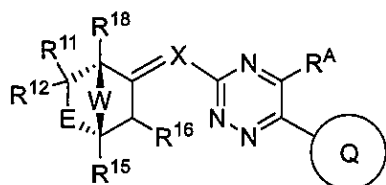


式（ⅠⅠa）

【0221】

一実施形態では、式（ⅠⅠ）または式（ⅠⅤ）の化合物は、式（ⅠⅠb）の構造を有する。

【化123】



式（ⅠⅠb）

【0222】

一実施形態では、式（ⅠⅠ）または式（ⅠⅤ）の化合物は、式（ⅠⅠb-1）の構造を有する。

10

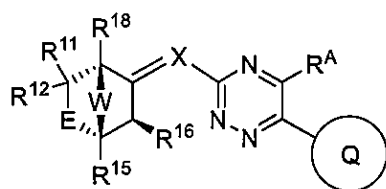
20

30

40

50

【化 1 2 4】



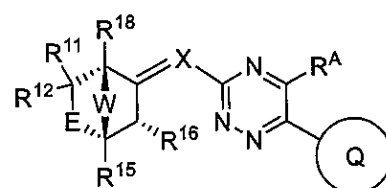
式 (IIb-1)

10

【0 2 2 3】

一実施形態では、式 (II) または式 (IV) の化合物は、式 (IIb-2) の構造を有する。

【化 1 2 5】



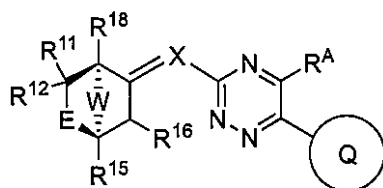
式 (IIb-2)

20

【0 2 2 4】

一実施形態では、式 (II) または式 (IV) の化合物は、式 (IIc) の構造を有する。

【化 1 2 6】



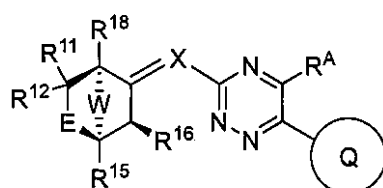
式 (IIc)

30

【0 2 2 5】

一実施形態では、式 (II) または式 (IV) の化合物は、式 (IIc-1) の構造を有する。

【化 1 2 7】



式 (IIc-1)

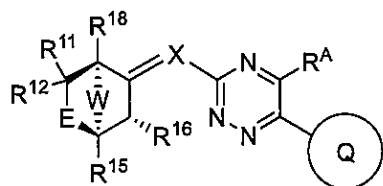
40

【0 2 2 6】

一実施形態では、式 (II) または式 (IV) の化合物は、式 (IIc-2) の構造を有する。

50

【化 1 2 8】



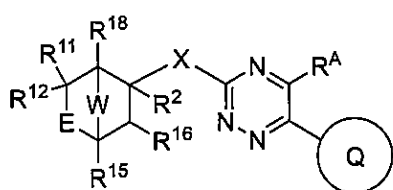
式 (I Ic-2)

10

【0 2 2 7】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I a a) の構造を有する。

【化 1 2 9】



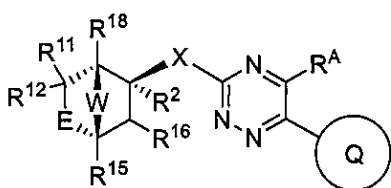
式 (I I a a)

20

【0 2 2 8】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I b b) の構造を有する。

【化 1 3 0】



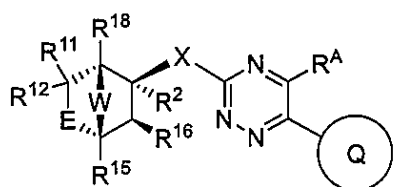
式 (I I b b)

30

【0 2 2 9】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I b b-1) の構造を有する。

【化 1 3 1】



式 (I I b b-1)

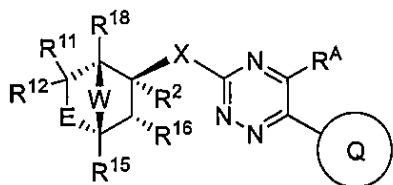
40

【0 2 3 0】

50

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I b b - 2) の構造を有する。

【化 1 3 2】



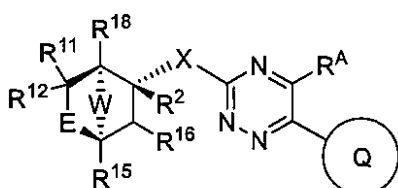
式 (I I b b - 2)

10

【0 2 3 1】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I c c) の構造を有する。

【化 1 3 3】



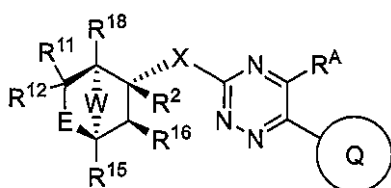
式 (I I c c)

20

【0 2 3 2】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I c c - 1) の構造を有する。

【化 1 3 4】



式 (I I c c - 1)

30

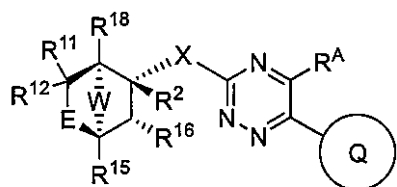
【0 2 3 3】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I c c - 2) の構造を有する。

40

50

【化 1 3 5】



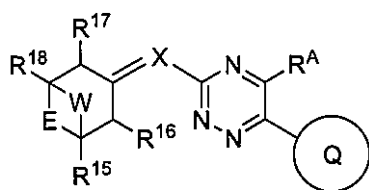
式 (I I c c - 2)

10

【 0 2 3 4】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I d) の構造を有する。

【化 1 3 6】



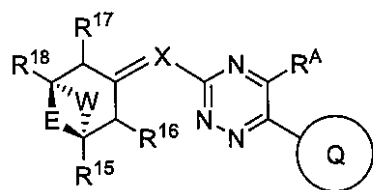
式 (I I d)

20

【 0 2 3 5】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e) の構造を有する。

【化 1 3 7】



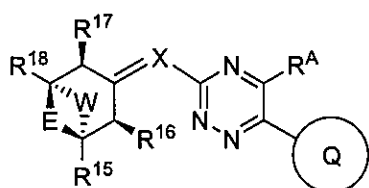
式 (I I e)

30

【 0 2 3 6】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e - 1) の構造を有する。

【化 1 3 8】



式 (I I e - 1)

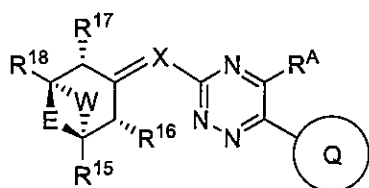
40

【 0 2 3 7】

50

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e - 2) の構造を有する。

【化 1 3 9】



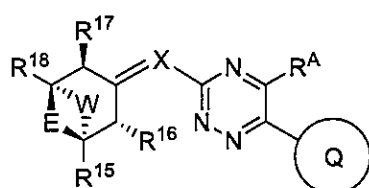
式 (I I e - 2)

10

【0 2 3 8】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e - 3) の構造を有する。

【化 1 4 0】



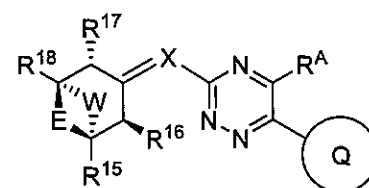
式 (I I e - 3)

20

【0 2 3 9】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e - 4) の構造を有する。

【化 1 4 1】



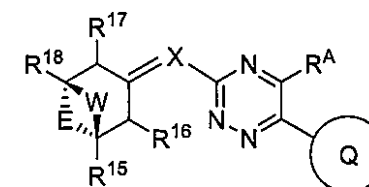
式 (I I e - 4)

30

【0 2 4 0】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f) の構造を有する。

【化 1 4 2】



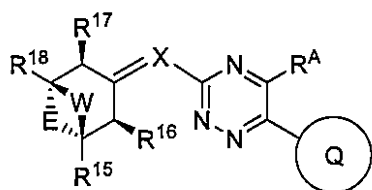
式 (I I f)

50

【 0 2 4 1 】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f - 1) の構造を有する。

【 化 1 4 3 】



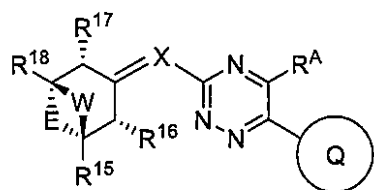
式 (I I f - 1)

10

【 0 2 4 2 】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f - 2) の構造を有する。

【 化 1 4 4 】



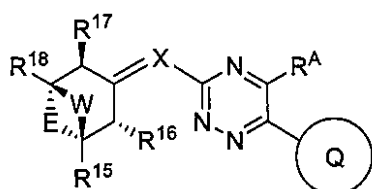
式 (I I f - 2)

20

【 0 2 4 3 】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f - 3) の構造を有する。

【 化 1 4 5 】



式 (I I f - 3)

30

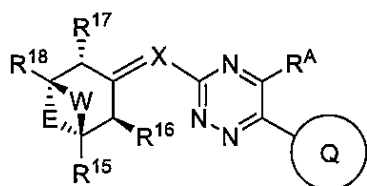
【 0 2 4 4 】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f - 4) の構造を有する。

40

50

【化 1 4 6】



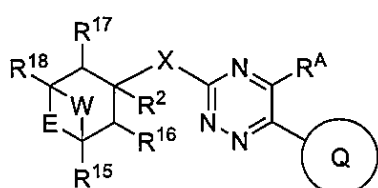
式 (I I f - 4)

10

【 0 2 4 5】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I d d) の構造を有する。

【化 1 4 7】



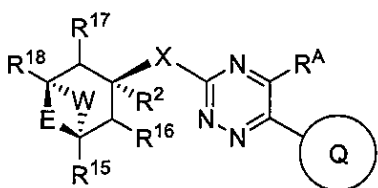
式 (I I d d)

20

【 0 2 4 6】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e e) の構造を有する。

【化 1 4 8】



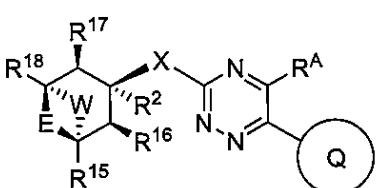
式 (I I e e)

30

【 0 2 4 7】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e e - 1) の構造を有する。

【化 1 4 9】



式 (I I e e - 1)

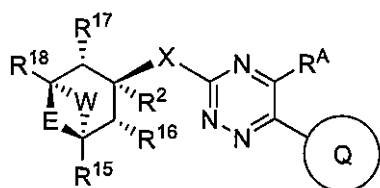
40

【 0 2 4 8】

50

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e e - 2) の構造を有する。

【化 1 5 0】



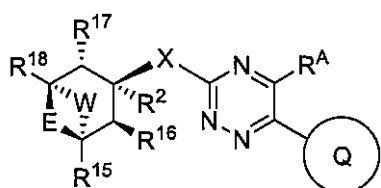
式 (I I e e - 2)

10

【0 2 4 9】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e e - 3) の構造を有する。

【化 1 5 1】



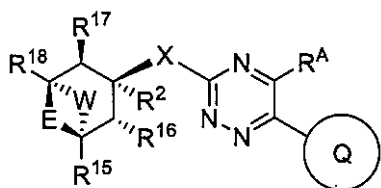
式 (I I e e - 3)

20

【0 2 5 0】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I e e - 4) の構造を有する。

【化 1 5 2】



式 (I I e e - 4)

30

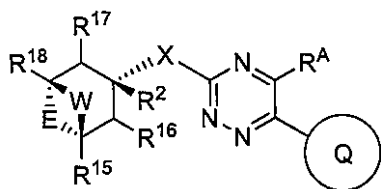
【0 2 5 1】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f f) の構造を有する。

40

50

【化 1 5 3】



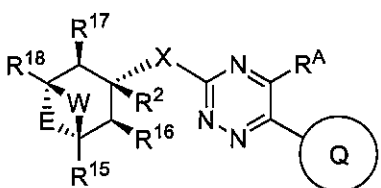
式 (I I f f)

10

【 0 2 5 2】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f f - 1) の構造を有する。

【化 1 5 4】



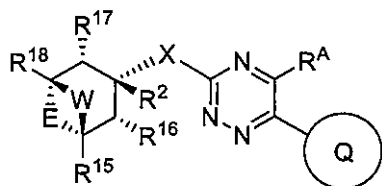
式 (I I f f - 1)

20

【 0 2 5 3】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f f - 2) の構造を有する。

【化 1 5 5】



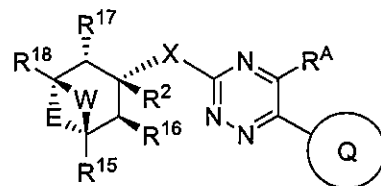
式 (I I f f - 2)

30

【 0 2 5 4】

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f f - 3) の構造を有する。

【化 1 5 6】



式 (I I f f - 3)

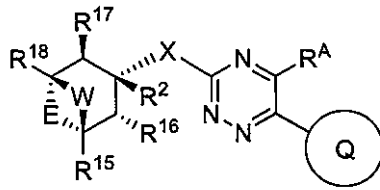
40

【 0 2 5 5】

50

一実施形態では、式 (I I) または式 (I V) の化合物は、式 (I I f f - 4) の構造を有する。

【化 1 5 7】



式 (I I f f - 4)

10

【0 2 5 6】

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールである。一実施形態では、環 Q は、

重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、

20

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{CD}_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0 2 5 7】

30

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルである。一実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換アリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、アリールが置換される場合、それが、

重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

40

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{CD}_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0 2 5 8】

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、置換もしくは非置換ヘテロ

50

アリールで置換された2-ヒドロキシ-フェニルであり、ヘテロアリールが置換される場合、それが、

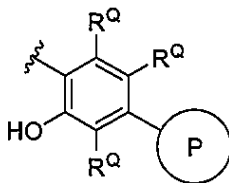
重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される1個または2個の置換基で置換され、

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0259】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

【化158】



であり、式中、 R^Q が各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ から選択され、環Pは、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0260】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換5員もしくは6員単環式ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、置換もしくは非置換6員単環式ヘテロアリールである。一実施形態では、環Qは、以下から選択される6員単環式ヘテロアリールであり、

環Qは、

10

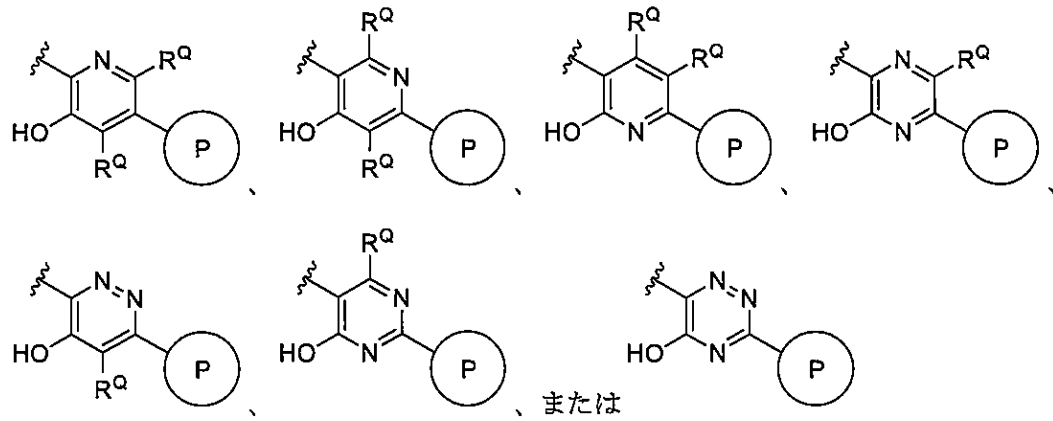
20

30

40

50

【化 1 5 9】



10

であり、式中、 R^Q が各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ から選択され、環 P は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0 2 6 1】

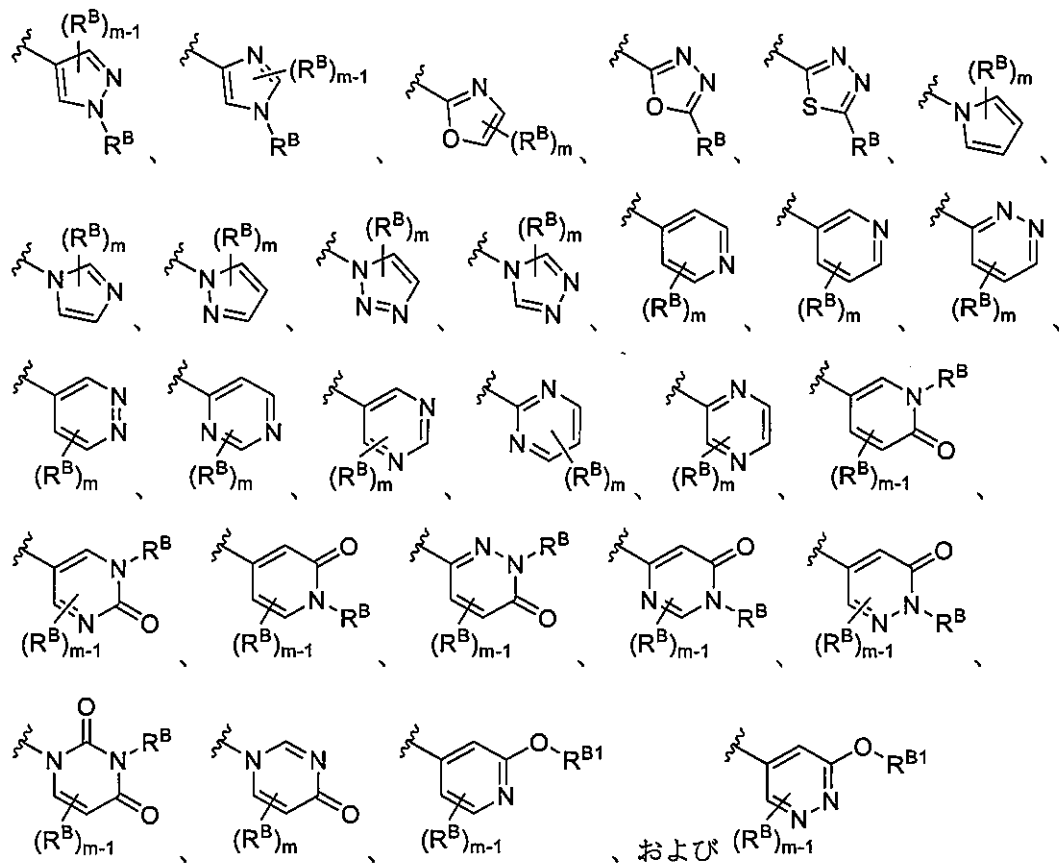
式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^Q は各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、および $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、環 P は、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。一実施形態では、環 P は、

30

40

50

【化 1 6 0】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり、
式中、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択され、

m が、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。

【0 2 6 2】

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 P は、

10

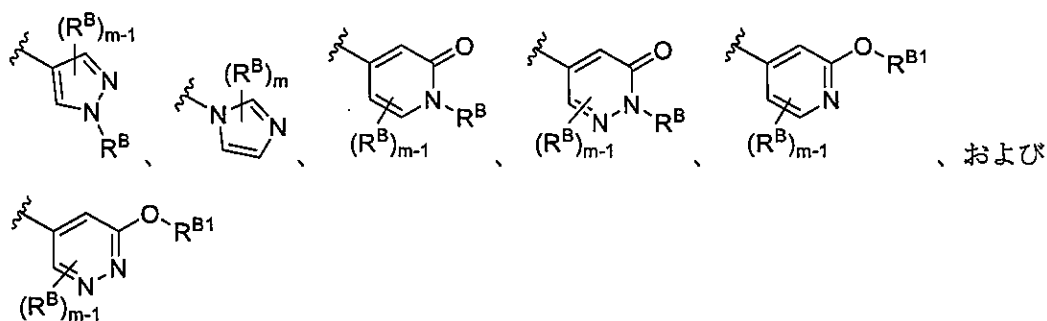
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

20

R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択され、

m が、0、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、または3である。

【0 2 6 3】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^B は各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、または $-OCH_3$ から選択される。一実施形態では、 R^B は各々独立して、 H 、 $-F$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^{B1} は、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ から選択される。一実施形態では、 m は、0 または1 である。いくつかの実施形態では、 m は、1 である。いくつかの実施形態では、 m は、2 である。いくつかの実施形態では、 m は、3 である。

30

【0 2 6 4】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される0、1、および2個の置換基で3位が置換された2-ナフチルであり、

40

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロア

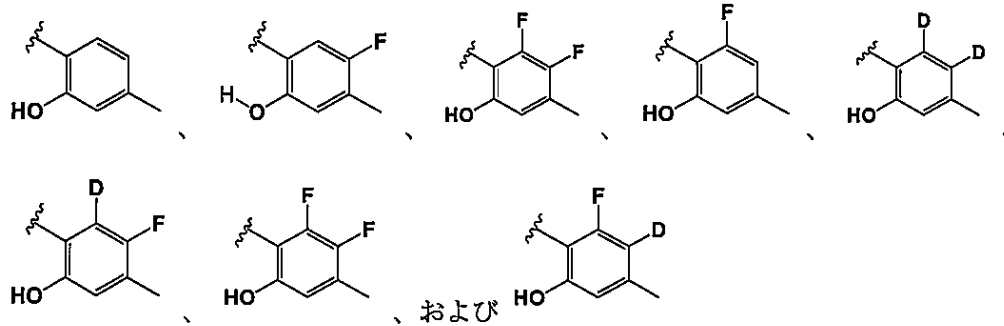
50

ルールである。

【0265】

式（ⅠⅠ）もしくは式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

【化162】



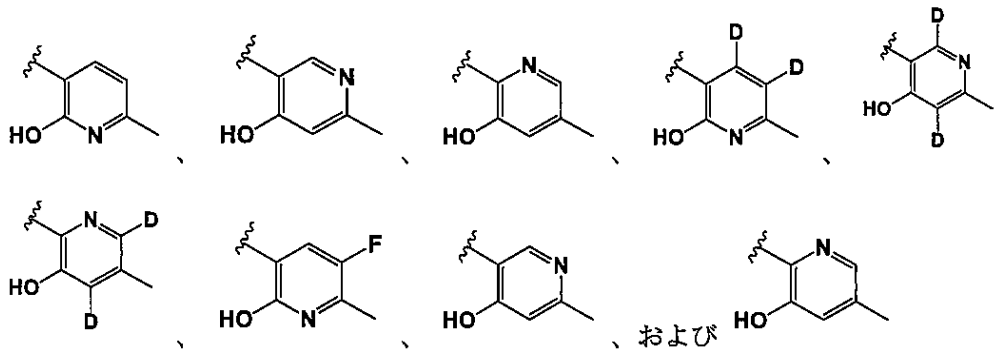
10

からなる群から選択される。

【0266】

式（ⅠⅠ）もしくは式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

【化163】



30

からなる群から選択される。

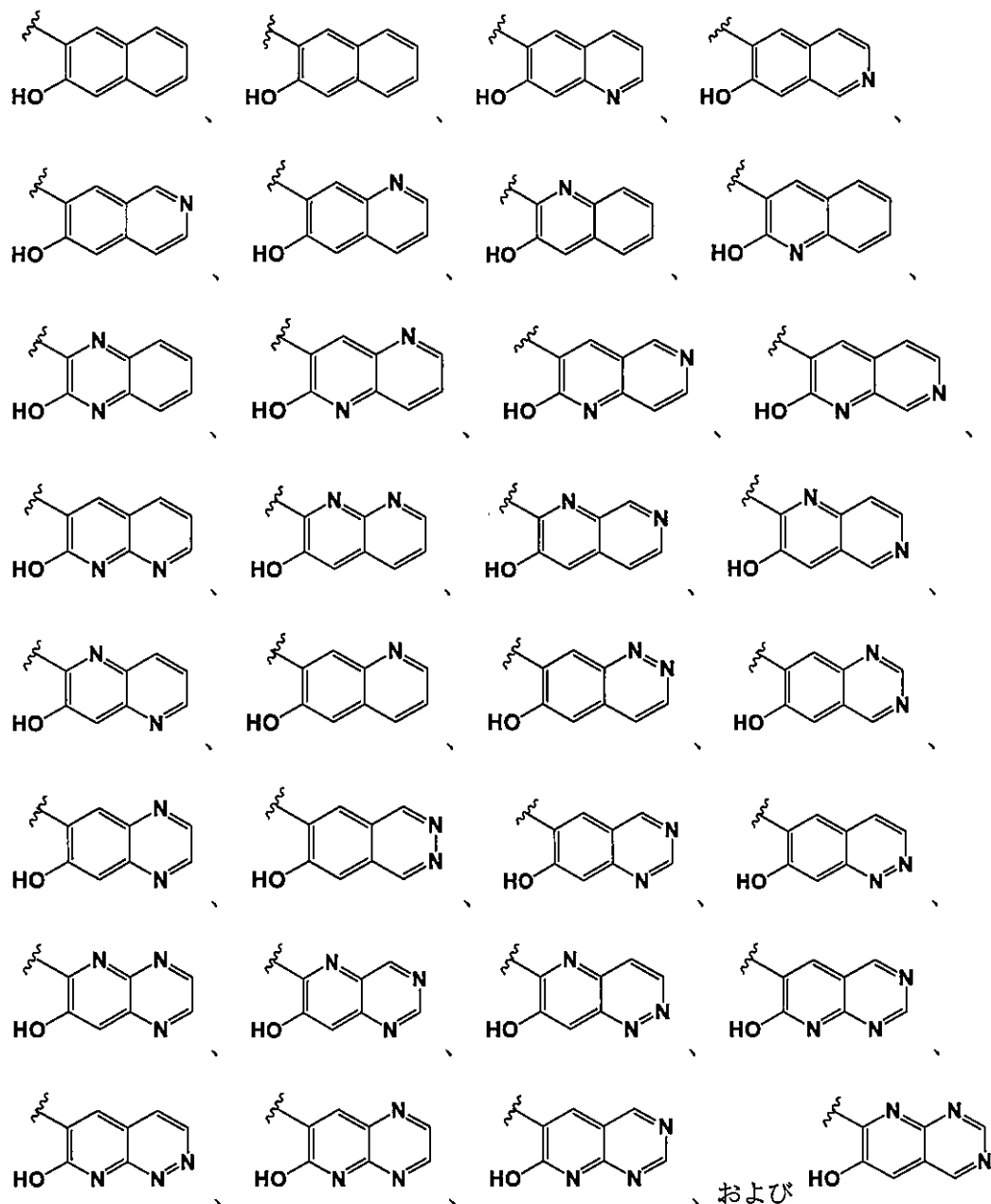
【0267】

式（ⅠⅠ）もしくは式（ⅠⅤ）の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

40

50

【化 1 6 4】



からなる群から選択される。

【0 2 6 8】

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環 Q は、

10

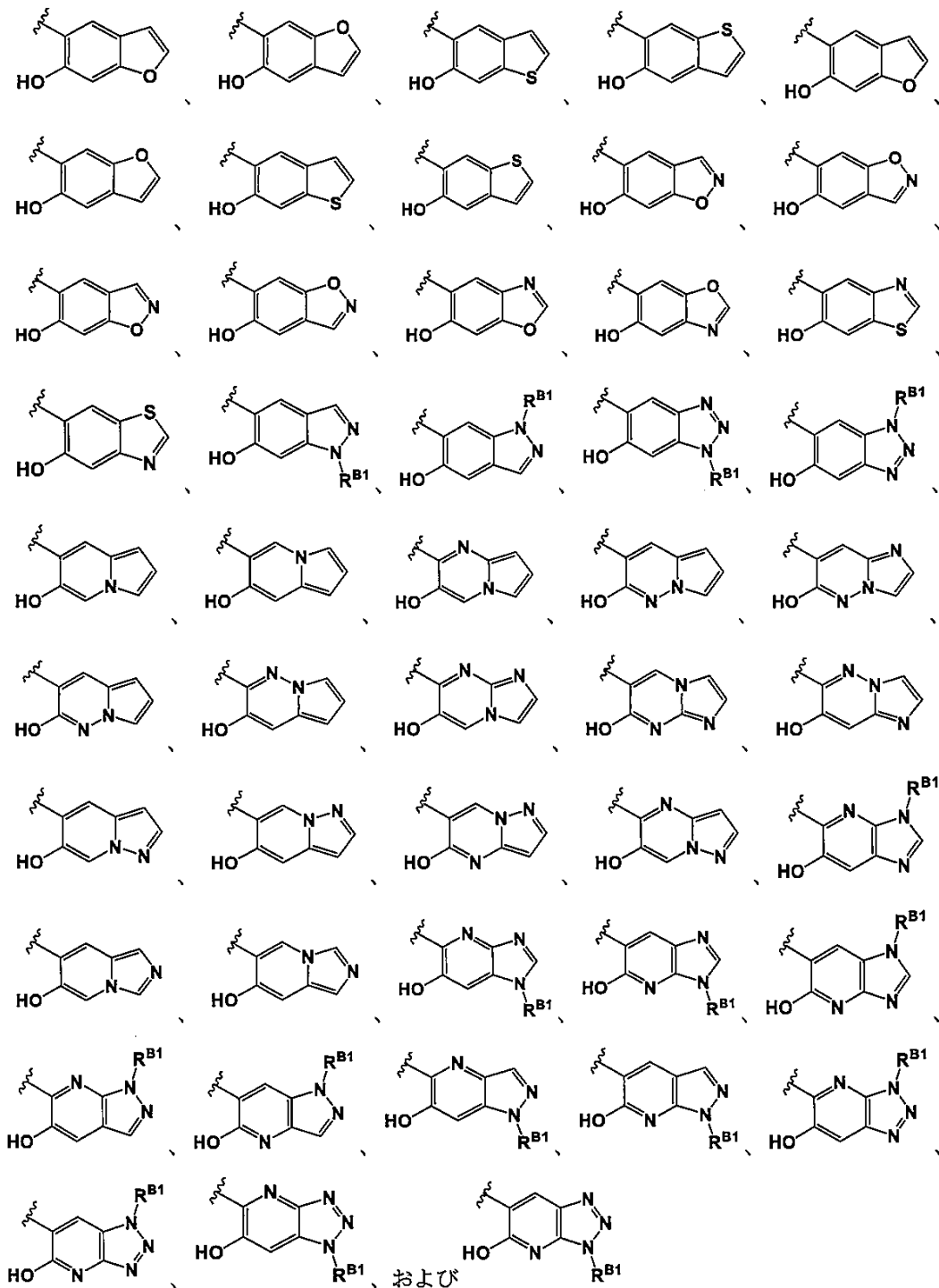
20

30

40

50

【化 1 6 5】



からなる群から選択され、

式中、 R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-7} シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0 2 6 9】

式 (I I) もしくは式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Wは、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレンである。一実施形態では、Wは、 $-CH_2-$ である。一実施形態では、Wは、 $-C$

H₂CH₂-である。一実施形態では、Wは、-CH₂CH₂CH₂-である。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレンである。一実施形態では、Wは、-CH₂OCH₂-である。一実施形態では、Wは、-CH₂O-であり、式中、Oが、R¹₈基を有する炭素原子に結合している。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレンである。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレンである。一実施形態では、Wは、シクロプロピレンである。一実施形態では、Wは、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレンである。一実施形態では、Wは、-CH=CH-である。

【0270】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Rは、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₅シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₄ヘテロシクロアルキルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-C(OH)(CH₃)₂、-CH₂CN、-CH₂C(=O)OCH₃、-CH₂C(=O)OCH₂CH₃、-CH₂C(=O)NHCH₃、-CH₂C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アジリジニル、またはアゼチジニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CN、-CHF₂、-CF₃、またはシクロプロピルである。

【0271】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、Rは、水素、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、シクロプロピル、またはオキセタニルである。一実施形態では、Rは、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、または-CF₃である。一実施形態では、Rは、水素である。

【0272】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CN、-OCF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CN、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、および-CH₂CF₃から選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶のうちの1つ以上は独立して、F、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CHF₂、および-OCF₃から選択される。一実施形態では、R¹¹、R¹²、およびR¹⁶は、水素である。

【0273】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学

10

20

30

40

50

的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上は独立して、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルから選択される。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上は独立して、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上は独立して、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ から選択される。一実施形態では、 R^{16} および R^{17} は、水素である。

10

【0274】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^2 は、存在する場合、水素、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^2 は、存在する場合、水素である。

【0275】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素、F、Cl、または $-CH_3$ である。一実施形態では、 R^A は、水素である。

20

【0276】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルである。一実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^4 は各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^4 は各々、水素である。一実施形態では、 R^4 は各々、 $-CH_3$ である。

30

【0277】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも2つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがFである。

40

【0278】

式 (II) もしくは式 (IV) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{11} は、Fである。

50

【0279】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{12} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{12} は、Fである。

【0280】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{13} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{13} は、Fである。

10

【0281】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{14} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{14} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{14} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{14} は、Fである。

【0282】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{15} は、H、D、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、F、 CF_3 、 CHF_2 、または CH_2F である。いくつかの実施形態では、 R^{15} は、Fである。

20

【0283】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、Fである。

【0284】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{17} は、H、D、またはFである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Dである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{17} は、Fである。

30

【0285】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{18} は、H、D、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、F、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、または CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、F、 CF_3 、 CHF_2 、または CH_2F である。いくつかの実施形態では、 R^{18} は、Fである。

【0286】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、F、または C_1 - C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3CH_2F を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、Fまたは C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のう

40

50

ちの少なくとも1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。

【0287】

式(II)もしくは式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 W 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、 F 、または C_1 - C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3CH_2F を含む。いくつかの実施形態では、 W 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 W は、フッ素を含む。

10

【0288】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{16} は、水素である。

【0289】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 H 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 H 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、 F または $-OCH_3$ である。

20

【0290】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 H 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 H 、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 F または $-OCH_3$ である。

30

【0291】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、 H 、 D 、または F である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 D である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 F である。

【0292】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、 D である。いくつかの実施形態では、 R^{16} および R^{19} は、 F である。

40

【0293】

式(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、 D である。いくつかの実施形態では、 R^{19} および R^{20} は、 F である。

【0294】

50

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、D である。いくつかの実施形態では、 R^{17} および R^{20} は、F である。

【0295】

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{16} は、水素である。

【0296】

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{19} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{19} は、F または $-OCH_3$ である。

【0297】

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{20} は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、および $-CH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、H、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、および $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、F または $-OCH_3$ である。

【0298】

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも2つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{17} のうちの少なくとも1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{17} のうちの1つがFである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{17} のうちの少なくとも2つがFである。

【0299】

式 (I V) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、フッ素、例えば、F、または C_1-C_4 フルオロアルキル、例えば、 CH_2F 、 CF_3 、 CHF_2 、および CH_3CH_2F を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも1つが、F または C_1-C_4 フルオロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの1つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{18} のうちの少なくとも2つがフッ素を含む。いくつかの実施形態では、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、および R^{17} のうちの少なくとも1つがフッ

10

20

30

40

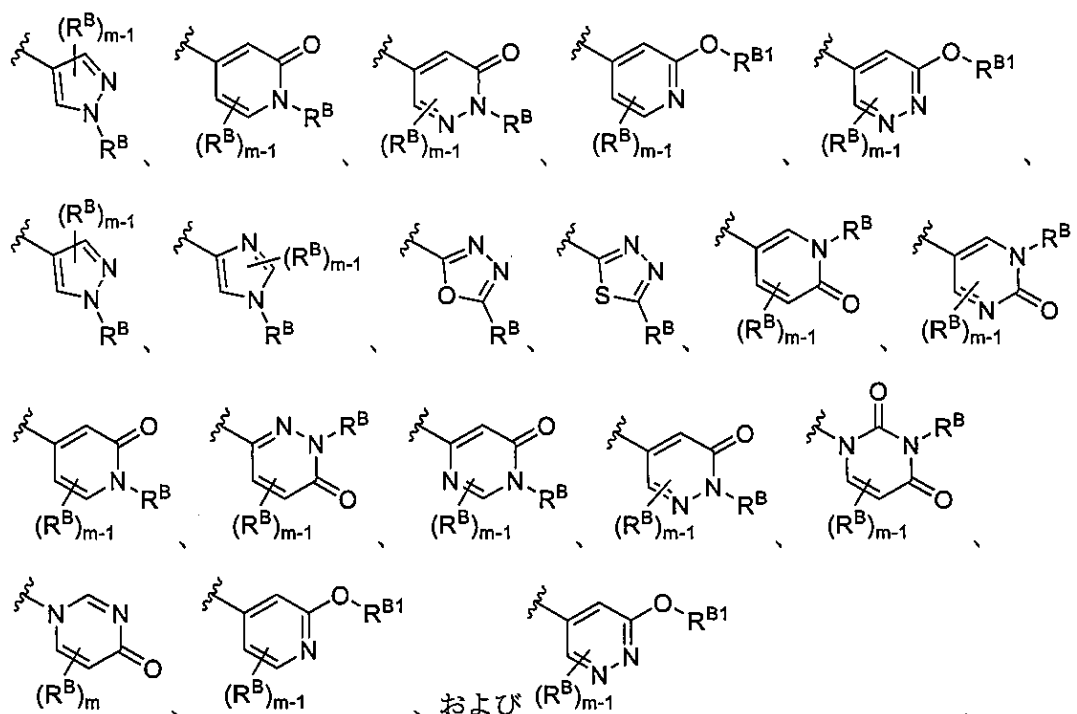
50

である。いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 m は、4である。

【0303】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Pは、

【化167】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり、式中、 R^B は各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、 m は、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 R^{B1} は、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、または3である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 m は、4である。

【0304】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Pは、

10

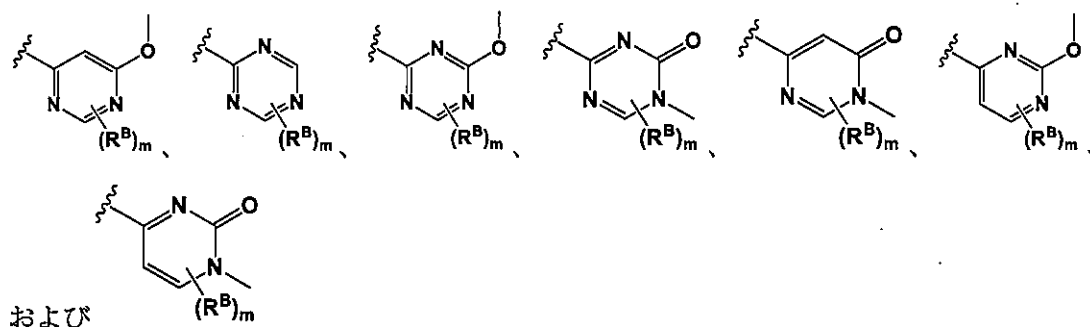
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

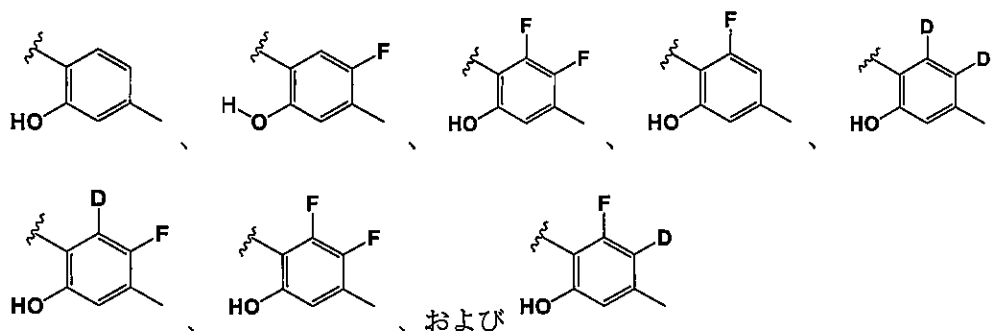
からなる群から選択されるヘテロアリールであり、式中、 R^B は各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、 m は、0、1、2、3、または4である。いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 m は、4である。

20

【0305】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

【化 1 6 9】



30

からなる群から選択され、式中、環Q基は各々、1～3個の R^B で任意に置換されてもよく、 R^B は各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。

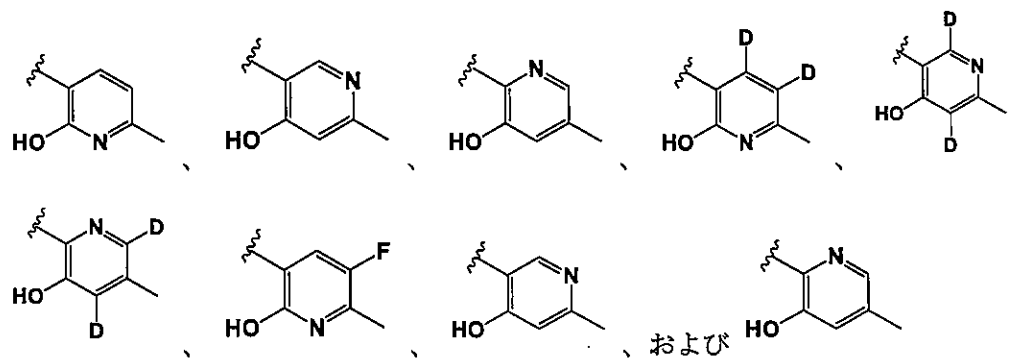
40

【0306】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

50

【化 170】



10

からなる群から選択され、式中、環Q基は各々、1～3個の R^B で任意に置換されてもよく、 R^B は各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。

20

【0307】

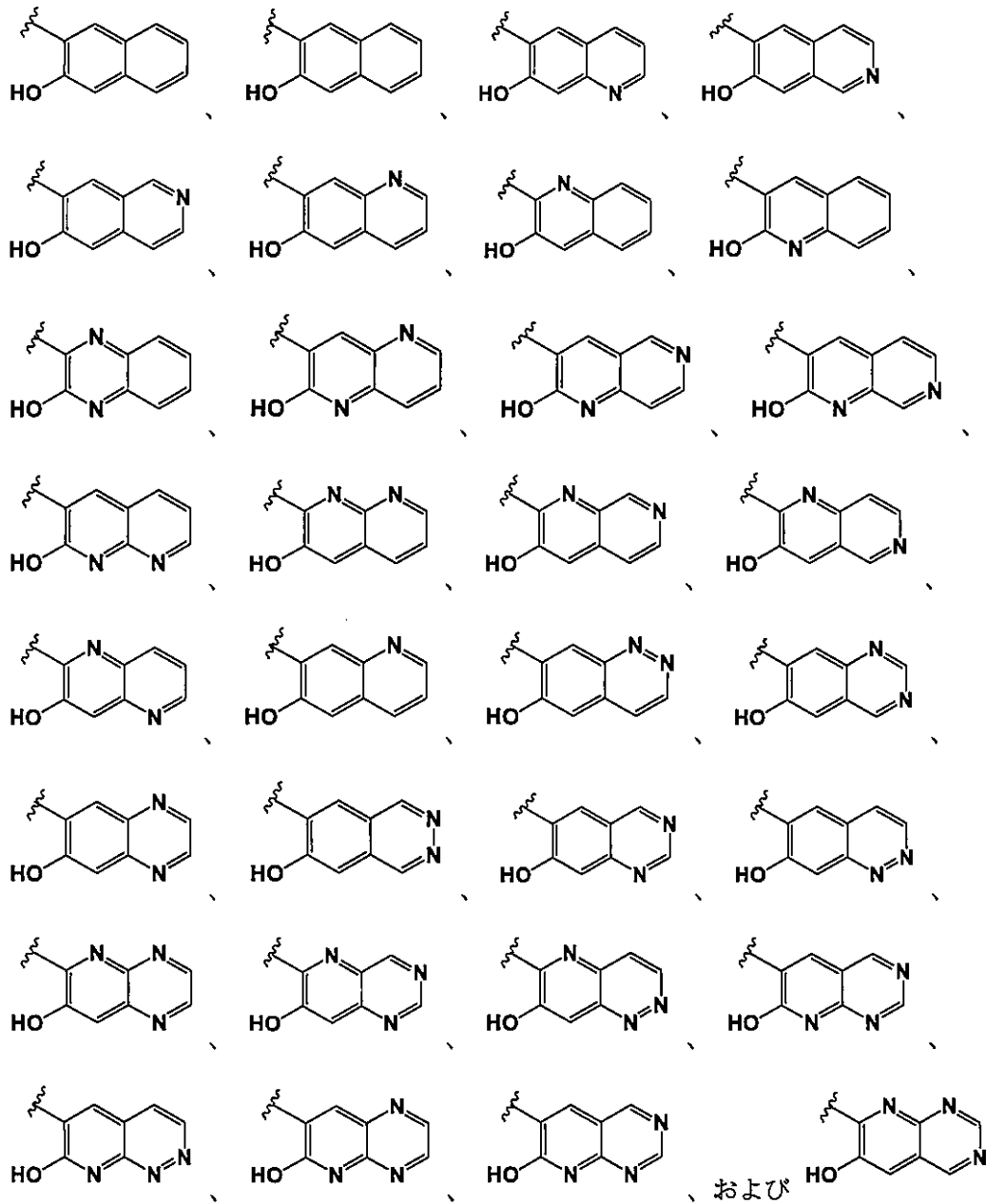
式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

30

40

50

【化 1 7 1】



からなる群から選択され、式中、環Q基は各々、1、2、3、4、または5個の R^B で任意に置換されてもよく、 R^B は各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。

【0308】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物のいくつかの実施形態では、環Qは、

10

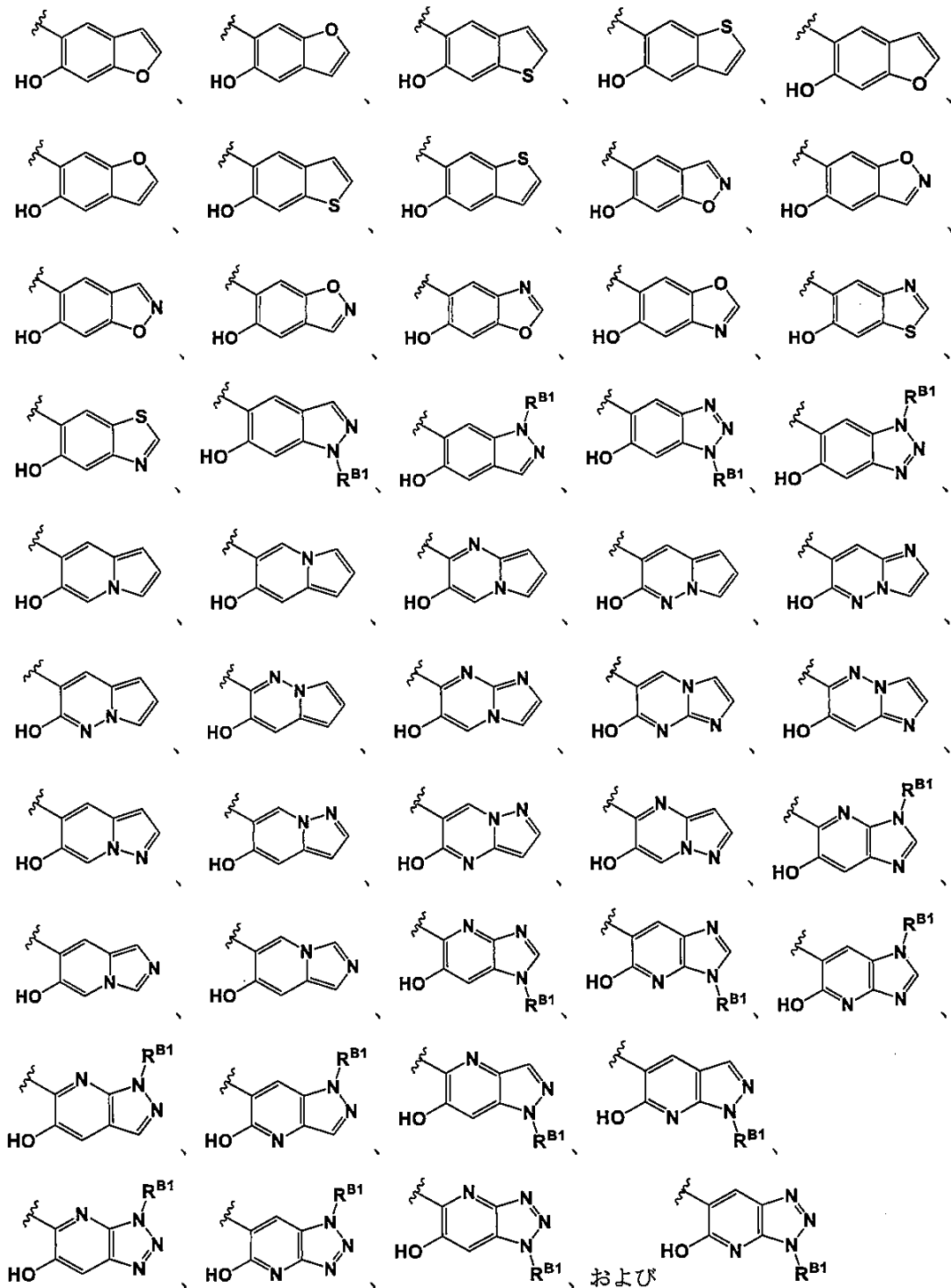
20

30

40

50

【化 1 7 2】



から選択され、式中、R^{B1}は、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁–C₆アルキル、–CD₃、置換もしくは非置換C₁–C₆フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁–C₆ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃–7シクロアルキル、および置換もしくは非置換C₂–C₇ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、環Q基は各々、1、2、3、4、または5個のR^Bで任意に置換されてもよく、R^Bは各々独立して、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換C₁–C₆アルキル、–CD₃、置換もしくは非置換C₁–C₆フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₂–C₆アルケニル、置換もしくは非置換C₂–C₆アルキニル、置換もしくは非置換C₁–C₆アルコキシ、重水素置換C₁–C₆アルコキシ、–OCD₃、置換もしくは非置換C₃–7シクロアルキル、置換も

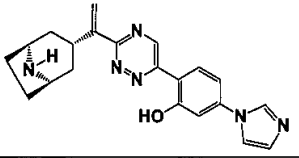
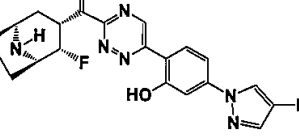
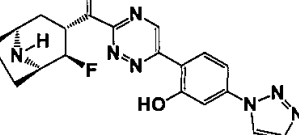
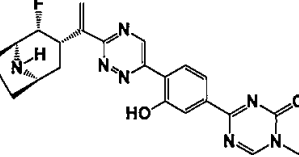
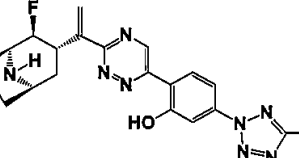
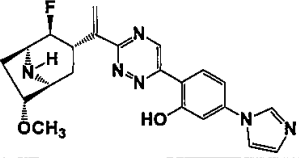
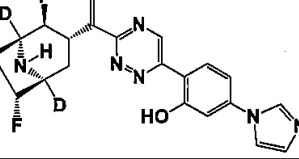
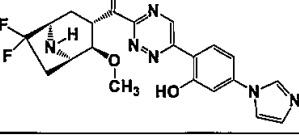
しくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。いくつかの実施形態では、 R^{B1} は、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_{3-7} シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0309】

いくつかの実施形態では、表 1 A の化合物または表 1 A の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【表 1-1】

表 1 A : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1A-1		2-(3-(1-((1R, 3s, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-2		5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1A-3		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1A-4		4-(4-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン
1A-5		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1A-6		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-7		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-1, 5-d2)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-8		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

SMSM #	構造	名称
1A-9		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6S)-2,6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-10		2-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-11		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-12		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-7-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1A-13		2-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-6-エン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノール
1A-14		2-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-6-エン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1A-15		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-6-エン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1A-16		6-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

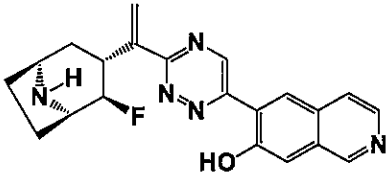
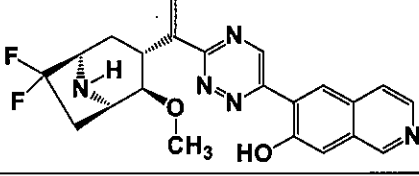
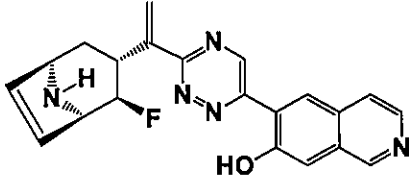
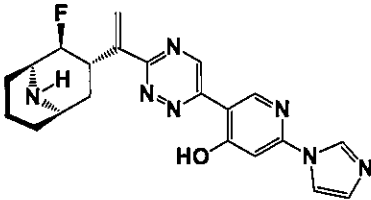
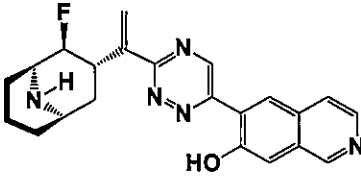
20

30

40

50

【表 1 - 3】

SMSM #	構造	名称
1A-17		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1A-18		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1A-19		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1A-20		5-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1A-21		6-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0310】

いくつかの実施形態では、表 1 B の化合物または表 1 B の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1 B : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1B-1		2-(3-(1-((1R, 3s, 5S)-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-2		2-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1B-3		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1B-4		4-(4-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン
1B-5		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1B-6		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-7		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

SMSM #	構造	名称
1B-8		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-9		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-10		2-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-11		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-12		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5, 7-トリメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1B-13		2-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェノール
1B-14		2-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール

10

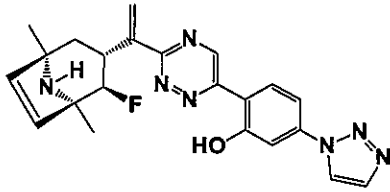
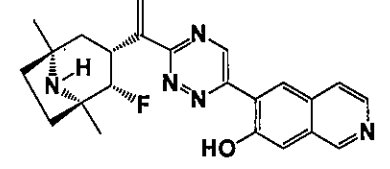
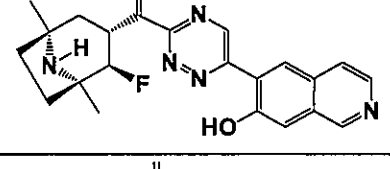
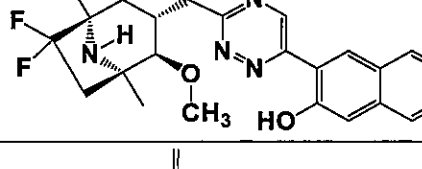
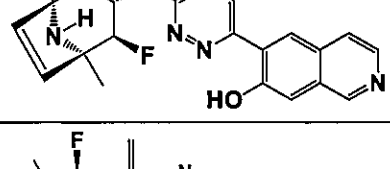
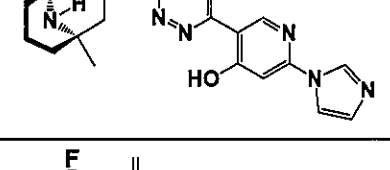
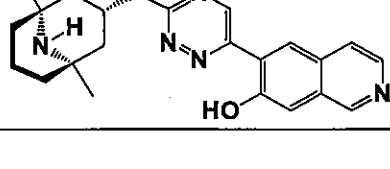
20

30

40

50

【表 2 - 3】

SMSM #	構造	名称
1B-15		2-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1B-16		6-(3-(1-((1R, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1B-17		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1B-18		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1B-19		6-(3-(1-((1R, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1B-20		5-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1B-21		6-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0311】

いくつかの実施形態では、表 1 C の化合物または表 1 C の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 1 C : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1C-1		5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(3-(1-((1S, 3R, 5R)-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1C-2		2-(3-(1-((1S, 3R, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1C-3		2-(3-(1-((1S, 3R, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1C-4		4-(4-(3-(1-((1S, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1, 3, 5-トリアジン-2(1H)-オン
1C-5		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1C-6		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-7		2-(3-(1-((1S, 3S, 4S, 5S, 7R)-4, 7-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)-5-d)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

SMSM #	構造	名称
1C-8		2-(3-(1-((1R, 3R, 4R, 5R)-7, 7-ジフルオロ-4-メキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-9		2-(3-(1-((1S, 3S, 4S, 5S, 7S)-4, 7-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-10		2-(3-(1-((1R, 3S, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-11		2-(3-(1-((1S, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-12		2-(3-(1-((1S, 3R, 4R, 5R)-4-フルオロ-1, 7-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1C-13		2-(3-(1-((1R, 3R, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)フェノール
1C-14		2-(3-(1-((1S, 3S, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メキシピリジン-4-イル)フェノール

10

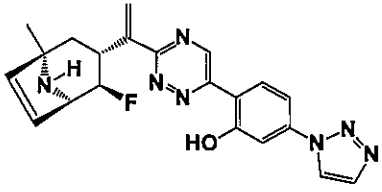
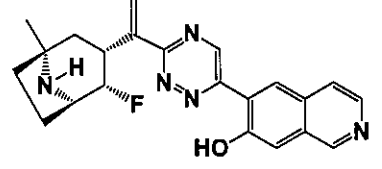
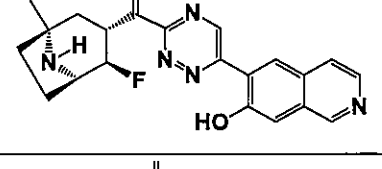
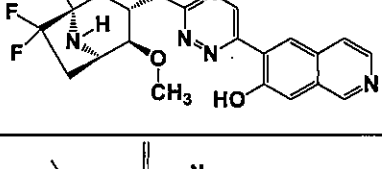
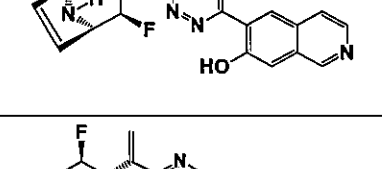
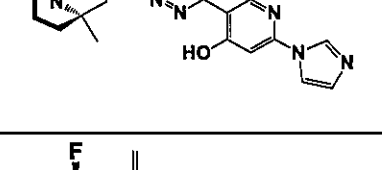
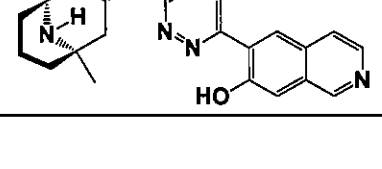
20

30

40

50

【表 3 - 3】

SMSM #	構造	名称
1C-15		2-(3-(1-((1R, 3R, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1C-16		6-(3-(1-((1S, 3R, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1C-17		6-(3-(1-((1S, 3R, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1C-18		6-(3-(1-((1R, 3R, 4R, 5R)-7,7-ジフルオロ-4-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1C-19		6-(3-(1-((1R, 3R, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1C-20		5-(3-(1-((1R, 3S, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1C-21		6-(3-(1-((1R, 3S, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)ビニル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0312】

いくつかの実施形態では、表 1 D の化合物または表 1 D の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 1 D : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1D-1		2-(3-((Z)-((1R, 5S)-8-アザ ビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデ ン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6- イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イ ル)フェノール
1D-2		2-(3-((E)-((1R, 5S)-8-アザ ビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデ ン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6- イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イ ル)フェノール
1D-3		5-(3-((Z)-((1R, 5S)-9-アザ ビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデ ン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-2-(1H-イミダゾール-1-イ ル)ピリジン-4-オール
1D-4		5-(3-((E)-((1R, 5S)-9-アザ ビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデ ン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-2-(1H-イミダゾール-1-イ ル)ピリジン-4-オール
1D-5		2-(3-((Z)-((1R, 2S, 5S)-2- フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オ クタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4 -トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミ ダゾール-1-イル)フェノール
1D-6		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2- フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オ クタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4 -トリアジン-6-イル)-5-(5-メチ ル-2H-テトラゾール-2-イル)フェ ノール
1D-7		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)- 2-フルオロ-6-メトキシ-8-アザビ シクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデ ン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-5-(1H-イミダゾール-1-イ ル)フェノール
1D-8		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)- 2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-3-イリデン-1, 5 -d2)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6 -イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イ ル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

SMSM #	構造	名称
1D-9		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1D-10		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1D-11		2-(3-((E)-((1S, 2R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1D-12		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5S)-2-フルオロ-7-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1D-13		2-(3-((E)-((1S, 2R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1D-14		6-(3-((Z)-((1R, 2S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1D-15		6-(3-((Z)-((1R, 2R, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1D-16		5-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール

10

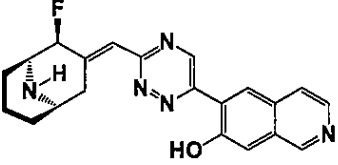
20

30

40

50

【表 4 - 3】

SMSM #	構造	名称
1D-17		6-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イルリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

【 0 3 1 3 】

いくつかの実施形態では、表 1 E の化合物または表 1 E の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 1 E : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1E-1		2-(3-((Z)-((1R, 5S)-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-2		2-(3-((E)-((1R, 5S)-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-3		5-(3-((Z)-((1R, 5S)-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1E-4		5-(3-((E)-((1R, 5S)-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1E-5		2-(3-((Z)-((1R, 2S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-6		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1E-7		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

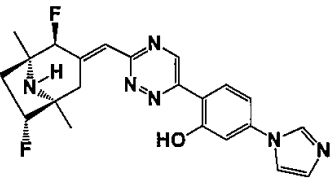
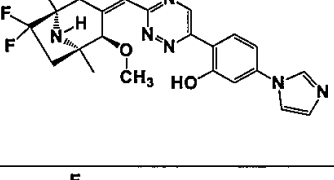
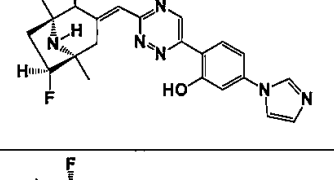
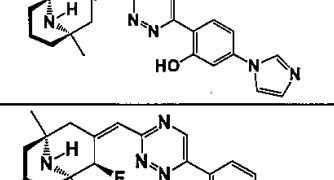
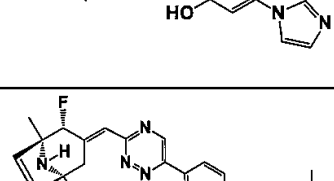
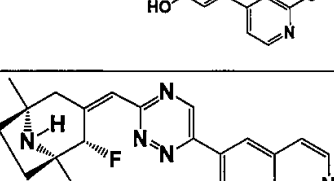
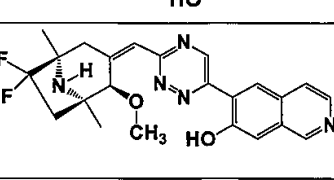
20

30

40

50

【表 5 - 2】

SMSM #	構造	名称
1E-8		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)-2,6-ジフルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-9		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5R)-6,6-ジフルオロ-2-メキシ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-10		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6S)-2,6-ジフルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-11		2-(6-((E)-((1S, 2R, 5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イリデン)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-12		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5S)-2-フルオロ-1,5,7-トリメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1E-13		2-(3-((E)-((1S, 2R, 5S)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1E-14		6-(3-((Z)-((1R, 2S, 5S)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1E-15		6-(3-((Z)-((1R, 2R, 5R)-6,6-ジフルオロ-2-メキシ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

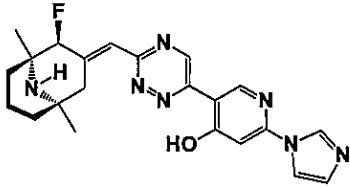
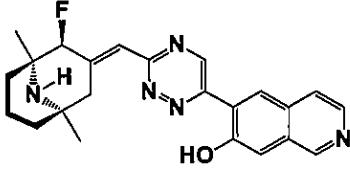
20

30

40

50

【表 5 - 3】

SMSM #	構造	名称
1E-16		5-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1E-17		6-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

【 0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、表 1 F の化合物または表 1 F の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

20

30

40

50

【表 6 - 1】

表 1 F : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1F-1		5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2- - (3-((E)-((1S, 5R)-1-メチル -8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3 -イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)フェノール
1F-2		5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2- - (3-((E)-((1R, 5S)-1-メチル -8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3 -イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)フェノール
1F-3		2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5- - (3-((E)-((1S, 5R)-1-メチル -9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3 -イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)ピリジン-4-オール
1F-4		2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5- - (3-((E)-((1R, 5S)-1-メチル -9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3 -イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)ピリジン-4-オール
1F-5		2-(3-((Z)-((1S, 4S, 5R)-4- フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチ ル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)- 5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェ ノール
1F-6		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2- フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-3-イリデン)メチ ル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)- 5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2 -イル)フェノール
1F-7		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)- 2-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル -8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3 -イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)-5-(1H-イミダゾール- 1-イル)フェノール

10

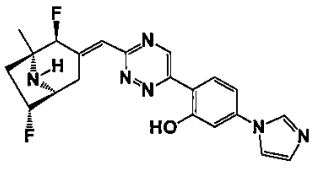
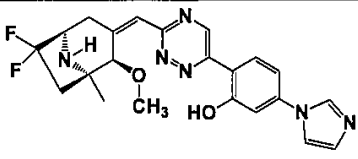
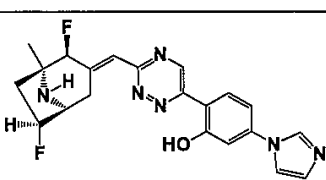
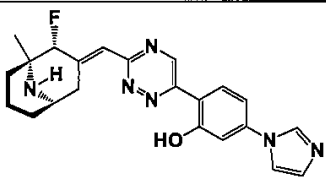
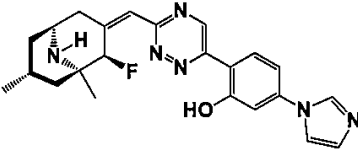
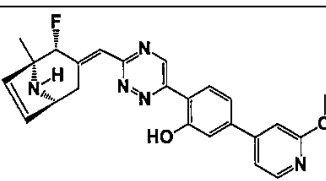
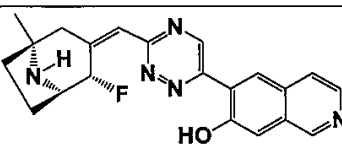
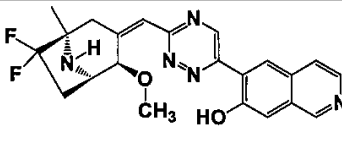
20

30

40

50

【表 6 - 2】

1F-8		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6R)-2,6-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1F-9		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5R)-6,6-ジフルオロ-2-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1F-10		2-(3-((E)-((1S, 2S, 5S, 6S)-2,6-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1F-11		2-(6-((E)-((1S, 2R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルデン)メチル)ピリダジン-3-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1F-12		2-(3-((Z)-((1R, 2R, 5S)-2-フルオロ-1,7-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1F-13		2-(3-((E)-((1S, 2R, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-6-エン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1F-14		6-(3-((Z)-((1S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1F-15		6-(3-((Z)-((1R, 4R, 5R)-7,7-ジフルオロ-4-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルデン)メチル)-1,2,4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

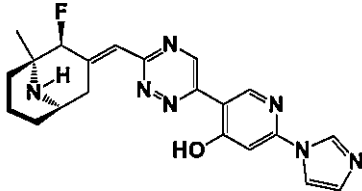
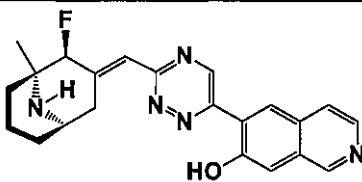
20

30

40

50

【表 6 - 3】

1F-16		5-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1F-17		6-(3-((E)-((1S, 2S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イリデン)メチル)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

【0315】

いくつかの実施形態では、表 1 G の化合物または表 1 G の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 1 G : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1G-1		2-(3-(((1R, 3s, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-2		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-3		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-4		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-5		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1G-6		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-7		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル-1, 5-d2)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-8		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

SMSM #	構造	名称
1G-9		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-10		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-11		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-12		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-7-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-13		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1G-14		5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1G-15		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1G-16		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

SMSM #	構造	名称
1G-17		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-18		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-19		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-20		5-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1G-21		6-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-22		2-(3-(((1R, 3s, 5S)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-23		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-24		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-25		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 7 - 4】

SMSM #	構造	名称
1G-26		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1G-27		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-28		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル-1, 5-d2)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-29		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-30		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-31		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-32		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1G-33		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-7-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 7 - 5】

SMSM #	構造	名称
1G-34		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1G-35		5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)-2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1G-36		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1G-37		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-38		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-39		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-40		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1G-41		5-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1G-42		6-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0316】

いくつかの実施形態では、表 1 H の化合物または表 1 H の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【表 8 - 1】

表 1 H : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1H-1		2-(3-(((1R, 3S, 5S)-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-2		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-3		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-4		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-5		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1H-6		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-7		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-8		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

SMSM #	構造	名称
1H-9		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-10		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-11		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-12		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5, 7-トリメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-13		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1H-14		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1H-15		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1H-16		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

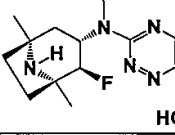
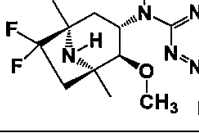
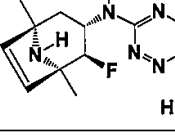
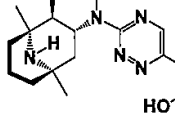
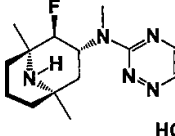
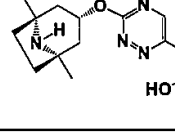
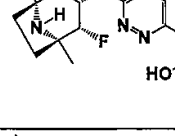
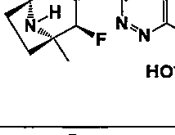
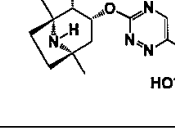
20

30

40

50

【表 8 - 3】

SMSM #	構造	名称
1H-17		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-18		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-19		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-20		5-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1H-21		6-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-22		2-(3-(((1R, 3s, 5S)-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-23		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-24		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-25		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 8 - 4】

SMSM #	構造	名称
1H-26		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1H-27		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-28		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-29		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-30		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5S, 6S)-2, 6-ジフルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-31		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-32		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1H-33		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5, 7-トリメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 8 - 5】

SMSM #	構造	名称
1H-34		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1H-35		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1H-36		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1H-37		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-38		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-39		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メトキシ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-40		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1H-41		5-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1H-42		6-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0317】

いくつかの実施形態では、表 1 I の化合物または表 1 I の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

10

20

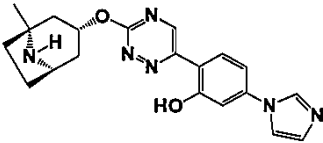
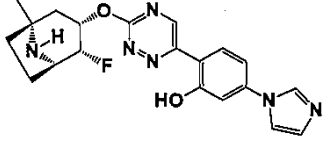
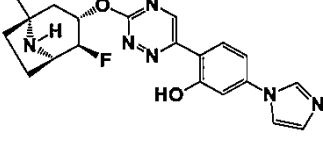
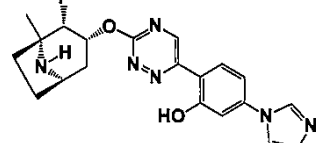
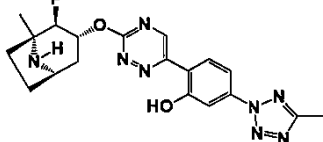
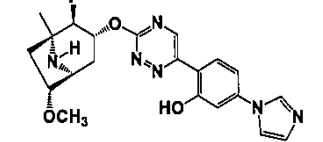
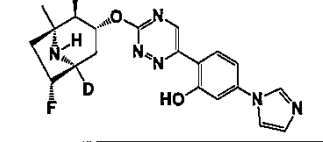
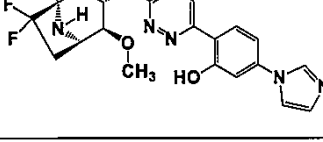
30

40

50

【表 9 - 1】

表 1 I : 例示的な SMSM 化合物

SMSM #	構造	名称
1I-1		5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(3-((1S, 3R, 5R)-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1I-2		2-(3-((1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-3		2-(3-((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-4		2-(3-((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-5		2-(3-((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール
1I-6		2-(3-((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-7		2-(3-((1S, 2R, 3R, 5S, 6R)-2,6-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル-5-d)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-8		2-(3-((1R, 3S, 4S, 5R)-7,7-ジフルオロ-4-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)オキシ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 9 - 2】

SMSM #	構造	名称
1I-9		2-(3-(((1S, 3R, 4R, 5S, 7S)-4, 7-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-10		2-(3-(((1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-11		2-(3-(((1R, 3R, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-12		2-(3-(((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1, 7-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-13		2-(3-(((1S, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1I-14		2-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1I-15		2-(3-(((1R, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1I-16		6-(3-(((1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-17		6-(3-(((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

10

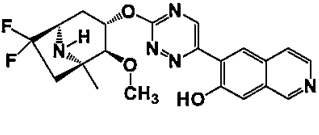
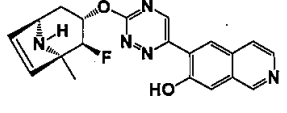
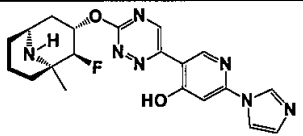
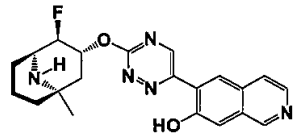
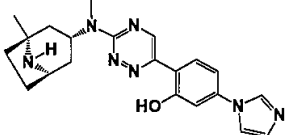
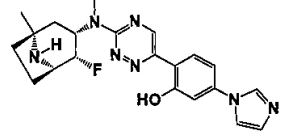
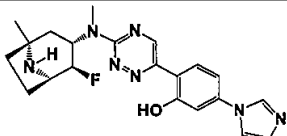
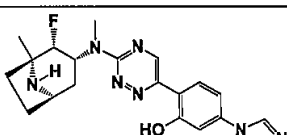
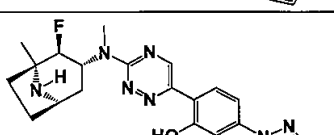
20

30

40

50

【表 9 - 3】

SMSM #	構造	名称
1I-18		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-19		6-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-20		5-(3-(((1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1I-21		6-(3-(((1R, 3R, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)オキシ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-22		5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-(3-(メチル((1S, 3R, 5R)-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1I-23		2-(3-(((1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-24		2-(3-(((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-25		2-(3-(((1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-26		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-2H-テトラゾール-2-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

SMSM #	構造	名称
1I-27		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-2-フルオロ-6-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-28		2-(3-(((1S, 2S, 3R, 5S, 6R)-2, 6-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル-5-d)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-29		2-(3-(((1R, 3S, 4S, 5R)-7, 7-ジフルオロ-4-メトキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-30		2-(3-(((1S, 3R, 4R, 5S, 7S)-4, 7-ジフルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-31		2-(3-(((1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-32		2-(3-(((1R, 3R, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-33		2-(3-(((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1, 7-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノール
1I-34		2-(3-(((1S, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

SMSM #	構造	名称
1I-35		2-(3-(((1R, 2S, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(4-フルオロ-1H-ピラゾール-1-イル)フェノール
1I-36		2-(3-(((1R, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノール
1I-37		6-(3-(((1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-38		6-(3-(((1S, 3S, 4S, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-39		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-6, 6-ジフルオロ-2-メキシ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-40		6-(3-(((1R, 2R, 3S, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ-6-エン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール
1I-41		5-(3-(((1R, 3R, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-4-オール
1I-42		6-(3-(((1R, 3R, 4R, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)イソキノリン-7-オール

【0318】

いくつかの実施形態では、表 1 J の化合物または表 1 J の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

10

20

30

40

【表 10-1】

#SMSM	IUPAC
1J-1	2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル -2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-2	2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(² H ₃)メ チル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-3	2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル]}(² H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メ チル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-4	2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル]}(² H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(² H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-5	2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタ ン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル -1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-6	3-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-7	4-フルオロ-1-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシ クロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-8	1-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-9	1-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-10	4-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-11	5-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-12	5-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロ キシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-13	6-フルオロ-4-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシ クロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-14	6-フルオロ-4-[4-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシ クロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イ ル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-15	5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-{{[(1S, 2S, 3R, 5 R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]}(メチル)アミノ} -1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-2】

#SMSM	IUPAC
1J-16	5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-17	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-18	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-19	5-(5-フルオロ-2-メキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-20	5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-21	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-22	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-23	5-(5-フルオロ-2-メキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-24	5-(6-フルオロ-5-メキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-25	5-(5, 6-ジメキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-26	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-27	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-28	5-(5, 6-ジメキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-29	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-30	5-(5-フルオロ-6-メキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-3】

#SMSM	IUPAC
1J-31	2-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-32	2-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-33	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-34	5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-35	5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-36	5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-37	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル}フェノール
1J-38	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-39	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-40	5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-41	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-42	5-{2H-[1, 3]ジオキシノ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-43	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-44	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-45	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-4】

#SMSM	IUPAC
1J-46	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-47	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-48	3-[4-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-49	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-50	1-[4-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-51	1-[4-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-52	4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-53	5-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-54	5-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-55	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-56	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-57	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-58	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-5】

#SMSM	IUPAC
1J-59	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -[6-(³ H ₃)メキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-60	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(6-メキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-61	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-2-メキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-62	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-63	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル- 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2- オン
1J-64	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル- 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2- オン
1J-65	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-2-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-66	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(6-フルオロ-5-メキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-67	5-(5, 6-ジメキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2- フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミ ノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-68	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1 R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メ チル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-69	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1 R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン -3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-70	5-(5, 6-ジメキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2- フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミ ノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-71	2-(3-{[(1S, 3S, 4R, 5R)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-メキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-72	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-6-メキシピリジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-6】

#SMSM	IUPAC
1J-73	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-74	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-75	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-76	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-77	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-78	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-79	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-80	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-81	3-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-82	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-83	1-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-84	1-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-85	4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-86	5-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-87	5-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル

10

20

30

40

50

【表 10-7】

#SMSM	IUPAC
1J-88	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-89	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-90	5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-91	5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-92	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-93	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-94	5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-95	5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-96	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-97	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-98	5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-99	5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-100	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-101	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-102	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-8】

#SMSM	IUPAC
1J-103	5-(5,6-ジメチルピラジニン-2-イル)-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-104	2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メチル-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-105	5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-106	2-[4-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-107	2-[4-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-108	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-109	5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-110	5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-111	5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-112	2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル}フェノール
1J-113	2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-114	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-115	5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-116	5-{6H,7H-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-117	5-{2H-[1,3]ジオキソロ[4,5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-{[(1R,2R,3S,5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-9】

#SMSM	IUPAC
1J-118	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-119	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-120	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-121	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-122	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-123	3-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-124	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-125	1-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-126	1-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-127	4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-128	5-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-129	5-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-130	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

10

20

30

40

50

【表 10-10】

#SMSM	IUPAC
1J-131	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-132	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-133	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(³ H)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-134	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-135	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-136	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-137	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(³ H)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-138	5-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-139	5-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-140	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)フェノール
1J-141	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-142	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-143	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-144	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10 - 11】

#SMSM	IUPAC
1J-145	5-(5,6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-146	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-147	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-148	2-[4-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-149	2-[4-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-150	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェノール
1J-151	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]フェノール
1J-152	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-153	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-154	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル}フェノール
1J-155	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-156	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-157	2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-158	5-{6H,7H-[1,4]ジオキシノ[2,3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-12】

#SMSM	IUPAC
1J-159	5-{2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-160	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-161	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-162	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-163	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-164	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-165	3-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-166	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-167	1-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-168	1-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-169	4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-170	5-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-171	5-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル

10

20

30

40

50

【表 10-13】

#SMSM	IUPAC
1J-172	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-173	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-174	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-175	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-176	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-177	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-178	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-179	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-180	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-181	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-182	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)フェノール
1J-183	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-184	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-14】

#SMSM	IUPAC
1J-185	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-186	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-187	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-188	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-189	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-190	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-191	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-192	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]フェノール
1J-193	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]フェノール
1J-194	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-195	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{2-フルオロ-6-[(² H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-196	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(² H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル}フェノール
1J-197	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-198	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-15】

#SMSM	IUPAC
1J-199	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル)フェノール
1J-200	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-201	5-{2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-202	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-203	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-204	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-205	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-206	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-207	3-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-208	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-209	1-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-210	1-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-211	4-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-212	5-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル

10

20

30

40

50

【表 10-16】

#SMSM	IUPAC
1J-213	5-[4-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-214	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-215	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-216	5-(2-フルオロ-6-メキシピリジン-4-イル)-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-217	5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メキシピリジン-4-イル]-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-218	2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H ₃)メキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-219	2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-220	5-(5-フルオロ-2-メキシピリジン-4-イル)-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-221	5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メキシピリジン-4-イル]-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-222	5-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-223	5-フルオロ-4-[4-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-224	5-(5-フルオロ-2-メキシピリミジン-4-イル)-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-225	5-(6-フルオロ-5-メキシピリジン-3-イル)-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-226	5-(5, 6-ジメキシピリジン-3-イル)-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-227	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-17】

#SMSM	IUPAC
1J-228	5-(2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-229	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-230	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-231	5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-232	2-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-233	2-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-234	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-235	5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-236	5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-237	5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-238	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル}フェノール
1J-239	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-240	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-241	5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-242	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-18】

#SMSM	IUPAC
1J-243	5-{2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-244	2-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-245	2-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-246	2-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-247	2-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-248	2-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-249	3-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-250	4-フルオロ-1-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-251	1-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-252	1-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-253	4-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-254	5-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-255	5-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-256	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-257	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン

10

20

30

40

50

【表 10 - 19】

#SMSM	IUPAC
1J-258	5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-259	5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-260	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-261	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-262	5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-263	5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-264	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-265	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-266	5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-267	5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-268	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-269	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-270	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-271	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-272	5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-20】

#SMSM	IUPAC
1J-273	2-[4-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-274	2-[4-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-275	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-276	5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-277	5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-278	5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-279	2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-280	2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-281	5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-282	5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-283	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-284	5-{2H-[1, 3]ジオキシノ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-([(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-285	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-286	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-287	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-21】

#SMSM	IUPAC
1J-288	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-289	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-290	3-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-291	4-フルオロ-1-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-292	1-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-293	1-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-294	4-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-295	5-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-296	5-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-297	6-フルオロ-4-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-298	6-フルオロ-4-[4-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-299	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-300	2-(3-([(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル])(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(³ H ₃)メキシピリジン-4-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-22】

#SMSM	IUPAC
1J-301	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-302	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-303	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-304	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-305	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-306	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-307	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)フェノール
1J-308	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-309	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-310	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-311	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-312	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-313	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-314	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-23】

#SMSM	IUPAC
1J-315	2-[4-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-316	2-[4-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-317	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-318	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]フェノール
1J-319	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-320	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-321	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル}フェノール
1J-322	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-323	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-324	2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル]フェノール
1J-325	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-326	5-{2H-[1, 3]ジオキシノ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-327	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-328	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-329	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-24】

#SMSM	IUPAC
1J-330	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](² H ₃)メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(² H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-331	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-332	3-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-333	4-フルオロ-1-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-334	1-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-335	1-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-336	4-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-337	5-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-338	5-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-339	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-340	6-フルオロ-4-[4-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-341	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-342	2-(3-[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(² H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-25】

#SMSM	IUPAC
1J-343	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(³ H)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-344	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-345	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-346	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(³ H)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-347	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-348	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-349	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-2-メトキシピリミジン-4-イル)フェノール
1J-350	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-351	5-(5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-352	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-353	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-354	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-355	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-356	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル}(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-26】

#SMSM	IUPAC
1J-357	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
1J-358	2-[4-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
1J-359	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-360	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]フェノール
1J-361	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-362	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{2-フルオロ-6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル]フェノール
1J-363	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{6-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-364	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-(メチルスルファニル)ピリダジン-4-イル]フェノール
1J-365	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-フルオロ-2-(メチルスルファニル)ピリジン-4-イル]フェノール
1J-366	2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{5-フルオロ-2-[(³ H ₃)メチルスルファニル]ピリジン-4-イル]フェノール
1J-367	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-368	5-{2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル}-2-(3-{[(1R, 2S, 3S, 5S)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-369	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール
1J-370	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(³ H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-371	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル](³ H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-27】

#SMSM	IUPAC
1J-372	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(H ₃)メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-(H ₃)メチル-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]フェノール
1J-373	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェノール
1J-374	3-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボニトリル
1J-375	4-フルオロ-1-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-ピラゾール-3-カルボニトリル
1J-376	1-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボニトリル
1J-377	1-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル
1J-378	4-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-379	5-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-2-カルボニトリル
1J-380	5-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボニトリル
1J-381	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
1J-382	6-フルオロ-4-[4-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリミジン-2-オン
1J-383	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(2-フルオロ-6-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-384	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル]}(メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[2-フルオロ-6-(H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-28】

#SMSM	IUPAC
1J-385	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -[6-(³ H ₃)メトキシピリダジン-4-イル]フェノール
1J-386	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(6-メトキシピリダジン-4-イル)フェノール
1J-387	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-388	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -[5-フルオロ-2-(³ H ₃)メトキシピリジン-4-イル]フェノール
1J-389	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル- 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2- オン
1J-390	5-フルオロ-4-[4-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル- 9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン -6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2- オン
1J-391	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)フェノール
1J-392	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェノール
1J-393	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2- フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミ ノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-394	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1 S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン -3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-395	5-{2H, 3H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピラジン-6-イル}-2-(3-{[(1 S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン -3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-396	5-(5, 6-ジメトキシピラジン-2-イル)-2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2- フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)ア ミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
1J-397	2-(3-{[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-メトキシ-6-メチルピリダジン-3-イル)フェノール
1J-398	2-(3-{[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5 -(5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-29】

#SMSM	IUPAC
IJ-399	2-[4-(3-[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-4-カルボニトリル
IJ-400	2-[4-(3-[(1R, 3R, 4S, 5S)-4-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボニトリル
IJ-401	5-{6H, 7H-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-c]ピリダジン-3-イル}-2-(3-[(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-1-メチル-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-402	2-(3-{メチル[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-403	2-(3-{メチル[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-404	2-(3-[(1S, 3R, 5R)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-405	2-(3-[(1R, 3S, 5S)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-406	2-(3-{メチル[(1R, 3r, 5S)-7, 7-ジフルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-407	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-{メチル[(1S, 3R, 5R)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-408	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-{メチル[(1R, 3S, 5S)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-409	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-{メチル[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-410	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-{メチル[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-411	2-(3-[(1S, 3R, 5R)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-412	2-(3-[(1R, 3S, 5S)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-413	4-[3-ヒドロキシ-4-(3-{メチル[(1S, 3R, 5R)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

10

20

30

40

50

【表 10-30】

#SMSM	IUPAC
IJ-414	4-[3-ヒドロキシ-4-(3-{メチル[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-415	4-[4-(3-{[(1S, 3R, 5R)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-416	4-[4-(3-{[(1R, 3S, 5S)-2, 2-ジフルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-417	4-[4-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-418	4-[4-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-419	5-[(2, 2- ² H ₂)-2H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル]-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-420	5-(2, 2-ジメチル-2H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-421	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{2H, 3H, 4H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル}フェノール
IJ-422	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェノール
IJ-423	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェノール
IJ-424	5-[4-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-3-メトキシピリジン-2-カルボニトリル
IJ-425	2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]フェノール
IJ-426	5-{2, 2-ジメチル-2H, 3H, 4H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-427	5-{2, 2-ジメチル-2H, 3H, 4H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル}-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-428	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル]フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-31】

#SMSM	IUPAC
IJ-429	5-[4-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-3-メキシピリジン-2-カルボニトリル
IJ-430	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[5-メキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェノール
IJ-431	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-[6-メキシ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イル]フェノール
IJ-432	2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-{2H, 3H, 4H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン-7-イル}フェノール
IJ-433	5-[(2, 2- ² H ₂)-2H-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル]-2-(3-{[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-434	4-[3-ヒドロキシ-4-(3-{メチル[(1R, 3S, 5S)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-435	2-(3-{メチル[(1S, 3R, 5R)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-436	2-(3-{メチル[(1R, 3S, 5S)-1-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-437	5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-{メチル[(1R, 3r, 5S)-7, 7-ジフルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェノール
IJ-438	4-[3-ヒドロキシ-4-(3-{メチル[(1R, 2R, 3S, 5S)-2-(トリフルオロメチル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-439	4-[3-ヒドロキシ-4-(3-{メチル[(1R, 3r, 5S)-7, 7-ジフルオロ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-イル]アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)フェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-440	2-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-441	2-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-442	2-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-443	2-(3-{[(1S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール

10

20

30

40

50

【表 10-32】

#SMSM	IUPAC
IJ-444	2-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-445	2-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-446	2-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-447	2-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール
IJ-448	4-[4-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6R)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン
IJ-449	4-[4-(3-{[(1R, 3S, 5S, 6S)-6-フルオロ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル](メチル)アミノ}-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-3-ヒドロキシフェニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン

10

20

【0319】

いくつかの実施形態では、表 6 の化合物または表 6 の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0320】

いくつかの実施形態では、表 7 の化合物または表 7 の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0321】

いくつかの実施形態では、表 8 の化合物または表 8 の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

30

【0322】

いくつかの実施形態では、表 9 の化合物または表 9 の化合物の薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物が本明細書に提供される。

【0323】

いくつかの事例では、本明細書に提供される SMSM を本出願の異なる部分で 2 つ以上の SMSM 番号によって指定することができ、例えば、同じ化合物が、本明細書、例えば、表 1A ~ 1J、表 4 および表 6 ~ 9、実施例、ならびにスキームで、2 回以上出現することができる。

【0324】

いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、ラセミである。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、ジアステレオマーである。

40

【0325】

いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、単一のエナンチオマーである。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、ラセミではない。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、他の異性体を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、他の異性体を実質的に含まない単一異性体である。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、25% 以下の他の異性体を含む。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、20% 以下の他の異性体を含む。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (IV) の化合物は、

50

15%以下の他の異性体を含む。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、10%以下の他の異性体を含む。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、5%以下の他の異性体を含む。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、1%以下の他の異性体を含む。

【0326】

いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも75%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも80%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも85%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも90%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも95%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも96%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも97%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも98%の立体化学的純度を有する。いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、少なくとも99%の立体化学的純度を有する。

【0327】

いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物の不斉炭素原子は、エナンチオマー的に濃縮された形態で存在する。ある特定の実施形態では、式(I)～(IV)の化合物の不斉炭素原子は、(S)配置または(R)配置で少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。

【0328】

いくつかの実施形態では、式(I)～(IV)の化合物は、ラセミ出発材料(および/または中間体)から作製され、中間体または最終生成物としてキラルクロマトグラフィーによって個々のエナンチオマーに分離される。別途記載されない限り、分離された中間体および最終化合物の絶対配置が決定されないことが理解される。いくつかの実施形態では、描写されるエナンチオマーの絶対立体化学が任意に割り当てられる。いくつかの実施形態では、両方のエナンチオマーが合成される。

【0329】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMMは、1つ以上の立体中心を有し、立体中心は各々、R配置またはS配置のいずれかで独立して存在する。本明細書に提示される化合物は、全てのジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、およびエピマー形態、ならびにそれらの適切な混合物を含む。本明細書に提供される化合物および方法は、全てのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン(E)、およびズサメン(Z)異性体、ならびにそれらの適切な混合物を含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて、ジアステレオ異性体化合物/塩の対を形成することと、ジアステレオマーを分離することと、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することとによって、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分解は、本明細書に記載の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。別の実施形態では、ジアステレオマーは、溶解度の差に基づいて分離/分解技法によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成および再結晶化による分離によって、もしくはクロマトグラフィーによって、またはそれらの任意の組み合わせによって行われる。Jean Jacques, Andre Coll et, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。一態様では、立体異性体は、立体選択的合成によって得られる。

【0330】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」とは、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、いくつかの状況では親薬物よりも投与しやすい場合があるため、有用であることが多い。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るが、親はそうではない。プロドラッグは、親薬物よりも改善された薬学的組成物中の溶解性も有し得る。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。限定されるものではないが、プロドラッグの一例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されて、水溶性が可動性に対して有害である細胞膜にわたる伝達を促進するが、その後、水溶性が有益である細胞内に入ると、活性実体であるカルボン酸に代謝的に加水分解される本明細書に記載の化合物である。プロドラッグのさらなる例は、ペプチドが代謝されて活性部分を明らかにする酸基に結合された短いペプチド（ポリアミノ酸）であり得る。ある特定の実施形態では、インビボ投与時に、プロドラッグは、本化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に化学的に変換される。ある特定の実施形態では、プロドラッグは、1つ以上のステップまたはプロセスによって、本化合物の生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態に酵素的に代謝される。

10

【0331】

一態様では、プロドラッグは、薬物の代謝安定性もしくは輸送特性を変化させるように、副作用もしくは毒性をマスクするように、薬物の風味を改善するように、または薬物の他の特徴もしくは特性を変化させるように設計される。薬物動態学の知識、薬力学的プロセス、およびインビボでの薬物代謝により、薬学的に活性な化合物が知られると、本化合物のプロドラッグの設計が可能になる。（例えば、Nograd y (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, pages 388–392、Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352–401、Rooseboom et al., *Pharmacological Reviews*, 56:53–102, 2004、Aesop Cho, “Recent Advances in Oral Prodrug Discovery”, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395–407, 2006、T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Seriesを参照されたい）。

20

30

【0332】

いくつかの事例では、本明細書に記載の化合物のうちのいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグであり得る。

【0333】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の芳香族環部分上の部位は、様々な代謝反応の影響を受けやすいため、芳香族環構造上に適切な置換基を組み込むことにより、この代謝経路が低減、最小化、または除去されるであろう。具体的な実施形態では、芳香族環の代謝反応への影響の受けやすさを減少させるまたは除去するための適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲンまたはアルキル基である。

40

【0334】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、同位体的に（例えば、放射性同位体を用いて）、または発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない別の他の手段によって標識される。

【0335】

本明細書に記載の化合物は、本明細書に提示される様々な式および構造に列挙されるものと同一であるが、1個以上の原子が通常自然界に見られる原子質量または質量数とは異

50

なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるという事実のために、同位体標識化合物を含む。本化合物に組み込まれ得る同位体の例には、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl などの水素同位体、炭素同位体、窒素同位体、酸素同位体、硫黄同位体、フッ素同位体、および塩素同位体が挙げられる。一態様では、本明細書に記載の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれるものが、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。一態様では、重水素などの同位体での置換により、より大きい代謝安定性から生じるある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投薬量の減少などがもたらされる。

【0336】

追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、代謝物を産生する必要のある生物への投与時に代謝され、その後、その代謝物は、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために使用される。

【0337】

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩として形成されてもよく、および／または薬学的に許容される塩として使用されてもよい。薬学的に許容される塩のタイプには、(1) 化合物由来の遊離塩基を、薬学的に許容される無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などと、または薬学的に許容される有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などと反応させることによって形成される酸付加塩、(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えば、マグネシウムもしくはカルシウム）、またはアルミニウムイオンによって置き換えられた場合に形成される塩が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの事例では、本明細書に記載の化合物は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどであるが、これらに限定されない有機塩基と配位し得る。他の事例では、本明細書に記載の化合物は、アルギニン、リジンなどであるが、これらに限定されないアミノ酸と塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容される無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0338】

薬学的に許容される塩への言及が、溶媒付加形態、具体的には溶媒和物を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成され得る。溶媒が水である場合に水和物が形成され、または溶媒がアルコールである場合にアルコールアトが形成される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に簡便に調製または形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物および方法の目的のために、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。

【0339】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、最大約2 0 0 0ダルトン、1 5 0 0ダルトン、1 0 0 0ダルトン、または9 0 0ダルトンの分子量を有する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、少なくとも1 0 0ダルトン、2 0 0ダルトン、3 0 0ダルトン、4 0 0ダルトン、または5 0 0ダルトンの分子量を有する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、ホスホジエステル結合を含まない。

【0 3 4 0】

化合物を作製する方法

本明細書に記載の化合物は、標準の合成技法を使用して、または本明細書に記載の方法と組み合わせて当該技術分野で既知の方法を使用して合成することができる。別途指示されない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技法、および薬理学の従来の方法を用いることができる。化合物は、標準の有機化学技法、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Incに記載のものを使用して調製することができる。溶媒、反応温度、反応時間の変動、ならびに異なる化学試薬および他の反応条件などの本明細書に記載の合成変換の代替の反応条件が用いられてもよい。出発材料は、商業的供給源から入手可能であり得るか、または容易に調製することができる。ほんの一例として、例示的なS M S Mを調製するためのスキームが提供される。

【0 3 4 1】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成について詳述しているか、または調製について記載している記事の参考文献を提供する好適な参考文献および論文には、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons New York, 1992、J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992が含まれる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成について詳述しているか、または調製について記載している記事の参考文献を提供する追加の好適な参考文献および論文には、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5、Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. “Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons,

10

20

30

40

50

T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0, Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2, "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: A n Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X (全8巻)、"Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons (全55巻超)、および "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons (全73巻) が含まれる。

10

【0342】

記載されている反応では、反応への望ましくない関与を避けるために、最終産物中で所望される場合、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基、またはカルボキシ基を保護することが必要であり得る。保護基の作製およびそれらの除去に適用可能な技法についての詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、および Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 に記載されており、これらは、かかる開示のために参照により

20

【0343】

SMSMは、既知の技法を使用して作製することができ、いくつかの実施形態では、例えば、スプライシング複合体構成成分、スプライセオソーム、またはプレmRNA分子への核内移行を促進するようにさらに化学的に修飾することができる。当業者であれば、核内移行のための化学修飾（例えば、電荷の減少、サイズの最適化、および／または親油性の修飾）のための標準の医薬品化学アプローチを理解するであろう。

【0344】

薬学的組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、薬学的組成物に製剤化される。薬学的組成物は、薬学的に使用され得る調製物への活性化合物のプロセッシングを促進する1つ以上の薬学的に許容される不活性成分を使用して従来の様式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載の薬学的組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、および *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見つけることができ、これらは、かかる開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0345】

薬学的組成物は、本明細書に記載のSMSMと、1つ以上の他の化学構成成分（すなわち、薬学的に許容される成分）、例えば、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤 (moistening agent)、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤 (wetting agent)、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合

50

わせとの混合物とすることができる。薬学的組成物は、化合物の生物への投与を容易にする。

【0346】

本明細書に記載の組成物は、非経口、静脈内、皮内、筋肉内、結腸内、直腸、または腹腔内を含む様々な方法で対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、小分子スプライシング調節因子またはその薬学的に許容される塩は、対象の腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、または静脈内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、非経口、静脈内、筋肉内、または経口投与することができる。小分子スプライシング調節因子を含む経口薬剤は、液剤、錠剤、カプセル剤などの経口投与に好適な任意の形態とすることができる。経口製剤は、胃内での溶解を防止または低減するためにさらにコーティングまたは処理することができる。本発明の組成物は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法を使用して対象に投与することができる。本発明における使用に好適な製剤および送達方法は、当該技術分野で一般に周知である。例えば、本明細書に記載の小分子スプライシング調節因子は、薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤とともに薬学的組成物として製剤化することができる。本組成物は、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミンなどのpH調整剤および緩衝剤、張度調整剤、湿潤剤などを含む生理学的条件に近づけるのに必要な薬学的に許容される補助物質を含み得る。

【0347】

本明細書に記載の薬学的製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内注射、髄腔内、直接心室内、腹腔内、リンパ管内、鼻腔内注射）、鼻腔内、口腔内、局所、または経皮投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、様々な方法で対象に投与可能であり得る。本明細書に記載の薬学的製剤には、水性液体分散剤、自己乳化分散剤、固体溶液、リポソーム分散剤、エアロゾル、固形剤形、粉末剤、即時放出型製剤、制御放出型製剤、急速融解型製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出型製剤、持続放出型製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および即時放出型製剤と制御放出型製剤との混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0348】

いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、錠剤の形態である。他の実施形態では、本明細書に記載のSMSMを含む薬学的製剤は、カプセル剤の形態である。一態様では、経口投与溶の液体製剤剤形は、水性経口分散剤、エマルション、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、およびシロップ剤を含む群から選択されるが、これらに限定されない水性懸濁液または溶液の形態である。

【0349】

吸入による投与の場合、本明細書に記載のSMSMは、エアロゾル、ミスト、または粉末剤として使用するために製剤化することができる。口腔または舌下投与の場合、本組成物は、従来の様式で製剤化された錠剤、トローチ剤、またはゲル剤の形態をとり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、経皮剤形として調製することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、筋肉内、皮下、または静脈内注射に好適な薬学的組成物に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、局所投与することができ、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック剤、バーム剤、クリーム剤、または軟膏などの様々な局所投与可能な組成物に製剤化することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、直腸組成物、例えば、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸泡剤、直腸エアロゾル、座薬、ゼリー座薬、または保持浣腸剤などで製剤化することができる。

【0350】

スプライシング

広範な転写後プロセッシングは、真核生物pre-mRNAが成熟して核から細胞質に出る前に起こり、これには、5'末端での7-メチルグアノシンキャップの付加、3'末端でのポ

10

20

30

40

50

リAテールの切断および付加、ならびにスプライセオソームによる介在配列またはイントロンの除去が含まれる。より高等の真核生物の遺伝子の大多数は、エクソンのリーディングフレームを維持するために高精度かつ高忠実度でスプライシングされた複数のイントロンを含む。プレmRNAのスプライシングは、小核リボ核タンパク質 (snRNP) 複合体 (例えば、snRNP U1、U2、U4、U5、U6、U11、U12m U4atc、およびU6atc) およびスプライセオソームタンパク質を含む多数のタンパク質、ならびに正にも負にも作用するスプライシング調節因子のアレイによる境界でのかつイントロンおよびエクソン内での短いコンセンサス配列の認識を利用することができる。

【0351】

セリン-アルギニンリッチ (SR) ドメイン含有タンパク質は、概して、構成的スプライシングを促進する役割を果たす。それらは、それぞれ、イントロンまたはエクソンスプライシングエンハンサー (ISE) またはESE配列に結合することによって選択的スプライシングを調節することもできる。hnRNPなどの他のプレmRNA結合タンパク質は、イントロンまたはエクソンスプライシング抑制因子 (それぞれ、ISSまたはESS) 配列に結合することによってスプライシングを制御し、一般的なスプライシング調節因子として作用することもできる。SRタンパク質ファミリーは、RNA結合に加えて特徴的なセリン/アルギニンリッチドメインを有する少なくとも10個のタンパク質のクラスである。SRタンパク質は、一般に、5' スプライス部位のU1 snRNPのコア構成成分であるU170Kおよび3' スプライス部位のU2AF35に同時に結合し、それ故に、イントロンのこれらの2つの末端を架橋することによってスプライシングを増強すると考えられている。SRタンパク質のこの特定の機能は冗長しているように見えるが、いずれの個々のSRタンパク質も構成的スプライシングにプレmRNAを関与させることができるため、特定のプレmRNAの選択的スプライシングにおける様々なSRタンパク質の役割は、部分的には特有のコンセンサス配列を認識して結合するそれらの能力のため、はっきりと異なる。SRタンパク質のRSドメインのリン酸化は、それらのタンパク質相互作用、RNA結合、局在化、輸送、および選択的スプライシングにおける役割の制御につながる可能性がある。SRタンパク質キナーゼ (SRPK)、Cdc2様キナーゼ (Clk)、プレmRNAプロセッシング変異体4 (PRP4)、およびトポイソメラーゼIを含むSRタンパク質をリン酸化するいくつかの細胞キナーゼが特定されている。RSドメインの低リン酸化および過剰リン酸化の両方が構成的および選択的スプライシングにおけるそれらの役割に有害である可能性があるため、SRタンパク質の最適なリン酸化が適切に機能するために必要とされ得る。

【0352】

より高等の真核生物では、遺伝子の大多数が1つ以上のイントロンを含み、エクソンと一緒にスプライシングされて成熟mRNAおよびマイクロRNA (miRNA) を生成する状況を作り出す。宿主核では、プレmRNAスプライシングは、イントロンがプレmRNAから除去され、かつエクソンと一緒にライゲートされて成熟mRNAを生成し、その後、これが細胞質に輸送されてポリペプチド遺伝子産物に翻訳される機構である。プレmRNAのスプライシングは、2つのエクソンが2つの隣接する共転写配列に由来するシスで、または2つのエクソンが異なるプレmRNA転写物に由来するトランスで生じ得る。異なるタンパク質産物 (アイソフォーム) の比率は、異なる量の別個のスプライスバリエントをもたらすプレmRNA内の選択的スプライシング事象の頻度に起因し得る。いくつかの実施形態では、プレmRNAの選択的スプライシングは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のタンパク質アイソフォームの発現をもたらし得る。

【0353】

スプライシングの異常は、全ての遺伝性疾患のおよそ半分の原因であると考えられている。エクソン-イントロン境界認識に関与するコンセンサス配列の変異に起因する異常なスプライシングは、遺伝性疾患の最大15%を占める。加えて、スプライシング因子および調節因子の機能の喪失または獲得に起因するスプライシング機構の欠陥自体が、がんか

10

20

30

40

50

ら神経変性疾患に及ぶ広範囲のヒト疾患の原因である。構成的スプライシングおよび選択的スプライシングの両方が、上流シグナル伝達経路による制御を受ける。この制御は、発育中に、ある特定のアイソフォームの組織特異的発現時に、細胞周期中に、および外因性シグナル伝達分子に応答して不可欠であり得る。

【0354】

選択的スプライシングは、単一遺伝子がmRNAの異なるアイソフォームを発現することを可能にし、それ故に、ゲノムを増殖させる必要なく、より高等の真核生物における細胞複雑性に寄与する際に重要な役割を果たす。スプライシングは、上流シグナル伝達経路による制御を受ける可能性もある。例えば、上流シグナル伝達経路は、選択的スプライシングを調節し、mRNAの異なるアイソフォームの発現レベルを増加または減少させ得る。

10

【0355】

選択的スプライシング事象は、組織型様式、発育段階様式、およびシグナル依存性様式で多数のスプライシング因子によって高度に制御される。さらに、例えば、スプライシング因子の機能の喪失／獲得またはそれらの相対化学量論に起因する、スプライシングの欠陥およびスプライシング機構自体の欠陥の非変異に基づく原因が、がんから神経変性疾患に及ぶ広範囲のヒト疾患の原因である。多くの疾患では、病状は、遺伝子から発現された2つ以上のタンパク質の異なるアイソフォームの比率の変化によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、タンパク質産物の比率の変化は、プレmRNA内での選択的スプライシング事象の頻度の変化に起因し、産生されたスプライスバリエーションの比率の変化につながる。いくつかの実施形態では、プレmRNAの選択的スプライシングは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個のタンパク質アイソフォームの発現をもたらす。いくつかの実施形態では、スプライスバリエーション比率の変化は、遺伝子変異によって引き起こされる。

20

【0356】

真核生物では、スプライシングプロセスの大多数は、特有のステップで生じ、かつ5つのスプライセオソームsnRNAに加えて、数百の異なるタンパク質のサブセットを含み得るRNA-タンパク質複合体であるスプライセオソームによって触媒される。これらの因子は、5'および3'スプライス部位配列上のスプライセオソームの正確な位置決めに関与する。それほど多くの因子が必要とされる理由は、エクソン認識が、多くのプレmRNA特徴、例えば、エクソンの長さ、配列認識、エンハンサーエレメントおよびサイレンサーエレメントの存在、上流スプライシングシグナルの強度、プロモーターのアーキテクチャ、ならびにRNAのプロセッシング速度、二次および三次RNA構造などによって影響され得るという観察を反映している。

30

【0357】

全ての哺乳類疾患は、最終的にはトランスクリプトームによって媒介される。メッセンジャーmRNA(mRNA)がトランスクリプトームの一部であり、かつ全てのタンパク質発現がmRNAに由来する限り、関連タンパク質の発現を調節することによって、次いで、対応する上流mRNAの翻訳を調節することによって、タンパク質媒介性疾患に介入する可能性が存在する。しかしながら、mRNAはトランスクリプトームのごく一部分にすぎず、マイクロRNA(miRNA)、長い非コードRNA(lncRNA)、長い遺伝子間非コードRNA(lincRNA)、小核小体RNA(snoRNA)、小核RNA(snRNA)、小カハール体特異的RNA(scaRNA)、piwi相互作用RNA(piRNA)、競合的内因性(ceRNA)、および偽遺伝子を含む(が、これらに限定されない)他の転写RNAも、RNA構造体(例えば、リボ核タンパク質)の構造および機能によって細胞生物学を直接制御し、タンパク質発現および作用によっても制御する。このレベルで介入する薬剤は、あらゆる細胞プロセスを調節する可能性がある。アンチセンスRNAまたはsiRNAなどの既存の治療法は、大抵の場合、薬物送達、吸収、標的臓器への分布、薬物動態、および細胞透過などの重要な課題をまだ克服していない。対照的に、小分子は、これらの障壁をうまく克服してきた長い歴史を有し、この歴史がそれらを薬剤として好適なものにし、かかる課題を克服するために一連の類似体によって容

40

50

易に最適化される。かなり対照的に、治療的利益をもたらすRNAのリガンドとしての小分子の適用は、創薬団体からほとんどまたは全く注目されていない。

【0358】

染色体中のDNA配列は、コード領域（エクソン）を含み、かつ一般に介在非コード領域（イントロン）を含むプレmRNAに転写される。イントロンは、スプライシングによりプレmRNAから除去される。プレmRNAは、二段階機構で進行する。第1の段階では、5' スプライス部位が切断され、結果として「遊離」5' エクソンおよびラリアット中間体がもたらされる。第2の段階では、5' エクソンがラリアット産物としてイントロンの放出とともに3' エクソンにライゲートされる。これらの段階は、スプライセオソームと呼ばれる小核リボ核タンパク質とタンパク質との複合体中で触媒される。

10

【0359】

大抵の場合、スプライシング反応は、同じプレmRNA分子内で生じ、これは、シススプライシングと呼ばれる。2つの独立して転写されたプレmRNA間のスプライシングは、トランススプライシングと呼ばれる。

【0360】

イントロンは、真核生物DNAの一部であり、そのDNAのコード部分または「エクソン」間に介在する。イントロンおよびエクソンは、「一次転写物であるmRNA前駆体」（または「プレmRNA」）と呼ばれるRNAに転写される。イントロンがプレmRNAから除去され、これにより、エクソンによってコードされる天然タンパク質が産生されるようになり得る（本明細書で使用される「天然タンパク質」という用語は、天然に存在するタンパク質、野生型タンパク質、または機能性タンパク質を指す）。プレmRNAからのイントロンの除去およびその後のエクソンの接合は、スプライシングプロセスで行われる。

20

【0361】

スプライシングプロセスは一連の反応であり、それらは、転写後であるが翻訳前にRNA上で行われ、スプライシング因子によって媒介される。したがって、エクソンおよびイントロン（複数可）の両方を含むRNAを「プレmRNA」とすることができ、イントロン（複数可）が除去され、かつエクソンと一緒に順次接合され、これにより、タンパク質がリボソームによってそれから翻訳されるようになるRNAを成熟mRNA（「mRNA」）とすることができる。

30

【0362】

イントロンは、スプライシング機構の一部であり、スプライシングに必要であり得、かつスプライシング反応を行う様々なスプライシング因子に結合する比較的短い保存されたRNAセグメントである一組の「スプライスエレメント」によって規定され得る。したがって、イントロンは各々、5' スプライス部位、3' スプライス部位、およびそれらの間に位置する分岐点によって規定される。スプライスエレメントは、エクソン内に位置するエクソンスプライシングエンハンサーおよびサイレンサー、ならびにスプライス部位および分岐点から離れたイントロン内に位置するイントロンスプライシングエンハンサーおよびサイレンサーも含む。スプライス部位および分岐点に加えて、これらのエレメントは、異常な選択的スプライシングおよび構成的スプライシングを制御する。

40

【0363】

ほとんどの真核生物遺伝子の初期RNA転写物（プレmRNA）は、非コードイントロン配列がスプライセオソームによって除去されて成熟メッセンジャーRNA（mRNA）を産生するまで、核内に保持される。生じるスプライシングが異なる可能性があるため、同じ一次転写物からの代替タンパク質産物の合成は、組織特異的シグナルまたは発生シグナルに影響される可能性がある。いくつかのがんを含むヒト遺伝的疾患のかなりの割合がプレmRNAスプライシングの正常パターンからの逸脱に起因すると考えられている。スプライセオソームは、小核RNAおよびタンパク質で構成されるリボ核タンパク質（snRNP）粒子を含む複合体である。スプライセオソームのsnRNA構成成分は、スプライシングの2つのエステル転移反応を促進することができる。

50

【0364】

2つの特有のスプライセオソームである、U2型イントロンの除去を触媒するU2依存性スプライセオソームと、真核生物のサブセットにのみ存在し、かつ希少なU12型クラスのエントロンをスプライシングする存在量のより低いU12依存性スプライセオソームとが、ほとんどの真核生物に共存している。U2依存性スプライセオソームは、U1、U2、U5、およびU4/U6 snRNP、ならびに多数の非snRNPタンパク質から構築される。U2 snRNPは、スプライセオソーム構築における第1のATP依存的ステップ中に、2つの弱く結合したタンパク質サブユニットであるSF3aおよびSF3bでリクルートされる。SF3bは、PHF5α、SF3b155、SF3b145、SF3b130、SF3b49、SF3b14a、およびSF3b10を含む7つの保存されたタンパク質で構成される。

10

【0365】

スプライシングまたはRNAスプライシングは、典型的には、新生前駆体メッセンジャーRNA（プレmRNA）転写物の成熟メッセンジャーRNA（mRNA）への編集を指す。スプライシングは、イントロンの除去およびその後のエクソンのライゲーションを含む生化学的プロセスである。順次のエステル転移反応は、下流イントロン中の分岐アデノシン（分岐点、BP）による5'スプライス部位（5'ss）の求核攻撃から始まり、結果として2'-5'-ホスホジエステル結合を有するイントロンラリアット中間体の形成をもたらす。その後、3'スプライス部位（3'ss）に対する5'ss媒介性攻撃が続き、イントロンラリアットの除去およびスプライシングされたRNA産物の形成をもたらす。

20

【0366】

スプライシングは、様々なシス作用エレメントおよびトランス作用因子によって制御され得る。シス作用エレメントはmRNAの配列であり、コアコンセンサス配列および他の制御エレメントを含み得る。コアコンセンサス配列は、典型的には、スプライセオソームリクルートのために機能することができる、5'ss、3'ss、ポリピリミジントラクト、およびBP領域を含む保存されたRNA配列モチーフを指すことができる。BPとは、プレmRNAの部分的に保存された配列を指し、一般に、3'ssの上流の50ヌクレオチド未満である。BPは、スプライシング反応の第1のステップ中に5'ssと反応する。他のシス作用制御エレメントには、エクソンスプライシングエンハンサー（ESE）、エクソンスプライシングサイレンサー（ESS）、イントロンスプライシングエンハンサー（ISE）、およびイントロンスプライシングサイレンサー（ISS）が含まれ得る。トランス作用因子は、シス作用エレメントに結合するタンパク質またはリボ核タンパク質とすることができる。

30

【0367】

スプライス部位の特定および制御されたスプライシングは、主に2つの動的な高分子機構であるメジャースプライセオソーム（U2依存性）およびマイナースプライセオソーム（U12依存性）によって達成され得る。スプライセオソームは各々、5つのsnRNPを含み、メジャースプライセオソームの場合、U1、U2、U4、U5、およびU6 snRNP（全イントロンの約95.5%をプロセッシングする）であり、マイナースプライセオソームの場合、U11、U12、U4atac、U5、およびU6atac snRNPである。5'ss、3'ss、およびBP部位におけるコンセンサス配列エレメントのスプライセオソーム認識は、スプライシング経路のステップのうちの1つであり、ESE、ISE、ESS、およびISSによって調節され得、それらは、SRタンパク質およびhnRNPを含む補助スプライシング因子によって認識され得る。ポリピリミジントラクト結合タンパク質（PTBP）は、イントロンのポリピリミジントラクトに結合し、RNAルーピングを促進し得る。

40

【0368】

選択的スプライシングは、単一遺伝子がいくつかの異なるタンパク質を最終的に産生し得る機構である。選択的スプライシングは、プレmRNAと会合する「選択的スプライシング制御タンパク質」と呼ばれる様々な異なるタンパク質の協調作用によって達成され、

50

別個の選択的エクソンを成熟mRNA中に含ませることができる。この遺伝子の転写物のこれらの代替形態は、特定のタンパク質の別個のアイソフォームを生じさせることができる。選択的スプライシング制御タンパク質に結合することができるプレmRNA分子中の配列は、ISS、ISE、ESS、ESE、およびポリピリミジントラクトを含むが、これらに限定されないイントロンまたはエクソンで見つけることができる。多くの変異は、スプライシングパターンを変化させることができる。例えば、変異は、シス作用エレメントとすることができ、コアコンセンサス配列（例えば、5' ss、3' ss、およびBP）に、またはESE、ESS、ISE、およびISSを含むスプライセオソームリクルートを調節する制御エレメントに位置することができる。

【0369】

隠れたスプライス部位、例えば、隠れた5' ssおよび隠れた3' ssとは、通常スプライセオソームによって認識されず、それ故に、休止状態であるスプライス部位を指すことができる。隠れたスプライス部位は、例えば、シス作用エレメントもしくはトランス作用因子における変異によって、またはバルジなどの構造配置によって認識または活性化され得る。

【0370】

スプライシング調節

本発明は、標的RNAのスプライシングの活性を調節する好ましい薬物特性を有する小分子の使用を企図する。標的ポリヌクレオチドのスプライシングを調節する小分子スプライシング調節因子（SM SM）が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、SM SMは、標的RNAに結合し、それを調節する。いくつかの実施形態では、1つ以上の標的RNAに結合し、調節するSM SMのライブラリが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、標的RNAは、mRNAである。いくつかの実施形態では、標的RNAは、mRNA 非コードRNAである。いくつかの実施形態では、標的RNAは、プレmRNAである。いくつかの実施形態では、標的RNAは、hnRNAである。いくつかの実施形態では、小分子は、標的RNAのスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される小分子は、標的RNAの配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される小分子は、標的RNAの隠れたスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される小分子は、標的RNAに結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される小分子は、スプライシング複合体構成成分に結合する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される小分子は、標的RNAおよびスプライシング複合体構成成分に結合する。

【0371】

したがって、プレmRNA分子におけるスプライシング事象を防止または誘導する方法であって、（例えば、細胞内の）スプライシング機構のプレmRNA分子および／または他のエレメントを本明細書に提供される化合物と接触させて、プレmRNA分子におけるスプライシング事象を防止または誘導することを含む、方法が本明細書に提供される。防止または誘導されたスプライシング事象は、例えば、異常なスプライシング事象、構成的スプライシング事象、または選択的スプライシング事象とすることができる。

【0372】

プレmRNA分子におけるスプライシング事象を防止または誘導することができる化合物を特定する方法であって、プラスの効果（スプライシングの防止もしくは誘導）またはマイナスの効果（スプライシングの防止もしくは誘導なし）がもたらされ、かつ検出される条件下で、その化合物を、（例えば、細胞内の）本明細書に記載の選択的スプライシング、異常なスプライシング、および／または構成的スプライシングに関与するスプライシングエレメントおよび／または因子と接触させることと、スプライシング事象を防止または誘導することができる化合物としてプラスの効果をもたらす化合物を特定することと、を含む、方法がさらに本明細書に提供される。

【0373】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される担体中の本明細書に記載の小分子化合物

10

20

30

40

50

は、プレmRNA分子における選択的または異常なスプライシング事象を防止または誘導する。上述のように、本明細書に提供される小分子化合物は、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたは抗原オリゴヌクレオチドではない。表1A～1Jおよび表6～9は、例示的な化合物の化学構造および名称を示しており、包括的であるようには意図されていない。

【0374】

いくつかの実施形態では、組成物は、小分子スプライシング調節因子化合物（SMSM）を含み、ここで、SMSMがRNA二本鎖のバルジ形成不対核酸塩基と相互作用し、RNA二本鎖がスプライス部位を含む。RNA二本鎖に結合した小分子スプライシング調節因子化合物（SMSM）を含む複合体を含む組成物であって、SMSMがRNA二本鎖のバルジ形成不対核酸塩基と相互作用し、RNA二本鎖がスプライス部位を含む、組成物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAは、アルファヘリックスを含む。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、二本鎖RNAのヘリックスの外側部分上に位置する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、二本鎖RNAのヘリックスの内側部分内に位置する。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAと1つ以上の分子間相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、SMSMは、バルジ形成不対核酸塩基と1つ以上の分子間相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、分子間相互作用は、イオン相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、またはファン・デル・ワールス相互作用を含む群から選択される。いくつかの実施形態では、SMSMの第1の部分は、RNA二本鎖の第1のRNA鎖上のバルジ形成不対核酸塩基と相互作用する。いくつかの実施形態では、SMSMの第2の部分は、RNA二本鎖の第2のRNA鎖の1つ以上の核酸塩基と相互作用し、ここで、第1のRNA鎖は第2のRNA鎖ではない。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAのヘリックスの内部からヘリックスの外側部分へのバルジ形成不対核酸塩基の交換速度が低減される。いくつかの実施形態では、SMSMは、バルジ形成不対核酸塩基の回転速度を低減する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のRNA鎖のリン酸骨格の周りのバルジ形成不対核酸塩基の回転速度を低減する。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAの第2の核酸塩基からのバルジ形成不対核酸塩基の距離を調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAの第2の核酸塩基からのバルジ形成不対核酸塩基の距離を低減する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、複合体の二本鎖RNAのヘリックスの内部に位置する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のバルジのサイズを低減する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のバルジを除去する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のバルジを安定化する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを増加させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを減少させる。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、RNA二本鎖のRNA鎖内に調節された塩基スタッキングを有する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、RNA二本鎖のRNA鎖内に増加した塩基スタッキングを有する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、RNA二本鎖のRNA鎖内に減少した塩基スタックを有する。いくつかの実施形態では、SMSMは、アプタマーではない。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖は、プレmRNAを含む。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、SMSMの不在下で、RNA二本鎖のRNA鎖のリン酸骨格の周りで自由に回転する。

【0375】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（SMSM）を細胞と接触させることを含み、ここで、SMSMが50nM未満のIC₅₀で細胞を死滅させる。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（SMSM）を細胞と接触させることを含み、ここで、SMSMが、mRNAをコードするプレmRNAのスプライス部位配列のスプライシングを調節し、mRNAが標的タンパク質または機能性RNAをコードし、m

10

20

30

40

50

R N Aの総量が、対照細胞中に産生された標的タンパク質または機能性R N Aをコードするm R N Aの総量と比較して少なくとも約1 0 %増加する。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を細胞と接触させることを含み、ここで、S M S Mが、m R N Aをコードするプレm R N Aのスプライス部位配列のスプライシングを調節し、m R N Aが標的タンパク質または機能性R N Aをコードし、m R N A、標的タンパク質、および／または機能性R N Aの総量が、対照細胞中のm R N A、標的タンパク質、および／または機能性R N Aの総量よりも少なくとも1 0 %少ない。

【0376】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を細胞と接触させることを含み、ここで、S M S Mが、疾患または状態に関連する第1のm R N Aアイソフォームと、第2のm R N Aアイソフォームとをコードするプレm R N Aのスプライス部位配列のスプライシングを調節し、第1のm R N Aアイソフォームの総量が、対照細胞中の第1のm R N Aアイソフォームの総量と比較して少なくとも約1 0 %減少する、および／または第2のm R N Aアイソフォームの総量が、対照細胞中の第1のm R N Aアイソフォームの総量と比較して少なくとも約1 0 %増加する。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、細胞であって、細胞中に存在するある量の第1のm R N Aアイソフォームおよびある量の第2のm R N Aアイソフォームを含む、細胞と接触させることを含み、ここで、第1のm R N Aアイソフォームの第2のm R N Aアイソフォームに対する比率が少なくとも1 . 2倍減少し、第1のm R N Aおよび第2のm R N Aがスプライス部位配列を含むプレm R N Aによってコードされ、第1のm R N Aアイソフォームが疾患または状態および第2のm R N Aアイソフォームに関連する。

【0377】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させることを含み、ここで、S M S Mが、ポリヌクレオチドの隠れたスプライシング部位でのエクソン包含、エクソン排除、偽エクソン包含、イントロン保持、またはスプライシングを調節し、S M S Mが、スプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させ、それにより、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することを含み、ここで、スプライス部位配列が、表2 A、表2 B、表2 C、または表2 Dのスプライス部位配列からなる群から選択されるスプライス部位配列を含む。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させることを含み、ここで、スプライス部位配列が、G G A g u a a gおよびA G A g u a a gから選択される配列を含む。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させることを含み、ここで、スプライス部位配列が、スプライス部位配列の- 3、- 2、- 1、+ 1、+ 2、+ 3、+ 4、+ 5、または+ 6位に少なくとも1つのバルジ形成ヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させることを含み、ここで、スプライス部位配列が、スプライス部位配列の- 3、- 2、- 1、+ 1、+ 2、+ 3、+ 4、+ 5、または+ 6位に変異ヌクレオチドを含む。

【0378】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させ、それにより、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することを含み、こ

10

20

30

40

50

ここで、スプライス部位配列が、N G A g u n v r n、N H A d d d d d n、N N B n n n n n n、およびN H A d d m h v kからなる群から選択される配列を含み、式中、Nまたはnが、A、U、G、またはCであり、Bが、C、G、またはUであり、Hまたはhが、A、C、またはUであり、dが、a、g、またはuであり、mが、aまたはcであり、rが、aまたはgであり、vが、a、c、またはgであり、kが、gまたはuである。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させ、それにより、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することを含み、ここで、スプライス部位配列が、N N B g u n n n n、N N B h u n n n n、またはN N B g v n n n nからなる群から選択される配列を含み、式中、Nまたはnが、A、U、G、またはCであり、Bが、C、G、またはUであり、Hまたはhが、A、C、またはUであり、dが、a、g、またはuであり、mが、aまたはcであり、rが、aまたはgであり、vが、a、c、またはgであり、kが、gまたはuである。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列は、N N B g u r r r n、N N B g u w w d n、N N B g u v m v n、N N B g u v b b n、N N B g u k d d n、N N B g u b n b d、N N B h u n n g n、N N B h u r m h d、またはN N B g v d n v nからなる群から選択される配列を含み、式中、Nまたはnが、A、U、G、またはCであり、Bが、C、G、またはUであり、Hまたはhが、A、C、またはUであり、dが、a、g、またはuであり、mが、aまたはcであり、rが、aまたはgであり、vが、a、c、またはgであり、kが、gまたはuである。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列の-3、-2、-1、+1、+2、+3、+4、+5、または+6位のヌクレオチドは、バルジ形成ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列の-3、-2、-1、+1、+2、+3、+4、+5、または+6位のヌクレオチドは、変異ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列は、表2 A、表2 B、表2 C、または表2 Dのスプライス部位配列からなる群から選択される配列を含む。

【0379】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を、スプライス部位配列を有するポリヌクレオチドを含む細胞と接触させ、それにより、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することを含み、ここで、ポリヌクレオチドが、表2 A、表2 B、表2 C、または表2 Dの遺伝子からなる群から選択される遺伝子によってコードされる。いくつかの実施形態では、遺伝子は、S M N 2である。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することは、エクソン7のスキッピングを阻害することを含む。いくつかの実施形態では、遺伝子は、D M Dである。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドのスプライシングを調節することは、エクソン51のスキッピングを促進することを含む。

【0380】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節する方法は、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を細胞と接触させることを含み、ここで、S M S Mが細胞中のRNA二本鎖のバルジ形成不対核酸塩基と相互作用し、二本鎖RNAがスプライシング部位配列を含み、S M S MがRNA二本鎖のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、方法は、第2の核酸塩基に対する第1の核酸塩基の相対位置を調節することを含み、ここで、第1の核酸塩基および第2の核酸塩基が二本鎖RNA内にあり、本方法が、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）またはその薬学的に許容される塩を二本鎖RNAと接触させることを含み、ここで、第1の核酸塩基がRNA二本鎖のバルジ形成不対核酸塩基であり、二本鎖RNAがスプライス部位を含む。

【0381】

いくつかの実施形態では、二本鎖RNAは、ヘリックスを含む。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対核酸塩基は、S M S Mと接触する前に、二本鎖RNAのヘリックスの外側部分上に位置する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、二本鎖RNAと1つ以上の分子間相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、バルジ形成不対核

10

20

30

40

50

酸塩基と1つ以上の分子間相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、分子間相互作用は、イオン相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、またはファン・デル・ワールス相互作用を含む群から選択される。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAのヘリックスの内部からヘリックスの外側部分へのバルジ形成不對核酸塩基の交換速度が低減される。いくつかの実施形態では、バルジ形成不對核酸塩基の回転速度が低減される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のRNA鎖のリン酸骨格の周りのバルジ形成不對核酸塩基の回転速度が低減される。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAの第2の核酸塩基からのバルジ形成不對核酸塩基の距離がSM SMと接触した後に調節される。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAの第2の核酸塩基からのバルジ形成不對核酸塩基の距離が低減される。いくつかの実施形態では、バルジ形成不對核酸塩基は、二本鎖RNAのヘリックスの内部に位置する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジのサイズが低減される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジが除去または維持される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングが促進される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のRNA鎖内のバルジ形成不對核酸塩基の塩基スタッキングがSM SMと接触した後に増加する。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAの第2の核酸塩基からのバルジ形成不對核酸塩基の距離が増加するまたは維持される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジがSM SMと接触した後に安定化される。いくつかの実施形態では、バルジ形成不對核酸塩基は、二本鎖RNAのヘリックスの外側部分上に位置する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジのサイズが増加する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングが阻害される。いくつかの実施形態では、スプライシングがスプライス部位で阻害される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のRNA鎖内のバルジ形成不對核酸塩基の塩基スタッキングがSM SMと接触した後に減少する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖は、プレmRNAを含む。

【0382】

いくつかの実施形態では、腫瘍を有する対象を治療する方法は、対象に小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含み、ここで、腫瘍のサイズが低減される。いくつかの実施形態では、腫瘍を有する対象を治療する方法は、対象に小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含み、ここで、腫瘍成長が少なくとも20%阻害される。いくつかの実施形態では、状態または疾患を治療する、予防する、および/またはその進行を遅延させる方法は、対象に小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含み、ここで、SM SMが対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライシングを調節し、状態または疾患がスプライス部位のスプライシングに関連する。いくつかの実施形態では、対象は、疾患または状態を有する。いくつかの実施形態では、疾患または状態を有する対象を治療する方法は、表2A、表2B、表2C、または表2Dの疾患からなる群から選択される疾患または状態を有する対象に、小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または状態を有する対象を治療する方法は、疾患または状態を有する対象に、小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含み、ここで、SM SMが、表1A~1Jおよび表6~9のSM SMからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患または状態を有する対象を治療する方法は、疾患または状態を有する対象に、小分子スプライシング調節因子化合物(SM SM)を投与することを含み、ここで、SM SMが、表2A、表2B、表2C、または表2Dのスプライス部位配列からなる群から選択されるスプライス部位配列を含むプレmRNAに結合する。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、プレmRNAである。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、脊髄性筋萎縮症である。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、デュシェンヌ型筋ジストロフィーである。いくつかの実施形態では、方法は、対象に追加の治療用分子を投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、SM SMは、本明細書に記載の化合物である。いくつかの実施形態では、SM SMは、表1A~1Jお

10

20

30

40

50

よび表 6 ～ 9 の S M S M からなる群から選択される。

【 0 3 8 3 】

いくつかの実施形態では、スプライシングを調節することは、ポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを防止する、阻害する、または減少させることを含む。いくつかの実施形態では、スプライシングを調節することは、ポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを増強する、促進する、または増加させることを含む。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列は、5' スプライス部位配列、3' スプライス部位配列、分岐点スプライス部位配列、または隠れたスプライス部位配列である。いくつかの実施形態では、スプライス部位は変異を含む、スプライス部位はバルジを含む、スプライス部位は変異およびバルジを含む、スプライス部位は変異を含まない、スプライス部位はバルジを含まない、またはスプライス部位は変異を含まず、かつバルジを含まない。いくつかの実施形態では、バルジは、変異によって引き起こされたバルジである。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、変異ヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、変異ヌクレオチドではない。いくつかの実施形態では、S M S M は、ポリヌクレオチドに対するスプライシング複合体構成成分の K_D を減少させる。いくつかの実施形態では、S M S M は、ポリヌクレオチドに対するスプライシング複合体構成成分の K_D を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S M は、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドへのスプライシング複合体構成成分の結合を阻害する。いくつかの実施形態では、S M S M は、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドへのスプライシング複合体構成成分の結合を促進する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、RNA である。いくつかの実施形態では、RNA は、プレ mRNA である。いくつかの実施形態では、RNA は、ヘテロ核 RNA である。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列は、5' スプライス部位配列、3' スプライス部位配列、分岐点 (B P) スプライス部位配列、エクソンスプライシングエンハンサー (E S E) 配列、エクソンスプライシングサイレンサー (E S S) 配列、イントロンスプライシングエンハンサー (I S E) 配列、イントロンスプライシングサイレンサー (I S S) 配列、ポリピリミジントラクト配列、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、少なくとも 5、6、7、8、9、10、15、20、25、50、100、250、500、750、1,000、2,000、5,000、10,000、50,000、100,000、500,000、または 1,000,000 ヌクレオチド長である。いくつかの実施形態では、S M S M は、ポリヌクレオチドのスプライス部位配列に結合する。いくつかの実施形態では、S M S M は、ポリヌクレオチドのスプライス部位配列のバルジと相互作用する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、シス作用エレメント配列を含む。いくつかの実施形態では、シス作用エレメント配列は、バルジを含まない。いくつかの実施形態では、シス作用エレメント配列は、変異を含まない。いくつかの実施形態では、シス作用エレメント配列は、シス作用エレメント配列、シス作用エレメント配列の 1 ～ 1000 核酸塩基上流、またはシス作用エレメント配列の 1 ～ 1000 核酸塩基下流に変異、バルジ、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、シス作用エレメント配列は、ポリヌクレオチドへのスプライセオソームのリクルートを調節する制御エレメント配列を含む。いくつかの実施形態では、シス作用エレメント配列は、ポリヌクレオチドへのスプライセオソームのリクルートを調節する制御エレメント配列を含む。いくつかの実施形態では、制御エレメント配列は、エクソンスプライシングエンハンサー (E S E) 配列、エクソンスプライシングサイレンサー (E S S) 配列、イントロンスプライシングエンハンサー (I S E) 配列、イントロンスプライシングサイレンサー (I S S) 配列、およびそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、S M S M は、スプライシング複合体構成成分に結合する。いくつかの実施形態では、スプライシング複合体構成成分は、9 G 8、A 1 h n R N P、A 2 h n R N P、A S D - 1、A S D - 2 b、A S F、B 1 h n R N P、C 1 h n R N P、C 2 h n R N P、C B P 2 0、C B P 8 0、C E L F、F h

10

20

30

40

50

nRNP、FBP11、Fox-1、Fox-2、G hnRNP、H hnRNP、hnRNP 1、hnRNP 3、hnRNP C、hnRNP G、hnRNP K、hnRNP M、hnRNP U、Hu、HUR、I hnRNP、K hnRNP、KH型スプライシング制御タンパク質 (KSRP)、L hnRNP、M hnRNP、mBBP、マッスルブラインド様 (MBNL)、NF45、NFAR、Nova-1、Nova-2、nPTB、P54/SFRS11、ポリピリミジントラクト結合タンパク質 (PTB)、PRP19複合体タンパク質、R hnRNP、RNPC1、SAM68、SC35、SF、SF1/BBP、SF2、SF3a、SF3B、SFRS10、Smタンパク質、SRタンパク質、SRm300、SRp20、SRp30c、SRP35C、SRP36、SRP38、SRp40、SRp55、SRp75、SRSF、STAR、GSG、SUP-12、TASR-1、TASR-2、TIA、TIAR、TRA2、TRA2a/b、U hnRNP、U1 snRNP、U11 snRNP、U12 snRNP、U1-C、U2 snRNP、U2AF1-RS2、U2AF35、U2AF65、U4 snRNP、U5 snRNP、U6 snRNP、Urp、YB1、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、スプライシング複合体構成成分は、RNAを含む。いくつかの実施形態では、スプライシング複合体構成成分は、小核RNA (snRNA) である。いくつかの実施形態では、snRNAは、U1 snRNA、U2 snRNA、U4 snRNA、U5 snRNA、U6 snRNA、U11 snRNA、U12 snRNA、U4atac snRNA、U5 snRNA、U6 atac snRNA、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、スプライシング複合体構成成分は、タンパク質を含む。いくつかの実施形態では、スプライシング複合体構成成分は、小核リボ核タンパク質 (snRNP) を含む。いくつかの実施形態では、snRNPは、U1 snRNP、U2 snRNP、U4 snRNP、U5 snRNP、U6 snRNP、U11 snRNP、U12 snRNP、U4atac snRNP、U5 snRNP、U6 atac snRNP、またはそれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、タンパク質は、セリン/アルギニンリッチ (SR) タンパク質である。いくつかの実施形態では、スプライス部位配列は、snRNA配列の塩基に対してミスマッチしている塩基を含む。いくつかの実施形態では、バルジは、スプライス部位配列とsnRNA配列との間の塩基対合のミスマッチによるものである。

【0384】

いくつかの実施形態では、方法は、天然タンパク質をコードするDNAを含む細胞における天然タンパク質の発現をアップレギュレートすることを含み、ここで、DNAが、天然タンパク質の異常なおよび/または選択的スプライシングによってそのダウンレギュレーションを引き起こす変異を含むか、または変異を含まない。例えば、DNAは、タンパク質の1つ以上のアイソフォームのダウンレギュレーションを引き起こす変異または異常な二次もしくは三次構造を有するプレmRNAをコードすることができる。本方法は、異常なスプライシング事象を防止する本明細書に提供される小分子を細胞に導入することを含むことができ、それにより、天然イントロンが正しいスプライシングによって除去され、天然タンパク質がその細胞によって産生される。いくつかの実施形態では、方法は、選択的スプライシング事象を調節して選択的スプライシングの調節なしで産生されるであろうタンパク質とは異なる機能を有するタンパク質を産生する本明細書に提供される小分子を細胞に導入することを含む。

【0385】

いくつかの実施形態では、方法は、天然タンパク質をコードするDNAを含む細胞における天然タンパク質の発現をダウンレギュレートすることを含み、ここで、DNAが、天然タンパク質の異常なおよび/または選択的スプライシングによってそのアップレギュレーションを引き起こす変異を含むか、または変異を含まない。例えば、DNAは、タンパク質の1つ以上のアイソフォームのアップレギュレーションを引き起こす変異または異常な二次もしくは三次構造を有するプレmRNAをコードすることができる。本方法は、異常なスプライシング事象を防止する本明細書に提供される小分子を細胞に導入することを

含むことができ、それにより、天然イントロンが正しいスプライシングによって除去され、天然タンパク質がその細胞によって産生される。いくつかの実施形態では、方法は、選択的スプライシング事象を調節して選択的スプライシングの調節なしで産生されるであろうタンパク質とは異なる機能を有するタンパク質を産生する本明細書に提供される小分子を細胞に導入することを含む。例えば、方法は、変異または異常な二次もしくは三次構造を含むプレmRNAにおける異常なスプライシングを防止すること、および／または選択的スプライシング事象を防止することを含むことができる。プレmRNA中に存在する場合、変異または異常な二次もしくは三次構造により、プレmRNAが誤ってスプライシングされ、変異または異常な二次もしくは三次構造を含まないプレmRNAから通常生じるmRNAとは異なる異常なmRNAまたはmRNA断片が産生され得る。例えば、プレmRNA分子は、(i) 変異または異常な二次もしくは三次構造が不在である場合にスプライシングによって除去されて、天然タンパク質をコードする第1のmRNA分子を産生することができる天然イントロンを規定するスプライスエレメントの第1のセットと、(ii) 天然イントロンとは異なる異常なイントロンであって、変異または異常な二次もしくは三次構造が存在する場合にスプライシングによって除去されて、第1のmRNA分子とは異なる異常な第2のmRNA分子を産生する、異常なイントロンを規定する変異または異常な二次もしくは三次構造によって誘導されるスプライスエレメントの第2のセットとを含むことができる。本方法は、(例えば、細胞内の) 本明細書に記載のスプライシング機構のプレmRNA分子ならびに／または他の因子および／もしくはエレメントを本明細書に記載の化合物と接触させて、プレmRNA分子中の異常なスプライシング事象を防止または促進することを含むことができ、それにより、天然イントロンが正しいスプライシングによって除去され、その細胞内での天然タンパク質の産生が増加する。

【0386】

いくつかの実施形態では、方法は、RNA中の選択的スプライシング事象を調節することによってさもなければダウンレギュレートされるであろうRNAの発現をアップレギュレートすることを含む。本方法は、スプライシング機構のプレmRNA分子ならびに／または他のエレメントおよび／もしくは因子を本明細書に記載の化合物と接触させて、選択的スプライシング事象を調節することを含むことができ、それにより、天然スプライシング事象が阻害され、選択的スプライシング事象が促進され、それにより、天然スプライシング事象の制御下でさもなければダウンレギュレートされるRNAの発現がアップレギュレートされる。

【0387】

いくつかの実施形態では、方法は、RNA中の選択的スプライシング事象を調節することによってさもなければアップレギュレートされるであろうRNAの発現をダウンレギュレートすることを含む。本方法は、スプライシング機構のプレmRNA分子ならびに／または他のエレメントおよび／もしくは因子を本明細書に記載の化合物と接触させて、選択的スプライシング事象を調節することを含むことができ、それにより、天然スプライシング事象が阻害され、選択的スプライシング事象が促進され、それにより、天然スプライシング事象の制御下でさもなければアップレギュレートされるRNAの発現がダウンレギュレートされる。

【0388】

本明細書に記載の方法、化合物、および組成物は、様々な用途を有する。例えば、それらは、発現されるRNAの発現をある特定の時間までダウンレギュレートし、その後、RNA発現をアップレギュレートすることが所望される手段を有することが所望される任意のプロセスにおいて有用である。かかる使用のために、発現されるRNAは、遺伝子が天然イントロンを含む限り、産生されるタンパク質をコードする任意のRNAであり得る。RNAは、遺伝子の発現を実質的にダウンレギュレートする異常なイントロンを規定するスプライスエレメントの異常な第2のセットを意図的に作製するための部位特異的変異誘発などの任意の好適な手段によって変異され得る(T. Kunkel, 米国特許第4, 873, 192号を参照のこと)。RNAをコードする配列は、好適な発現ベクターに挿入

されてもよく、この発現ベクターは、標準の組換え技法によって、宿主細胞（例えば、酵母、昆虫、または哺乳類細胞（例えば、ヒト、ラット）などの真核細胞）に挿入される。その後、宿主細胞は、標準の技法によって培養下で成長することができる。変異遺伝子の発現をアップレギュレートすることが所望される場合、好適な製剤中の本発明の好適な化合物が培養培地に添加され、これにより、その遺伝子の発現がアップレギュレートされるようになり得る。

【0389】

遺伝子から産生されたスプライスバリエーションの比率を変化させる方法も本明細書に提供される。本方法は、スプライシング機構のプレmRNA分子ならびに／または他のエレメントおよび／もしくは因子を本明細書に記載の化合物（複数可）と接触させて、選択的スプライシング事象を調節することを含むことができる。本発明の化合物（複数可）は、プレmRNA内で生じ得る1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の選択的スプライシング事象に作用するように使用され得る。いくつかの実施形態では、第1のスプライスバリエーションがダウンレギュレートまたは阻害され得る、および／または第2のスプライスバリエーションがアップレギュレートされ得、結果として2つ以上のRNAのスプライスバリエーションの比率が変化し得る。いくつかの実施形態では、第1のスプライスバリエーションがアップレギュレートされ得る一方で、第2のスプライスバリエーションは影響されない場合があり、それにより、RNAの比率が変化する。いくつかの実施形態では、第1のスプライスバリエーションがダウンレギュレートされ得る一方で、第2のスプライシング事象は影響されない場合があり、それにより、RNAの比率が変化する。

【0390】

本明細書に記載の方法、化合物、および製剤は、遺伝子、例えば、発生的に制御されたおよび／または組織制御されたものによってコードされるヒトまたは動物RNA中のスプライシング事象（例えば、選択的スプライシング事象）を試験し、調節するためのインビトロまたはインビボツールとしても有用である。

【0391】

本明細書に記載の化合物および製剤は、異常なおよび／または選択的スプライシングを伴う疾患の治療における治療剤としても有用である。したがって、いくつかの実施形態では、プレmRNA分子中の選択的または異常なスプライシング事象に関連する状態または障害を有する対象を治療する方法は、対象に本明細書に記載の化合物の治療有効量を投与して、選択的スプライシング事象を調節するか、または異常なスプライシング事象を防止し、それにより、対象を治療することを含む。本方法は、例えば、プレmRNA分子中に正しいスプライシング事象を回復させることができる。本方法は、例えば、薬学的に許容される担体中で本明細書に記載の小分子化合物を利用することができる。

【0392】

本明細書に記載の小分子を含む製剤は、水性担体などの生理学的または薬学的に許容される担体を含むことができる。したがって、本明細書に記載の方法に使用するための製剤には、経口投与、非経口投与、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、および動脈内投与、ならびに局所投与（例えば、嚢胞性線維症または肺癌に罹患している患者の肺への呼吸可能な粒子を有するエアロゾル化製剤の投与、または乾癬を有する患者の経皮投与用のクリームもしくはローション製剤の投与）が含まれるが、これらに限定されない。これらの製剤は、単位剤形で簡便に提示され得、当該技術分野で周知の方法のうちのいずれかによって調製され得る。任意の所与の事例での最も好適な投与経路は、当業者によって容易に決定されるであろう。治療される対象、性質、および状態の重症度、ならびに使用されている特定の活性化合物に依存し得る。

【0393】

上で考察されたように、プレmRNA分子の異常なまたは選択的スプライシングに関連する障害を有する患者におけるRNA発現をアップレギュレートまたはダウンレギュレートするための薬剤の調製のために上に記載された特性を有する本明細書に記載の化合物を

使用するための方法も本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、薬剤は、遺伝子発現をアップレギュレートする。他の実施形態では、薬剤は、遺伝子発現をダウンレギュレートする。本発明による薬剤の製造において、本化合物は、特に、薬学的に許容される担体と混合され得る。担体は、固体または液体であり得る。1つ以上の化合物が本明細書に記載の製剤に任意の組み合わせで組み込まれてもよく、これは、構成成分の混合および／または1つ以上の補助治療成分の包含などの周知の薬学技法のうちのいずれかによって調製され得る。

【0394】

本発明者らは、低分子量化合物（本明細書では小分子と称されることもあり、これは、mRNAスプライシングを遮断する、および／またはmRNAスプライシングを増強（促進、増大）する）を本明細書で特定する。本明細書に記載の方法によって制御され得るスプライシングには、選択的スプライシング、例えば、エクソンスキッピング、イントロン保持、偽エクソンスキッピング、エクソン排除、部分的イントロン排除、および他のものが含まれる。スプライシング配列およびRNA（もしくはRNAをコードする遺伝子）または関与するエクソンなどの因子に応じて、スプライシングの調節は、目的とするスプライシング配列に特異的なアンチセンスオリゴヌクレオチド（AO）の存在下または不在下で達成され得る。いくつかの実施形態では、小分子およびAOは、相乗的に作用する。

【0395】

いくつかの態様では、方法は、スプライス調節化合物（例えば、SMSM）を、プレmRNAのスプライシングを調節するプレmRNAと接触させて、細胞増殖を促進する転写物の発現を支持することを含む。例えば、本明細書に記載のSMSMは、細胞増殖を促進する転写物の1つ以上のアイソフォームを増加させることができる。例えば、本明細書に記載のSMSMは、細胞増殖を防止または阻害する転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を減少させることができる。

【0396】

いくつかの態様では、方法は、スプライス調節化合物（例えば、SMSM）を、プレmRNAのスプライシングを調節するプレmRNAと接触させて、細胞増殖を防止または阻害する転写物の発現を支持することを含む。例えば、本明細書に記載のSMSMは、細胞増殖を防止または阻害する転写物の1つ以上のアイソフォームを増加させることができる。例えば、本明細書に記載のSMSMは、細胞増殖を促進する転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を減少させることができる。

【0397】

いくつかの実施形態では、プレmRNAのスプライシングを調節する方法は、SMSMを使用して、対象における転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を減少させるまたは機能性を低下させることを含む。本方法は、対象にSMSMまたはSMSMを含む組成物を投与することを含むことができ、ここで、SMSMがプレmRNAまたはスプライシング複合体構成成分に結合し、プレmRNAのスプライシングを調節して、転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を支持する。本方法は、対象にSMSMまたはSMSMを含む組成物を投与することを含むことができ、ここで、SMSMがプレmRNAまたはスプライシング複合体構成成分に結合し、プレmRNAのスプライシングを調節して、転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を冷遇する。

【0398】

いくつかの実施形態では、本発明は、プレmRNAの異常なスプライシングに関連する疾患または状態に罹患している対象を治療する方法を提供する。本方法は、対象にSMSMまたはSMSMを含む組成物を投与することを含むことができ、ここで、SMSMがプレmRNAまたはスプライシング複合体構成成分に結合し、プレmRNAのスプライシングを調節して、転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を阻害する。本方法は、対象にSMSMまたはSMSMを含む組成物を投与することを含むことができ、ここで、SMSMがプレmRNAまたはスプライシング複合体構成成分に結合し、プレmRNAのスプライシングを調節して、転写物の1つ以上のアイソフォームの発現を増加させる。

【0399】

いくつかの疾患が、遺伝子の異常な遺伝子産物（例えば、RNA転写物またはタンパク質）の発現に関連する。例えば、異常量のRNA転写物は、対応するタンパク質発現の変化のため、疾患を引き起こす場合がある。特定のRNA転写物の量の変化は、いくつかの要因の結果である可能性がある。第一に、転写因子または転写プロセスの一部の混乱などによるRNA転写物の量の変化は、特定の遺伝子の異常な転写レベルに起因する場合があります、結果として特定のRNA転写物の発現レベルの変化をもたらす。第二に、特定のスプライシングプロセスの混乱または修飾スプライシングをもたらす遺伝子の変異などによる特定のRNA転写物のスプライシングの変化は、特定のRNA転写物のレベルを変化させる可能性がある。特定のRNA転写物の安定性の変化またはRNA転写物の安定性を維持する構成成分の変化、例えば、ポリAテール組み込みプロセスの変化もしくはRNA転写物に結合して安定化するある特定の因子もしくはタンパク質への影響の変化は、特定のRNA転写物のレベルの変化につながり得る。特定のRNA転写物の翻訳レベルもそれらの転写物の量に影響を与え、RNA転写物の崩壊プロセスに影響を与えるまたはそれをアップレギュレートする可能性がある。最後に、異常なRNA輸送またはRNA隔離もRNA転写物の機能レベルの変化につながる可能性があり、RNA転写物の安定性、さらなるプロセッシング、または翻訳に影響を与え得る。

10

【0400】

いくつかの実施形態では、プレmRNAによってコードされる1つ、2つ、3つ、またはそれ以上のRNA転写物の量を調節するための方法であって、細胞を、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、細胞は、細胞培養下でSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触する。他の実施形態では、細胞は、対象（例えば、非ヒト動物対象またはヒト対象）において、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触する。

20

【0401】

いくつかの実施形態では、疾患または状態を治療する、予防する、および／またはその進行を遅延させるための方法であって、対象、具体的には、哺乳動物に、本明細書に記載の小分子スプライシング調節因子の有効量を投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0402】

いくつかの実施形態では、プレmRNAのエクソスキッピングの防止または補正を促進する立体調節因子化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、疾患または状態を治療するための組成物および方法が本明細書に提供される。本発明は、対象の細胞における成熟mRNA、ひいては、タンパク質の産生を増加させるための組成物および方法であって、その対象が、それを必要とする対象、例えば、タンパク質の産生の増加から恩恵を受けることができる対象である、組成物および方法をさらに提供する。本発明は、対象の細胞における成熟mRNA、ひいては、タンパク質の産生を減少させるための組成物および方法であって、その対象が、それを必要とする対象、例えば、タンパク質の産生の減少から恩恵を受けることができる対象である、組成物および方法をさらに提供する。一実施形態では、記載の方法を使用して、結果として欠損タンパク質産生をもたらす、ミスセンス、スプライシング、フレームシフト、およびナンセンス変異、ならびに全遺伝子欠失を含む遺伝子の変異によって引き起こされる疾患または状態を有する対象を治療することができる。別の実施形態では、記載の方法を使用して、遺伝子変異によって引き起こされない疾患または状態を有する対象を治療することができる。いくつかの実施形態では、本発明の組成物および方法を使用して、タンパク質産生の増加から恩恵を受けることができる疾患または状態を有する対象を治療することができる。いくつかの実施形態では、本発明の組成物および方法を使用して、タンパク質産生の増加から恩恵を受けることができる疾患または状態を有する対象を治療することができる。いくつかの実施形態では、本発明の組成物および方法を使用して、タンパク質産生の減少から恩恵を受けることができる疾患または状態を有する対象を治療することができる。

30

40

50

【0403】

いくつかの実施形態では、疾患または状態の治療を必要とする対象における疾患または状態を、対象の細胞による標的タンパク質または機能性RNAの発現を増加させることによって治療する方法であって、細胞が、例えば、プレmRNAのエクソンスキッピングもしくはイントロン包含、またはそれらの一部を引き起こす変異を有し、プレmRNAが標的タンパク質または機能性RNAをコードする、方法が提供される。本方法は、対象の細胞を、標的タンパク質もしくは機能性RNAをコードするプレmRNAまたはスプライシング複合体構成成分を標的とするSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含むことができ、それにより、標的タンパク質または機能性RNAをコードするプレmRNA由来のエクソンのスプライシングが防止または阻害され、それにより、標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAのレベルが増加し、対象の細胞における標的タンパク質または機能性RNAの発現が増加する。いくつかの実施形態では、プレmRNAのエクソンスキッピングを引き起こす変異または異常な二次もしくは三次RNA構造を有する細胞による標的タンパク質の発現を増加させる方法であって、プレmRNAがエクソンスキッピングを引き起こす変異または異常な二次もしくは三次RNA構造を含む、方法も本明細書に開示される。本方法は、細胞を、標的タンパク質または機能性RNAをコードするプレmRNAを標的とするSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含むことができ、それにより、標的タンパク質または機能性RNAをコードするプレmRNA由来のエクソンのスプライシングが防止または阻害され、それにより、機能性タンパク質をコードするmRNAのレベルが増加し、細胞におけるタンパク質の発現が増加する。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、腫瘍抑制因子である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、腫瘍促進因子である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質または機能性RNAは、対象における量または活性が欠損している標的タンパク質または機能性RNAを機能的に増大するまたは置き換える補償タンパク質または補償機能性RNAである。いくつかの実施形態では、細胞は、タンパク質の量または活性の欠損によって引き起こされる状態を有する対象に存在するか、または対象由来である。いくつかの実施形態では、標的タンパク質の量の欠損は、標的タンパク質のハプロ不全によって引き起こされ、対象は、機能性標的タンパク質をコードする第1の対立遺伝子と、標的タンパク質が産生されない第2の対立遺伝子または非機能性標的タンパク質をコードする第2の対立遺伝子とを有し、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩は、第1の対立遺伝子から転写されたプレmRNAの標的部分に結合する。いくつかの実施形態では、標的タンパク質は、エクソンがスキップされたmRNAまたはエクソンが欠損しているmRNAから産生された等価タンパク質と比較して完全に機能的な形態で産生される。いくつかの実施形態では、プレmRNAは、プレmRNAと少なくとも約80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%の配列同一性を有する遺伝子配列によってコードされる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩は、機能性RNAまたは標的タンパク質をコードする遺伝子から転写されたプレmRNAの選択的スプライシングを調節することによって標的タンパク質または機能性RNAの量を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩は、標的タンパク質または機能性RNAをコードする遺伝子の変異に起因する異常なスプライシングを調節することによって標的タンパク質または機能性RNAの量を増加させる。

【0404】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%であり、少なくとも約250%、少なくとも約300%であり、少なくとも約400%であり、または少なくとも約50

0%増加する。

【0405】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、または約200%～約250%増加する。

10

【0406】

いくつかの実施形態では、SMSMS化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、または少なくとも約300%増加する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、または約200%～約250%増加する。

20

【0407】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、または約4～約9倍増加する。

30

【0408】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1

40

50

・ 1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、または約4～約9倍増加する。

【0409】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%減少する。

10

【0410】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量は、対照細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAの総量と比較して、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約90%～約100%、約20%～約30%、約20%～約40%、約20%～約50%、約20%～約60%、約20%～約70%、約20%～約80%、約20%～約90%、約30%～約40%、約30%～約50%、約30%～約60%、約30%～約70%、約30%～約80%、約30%～約90%、約40%～約50%、約40%～約60%、約40%～約70%、約40%～約80%、約40%～約90%、約50%～約60%、約50%～約70%、約50%～約80%、約50%～約90%、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、70%～約80%、約70%～約90%、または約80%～約90%減少する。

20

【0411】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約100%減少する。

30

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される標的タンパク質の総量は、対照細胞によって産生される標的タンパク質の総量と比較して、約10%～約100%、約20%～約100%、約30%～約100%、約40%～約100%、約50%～約100%、約60%～約100%、約70%～約100%、約80%～約100%、約90%～約100%、約20%～約30%、約20%～約40%、約20%～約50%、約20%～約60%、約20%～約70%、約20%～約80%、約20%～約90%、約30%～約40%、約30%～約50%、約30%～約60%、約30%～約70%、約30%～約80%、約30%～約90%、約40%～約50%、約40%～約60%、約40%～約70%、約40%～約80%、約40%～約90%、約50%～約60%、約50%～約70%、約50%～約80%、約50%～約90%、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、70%～約80%、約70%～約90%、または約80%～約90%減少する。

40

【0412】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAアイソフォームをコードする第1のスプライスバリエントと第2のスプライスバリエントとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるそれらの2つのスプライスバリエント間の量の差と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%

50

～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、約200%～約250%、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、または少なくとも約300%増加する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される、第1のサプライズバリエーションから発現される第1のタンパク質アイソフォームと第2のサプライズバリエーションから発現される第2のタンパク質アイソフォームとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるサプライズバリエーションから産生されるそれらの2つのタンパク質アイソフォーム間の量の差と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、約200%～約250%、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、または少なくとも約300%増加する。

【0413】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAアイソフォームをコードする第1のサプライズバリエーションと第2のサプライズバリエーションとの量の差は、対照細胞によって産生されるそれらの2つのサプライズバリエーション間の量の差と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される、第1のサプライズバリエーションから発現される第1のタンパク質アイソフォームと第2のサプライズバリエーションから発現される第2のタンパク質アイソフォームとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるサプライズバリエーションから発現されるそれらの2つのタンパク質アイソフォーム間の量の差と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍増加する。

【0414】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される、標的タンパク質または機能性RNAアイソフォームをコードする第1のサプライズバリエーションと第2のサプライズバリエーションとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるそれらの2つのサプライズバリエーション間の量の差と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%

10

20

30

40

50

0%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、約200%～約250%、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%であり、少なくとも約250%、または少なくとも約300%減少する。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される、第1のスプライスバリエントから発現される第1のタンパク質アイソフォームと第2のスプライスバリエントから発現される第2のタンパク質アイソフォームとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるスプライスバリエントから産生されるそれらの2つのタンパク質アイソフォーム間の量の差と比較して、約20%～約300%、約50%～約300%、約100%～約300%、約150%～約300%、約20%～約50%、約20%～約100%、約20%～約150%、約20%～約200%、約20%～約250%、約50%～約100%、約50%～約150%、約50%～約200%、約50%～約250%、約100%～約150%、約100%～約200%、約100%～約250%、約150%～約200%、約150%～約250%、約200%～約250%、少なくとも約20%、少なくとも約50%、少なくとも約100%、少なくとも約150%、少なくとも約200%、少なくとも約250%、または少なくとも約300%減少する。

【0415】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞で産生される標的タンパク質または機能性RNAアイソフォームをコードする第1のスプライスバリエントと第2のスプライスバリエントとの量の差は、対照細胞によって産生されるそれらの2つのスプライスバリエント間の量の差と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍減少する。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触した細胞によって産生される、第1のスプライスバリエントから発現される第1のタンパク質アイソフォームと第2のスプライスバリエントから発現される第2のタンパク質アイソフォームとの間の量の差は、対照細胞によって産生されるスプライスバリエントから発現されるそれらの2つのタンパク質アイソフォーム間の量の差と比較して、約1.1～約10倍、約1.5～約10倍、約2～約10倍、約3～約10倍、約4～約10倍、約1.1～約5倍、約1.1～約6倍、約1.1～約7倍、約1.1～約8倍、約1.1～約9倍、約2～約5倍、約2～約6倍、約2～約7倍、約2～約8倍、約2～約9倍、約3～約6倍、約3～約7倍、約3～約8倍、約3～約9倍、約4～約7倍、約4～約8倍、約4～約9倍、少なくとも約1.1倍、少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約2.5倍、少なくとも約3倍、少なくとも約3.5倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、または少なくとも約10倍減少する。

【0416】

第1のアイソフォームの第2のアイソフォームに対する比率は、いくつかの状態または疾患に寄与し得る。いくつかの実施形態では、状態または疾患を有しない対象は、1:1の第1のアイソフォームの第2のアイソフォームに対する比率を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、または1:5の第1のアイソフォームの第2のアイソフォームに対する比率を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1～約1:1.1、約1:1～約1:1.2、約1:1～約1:1.3、約1:1～約1:1.4、約1:1～約1:1.5、約1:1～約1:1.6、約1:1～約1:1.8

、約1：1～約1：2、約1：1～約1：3、約1：1～約1：3.5、約1：1～約1：4、約1：1～約1：4.5、約1：1～約1：5、1：2～約1：3、約1：2～約1：4、約1：2～約1：5、約1：3～約1：4、約1：3～約1：5、または約1：4～約1：5の第1のアイソフォームの第2のアイソフォームに対する比率を有する。

【0417】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩のプレmRNAへの結合は、プレmRNAの集団由来の1つ以上のエクソンおよび／もしくはイントロンならびに／またはそれらのタンパク質からのスプライシングを防止して、標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAを産生する。いくつかの実施形態では、細胞は、標的タンパク質または機能性RNAをコードする遺伝子から転写されたプレmRNAの集団を含み、プレmRNAの集団は、1つ以上のエクソンからのスプライシングを引き起こす変異を含み、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩は、プレmRNAの集団における1つ以上のエクソンからのスプライシングを引き起こす変異に結合する。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の、1つ以上のエクソンからのスプライシングを引き起こす変異への結合は、プレmRNAの集団由来の1つ以上のエクソンからのスプライシングを防止して、標的タンパク質または機能性RNAをコードするmRNAを産生する。いくつかの実施形態では、状態は、疾患または障害である。いくつかの実施形態では、本方法は、タンパク質発現を評価することをさらに含む。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩は、プレmRNAの標的部分に結合する。

【0418】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の結合は、欠損しているエクソンの包含または望ましくない保持されたイントロンもしくはその一部の除去を触媒し、結果として健常mRNAおよびタンパク質をもたらす。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の結合は、非疾患細胞にほとんどまたは全く影響しない。

【0419】

いくつかの実施形態では、SMSMは、細胞を50nM未満のIC₅₀で死滅させる。いくつかの実施形態では、細胞は、初代細胞である。いくつかの実施形態では、SMSMは、細胞を48nM、45nM、40nM、35nM、30nM、25nM、20nM、15nM、10nM、5nM、3nM、または1nM未満のIC₅₀で死滅させる。

【0420】

いくつかの実施形態では、SMSMは、初代細胞のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、初代細胞の増殖または生存を調節する。いくつかの実施形態では、初代細胞は、初代疾患細胞である。いくつかの実施形態では、初代疾患細胞は、初代がん細胞である。いくつかの実施形態では、SMSMは、少なくとも約1nM、10nM、100nM、1μM、10μM、100μM、1mM、10mM、100mM、または1Mの濃度で存在する。いくつかの実施形態では、初代疾患細胞の少なくとも約5%、10%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%が死滅する。いくつかの実施形態では、初代疾患細胞の少なくとも約5%、10%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%がアポトーシスを受ける。いくつかの実施形態では、初代疾患細胞の少なくとも約5%、10%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%が壊死を受ける。いくつかの実施形態では、増殖は、初代疾患細胞の少なくとも約5%、10%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、または100%で低減または阻害される。いくつかの実施形態では、初代疾患細胞は、非形質転換細胞である。

【0421】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、対象における腫瘍のサイズを低減する。いくつかの実施形態では、S M S Mまたはその薬学的に許容される塩を投与された対象における腫瘍のサイズは、対象において少なくとも約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%低減される。いくつかの実施形態では、S M S Mまたはその薬学的に許容される塩を投与された対象における腫瘍の直径は、少なくとも約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%低減される。いくつかの実施形態では、腫瘍の体積は、対象において少なくとも約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%減少する。いくつかの実施形態では、腫瘍は、悪性である。

10

【0422】

いくつかの実施形態では、方法は、S M S Mを初代非疾患細胞と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、初代非疾患細胞の最大約1%、5%、10%、15%、20%、25%、または50%が死滅する。いくつかの実施形態では、初代非疾患細胞の最大約1%、5%、10%、15%、20%、25%、または50%がアポトーシスを受ける。いくつかの実施形態では、初代非疾患細胞の最大約1%、5%、10%、15%、20%、25%、または50%が壊死を受ける。いくつかの実施形態では、増殖は、初代非疾患細胞の最大約1%、5%、10%、15%、20%、25%、または50%で減少するまたは阻害される。いくつかの実施形態では、初代非疾患細胞は、初代疾患細胞と同じ組織のものである。いくつかの実施形態では、初代非疾患細胞は、分化細胞である。

20

【0423】

S M S Mは、ポリヌクレオチドのスプライス部位でのスプライシングを調節することができ、有意な毒性を呈さない。いくつかの実施形態では、S M S Mは、対象に投与されると、血液脳関門(B B B)を透過する。

【0424】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、少なくとも約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、またはそれよりも高い脳/血液AUCを有する。

30

【0425】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S M、例えば、式(I)~(IV)のS M S Mは、M D C K-M D R 1透過性アッセイによって決定される、少なくとも約1、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約15、少なくとも約20、少なくとも約30、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約90、または少なくとも約100の見かけの透過性(P a p p)を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S Mは、少なくとも約10、少なくとも約20、または少なくとも約50の見かけの透過性を有する。

40

【0426】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S M、例えば、式(I)~(IV)のS M S Mは、最大約3の流出比(E R)を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S Mは、M D C K-M D R 1透過率アッセイによって決定される、約1、約2、約3、または約4から、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約12、約15、または約20までの範囲内の流出比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S Mは、約3~約10の流出比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるS M S Mは、最大約3、最大約2、または最大約1の流出比を有する

50

。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるSMSMは、約10超の流出比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるSMSMは、少なくとも約10、少なくとも約20、少なくとも約50、少なくとも約100、少なくとも約200、または少なくとも約300の流出比を有する。

【0427】

いくつかの実施形態では、SMSMは、ヒトにおいて、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、または1000時間の半減期を有する。

10

【0428】

いくつかの実施形態では、SMSMは、室温で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも1、2、3、4、もしくは5年間安定している。いくつかの実施形態では、SMSMは、4℃で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも1、2、3、4、もしくは5年間安定している。いくつかの実施形態では、SMSMは、水または有機溶媒中、室温で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも1、2、3、4、もしくは5年間安定している。いくつかの実施形態では、SMSMは、水または有機溶媒中、4℃で、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、もしくは24時間、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月間、または少なくとも1、2、3、4、もしくは5年間安定している。

20

30

【0429】

いくつかの実施形態では、SMSMは、0.01~10 nM、0.01~5 nM、0.01~2.5 nM、0.01~1 nM、0.01~0.75 nM、0.01~0.5 nM、0.01~0.25 nM、0.01~0.1 nM、0.1~100 nM、0.1~50 nM、0.1~25 nM、0.1~10 nM、0.1~7.5 nM、0.1~5 nM、0.1~2.5 nM、2~1000 nM、2~500 nM、2~250 nM、2~100 nM、2~75 nM、2~50 nM、2~25 nM、2~10 nM、10~1000 nM、10~500 nM、10~250 nM、10~100 nM、10~75 nM、10~50 nM、10~25 nM、25~1000 nM、25~500 nM、25~250 nM、25~100 nM、25~75 nM、25~50 nM、50~1000 nM、50~500 nM、50~250 nM、50~100 nM、50~75 nM、60~70 nM、100~1000 nM、100~500 nM、100~250 nM、250~1000 nM、250~500 nM、または500~1000 nMの細胞生存率IC₅₀を有する。

40

【0430】

いくつかの実施形態では、SMSMは、最大2 nM、3 nM、4 nM、5 nM、6 nM、7 nM、8 nM、9 nM、10 nM、11 nM、12 nM、13 nM、14 nM、15

50

nM、16 nM、17 nM、18 nM、19 nM、20 nM、21 nM、22 nM、23 nM、24 nM、25 nM、30 nM、35 nM、40 nM、45 nM、50 nM、51 nM、52 nM、53 nM、54 nM、55 nM、56 nM、57 nM、58 nM、59 nM、60 nM、61 nM、62 nM、63 nM、64 nM、65 nM、66 nM、67 nM、68 nM、69 nM、70 nM、71 nM、72 nM、73 nM、74 nM、75 nM、76 nM、77 nM、78 nM、79 nM、80 nM、81 nM、82 nM、83 nM、84 nM、85 nM、90 nM、95 nM、100 nM、110 nM、120 nM、130 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、210 nM、220 nM、230 nM、240 nM、250 nM、275 nM、300 nM、325 nM、350 nM、375 nM、400 nM、425 nM、450 nM、475 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μ M、または10 μ Mの細胞生存率IC₅₀を有する。

【0431】

いくつかの実施形態では、SMSMは、疾患細胞が、2~1000 nM、2~500 nM、2~250 nM、2~100 nM、2~75 nM、2~50 nM、2~25 nM、2~10 nM、10~1000 nM、10~500 nM、10~250 nM、10~100 nM、10~75 nM、10~50 nM、10~25 nM、25~1000 nM、25~500 nM、25~250 nM、25~100 nM、25~75 nM、25~50 nM、50~1000 nM、50~500 nM、50~250 nM、50~100 nM、50~75 nM、60~70 nM、100~1000 nM、100~500 nM、100~250 nM、250~1000 nM、250~500 nM、または500~1000 nMの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、疾患細胞の細胞増殖を1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%超減少させる。

【0432】

いくつかの実施形態では、SMSMは、疾患細胞が、少なくとも2 nM、3 nM、4 nM、5 nM、6 nM、7 nM、8 nM、9 nM、10 nM、11 nM、12 nM、13 nM、14 nM、15 nM、16 nM、17 nM、18 nM、19 nM、20 nM、21 nM、22 nM、23 nM、24 nM、25 nM、30 nM、35 nM、40 nM、45 nM、50 nM、51 nM、52 nM、53 nM、54 nM、55 nM、56 nM、57 nM、58 nM、59 nM、60 nM、61 nM、62 nM、63 nM、64 nM、65 nM、66 nM、67 nM、68 nM、69 nM、70 nM、71 nM、72 nM、73 nM、74 nM、75 nM、76 nM、77 nM、78 nM、79 nM、80 nM、81 nM、82 nM、83 nM、84 nM、85 nM、90 nM、95 nM、100 nM、110 nM、120 nM、130 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、210 nM、220 nM、230 nM、240 nM、250 nM、275 nM、300 nM、325 nM、350 nM、375 nM、400 nM、425 nM、450 nM、475 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 n

M、1 μ M、または10 μ Mの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、疾患細胞の細胞増殖を1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%超減少させる。

【0433】

いくつかの実施形態では、SMSMは、疾患細胞が、2~1000 nM、2~500 nM、2~250 nM、2~100 nM、2~75 nM、2~50 nM、2~25 nM、2~10 nM、10~1000 nM、10~500 nM、10~250 nM、10~100 nM、10~75 nM、10~50 nM、10~25 nM、25~1000 nM、25~500 nM、25~250 nM、25~100 nM、25~75 nM、25~50 nM、50~1000 nM、50~500 nM、50~250 nM、50~100 nM、50~75 nM、60~70 nM、100~1000 nM、100~500 nM、100~250 nM、250~1000 nM、250~500 nM、または500~1000 nMの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、疾患細胞の生存率を10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%超減少させる。

【0434】

いくつかの実施形態では、SMSMは、疾患細胞が、少なくとも2 nM、3 nM、4 nM、5 nM、6 nM、7 nM、8 nM、9 nM、10 nM、11 nM、12 nM、13 nM、14 nM、15 nM、16 nM、17 nM、18 nM、19 nM、20 nM、21 nM、22 nM、23 nM、24 nM、25 nM、30 nM、35 nM、40 nM、45 nM、50 nM、51 nM、52 nM、53 nM、54 nM、55 nM、56 nM、57 nM、58 nM、59 nM、60 nM、61 nM、62 nM、63 nM、64 nM、65 nM、66 nM、67 nM、68 nM、69 nM、70 nM、71 nM、72 nM、73 nM、74 nM、75 nM、76 nM、77 nM、78 nM、79 nM、80 nM、81 nM、82 nM、83 nM、84 nM、85 nM、90 nM、95 nM、100 nM、110 nM、120 nM、130 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、210 nM、220 nM、230 nM、240 nM、250 nM、275 nM、300 nM、325 nM、350 nM、375 nM、400 nM、425 nM、450 nM、475 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μ M、または10 μ Mの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、疾患細胞の生存率を10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%超減少させる。

10

【0435】

いくつかの実施形態では、SMSMは、非疾患細胞が、2~1000nM、2~500nM、2~250nM、2~100nM、2~75nM、2~50nM、2~25nM、2~10nM、10~1000nM、10~500nM、10~250nM、10~100nM、10~75nM、10~50nM、10~25nM、25~1000nM、25~500nM、25~250nM、25~100nM、25~75nM、25~50nM、50~1000nM、50~500nM、50~250nM、50~100nM、50~75nM、60~70nM、100~1000nM、100~500nM、100~250nM、250~1000nM、250~500nM、または500~1000nMの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、非疾患細胞の生存率を1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、または50%超減少させない。

20

【0436】

いくつかの実施形態では、SMSMは、非疾患細胞が、少なくとも2nM、3nM、4nM、5nM、6nM、7nM、8nM、9nM、10nM、11nM、12nM、13nM、14nM、15nM、16nM、17nM、18nM、19nM、20nM、21nM、22nM、23nM、24nM、25nM、30nM、35nM、40nM、45nM、50nM、51nM、52nM、53nM、54nM、55nM、56nM、57nM、58nM、59nM、60nM、61nM、62nM、63nM、64nM、65nM、66nM、67nM、68nM、69nM、70nM、71nM、72nM、73nM、74nM、75nM、76nM、77nM、78nM、79nM、80nM、81nM、82nM、83nM、84nM、85nM、90nM、95nM、100nM、110nM、120nM、130nM、140nM、150nM、160nM、170nM、180nM、190nM、200nM、210nM、220nM、230nM、240nM、250nM、275nM、300nM、325nM、350nM、375nM、400nM、425nM、450nM、475nM、500nM、550nM、600nM、650nM、700nM、750nM、800nM、850nM、900nM、950nM、1μM、または10μMの濃度のSMSMで、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、または48時間にわたって処理された場合、非疾患細胞の生存率を1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15

30

40

50

%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、または50%超減少させない。

【0437】

いくつかの実施形態では、SMSMは、対象における腫瘍のサイズを少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%減少させる。

10

【0438】

いくつかの実施形態では、SMSMは、対象における腫瘍の腫瘍成長を少なくとも5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、または100%減少させる。

20

【0439】

SMSM標的

プレmRNAなどのmRNAの異常なスプライシングは、欠陥タンパク質をもたらす可能性があり、対象に疾患または障害を引き起こす可能性がある。本明細書に記載の組成物および方法は、プレmRNAなどのmRNAのこの異常なスプライシングを減少させ、この異常なスプライシングによって引き起こされる疾患または障害を治療することができる。

【0440】

RNA転写物の量の変化に関連する疾患は、多くの場合、異常なタンパク質発現に焦点を当てて治療される。しかしながら、スプライシングプロセスの構成成分または関連転写因子もしくは関連安定性因子などのRNAレベルの異常な変化に関与するプロセスが小分子での処理によって標的とされ得る場合、異常なレベルのRNA転写物または関連タンパク質の発現の望ましくない影響であるように、タンパク質発現レベルを回復させることが可能であろう。したがって、RNA転写物または関連タンパク質の異常な発現に関連する疾患を予防または治療する方法として、ある特定の遺伝子によってコードされるRNA転写物の量を調節する方法が必要とされている。

30

【0441】

構造標的

シス作用エレメントにおける変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造は、プレmRNAの三次元構造変化を誘導し得る。シス作用エレメントにおける変異および／または異常な二次RNA構造は、プレmRNAが、例えば、少なくとも1つのsnRNA、または少なくとも1つのsnRNP、または少なくとも1つの他の補助スプライシング因子に結合したときに、プレmRNAの三次元構造変化を誘導し得る。例えば、非標準スプライス部位配列のsnRNAに対する非標準塩基対合により、バルジが形成され得る。例えば、5'ssがU1～U12 snRNAまたはそれらの一部分に結合したときに、バルジが形成され得る。例えば、少なくとも1つの変異を含む5'ssがU1～U12 snRNAまたはそれらの一部分に結合したときに、バルジが形成されるように誘導され得る。例えば、隠れた5'ssがU1～U12 snRNAまたはそれらの一部分に結合したときに、バルジが形成され得る。例えば、少なくとも1つの変異を含む隠れた5'ssがU

40

50

1～U12 snRNAまたはそれらの一部分に結合したときに、バルジが形成されるように誘導され得る。例えば、3' ssがU2 snRNAまたはその一部分に結合したときに、バルジが形成され得る。例えば、隠れた3' ssがU2 snRNAまたはその一部分に結合したときに、バルジが形成され得る。例えば、隠れた3' ssがU2 snRNAまたはその一部分に結合したときに、バルジが形成されるように誘導され得る。U1およびU2のタンパク質構成成分は、バルジを形成するために存在しても存在しなくてもよい。例示的な5' スプライス部位変異ならびに／またはバルジ構造を誘導し得る異常な二次構造および／もしくは三次構造が本明細書に記載される。本明細書に開示される方法におけるポリヌクレオチドは、本明細書に記載の例示的な5' スプライス部位配列のうちのいずれか1つを含むことができる。

10

【0442】

いくつかの実施形態では、小分子は、バルジに結合することができる。いくつかの実施形態では、バルジは、天然に存在する。いくつかの実施形態では、バルジは、スプライス部位と小核RNAとの間の非標準塩基対合によって形成される。例えば、バルジは、5' ssとU1～U12 snRNAとの間の非標準塩基対合によって形成され得る。バルジは、1ヌクレオチド、2ヌクレオチド、3ヌクレオチド、4ヌクレオチド、5ヌクレオチド、6ヌクレオチド、7ヌクレオチド、8ヌクレオチド、9ヌクレオチド、10ヌクレオチド、11ヌクレオチド、12ヌクレオチド、13ヌクレオチド、14ヌクレオチド、または15ヌクレオチドを含むことができる。いくつかの実施形態では、三次元構造変化は、バルジ形成を有しない変異によって誘導され得る。いくつかの実施形態では、バルジは、スプライス部位に変異を有せずに形成され得る。いくつかの実施形態では、認識部分は、シス作用エレメントのうちのいずれかにおける変異によって形成され得る。いくつかの実施形態では、小分子は、変異によって誘導される認識部分に結合することができる。いくつかの実施形態では、真正の5' スプライス部位における変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造は、隠れた5' スプライス部位でのスプライシングをもたらすことができる。いくつかの実施形態では、変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造は、ESE、ESS、ISE、およびISSを含む制御エレメントのうちの1つとすることができる。

20

【0443】

いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、エクソン中にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位の上流(5')にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して-1位にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SMSMの標的は、NNN*nnnnnnnnのスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、N*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して-2位にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SMSMの標的は、NN*Nnnnnnnnnのスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、N*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して-3位にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SMSMの標的は、N*NNnnnnnnnnのスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、N*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。

30

40

【0444】

いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、イントロン中にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位の下流(3')にバルジ形成ヌクレオ

50

【 0 4 4 5 】

30

【 0 4 4 6 】

40

【 0 4 4 7 】

50

【 0 4 4 8 】

いくつかの実施形態では、SM SMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して+1、+2、+3、+4、+5、+6、および／または+7位に1つ以上のバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SM SMの標的は、NNNnn*nnnnnn、NNNnnn*nnnnn、NNNnnnn*nnnn、

NNNnnnnn*nn、NNNnnnnnnn*n、NNNnnnnnnnnn*、またはNNNnnnnnnnnn*のスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、n*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。

【0449】

いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して-1位にバルジ形成ヌクレオチドを有し、かつスプライス部位配列のスプライス部位に対して-2位にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SMSMの標的は、NN*N*nnnnnnnnのスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、N*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。いくつかの実施形態では、SMSMの標的は、スプライス部位配列のスプライス部位に対して-2位にバルジ形成ヌクレオチドを有し、かつスプライス部位配列のスプライス部位に対して-3位にバルジ形成ヌクレオチドを有するスプライス部位配列を含むプレmRNAである。例えば、SMSMの標的は、N*N*Nnnnnnnnnのスプライス部位配列を含むプレmRNAとすることができ、ここで、N*は、バルジ形成ヌクレオチドを表す。

【0450】

いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライス部位を含むRNA二本鎖のバルジ形成ヌクレオチドと相互作用する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖は、プレmRNAを含む。いくつかの実施形態では、SMSMは、RNA二本鎖に結合し、スプライス部位を含むRNA二本鎖のバルジ形成不対核酸塩基と相互作用する。いくつかの実施形態では、SMSMの第1の部分は、RNA二本鎖の第1のRNA鎖上のバルジ形成ヌクレオチドと相互作用する。いくつかの実施形態では、SMSMの第2の部分は、RNA二本鎖の第2のRNA鎖の1つ以上のヌクレオチドと相互作用し、ここで、第1のRNA鎖は第2のRNA鎖ではない。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAとの1つ以上の分子間相互作用、例えば、イオン相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、またはファン・デル・ワールス相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、SMSMは、バルジ形成ヌクレオチドとの1つ以上の分子間相互作用、例えば、イオン性相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、またはファン・デル・ワールス相互作用相互作用を形成する。

【0451】

いくつかの実施形態では、二本鎖RNAは、アルファヘリックスを含む。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、二本鎖RNAのヘリックスの外側部分上に位置する。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、二本鎖RNAのヘリックスの内側部分内に位置する。

【0452】

いくつかの実施形態では、二本鎖RNAのヘリックスの内部からヘリックスの外側部分へのバルジ形成ヌクレオチドの交換速度が減少する。

【0453】

いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAの第2のヌクレオチドからのバルジ形成ヌクレオチドの距離を調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAの第2のヌクレオチドからのバルジ形成ヌクレオチドの距離を減少させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、二本鎖RNAの第2のヌクレオチドからのバルジ形成ヌクレオチドの距離を増加させる。

【0454】

いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、複合体の二本鎖RNAのヘリックスの内部に位置する。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、RNA二本鎖のRNA鎖内に調節された塩基スタッキングを有する。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、RNA二本鎖のRNA鎖内に増加した塩基スタッキングを有する。いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、RNA二本鎖のRNA鎖内に減少した塩基スタッキングを有する。

【0455】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のスプライス部位でのスプライシングを減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のバルジのサイズを低減する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のバルジを除去する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のバルジを安定化する。

【0456】

いくつかの実施形態では、バルジ形成不対ヌクレオチドは、S M S Mの不在下で、R N A二本鎖のR N A鎖のリン酸骨格の周りで自由に回転する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、バルジ形成不対ヌクレオチドの回転速度を減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、R N A二本鎖のR N A鎖のリン酸骨格の周りのバルジ形成不対ヌクレオチドの回転速度を減少させる。

【0457】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、アプタマーではない。

【0458】

小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）を細胞と接触させることを含むスプライシングを調節する方法であって、S M S Mが細胞中のR N A二本鎖のバルジ形成不対ヌクレオチドと相互作用し、二本鎖R N Aがスプライシング部位を含み、S M S MがR N A二本鎖のスプライシングを調節する、方法も本明細書に提供される。

【0459】

第2のヌクレオチドに対する第1のヌクレオチドの相対位置を調節するための方法であって、第1のヌクレオチドおよび第2のヌクレオチドが二本鎖R N A内にあり、この方法が、小分子スプライシング調節因子化合物（S M S M）またはその薬学的に許容される塩を二本鎖R N Aと接触させることを含み、第1のヌクレオチドがR N A二本鎖のバルジ形成ヌクレオチドであり、二本鎖R N Aがスプライス部位を含む、方法が本明細書に提供される。

【0460】

いくつかの実施形態では、二本鎖R N Aは、ヘリックスを含む。

【0461】

いくつかの実施形態では、バルジ形成ヌクレオチドは、S M S Mと接触する前に、二本鎖R N Aのヘリックスの外側部分上に位置する。

【0462】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、二本鎖R N Aと1つ以上の分子間相互作用を形成する。

【0463】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、バルジ形成不対ヌクレオチドと1つ以上の分子間相互作用を形成する。いくつかの実施形態では、分子間相互作用は、イオン相互作用、水素結合、双極子-双極子相互作用、またはファン・デル・ワールス相互作用を含む群から選択される。いくつかの実施形態では、二本鎖R N Aのヘリックスの内部からヘリックスの外側部分へのバルジ形成不対ヌクレオチドの交換速度が減少する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対ヌクレオチドの回転速度が減少する。いくつかの実施形態では、R N A二本鎖のR N A鎖のリン酸骨格の周りのバルジ形成不対ヌクレオチドの回転速度が減少する。いくつかの実施形態では、二本鎖R N Aの第2のヌクレオチドからのバルジ形成不対ヌクレオチドの距離がS M S Mと接触した後に調節される。いくつかの実施形態では、二本鎖R N Aの第2のヌクレオチドからのバルジ形成不対ヌクレオチドの距離が減少する。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対ヌクレオチドは、二本鎖R N Aのヘリックスの内部に位置する。いくつかの実施形態では、R N A二本鎖のバルジのサイズが低減される。いくつかの実施形態では、R N A二本鎖のバルジが除去または維持される。

【0464】

いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングが促進される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のRNA鎖内のバルジ形成不対ヌクレオチドの塩基スタッキングがSM SMと接触した後に増加する。いくつかの実施形態では、二本鎖RNAの第2のヌクレオチドからのバルジ形成不対ヌクレオチドの距離が増加するまたは維持される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジがSM SMと接触した後に安定化される。いくつかの実施形態では、バルジ形成不対ヌクレオチドは、二本鎖RNAのヘリックスの外側部分上に位置する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のバルジのサイズが増加する。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のスプライス部位でのスプライシングが阻害される。いくつかの実施形態では、スプライシングがスプライス部位で阻害される。いくつかの実施形態では、RNA二本鎖のRNA鎖内のバルジ形成不対ヌクレオチドの塩基スタッキングがSM SMと接触した後に減少する。

【0465】

本明細書に記載のSM SMによって標的とされる例示的な部位には、5'スプライス部位、3'スプライス部位、ポリピリミジントラクト、分岐部位、スプライシングエンハンサー、およびサイレンサーエレメントが挙げられる。ホットスポットにおける変異または異常な二次もしくは三次RNA構造は、標的とされ得るmRNA部位または足場配列を作製することができる。例えば、多くのエクソンは、それぞれ、5'および3'スプライス部位でイントロンヌクレオチドGTおよびAGに隣接している。例えば、これらの部位における変異または異常な二次もしくは三次RNA構造は、例えば、隣接するエクソンの排除または隣接するイントロンの包含を引き起こす可能性がある。数百の異なるタンパク質、少なくとも5つのスプライセオソームsnRNA、mRNA上の配列、配列長、エンハンサーおよびサイレンサーエレメント、ならびにスプライシングシグナルの強度を含む多くの要因が、複雑なプレmRNAスプライシングプロセスに影響を及ぼす。本明細書に記載のSM SMによって標的とされる例示的な部位には、RNAの二次構造が挙げられ、三次構造が挙げられることもある。例えば、本明細書に記載のSM SMによって標的とされる例示的な部位には、ステムループ、ヘアピン、分岐点配列(BPS)、ポリピリミジントラクト(PPT)、5'スプライス部位(5'ss)および3'スプライス部位(3'ss)、二本鎖snRNAおよびスプライス部位、ならびにRNAに結合するトランス作用タンパク質が挙げられる。標的プレmRNAは、欠陥配列、例えば、酵素活性などの機能の変化または発現の欠如などの発現の変化を有するタンパク質などの欠損タンパク質を産生する配列を含む可能性がある。いくつかの実施形態では、欠陥配列は、RNAの構造に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、欠陥配列は、snRNPによる認識に影響を及ぼす。

【0466】

コンセンサススプライス部位配列に加えて、変異に起因するものを含む構造的制約は、エクソン／イントロンスプライシングエンハンサー(ESE／ISE)またはサイレンサーエレメント(ESS／ISS)などのシス作用配列に影響を及ぼす可能性がある。

【0467】

いくつかの実施形態では、天然DNAおよび／もしくはプレmRNAの変異、またはRNAの異常な二次もしくは三次構造は、新たなスプライス部位配列を作製する。例えば、変異または異常なRNA構造は、通常休止しているか、またはスプライシングエレメントとしての役割を果たさないRNAの天然領域を活性化させ、スプライシング部位またはスプライシングエレメントとして機能させ得る。かかるスプライス部位およびエレメントは、「隠れた」と称され得る。例えば、天然イントロンは、2つの異常なイントロンに分けられ、それらの間に新たなエクソンが位置し得る。例えば、変異は、天然5'スプライス部位と天然分岐点との間に新たなスプライス部位を作製し得る。例えば、変異は、天然スプライス部位と天然分岐点との間の隠れた分岐点配列を活性化し得る。例えば、変異は、天然分岐点と天然スプライス部位との間に新たなスプライス部位を作製し得、さらに、異常な変異スプライス部位から上流の隠れたスプライス部位および隠れた分岐点を順次活性化し得る。

【0468】

いくつかの実施形態では、スプライシング活性を制御するトランス作用タンパク質の変異または誤った発現は、通常休止しているか、またはスプライシングエレメントとしての役割を果たさないRNAの天然領域を活性化させ、スプライシング部位またはスプライシングエレメントとして機能させ得る。例えば、SRタンパク質の変異または誤った発現は、通常休止しているか、またはスプライシングエレメントとしての役割を果たさないRNAの天然領域を活性化させ、スプライシング部位またはスプライシングエレメントとして機能させ得る。

【0469】

いくつかの実施形態では、天然DNAおよび／またはプレmRNAの変異は、スプライス部位でのスプライシングを阻害する。例えば、変異は、天然スプライス部位配列から上流（すなわち、それに対して5'側）および天然分岐点配列から下流（すなわち、それに対して3'側）に新たなスプライス部位を生じさせ得る。天然スプライス部位配列および天然分岐点配列は、スプライス部位配列の天然セットおよびスプライス部位配列の異常なセットの両方の成員として機能し得る。

【0470】

いくつかの実施形態では、天然スプライスエレメント（例えば、分岐点）は、スプライスエレメントの異常なセットの成員でもある。例えば、本明細書に提供されるSSMは、天然エレメントを遮断し、隠れたエレメント（例えば、隠れた5'ss、隠れた3'ss、または隠れた分岐点）を活性化することができ、これにより、スプライシングエレメントの天然セットの残りの成員がリクルートされて、誤ったスプライシングよりも正しいスプライシングが促進され得る。いくつかの実施形態では、活性化された隠れたスプライスエレメントは、イントロン内にある。いくつかの実施形態では、活性化された隠れたスプライスエレメントは、エクソン内にある。本明細書に提供される化合物および方法を使用して、異常なスプライスエレメントのタイプ（例えば、変異スプライスエレメントまたは非変異スプライスエレメント）に応じて、および／またはスプライスエレメントの制御（例えば、上流シグナル伝達経路による制御）に応じて、様々な異なるスプライスエレメントを遮断または活性化することができる。例えば、本明細書に提供される化合物および方法は、変異エレメント、非変異エレメント、隠れたエレメント、または天然エレメントを遮断することができ、5'スプライス部位、3'スプライス部位、または分岐点を遮断してもよい。

【0471】

いくつかの実施形態では、選択的スプライシング事象は、本明細書に提供される化合物を用いることによって調節され得る。例えば、本明細書に提供される化合物は、選択的スプライス部位を含むプレmRNAをコードする遺伝子が存在する細胞に導入され得る。いくつかの実施形態では、本化合物の不在下で、第1のスプライシング事象が生じて、特定の機能を有する遺伝子産物が産生される。例えば、本明細書に提供される化合物の存在下で、第1のスプライシング事象が阻害され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物の存在下で、第1のスプライシング事象が阻害され得、第2のスプライシング事象または選択的スプライシング事象が生じ、結果として同じ遺伝子の発現が生じて、異なる機能を有する遺伝子産物が産生される。

【0472】

いくつかの実施形態では、第1の阻害されたスプライシング事象（例えば、変異、変異誘導性バルジ、または非変異誘導性バルジによって阻害されたスプライシング事象）は、本明細書に提供される化合物の存在下で促進または増強される。いくつかの実施形態では、第1の阻害されたスプライシング事象（例えば、変異、変異誘導性バルジ、または非変異誘導性バルジによって阻害されたスプライシング事象）は、本明細書に提供される化合物の存在下で促進または増強される。例えば、第1のスプライシング事象（例えば、変異、変異誘導性バルジ、または非変異誘導性バルジによって阻害されるスプライシング事象）の阻害は、本明細書に提供される化合物の存在下で阻害されていない対応する第1のスプライシング事象に回復し得るか、または第1のスプライシング事象の阻害は、本明細書

10

20

30

40

50

に提供される化合物の存在下で減少し得る。いくつかの実施形態では、第2のまたは選択的スプライシング事象が生じ、結果として同じ遺伝子の発現が生じて、異なる機能を有する遺伝子産物が産生される。

標的ポリヌクレオチド

【0473】

本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載のものなどの遺伝子産物のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、疾患または状態（例えば、がんおよび神経変性疾患）の治療、予防、および／またはその進行の遅延における使用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スプライシングを調節し、本明細書に記載のものなどの遺伝子産物の転写的に不活性なバリエーションまたは転写物を誘導することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スプライシングを調節し、本明細書に記載のものなどの遺伝子産物の転写的に活性なバリエーションまたは転写物を抑制する。

【0474】

本明細書に記載の化合物によるスプライシングの調節には、天然に存在するスプライシングの調節、疾患細胞で発現されるRNAのスプライシング、RNAの隠れたスプライシング部位配列のスプライシング、または選択的スプライシングが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に記載の化合物によるスプライシングの調節は、正しいスプライシングまたは所望のスプライシング事象を回復させるまたは促進することができる。本明細書に記載の化合物によるスプライシングの調節には、異常なスプライシング事象、例えば、状態および疾患に関連するRNAの変異または異常な二次もしくは三次構造によって引き起こされるスプライシング事象の防止が含まれるが、これに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スプライス部位配列のスプライシングを防止または阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スプライス部位配列のスプライシングを促進するまたは増加させる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、特定のスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【0475】

本明細書に記載の組成物および方法を使用して、遺伝子によってコードされる標的RNA、例えば、プレmRNAのスプライシングを調節することができる。標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、本明細書に記載の遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、ABCA4、ABCD1、ACADM、ACADSB、ADA、ADAMTS13、AGL、AGT、ALB、ALDH3A2、ALG6、ANGPTL3、APC、APOA1、APOB、APOC3、AR、ATM、ATP7A、ATP7B、ATR、ATXN2、ATXN3、B2M、BCL2-like 11 (BIM)、BMP2K、BRCA1、BRCA2、BTK、C3、CACNA1B、CACNA1C、CALCA、CAT、CD33、CD46、CDH1、CDH23、CFB、CFTR、CHM、CLCN1、COL11A1、COL11A2、COL1A1、COL1A2、COL2A1、COL3A1、COL4A5、COL6A1、COL7A1、COL9A2、COLQ、CREBBP、CSTB、CUL4B、CYBB、CYP17、CYP19、CYP27A1、DES、DGAT2、DMD、DUX4、DYSF、EGFR、EMD、ETV4、F11、F13A1、F5、F7、F8、FAH、FANCA、FANCC、FANCG、FBN1、FECH、FGA、FGFR2、FGG、FIX、FLNA、FOXO1、FRAS1、GALC、GBA、GCGR、GH1、GHR、GHV、GLA、HADHA、HBA2、HBB、HEXA、HEXB、HLC5、HMBS、HMGCL、HNF1A、HPRT1、HPRT2、HSF4、HSPG2、HTT、IDH1、IDS、IKBKAP、IL7RA、INSR、ITGB2、ITGB3、ITGB4、JAG1、KLKB1、KRAS、KRT5、L1CAM、LAMA2、LAMA3、LDLR、LGALS3、LMNA、LPA、LPL、LRRK2、MADD、MAPT、MET、MLH1、MSH2、MST1R、MTHFR、MUT

, MVK, NF1, NF2, NR1H4, OAT, OPA1, OTC, OXT, PAH, PBGD, PCCA, PDH1, PGK1, PHEX, PKD2, PKLR, PKM1, PKM2, PLEKHM1, PLKR, POMT2, PRDM1, PRKAR1A, PROX1, PSEN1, PTCH1, PTEN, PYGM, RP6KA3, RPGR, RSK2, SBCAD, SCN5A, SCNA, SERPINA1, SH2D1A, SLC12A3, SLC6A8, SMN2, SOD1, SPINK5, SPTA1, TMPRSS6, TP53, TRAPPC2, TSC1, TSC2, TSHB, TTN, TTR, UBE3A, UGT1A1、およびUSH2Aが挙げられるが、これらに限定されない。

【0476】

標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、表2B中の遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、ABCD1、APOB, AR, ATM, BRCA1, C3, CFTR, COL1A1, COL3A1, COL6A1, COL7A1, CYP19, CYP27A1, DMD, F5, F7, FAH, FBN1, FGA, GCK, GHV, HBA2, HBB, HMGCL, HPRT1, HXA, IDS, ITGB2, ITGB3, KRT5, LDLR, LMNA, LPL, MTHFR, NF1, NF2, PBGD, PGK1, PKD1, PTEN, RPGR, TP53, TSC2, UGT1A1、およびYGMが挙げられるが、これらに限定されない。

【0477】

標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、表2C中の遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、AGAguaagのスプライス部位配列を含むスプライス部位を有する、標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、ABCA9、ABCB1, ABCB5, ACADL, ACSS2, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY8, AFP, AGL, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, ALAS1, ALS2CL, AMBRA1, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APOB, ARFGF1, ARFGF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG4A, ATP11C, ATP6V1G3, BBOX1, BCS1L, BMPR2, BRCC3, BRSK2, C10orf137, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C3orf23, C4orf18, C5orf34, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACNA2D1, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN9, CAPSL, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD4, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH10, CDH11, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK8, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFH, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHN1, CLIC2, CLINT1, CLPB, CMIP, CNOT1, CNOT7, COG3, COL11A1, COL12A1, COL14A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2,

10

20

30

40

50

COL9A1, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CP
SF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CSE1L, CT45-6,
CUBN, CUL5, CXorf41, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5,
DCC, DCTN3, DDA1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, D
EPDC2, DHFR, DHRS7, DIP2A, DMD, DNAH3, DNAH8, D
NAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNTTIP2, DOCK1
1, DOCK4, DPP4, DSCC1, DYNC1H1, ECM2, EDEM3, EF
CAB3, EFCAB4B, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EML5,
ENPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHB1, EPHB3, EPS15, ER
CC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ETS2, EVC
2, EXO1, EXOC4, F3, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1,
FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FAN
CA, FANCM, FANK1, FAR2, FBXO15, FBXO18, FBXO38
, FEZ2, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGR, FLJ3584
8, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FRAS1, F
UT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALNT3, GART, GAS2L3, GC
G, GJA1, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GO
LT1B, GPATCH1, GPR160, GRAMD3, GRHPR, GRIA1, G
RIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GS
TCD, GTPBP4, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2, HERC
1, HIPK3, HNRNPH1, HSPA9, HSPG2, HTT, ICA1, IFI
44L, IL1R2, IL5RA, IMMT, INPP5D, INTU, IPO4, IP
O8, ISL2, IWS1, JAK1, JAK2, KATNAL2, KCNN2, KCN
T2, KIAA0256, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1219, K
IAA1622, KIF15, KIF16B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KI
N, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, KLF12, KLF3, KP
NA5, KREMEN1, KRIT1, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL, L
3MBTL2, LACE1, LAMA2, LAMB1, LGMN, LHCGR, LHX6
, LIMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMO2, LO
C390110, LPCAT2, LRP4, LRPPRC, LRRC19, LRRC42
, LUM, LVRN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MA
P4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MATN2, MCF2L2, MDGA2, M
EGF10, MEGF11, MEMO1, MGAM, MGAT4A, MGC34774,
MIB1, MIER2, MKL2, MLANA, MLL5, MLX, MME, MPI, M
RAP2, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MTDH, MTF2, MUC2
, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2
, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDFIP2, NEDD
4, NEK1, NEK5, NFIA, NFIX, NFRKB, NKAP, NLRC3, N
LRC5, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, N
R4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C3, NUBP1, NUBP
L, NUMA1, NUP160, NUP98, NUPL1, OBFC2B, OLIG2,
OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, PADI4, PAH, PAN2, PA
POLG, PARVB, PAWR, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE8B, P
DIA3, PDK4, PDS5A, PDS5B, PHACTR4, PHKB, PHLDB
2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK
3CG, PIK3R1, PIWIL3, PKHD1L1, PLCB1, PLCB4, PL
CG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLXNC1, POLN, POL
R3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, P
PP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRIM1, PRI
M2, PRKG1, PRMT7, PROCR, PROSC, PROX1, PRPF40B

10

20

30

40

50

, PRPF4B, PRRG2, PSD3, PSMAL, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PUS10, PVRL2, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RB1CC1, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RHPN2, RLN3, RNF32, RNFT1, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9., RPAP3, RPN1, RTEL1, RYR3, SAAL1, SAE1, SCN11A, SCN1A, SCN3A, SCO1, SCYL3, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SETD3, SETD4, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SKAP1, SKIV2L2, SLC13A1, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SNRK, SNRP70, SNX6, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPP2, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAMBPL1, STARD6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT16H, SYCP1, SYTL5, TAF2, TBC1D3G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TCEB3, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TET2, TFRC, TG, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TMEM156, TMEM27, TMF1, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOP2B, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM7, TTC17, TTL5, TTN, TTPAL, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, ZBTB20, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZNF114, ZNF365, ZNF37A, ZNF618、およびZWINTが挙げられるが、これらに限定されない。

【0478】

標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、表2D中の遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、GGAgt a a gのスプライス部位配列を含むスプライス部位を有する、標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の組成物および方法の標的RNA、例えば、プレmRNAをコードする遺伝子の例には、ABCC9、ACTG2, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADCY3, ADRBK2, AFP, AKNA, APOH, ARHGAP26, ARHGAP8, ATG16L2, ATP13A5, B4GALNT3, BBS4, BRSK1, BTAF1, C11orf30, C11orf65, C14orf101, C15orf60, C1orf87, C2orf55, C4orf29, C6orf118, C9orf43, CACHD1, CACNA1G, CACNA1H, CAPN3, CAR KD, CCDC131, CCDC146, CD1B, CDK6, CEL, CGN, CGNL1, CHL1, CLEC16A, CLK1, CLPTM1, CMYA5, CNGA3, CNTN6, COL11A1, COL15A1, COL17A1, COL1A1, COL2A1, CRYZ, CSTF3, CYFIP2, CYP24A1, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCUN1D4, DDEF1, DDX1, DHRS9, DMTF1, DOCK10, DPP3, DPY19L2P2, DVL3, EFNA4, EFTUD2, EPHA4, EPHB2, ERBB4, ERCC1, FAM134A, FAM161A, FAM176B, FCGBP, FGD6, FKBP3, GAPDH, GBGT1, GFM1, GPR158, GRIA

1, GSTCD, GSTO2, HCK, HLA-DPB1, HLA-G, HLTF, HP
1BP3, HPGD, HSF2BP, INTS3, IQGAP2, ITFG1, ITGA
L, ITGB1, ITIH1, ITPR2, JMJD1C, KALRN, KCNN2, K
IAA0528, KIAA0564, KIAA1166, KIAA1409, KIAA1
787, KIF3B, KLHL20, KLK12, LAMA1, LARP7, LENG1
, LOC389634, LRWD1, LYN, MAP2K1, MCM6, MEGF10,
MGAM, MGAT5, MGC16169, MKKS, MPDZ, MRPL11, MS4
A13, MSMB, MTIF2, NDC80, NEB, NEK11, NFE2L2, NF
KBIL2, NKA1N2, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NL
RP8, NT5C, NUDT5, NUP88, OBFC2A, OPN4, OPTN, PA
RD3, PBRM1, PCBP4, PDE10A, PDLIM5, PDXK, PDZRN
3, PELI2, PGM2, PIP5K1A, PITRM1, PKIB, PMFBP1,
POMT2, PRKCA, PRODH, PRUNE2, PTPRN2, PTPRT, RA
LBP1, RALGDS, RBL2, RFT1, RFTN1, RIF1, RMND5B,
RNF11, RNGTT, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RTF1, RUFY
1, SCN2A, SCN4A, SCN8A, SDK1, SEZ6, SFRS12, SH3
BGRL2, SIVA1, SLC22A17, SLC25A14, SLC6A11, SL
C6A13, SLC6A6, SMTN, SNCAIP, SNX6, STAT6, SUPT
6H, SV2C, SYCP2, SYT6, TAF2, TBC1D26, TBC1D29,
TBPL1, TECTB, TEK, TGM7, TGS1, TM4SF20, TM6SF1
, TMEM194A, TMEM77, TOM1L2, TP53BP2, TP53I3, T
RPM3, TRPM5, TSPAN7, TTL19, TUSC3, TXNDC10, UC
K1, USH2A, USP1, UTP20, VPS39, WDR16, ZC3H7A, Z
FYVE1, ZNF169、およびZNF326が挙げられるが、これらに限定されない。

【0479】

本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、遺伝子、例えば、ABC
A4、ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, A
CADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10,
ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, A
DAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADC
Y8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP
3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMB
RA1, ANGPTL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP
2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, A
RFGEF1, ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26
, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH
1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, A
TP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, A
TXN2, ATXN3, B2M, B4GALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2-L
ike 11 (BIM), BCS1L, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA
2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C10orf137,
C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13o
rf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf2
9, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C1
6orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf11
4, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1or
f87, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C2orf5
5, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6o
rf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf
86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CAC

10

20

30

40

50

NA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALC
OCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CAR
KD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131
, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD1B
, CD33, CD4, CD46, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42
BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, C
DH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CEL, CELSR3, C
ENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192,
CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9,
CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2,
CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3
, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2,
COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1,
COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, CO
L29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5
, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9
A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, C
PSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, C
STB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41
, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1
, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ
2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DD
X1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEP
DC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD
, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13,
DNAJC7, DNTTIP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3,
DPP4, DPY19L2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1, D
YSF, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTU
D2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, E
NPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPH
B3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, E
RMP1, ERN1, ERN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4
, F11, F13A1, F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13
A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM161A, FAM176B, FAM18
4A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FA
NCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, F
BXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FG
FR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, F
LJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, F
OXM1, FRAS1, FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALC, GALN
T3, GAPDH, GART, GAS2L3, GBA, GBGT1, GCG, GCGR,
GCK, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNA
S, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR1
58, GPR160, GRAMD3, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4
, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2,
GTPBP4, HADHA, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HD
X, HEPACAM2, HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HLA-DPB
1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNP
H1, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, HSF4, H
SPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L,

10

20

30

40

50

IKBKAP, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INS
R, INTS3, INTU, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1
, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITP
R2, IWS1, JAG1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATN
AL2, KCNN2, KCNT2, KIAA0256, KIAA0528, KIAA05
64, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, K
IAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF15, KIF16B, K
IF3B, KIF5A, KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3D
L2, KIR3DL3, KLF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1
, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L
1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LA
MA3, LAMB1, LARP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, L
HCGR, LHX6, LIMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LML
N, LMNA, LMO2, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCA
T2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRC19, LRRC42, LRRK2, L
RWD1, LUM, LVRN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1,
MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT,
MATN2, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, ME
MO1, MET, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34
774, MIB1, MIER2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5
, MLX, MME, MPDZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MR
PS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH,
MTF2, MTHFR, MTIF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2
, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG,
NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4
, NEK1, NEK11, NEK
5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, NFRKB
, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NL
RP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, NR
1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5C3,
NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP160, NUP88, NUP
98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA1, OP
N4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OXT, P
ADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAWR, PB
GD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE
10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS5A, P
DS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHACTR4
, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN,
PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, PITRM
1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR, PKM
1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PL
EKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, PO
LR3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB,
PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PR
IM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROC
, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, PRPF4B,
PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH1, PTEN
, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PT
PRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2
, PYGM, QRS1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1, RALGD

10

20

30

40

50

S, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAMBPL1, STARD6, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT16H, SUPT6H, SV2C, SYCP1, SYCP2, SYT6, SYTL5, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBC1D3G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TBPL1, TCEB3, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TECTB, TEK, TET2, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM156, TMEM194A, TMEM27, TMEM77, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53BP2, TP53I3, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTL15, TTL19, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USP1, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTP20, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VPS39, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, YGM, ZBTB20, ZC3H7A, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZFYVE1, ZNF114, ZNF169, ZNF326, ZNF365, ZNF37A, ZNF618、またはZWINT遺伝子によってコードされるポリヌクレオチドの異常なスプライシングなどのスプライシングを調節することができる。

【0480】

例えば、ABCA4、ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADCY8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMBRA1, ANGPTL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, A

10

20

30

40

50

POH, AR, ARFGF1, ARFGF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, ATP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, B2M, B4GALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2-like 11 (BIM), BCS1L, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf87, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C2orf55, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6orf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARKD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCD C81, CD1B, CD33, CD4, CD46, CDC14 A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CEL, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGAT2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNTTIP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3, DPP4, DPY19L2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1, DYSF, ECM2, EDEM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, ENPP3, EPB41L5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ERBB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, ERN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4, F11, F13A1, F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13A1, FAM13B1, FAM13C1, FAM161A, FAM176B,

10

20

30

40

50

FAM184A, FAM19A1, FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, FANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO38, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FG D6, FGFR1OP, FGFR1OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLJ35848, FLJ36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FO LH1, FOXM1, FRAS1, FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALT, GALNT3, GAPDH, GART, GAS2L3, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFM1, GH1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLGB1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, GRAMD3, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, G STO2, GTPBP4, HADHA, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDA C5, HDX, HEPACAM2, HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HL A-DPB1, HLA-G, HLCS, HLTF, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNPH1, HP1BP3, HPGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, H SF4, HSPA9, HSPG2, HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IF I44L, IKBKAP, IL1R2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5 D, INSR, INTS3, INTU, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1, ITGAL, ITGB1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH 1, ITPR2, IWS1, JAG1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATNAL2, KCNN2, KCNT2, KIAA0256, KIAA0528, K IAA0564, KIAA0586, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1 219, KIAA1409, KIAA1622, KIAA1787, KIF15, KIF 16B, KIF3B, KIF5A, K IF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3, K LF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1, KPNA5, KRAS, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, LA RP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX6, LI MCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4, LRPPRC, LRRC19, LRRC42, LRRK2, LRWD1, LUM, LVR N, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MATN2, MCF2L2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGAM, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MIB1, MIE R2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MPD Z, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH, MTF2, MTHFR, M TIF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK11, NEK5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, NF RKB, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP7, NLRP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM1, NR1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT5 C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP160, NUP88, NUP98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, OX T, PADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAWR

10

20

30

40

50

, PBGD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4, PDE10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS5A, PDS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHACTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, PIGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, PITRM1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR, PKM1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POLN, POLR3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM1, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, PRPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMA1, PTCH1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PTPN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF11, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1, RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, SENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SEZ6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGRL2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, SLC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPINK5, SPP2, SPTA1, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAMBPL1, STARD6, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUCLG2, SULF2, SUPT16H, SUPT6H, SV2C, SYCP1, SYCP2, SYT6, SYTL5, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBC1D3G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TBPL1, TCEB3, TCF12, TCP11L2, TDRD3, TEAD1, TECTB, TEK, TET2, TFRC, TG, TGM7, TGS1, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM156, TMEM194A, TMEM27, TMEM77, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53BP2, TP53I3, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTLL5, TTLL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USP1, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTP20, UTRN, UTX, UTY, UVRAG

10

20

30

40

50

， UXT， VAPA， VPS29， VPS35， VPS39， VTI1A， VTI1B， VWA3B， WDFY2， WDR16， WDR17， WDR26， WDR44， WDR67， WDT C1， WRNIP1， WWC3， XRN1， XRN2， XX-FW88277， YARS， YGM， ZBTB20， ZC3H7A， ZC3HAV1， ZC3HC1， ZFYVE1， ZNF114， ZNF169， ZNF326， ZNF365， ZNF37A， ZNF618、またはZWINT mRNA、例えば、プレmRNAの異常なスプライシングなどのスプライシングを調節するスプライス調節化合物が本明細書に提供される。
【0481】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCA4のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCA9のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCB1のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCB5のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCC9のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ABCD1のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ACADLのプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ACADMのプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ACADS BのプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ACSS2のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ACTG2のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAのプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADALのプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAM10のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAM15のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAM22のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAM32のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAMTS12のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAMTS13のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAMTS20のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAMTS6のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADAMTS9のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSM化合物およびそれらの使用方法は、ADCY10のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつか

10

20

30

40

50

50

50

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

50

50

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

[illegible]

10

20

30

40

50

50

50

50

50

[illegible]

10

20

30

40

50

50

50

50

50

[illegible]

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物およびそれらの使用方法は、U G T 1 A 1 のプレ m R N A のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物およびそれらの使用方法は、U H R F 1 B P 1 のプレ m R N A のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物およびそれらの使用方法は、U N C 4 5 B のプレ m R N A のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物およびそれらの使用方法は、U N C 5 C のプレ m R N A のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物およびそれらの使用方法は、U S H 2 A のプレ m R N A のスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M 化合物および

50

化合物およびそれらの使用方法は、X R N 1 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、X R N 2 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、X X - F W 8 8 2 7 7 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Y A R S のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Y G M のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z B T B 2 0 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z C 3 H 7 A のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z C 3 H A V 1 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z C 3 H C 1 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z F Y V E 1 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 1 1 4 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 1 6 9 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 3 2 6 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 3 6 5 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 3 7 A のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z N F 6 1 8 のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、Z W I N T のプレmRNAのスプライシングを調節することができる。

【0482】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S M化合物およびそれらの使用方法は、M A P T 遺伝子によってコードされるポリヌクレオチドの選択的スプライシングなどのスプライシングを調節することができる。いくつかの実施形態では、M A P T プレmRNAの選択的スプライシングは、タウタンパク質の1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のアイソフォームの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、M A P T プレmRNAの選択的スプライシングは、タウタンパク質の6つのアイソフォームの発現をもたらし得る。いくつかの実施形態では、タウの6つのアイソフォームには、タウタンパク質の3つの4リピート（4 R）アイソフォームおよび3つの3リピート（3 R）アイソフォームが含まれる。3 R タウアイソフォームでは、エクソン10がスプライスバリエーションから除外される。例えば、エクソン10が除外される3 R タウアイソフォームは、エクソン2および／またはエクソン3を含み得る。4 R タウアイソフォームでは、エクソン10がスプライスバリエーションに包含される。例えば、エクソン10が包含される4 R タウアイソフォームは、エクソン2および／またはエクソン3を含み得る。エクソン10の包含または排除は、エクソン10イントロン10接合部に生じるステムループにおける選択的スプライシング事象に依存し得る。いくつかの実施形態では、5' s s で生じる変異は、タウタンパク質をコードするmRNAにおけるエクソン10の包含をもたらす。いくつかの実施形態では、ステムループのI S S 領域における変異は、タウタンパク質をコードするmRNAからのエクソン10の排除をもたらす。いくつかの実施形態では、5' s s で

10

20

30

40

50

の変異は、ステムループを不安定化し、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を減少させる。いくつかの実施形態では、5' s sでの変異は、スプライセオソーム構成成分のプレmRNAへの結合を阻害し、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を減少させる。いくつかの実施形態では、ステムループのISS領域における変異は、スプライセオソーム構成成分のプレmRNAへの結合を阻害し、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を増加させる。

【0483】

3Rタウアイソフォームの4Rタウアイソフォームに対する比率は、いくつかの状態または疾患に寄与し得る。いくつかの実施形態では、状態または疾患を有しない対象は、1:1の3R:4R比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、または1:5の3R:4R比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1~約1:1.1、約1:1~約1:1.2、約1:1~約1:1.3、約1:1~約1:1.4、約1:1~約1:1.5、約1:1~約1:1.6、約1:1~約1:1.8、約1:1~約1:2、約1:1~約1:3、約1:1~約1:3.5、約1:1~約1:4、約1:1~約1:4.5、約1:1~約1:5、1:2~約1:3、約1:2~約1:4、約1:2~約1:5、約1:3~約1:4、約1:3~約1:5、または約1:4~約1:5の3R:4R比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、または1:5の4R:3R比を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の状態または疾患を有する対象は、約1:1~約1:1.1、約1:1~約1:1.2、約1:1~約1:1.3、約1:1~約1:1.4、約1:1~約1:1.5、約1:1~約1:1.6、約1:1~約1:1.8、約1:1~約1:2、約1:1~約1:3、約1:1~約1:3.5、約1:1~約1:4、約1:1~約1:4.5、約1:1~約1:5、1:2~約1:3、約1:2~約1:4、約1:2~約1:5、約1:3~約1:4、約1:3~約1:5、または約1:4~約1:5の4R:3R比を有する。

【0484】

いくつかの態様では、SMSM化合物は、タウプレmRNAの選択的スプライシングを調節するために使用される。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、スプライセオソーム構成成分の5' s sに対する結合親和性を減少させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の排除を増加させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、スプライセオソーム構成成分の5' s sに対する結合親和性を増加させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を増加させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を減少させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、スプライセオソーム構成成分のISSに対する結合親和性を減少させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を増加させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を減少させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、スプライセオソーム構成成分のISSに対する結合親和性を増加させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を減少させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、3R:4R比を1:1に回復させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、3R>4R比を4R>3R比に変化させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、3R<4R比を4R<3R比に変化させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、ステムループの熱力学的安定性を増加させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を減少させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物

は、タウプレmRNAのエクソン10のステムループに結合し、ステムループの熱力学的安定性を減少させ、それにより、タウのmRNA中のエクソン10の包含を増加させ、3R:4Rタウアイソフォーム比を減少させる。

【0485】

スプライシングのシス作用エレメントにおける変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造は、スプライシングパターンを変化させることができる。変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造は、5'ss、3'ss、およびBP領域を含むコアコンセンサス配列、またはESE、ESS、ISE、およびISSを含む他の制御エレメントで見つけることができる。シス作用エレメントにおける変異により、複数の疾患がもたらされ得る。例示的な疾患が以下に記載される。本開示は、シス作用エレメントに1つ以上の変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造を含むプレmRNAを標的とするスプライス調節化合物および方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、スプライス部位またはBP領域に1つ以上の変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造を含むプレmRNAを標的とする方法および小分子結合剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、他の制御エレメント、例えば、ESE、ESS、ISE、およびISSに1つ以上の変異および／または異常な二次もしくは三次RNA構造を含むプレmRNAを標的とする方法および小分子結合剤を提供する。

【0486】

いくつかの実施形態では、初代細胞のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングが調節される。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングが調節される。いくつかの実施形態では、SMSMは、隠れたスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチドのスプライス部位のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、遺伝子から転写される。いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチド中へのエクソン包含およびスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチド中への偽エクソン包含およびスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチドの隠れたスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【0487】

いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチドのスプライシングを防止する、阻害する、または減少させることによってスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライス部位配列のスプライシングを防止する、阻害する、または減少させることによってスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライシング複合体構成成分のポリヌクレオチドに対する親和性を減少させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドに対するスプライシング複合体構成成分の親和性を減少させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、ポリヌクレオチドのスプライシングの触媒速度を抑制するまたは減少させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライス部位配列でのポリヌクレオチドのスプライシングの触媒速度を抑制するまたは減少させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライシング複合体構成成分とポリヌクレオチドとの間の立体障害を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、スプライシング複合体構成成分と、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドとの間の立体障害を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、第1のスプライシング複合体構成成分と第2のスプライシング複合体構成成分との間の立体障害を増加させる。いくつかの実施形態では、SMSMは、第1のスプライシング複合体構成成分と第2のスプライシング複合体構成成分との結合を防止する、阻害する、破壊する、または減少させる。

【0488】

いくつかの実施形態では、SMSMは、第1のスプライシング複合体構成成分の第2の

スプライシング複合体構成成分に対する親和性を減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分のポリヌクレオチドへの結合を防止する、阻害する、破壊する、または減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドへのスプライシング複合体構成成分の結合を防止する、阻害する、破壊する、または減少させる。

【0489】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、ポリヌクレオチドのスプライシングを促進するまたは増加させることによってスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列のスプライシングを促進するまたは増加させることによってスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分のポリヌクレオチドに対する親和性を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列、スプライス部位配列の上流、またはスプライス部位配列の下流のポリヌクレオチドに対するスプライシング複合体構成成分の親和性を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、ポリヌクレオチドのスプライシングの触媒速度を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列でのポリヌクレオチドのスプライシングの触媒速度を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分とポリヌクレオチドとの間の立体障害を減少または低減させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分と、スプライス部位配列、スプライス部位配列の1～1000核酸塩基塩基上流、またはスプライス部位配列の1～1000核酸塩基下流のポリヌクレオチドとの間の立体障害を減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、第1のスプライシング複合体構成成分と第2のスプライシング複合体構成成分との間の立体障害を減少または低減させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、第1のスプライシング複合体構成成分と第2のスプライシング複合体構成成分との結合を促進するまたは増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、第1のスプライシング複合体構成成分の第2のスプライシング複合体構成成分に対する親和性を増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分のポリヌクレオチドへの結合を促進するまたは増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列、スプライス部位配列の1～1000核酸塩基上流、またはスプライス部位配列の1～1000核酸塩基下流のポリヌクレオチドへのスプライシング複合体構成成分の結合を促進するまたは増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分、ポリヌクレオチド、またはそれらの組み合わせに結合する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライス部位配列、スプライス部位配列の1～1000核酸塩基上流、またはスプライス部位配列の1～1000核酸塩基下流のポリヌクレオチドに結合する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、スプライシング複合体構成成分、ポリヌクレオチド、またはそれらの両方を構造的に調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、ポリヌクレオチド、スプライシング複合体構成成分、またはそれらの組み合わせの立体障害、立体遮蔽、立体誘引、鎖交差、立体反発、共鳴の立体阻害、プロトン化の立体阻害、またはそれらの組み合わせを促進するまたは増加させる。いくつかの実施形態では、S M S Mのポリヌクレオチドまたはスプライシング複合体構成成分への結合は、スプライス部位配列の立体配座安定性を減少させる。いくつかの実施形態では、S M S Mのポリヌクレオチドへの結合は、スプライス部位配列の立体配座安定性を増加させる。

【0490】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソンスキッピングを調節する。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソンスキッピングを阻害することができる。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソンスキッピングを促進することができる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどのポリヌクレオチドのエクソンスキッピングに関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプラ

10

20

30

40

50

イス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどのポリヌクレオチドの異常なエクソンスキッピングに関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列でのスプライシングを調節する。

【0491】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソン包含を調節する。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソン包含を阻害することができる。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのエクソン包含を促進することができる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどのポリヌクレオチドのエクソン包含に関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどのポリヌクレオチドの異常なエクソン包含に関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

10

【0492】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのナンセンス媒介分解（NMD）を調節する。例えば、S M S Mは、プレmRNAまたはmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのナンセンス媒介分解（NMD）を阻害することができる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAまたはmRNAなどのポリヌクレオチドのNMDに関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

20

【0493】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、標的ポリヌクレオチドのイントロン包含を調節する。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのイントロン包含を阻害することができる。例えば、S M S Mは、プレmRNAなどの標的ポリヌクレオチドのイントロン包含を促進することができる。いくつかの実施形態では、S M S Mは、ポリヌクレオチドのイントロン包含に関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、ポリヌクレオチドのイントロン包含に関連する疾患または状態を有する対象の細胞中のポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

30

【0494】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、プレmRNAなどのポリヌクレオチドのスプライス部位配列のスプライシングを調節し、ここで、スプライス部位配列が、N G A g u n v r n、N H A d d d d n、N N B n n n n n、およびN H A d d m h v kからなる群から選択される配列を含み、式中、Nまたはnが、A、U、G、またはCであり、Bが、C、G、またはUであり、Hまたはhが、A、C、またはUであり、dが、a、g、またはuであり、mが、aまたはcであり、rが、aまたはgであり、vが、a、c、またはgであり、kが、gまたはuである。

【0495】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、配列N N B g u n n n n、N N B h u n n n n、またはN N B g v n n n nを含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、配列N N B g u r r r n、N N B g u w w d n、N N B g u v m v n、N N B g u v b b n、N N B g u k d d n、N N B g u b n b d、N N B h u n n g n、N N B h u r m h d、またはN N B g v d n v nを含むスプライス部位配列のスプライシングを調節し、式中、Nまたはnが、A、U、G、またはCであり、Bが、C、G、またはUであり、Hまたはhが、A、C、またはUであり、dが、a、g、またはuであり、mが、aまたはcであり、rが、aまたはgであり、vが、a、c、またはgであり、kが、gまたはuである。

40

【0496】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、表2 A、表2 B、表2 C、または表2 Dの配列

50

を含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SM SMは、配列AAAauaagu、AAAguaagua, AAAGuacau, AAAGuaga, AAAGuaug, AAAGuaugu, AAAGugagug, AAAGugaguu, AACaugagga, AACguaagu, AACgugacu, AACgugauu, AAGaugagc, AAGauuuugu, AAGgaugag, AAGgcaaaa, AAGgcaagg, AAGgcaggga, AAGggaaaa, AAGguaugag, AAGguaaag, AAGguaaaau, AAGguaaca, AAGguaacaug, AAGguaacu, AAGguaagcc, AAGguaagcg, AAGguaauaa, AAGguaaugu, AAGguaaugua, AAGguacag, AAGguacgg, AAGguacug, AAGguagacc, AAGguagag, AAGguagcg, AAGguagua, AAGguagug, AAGguauac, AAGguauau, AAGguauauu, AAGguauca, AAGguaucg, AAGguaucu, AAGguauga, AAGguaugg, AAGguaugu, AAGguauuu, AAGgucaag, AAGgucaau, AAGgucucu, AAGgucuggg, AAGgucugu, AAGgugaccuu, AAGgugagau, AAGgugaguc, AAGgugccu, AAGguggggcc, AAGgugggu, AAGguggua, AAGguguau, AAGgugucu, AAGgugugc, AAGgugugu, AAGguguua, AAGguuaag, AAGguuagc, AAGguuagug, AAGguuca, AAGguuuua, AAGguuuau, AAGguuugg, AAGguuaagg, AAGuuaua, AAGuuagga, AAUguaaaau, AAUguaagc, AAUguaagg, AAUguaauu, AAUguaugu, AAUgugagu, AAUgugugu, ACAguaaau, ACAgugagg, ACAguuagu, ACAguuuga, ACCaugagu, ACCgugaguu, ACGauaagg, ACGcuaagc, ACGguagcu, ACGgugaac, ACGgugagug, ACUGuaaaau, ACUGuaacu, ACUGuaauu, ACUGugagug, AGAguaaag, AGAguaaaga, AGAguaaagg, AGAguaaagu, AGAguagau, AGAguagg, AGAguagaau, AGAguagagc, AGAguagagu, AGAguagcgu, AGCguaaagg, AGCguaaagu, AGCguacgu, AGCguagg, AGCgugagu, AGGguaauga, AGGguagac, AGGguauau, AGGgugaau, AGGgugagg, AGGgugauc, AGGgugcaa, AGGgugucu, AGUguaagc, AGUguaagu, AGUgugagu, AGUgugaguac, AUAgucagu, AUAgugaau, AUCgguaaaaa, AUCguuaga, AUGguaaaa, AUGguaacc, AUGguacau, AUGguaugu, AUGguauuu, AUGgucauu, AUGgugacc, AUUuuuaagc, CAAGguaccu, CAAGuaaac, CAAGuaacu, CAAGuaagc, CAAGuaagg, CAAGuaagua, CAAGuaau, CAAGuaugu, CAAGuaauu, CAAGugaaaa, CAAGugagu, CACgugagc, CACguuggu, CAGauaacu, CAGaugagg, CAGaugagu, CAGauuggu, CAGcugugu, CAGgagcag, CAGgagcuggu, CAGguaaggc, CAGguaaaaa, CAGguaaag, CAGguaaccuc, CAGguaagac, CAGguaagc, CAGguaagu, CAGguaau, CAGguaaugc, CAGguaaugu, CAGguacaa, CAGguacag, CAGguacagu, CAGguaccg, CAGguacug, CAGguagag, CAGguagcaa, CAGguaggagg, CAGguaggc, CAGguagguga, CAGguagua, CAGguagug, CAGguauag, CAGguauau, CAGguaucc, CAGguauga, CAGguaugg, CAGguaugu, CAGguauug, CAGgucaau, CAGgucagug, CAGgucuga, CAGgucugga, CAGgucuggu, CAGgucuuu, CAG

10

20

30

40

50

g u g a c u , C A G g u g a g c , C A G g u g a g g g , C A G g u g a g u g g ,
C A G g u g a u a , C A G g u g c a c , C A G g u g c a g , C A G g u g c g c ,
C A G g u g c u g , C A G g u g g a u , C A G g u g g g u g , C A G g u g u a ,
C A G g u g u a g , C A G g u g u a u , C A G g u g u g a , C A G g u g u g u ,
C A G g u u a a g , C A G g u u g a u , C A G g u u g c u , C A G g u u g g c ,
C A G g u u g u c , C A G g u u g u u , C A G g u u u a g u , C A G g u u u g c
 , C A G g u u u g g , C A G u u u g g u , C A U g g a a g a c , C A U g u a a u
 , C A U g u a a u u , C A U g u a g g g , C A U g u a u u u , C C A g u a a a c
 , C C A g u g a g a , C C G g u a a c u , C C G g u g a a u , C C G g u g a c u
 , C C G g u g a g g , C C U a u a a g u , C C U a u g a g u , C C U g u a a a u
 , C C U g u a a g c , C C U g u a a u u , C C U g u g a a u , C C U g u g a u u
 , C G A g u c c g u , C G C a u a a g u , C G G g u a a u , C G G g u a u a u ,
C G G g u a u g g , C G G g u c a u a a u c , C G G g u g g g u , C G G g u g u
 a u , C G G g u g u g u , C G U g u g a a u , C G U g u g g g u , C U G g u a u
 g a , C U G g u g a a u , C U G g u g a g u c , C U G g u g a g u u c , C U G g
 u g c a u , C U G g u g c u u , C U G g u g u g a , C U G g u u u g u , C U G u
 u a a g , C U G u u g a g a , G A A g g a a g u , G A A g u a a a c , G A A g u
 a a a u , G A A g u c u g g , G A A g u g g g , G A A g u g u g u , G A A u a a
 g u u , G A C a u g a g g , G A G a u c u g g , G A G a u g a g g , G A G C A G
 g u a a g c u , G A G c u g c a g , G A G g c a g g u , G A G g c g u g g , G A
 G g c u c c c , G A G g u g g g u u u , G A G g u a a a g , G A G g u a a g a ,
G A G g u a a g a g , G A G g u a a g c g , G A G g u a a u a c , G A G g u a a
 u a u , G A G g u a a u g u , G A G g u a c a a , G A G g u a g g a , G A G g u
 a u a u , G A G g u a u g a , G A G g u a u g g , G A G g u c u g g u , G A G g
 u g a a g , G A G g u g a g g , G A G g u g c a , G A G g u g c c u , G A G g u
 g c g g g , G A G g u g c u g , G A G g u g u a c , G A G g u g u a u , G A G g
 u g u g c , G A G g u g u g u , G A G u u a a g u , G A U a u g a g u , G A U g
 u a a a u , G A U g u a a g u , G A U g u a a u u , G A U g u a u a , G A U g u
 g a c u , G A U g u g a g g , G A U g u g a u u , G C A g u a a a u , G C A g u
 a g g a , G C A g u u a g u , G C G a u g a g u , G C G g a g a g u , G C G g u
 a a a a , G C G g u a a u c a , G C G g u g a c u , G C G g u g a g c a , G C G
 g u g a g c u , G C G g u g g g a , G C G g u u a g u , G C U g u a a a u , G C
 U g u a a c u , G C U g u a a u u , G G A g u a a g , G G A g u a a g g , G G A
 g u a a g u , G G A g u a g g u , G G A g u g a g u , G G A g u u a g u , G G C
 g u a a g u , G G C g u c a g u , G G G a u a a g u , G G G a u g a g u , G G G
 g u a a g u g , G G G g u a a a u , G G G g u a a c u , G G G g u a c a u , G G
 G g u g a c g , G G G g u g a g u g , G G G g u g c a u , G G G g u u g g g a ,
G G U g u a a g u , G U A g u g a g u , G U G g u a a g u , G U G g u a a g u g
 , G U G g u g a g c , G U G g u g a g u , G U G g u g a u c , G U G g u u g u a
 , G U U a u a a g u , G U U C U C A g u g u g , G U U g u a a a u , G U U u g
 g u g a , u A G C A G g u a a g c a , u G G g u a c c u g , U A G a u g c g u ,
U A G g u a a a g , U A G g u a c c c , U A G g u a g g u , U A G g u a u a u ,
U A G g u a u c , U A G g u a u g a , U A G g u a u u g , U A G g u c a g a , U
 A G g u g c a u , U A G g u g u a u , U C A g u a a a c , U C A g u a a a u , U
 C A g u a a a g u , U C A g u g a u u , U C A g u g u g , U C C g u g a a u , U C
 C g u g a c u , U C C g u g a g c , U C U g u a a a u , U G A g u g a a u , U G
 G a u a a g g , U G G g u a a a g , U G G g u a c c a , U G G g u a u g c , U G
 G g u g g a u , U G G g u g g g g g , U G G g u g g g u g , U G G g u g u g g ,
U G G g u u a g u , U G U g c a a g u , U G U g u a a a u , U G U g u a c a u ,
U U A g u a a a u , U U C a u a a g u , U U G g u a a a g , U U G g u a a c a ,

10

20

30

40

50

UUGguacau, UUGguagau, UUGgugaau, UUGgugagc, UUUauaagc、またはUUUgugagcを含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【0497】

ABCA4, ABCA9, ABCB1, ABCB5, ABCC9, ABCD1, ACADL, ACADM, ACADSB, ACSS2, ACTG2, ADA, ADAL, ADAM10, ADAM15, ADAM22, ADAM32, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS20, ADAMTS6, ADAMTS9, ADCY10, ADCY3, ADCY8, ADRBK2, AFP, AGL, AGT, AHCTF1, AKAP10, AKAP3, AKNA, ALAS1, ALB, ALDH3A2, ALG6, ALS2CL, AMBRA1, ANGPTL3, ANK3, ANTXR2, ANXA10, ANXA11, AP2A2, AP4E1, APC, APOA1, APOB, APOC3, APOH, AR, ARFGEF1, ARFGEF2, ARHGAP1, ARHGAP18, ARHGAP26, ARHGAP8, ARHGEF18, ARHGEF2, ARPC3, ARS2, ASH1L, ASNSD1, ASPM, ATAD5, ATG16L2, ATG4A, ATM, ATP11C, ATP13A5, ATP6V1G3, ATP7A, ATP7B, ATR, ATXN2, ATXN3, B2M, B4GALNT3, BBOX1, BBS4, BCL2-like 11 (BIM), BCS1L, BMP2K, BMPR2, BRCA1, BRCA2, BRCC3, BRSK1, BRSK2, BTAF1, BTK, C10orf137, C11orf30, C11orf65, C11orf70, C12orf51, C13orf1, C13orf15, C14orf101, C14orf118, C15orf29, C15orf42, C15orf60, C16orf33, C16orf38, C16orf48, C18orf8, C19orf42, C1orf107, C1orf114, C1orf130, C1orf149, C1orf27, C1orf71, C1orf87, C1orf94, C1R, C20orf74, C21orf70, C2orf55, C3, C3orf23, C4orf18, C4orf29, C5orf34, C6orf118, C8B, C8orf33, C9orf114, C9orf43, C9orf86, C9orf98, CA11, CAB39, CACHD1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1G, CACNA1H, CACNA2D1, CALCA, CALCOCO2, CAMK1D, CAMKK1, CAPN3, CAPN9, CAPSL, CARKD, CAT, CBX1, CBX3, CCDC102B, CCDC11, CCDC131, CCDC146, CCDC15, CCDC18, CCDC5, CCDC81, CD1B, CD33, CD4, CD46, CDC14A, CDC16, CDC2L5, CDC42BPB, CDCA8, CDH1, CDH10, CDH11, CDH23, CDH24, CDH8, CDH9, CDK5RAP2, CDK6, CDK8, CEL, CELSR3, CENPI, CENTB2, CENTG2, CEP110, CEP170, CEP192, CETP, CFB, CFH, CFTR, CGN, CGNL1, CHAF1A, CHD9, CHIC2, CHL1, CHM, CHN1, CLCN1, CLEC16A, CLIC2, CLINT1, CLK1, CLPB, CLPTM1, CMIP, CMYA5, CNGA3, CNOT1, CNOT7, CNTN6, COG3, COL11A1, COL11A2, COL12A1, COL14A1, COL15A1, COL17A1, COL19A1, COL1A1, COL1A2, COL22A1, COL24A1, COL25A1, COL29A1, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A2, COL4A5, COL4A6, COL5A2, COL6A1, COL7A1, COL9A1, COL9A2, COLQ, COMTD1, COPA, COPB2, COPS7B, COPZ2, CPSF2, CPXM2, CR1, CREBBP, CRKRS, CRYZ, CSE1L, CSTB, CSTF3, CT45-6, CUBN, CUL4B, CUL5, CXorf41, CYBB, CYFIP2, CYP17, CYP19, CYP24A1, CYP27A1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP4F2, CYP4F3, DAZ2, DCBLD1, DCC, DCTN3, DCUN1D4, DDA1, DDEF

10

20

30

40

50

1, DDX1, DDX24, DDX4, DENND2D, DEPDC2, DES, DGA
T2, DHFR, DHRS7, DHRS9, DIP2A, DMD, DMTF1, DNAH
3, DNAH8, DNAI1, DNAJA4, DNAJC13, DNAJC7, DNTT
IP2, DOCK10, DOCK11, DOCK4, DPP3, DPP4, DPY19L
2P2, DSCC1, DUX4, DVL3, DYNC1H1, DYSF, ECM2, ED
EM3, EFCAB3, EFCAB4B, EFNA4, EFTUD2, EGFR, EIF
3A, ELA1, ELA2A, EMCN, EMD, EML5, ENPP3, EPB41L
5, EPHA3, EPHA4, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPS15, ER
BB4, ERCC1, ERCC8, ERGIC3, ERMN, ERMP1, ERN1, E
RN2, ETS2, ETV4, EVC2, EXO1, EXOC4, F11, F13A1,
F3, F5, F7, F8, FAH, FAM134A, FAM13A1, FAM13B1,
FAM13C1, FAM161A, FAM176B, FAM184A, FAM19A1,
FAM20A, FAM23B, FAM65C, FANCA, FANCC, FANCG, F
ANCM, FANK1, FAR2, FBN1, FBXO15, FBXO18, FBXO3
8, FCGBP, FECH, FEZ2, FGA, FGD6, FGFR1OP, FGFR1
OP2, FGFR2, FGG, FGR, FIX, FKBP3, FLJ35848, FLJ
36070, FLNA, FN1, FNBP1L, FOLH1, FOXM1, FRAS1,
FUT9, FZD3, FZD6, GAB1, GALT, GALNT3, GAPDH, GA
RT, GAS2L3, GBA, GBGT1, GCG, GCGR, GCK, GFM1, GH
1, GHR, GHV, GJA1, GLA, GLT8D1, GNAS, GNB5, GOLG
B1, GOLT1A, GOLT1B, GPATCH1, GPR158, GPR160, G
RAMD3, GRHPR, GRIA1, GRIA3, GRIA4, GRIN2B, GRM
3, GRM4, GRN, GSDMB, GSTCD, GSTO2, GTPBP4, HADH
A, HBA2, HBB, HCK, HDAC3, HDAC5, HDX, HEPACAM2,
HERC1, HEXA, HEXB, HIPK3, HLA-DPB1, HLA-G, HLC
S, HLTF, HMBS, HMGCL, HNF1A, HNRNPH1, HP1BP3, H
PGD, HPRT1, HPRT2, HSF2BP, HSF4, HSPA9, HSPG2,
HTT, HXA, ICA1, IDH1, IDS, IFI44L, IKBKAP, IL1R
2, IL5RA, IL7RA, IMMT, INPP5D, INSR, INTS3, INT
U, IPO4, IPO8, IQGAP2, ISL2, ITFG1, ITGAL, ITGB
1, ITGB2, ITGB3, ITGB4, ITIH1, ITPR2, IWS1, JAG
1, JAK1, JAK2, JMJD1C, KALRN, KATNAL2, KCNN2, K
CNT2, KIAA0256, KIAA0528, KIAA0564, KIAA0586
, KIAA1033, KIAA1166, KIAA1219, KIAA1409, KIA
A1622, KIAA1787, KIF15, KIF16B, KIF3B, KIF5A,
KIF5B, KIF9, KIN, KIR2DL5B, KIR3DL2, KIR3DL3,
KLF12, KLF3, KLHL20, KLK12, KLKB1, KPNA5, KRAS
, KREMEN1, KRIT1, KRT5, KRTCAP2, L1CAM, L3MBTL
, L3MBTL2, LACE1, LAMA1, LAMA2, LAMA3, LAMB1, L
ARP7, LDLR, LENG1, LGALS3, LGMN, LHCGR, LHX6, L
IMCH1, LIMK2, LMBRD1, LMBRD2, LMLN, LMNA, LMO2
, LOC389634, LOC390110, LPA, LPCAT2, LPL, LRP4
, LRPPRC, LRRC19, LRRC42, LRRK2, LRWD1, LUM, LV
RN, LYN, LYST, MADD, MAGI1, MAGT1, MALT1, MAP2K
1, MAP4K4, MAPK8IP3, MAPK9, MAPT, MATN2, MCF2L
2, MCM6, MDGA2, MEGF10, MEGF11, MEMO1, MET, MGA
M, MGAT4A, MGAT5, MGC16169, MGC34774, MIB1, MI
ER2, MKKS, MKL2, MLANA, MLH1, MLL5, MLX, MME, MP
DZ, MPI, MRAP2, MRPL11, MRPL39, MRPS28, MRPS35
, MS4A13, MSH2, MSMB, MST1R, MTDH, MTF2, MTHFR,

10

20

30

40

50

MTIF2, MUC2, MUT, MVK, MYB, MYCBP2, MYH2, MYO19
, MYO3A, MYO9B, MYOM2, MYOM3, NAG, NARG1, NARG2
, NCOA1, NDC80, NDFIP2, NEB, NEDD4, NEK1, NEK11
, NEK5, NF1, NF2, NFE2L2, NFIA, NFIX, NFKBIL2, N
FRKB, NKAIN2, NKAP, NLRC3, NLRC5, NLRP13, NLRP
7, NLRP8, NME7, NOL10, NOS1, NOS2A, NOTCH1, NPM
1, NR1H4, NR4A3, NRXN1, NSMAF, NSMCE2, NT5C, NT
5C3, NUBP1, NUBPL, NUDT5, NUMA1, NUP160, NUP88
, NUP98, NUPL1, OAT, OBFC2A, OBFC2B, OLIG2, OPA
1, OPN4, OPTN, OSBPL11, OSBPL8, OSGEPL1, OTC, O
XT, PADI4, PAH, PAN2, PAPOLG, PARD3, PARVB, PAW
R, PBGD, PBRM1, PCBP4, PCCA, PCNX, PCOTH, PDCD4
, PDE10A, PDE8B, PDH1, PDIA3, PDK4, PDLIM5, PDS
5A, PDS5B, PDXK, PDZRN3, PELI2, PGK1, PGM2, PHA
CTR4, PHEX, PHKB, PHLDB2, PHTF1, PIAS1, PIGF, P
IGN, PIGT, PIK3C2G, PIK3CG, PIK3R1, PIP5K1A, P
ITRM1, PIWIL3, PKD1, PKD2, PKHD1L1, PKIB, PKLR
, PKM1, PKM2, PLCB1, PLCB4, PLCG1, PLD1, PLEKHA
5, PLEKHA7, PLEKHM1, PLKR, PLXNC1, PMFBP1, POL
N, POLR3D, POMT2, POSTN, PPFIA2, PPP1R12A, PPP
3CB, PPP4C, PPP4R1L, PPP4R2, PRAME, PRC1, PRDM
1, PRIM1, PRIM2, PRKAR1A, PRKCA, PRKG1, PRMT7,
PROC, PROCR, PRODH, PROSC, PROX1, PRPF40B, P
RPF4B, PRRG2, PRUNE2, PSD3, PSEN1, PSMAL, PTCH
1, PTEN, PTK2, PTK2B, PTPN11, PTPN22, PTPN3, PT
PN4, PTPRD, PTPRK, PTPRM, PTPRN2, PTPRT, PUS10
, PVRL2, PYGM, QRSL1, RAB11FIP2, RAB23, RALBP1
, RALGDS, RB1CC1, RBL2, RBM39, RBM45, REC8, RFC
4, RFT1, RFTN1, RHPN2, RIF1, RLN3, RMND5B, RNF1
1, RNF32, RNFT1, RNGTT, ROCK1, ROCK2, RP1, RP11
-265F1, RP13-36C9, RP6KA3, RPAP3, RPGR, RPN1,
RPS6KA6, RRM1, RRP1B, RSK2, RTEL1, RTF1, RUFY1
, RYR3, SAAL1, SAE1, SBCAD, SCN11A, SCN1A, SCN2
A, SCN3A, SCN4A, SCN5A, SCN8A, SCNA, SCO1, SCYL
3, SDK1, SDK2, SEC24A, SEC24D, SEC31A, SEL1L, S
ENP3, SENP6, SENP7, SERPINA1, SETD3, SETD4, SE
Z6, SFRS12, SGCE, SGOL2, SGPL1, SH2D1A, SH3BGR
L2, SH3PXD2A, SH3PXD2B, SH3RF2, SH3TC2, SIPA1
L2, SIPA1L3, SIVA1, SKAP1, SKIV2L2, SLC12A3, S
LC13A1, SLC22A17, SLC25A14, SLC28A3, SLC38A1
, SLC38A4, SLC39A10, SLC4A2, SLC6A11, SLC6A13
, SLC6A6, SLC6A8, SMARCA1, SMARCA5, SMC5, SMN2
, SMTN, SNCAIP, SNRK, SNRP70, SNX6, SOD1, SPAG9
, SPATA13, SPATA4, SPATS1, SPECC1L, SPINK5, SP
P2, SPTA1, SRP72, SSX3, SSX5, SSX9, STAG1, STAM
BPL1, STARD6, STAT6, STK17B, STX3, STXBP1, SUC
LG2, SULF2, SUPT16H, SUPT6H, SV2C, SYCP1, SYCP
2, SYT6, SYTL5, TAF2, TBC1D26, TBC1D29, TBC1D3
G, TBC1D8B, TBCEL, TBK1, TBPL1, TCEB3, TCF12, T
CP11L2, TDRD3, TEAD1, TECTB, TEK, TET2, TFRC, T

10

20

30

40

50

G, TGM7, TGS1, THOC2, TIAL1, TIAM2, TIMM50, TLK2, TM4SF20, TM6SF1, TMEM156, TMEM194A, TMEM27, TMEM77, TMF1, TMPRSS6, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF8, TNK2, TNKS, TNKS2, TOM1L1, TOM1L2, TOP2B, TP53, TP53BP2, TP53I3, TP53INP1, TP63, TRAF3IP3, TRAPPC2, TRIM44, TRIM65, TRIML1, TRIML2, TRPM3, TRPM5, TRPM7, TSC1, TSC2, TSHB, TSPAN7, TTC17, TTL5, TTL9, TTN, TTPAL, TTR, TUSC3, TXNDC10, UBE3A, UCK1, UGT1A1, UHRF1BP1, UNC45B, UNC5C, USH2A, USP1, USP38, USP39, USP6, UTP15, UTP18, UTP20, UTRN, UTX, UTY, UVRAG, UXT, VAPA, VPS29, VPS35, VPS39, VTI1A, VTI1B, VWA3B, WDFY2, WDR16, WDR17, WDR26, WDR44, WDR67, WDTC1, WRNIP1, WWC3, XRN1, XRN2, XX-FW88277, YARS, YGM, ZBTB20, ZC3H7A, ZC3HAV1, ZC3HC1, ZFYVE1, ZNF114, ZNF169, ZNF326, ZNF365, ZNF37A, ZNF618またはZWINT

【0498】

いくつかの実施形態では、SMSMは、表2Aの配列を含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、SMSMは、配列AAAauaagu、AAAguaagua, AAAGuacau, AAAGuaga, AAAGuaug, AAAGuaugu, AAAGugagug, AAAGugaguu, AACaugagga, AACguaagu, AACgugacu, AACgugauu, AAGaugaagc, AAGauuuugu, AAGgaugag, AAGgcaaaa, AAGgcaagg, AAGgcaggga, AAGggaaaa, AAGgtatgag, AAGguaaaag, AAGguaaaau, AAGguaaaca, AAGguaaacaug, AAGguaaacu, AAGguaaagcc, AAGguaaagcg, AAGguaaauaa, AAGguaaaugu, AAGguaaaugua, AAGguaacag, AAGguaacgg, AAGguaacug, AAGguagacc, AAGguagag, AAGguagcgg, AAGguagua, AAGguagug, AAGguauac, AAGguauau, AAGguauauu, AAGguauca, AAGguaucg, AAGguaucu, AAGguauga, AAGguaugg, AAGguaugu, AAGguauuu, AAGgucaag, AAGgucaau, AAGgucucu, AAGgucuggg, AAGgucugu, AAGgugaccuu, AAGgugagau, AAGgugaguc, AAGgugccu, AAGguggggc, AAGgugggu, AAGguggua, AAGguguau, AAGgugucu, AAGgugugc, AAGgugugu, AAGguguua, AAGguuaag, AAGguuagc, AAGguuagug, AAGguuca, AAGguuuaa, AAGguuuau, AAGguuugg, AAGguuaagg, AAGguuaaua, AAGuuagg, AAUguaaaau, AAUguaaagc, AAUguaaagg, AAUguaaaau, AAUguaugu, AAUgugagu, AAUgugugu, ACAguaaaau, ACAgugagg, ACAguuagu, ACAguuuga, ACCaugagu, ACCgugaguu, ACGauaagg, ACGcuaggc, ACGguagcu, ACGgugaac, ACGgugagug, ACUguaaaau, ACUguaacu, ACUguauu, ACUgugagug, AGAguaaaga, AGAguaaagg, AGAguaaagu, AGAguagau, AGAguaggu, AGAguagaa, AGAguagagc, AGAguagagu, AGAguagcgu, AGCguaaagg, AGCguaaagu, AGCguaacgu, AGCguaggu, AGCgugagu, AGGguaauga, AGGguagac, AGGguauau, AGGguagaa, AGGgugagg, AGGgugauc, AGGgugcaa, AGGgu

g u c u , A G U g u a a g c , A G U g u a a g u , A G U g u g a g u , A G U g u
g a g u a c , A U A g u c a g u , A U A g u g a a u , A U C g g u a a a a , A U
C g u u a g a , A U G g u a a a a , A U G g u a a c c , A U G g u a c a u , A U
G g u a u g u , A U G g u a u u u , A U G g u c a u u , A U G g u g a c c , A U
U u u a a g c , C A A G g u a c c u , C A A g u a a a c , C A A g u a a a c u , C
A A g u a a a g c , C A A g u a a a g g , C A A g u a a a g u a , C A A g u a a a u , C
A A g u a a u g u , C A A g u a u u u , C A A g u g a a a , C A A g u g a g u , C
A C g u g a g c , C A C g u u g g u , C A G a u a a c u , C A G a u g a g g , C
A G a u u g g u , C A G c u g u g u , C A G g c u g g u , C A G g t a a g g c ,
C A G g u a a a a , C A G g u a a a g , C A G g u a a c c u c , C A G g u a a g
a c , C A G g u a a g c , C A G g u a a g u , C A G g u a a u , C A G g u a a u
g c , C A G g u a a u g u , C A G g u a c a a , C A G g u a c a g , C A G g u a
c a g u , C A G g u a c c g , C A G g u a c u g , C A G g u a g a g , C A G g u
a g c a a , C A G g u a g g a g g , C A G g u a g g c , C A G g u a g g u g a ,
C A G g u a g u a , C A G g u a g u g , C A G g u a u a g , C A G g u a u a u ,
C A G g u a u c c , C A G g u a u g a , C A G g u a u g g , C A G g u a u g u ,
C A G g u a u u g , C A G g u c a a u , C A G g u c a g u g , C A G g u c u g a
, C A G g u c u g g a , C A G g u c u g g u , C A G g u c u u u , C A G g u g a
g c , C A G g u g a g g g , C A G g u g a g u g g , C A G g u g a u a , C A G g
u g c a c , C A G g u g c a g , C A G g u g c g c , C A G g u g c u g , C A G g
u g g a u , C A G g u g g g u g , C A G g u g u a , C A G g u g u a g , C A G g
u g u a u , C A G g u g u g a , C A G g u g u g u , C A G g u u a a g , C A G g
u u g a u , C A G g u u g c u , C A G g u u g g c , C A G g u u g u c , C A G g
u u g u u , C A G g u u u a g u , C A G g u u u g c , C A G g u u u g g , C A G
u u u g g u , C A U g g a a g a c , C A U g u a a a u , C A U g u a a a u u , C A U
g u a g g g , C A U g u a u u u , C C A g u a a a c , C C A g u g a g a , C C G
g u a a c u , C C G g u g a a u , C C G g u g a c u , C C G g u g a g g , C C U
a u a a g u , C C U a u g a g u , C C U g u a a a u , C C U g u a a a g c , C C U
g u a a a u u , C C U g u g a a u , C C U g u g a u u , C G A g u c c g u , C G C
a u a a g u , C G G g u a a u , C G G g u a u a u , C G G g u a u g g , C G G g
u c a u a a u c , C G G g u g g g u , C G G g u g u a u , C G G g u g u g u , C
G U g u g a a u , C G U g u g g g u , C U G g u a u g a , C U G g u g a a u , C
U G g u g a g u c , C U G g u g a g u u c , C U G g u g c a u , C U G g u g c u
u , C U G g u g u g a , C U G g u u u g u , C U G u u a a g , C U G u u g a g a
, G A A g g a a g u , G A A g u a a a c , G A A g u a a a u , G A A g u c u g g
, G A A g u g g g , G A A g u g u g u , G A A u a a g u u , G A C a u g a g g ,
G A G a u c u g g , G A G a u g a g g , G A G C A G g u a a g c u , G A G c u g
c a g , G A G g c a g g u , G A G g c g u g g , G A G g c u c c c , G A G g t g
g g t t t , G A G g u a a a g , G A G g u a a a g a , G A G g u a a a g a g , G A G
g u a a a g c g , G A G g u a a u a c , G A G g u a a u a u , G A G g u a a u g u
, G A G g u a c a a , G A G g u a g g a , G A G g u a u a u , G A G g u a u g a
, G A G g u a u g g , G A G g u c u g g u , G A G g u g a a g , G A G g u g a g
g , G A G g u g c a , G A G g u g c c u , G A G g u g c g g g , G A G g u g c u
g , G A G g u g u a c , G A G g u g u a u , G A G g u g u g c , G A G g u g u g
u , G A G u u a a g u , G A U a u g a g u , G A U g u a a a u , G A U g u a a g
u , G A U g u a a u u , G A U g u a u a , G A U g u g a c u , G A U g u g a g g
, G A U g u g a u u , G C A g u a a a u , G C A g u a g g a , G C A g u u a g u
, G C G a u g a g u , G C G g a g a g u , G C G g u a a a a , G C G g u a a u c
a , G C G g u g a c u , G C G g u g a g c a , G C G g u g a g c u , G C G g u g
g g a , G C G g u u a g u , G C U g u a a a u , G C U g u a a a c u , G C U g u a

10

20

30

40

50

a u u , G G A g u a a g g , G G A g u a a g u , G G A g u a g g u , G G A g u g
 a g u , G G A g u u a g u , G G C g u a a g u , G G C g u c a g u , G G G a u a
 a g u , G G G a u g a g u , G G G g t a a g t g , G G G g u a a a u , G G G g u
 a a c u , G G G g u a c a u , G G G g u g a c g , G G G g u g a g u g , G G G g
 u g c a u , G G G g u u g g g a , G G U g u a a g u , G U U C U C A g u g u g ,
 U C A g u g u g , G U A g u g a g u , G U G g u a a g u , G U G g u a a g u g ,
 G U G g u g a g c , G U G g u g a g u , G U G g u g a u c , G U G g u u g u a ,
 G U U a u a a g u , G U U g u a a a u , G U U u u g g u g a , U A G C A G g u a
 a g c a , T G G g t a c c t g , U A G a u g c g u , U A G g u a a a g , U A G g
 u a c c c , U A G g u a g g u , U A G g u a u a u , U A G g u a u c , U A G g u
 a u g a , U A G g u a u u g , U A G g u c a g a , U A G g u g c a u , U A G g u
 g u a u , U C A g u a a a c , U C A g u a a a u , U C A g u a a g u , U C A g u
 g a u u , U C C g u g a a u , U C C g u g a c u , U C C g u g a g c , U C U g u
 a a a u , U G A g u g a a u , U G G a u a a g g , U G G g u a a a g , U G G g u
 a c c a , U G G g u a u g c , U G G g u g g a u , U G G g u g g g g g , U G G g
 u g g g u g , U G G g u g u g g , U G G g u u a g u , U G U g c a a g u , U G U
 g u a a a u , U G U g u a c a u , U U A g u a a a u , U U C a u a a g u , U U G
 g u a a a g , U U G g u a a c a , U U G g u a c a u , U U G g u a g a u , U U G
 g u g a a u , U U G g u g a g c , U U U a u a a g c、または U U U g u g a g c を
 含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

10

20

【0499】

いくつかの実施形態では、S M S M は、表 2 B の配列を含むスプライス部位配列のスプ
 ライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S M は、配列 A A A a u a a g u
 、 A A G a u g a g c , A A G a u u u g u , A A G g a u g a g , A A G g c a a a a
 , A A G u u a a g g , A A G u u a a u a , A A G u u a g g a , A C C a u g a g u
 , A C G a u a a g g , A C G c u a a g c , A G G g u a u a u , A G G g u g a g g
 , A G G g u g a u c , A G G g u g u c u , A U G g u g a c c , A U U u u a a g c
 , C A A g u g a g u , C A C g u g a g c , C A C g u u g g u , C A G a u a a c u
 , C A G a u g a g g , C A G a u g a g u , C A G a u u g g u , C A G c u g u g u
 , C A G g c g a g u , C A G g c u g g u , C A G g u g a c u , C A G g u u g a u
 , C A G g u u g c u , C A G g u u g g c , C A G g u u g u u , C A G u u u g g u
 , C A U g u a g g g , C A U g u a u u u , C C G g u g a a u , C C U a u a a g u
 , C C U a u g a g u , C C U g u g a a u , C G C a u a a g u , C G G g u g u a u
 , C U G u u a a g , C U G u u g a g a , G A A g g a a g u , G A A g u a a a u ,
 G A A g u c u g g , G A A g u g g g , G A A g u g u g u , G A A u a a g u u , G
 A C a u g a g g , G A G a u c u g g , G A G a u g a g g , G A G g c a g g u , G
 A G g c g u g g , G A G g c u c c c , G A G g u a a g a , G A G g u a g g a , G
 A G g u g a g g , G A G u u a a g u , G A U a u g a g u , G A U a u g a g u , G
 C A g u a g g a , G C G a u g a g u , G C G g a g a g u , G C G g u g a c u , G
 C G g u u a g u , G C U g u a a c u , G G G a u g a g u , G U A g u g a g u , G
 U G g u g a g c , G U G g u g a u c , U A G a u g c g u , U G G a u a a g g , U
 G G g u a c c a , U G G g u g g a u , U G G g u g g g u g , U G U g c a a g u ,
 U U C a u a a g u , U U G g u a a c a , U U U a u a a g c、または U U U g u g a
 g c を含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

30

40

【0500】

いくつかの実施形態では、S M S M は、表 2 C または表 2 D の配列を含むスプライス部
 位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S M は、配列 N G A
 g u a a g を含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【0501】

いくつかの実施形態では、S M S M は、表 2 C の配列を含むスプライス部位配列のスプ

50

ライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、配列A G A g u a a gを含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【0502】

いくつかの実施形態では、S M S Mは、表2Dの配列を含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。いくつかの実施形態では、S M S Mは、配列G G A g u a a gを含むスプライス部位配列のスプライシングを調節する。

【表11-1】

表2A-例示的な標的

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
ABCA4	シュタルガルト病、加齢性黄斑変性症	GAGguaaag	非変異5'バルジ	3
		CGGguaugg	非変異5'バルジ	4
		AGUguaagc	非変異5'バルジ	13
		CCAguaaac	IVS20+5G>A	20
		CAGgugcac	IVS28+5G>A	28
		AUGguacau	IVS40+5G>A	40
		AGAguaaggu	非変異5'バルジ	6
		AAGguacug	非変異5'バルジ	11
		GGAguaaggu	非変異5'バルジ	20
ABCD1	X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD)	GAAguggg	IVS1-1G>A	1
ACADM	中鎖アシル-coA DH欠損症	AAGguaaau	IVS7+6G>U 変異5'バルジ	8
ACADSB	2-メチルブチル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症	GGGgugcau	IVS3+3A>G	3
ADA	アデノシンデアミナーゼ欠損症	CCAgugaga	IVS5+6U>A	5
ADAMTS13	血栓性血小板減少性紫斑病	AGGguagac	IVS13+5G>A	13
AGL	グリコーゲン蓄積症III型	GGCguaagu	非変異5'バルジ	1
		CUGguauga	IVS6+3A>G	6
		AAGguagug	非変異5'バルジ	28
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	31
AGT	治療抵抗性高血圧症	AAGguaagcc	非変異5'ss	1
ALB	無アルブミン血症	AACaugagga	c. 1652+1 G>A	12
ALDH3A2	がん、非小細胞肺癌、シェーグレン・ラーソン症候群	CAGgucuggu	非変異5'バルジ	2
		AAGguuuau	IVS5+5G>A	5
ALG6	ALG6先天性グリコシル化障害、ALG6-CDG	UGUguaaau	IVS3+5G>A	3
ANGPTL3	脂質障害、希少高脂血症、非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)、代謝性合併症、ホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)、家族性カイロミクロン血症症候群(FCS)	AAAguagua	非変異5'ss	1
APC		CAAguaugu	IVS9+3A>G	9

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
	結腸直腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス	CAAGuaauuu	IVS9+5G>U	9
		CAGguaauau	IVS14+3A>G	14
APOA1		UGGguaccug	非変異5' ss	1
APOB	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症	AGAGuaagu	非変異5' バルジ	13
	ホモ接合性低ベータリポタンパク血症、家族性高コレステロール血症	AAGgcaaaa	IVS24+2 U>C	24
APOC3	家族性カイロミクロン血症症候群 (FCS) および家族性部分的リポジストロフィー (FPL)	CAGguaaugc	非変異5' ss	1
AR	アンドロゲン感受性、前立腺癌	CUGuaaag	IVS4+1G>U	4
		UUAguaaaau	IVS6+5G>A	6
ATM	毛細血管拡張性運動失調症、がん	AAGguagua	非変異5' バルジ	2
		UAGguaauau	IVS7+5`dG>A	7
		CAGguacag	非変異5' バルジ	8
		UUGguaaag	非変異5' バルジ	9
		AAGguuuuaa	IVS9+3A>U	9
		AUCguuaga	IVS21+3A>U	21
		AUCgguaaaa	IVS21+5`dG>A	21
		AAGgucucu	非変異5' バルジ	35
		GAGguaaugu	非変異5' バルジ	38
		CAGuaaacu	IVS45+1G>A	45
		GAGguaaag	非変異5' バルジ	61
ATP7A	オクシピタル・ホーン症候群、メンケス病	AAGguaaugu	非変異5' バルジ	3
	オクシピタル・ホーン症候群	GUUguaaaau	IVS6+5G>A	6
	メンケス病	GUUauaagu	IVS6+1G>A	6
	オクシピタル・ホーン症候群、メンケス病	AAGguaaag	非変異5' バルジ	10
	オクシピタル・ホーン症候群	AAGguuaag	IVS10+3A>U 変異5' バルジ	10
	メンケス病	CAGgucuuu	IVS11+3A>C(マウスモデル)、患者と一致	11
	オクシピタル・ホーン症候群、メンケス病	CAAguaaac	IVS17+5G>A	17
		CUGguuugu	IVS21+3A>U	21
ATP7B	ウィルソン病	AAAgugaguu	非変異5' ss	1
ATR	ゼッケル症候群1	CAGguaauug	非変異5' バルジ	19

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
		CAGgucuga	非変異5'バルジ	28
ATXN2	脊髄小脳失調症2型(SCA2)、ALS	CAGgugggug	非変異5' ss	1
		GAGguggguuu	非変異5' ss	5
ATXN3	脊髄小脳失調症3型(SCA3)	AAAgugagug	非変異5' ss	1
B2M	がん、結腸直腸癌	AGCgugagu	非変異5'バルジ	1
BCL2-like 1 (BIM)	自己免疫疾患、腫瘍発生、薬物耐性慢性骨髄性白血病	AGGguaauga GUUuugguga	非変異5' ss	3, 4
BMP2K	がん	CAAguaagg	U1snRNA親和性の喪失を誘発する変異	14
BRCA1	プレストカナー	UGGguaaag	非変異5'バルジ	1
		AAGguguau	IVS5+3A>G	5
		AGGguaau	IVS5-2A>G	5
		AAGgugugc	IVS13+6U>C	13
		UUUgugagc	IVS16+6U>C	16
		UCUguaaau	IVS18+5G>A	18
		ACAguaaau	IVS22+5G>A	22
BRCA2	乳癌	CAGguguga	IVS5+3A>G	5
		UAGguaauug	非変異5'バルジ	14
		CAGguauga	非変異5'バルジ	19
BTK	単離成長ホルモン欠損症III型、X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)、がん、自己免疫障害	AAGguggua	非変異5'バルジ	2
		GAAGuaaac	IVS6+5G>A	6
		GAUgugagg	IVS14+6U>G	14
C3	遺伝性C3欠損症	UGGuaaagg	IVS18+1G>A	18
CACNA1B	疼痛、触覚性神経障害性アロディニア	GUGguaagug	非変異5' ss	37a
		AAGguagacc	非変異5' ss	37b
CACNA1C	1型ティモシー症候群	GAGCAGguaagcu	G406R(G>A)	8a
	2型ティモシー症候群	UAGCAGguaagca	G406R(G>A)	8
		GUUCUCAgugug	G402R(G>A)	8
CALCA	CGRP関連片頭痛	CAUggaagac	非変異5' ss	4
CAT	無カタラーゼ血症および癲癇、自己免疫疾患、がん	UUGguagau	IVS4+5G>A	4
CD33	アルツハイマー病、急性骨髄性白血病	CAGgugagugg	非変異5' ss	1
CD46	自己免疫障害、がん、非定型溶血性尿毒症症候群(aHU)	CAGguuuagu	非変異5' ss	7
		CAGguuuagu	非変異5' ss	8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 4】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
	S)、多発性硬化症、リウマチ性関節炎、加齢性黄斑変性症、喘息	AAGguaucu	非変異5' ss	13
CDH1	がん、遺伝性びまん性胃癌症候群	CAGguggau	IVS14+5G>A	14
CDH23	アッシャー症候群および非症候群性難聴	ACGgugaac	IVS51+5G>A	51
		AGCguaagg	非変異5' バルジ	54
CFB(Complement factor B)	溶血性尿毒症症候群、非定型4および補体因子B欠損症	GAGguaagcg	非変異5' ss	1
CFTR	嚢胞性線維症	CAUguaau	-1G>U 変異5' バルジ	8
		AAAguaug	-1G>A 変異5' バルジ	19
		AAGuaaua	IVS4+1G>U	4
		ACAguaugu	IVS6b+3'd	6b
		CAGguaaugu	非変異5' バルジ	8
		AAAguaugu	c. 1766-1G>A	12
		AAUguaugu	c. 1766-1G>U	12
		AAGguaauu	IVS12+5G>U	12
		AAGgugugu	c. 1766+3A>G	12
		AAGgucugu	c. 1766+3A>C	12
		AAGguauga	非変異5' バルジ	19
		CACgugagc	IVS20-1G>C	20
CHM	全脈絡膜萎縮症	UAGgucaga	IVS13+3A>C	13
CLCN1	先天性筋強直症	CAGguuaag	IVS1+3A>U 変異5' バルジ	1
COL11A1	スティックラー症候群、がん、マーシャル症候群	GAGguaauac	非変異5' バルジ	7
		AGCguaagu	非変異5' バルジ	8
		AGAguaagu	非変異5' バルジ	29
		AAGguauca	非変異5' バルジ	34
		GGCguaagu	非変異5' バルジ	50
		GGCgucagu	IVS50+3A>C	50
		GGAguaagu	非変異5' バルジ	64
COL11A2	耳脊椎巨大骨端異形成症、スティックラー症候群	CCUgugaau	IVS53+5G>A	53
COL1A1	重度のIII型骨形成不全症	GGAguaagu	非変異5' バルジ	5
		UCAguuaac	IVS8+5G>A	8

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 5】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
		CCUaugagu	IVS8+1G>A	8
		AGAgugagu	非変異5'バルジ	11
		GCUguaaaau	IVS14+5G>A	14
		AGCgugagu	非変異5'バルジ	19
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	30
COL1A2	骨形成不全症	AGAguaagau	IVS21+5G>A 変異5'バルジ	21
		GAUguaaaau	IVS9+5G>A	9
		AGAguaaggu	非変異5'バルジ	21
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	23
		CGGgugggu	IVS26+3A>G	26
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	30
		CGUgugaau	IVS33+5G>A	33
		CGUgugggu	IVS33+4A>G	33
		GCUguaaaau	IVS40+5G>A	40
COL2A1	軟骨異形成症、家族性変形性関節症	GUGguugua	非変異5'バルジ	2
		GGAguaagu	非変異5'バルジ	7
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	13
		CCUgugauu	IVS20+5G>U	20
		UCUguaaaau	IVS24+5G>A	24
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	49
COL3A1	エーラス・ダンロス症候群	CCUguaagc	IVS7+6U>C	7
		UCAguaaaau	IVS8+5G>A	8
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	10
	エーラス・ダンロス症候群IV	GCAguuagu	IVS14+3G>U	14
		CCUauaagu	IVS16+1G>A	16
		CGCauaagu	IVS20+1G>A	20
	エーラス・ダンロス症候群	GAUgugauu	IVS25+5G>U	25
		ACUguaaaau	IVS27+5G>A	27
		ACUguauu	IVS27+5G>U	27
		AAGguagua	非変異5'バルジ	29
		GCUguaauu	IVS37+5G>U	37
		CCUguaaaau	IVS38+5G>A	38
		CCUguaauu	IVS38+5G>U	38

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 6】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
	エーラス・ダンロス症候群IV エーラス・ダンロス症候群	GAUgugacu	IVS42+5G>C	42
		GAUaugagu	IVS42+1G>A	42
		CCUguaaaau	IVS45+5G>A	45
		AGAguaagu	非変異5' バルジ	46
COL4A5	アルポート症候群	AGAguaagu	非変異5' バルジ	4
		AGAguaagu	非変異5' バルジ	15
		AAGgucuggg	非変異5' バルジ	28
		CAGgugcug	非変異5' バルジ	39
		CAGguaaag	非変異5' バルジ	52
COL6A1	軽度のベスレムミオパチー	GGGaugagu	IVS3+1G>A	3
	常染色体劣性単離ジストニア、 ジストニア	AAGguaugg	非変異5' バルジ	4
		CAGguaugg	非変異5' バルジ	6
		AAGguacgg	非変異5' バルジ	14
		AAAguaacau	IVS29+5G>A	29
		AGUguaagu	非変異5' バルジ	38
COL7A1	劣性ジストロフィー表皮水疱症	AGGgugauc	IVS3-2A>G	3
	優性ジストロフィー表皮水疱症	CAGguaauag	非変異5' バルジ	23
		CAGguuugg	非変異5' バルジ	24
		CAGguuugg	非変異5' バルジ	27
		AGGgugagg	非変異5' ss	73
	劣性ジストロフィー表皮水疱症	GUAgugagu	IVS95-1G>A	95
COL9A2	多発性骨端異形成症	CCGgugagg	IVS3+6U>G	3
		CCGgugacu	IVS3+5G>C	3
COLQ	先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症	UGGguggggg	IVS16+3A>G	16
CREBBP	ルビンシュタイン・テイビ症候群	AAGguuca	+3A>U 変異5' バルジ	18
CSTB	てんかん:進行性ミオクロームス	AAAguaga	-1G>A 変異5' バルジ	2
CUL4B	X連鎖知的障害、がん	CAGguaaaa	非変異5' バルジ	14
CYBB	X連鎖慢性肉芽腫性疾患	GGGguaaaau	IVS2+5G>A	2
		GCGguaaaa	IVS3+5G>A	3
		AAGguuagc	IVS5+3A>U	5
		UGAgugaau	IVS6+5G>A	6
CYP17		UCAgugauu	IVS2+5G>U	2

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 7】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
	先天性副腎皮質過形成症および17-ヒドロキシラーゼ欠損症	CUGgugaau	IVS7+5G>A	7
CYP19	胎盤アロマターゼ欠損症	UGUgcaagu	IVS6+2U>C	6
CYP27A1	脳腱黄色腫症	AACgugauu	IVS7+5G>U	7
		GAGguagga	IVS6-2C>A	6
		GCAguagga	IVS6-1G>A	6
DES	デスミン関連ミオパチー	GAGguguac	IVS3+3A>G	3
DGAT2	非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)	GGGgugagug	非変異5' ss	1
DMD	デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー	GAUguaagu	非変異5' バルジ	5
		CAGguaaag	非変異5' バルジ	8
		CAGgugugu	非変異5' バルジ	14
		AUGgucauu	IVS19+3A>C	19
		AGAguaaga	非変異5' バルジ	24
		AAGggaaaa	IVS26+2U>G	26
		CAGguauau	c. 4250U>A	31
		CAGguauau	非変異5' バルジ	31
		AAGguaugag	非変異5' ss	51
		CAAguaacu	IVS62+5G>C	62
		GCUguaacu	IVS64+5G>C	64
		GCUguaacu	IVS64+5G>C	64
		GAUguaauu	IVS66+5G>U	66
		CCGguaacu	IVS69+5G>C	69
		AACgugacu	IVS70+5G>C	70
DUX4	FSHD	GGGguuggga	非変異5' ss	1
DYSF	肢帯型筋ジストロフィー2B、三好型ミオパチー、三好型筋ジストロフィー1	AGAgugcgu	非変異5' バルジ	13
		UGUguacau	IVS45+5G>A	45
EGFR	がん	AACguaagu	非変異5' ss	4
		ACAguuuga	非変異5' バルジ	9
		GUGgugagu	非変異5' バルジ	22
EMD	エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー	UAGguaccc	IVS1+5G>C	1
ETV4	卵巣癌	GAGcugcag	非変異5' バルジ	5
F13A1	がん	UUGgugagc	IVS3+6C>U	3
		UUGgugaau	IVS3+5G>A	3

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 8】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
F5	第V因子欠損症	AAGguaacu	非変異5'バルジ	1
		CAUguauuu	IVS10-1G>U	10
		AAGguuugg	非変異5'バルジ	13
		UGGguuagu	IVS19+3A>U	19
		AAGgucaag	非変異5'バルジ	23
		AAGguagag	非変異5'バルジ	24
F7	第VII因子欠損症	UGGguggau	IVS7+5G>A	7
		UGGgugggug	IVS7+7A>G	7
		UGGguacca	IVS7欠失[+3:+6]	7
F8	血友病A	AGGgugaau	IVS3+5G>A	3
		CAGgugugu	IVS6+3A>G	6
		CAGguguga	IVS14+3A>G	14
		AUAgugaau	IVS19+5G>A	19
		AUGguauuu	IVS22+5G>U	22
		AUAgucagu	IVS23+3A>C	23
F11	第XI凝固因子障害	CAGguacagu	非変異5' ss	1
FAH	チロシン血症I型、慢性チロシン血症1型	AAGguaugu	非変異5'バルジ	11
		CCGgugaau	IVS12+5G>A	12
FANCA	ファンコーニ貧血	AGAguaaga	非変異5'バルジ	4
		AAGguagcg	非変異5'バルジ	6
		CUGgugcau	IVS7+5G>A	7
		CUGgugcuu	IVS7+5G>U	7
		GAGgugcug	非変異5'バルジ	10
		CGAguccgu	IVS16+3A>C	16
FANCC	ファンコーニ貧血	AAUgugugu	IVS4+4A>U	4
FANCG	ファンコーニ貧血相補群Gおよびファンコーニ貧血相補群A	CAGgugaua	IVS4+3A>G	4
FBN1	マルファン症候群	UUGguacau	IVS11+5G>A	11
		GAGguaugg	非変異5'バルジ	13
		AAGguaauaa	非変異5'バルジ	14
		CAGgucaau	IVS25+5G>A	25
		CAUguaauu	IVS37+5G>U	37
		UAGgugcau	IVS46+5G>A	46
		UAGaugcgu	IVS46+1G>A	46

10

20

30

40

50

【表 11-9】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
		AAGguaaag	非変異5'バレル	60
FECH	赤血球生成性プロトポルフィリン症	UAGguauc	-3A>U 変異5'バレル	10
		GAGguauga	非変異5'バレル	2
		CAGguaugg	非変異5'バレル	4
		AAGgugucu	IVS10+3A>G	10
		AAGguaucu	非変異5'バレル	10
FGA	一般的な先天性無フィブリノゲン血症	UGGgugugg	IVS1+3A>G	1
		GAGuaaagu	IVS4+1G>U	4
FGFR2	頭蓋骨癒合症候群、がん	AGAguaagu	非変異5'バレル	3
		CAGguguau	IVS3c+3A>G	3c
FGG	異常フィブリノゲン血症	GCAguaau	IVS1+5G>A	1
		CAAgugaaa	IVS3+5G>A	3
FIX	血友病B欠損症(第IX凝固因子欠損症)	CGGgucauaauc	c. 519A>G	5
FLNA	X連鎖心臓弁異形成症	AGAguaagu	非変異5'バレル	19
FOXMI	がん	AAGguaaugu	非変異5'バレル	4
		UCAguaagu	非変異バレル	9
FRAS1	フレーザー症候群	AAGguacgg	非変異5'バレル	3
		GGAguagagu	非変異5'バレル	5
		AAGguaauu	非変異5'バレル	8
		AAGguaucg	非変異5'バレル	17
		AGCguaggu	非変異5'バレル	22
		AGAguaagu	非変異5'バレル	24
		CAGguacaa	非変異5'バレル	53
GALC	NASH	GGAguuagu	非変異5'バレル	5
GBA	ゴーシェ病	GAGguaagag	非変異5'ss	2
GCGR	糖尿病	GCGgugagca	非変異5'ss	1
GH1	成長ホルモン欠損症	UCCgugagc	IVS3+6U>C	3
		UCCgugaau	IVS3+5G>A	3
		UCCgugacu	IVS3+5G>C	3
		GGGgugacg	IVS4+5G>C	4
		GGGgugacg	IVS4+5G>A	4
GHR	先端巨大症	GGGguaagug	非変異5'ss	1
GHV	胎盤変異	UUUauaagc	IVS2+1G>A	2

10

20

30

40

50

【表 11-10】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
GLA	ファブリー病	AAGgugagau	非変異5' ss	4
HADHA	三機能性タンパク質欠損症またはLCHAD	AAGgugucu	IVS3+3A>G	3
		AGUguaagu	非変異5' パルジ	18
HBA2	アルファサラセミア	GAGgcuccc	IVS1欠失[+2:+6]	1
HBB	ベータサラセミア	CAGguuguu	IVS1+5G>U	1
		CACguuggu	IVS1-1G>C	1
		CAGguuggc	IVS1+6U>C	1
		CAGauuggu	IVS1+1G>A	1
		CAGuuuggu	IVS1+1G>U	1
		CAGgcuggu	IVS1+2U>C	1
		CAGguugau	IVS1+5G>A	1
		CAGguugcu	IVS1+5G>C	1
		AGGgugucu	IVS2欠失[+4:+5]	2
HEXA	テイ・サックス症候群	ACAguaau	IVS4+5G>A	4
		CUGguguga	IVS8+3A>G	8
		GACaugagg	IVS9+1G>A	9
HEXB	サンドホフ病	UUGguaaca	IVS8+5G>C	8
HLCS	ホロカルボキシラーゼシンテターゼ欠損症	AAGgucaau	IVS10+5G>A	10
HMBS	急性間欠性ポルフィリン症	GCGguuagu	IVS1+3G>U	1
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1
HMGCL	遺伝性HL欠損症	ACGcuaagc	IVS7+1G>C	7
HNF1A	糖尿病	AGCguaagu	非変異5' パルジ	2
HPRT1	腎尿細管上皮細胞における体細胞変異	GUGgugagc	IVS1欠失[-2:+34]	1
		GUGgugauc	IVS1+5G>U	1
	レッシュ・ナイハン症候群	GAAggaagu	IVS5+2U>G	5
		GAAgugugu	IVS5+3:4AA>GU	5
		GAAguaaaau	IVS5+5G>A	5
		GAAuaaguu	IVS5欠失[G1]	5
		ACUguaaaau	IVS7+5G>A	7
		ACUguaacu	IVS7+5G>C	7
	ヒボキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症	AAUguaagc	IVS8+6U>C U1snRNA親和性の喪失を誘発する変異	8
		AAUguaagg	IVS8+6U>G	8

【表 11-11】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
		AAUguaau	IVS8+5G>A	8
		AAUguaauu	IVS8+5G>U	8
HPRT2	原発性甲状腺機能亢進症	GGGauaagu	IVS1+1G>A	1
HSF4	先天性白内障	CAGguagug	IVS12+4A>G	12
HSPG2	シュワルツ・ヤンペル症候群1型	AGAgugagu	非変異5' ss	30
		AGAguaagu	非変異5' ss	40
		CAGguacag	非変異5' ss	61
HTT	ハンチントン病	CAGguacug	非変異5' ss	25
		AAAGuaau	非変異5' ss	32
		AGAguaagu	非変異5' ss	51
		CUGgugaguc	非変異5' ss	52
		ACCgugaguu	非変異5' ss	1
IDH1	神経膠腫	CAGguaaccuc	非変異5' ss	1
		ACUgugagug	非変異5' ss	1
IDS	ムコ多糖症II型(ハンター症候群)	AUGguaacc	IVS7+5G>C	7
		AUUuaaagc	IVS7-1:+1GG>UU	7
IKBKAP	家族性自律神経障害、自律神経障害	CAAguaagc	IVS20+6U>C U1snRNA親和性の喪失を誘発する変異	20
		CAGguaugu	非変異5' ss	27
		AGCguacgu	非変異5' ss	33
IL7RA	IL7RAをコードする、多発性硬化症	AAGgugaccuu	非変異5' ss	6
INSR	乳癌	GGCguaagu	非変異5' バルジ	7
		AGUguaagu	非変異5' バルジ	20
ITGB2	白血球接着不全症	UUCauaagu	IVS7+1G>A	7
ITGB3	グランツマン血小板無力症	GAUaugagu	IVS4+1G>A	4
ITGB4	先天性幽門閉鎖を伴う表皮水疱症	GAGgugccu	非変異5' バルジ	4
		CAGguagua	非変異5' バルジ	33
JAG1	アラジール症候群	CGGgugugu	IVS11+3A>G	11
		AGAgugagu	非変異5' バルジ	18
KLKB1	遺伝性血管性浮腫	CAGguagcaa	非変異5' ss	1
KRAS	がん	CAGguaagu	アイソフォーム上のスプライススイッチング	4a
KRT5	ダウリング・メアラ型単純型表皮水疱症	AAAGaugagc	IVS1+1G>A	1

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 2】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
L1CAM	がん	AAUgugagu	非変異5'バルジ	2
		AGAguaaga	非変異5'バルジ	14
		CAGgugagc	非変異5'バルジ	27
		CAGguaaggc	非変異5' ss	1
LAMA2	筋ジストロフィー:メロシン欠損型	GAGgugca	+3A>G 変異5'バルジ	1
LAMA3	がん、接合部型表皮水疱症	CAGguaaag	非変異5'バルジ	16
		AAGguaaugu	非変異5'バルジ	26
		CAGguagug	非変異5'バルジ	27
		AGCguaagu	非変異5'バルジ	31
		CAGguaccg	非変異5'バルジ	40
		AAGguaaugu	非変異5'バルジ	45
		AGAgugagu	非変異5'バルジ	50
		GAGguacaa	非変異5'バルジ	57
		UGGguaugc	非変異5'バルジ	64
LDLR	家族性高コレステロール血症	GAGgcgugg	IVS12+2U>C	12
LGALS3	NASH	GCGgugagcu	非変異5' ss	1
LMNA	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群 (HGPS)	CAAgugagu	c. 1968-1G>A	10
LPA	高リポタンパク血症、Iii型および家族性高脂血症	CAGguaagac	非変異5' ss	1
LPL	家族性高コレステロール血症	ACGguaagg	IVS2+1G>A	2
LRRK2	パーキンソン病	GCGguaauca	非変異5' ss	1
		AAGguaacaug	非変異5' ss	31
		CAGguagguga	非変異5' ss	41
MADD	がん、神経膠芽腫	AAGguacag	非変異5'バルジ	3
		AAGgugggu	非変異5'バルジ	16
		AGAguaagg	非変異5'バルジ	21
MAPT	前頭側頭型認知症 アルツハイマー病、17番染色体に関連する前頭側頭型認知症およびパーキンソニズム、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、嗜銀性顆粒病、ピック病	AGUguaagu	IVS10+3G>A 変異5'バルジ	10
		AGUgugagu	非変異5'バルジ	10
		AGUgugaguac	非変異5'バルジ	10
		AAGguuagug	非変異5' ss	1
		AAGgugggcc	非変異5' ss	2
		CAGgugaggg	非変異5' ss	3
		AAGguaagcg	非変異5'バルジ	5

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 3】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
MET	がん	AAGguauuu	非変異5' ss	14
MLH1	結腸直腸癌:非ポリープ性	CGGguaau	-2A>G 変異5' バルジ	6
		CAAguaau	-1G>A 変異5' バルジ	18
	遺伝性非ポリープ性結腸直腸癌、結腸直腸癌:非ポリープ性	CAGgugcag	IVS6+3A>G 変異5' バルジ	6
	遺伝性非ポリープ性結腸直腸癌	CAGgugcag	IVS18+3A>G	18
		CAGguauag	非変異5' バルジ	4
		CAGguacag	非変異5' バルジ	6
		CAGguaaugu	非変異5' バルジ	10
		CAGguacag	非変異5' バルジ	18
MSH2	リンチ症候群	AAGguaaca	非変異5' バルジ	7
		CAGguuugc	非変異5' バルジ	10
MST1R	がん、乳癌、結腸癌	CAGguaggc	非変異	11
MTHFR	重度のMTHFR欠損症	CAGaugagg	IVS4+1G>A	4
MUT	メチルマロン酸血症	AAGguauac	非変異5' バルジ	3
		AAGguguua	ISV8+3A>G	8
		GAGguaauau	非変異5' バルジ	10
MVK	メバロン酸尿症	CAGguaucc	非変異5' バルジ	4
NF1	神経線維腫症、神経線維腫症1型	UAGguguau	IVS11+3A>G 変異5' バルジ	11
		GGGguaacu	IVS3+5G>C	3
	神経線維腫症、神経線維腫症I型、 神経線維腫症II型	CGGguguau	IVS7+5G>A	7
	神経線維腫症、神経線維腫症1型	UAGguauau	非変異5' バルジ	15
		CAGguaaag	非変異5' バルジ	21
		GAGguaaga	IVS27b欠失[+1:+10]	27b
		AAAauaagu	IVS28+1G>A	28
	神経線維腫症	UAGguaaag	非変異5' バルジ	34
		CAAGguaccu	c. 6724-4C>U	36
		AAGgugccu	IVS36+3A>G	36
NF2	神経線維腫症、神経線維腫症II型	GAGgugagg	IVS12欠失[-14:+2]	12
		GAGaugagg	IVS12+1G>A	12
NR1H4	非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)	CAAguaagua	非変異5' ss	1

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 4】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
OAT	OAT欠損症	CAGguuguc	非変異5'バルジ	5
OPA1	常染色体優性視神経萎縮症	CGGguauau	IVS8+5G>A	8
OTC	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	GAGgugugc	IVS7+3A>G	7
OXT	疼痛、子宮内膜炎、絨毛羊膜炎	AAGgugaguc	非変異5' ss	1
PAH	フェニルケトン尿症	CAGguguga	IVS5+3A>G	5
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	6
		CAGguguga	IVS10+3A>G	10
		GAGgugcggg	非変異5' ss	1
PBGD	急性間欠性ポルフィリン症	GCGgagagu	IVS1+1G>A	1
		GCGgagagu	IVS1+2U>A	1
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1
		GCGguuagu	IVS1+3G>U	1
		CAUguaggg	IVS10-1G>U	10
PCCA	プロピオン酸血症	GGUguaagu	非変異5'バルジ	14
		AAGguaugg	非変異5'バルジ	18
PDH1	ビルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症	AAGguacag	非変異5'バルジ	11
PGK1	ビルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症	AAGuuagga	IVS4+1G>U	4
PHEX	X連鎖低リン酸血症性くる病	AGAgugagu	非変異5'バルジ	4
		AGAgugagu	非変異5'バルジ	14
PKD2	多嚢胞性腎疾患	AGUguaagu	非変異5'バルジ	13
PKLR	ビルビン酸キナーゼ欠損症	CAGgucugga	非変異5'バルジ	7
		GCGguggga	IVS9+3A>G	9
PKM1	がん、がん代謝	CUGgugaguuc	非変異5' ss	9
PKM2	がん、がん代謝	CAGguaggagg	非変異5' ss	10
PLEKHM1	常染色体劣性骨大理石骨病6型	AGAgugagu	非変異5'バルジ	4
PLKR	リンパ芽球性白血病	AGUgugagu	非変異5'バルジ	25
POMT2	肢帯型筋ジストロフィー	GGAguaagg	非変異5'バルジ	3
		CAGguaaugu	非変異5'バルジ	10
		AGAguaagu	非変異5'バルジ	11
		AGUgugagu	非変異5'バルジ	14
PRDM1	B細胞リンパ腫	CAGgugcgc	非変異5'バルジ	6

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 5】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
PRKAR1A	カーニー複合	GAGgugaag	IVS8+3A>G	8
PROC	プロテインC欠乏症	ACAgugagg	IVS3+3A>G	3
PSEN1	アルツハイマー病	CAGguacag	非変異5'バルジ	3
PTCH1	基底細胞癌	GAGgugugu	非変異5'バルジ	1
PTEN	カウデン症候群	GAGgcaggu	IVS4+2U>C	4
		AAGauuugu	IVS7+1G>A	7
PYGM	筋ホスホリラーゼ欠損症(マッカードル病)	ACCaugagu	IVS14+1G>A	14
RP6KA3	コフィン・ローリー症候群	GAGguguau	IVS6+3A>G	6
RPGR	網膜色素変性症	CAGgugua	+3A>G 変異5'バルジ	4
		AAGguuugg	非変異5'バルジ	3
		CAGguauag	非変異5'バルジ	4
		CAGguguag	IVS4+3A>G	4
	X連鎖網膜色素変性症(RP3)	CUGuugaga	IVS5+1G>U	5
	網膜色素変性症	AGGgugcaa	IVS10+3A>G	10
RSK2	コフィン・ローリー症候群	GAGguauau	IVS6+3A>G	6
SBCAD	SBCAD欠損症	GGGguacau	IVS3+3A>G	3
SCNA	アルファシヌクレイン、パーキンソン病、レビー小体型認知症(DLB)	UAGguaggu	非変異5'ss	2
		CAGguaagc	非変異5'バルジ	3
		GAGguagga	非変異5'バルジ	5
SCN5A	心筋症	GGCguaagu	非変異5'バルジ	4
		CAGgugugu	非変異5'バルジ	8
SERPINA1	肺気腫	AAGuaaagg	IVS2+1G>U	2
SH2D1A	リンパ球増殖性症候群:X連鎖	GAUguaua	-1G>U 変異5'バルジ	2
SLC12A3	ギテルマン症候群	GGCguaagu	非変異5'バルジ	22
SLC6A8	X連鎖精神遅滞	GGAgugagu	非変異5'バルジ	3
		ACGguagcu	IVS10+5G>C	10
SMN2	脊髄性筋萎縮症	GGAguaagu	IVS7+6C>U U1snRNA親和性の喪失を誘発する変異	7
SOD1	家族性ALS	AAGgcaagg	非変異5'ss	1
		GUGguaagu	非変異5'ss	4
SPINK5	ネザートン症候群	CAGguaau	IVS2+5G>A	2
		AAGguagua	非変異5'バルジ	20

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1 6】

遺伝子	疾患	スプライス部位配列	説明	エクソン
SPTA1	遺伝性血液障害、楕円赤血球症-2、熱変形赤血球症、球状赤血球症3型	AAGguauau	非変異5'バルジ	3
		CAGguagag	非変異5'バルジ	27
	遺伝性血液障害、楕円赤血球症-2、熱変形赤血球症	UAGguauga	非変異5'バルジ	41
TMPRSS6	ベータサラセミア、鉄毒性	AAGgcaggga	非変異5' ss	1
TP53	がん	GAGgucuggu	非変異5'バルジ	5
	結腸直腸腫瘍	AUGgugacc	IVS5+5G>C	5
	扁平上皮癌	GAAgucugg	IVS6-1G>A	6
		GAGaucugg	IVS6+1G>A	6
TRAPPC2	晩発性脊椎骨端異形成症	AAGguacgg	+4U>C 変異5'バルジ	5
		AAGguaugg	非変異5'バルジ	4
TSC1	結節性硬化症	AUGguaaaa	非変異5'バルジ	9
		AAGguaaugua	非変異5'バルジ	14
TSC2	家族性結節性硬化症	AGAgugaau	+5G>A 変異5'バルジ	2
		AAGgaugag	IVS37+2挿入[A]	37
TSHB	甲状腺刺激ホルモン	CGGguauau	IVS2+5G>A	2
TTN	拡張型心筋症	CAGgugagc	非変異5' ss	1
TTR	TTRアミロイドーシス	ACGgugagug	非変異5' ss	1
UBE3A	Dup15q、アンジェルマン症候群	CAGgucagug	非変異5' ss	1
UGT1A1	クリグラー・ナジャー症候群1型	CAGcugugu	IVS1+1G>C	1
USH2A	アッシャー症候群IIa型	CAGguauug	非変異5'バルジ	19
		CAGguaaugu	非変異5'バルジ	28
		AAGguaaag	非変異5'バルジ	31
		GGAguaagu	非変異5'バルジ	34
		AGAgugagc	非変異5'バルジ	39
		AUGguaugu	非変異5'バルジ	70

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 2 B - 例示的な標的

遺伝子	疾患	変異した真正のスプライス部位配列	真正のスプライス部位変異	エクソン	隠れたスプライス部位配列(位置)
HBB	ベータサラセミア	CACguuggu	IVS1-1G>C	1	GUGgugagg (IVS1-16) AUGguuaag (IVS2+48) AAGgugaac (IVS1-38) AAGgugaag (Exon 2-135)
		CAGguuggc	IVS1+6U>C	1	
		CAGauuggu	IVS1+1G>A	1	
		CAGuuuggu	IVS1+1G>U	1	
		CAGgcuggu	IVS1+2U>C	1	
		CAGguugau	IVS1+5G>A	1	
		CAGguugcu	IVS1+5G>C	1	
		CAGguuguu	IVS1+5G>U	1	
		AGGgugucu	IVS2 del[+4:+5]	2	
PBGD	急性間欠性ポルフィリン症	GCGaugagu	IVS1+1G>A	1	CGGgugggg (Exon 10-9)
		CAUguaggg	IVS10-1G>U	10	
		GCGgagagu	IVS1+2U>A	1	
		GCGgugacu	IVS1+5G>C	1	
		GCGguuagu	IVS1+3G>U	1	
HBA2	アルファサラセミア	GAGgcuccc	IVS1 del[+2:+6]	1	GGGguaagg (Exon 1-49)
AR	アンドロゲン感受性	CUGuuaag	IVS4+1G>U	4	
ATM	毛細血管拡張性運動失調症	CAGauaacu	IVS45+1G>A	45	AGAgugacu (IVS4 5+72)
BRCA1	乳癌	UUUugagac	IVS16+6U>C	16	UAUguaaga (Exon 5-22)
		AGGguauau	IVS5-2A>G	5	UAGguauug (IVS1 6+70)
CYP27A1	脳腱黄色腫症	GAGguagga	IVS6-2C>A	6	GUGgugggu (Exon 6-89)
		GCAguagga	IVS6-1G>A	6	
FAH	慢性チロシン血症1型	CCGgugaau	IVS12+5G>A	12	GAGgugggu (IVS1 12+106)
TP53	結腸直腸腫瘍	AUGgugacc	IVS5+5G>C	5	
FGA	一般的な先天性無フィブリノゲン血症	GAGuuaagu	IVS4+1G>U	4	GGAguaag (Exon 4-66) UAAguauua (Exon 4-36)
PTEN	カウデン症候群	AAGauuugu	IVS7+1G>A	7	CAUguaagg (IVS7 +76)
		GAGgcaggu	IVS4+2U>C	4	
UGT1A1	クリグラー・ナジャール症候群1型	CAGcugugu	IVS1+1G>C	1	GAGgugacu (Exon 1-141)
CFTR	嚢胞性線維症	CACgugagc	IVS20-1G>C	20	

10

20

30

40

50

【表 12-2】

遺伝子	疾患	変異した真正のスプライス部位配列	真正のスプライス部位変異	エクソン	隠れたスプライス部位配列(位置)
		AAGuaaaua	IVS4+1G>U	4	AUUgugagg(Exon 4-93)
COL7A1	優性ジストロフィー表皮水疱症	AGGgugagg	Exon73 del[-98:-71]	73	CUGguauuc(Exon 73-62)
KRT5	ダウリング・メアラ型単純型表皮水疱症	AAGaugagc	IVS1+1G>A	1	AGGgugagg(Exon 1-66)
DMD	デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー	GCUguaacu	IVS64+5G>C	64	AAGgaaaa(IVS26+2U>G)
COL3A1	エーラス・ダンロス症候群IV	GAUaugagu	IVS42+1G>A	42	GGAguaagc(IVS16+24)
		CCUuaaagu	IVS16+1G>A	16	
		CGCauaagu	IVS20+1G>A	20	
LPL	家族性高コレステロール血症	ACGauaagg	IVS2+1G>A	2	CAGguggga(IVS2+143) GAGguuggu(IVS2+247) AGAgugagg(IVS2+383)
LDLR	家族性高コレステロール血症	GAGgugagg	IVS12+2U>C	12	UACguacga(IVS12+12)
TSC2	家族性結節性硬化症	AAGgaugag	IVS37+2 ins[A]	37	CCGgugagg(Exon3 7-29)
F7	第VII因子欠損症	UGGgugggug	IVS7+7A>G	7	UGGgugggu(IVS7+38)
		UGGguggau	IVS7+5G>A	7	
		UGGguacca	IVS7del[+3:+6]	7	
ITGB3	グランツマン血小板無力症	GAUaugagu	IVS4+1G>A	4	CAGgugugg(IVS4+28)
C3	遺伝性C3欠損症	UGGauaagg	IVS18+1G>A	18	GAAgugagu(Exon 18-61)
HMGCL	遺伝性HL欠損症	ACGcuaagc	IVS7+1G>C	7	GGGguuuu(IVS7+79)
APOB	ホモ接合性低ベータリポタンパク血症	AAGgcaaaa	IVS24+2U>C	24	
LMNA	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群(HGPS)	CAAgugagu	IVS11-1G>A	11	CAGgugggc(Exon 11)
		CAGgugacu	IVS11+5G>C	11	CAGgugggc(Exon 11)
		CAGaugagu	IVS11+1G>A	11	CAGgugggc(Exon 11)
		CAGgcgagu	IVS11+2U>C	11	CAGgugggc(Exon 11)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

遺伝子	疾患	変異した真正のスプライス部位配列	真正のスプライス部位変異	エクソン	隠れたスプライス部位配列(位置)
HPRT1	レッシュ・ナイハン症候群	GAAggaagu	IVS5+2U>G	5	AAGguaagc (IVS5+68)
		GAAgugugu	IVS5+3:4AA>GU	5	
		GAAguaaau	IVS5+5G>A	5	
		GAAuaaguu	IVS5del[G1]	5	
ITGB2	白血球接着不全症	UUCauaagu	IVS7+1G>A	7	AGGgugggg (IVS7+65)
FBN1	マルファン症候群	UAGaugcgu	IVS46+1G>A	46	GAAgucagu (IVS46+34)
GCK	若年発症成人型糖尿病 (MODY)				CCUgugagg (Exon 4-24)
COL6A1	軽度のベスレムミオパチー	GGGaugagu	IVS3+1G>A	3	CAAguaucu (Exon 3-66)
IDS	ムコ多糖症II型 (ハンター症候群)	AUUuaagc	IVS7-1:+1GG>UU	7	CUGgugagu (IVS7+23)
GHV	胎盤変異	UUUuaagc	IVS2+1G>A	2	UGGguaaug (IVS2+13)
YGM	筋ホスホリラーゼ欠損症 (マッカードル病)	ACCaugagu	IVS14+1 G>A	14	CAGgugaag (Exon 14-67)
NF1	神経線維腫症I型	AAAuaagu	IVS28+1G>A	28	AACguaag (Exon 27b-69)
		GAGguaaga	IVS27b del[+1:+10]	27b	AAGguauc (Exon 28-4)
NF2	神経線維腫症II型	GAGgugagg	IVS12 del[-14:+2]	12	GAUguacgg (Exon 7-23)
		GAGaugagg	IVS12+1G>A	12	AAGgucug (Exon 12-38)
		CGGguguau	IVS7+5 G>A	7	GAGgucug (Exon 12-53) ACGguguga (Exon 7-28)
PGK1	ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症	AAGuaagga	IVS4+1G>U	4	GGGgugagg (IVS4+31)
CYP19	胎盤アロマターゼ欠損症	UGUgaagu	IVS6+2U>C	6	
PKD1	多嚢胞性腎疾患1				CAGguggcg (Exon 43-66)
COL7A1	劣性ジストロフィー表皮水疱症	GUAgugagu	IVS95-1G>A	95	GGGgucagu (Exon 95-7)
		AGGgugauc	IVS3-2A>G	3	UCCgugagc (Exon 3-104)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

遺伝子	疾患	変異した真正のスプライス部位配列	真正のスプライス部位変異	エクソン	隠れたスプライス部位配列(位置)
	肺気腫のリスク	AAGGuaaagg	IVS2+1G>U	2	AGGguacuc (Exon 2-84)
	サンドホフ病	UUGGuaaca	IVS8+5G>C	8	AAUGuuggu (Exon 8-4)
MTHFR	重度のMTHFR欠損症	CAGaugagg	IVS4+1G>A	4	
F5	重度の第V因子欠損症	CAUGuaauuu	IVS10-1G>U	10	UCUGuaaga (Exon 10-35)
COL1A1	重度のIII型骨形成不全症	CCUaugagu	IVS8+1G>A	8	UUGguaaga (IVS8 G+97; exon 8±26)
		CCUgugaau	IVS8+5G>A	8	CUGgugagc (IVS8 +97) CUGgugaca (Exon 34-8)
HPRT1	腎尿細管上皮細胞における体細胞変異	GUGgugagc	IVS1del[-2:+34]	1	CAGguggcg (IVS1 +50)
		GUGgugauc	IVS1+5G>U	1	
TP53	扁平上皮癌	GAAgucugg	IVS6-1G>A	6	
		GAGaucugg	IVS6+1G>A	6	
HXA	テイ・サックス症候群	GACaugagg	IVS9+1 G>A	9	AGGgugggu (IVS9 +18)
ABCD1	X連鎖副腎白質ジストロフィー(X-ALD)	GAAguggg	IVS1-1G>A	1	CAGguuggg (IVS1 +10)
RPGR	X連鎖網膜色素変性症(RP3)	CUGuugaga	IVS5+1G>U	5	CAUGuaauu (Exon 5-76)

10

20

30

40

50

【表 13-1】

表 2 C-A G A g u a a g スプライス部位配列を有する例示的な標的

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
EPHA3	3	89604444	89604474	+	UNC5C	4	96382587	96382617	-
PCOTH	13	23361677	23361707	+	DNAH8	6	39060046	39060076	+
NDFIP2	13	79005577	79005607	+	POMT2	14	76824842	76824872	-
FZD6	8	104409805	104409835	+	MAGT1	X	76983383	76983413	-
PTPN3	9	111222509	111222539	-	HSPA9	5	137921441	137921471	-
AFP	4	74537190	74537220	+	PTPRK	6	128339479	128339509	-
CBX3	7	26212640	26212670	+	RP1	8	55697386	55697416	+
PHACTR4	1	28675375	28675405	+	PTPN4	2	120434984	120435014	+
TAF2	8	120826286	120826316	-	C19orf42	19	16627033	16627063	-
KCNT2	1	194552885	194552915	-	TG	8	133982965	133982995	+
PRIM1	12	55431073	55431103	-	PIGT	20	43481629	43481659	+
CDH9	5	26941809	26941839	-	CDC42BPB	14	102495705	102495735	-
SLC38A1	12	44883044	44883074	-	TOM1L1	17	50382471	50382501	+
HDX	X	83643077	83643107	-	USP39	2	85716749	85716779	+
RAB23	6	57194060	57194090	-	POSTN	13	37058903	37058933	-
STX3	11	59312981	59313011	+	PAH	12	101773028	101773058	-
DNAH3	16	21053065	21053095	-	ARHGEF2	1	154191301	154191331	-
SSX3	X	48100997	48101027	-	RBM39	20	33773060	33773090	-
NSMAF	8	59670657	59670687	-	C21orf70	21	45204496	45204526	+
XRN2	20	21283495	21283525	+	GAS2L3	12	99540276	99540306	+
EVC2	4	5715719	5715749	-	UXT	X	47401510	47401540	-
ERCC8	5	60223605	60223635	-	C16orf48	16	66257459	66257489	-
QRSL1	6	107210285	107210315	+	CMIP	16	80282931	80282961	+
CEP110	9	122943672	122943702	+	CA11	19	53834602	53834632	-
FANCA	16	88404822	88404852	-	PHKB	16	46251964	46251994	+
DYNC1H1	14	101544412	101544442	+	ADAMTS9	3	64602548	64602578	-
TRIM1	4	189298099	189298129	+	SETD3	14	99001777	99001807	-
MKL2	16	14213752	14213782	+	DENND2D	1	111532831	111532861	-
CHAF1A	19	4369058	4369088	+	GAB1	4	144600066	144600096	+
CCDC11	18	46031110	46031140	-	COL4A2	13	109888370	109888400	+
ALS2CL	3	46704576	46704606	-	PADI4	1	17555526	17555556	+
C13orf1	13	49390214	49390244	-	MYOM3	1	24260121	24260151	-
JAK1	1	65079706	65079736	-	ARPC3	12	109367624	109367654	-
PAN2	12	54998272	54998302	-	TBC1D3G	17	31873637	31873667	-
PRKG1	10	52897587	52897617	+	USP6	17	4981754	4981784	+
KREMEN1	22	27824926	27824956	+	COG3	13	44958696	44958726	+
ADAMTS9	3	64611717	64611747	-	ATP6V1G3	1	196776306	196776336	-
PDS5B	13	32228079	32228109	+	KIR2DL5B	19	237531	237561	+
PTPRM	18	8374669	8374699	+	KIR3DL2	19	60069161	60069191	+
DPP4	2	162570485	162570515	-	KIR3DL3	19	59938621	59938651	+
L3MBTL2	22	39955591	39955621	+	HTT	4	3186721	3186751	+
EFCAB3	17	57837751	57837781	+	CEP192	18	13086291	13086321	+
GRHPR	9	37412815	37412845	+	TEAD1	11	12859159	12859189	+

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 2】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
ARHGEF18	19	7434826	7434856	+	CD4	12	6775799	6775829	+
MLX	17	37977597	37977627	+	SUCLG2	3	67662185	67662215	-
ABCB5	7	20649508	20649538	+	VTI1B	14	67192870	67192900	-
MAP4K4	2	101814730	101814760	+	L3MBTL	20	41598497	41598527	+
L1CAM	X	152786433	152786463	-	GCG	2	162710280	162710310	-
CLPB	11	71683001	71683031	-	MCF2L2	3	184428763	184428793	-
GNB5	15	50203946	50203976	-	MYCBP2	13	76590460	76590490	-
TRAF3IP3	1	208021411	208021441	+	AP2A2	11	971284	971314	+
WDR26	1	222673827	222673857	-	GRAMD3	5	125829912	125829942	+
ARHGAP1	11	46675131	46675161	-	ATAD5	17	26245279	26245309	+
PPP4C	16	30001341	30001371	+	PDS5A	4	39540218	39540248	-
MRPS35	12	27768371	27768401	+	GRM3	7	86307142	86307172	+
WDR17	4	177254715	177254745	+	TG	8	134030355	134030385	+
CLIC2	X	154162429	154162459	-	SPAG9	17	46430788	46430818	-
ARS2	7	100323401	100323431	+	PLEKHA7	11	16849206	16849236	-
MYO3A	10	26483743	26483773	+	KATNAL2	18	42840008	42840038	+
EPS15	1	51701917	51701947	-	COL5A2	2	189629928	189629958	-
ANK3	10	61570100	61570130	-	ERN2	16	23629322	23629352	-
CNOT1	16	57148251	57148281	-	TFRC	3	197264670	197264700	-
FBXO38	5	147770506	147770536	+	TET2	4	106384369	106384399	+
PLXNC1	12	93142207	93142237	+	KRTCAP2	1	153411649	153411679	-
DMD	X	32392608	32392638	-	MEGF10	5	126802143	126802173	+
TMEM27	X	15587044	15587074	-	IWS1	2	127977417	127977447	-
CDH10	5	24570962	24570992	-	COL2A1	12	46656548	46656578	-
GOLT1B	12	21546134	21546164	+	FAM20A	17	64062497	64062527	-
NUMA1	11	71412952	71412982	-	PDIA3	15	41842681	41842711	+
IMMT	2	86226686	86226716	-	CDC2L5	7	40084960	40084990	+
SSX9	X	48050476	48050506	-	SMARCA1	X	128473446	128473476	-
SSX5	X	47941095	47941125	-	NFRKB	11	129257540	129257570	-
PPP1R12A	12	78790703	78790733	-	CPXM2	10	125629701	125629731	-
TBCEL	11	120429636	120429666	+	BCS1L	2	219235631	219235661	+
MYO9B	19	17167267	17167297	+	NFIX	19	13045295	13045325	+
PRPF40B	12	48316028	48316058	+	SPECC1L	22	23050380	23050410	+
C10orf137	10	127414448	127414478	+	NAG	2	15350096	15350126	-
PDK4	7	95060931	95060961	-	KIF16B	20	16426242	16426272	-
MEGF11	15	63995524	63995554	-	AKAP3	12	4621310	4621340	-
FLJ35848	17	40102396	40102426	+	PROX1	1	212228672	212228702	+
SLC13A1	7	122556119	122556149	-	MATN2	8	99102716	99102746	+
MADD	11	47270708	47270738	+	STAMBPL1	10	90663180	90663210	+
ADAM10	15	56723361	56723391	-	EPHB1	3	136451008	136451038	+
MYH2	17	10380556	10380586	-	TTPAL	20	42548745	42548775	+
IL5RA	3	3121571	3121601	-	PVRL2	19	50077446	50077476	+
RLN3	19	14002153	14002183	+	ZNF618	9	115837321	115837351	+
CCDC81	11	85803988	85804018	+	COL4A5	X	107710609	107710639	+
SEN3	17	7408890	7408920	+	FAM13C1	10	60792149	60792179	-

10

20

30

40

50

【表 13 - 3】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
ACSS2	20	32977730	32977760	+	VPS35	16	45272068	45272098	-
TRIM65	17	71399473	71399503	-	SPP2	2	234624463	234624493	+
LOC390110	11	44028232	44028262	+	FAM19A1	3	68670706	68670736	+
SENP6	6	76388046	76388076	+	NRXN1	2	50576531	50576561	-
PIK3C2G	12	18607684	18607714	+	HIPK3	11	33326925	33326955	+
SLC38A4	12	45458323	45458353	-	CAPN9	1	228992543	228992573	+
HDAC5	17	39526192	39526222	-	CEP170	1	241406611	241406641	-
MGAM	7	141380633	141380663	+	FGFR1OP	6	167358357	167358387	+
YARS	1	33020576	33020606	-	ADCY8	8	131917689	131917719	-
C1R	12	7132560	7132590	-	MAGI1	3	65403491	65403521	-
TIMM50	19	44670682	44670712	+	UNC45B	17	30505858	30505888	+
SEC24A	5	134038791	134038821	+	C16orf33	16	46598	46628	+
NOS2A	17	23138815	23138845	-	GRN	17	39783979	39784009	+
FBXO18	10	6003311	6003341	+	KIF9	3	47293760	47293790	-
PKHD1L1	8	110482978	110483008	+	LMO2	11	33847452	33847482	-
GSDMB	17	35315874	35315904	-	C13orf15	13	40930591	40930621	+
C8orf33	8	146249321	146249351	+	FNBP1L	1	93771198	93771228	+
PROCR	20	33222668	33222698	+	CCDC102B	18	64657128	64657158	+
FEZ2	2	36661921	36661951	-	C15orf29	15	32226677	32226707	-
KIAA1033	12	104025754	104025784	+	ARHGAP18	6	129970715	129970745	trem
FANK1	10	127575199	127575229	+	C9orf98	9	134692499	134692529	-
COMTD1	10	76664358	76664388	-	GRIA3	X	122389656	122389686	+
REC8	14	23716414	23716444	+	DNAI1	9	34473463	34473493	+
ATGA4	X	107267755	107267785	+	PIWIL3	22	23475355	23475385	-
GTPBP4	10	1045505	1045535	+	SLC4A2	7	150394766	150394796	+
PLCG1	20	39234328	39234358	+	CRKRS	17	34929851	34929881	+
CDH24	14	22593539	22593569	-	OBFC2B	12	54905731	54905761	+
PRRG2	19	54783686	54783716	+	C14orf118	14	75712771	75712801	+
KIF5A	12	56256413	56256443	+	DCTN3	9	34608657	34608687	-
C1orf130	1	24794575	24794605	+	COL4A1	13	109656997	109657027	-
ARFGEF2	20	47038591	47038621	+	CDCA8	1	37938765	37938795	+
NME7	1	167534402	167534432	-	PARVB	22	42863716	42863746	+
SEL1L	14	81022370	81022400	-	FGFR1OP2	12	26982895	26982925	+
MME	3	156369265	156369295	+	STXBP1	9	129414525	129414555	+
PRIM2	6	57293302	57293332	+	BMPR2	2	203129484	203129514	+
DNAJC13	3	133724516	133724546	+	SNRP70	19	54293758	54293788	+
PPP4R1L	20	56246657	56246687	-	ACADL	2	210793600	210793630	-
LUM	12	90026010	90026040	-	TBC1D8B	X	105950866	105950896	+
ZNF37A	10	38424723	38424753	+	MUC2	11	1073587	1073617	+
SNRK	3	43348791	43348821	+	POMT2	14	76823313	76823343	-
SPAG9	17	46511928	46511958	-	CAPSL	5	35946209	35946239	-
JAK2	9	5063770	5063800	+	BRSK2	11	1429210	1429240	+
C1orf114	1	167654859	167654889	-	ERGIC3	20	33605556	33605586	+
CSE1L	20	47140951	47140981	+	DDA1	19	17286183	17286213	+
MRPS28	8	81077773	81077803	-	CDK8	13	25872672	25872702	+

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 4】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
NSMCE2	8	126183896	126183926	+	TP63	3	191068410	191068440	+
NUBPL	14	31138321	31138351	+	INPP5D	2	233757891	233757921	+
C5orf34	5	43544988	43545018	-	MAPK8IP3	16	1714664	1714694	+
MRPL39	21	25886979	25887009	-	TNFRSF8	1	12108681	12108711	+
MTF2	1	93353748	93353778	+	AMBRA1	11	46396023	46396053	-
FANCM	14	44720643	44720673	+	F3	1	94774093	94774123	-
EPB41L5	2	120601882	120601912	+	HSPG2	1	22059241	22059271	-
ADAMTS20	12	42146706	42146736	-	RHPN2	19	38209234	38209264	-
RFC4	3	187995125	187995155	-	RP11-265F1	1	15682467	15682497	+
PIAS1	15	66226077	66226107	+	ELA2A	1	15662589	15662619	+
CUL5	11	107465545	107465575	+	GRM4	6	34115917	34115947	-
COL5A2	2	189615675	189615705	-	GOLT1A	1	202449617	202449647	-
FN1	2	215951127	215951157	-	LGMN	14	92254829	92254859	-
PROSC	8	37749550	37749580	+	TNK2	3	197080749	197080779	-
LHX6	9	124015690	124015720	-	LRP4	11	46867522	46867552	-
SCYL3	1	168114383	168114413	-	SEC24A	5	134041726	134041756	+
MALT1	18	54518788	54518818	+	EFCAB4B	12	3658326	3658356	-
C15orf42	15	87944905	87944935	+	MAPK9	5	179621274	179621304	-
DIP2A	21	46773509	46773539	+	SH3RF2	5	145415954	145415984	+
WDR44	X	117454800	117454830	+	NKAP	X	118956705	118956735	-
KIN	10	7865034	7865064	-	CALCOCO2	17	44274233	44274263	+
FGFR2	10	123313990	123314020	-	DDX1	2	15677956	15677986	+
OSBPL8	12	75287532	75287562	-	PRMT7	16	66912851	66912881	+
TCEB3	1	23956187	23956217	+	TDRD3	13	59939499	59939529	+
MYO19	17	31929016	31929046	-	PPFIA2	12	80375659	80375689	-
APOB	2	21104688	21104718	-	COL24A1	1	86021751	86021781	-
RP13-36C9.	X	134715052	134715082	+	STAMBPL1	10	90671117	90671147	+
RP13-36C9.	X	134777728	134777758	-	KIF15	3	44865039	44865069	+
CT45-6	X	134794978	134795008	-	ANXA11	10	81906098	81906128	-
XX-FW88277	X	134680521	134680551	+	PIK3C2G	12	18415497	18415527	+
CEP110	9	122959964	122959994	+	COL29A1	3	131625419	131625449	+
SPATS1	6	44428573	44428603	+	ERMN	2	157892215	157892245	-
C9orf114	9	130631194	130631224	-	GNAS	20	56904119	56904149	+
STK17B	2	196712573	196712603	-	SULF2	20	45734333	45734363	-
CCDC18	1	93455999	93456029	+	TRPM7	15	48654325	48654355	-
NCOA1	2	24803064	24803094	+	ALAS1	3	52208481	52208511	+
TTLL5	14	75199304	75199334	+	COPZ2	17	43466212	43466242	-
SH3PXD2A	10	105474002	105474032	-	OLIG2	21	33320189	33320219	+
DOCK4	7	111192394	111192424	-	FAM13A1	4	89889929	89889959	-
MTDH	8	98804424	98804454	+	RPN1	3	129823681	129823711	-
COL24A1	1	86145449	86145479	-	SRP72	4	57028652	57028682	+
ADAMTS6	5	64631552	64631582	-	LPCAT2	16	54137215	54137245	+
SEN7	3	102529996	102530026	-	SGCE	7	94066929	94066959	-
PIGN	18	57928031	57928061	-	C1orf107	1	208070996	208071026	+
TOP2B	3	25623650	25623680	-	UTP18	17	46698625	46698655	+

10

20

30

40

50

【表 13 - 5】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
NUPL1	13	24787590	24787620	+	UVRAG	11	75405657	75405687	+
OSBPL11	3	126761897	126761927	-	PRC1	15	89318803	89318833	-
CCDC5	18	41954009	41954039	+	CUBN	10	17125816	17125846	-
COPS7B	2	232364112	232364142	+	NEK5	13	51574054	51574084	-
POLN	4	2200608	2200638	-	EPHB3	3	185781875	185781905	+
VTI1A	10	114418022	114418052	+	ZNF114	19	53466882	53466912	+
SYTL5	X	37833769	37833799	+	CAMK1D	10	12906542	12906572	+
CETP	16	55561399	55561429	+	NOTCH1	9	138517439	138517469	-
LMLN	3	199185727	199185757	+	ADAL	15	41415301	41415331	+
C11orf70	11	101442577	101442607	+	SPATA13	13	23758516	23758546	+
LMBRD2	5	36145788	36145818	-	CAMKK1	17	3740720	3740750	-
DNTTIP2	1	94111247	94111277	-	C9orf86	9	138837917	138837947	+
ECM2	9	94304600	94304630	-	FRAS1	4	79513021	79513051	+
PRKG1	10	53563656	53563686	+	CENTG2	2	236614209	236614239	+
C16orf38	16	1477302	1477332	-	PTPRD	9	8330327	8330357	-
RBM45	2	178696609	178696639	+	UHRF1BP1	6	34910601	34910631	+
C1orf94	1	34416282	34416312	+	JAK1	1	65084904	65084934	-
GRIA1	5	152869544	152869574	+	LYST	1	233985385	233985415	-
HDAC3	5	140988294	140988324	-	CPSF2	14	91697328	91697358	+
IPO4	14	23727246	23727276	-	PUS10	2	61041015	61041045	-
MYOM2	8	2077714	2077744	+	COL1A2	7	93882503	93882533	+
NARG1	4	140501217	140501247	+	DPP4	2	162587495	162587525	-
HEPACAM2	7	92659487	92659517	-	SEC24D	4	119905389	119905419	-
SDK2	17	68955333	68955363	-	ADCY10	1	166139733	166139763	-
FBXO15	18	69958923	69958953	-	CDH8	16	60627469	60627499	-
SNX6	14	34120502	34120532	-	ZC3HAV1	7	138396306	138396336	-
BBOX1	11	27097953	27097983	+	SKAP1	17	43620188	43620218	-
C3orf23	3	44417815	44417845	+	FAM23B	10	18105150	18105180	+
ETS2	21	39108171	39108201	+	RTKL1	20	61779965	61779995	+
CDC16	13	114040792	114040822	+	ZNF365	10	63806686	63806716	+
CFH	1	194908901	194908931	+	SAE1	19	52348122	52348152	+
ANTXR2	4	81171785	81171815	-	STARD6	18	50109699	50109729	-
PIK3CG	7	106300268	106300298	+	TBK1	12	63170151	63170181	+
EDEM3	1	182968578	182968608	-	SETD4	21	36335959	36335989	-
IL1R2	2	102002691	102002721	+	ZWINT	10	57790947	57790977	-
KPNA5	6	117133001	117133031	+	GRIN2B	12	13611210	13611240	-
LHCGR	2	48779242	48779272	-	TNFRSF10A	8	23110574	23110604	-
NOL10	2	10720520	10720550	-	TNFRSF10B	8	22937630	22937660	-
CYP3A4	7	99205311	99205341	-	ROCK2	2	11251817	11251847	-
TTC17	11	43369687	43369717	+	ABCA9	17	64568586	64568616	-
FAR2	12	29366109	29366139	+	GRIA4	11	105302860	105302890	+
COL3A1	2	189563316	189563346	+	EXO1	1	240082321	240082351	+
ZBTB20	3	115826398	115826428	-	PRAME	22	21231362	21231392	-
COL19A1	6	70907587	70907617	+	C8B	1	57170055	57170085	-
NUP160	11	47797486	47797516	-	PAPOLG	2	60867690	60867720	+

10

20

30

40

50

【表 1 3 - 6】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
SCO1	17	10539767	10539797	-	CDH8	16	60416401	60416431	-
VWA3B	2	98283096	98283126	+	KIAA0586	14	58025330	58025360	+
COL3A1	2	189580894	189580924	+	GSTCD	4	106907867	106907897	+
CYP3A43	7	99283798	99283828	+	STAG1	3	137635072	137635102	-
DHRS7	14	59690414	59690444	-	CLINT1	5	157148933	157148963	-
MIB1	18	17687162	17687192	+	KCNN2	5	113836745	113836775	+
NLRC5	16	55670690	55670720	+	GART	21	33800135	33800165	-
POLR3D	8	22160707	22160737	+	DDX24	14	93596181	93596211	-
ATP11C	X	138696982	138697012	-	AKAP10	17	19785715	19785745	-
ADAM15	1	153296186	153296216	+	LRPPRC	2	43980093	43980123	-
FAM65C	20	48645297	48645327	-	DOCK11	X	117654388	117654418	+
SCN3A	2	165733476	165733506	-	LAMA2	6	129506903	129506933	+
CYP3A5	7	99102144	99102174	-	HNRNPH1	5	178975689	178975719	-
COL1A1	17	45624324	45624354	-	RAB11FIP2	10	119795296	119795326	-
FGR	1	27820641	27820671	-	COL9A1	6	71036722	71036752	-
MIER2	19	276619	276649	-	LRRC42	1	54186227	54186257	+
SIPA1L3	19	43283691	43283721	+	KRIT1	7	91693760	91693790	-
CDH11	16	63583156	63583186	-	PLEKHA5	12	19299351	19299381	+
SYCP1	1	115203939	115203969	+	MLANA	9	5882536	5882566	+
ASH1L	1	153652143	153652173	-	CCDC15	11	124334355	124334385	+
FAM13B1	5	137351846	137351876	-	CACNA2D1	7	81437911	81437941	-
COL4A5	X	107693797	107693827	+	SCN1A	2	166621151	166621181	-
PRPF4B	6	3966684	3966714	+	SENP6	6	76480002	76480032	+
PTPN11	12	111424428	111424458	+	DNAJA4	15	76345675	76345705	+
LAMB1	7	107367654	107367684	-	AP4E1	15	49063619	49063649	+
PIK3R1	5	67627057	67627087	+	LAMB1	7	107413687	107413717	-
FLNA	X	153243216	153243246	-	TCP11L2	12	105254106	105254136	+
SKIV2L2	5	54698445	54698475	+	GOLGB1	3	122884438	122884468	-
RNFT1	17	55394667	55394697	-	C20orf74	20	20513493	20513523	-
PDCD4	10	112644255	112644285	+	WDFY2	13	51228584	51228614	+
AHCTF1	1	245137460	245137490	-	MGC34774	7	77817519	77817549	+
DHFR	5	79965436	79965466	-	DNAJC7	17	37394932	37394962	-
UTP15	5	72899893	72899923	+	RPAP3	12	46347014	46347044	-
TMEM156	4	38666850	38666880	-	PTK2B	8	27343574	27343604	+
TNKS	8	9604951	9604981	+	RNF32	7	156128527	156128557	+
NFIA	1	61570831	61570861	+	COL22A1	8	139862336	139862366	-
NT5C3	7	33021791	33021821	-	VAPA	18	9940550	9940580	+
TNKS2	10	93580736	93580766	+	MGAT4A	2	98641097	98641127	-
COL11A1	1	103227646	103227676	-	RYR3	15	31920361	31920391	+
PCNX	14	70583560	70583590	+	MYB	6	135552699	135552729	+
MEMO1	2	31999355	31999385	-	SPATA4	4	177351087	177351117	-
LMBRD1	6	70467362	70467392	-	FZD3	8	28465172	28465202	+
NEDD4	15	54030850	54030880	-	CR1	1	205847289	205847319	+
PPP3CB	10	74901216	74901246	-	C18orf8	18	19360712	19360742	+
C1orf71	1	244864497	244864527	+	CHIC2	4	54609863	54609893	-

10

20

30

40

50

【表 13 - 7】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
CAB39	2	231383266	231383296	+	TRIML2	4	189255193	189255223	-
POMT2	14	76848378	76848408	-	WRNIP1	6	2715579	2715609	+
TP53INP1	8	96013458	96013488	-	INTU	4	128814803	128814833	+
CDC14A	1	100706223	100706253	+	WDR67	8	124231534	124231564	+
KLF3	4	38367880	38367910	+	C1orf149	1	37747450	37747480	-
NEK1	4	170760224	170760254	-	ELA1	12	50021279	50021309	-
PPP4R2	3	73192886	73192916	+	C12orf51	12	111115232	111115262	-
KLF12	13	73285274	73285304	-	LIMCH1	4	41335726	41335756	+
PHTF1	1	114042391	114042421	-	ROCK1	18	16793783	16793813	-
COL2A1	12	46674028	46674058	-	COL4A6	X	107440618	107440648	-
KIAA1622	14	93792679	93792709	+	AGL	1	100153615	100153645	+
TTN	2	179343016	179343046	-	WWC3	X	10062621	10062651	+
PSD3	8	18534387	18534417	-	GPATCH1	19	38295344	38295374	+
LACE1	6	108905173	108905203	+	IFI44L	1	78867257	78867287	+
SLC28A3	9	86104300	86104330	-	NLRC3	16	3538120	3538150	-
COPA	1	158533741	158533771	-	DCC	18	48995950	48995980	+
PAPOLG	2	60849514	60849544	+	ARHGEF18	19	7433205	7433235	+
CENPI	X	100268896	100268926	+	MPI	15	72972181	72972211	+
ARFGEF1	8	68328224	68328254	-	PTPN22	1	114169271	114169301	-
EXOC4	7	133273347	133273377	+	KIAA1622	14	93744641	93744671	+
TIAM2	6	155607594	155607624	+	DEPDC2	8	69158162	69158192	+
MDGA2	14	46384703	46384733	-	NARG2	15	58527445	58527475	-
BRCC3	X	153972293	153972323	+	COL25A1	4	109972969	109972999	-
MEGF10	5	126804443	126804473	+	ENPP3	6	132040758	132040788	+
WDTC1	1	27481348	27481378	+	UTRN	6	144900531	144900561	+
EMCN	4	101605587	101605617	-	CUBN	10	17022021	17022051	-
FUT9	6	96575555	96575585	+	TIAL1	10	121326097	121326127	-
NPM1	5	170752572	170752602	+	USP38	4	144346814	144346844	+
GPR160	3	171280364	171280394	+	SIPA1L2	1	230686145	230686175	-
OSGEPL1	2	190334602	190334632	-	NUPL1	13	24791473	24791503	+
SGPL1	10	72274386	72274416	+	SUPT16H	14	20901216	20901246	-
CEP192	18	13028563	13028593	+	KIAA1219	20	36608472	36608502	+
CHN1	2	175491492	175491522	-	JAK2	9	5070365	5070395	+
FLJ36070	19	53911758	53911788	-	GALNT3	2	166323487	166323517	-
CELSR3	3	48652095	48652125	-	ZC3HC1	7	129477503	129477533	-
GLT8D1	3	52704461	52704491	-	COL1A2	7	93878387	93878417	+
COL14A1	8	121423851	121423881	+	CBX1	17	43509210	43509240	-
SAAL1	11	18074878	18074908	-	SMC5	9	72102942	72102972	+
SH3TC2	5	148386600	148386630	-	ANXA10	4	169342392	169342422	+
SEC31A	4	84014772	84014802	-	XRN1	3	143566826	143566856	-
LVRN	5	115357435	115357465	+	CREBBP	16	3734880	3734910	-
TLK2	17	57984833	57984863	+	NOS1	12	116186061	116186091	-
KIF5B	10	32349940	32349970	-	SMARCA5	4	144667048	144667078	+
EML5	14	88282266	88282296	-	VPS29	12	109421707	109421737	-
TMF1	3	69176317	69176347	-	PLD1	3	172935333	172935363	-

10

20

30

40

50

【表 13 - 8】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
TMF1	3	69155880	69155910	-	PIGF	2	46694321	46694351	-
TRIM44	11	35641889	35641919	+	C1orf27	1	184621823	184621853	+
PTK2	8	141925525	141925555	-	TCF12	15	55143298	55143328	+
MLL5	7	104468691	104468721	+	COL24A1	1	85999651	85999681	-
ABCB1	7	87034021	87034051	-	MRAP2	6	84829415	84829445	+
SGOL2	2	201148414	201148444	+	FOLH1	11	49161261	49161291	-
PAWR	12	78512224	78512254	-	PSMAL	11	89035044	89035074	+
NUBP1	16	10769375	10769405	+	SH3PXD2B	5	171741629	171741659	-
PHLDB2	3	113142167	113142197	+	KIAA0256	15	47088689	47088719	-
ISL2	15	74416322	74416352	+	C4orf18	4	159271372	159271402	-
CNOT7	8	17145306	17145336	-	NR4A3	9	101635542	101635572	+
UTX	X	44823525	44823555	+	FAM184A	6	119342986	119343016	-
COL5A2	2	189631804	189631834	-	PDE8B	5	76743287	76743317	+
DSCC1	8	120925014	120925044	-	DDX4	5	55116914	55116944	+
RB1CC1	8	53705567	53705597	-	ERN1	17	59511851	59511881	-
PLCB4	20	9401479	9401509	+	COL12A1	6	75868020	75868050	-
ASPM	1	195328789	195328819	-	COPB2	3	140573239	140573269	-
ERMP1	9	5801095	5801125	-	ICA1	7	8147904	8147934	-
LIMK2	22	29986048	29986078	+	NUP98	11	3759832	3759862	-
HERC1	15	61733355	61733385	-	GJA1	6	121798662	121798692	+
CHD9	16	51854495	51854525	+	LRRC19	9	26989596	26989626	-
THOC2	X	122599559	122599589	-	IPO8	12	30709405	30709435	-
SCN11A	3	38961890	38961920	-	CDK5RAP2	9	122255539	122255569	-
SLC39A10	2	196281798	196281828	+	UTY	Y	13944813	13944843	-
PLCB1	20	8717354	8717384	+	EIF3A	10	120806226	120806256	-
CXorf41	X	106348840	106348870	+	ASNSD1	2	190238407	190238437	+
CENTB2	3	196547261	196547291	-					

^Aゲノム参照コンソーシアム由来のホモサピエンス(ヒト)ゲノムアセンブリGRCh37(hg19)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1】

^A表 2 D - G G A g u a a g スプライス部位配列を有する例示的な S M S M スプライス部位標的

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
CD1B	1	156565768	156565798	-	C6orf118	6	165614944	165614974	-
ZFYVE1	14	72514372	72514402	-	PDLIM5	4	95794799	95794829	+
LENG1	19	59352297	59352327	-	USP1	1	62686910	62686940	+
PRUNE2	9	78424060	78424090	-	HLTF	3	150250693	150250723	-
HLA-DPB1	6	33161542	33161572	+	ERBB4	2	211960899	211960929	-
GSTO2	10	106047417	106047447	+	C4orf29	4	129161828	129161858	+
BRSK1	19	60506032	60506062	+	UTP20	12	100293650	100293680	+
GAPDH	12	6517578	6517608	+	CRYZ	1	74952835	74952865	-
TTLL9	20	29950014	29950044	+	DCBLD1	6	117960234	117960264	+
CACHD1	1	64820560	64820590	+	KIF3B	20	30378333	30378363	+
DPP3	11	66019521	66019551	+	AKNA	9	116161679	116161709	-
LRWD1	7	101892597	101892627	+	RALGDS	9	134965460	134965490	-
CYFIP2	5	156685209	156685239	+	TM6SF1	15	81579422	81579452	+
KIAA1787	17	7165139	7165169	-	PMFBP1	16	70714298	70714328	-
KCNN2	5	113850384	113850414	+	TBC1D29	17	25911845	25911875	+
SLC25A14	X	129301993	129302023	+	FAM161A	2	61927382	61927412	-
CEL	9	134934051	134934081	+	TBC1D26	17	15587032	15587062	+
TRPM3	9	72443834	72443864	-	ZNF169	9	96088900	96088930	+
DPY19L2P2	7	102707805	102707835	-	KIAA1409	14	93218778	93218808	+
COL17A1	10	105787368	105787398	-	NFE2L2	2	177807182	177807212	-
TRPM5	11	2383317	2383347	-	PRKCA	17	62213539	62213569	+
ITGB1	10	33254789	33254819	-	CLPTM1	19	50172542	50172572	+
ACTG2	2	73982100	73982130	+	MCM6	2	136350283	136350313	-
TECTB	10	114049297	114049327	+	TMEM194A	12	55750708	55750738	-
SYCP2	20	57890379	57890409	-	SCN4A	17	59403212	59403242	-
KIAA1166	X	64056670	64056700	-	TUSC3	8	15645477	15645507	+
RTF1	15	39549867	39549897	+	GBGT1	9	135028946	135028976	-
MGAM	7	141368693	141368723	+	CCDC146	7	76721801	76721831	+
PCBP4	3	51970789	51970819	-	GFM1	3	159853935	159853965	+
ERCC1	19	50609045	50609075	-	MSMB	10	51225827	51225857	+
CGN	1	149764875	149764905	+	STAT6	12	55778539	55778569	-
CACNA1G	17	46040364	46040394	+	FAM176B	1	36562065	36562095	-
NT5C	17	70638855	70638885	-	NEB	2	152054715	152054745	-
MGAT5	2	134815785	134815815	+	MTIF2	2	55349202	55349232	-
SDK1	7	3975567	3975597	+	CLEC16A	16	10974404	10974434	+
RMND5B	5	177503319	177503349	+	ADAMTS12	5	33685400	33685430	-
HLA-G	6	29905434	29905464	+	LOC389634	12	8434117	8434147	-
HP1BP3	1	20975661	20975691	-	TGM7	15	41356336	41356366	-
KIAA0564	13	41191711	41191741	-	SLC6A13	12	217337	217367	-
SLC6A6	3	14464313	14464343	+	C11orf30	11	75911968	75911998	+
NFKBIL2	8	145638852	145638882	-	DCUN1D4	4	52469883	52469913	+
PRODH	22	17298487	17298517	-	TEK	9	27159612	27159642	+
CACNA1H	16	1202124	1202154	+	RRP1B	21	43920630	43920660	+

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
INTS3	1	152003306	152003336	+	MGC16169	4	107450517	107450547	-
POMT2	14	76842417	76842447	-	TMEM77	1	111464661	111464691	-
KLK12	19	56226928	56226958	-	ADCY3	2	24915204	24915234	-
FAM134A	2	219754156	219754186	+	RALBP1	18	9503272	9503302	+
MKKS	20	10360316	10360346	-	EPHB2	1	23111664	23111694	+
HPGD	4	175650861	175650891	-	PDXK	21	43996923	43996953	+
FKBP3	14	44659824	44659854	-	SLC22A17	14	22891679	22891709	-
TXNDC10	18	64501126	64501156	-	GPR158	10	25724933	25724963	+
NUP88	17	5230736	5230766	-	LYN	8	57022821	57022851	+
SV2C	5	75622897	75622927	+	SFRS12	5	65476106	65476136	+
ADAM32	8	39222827	39222857	+	DHRS9	2	169632008	169632038	+
SEZ6	17	24307287	24307317	-	CLK1	2	201437053	201437083	-
NUDT5	10	12277759	12277789	-	SLC6A11	3	10840062	10840092	+
PDZRN3	3	73535973	73536003	-	COL1A1	17	45631570	45631600	-
TP53I3	2	24161089	24161119	-	DVL3	3	185367140	185367170	+
SCN8A	12	50366493	50366523	+	ITIH1	3	52796653	52796683	+
NLRC3	16	3547579	3547609	-	NLRP8	19	61179466	61179496	+
CDK6	7	92090270	92090300	-	SNCAIP	5	121808311	121808341	+
RFT1	3	53128924	53128954	-	SH3BGRL2	6	80440220	80440250	+
GSTCD	4	106966391	106966421	+	PDE10A	6	165768699	165768729	-
DAZ2	Y	23782988	23783018	+	OPN4	10	88408409	88408439	+
DAZ2	Y	25408223	25408253	+	C1orf87	1	60227396	60227426	-
FCGBP	19	45124790	45124820	-	EFNA4	1	153306525	153306555	+
ZNF326	1	90245882	90245912	+	KLHL20	1	172011589	172011619	+
ITPR2	12	26483311	26483341	-	LAMA1	18	6948460	6948490	-
CHL1	3	411540	411570	+	BBS4	15	70804034	70804064	+
NKAIN2	6	124645972	124646002	+	SUPT6H	17	24025743	24025773	+
COL11A1	1	103121327	103121357	-	MEGF10	5	126797085	126797115	+
CNGA3	2	98366321	98366351	+	FGD6	12	94026394	94026424	-
SYT6	1	114437864	114437894	-	SMTN	22	29825867	29825897	+
ARHGAP26	5	142373859	142373889	+	PBRM1	3	52671173	52671203	-
PTPRN2	7	157596266	157596296	-	ATG16L2	11	72212800	72212830	+
EPHA4	2	221999412	221999442	-	KALRN	3	125859073	125859103	+
RUFY1	5	178936728	178936758	+	DDEF1	8	131269521	131269551	-
ATP13A5	3	194534217	194534247	-	CSTF3	11	33077714	33077744	-
PELI2	14	55825090	55825120	+	ARHGAP8	22	43576693	43576723	+
BTAF1	10	93681242	93681272	+	ZC3H7A	16	11759772	11759802	-
SIVA1	14	104294127	104294157	+	LARP7	4	113777829	113777859	+
APOH	17	61655880	61655910	-	EFTUD2	17	40318134	40318164	-
TGS1	8	56848817	56848847	+	UCK1	9	133391637	133391667	-
CMYA5	5	79122633	79122663	+	CAPN3	15	40465431	40465461	+
NLRP7	19	60141208	60141238	-	CNTN6	3	1389143	1389173	+
CYP24A1	20	52208016	52208046	-	PARD3	10	34730744	34730774	-
B4GALNT3	12	439957	439987	+	TAF2	8	120866606	120866636	-
UTP20	12	100203775	100203805	+	TSPAN7	X	38310537	38310567	+

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖	遺伝子	Chr	ゲノム位置	ゲノム位置	鎖
NEK11	3	132475093	132475123	+	TP53BP2	1	222038424	222038454	-
CARKD	13	110072699	110072729	+	JMJD1C	10	64638813	64638843	-
C15orf60	15	71630529	71630559	+	GRIA1	5	153058811	153058841	+
PIP5K1A	1	149478263	149478293	+	RNGTT	6	89567986	89568016	-
NLRC5	16	55662016	55662046	+	ABCC9	12	21957057	21957087	-
SCN2A	2	165872678	165872708	+	SNX6	14	34168848	34168878	-
PITRM1	10	3192024	3192054	-	CGNL1	15	55531764	55531794	+
RRM1	11	4105047	4105077	+	ITGAL	16	30429943	30429973	+
PKIB	6	122996196	122996226	+	CYP4F3	19	15621076	15621106	+
C9orf43	9	115225584	115225614	+	CYP4F2	19	15862106	15862136	-
ADAM22	7	87630416	87630446	+	MS4A13	11	60047987	60048017	+
HCK	20	30126170	30126200	+	C2orf55	2	98820998	98821028	-
MRPL11	11	65961135	65961165	-	AFP	4	74534033	74534063	+
COL2A1	12	46677640	46677670	-	COL15A1	9	100851846	100851876	+
TBPL1	6	134343076	134343106	+	RIF1	2	152023655	152023685	+
TM4SF20	2	227943859	227943889	-	RPS6KA6	X	83246147	83246177	-
KIAA0528	12	22567611	22567641	-	DDX1	2	15670844	15670874	+
C11orf65	11	107783017	107783047	-	MPDZ	9	13129970	13130000	-
PTPRT	20	40377761	40377791	-	PGM2	4	37526652	37526682	+
ITFG1	16	46044129	46044159	-	RBL2	16	52058567	52058597	+
MAP2K1	15	64466804	64466834	+	CCDC131	12	70294865	70294895	-
HSF2BP	21	43877565	43877595	-	NDC80	18	2598814	2598844	+
RFTN1	3	16394213	16394243	-	USH2A	1	214238836	214238866	-
ITPR2	12	26759936	26759966	-	VPS39	15	40243100	40243130	-
OBFC2A	2	192254973	192255003	+	DMTF1	7	86648578	86648608	+
WDR16	17	9442360	9442390	+	RNF11	1	51508370	51508400	+
OPTN	10	13191006	13191036	+	DOCK10	2	225378003	225378033	-
C14orf101	14	56121488	56121518	+	IQGAP2	5	75942749	75942779	+
ADRBK2	22	24404867	24404897	+	NLRP13	19	61108104	61108134	-
TOM1L2	17	17710899	17710929	-					

^Aゲノム参照コンソーシアム由来のホモサピエンス(ヒト)ゲノムアセンブリGRCh37 (hg19)

【0503】

治療方法

本明細書に記載の組成物および方法は、異常なプレmRNAスプライシングなどの異常なスプライシングに関連するヒト疾患または障害を治療するために使用することができる。本明細書に記載の組成物および方法は、プレmRNAなどのmRNAを調節することによってヒト疾患または障害を治療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、本明細書に記載の組成物および方法は、核酸が治療される疾患または障害の病因において異常にスプライシングされていない場合であっても、その核酸のスプライシングを調節することによってヒト疾患または障害を治療するために使用することができる。

【0504】

がんまたは非がん疾患または状態の治療を必要とする哺乳動物におけるそれを治療する方法が本明細書に提供される。本方法は、がんまたは非がん疾患または状態を有する哺乳動物に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、本開示は、がんまたは非がん疾患または状態の治療、予防、および／またはその進行の遅延のための薬剤の調製のための本明細書に記載のSMSMの使用に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、がんまた

は非がん疾患または状態の治療、予防、および／またはその進行の遅延のための本明細書に記載の立体調節因子の使用に関する。

【0505】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその組成物もしくは薬剤の投与との関連での有効量とは、治療効果および／または有益な効果を有する患者へのS M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の量を指す。ある特定の具体的な実施形態では、患者へのS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその組成物もしくは薬剤の投与との関連での有効量は、以下の効果：(i) 疾患の重症度を軽減または改善すること、(ii) 疾患の発症を遅延させること、(iii) 疾患の進行を阻止すること、(iv) 対象の入院を短縮すること、(v) 対象の入院期間を短縮すること、(vi) 対象の生存率を増加させること、(vii) 対象の生活の質を改善すること、(viii) 疾患に関連する症状の数を減少させること、(ix) 疾患に関連する症状の重症度を軽減または改善すること、(x) 関連する疾患に関連する症状の持続期間を短縮すること、(xi) 疾患に関連する症状の再発を予防すること、(xii) 疾患の症状の出現または発症を阻止すること、および／または(xiii) 疾患に関連する症状の進行を阻止することのうちの1つ、2つ、またはそれ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のRNA転写物の量を、健常患者または健常患者由来の細胞における検出可能なRNA転写物の量に回復させるのに有効な量である。他の実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のRNAアイソフォームおよび／またはタンパク質アイソフォームの量を、健常患者または健常患者由来の細胞における検出可能なRNAアイソフォームおよび／またはタンパク質アイソフォームの量に回復させるのに有効な量である。

10

20

【0506】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患に関連する遺伝子のRNA転写物の異常量を減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のアイソフォームの異常な発現量を減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、RNA転写物（例えば、mRNA転写物）、選択的スプライスバリエント、またはアイソフォームの量に実質的な変化をもたらすのに有効な量である。

30

【0507】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の予防および／または治療に有益な遺伝子のRNA転写物（例えば、mRNA転写物）の量を増加または減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の防止および／または治療に有益な遺伝子のRNA転写物の選択的スプライスバリエントの量を増加または減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の予防および／または治療に有益な遺伝子のアイソフォームの量を増加または減少させるのに有効な量である。

40

【0508】

がんの治療を必要とする対象におけるがんを治療する方法は、対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。非がん疾患または状態の治療を必要とする対象における非がん疾患または状態を治療する方法は、対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0509】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんまたは非がん疾患または状態を治療する、予防する、および／またはその進行を遅延させるための方法であって、対象に、具体的には、哺乳動物に、本明細書に記載のS M S Mの有効量を投与することを含む、方法に関する。

50

【0510】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその組成物もしくは薬剤の投与との関連での有効量とは、治療効果および／または有益な効果を有する患者へのSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の量を指す。ある特定の具体的な実施形態では、患者へのSMSM化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその組成物もしくは薬剤の投与との関連での有効量は、以下の効果：(i) 疾患の重症度を軽減または改善すること、(ii) 疾患の発症を遅延させること、(iii) 疾患の進行を阻止すること、(iv) 対象の入院を短縮すること、(v) 対象の入院期間を短縮すること、(vi) 対象の生存率を増加させること、(vii) 対象の生活の質を改善すること、(viii) 疾患に関連する症状の数を減少させること、(ix) 疾患に関連する症状の重症度を軽減または改善すること、(x) 関連する疾患に関連する症状の持続期間を短縮すること、(xi) 疾患に関連する症状の再発を予防すること、(xii) 疾患の症状の出現または発症を阻止すること、および／または(xiii) 疾患に関連する症状の進行を阻止することのうちの1つ、2つ、またはそれ以上をもたらす。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のRNA転写物の量を、健常患者または健常患者由来の細胞における検出可能なRNA転写物の量に回復させるのに有効な量である。他の実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のRNAアイソフォームおよび／またはタンパク質アイソフォームの量を、健常患者または健常患者由来の細胞における検出可能なRNAアイソフォームおよび／またはタンパク質アイソフォームの量に回復させるのに有効な量である。

10

20

【0511】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患に関連する遺伝子のRNA転写物の異常量を減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、遺伝子のアイソフォームの異常な発現量を減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、RNA転写物（例えば、mRNA転写物）、選択的スプライスバリエント、またはアイソフォームの量に実質的な変化をもたらすのに有効な量である。

【0512】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の予防および／または治療に有益な遺伝子のRNA転写物（例えば、mRNA転写物）の量を増加または減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の防止および／または治療に有益な遺伝子のRNA転写物の選択的スプライスバリエントの量を増加または減少させるのに有効な量である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、疾患の予防および／または治療に有益な遺伝子のアイソフォームの量を増加または減少させるのに有効な量である。SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量の非限定的な例が本明細書に記載される。例えば、有効量は、ヒト対象における遺伝子のmRNA転写物の異常量に関連する疾患を予防および／または治療するのに必要な量であり得る。概して、有効量は、約1kg～約200kgの範囲内の体重を有する患者の場合、約0.001mg/kg/日～約500mg/kg/日の範囲内である。典型的な成人対象は、約70～約100kgの範囲内の体重中央値を有すると予想される。

30

40

【0513】

一実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、本明細書に記載の疾患または状態の治療用の薬剤の調製に使用することができる。加えて、かかる治療を必要とする対象における本明細書に記載の疾患または状態のうちのいずれかを治療するための方法は、対象に、本明細書に記載の少なくとも1つのSMSMまたはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を治療有効量で投与することを含み得る。

50

【0514】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、予防的および／または治療的治療のために投与することができる。ある特定の治療用途では、本組成物は、疾患または状態にすでに罹患している患者に、その疾患または状態の症状のうちの少なくとも1つを治療するまたは少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与される。この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度および経過、以前の療法、患者の健康状態、体重、および薬物への応答、ならびに治療担当医の判断に依存する。治療有効量は、用量漸増臨床試験を含むが、これに限定されない方法によって任意に決定される。予防的用途では、本明細書に記載のSMSMを含む組成物は、特定の疾患、障害、または状態にかかりやすいか、またはさもないければそのリスクがある患者に投与することができる。ある特定の実施形態では、投与される薬物の用量は、ある特定の期間（すなわち、「休薬期間」）にわたって一時的に減らされてもよく、または一時的に中断されてもよい。成人ヒト治療に用いられる用量は、典型的には、0.01mg～5000mg／日または約1mg～約1000mg／日の範囲である。いくつかの実施形態では、所望の用量は、単回用量または分割用量で簡便に提示される。

10

【0515】

本明細書に記載の併用療法について、同時投与される化合物の投薬量は、用いられる共薬（複数可）のタイプ、用いられる特定の薬物（複数可）、治療される疾患または状態などに応じて異なり得る。追加の実施形態では、1つ以上の他の治療剤と共投与される場合、本明細書に提供される化合物は、1つ以上の他の治療剤と同時に投与されるか、または順次投与されるかのいずれかである。投与が同時である場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の統合形態または複数の形態で提供され得る。

20

【0516】

状態および疾患

本開示は、疾患、障害、または状態の治療、予防、および／またはその進行の遅延における使用のための本明細書に記載のSMSMを含む薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、表2A、表2B、表2C、および表2D中の疾患、障害、または状態の治療、予防、および／またはその進行の遅延における使用のための本明細書に記載のSMSMを含む薬学的組成物に関する。

【0517】

非がん疾患または状態疾患を治療する、予防する、または遅延させる方法は、表2A、表2B、表2C、および表2D中の疾患、障害、または状態を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

30

【0518】

いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療、予防、および／またはその進行の遅延における使用のための本明細書に記載のSMSMを含む薬学的組成物に関する。

【0519】

がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、液体癌（liquid cancer）を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、白血病またはリンパ腫を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、白血病、急性骨髄性白血病、結腸癌、胃癌、黄斑変性症、急性単球性白血病、乳癌、肝細胞癌、錐体桿体ジストロフィー、胞状軟部肉腫、骨髄腫、皮膚黒色腫、前立腺炎、膵臓炎、膵臓癌、網膜炎、腺癌、咽頭炎、腺様嚢胞癌、白内障、網膜変性症、消化管間質腫瘍、ウェゲナー肉芽腫症、肉腫、ミオパチー、前立腺腺癌、ホジキンリンパ腫、卵巣癌、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、腎細胞癌、移行上皮癌、結腸直腸癌、慢性リンパ球性白血病、未分化大細胞リンパ腫、腎臓癌、乳癌、子宮頸癌を有する対象に、本明細書に記載の

40

50

化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0520】

がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、固形癌または固形腫瘍を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0521】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、腺癌、黒色腫（例えば、転移性黒色腫）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、肝芽腫、肝癌）、前立腺癌（prostate cancer）（例えば、前立腺腺癌、アンドロゲン非依存性前立腺腺癌、アンドロゲン依存性の前立腺癌、前立腺癌（prostate carcinoma））、肉腫（例えば、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫）、脳癌（例えば、神経膠腫、悪性神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、非グリア腫瘍、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、原発性脳リンパ腫、未分化星状細胞腫、若年性毛様細胞性星状細胞腫、乏突起神経膠腫要素と星状細胞腫要素との混合型）、乳癌（breast cancer）（例えば、トリプルネガティブ乳癌、転移性乳癌、乳癌（breast carcinoma））、胸部肉腫、腺癌、小葉（小細胞）癌、腺管内癌、髄様乳癌、粘液性乳癌、管状乳癌、乳頭状乳癌、炎症性乳癌）、パジェット病、若年性パジェット病、肺癌（lung cancer）（例えば、KRAS変異非小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌、小細胞肺癌、肺癌（lung carcinoma））、膵臓癌（pancreatic cancer）（例えば、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、カルチノイド腫瘍、膵島細胞腫瘍、膵臓癌（pancreas carcinoma））、皮膚癌（skin cancer）（例えば、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、黒色腫、表在拡大黒色腫、結節性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端黒子型黒色腫、皮膚癌（skin carcinoma））、子宮頸癌（cervical cancer）（例えば、扁平上皮癌、腺癌、子宮頸癌（cervical carcinoma））、卵巣癌（ovarian cancer）（例えば、卵巣上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞腫瘍、間質腫瘍、卵巣癌（ovarian carcinoma））、口腔癌、神経系癌（例えば、中枢神経系癌、CNS胚細胞腫瘍）、杯細胞化生、腎臓癌（kidney cancer）（例えば、腎細胞癌（renal cell cancer））、腺癌、副腎腫、ウィルムス腫瘍、線維肉腫、移行上皮癌（腎盂および／または尿管）、腎細胞癌（renal cell carcinoma）、腎臓癌（renal carcinoma）、膀胱癌（例えば、移行上皮癌、扁平上皮癌、癌肉腫）、胃癌（例えば、菌状（ポリープ状）、潰瘍性、表在拡大型、散在拡大型、脂肪肉腫、線維肉腫、癌肉腫）、子宮癌（例えば、子宮内膜癌（endometrial cancer）、子宮内膜癌（endometrial carcinoma）、子宮肉腫）、食道癌（cancer of the esophagus）（例えば、扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、疣状癌、および燕麦細胞（小細胞）癌、食道癌（esophageal carcinoma））、結腸癌（colon cancer）（例えば、結腸癌（colon carcinoma））、直腸癌（cancer of the rectum）（例えば、直腸癌（rectal cancer））、結腸直腸癌（colorectal cancer）（例えば、結腸直腸癌（colorectal carcinoma）、転移性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、KRAS変異結腸直腸癌）、胆嚢癌（例えば、腺癌、胆管癌、乳頭状胆管癌、結節性胆管癌、びまん性胆管癌）、精巣癌（例えば、胚芽腫瘍、セミノーマ、未分化精巣癌、古典的（典型的）精巣癌、精母細胞精巣癌、非セミノーマ精巣癌）、胚性癌（例えば、奇形腫瘍、絨毛腫（卵黄嚢腫瘍））、胃癌（gastric cancer）（例えば、消化管間質腫瘍、他の消化器癌、胃癌（gastric carcinoma））、骨癌（例えば、結合組織肉腫、骨肉腫、真珠腫誘発性骨肉腫、骨パジェット病、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫瘍、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（angiosarcoma）（血管肉腫（h

10

20

30

40

50

emangiosarcoma))、線維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、胞状軟部肉腫)、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、リンパ節癌(例えば、リンパ管内皮肉腫)、腺様嚢胞癌、腫瘍(例えば、扁平上皮癌、腺癌、黒色腫)、外陰癌(例えば、扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、肉腫、パジェット病)、他の生殖器癌、甲状腺癌(thyroid cancer)(例えば、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、未分化甲状腺癌、甲状腺癌(thyroid carcinoma))、唾液腺癌(例えば、腺癌、粘表皮癌)、眼癌(例えば、眼黒色腫、虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、毛様体黒色腫、網膜芽細胞腫)、ペナル癌(penal cancer)、口腔癌(例えば、扁平上皮癌、基底細胞癌)、咽頭癌(例えば、扁平上皮癌、疣状咽頭癌)、頭部癌、頸部癌、咽喉癌、胸部癌、脾臓癌、骨格筋癌、皮下組織癌、副腎癌、褐色細胞腫、副腎皮質癌、下垂体癌、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、末端肥大症、尿崩症、粘液肉腫、骨肉腫、内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、上衣腫、視神経膠腫、原始神経外胚葉性腫瘍、ラブドイド腫瘍、腎臓癌、多形性膠芽腫、神経繊維腫、神経線維腫症、小児癌、神経芽細胞腫、悪性黒色腫、表皮癌、真性赤血球増加症、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症、良性単クローン性高ガンマグロブリン血症、重鎖病、小児固形腫瘍、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、表皮癌、HIV関連カポジ肉腫、横紋筋肉腫、莢膜細胞腫、男化腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、線維肉腫、絨毛腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、肝芽腫、カポジ肉腫、血管腫、海綿状血管腫、血管芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経膠芽腫、シュワン細胞腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、尿路癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫(脳腫瘍に関連する浮腫など)、メーグス症候群、下垂体腺腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、および聴神経腫からなる群から選択される。

【0522】

がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、基底細胞癌、杯細胞化生、または悪性神経膠腫を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、肝臓癌、乳癌、肺癌、前立腺癌、頸癌、子宮癌、結腸癌、脾臓癌、腎臓癌、胃癌、膀胱癌、卵巣癌、または脳癌を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0523】

がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、頭部癌、頸部癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、食道癌、胸部癌、骨癌、肺癌、腎臓癌、結腸癌、直腸癌または他の消化器癌、胃癌、脾臓癌、骨格筋癌、皮下組織癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、精巣癌または他の生殖器癌、皮膚癌、甲状腺癌、血液癌、リンパ節癌、腎臓癌、肝臓癌、脾臓癌、脳癌、または中枢神経系癌を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0524】

本開示に従って予防および／または治療され得るがんの具体的な例には、腎臓癌、腎臓癌、多形性膠芽腫、転移性乳癌；乳癌；乳部肉腫；神経繊維腫；神経線維腫症；小児腫瘍；神経芽細胞腫；悪性黒色腫；表皮癌；白血病(急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、赤白血病、および骨髄異形成症候群など)、慢性白血病(慢性骨髄性(顆粒球性)白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病などであるが、これらに限定されない)などであるが、これらに限定されない)；真性赤血球増加症；リンパ腫(ホジキン病、非ホジキン病などであるが、これらに限定されない)；多発性骨髄腫(くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞白血病、孤立性形質細胞腫、および髄外性形質細胞腫などであるが、これらに限定されない)；ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症；良性単クローン性高ガンマグロブリン血症；重鎖病；骨癌および結合組織肉腫(骨肉腫、骨髄腫骨疾患、多発性

10

20

30

40

50

骨髄腫、真珠腫誘発性骨肉腫、骨パジェット病、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（angiosarcoma）（血管肉腫（hemangiosarcoma））、線維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、神経鞘腫、横紋筋肉腫、および滑膜肉腫などであるが、これらに限定されない）；脳腫瘍（神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、非グリア腫瘍、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、および原発性脳リンパ腫などであるが、これらに限定されない）；乳癌（腺癌、小葉（小細胞）癌、腺管内癌、髄様乳癌、粘液性乳癌、管状乳癌、乳頭状乳癌、パジェット病（若年性パジェット病を含む）、および炎症性乳癌を含むが、これらに限定されない）；副腎癌（褐色細胞腫および副腎皮質癌などであるが、これらに限定されない）；甲状腺癌（甲状腺乳頭癌または濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、および未分化甲状腺癌などであるが、これらに限定されない）；膵臓癌（インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、およびカルチノイドまたは膵島細胞腫瘍などであるが、これらに限定されない）；下垂体癌（クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、末端肥大症、および尿崩症などであるが、これらに限定されない）；眼癌（眼黒色腫（虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫、および毛様体黒色腫など）および網膜芽細胞腫などであるが、これらに限定されない）；膣癌（扁平上皮癌、腺癌、および黒色腫など）；外陰癌（扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、およびパジェット病など）；子宮頸癌（扁平上皮癌および腺癌などであるが、これらに限定されない）；子宮癌（子宮内膜癌および子宮肉腫などであるが、これらに限定されない）；卵巣癌（卵巣上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞腫瘍、および間質腫瘍などであるが、これらに限定されない）；子宮頸癌；食道癌（扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、疣状癌、および燕麦細胞（小細胞）癌などであるが、これらに限定されない）；胃癌（腺癌、菌状（ポリープ状）、潰瘍性、表在拡大型、散在拡大型、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および癌肉腫などであるが、これらに限定されない）；結腸癌（colon cancer）；KRAS変異結腸直腸癌；結腸癌（colon carcinoma）；直腸癌；肝臓癌（肝細胞癌および肝芽腫などであるが、これらに限定されない）、胆嚢癌（腺癌など）；胆管癌（乳頭状、結節性、およびびまん性などであるが、これらに限定されない）；肺癌（lung cancer）（KRAS変異非小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌、および小細胞肺癌など）；肺癌（lung carcinoma）；精巣癌（胚芽腫瘍、セミノーマ、未分化、古典的（典型的）、精母細胞、非セミノーマ、胚性癌、奇形腫瘍、絨毛腫（卵黄嚢腫瘍）などであるが、これらに限定されない）、前立腺癌（アンドロゲン非依存性前立腺腺癌、アンドロゲン依存性前立腺癌、腺癌、平滑筋肉腫、および横紋筋肉腫などであるが、これらに限定されない）；ペナル癌（penal cancer）；口腔癌（扁平上皮癌などであるが、これに限定されない）；基底細胞癌；唾液腺癌（腺癌、粘表皮癌、および腺様嚢胞癌などであるが、これらに限定されない）；咽頭癌（扁平上皮癌および疣状などであるが、これらに限定されない）；皮膚癌（基底細胞癌、扁平上皮癌、および黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、悪性黒子型黒色腫、末端黒子型黒色腫などであるが、これらに限定されない）；腎臓癌（腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、移行上皮癌（腎盂および／または尿管）などであるが、これらに限定されない）；腎臓癌；ウィルムス腫瘍；膀胱癌（移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、癌肉腫などであるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、がんには、粘液肉腫、骨肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑液腫瘍、血管芽細胞腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、および乳頭腺癌が挙げられる。

【0525】

がんを治療する、予防する、または遅延させる方法は、小児固形腫瘍、ユーイング肉腫、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、神経繊維腫、表皮癌、悪性黒色腫、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、腎臓癌、乳癌、乳部肉腫、転移性乳癌、HIV関連カポジ肉腫、前立腺癌、アンドロゲン非依存性前立腺腺癌、アンドロゲン依存性前立腺癌、神経線維腫症、肺癌、非小

10

20

30

40

50

細胞肺癌、K R A S 変異非小細胞肺癌、悪性黒色腫、黒色腫、結腸癌、K R A S 変異結腸直腸癌、多形性膠芽腫、腎臓癌 (renal cancer)、腎臓癌 (kidney cancer)、膀胱癌、卵巣癌、肝細胞癌、甲状腺癌、横紋筋肉腫、急性骨髄性白血病、または多発性骨髄腫を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0526】

いくつかの実施形態では、本開示に従って予防および／または治療されるものに関連するがんおよび状態は、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌、結腸直腸癌、肝臓癌、卵巣癌、莖膜細胞腫、男化腫瘍、子宮頸癌、子宮内膜癌、子宮内膜増殖症、子宮内膜症、線維肉腫、絨毛腫、頭頸部癌、鼻咽腔癌、喉頭癌、肝芽腫、カボジ肉腫、黒色腫、皮膚癌、血管腫、海綿状血管腫、血管芽細胞腫、脾臓癌、網膜芽細胞腫、星状細胞腫、神経膠芽腫、シュワン細胞腫、乏突起神経膠腫、髄芽腫、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、平滑筋肉腫、尿路癌、甲状腺癌、ウィルムス腫瘍、腎細胞癌、前立腺癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連する浮腫など）、またはメーグス症候群である。具体的な実施形態では、がんは、星状細胞腫、乏突起神経膠腫、乏突起神経膠腫要素と星状細胞腫要素との混合型、上衣腫、髄膜腫、下垂体腺腫、原始神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、原発性中枢神経系 (CNS) リンパ腫、または CNS 胚細胞腫瘍である。

10

【0527】

いくつかの実施形態では、本開示に従って治療されるがんは、聴神経腫、未分化星状細胞腫、多形性膠芽腫、または髄膜腫である。いくつかの実施形態では、本開示に従って治療されるがんは、脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性星状細胞腫、髄芽腫、視神経膠腫、原始神経外胚葉性腫瘍、またはラブドイド腫瘍である。

20

【0528】

状態または疾患を治療する、予防する、または遅延させる方法は、急性骨髄性白血病、A L S、アルツハイマー病、嗜銀性顆粒病、癌代謝、慢性リンパ球性白血病、結腸直腸癌、大脳皮質基底核変性症、嚢胞性線維症、拡張型心筋症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、エーラス・ダンロス症候群、子宮内膜癌、ファブリー病、家族性自律神経失調症、家族性高コレステロール血症、家族性持続性高インスリン血症性低血糖症、前頭側頭型認知症、F T D P-17、ゴーシェ病、神経膠腫、球状グリアタウオパチー、H I V-1、ハンチントン病、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群、高コレステロール血症、レーバー先天性黒内障、片頭痛、多発性硬化症、骨髄異形成症候群、N A S H、ニーマン・ピック病、非小細胞肺癌、疼痛、パーキンソン病、フェニルケトン尿症、ピック病、進行性核上麻痺、脊髄性筋萎縮症、脊髄小脳失調症2型、またはウィルソン病を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

30

【0529】

非がん疾患または状態疾患を治療する、予防する、または遅延させる方法は、非定型溶血性尿毒症症候群 (a H U S)、嚢胞性線維症、筋ジストロフィー、常染色体優性多嚢胞性腎疾患、癌誘発性悪液質、良性前立腺肥大症、リウマチ性関節炎、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満、網膜症（糖尿病性網膜症および未熟児網膜症を含む）、後水晶体線維増殖症、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性症、滲出性黄斑変性症、甲状腺過形成（グレーブス病を含む）、角膜および他の組織移植、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズ過装着、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、および翼状片乾燥角膜炎、ウイルス感染症、ウイルス感染症に関連する炎症、慢性炎症、肺炎症、ネフローゼ症候群、子癇前症、腹水症、心膜液貯留（心膜炎に関連する心膜液貯留など）、胸水貯留、シェーグレン症候群、酒さ性座瘡、フリクテン症、梅毒、脂質変性症、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状ヘルペス感染症、原虫感染症、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性症、周辺角質溶解、全身性狼瘡、多発動脈炎、外傷、ウェゲナーサルコイドーシス、パジェット病、強膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、類天疱瘡、放射状角膜切開、イールズ病、ベーチェット病、鎌状赤血球貧血、弾性線維性仮性黄色腫、シ

40

50

ユタルガルト病、扁平部炎、慢性網膜剥離、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎／硝子体炎、眼ヒストプラスマ症、マイコバクテリア感染症、ライム病、ベスト病、近視、視窩、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、サルコイドーシス、外傷、レーザー後合併症、ルベオーシスに関連する疾患（虹彩および虹彩角血管新生）、および異常な線維血管組織または線維組織増殖によって引き起こされる疾患（多産硝子体網膜症の全ての形態を含む）を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。本明細書に記載の方法に従って予防および／または治療され得る非腫瘍性状態のある特定の例には、ウイルス感染症（*Flaviviridae*に属するウイルス、フラビウイルス、ペスチウイルス、ヘパシウイルス、ウエストナイルウイルス、C型肝炎ウイルス（HCV）、またはヒトパピローマウイルス（HPV）に関連するウイルス感染症を含むが、これらに限定されない）、錐体桿体ジストロフィー、前立腺炎、膵臓炎、網膜炎、白内障、網膜変性症、ヴェーゲナー肉芽腫症、ミオパチー、咽頭炎、胚細胞腫瘍、メチルマロン酸性尿とホモシスチン尿との合併症、c b 1 C型、アルツハイマー病、高プロリン血症、座瘡、結核症、コハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼ欠損症、食道炎、精神遅滞、グリシン脳症、クローン病、二分脊椎症、常染色体劣性疾患、統合失調症、神経管欠損、骨髄異形成症候群、筋萎縮性側索硬化症、神経炎、パーキンソン病、内反尖足、ジストロフィン異常症、脳炎、膀胱関連障害、口唇裂、口蓋裂、子宮頸管炎、痙縮、脂肪腫、強皮症、ギテルマン症候群、灰白髄炎、麻痺、アーゲナエス症候群、動眼神経麻痺、および脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

【0530】

非がん疾患または状態疾患を治療する、予防する、または遅延させる方法は、非定型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）、肢帯筋ジストロフィー1B型、家族性部分的リポジストロフィー2型、パーキンソニズム染色体17を伴う前頭側頭型認知症、リチャードソン症候群、PSP-パーキンソニズム、嗜銀性顆粒病、大脳皮質基底核変性症、ピック病、球状グリアタウオパチー、グアドルーパーパーキンソニズム、筋強直性ジストロフィー、ダウン症候群、新生児低酸素虚血、家族性自律神経障害、脊髄性筋萎縮症、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症、エーラス・ダンロス症候群、後角症候群、ファンコーニ貧血、マルファン症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、グリコーゲン貯蔵症III型、嚢胞性線維症、神経線維腫症、チロシン血症（I型）、メンケス病、無アルブミン血症、先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症、B型血友病欠損症（第IX凝固因子欠損症）、劣性ジストロフィー表皮水疱症、優性ジストロフィー表皮水疱症、腎尿細管上皮細胞における体細胞変異、神経線維腫症II型、X連鎖副腎白質ジストロフィー（X-ALD）、第VII因子欠損症、ホモ接合性低ベータリポタンパク血症、毛細血管拡張性運動失調症、アンドロゲン感受性、一般的な先天性無フィブリノゲン血症、肺気腫のリスク、ムコ多糖症II型（ハンター症候群）、重度のIII型骨形成不全症、エーラス・ダンロス症候群IV、グラントマン血小板無力症、軽度のベスレムミオパチー、ダウリング・メアラ型単純型表皮水疱症、重度のMTHFR欠損症、急性間欠性ポルフィリン症、テイ・サックス症候群、筋ホスホリラーゼ欠損症（マッカードル病）、慢性チロシン血症1型、胎盤変異、白血球接着不全症、遺伝性C3欠損症、神経線維腫症I型、胎盤アロマターゼ欠損症、脳髄黄色腫症、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー、重度の第V因子欠損症、アルファサラセミア、ベータサラセミア、遺伝性HL欠損症、レッシュ・ナイハン症候群、家族性高コレステロール血症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、コーデン症候群、X連鎖網膜色素変性症（RP3）、クリグラー・ナジャー症候群1型、慢性チロシン血症I型、サンドホフ病、若年発症成人型糖尿病（MODY）、家族性結節硬化症、多嚢胞性腎疾患1、または原発性甲状腺機能亢進症を有する対象に、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含むことができる。

【0531】

いくつかの実施形態では、WO2016/196386 a1、WO2016/128343 a1、WO2015/024876 a2、およびEP3053577 A1の開示

に従って予防および／または治療され得る非がん疾患。いくつかの実施形態では、予防および／または治療され得る非がん疾患には、非定型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群（HGPS）、肢帯筋ジストロフィー１Ｂ型、家族性部分的リポジストロフィー２型、パーキンソニズム染色体１７を伴う前頭側頭型認知症、リチャードソン症候群、PSP－パーキンソニズム、嗜銀性顆粒病、大脳皮質基底核変性症、ピック病、球状グリアタウオパチー、グアドルーパーキンソニズム、筋強直性ジストロフィー、ダウン症候群、新生児低酸素虚血、家族性自律神経障害、脊髄性筋萎縮症、ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症、エーラス・ダンロス症候群、後角症候群、ファンコーニ貧血、マルファン症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、グリコーゲン貯蔵症ⅠⅠⅠ型、嚢胞性線維症、神経線維腫症、チロシン血症（Ⅰ型）、メンケス病、無アルブミン血症、先天性アセチルコリンエステラーゼ欠損症、Ｂ型血友病欠損症（第ⅠⅩ凝固因子欠損症）、劣性ジストロフィー表皮水疱症、優性ジストロフィー表皮水疱症、腎尿細管上皮細胞における体細胞変異、神経線維腫症ⅠⅠ型、Ⅹ連鎖副腎白質ジストロフィー（Ⅹ－ＡＬＤ）、第ⅤⅠⅠ因子欠損症、ホモ接合性低ベータリポタンパク血症、毛細血管拡張性運動失調症、アンドロゲン感受性、一般的な先天性無フィブリノゲン血症、肺気腫のリスク、ムコ多糖症ⅠⅠ型（ハンター症候群）、重度のⅠⅠⅠ型骨形成不全症、エーラス・ダンロス症候群ⅠⅤ、グランツマン血小板無力症、軽度のベスレムミオパチー、ダウリング・メアラ型単純型表皮水疱症、重度のＭＴＨＦＲ欠損症、急性間欠性ポルフィリン症、テイ・サックス症候群、筋ホスホリラーゼ欠損症（マッカードル病）、慢性チロシン血症Ⅰ型、胎盤変異、白血球接着不全症、遺伝性Ｃ３欠損症、神経線維腫症Ⅰ型、胎盤アロマターゼ欠損症、脳髄黄色腫症、デュシェンヌ型およびベッカー型筋ジストロフィー、重度の第Ⅴ因子欠損症、アルファサラセミア、ベータサラセミア、遺伝性ＨＬ欠損症、レッシュ・ナイハン症候群、家族性高コレステロール血症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、コーデン症候群、Ⅹ連鎖網膜色素変性症（ＲＰ３）、クリグラー・ナジャー症候群Ⅰ型、慢性チロシン血症Ⅰ型、サンドホフ病、若年発症成人型糖尿病（ＭＯＤＹ）、家族性結節硬化症、または多嚢胞性腎疾患１が含まれるが、これらに限定されない。

【０５３２】

投与方法

本明細書に記載の組成物は、非経口、静脈内、皮内、筋肉内、結腸内、直腸、または腹腔内を含む様々な方法で対象に投与することができる。いくつかの実施形態では、小分子スプライシング調節因子またはその薬学的に許容される塩は、対象の腹腔内注射、筋肉内注射、皮下注射、または静脈内注射によって投与される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、非経口、静脈内、筋肉内、または経口投与することができる。小分子スプライシング調節因子を含む経口薬剤は、液剤、錠剤、カプセル剤などの経口投与に好適な任意の形態とすることができる。経口製剤は、胃内での溶解を防止または低減するためにさらにコーティングまたは処理することができる。本発明の組成物は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法を使用して対象に投与することができる。本発明における使用に好適な製剤および送達方法は、当該技術分野で一般に周知である。例えば、本明細書に記載の小分子スプライシング調節因子は、薬学的に許容される希釈剤、担体、または賦形剤とともに薬学的組成物として製剤化することができる。本組成物は、ｐＨ調整剤および緩衝剤、張度調整剤、湿潤剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、モノラウリン酸ソルピタン、オレイン酸トリエタノールアミンなどを含む生理学的条件に近づけるのに必要な薬学的に許容される補助物質を含み得る。

【０５３３】

本明細書に記載の薬学的製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内注射、髄腔内、直接心室内、腹腔内、リンパ管内、鼻腔内注射）、鼻腔内、口腔内、局所、または経皮投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、様々な方法で対象に投与可能であり得る。本明細書に記載の薬学的製剤には、水性液体分散剤、

自己乳化分散剤、固体溶液、リポソーム分散剤、エアロゾル、固形剤形、粉末剤、即時放出型製剤、制御放出型製剤、急速融解型製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出型製剤、持続放出型製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および即時放出型製剤と制御放出型製剤との混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0534】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、局所投与される。かかる実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル剤、ペースト剤、シャンプー、スクラブ、ラブ、スメア、薬用スティック、薬用絆創膏、バーム、クリーム剤、または軟膏などの様々な局所投与可能な組成物に製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、皮膚に局所投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、吸入によって投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、鼻腔内投与用に製剤化される。かかる製剤には、鼻腔スプレー、鼻腔ミストなどが含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、点眼薬として製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、(a) 哺乳動物に全身投与される、および／または (b) 哺乳動物に経口投与される、および／または (c) 哺乳動物に静脈内投与される、および／または (d) 哺乳動物に吸入によって投与される、および／または (e) 哺乳動物に経鼻投与によって投与される、または、および／または (f) 哺乳動物に注射によって投与される、および／または (g) 哺乳動物に局所投与される、および／または (h) 眼投与によって投与される、および／または (i) 哺乳動物に直腸投与される、および／または (j) 哺乳動物に非全身投与もしくは局所投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、哺乳動物に経口投与される。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の S M S M は、全身様式ではなく局所様式で投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M は、局所投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M は、全身投与される。

【0535】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用担体を含む。これらは、ゼラチンカプセル内に封入することができるか、または錠剤に圧縮することができる。治療的経口投与のために、活性化化合物は、賦形剤とともに組み込まれて、錠剤、トローチ剤、またはカプセル剤の形態で使用することができる。薬学的に適合性の結合剤および／またはアジュバント材料は、本組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の構成成分：結合剤（微結晶性セルロース、トラガカントガム、またはゼラチンなど）、賦形剤（デンプンまたはラクトースなど）、崩壊剤（アルギン酸、*Pr im o g e l*、またはトウモロコシデンプンなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムまたはステロテスなど）、滑剤（コロイド状二酸化ケイ素など）、甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）、または香味剤（ペパーミント、サルチル酸メチル、オレンジ香味など）のうちのいずれか、または類似の性質の化合物を含むことができる。

【0536】

吸入による投与のために、本化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガス、またはネブライザーを含む圧力容器またはディスペンサーからのエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0537】

全身投与は、経粘膜手段または経皮手段によるものである場合もある。経粘膜投与または経皮投与の場合、透過されるバリアに適切な浸透剤が製剤中に使用される。かかる浸透剤は、当該技術分野で一般に既知であり、これらには、例えば、経粘膜投与の場合、洗剤、胆汁塩、およびフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔スプレーまたは座薬の使用によって達成することができる。経皮投与の場合、本活性化化合物は、当該技術分野で一般に既知の軟膏、軟膏剤、ゲル剤、またはクリーム剤に製剤化される。

【0538】

注射用途に好適な S M S M には、滅菌注射用溶液または分散液の即時調製用の滅菌水溶液（水溶性である場合）または分散液および滅菌粉末剤が含まれる。静脈内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF、Parsippany, NJ）、またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）が含まれる。いずれの場合にも、本組成物は、滅菌でなければならず、容易な注射性が存在する程度に流動性であるべきである。本組成物は、製造および保管条件下で安定していなければならず、細菌および真菌などの微生物からの汚染に対して保存されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒体とすることができる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散の場合には必要な粒子サイズの維持によって、かつ界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、本組成物中に、等張剤、例えば、糖、ポリアルコール、例えば、マニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを含むことが好ましいであろう。

【0539】

投薬およびスケジュール

本発明の方法で利用される S M S M は、例えば、対象の要件、治療されるおよび／もしくは画像化される状態の重症度、ならびに／または用いられる S M S M に応じて変化し得る投薬量で投与することができる。例えば、投薬量は、特定の対象において診断された疾患の種類および病期、ならびに／または S M S M とともに使用される画像化法の種類を考慮して経験的に決定することができる。本発明との関連で、対象に投与される用量は、対象における有益な診断または治療応答に影響を与えるのに十分であるべきである。用量のサイズは、特定の対象における S M S M の投与に伴う任意の有害な副作用の存在、性質、および程度によって決定することもできる。

【0540】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、組成物を単位剤形で製剤化することが有利である。本明細書で使用される単位剤形とは、治療される対象に単位投薬量として適している物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体に関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性化化合物を含有する。本発明の単位剤形の仕様は、本活性化化合物の特有の特徴および達成される特定の治療効果、ならびに個体の治療のためのかかる活性化化合物を配合する技術に固有の制限によって決定され、かつそれらに直接依存する。かかる化合物の毒性および治療有効性は、例えば、LD₅₀（集団の50%に致死的な用量）およびED₅₀（集団の50%に治療的に有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物における手順によって決定することができる。毒作用と治療効果との間の用量比は治療指数であり、これは、LD₅₀/ED₅₀比として表すことができる。大きい治療指標を呈する化合物が好ましい。毒性副作用を呈する化合物が使用され得るが、かかる化合物を罹患組織の部位に標的させる送達システムを設計して、非感染細胞への潜在的な損傷を最小限に抑え、それにより、副作用を軽減するように注意が払われなければならない。

【0541】

細胞培養アッセイおよび／または動物試験から得られた治療指数データは、インビボでの治療指数を予測し、かつヒト対象などの対象における使用のためのある範囲の投薬量を処方する際に使用することができる。細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータは、ヒトにおける使用のためのある範囲の投薬量を処方する際に使用することができる。かかる化合物の投薬量は、好ましくは、ほとんどまたは全く毒性のないED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変化し得る。本発明の方法で使用されるいずれの化合物の場合にも、治療有効用量は、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。用量は、細胞培養下で決

定される症状の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度を含む血中血漿濃度範囲を達成するために動物モデルで処方され得る。かかる情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。血漿レベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定され得る。疾患または状態を予防または軽減するための特定のSMSMの有効性を評価するための様々な動物モデルおよび臨床アッセイが本発明で使用され得る。投薬量は、用いられる剤形および利用される投与経路に応じてこの範囲内で変化し得る。正確な製剤、投与経路、および投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る。(例えば、Fingl et al, 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1 piを参照されたい。)

【0542】

10

いくつかの態様では、提供されるSMSMは、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、もしくは100000、またはそれ以上の治療指数(LD₅₀/ED₅₀)を有する。いくつかの態様では、提供されるSMSMは、細胞培養下で決定される少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、もしくは100000、またはそれ以上の治療指数(LD₅₀/ED₅₀)を有する。

20

【0543】

いくつかの態様では、提供されるSMSMは、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、もしくは100000、またはそれ以上のIC₅₀生存率/EC₅₀スプライシング値を有する。いくつかの態様では、提供されるSMSMは、細胞培養下で決定される少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000、もしくは100000、またはそれ以上のIC₅₀生存率/EC₅₀スプライシング値を有する。

30

【0544】

SMSMを使用する投薬量は、投与された場合、ヒトにおいて少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20グラム/m²、またはヒトにおいてそれに相当する別の対象における投薬量であり得る。投薬量XでのSMSMの投与後の対象におけるスカベンジャーの血清濃度が投薬量Yでの本化合物の投与後のヒトにおけるSMSMの血清濃度と等しい場合、ヒト以外の対象におけるSMSMの投薬量(投薬量X)は、ヒトにおけるSMSMの投薬量(投薬量Y)に相当する。

【0545】

40

本説明の範囲内で、薬剤の製造、薬学的キットの調製、または疾患の予防および/または治療を必要とするヒト対象における疾患を予防および/または治療するための方法における使用のためのSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量は、約1 μg ~ 約50グラムの範囲内の量を含むよう意図されている。

【0546】

本発明の組成物は、必要に応じて、毎時、毎日、毎週、または毎月を含む必要な頻度で投与することができる。

【0547】

前述の態様のうちのいずれも、(i)本化合物が1回投与される、(ii)本化合物が1日にわたって哺乳動物に複数回投与される、(iii)継続的に投与される、または(

50

i v) 連続的に投与されるさらなる実施形態を含む、本明細書に記載のSMSMの有効量の単回投与を含むさらなる実施形態である。

【0548】

前述の態様のうちのいずれも、(i) 本化合物が単回用量で見られるように連続的または間欠的に投与される、(ii) 複数回投与間の時間が6時間毎である、(iii) 本化合物が哺乳動物に8時間毎に投与される、(iv) 本化合物が哺乳動物に12時間毎に投与される、(v) 本化合物が哺乳動物に24時間毎に投与されるさらなる実施形態を含む、本明細書に記載のSMSMの有効量の複数回投与を含むさらなる実施形態である。さらなるまたは代替の実施形態では、本方法は、休薬期間を含み、ここで、本明細書に記載のSMSMの投与が一時的に中断されるか、または投与される本化合物の用量が一時的に減少され、休薬期間の終了時に、本化合物の投与が再開される。一実施形態では、休薬期間の長さは、2日間～1年間と異なる。

【0549】

併用療法

ある特定の事例では、本明細書に記載の少なくとも1つのSMSMを別の治療薬と組み合わせる投与するのが適切である。例えば、本明細書に記載の化合物SMSMは、第2の治療薬と同時に投与することができ、ここで、SMSMおよび第2の治療剤は、治療される疾患、障害、または状態の異なる態様を調節し、それにより、いずれかの治療薬のみの投与よりも大きい全体的利益を提供する。

【0550】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、抗がん療法と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、立体調節因子は、従来の化学療法、放射線療法、ホルモン療法、および／または免疫療法と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMは、アルキル化剤（例えば、テモゾロミド、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロルエタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソウレアなど）、代謝拮抗剤（例えば、5-フルオロウラシル、アザチオプリン、メトトレキサート、ロイコボリン、カペシタビン、シタラビン、フロクスウリジン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセドなど）、植物アルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルなど）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド（VP16）、リン酸エトポシド、テニポシドなど）、抗腫瘍抗生物質（例えば、ドキソルビシン、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、アクチノマイシン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど）、白金系化合物（例えば、シスプラチン、オキサロプラチン、カルボプラチンなど）、EGFR阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブなど）などを含む従来の化学療法剤と組み合わせて使用することができる。

【0551】

いくつかの実施形態では、SMSMは、1つ以上の他のSMSMと組み合わせて投与され得る。

【0552】

SMSMは、化学療法剤の投与前に、それと同時に、またはその後に、それを必要とする対象に投与され得る。例えば、SMSMは、化学療法剤（複数可）の投与開始時間の少なくとも8時間、7時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、1.5時間、1時間、または30分前に、対象に投与され得る。ある特定の実施形態では、それらは、化学療法剤（複数可）の投与と同時に投与され得る。言い換えれば、これらの実施形態では、SMSMは、化学療法剤（複数可）の投与が開始したときに同時に投与される。他の実施形態では、SMSMは、化学療法剤（複数可）の投与開始時間後（例えば、化学療法剤の投与開始時間の少なくとも30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、または8時間後）に投与され得る。あるいは、SMSMは、化

10

20

30

40

50

学療法剤の投与完了の少なくとも30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、または8時間後に投与され得る。概して、これらのSMSMは、疾患または状態が予防または軽減されるように、十分な期間にわたって投与される。かかる十分な期間は、化学療法剤（複数可）が投与される期間と同一である場合も異なる場合もある。ある特定の実施形態では、SMSMの複数回用量は、化学療法剤の投与毎に、または複数の化学療法剤の組み合わせの投与毎に投与される。

【0553】

ある特定の実施形態では、SMSMの適切な投薬量は、疾患または状態を予防または軽減するのに最適な効果を達成するために、特定のタイミングおよび／または特定の経路と組み合わせられる。例えば、SMSMは、化学療法剤または化学療法剤の組み合わせの投与の開始または完了の少なくとも1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、もしくは12時間前または後、または少なくとも1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日間、11日、12日前または後、または少なくとも1週間、2週間、3週間、もしくは4週間前または後、または少なくとも1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、もしくは12ヶ月前または後に、ヒトに経口投与され得る。

【0554】

対象

本明細書に記載のSMSMおよび方法で治療することができる対象は、選択的スプライシングを受けるmRNAを産生する任意の対象とすることができ、例えば、対象は、植物または動物などの真核生物対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、非ヒト動物である。いくつかの実施形態では、対象は、胎児、胚、または小児である。いくつかの実施形態では、対象は、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、ならびに他の類人猿およびサル種、家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、飼育動物、例えば、ウサギ、イヌ、およびネコ、実験動物、例えば、ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類である。

【0555】

いくつかの実施形態では、対象は、出生前（例えば、胎児）、小児（例えば、新生児、乳児、幼児、青年期前の小児）、青年期児、思春期児、または成人（例えば、早期成人、中年成人、高齢者）である。ヒト対象は、約0ヶ月齢～約120歳以上とすることができる。ヒト対象は、約0～約12ヶ月齢、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月齢とすることができる。ヒト対象は、約0～12歳、例えば、約0～30日齢、約1～12ヶ月齢、約1～3歳、約4～5歳、約4～12歳、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12歳とすることができる。ヒト対象は、約13歳～19歳、例えば、約13、14、15、16、17、18、または19歳とすることができる。ヒト対象は、約20～約39歳、例えば、約20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、または39歳とすることができる。ヒト対象は、約40～約59歳、例えば、約40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、または59歳とすることができる。ヒト対象は、59歳超、例えば、約60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、または120歳とすることができる。ヒト対象には、生きている対象または死亡した対象が含まれ得る。ヒト対象には、男性対象および／または女性対象が含まれ得る。

10

20

30

40

50

【0556】

アッセイ

遺伝子発現実験は、多くの場合、2つ以上の実験条件下で発現されるmRNAなどの遺伝子発現産物の相対量を測定することを含む。これは、遺伝子発現産物の特定の配列のレベルの変化が、その遺伝子発現産物によってコードされるタンパク質の必要性の変化を示唆し、恐らく恒常性応答または病理学的状態を示す可能性があるためである。

【0557】

いくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の遺伝子の発現レベルを測定する、アッセイする、または取得することを含むことができる。いくつかの事例では、本方法は、遺伝子の発現レベルを使用して生体試料を診断、特徴付け、またはカテゴリー化することができるいくつかの遺伝子またはある範囲の多数の遺伝子を提供する。いくつかの実施形態では、遺伝子発現データは、疾患または状態に関連する1つ以上のバイオマーカーの発現レベルのデータに対応する。使用される遺伝子の数は、約1~約500、例えば、約1~500、1~400、1~300、1~200、1~100、1~50、1~25、1~10、10~500、10~400、10~300、10~200、10~100、10~50、10~25、25~500、25~400、25~300、25~200、25~100、25~50、50~500、50~400、50~300、50~200、50~100、100~500、100~400、100~300、100~200、200~500、200~400、200~300、300~500、300~400、400~500、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、または任意の含まれる範囲または整数とすることができる。例えば、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、33、35、38、40、43、45、48、50、53、58、63、65、68、100、120、140、142、145、147、150、152、157、160、162、167、175、180、185、190、195、200、300、400、500、またはそれ以上の総遺伝子を使用することができる。使用される遺伝子の数は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、33、35、38、40、43、45、48、50、53、58、63、65、68、100、120、140、142、145、147、150、152、157、160、162、167、175、180、185、190、195、200、300、400、500、またはそれ以下とすることができる。

【0558】

いくつかの実施形態では、同じ臓器の正常細胞および／または組織と比較した相対遺伝子発現は、対応するcDNAの産生などのRNAの相対転写速度を測定し、その後、遺伝子マーカーに対応するように遺伝子配列から開発されたプローブを使用して結果として生じるDNAを分析することによって決定することができる。したがって、癌性である疑いのある細胞の完全RNA補体を有する逆転写酵素の使用によって産生されるcDNAのレベルが対応する量のcDNAを産生し、その後、それが、ポリメラーゼ連鎖反応、または線形増幅、等温増幅、NASB、もしくはローリングサークル増幅などの何らかの他の手段を使用して増幅されて、結果として生じるcDNAの相対レベルを決定し、それにより、遺伝子発現の相対レベルを決定することができる。遺伝子発現産物レベルを決定するための一般的な方法は当該技術分野で既知であり、それらの方法には、追加の細胞学的アッセイ、特定のタンパク質または酵素活性についてのアッセイ、タンパク質またはRNAも

10

20

30

40

50

しくは特定のRNAスプライスバリエーションを含む特異的発現産物についてのアッセイ、*in situ*ハイブリダイゼーション、全ゲノムまたは部分ゲノム発現分析、マイクロアレイハイブリダイゼーションアッセイ、SAGE、酵素結合免疫吸着アッセイ、質量分析、免疫組織化学、プロットング、マイクロアレイ、RT-PCR、定量PCR、シーケンシング、RNAシーケンシング、DNAシーケンシング（例えば、RNAから得られたcDNAのシーケンシング）、次世代シーケンシング、ナノ細孔シーケンシング、パイロシーケンシング、またはNanosttringシーケンシングのうちの1つ以上が含まれるが、これらに限定されない。遺伝子発現産物レベルは、グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼまたはチューブリンを含むが、これらに限定されない特定の遺伝子の総mRNAまたは発現レベルなどの内部標準に正規化され得る。

10

【0559】

遺伝子発現データは、一般に、細胞機能の画像を作り出すために、複数の遺伝子の活性（または発現）の測定を含む。遺伝子発現データを使用して、例えば、能動的に分裂している細胞を区別するか、または細胞が特定の治療にどのように反応するかを示すことができる。マイクロアレイ技術を使用して、以前に特定された標的遺伝子および他の発現配列の相対活性を測定することができる。遺伝子発現の連続解析（SAGE、SuperSAGE）などの配列ベースの技術も、遺伝子発現データのアッセイ、測定、または取得に使用される。SuperSAGEは特に正確であり、所定のセットのみならず、いかなる活性遺伝子も測定することができる。RNA、mRNA、または遺伝子発現プロファイリングマイクロアレイでは、何千もの遺伝子の発現レベルが同時に監視されて、遺伝子発現に対するある特定の治療、疾患、および発育段階の影響を研究することができる。

20

【0560】

前述に従って、遺伝子、マーカー、遺伝子発現産物、mRNA、プレmRNA、またはそれらの組み合わせの発現レベルが、この目的のために、ノーザンブロットングを使用して、かつ本明細書で特定される配列を利用して決定されて、プローブを開発することができる。かかるプローブは、DNAもしくはRNAもしくは合成ヌクレオチドまたはこれらの組み合わせから構成され得、有利には、遺伝子マーカーに対応する配列と一致するか、またはそれと相補的なヌクレオチド残基の連続ストレッチで構成され得る。かかるプローブは、最も有用に、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、175、もしくは200ヌクレオチド、またはそれ以上を含む、少なくとも15〜200個の残基またはそれ以上の連続ストレッチから成る。したがって、単一のプローブが実験細胞のトランスクリプトームに複数回結合する一方で、同じ臓器または組織の対照細胞のゲノムに由来する同様の量のトランスクリプトームへの同じプローブの結合が観察可能に多かれ少なかれ結合をもたらす場合、これは、プローブ配列が由来する遺伝子マーカーに対応する配列を含むか、またはそれに対応する遺伝子、マーカー、遺伝子発現産物、mRNA、またはプレmRNAの差次的発現を示す。

30

40

【0561】

本発明のいくつかの実施形態では、遺伝子発現は、例えば、Affymetrixアレイ、cDNAマイクロアレイ、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ、スポットマイクロアレイ、またはBiorad、Agilent、もしくはEppendorf製の他のマイクロアレイ製品を使用したマイクロアレイ分析によって決定され得る。マイクロアレイは、1回の実験でアッセイされ得る多数の遺伝子または選択的スプライスバリエーションを含み得るため、特定の利点を提供する。いくつかの事例では、マイクロアレイデバイスは、全ヒトゲノムもしくはトランスクリプトームまたはそのかなりの割合を含み、それにより、遺伝子発現パターン、ゲノム配列、または選択的スプライシングの包括的評価が可能となり

50

得る。マーカーは、Sambrook Molecular Cloning a Laboratory Manual 2001およびBaldi, P., and Hatfield, W. G., DNA Microarrays and Gene Expression 2002に記載の標準の分子生物学およびマイクロアレイ分析技法を使用して見つけることができる。

【0562】

マイクロアレイ分析は、一般に、当該技術分野で既知の方法を使用して、生体試料（例えば、生検または微細針吸引液）から核酸を抽出および精製することから始まる。発現および選択的スプライシング分析の場合、DNAからRNAを抽出および／または精製することが有利であり得る。tRNAおよびrRNAなどの他の形態のRNAからmRNAを抽出および／または精製することがさらに有利であり得る。いくつかの実施形態では、 $RI \leq 5.0$ を有するRNA試料は、典型的には多遺伝子マイクロアレイ分析に使用されず、代わりに、単一遺伝子RT-PCRおよび／またはTaqManアッセイにのみ使用され得る。マイクロアレイ、RT-PCR、およびTaqManアッセイは、関連技術分野で周知の標準の分子技法である。TaqManプローブベースのアッセイは、遺伝子発現アッセイ、DNA定量化、およびSNP遺伝子型決定を含むリアルタイムPCRで広く使用されている。

【0563】

主題の方法の核酸増幅およびプローブ生成に様々なキットを使用することができる。いくつかの実施形態では、Ambion WT Expression Kitを使用することができる。Ambion WT Expression Kitは、別個のリボソームRNA（rRNA）枯渇ステップなしで直接全RNAの増幅を可能にする。Ambion（登録商標）WT Expression Kitを用いて、わずか50ngの全RNAの試料を、Affymetrix（登録商標）GeneChip（登録商標）Human、Mouse、およびRat Exon and Gene 1.0 ST Array上で分析することができる。より低い入力RNAの必要性およびAffymetrix（登録商標）法とTaqMan（登録商標）リアルタイムPCRデータとの間の高い一致に加えて、Ambion（登録商標）WT Expression Kitは、感度の有意な増加を提供する。例えば、バックグラウンド超で検出されるより多くのプローブセットが、シグナル対ノイズ比の増加の結果としてAmbion（登録商標）WT Expression Kitを用いてエクソンレベルで取得することができる。Ambion WT Expression Kitは、追加のAffymetrix標識キットと組み合わせて使用され得る。

【0564】

いくつかの実施形態では、AmpTec Trinucleotide Nano mRNA Amplification kit (6299-A15)を主題の方法で 사용할 ことができる。ExpressArt（登録商標）Trinucleotide mRNA amplification Nano kitは、1ng~700ngの広範囲の入力総RNAに好適である。入力総RNAの量およびRNAの必要な収率に応じて、これを、1ラウンド（300ng超の総RNAの入力）または2ラウンド（最小入力量1ngの総RNA）に対して10μg超の範囲のRNA収率で使用する ことができる。AmpTec専売のTrinucleotideプライミング技術により、（ユニバーサル真核生物3' - ポリ（A）配列に依存しない）rRNAに対する選択と組み合わせたmRNAの優先的増幅がもたらされる。このキットは、cDNA変換キットおよびAffymetrix標識キットと組み合わせて使用することができる。

【0565】

いくつかの実施形態では、遺伝子発現レベルは、最初に試料を得ることなく個体で取得または測定することができる。例えば、遺伝子発現レベルは、個体内であるインビボで決定され得る。インビボで遺伝子発現レベルを決定するための方法は当該技術分野で周知であり、それらの方法には、CAT、MRI、NMR、PETなどの画像化技法、および抗

10

20

30

40

50

体または分子ビーコンを使用したタンパク質またはRNAレベルの光学的、蛍光、または生体光画像化が含まれる。かかる方法は、参照により本明細書に組み込まれる、US 2008/0044824、US 2008/0131892に記載されている。インビボ分子プロファイリングのための追加の方法は、本発明の範囲内にあるように企図されている。

【0566】

SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩が、1、2、3、またはそれ以上の遺伝子の1、2、3、またはそれ以上のRNA転写物（例えば、プレmRNA転写物もしくはmRNA転写物またはそれらのアイソフォーム）の量を調節するかを決定するための方法が本明細書に提供される。

【0567】

一実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節するかを決定するための方法であって、（a）細胞を、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、（b）細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、を含み、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下でのRNA転写物の量の、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下でのRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）の量を調節するかを決定するための方法であって、（a）第1の細胞を、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、（b）第2の細胞を、陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）と接触させることと、（c）第1の細胞および第2の細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、（d）第1の細胞によって産生されたRNA転写物の量を、第2の細胞によって発現されたRNA転写物の量と比較することと、を含み、第1の細胞によって産生されたRNA転写物の量の、第2の細胞によって産生されたRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、細胞と本化合物との接触は、細胞培養下で生じる。他の実施形態では、細胞と本化合物との接触は、非ヒト動物対象などの対象において生じる。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）のスプライシングを調節するかを決定するための方法であって、（a）細胞をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、（b）細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエントの量を決定することと、を含み、化合物の存在下での2つ以上のRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下での2つ以上のRNA転写物スプライスバリエントの量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物のスプライシングを調節することを示す、方法が本明細書に提供される。

【0568】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）のスプライシングを調節するかを決定するための方法であって、（a）細胞をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、（b）ある特定の期間後に細胞から2つ以上のRNA転写物スプライスバリエントを単離することと、（c）細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエントの量を決定することと、を含み、化合物の存在下での2つ以上のRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下での2つ以上のRNA転写物スプライスバリエントの量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）のスプ

10

20

30

40

50

ライシングを調節するかを決定するための方法であって、(a) 第1の細胞をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、(b) 第2の細胞を陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下で培養することと、(c) 第1の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写スプライシングバリエーションを単離し、第2の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写スプライシングバリエーションを単離することと、(d) 第1の細胞および第2の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量を決定することと、(e) 第1の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量を、第2の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量と比較することと、を含み、第1の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量の、第2の細胞によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物のスプライシングを調節することを示す、方法が本明細書に提供される。

【0569】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）の量を調節するかを決定するための方法であって、(a) 無細胞系をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、(b) 無細胞系によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、を含み、化合物の存在下でのRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下でのRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）の量を調節するかを決定するための方法であって、(a) 第1の無細胞系を、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、(b) 第2の無細胞系を、陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）と接触させることと、(c) 第1の無細胞系および第2の無細胞系によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、(d) 第1の無細胞系によって産生されたRNA転写物の量を第2の無細胞系によって発現されたRNA転写物の量と比較することと、を含み、第1の無細胞系によって産生されたRNA転写物の量の、第2の無細胞系によって産生されたRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、無細胞系は、純合成RNA、合成または組換え（精製）酵素、およびタンパク質因子を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNA、合成または組換え（精製）酵素、およびタンパク質因子を含む。他の実施形態では、無細胞系は、純合成RNAおよび核抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNAおよび核抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、純合成RNAおよび全細胞抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNAおよび全細胞抽出物を含む。いくつかの実施形態では、無細胞系は、制御RNA（例えば、マイクロRNA）を追加的に含む。

【0570】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）のスプライシングを調節するかを決定するための方法であって、(a) 無細胞系をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、(b) 無細胞系によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量を決定することと、を含み、化合物の存在下での2つ以上のRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下での2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物のスプライシングを調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物（例えば、mRNA転写物）のスプライシング

10

20

30

40

50

を調節するかを決定するための方法であって、(a) 第1の無細胞系をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、(b) 第2の無細胞系を陰性対照(例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照)と接触させることと、(c) 第1の無細胞系および第2の無細胞系によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量を決定することと、(d) 第1の無細胞系によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量を第2の無細胞系によって発現されたRNA転写物の量と比較することと、を含み、第1の無細胞系によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量の、第2の無細胞系によって産生された2つ以上のRNA転写物スプライスバリエーションの量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物のスプライシングを調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、無細胞系は、純合成RNA、合成または組換え(精製)酵素、およびタンパク質因子を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNA、合成または組換え(精製)酵素、およびタンパク質因子を含む。他の実施形態では、無細胞系は、純合成RNAおよび核抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNAおよび核抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、純合成RNAおよび全細胞抽出物を含む。他の実施形態では、無細胞系は、合成DNA鋳型から転写されたRNAおよび全細胞抽出物を含む。いくつかの実施形態では、無細胞系は、制御RNA(例えば、マイクロRNA)を追加的に含む。

【0571】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物(例えば、mRNA転写物)の量を調節するかを決定するための方法であって、(a) 細胞をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、(b) ある特定の期間後に細胞からRNA転写物を単離することと、(c) 細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、を含み、化合物の存在下でのRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照(例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照)の存在下でのRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物(例えば、mRNA転写物)の量を調節するかを決定するための方法であって、(a) 第1の細胞をSMSM化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、(b) 第2の細胞を陰性対照(例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照)の存在下で培養することと、(c) 第1の細胞によって産生されたRNA転写物を単離し、第2の細胞によって産生されたRNA転写物を単離することと、(d) 第1の細胞および第2の細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することと、(e) 第1の細胞によって産生されたRNA転写物の量を第2の細胞によって産生されたRNA転写物の量と比較することと、を含み、第1の細胞によって産生されたRNA転写物の量の、第2の細胞によって産生されたRNA転写物の量に対する変化が、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、方法が本明細書に提供される。

【0572】

いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、対象由来の初代細胞である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、疾患を有する対象由来の初代細胞である。具体的な実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、特定の遺伝子のRNA転写物の異常量に関連する疾患を有する対象由来の初代細胞である。いくつかの具体的な実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、特定の遺伝子のアイソフォームの異常量に関連する疾患を有する対象からの一次細胞である。いくつかの実施形態では、SMSM化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、線維芽細胞、免疫細胞、

10

20

30

40

50

または筋細胞である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、疾患細胞である。

【0573】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、細胞株由来である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、疾患を有する対象に由来する細胞株である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、特定の遺伝子の異常なRNA転写レベルを有することが知られている細胞株由来である。具体的な実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、特定の遺伝子の異常なRNA転写レベルを有することが知られている疾患を有する対象に由来する細胞株由来である。いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、疾患細胞株である。いくつかの具体的な実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触したまたはそれで培養された細胞は、特定の遺伝子のRNAアイソフォームおよび／またはタンパク質アイソフォームの異常量を有することが知られている疾患を有する対象に由来する細胞株由来である。細胞株の非限定的な例には、293、3T3、4T1、721、9L、A2780、A172、A20、A253、A431、A-549、A-673、ALC、B16、B35、BCP-1、BEAS-2B、bEnd.3、BHK、BR293、BT20、BT483、BxPC3、C2C12、C3h-10T1/2、C6/36、C6、Cal-27、CHO、COR-L23、COS、COV-434、CML TL、CMT、CRL7030、CT26、D17、DH82、DU145、DuCaP、EL4、EM2、EM3、EMT6、FM3、H1299、H69、HB54、HB55、HCA2、HEK-293、HeLa、Hepalclc7、HL-60、HMEC、Hs578T、HsS78Bst、HT-29、HTB2、HUVCEC、ジャーカット、J558L、JY、K562、Ku812、KCL22、KG1、KYOL、LNCap、Ma-Me1、MC-38、MCF-7、MCF-IOA、MDA-MB-231、MDA-MB-468、MDA-MB-435、MDCK、MG63、MOR/0.2R、MONO-MAC6、MRC5、MTD-1A、NCI-H69、NIH-3T3、NALM-1、NSO、NW-145、OPCN、OPCT、PNT-1A、PNT-2、ラージ、RBL、RenCa、RIN-5F、RMA、Saos-2、Sf21、Sf9、SiHa、SKBR3、SKOV-3、T2、T-47D、T84、THP1、U373、U87、U937、VCaP、Vero、VERY、W138、WM39、WT-49、X63、YAC-1、およびYARが含まれる。一実施形態では、細胞は、患者由来である。

【0574】

いくつかの実施形態では、用量応答アッセイが行われる。一実施形態では、用量応答アッセイは、(a)細胞をS M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の濃度と接触させることと、(b)細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することとあって、化合物の存在下でのRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下でのRNA転写物の量に対する変化が、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量を調節することを示す、決定することと、(c)ステップ(a)およびステップ(b)を繰り返すこととあって、変化した唯一の実験変数が化合物またはその形態の濃度である、繰り返すことと、(d)化合物またはその形態の異なる濃度で産生されたRNA転写物の量を比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、用量応答アッセイは、(a)細胞をS M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の存在下で培養することと、(b)ある特定の期間後に細胞からRNA転写物を単離することと、(c)細胞によって産生されたRNA転写物の量を決定することとあって、化合物の存在下でのRNA転写物の量の、化合物の不在下または陰性対照（例えば、PBSまたはDMSOなどのビヒクル対照）の存在下でのRNA

10

20

30

40

50

転写物の量に対する変化が、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩がR N A転写物の量を調節することを示す、決定することと、(d)ステップ(a)、ステップ(b)、およびステップ(c)を繰り返すことであって、変化した唯一の実験変数が化合物またはその形態の濃度である、繰り返すことと、(e)化合物またはその形態の異なる濃度で産生されたR N A転写物の量を比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、用量応答アッセイは、(a)細胞を含むマイクロタイタープレートの各ウェルを、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩の異なる濃度と接触させることと、(b)各ウェル中の細胞によって産生されたR N A転写物の量を決定することと、(c)化合物またはその形態の異なる濃度でのR N A転写物の量の変化を評価することと、を含む。

【0575】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、細胞が、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩または陰性対照と、15分間、30分間、45分間、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、12時間、18時間、24時間、48時間、72時間、またはそれ以上の期間にわたって接触する。本明細書に記載の他の実施形態では、細胞が、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩または陰性対照と、15分間～1時間、1～2時間、2～4時間、6～12時間、12～18時間、12～24時間、28～24時間、24時間～48時間、48～72時間の期間にわたって接触する。

【0576】

本明細書に記載のいくつかの実施形態では、細胞が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触し、その濃度は、0.01 μ M、0.05 μ M、1 μ M、2 μ M、5 μ M、10 μ M、15 μ M、20 μ M、25 μ M、50 μ M、75 μ M、100 μ M、または150 μ Mである。本明細書に記載の他の実施形態では、細胞が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩の濃度と接触し、その濃度は、175 μ M、200 μ M、250 μ M、275 μ M、300 μ M、350 μ M、400 μ M、450 μ M、500 μ M、550 μ M、600 μ M、650 μ M、700 μ M、750 μ M、800 μ M、850 μ M、900 μ M、950 μ M、または1mMである。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、細胞が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩の濃度と接触し、その濃度は、5 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、350 nM、400 nM、450 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、または950 nMである。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、細胞が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触するまたはそれで培養されるか、または組織試料が、ある濃度のS M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩と接触し、その濃度は、0.01 μ M～0.1 μ M、0.1 μ M～1 μ M、1 μ M～50 μ M、50 μ M～100 μ M、100 μ M～500 μ M、500 μ M～1 nM、1 nM～10 nM、10 nM～50 nM、50 nM～100 nM、100 nM～500 nM、500 nM～1000 nMである。

【0577】

当業者に既知の技法を使用して、R N A転写物の量を決定することができる。いくつかの実施形態では、1、2、3、またはそれ以上のR N A転写物の量は、I L L U M I N A (登録商標) R N A S e q、I L L U M I N A (登録商標) 次世代シーケンシング(N G S)、I O N T O R R E N T (商標) R N A次世代シーケンシング、454 (商標) パ

10

20

30

40

50

イロシーケンシング、またはO l i g o L i g a t i o n D e t e c t i o nによるシーケンシング（S O L I D（商標））などのディープシーケンシングを使用して測定される。他の実施形態では、複数のRNA転写物の量は、G E N E C H I P（登録商標）ヒトエクソンアレイなどのエクソンアレイを使用して測定される。いくつかの実施形態では、1、2、3、またはそれ以上のRNA転写物の量は、R T - P C Rによって決定される。他の実施形態では、1、2、3、またはそれ以上のRNA転写物の量は、R T - q P C Rによって測定される。これらのアッセイを行うための技法は、当業者に既知である。

【0578】

いくつかの実施形態では、統計分析または他の分析が、RNA転写物を測定するために利用されるアッセイからのデータに対して行われる。いくつかの実施形態では、スチューデントt検定統計分析が、RNA転写物を測定するために使用されるアッセイからのデータに対して行われて、化合物の存在下での量の、化合物の不在下または陰性対照の存在下での量に対する変化を有するRNA転写物を決定する。具体的な実施形態では、その変化を有するRNA転写物のスチューデントt検定値は、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%である。いくつかの具体的な実施形態では、その変化を有するRNA転写物のp値は、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%である。ある特定の具体的な実施形態では、その変化を有するRNA転写物のスチューデントt検定値およびp値は、それぞれ、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%、および10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.1%）である。

【0579】

いくつかの実施形態では、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩がRNA転写物の量をどのように変化させているかを決定するためのさらなる分析が行われる。具体的な実施形態では、S M S M化合物もしくはその薬学的に許容される塩の存在下でのRNA転写物の量の、化合物もしくはその形態の不在下または陰性対照の存在下でのRNA転写物の量に対する変化が、RNA転写物の転写、スプライシング、および／または安定性の変化に起因するかを決定するためのさらなる分析が行われる。当業者に既知の技法を使用して、S M S M化合物またはその薬学的に許容される塩が、例えば、RNA転写物の転写、スプライシング、および／または安定性を変化させるかを決定することができる。

【0580】

いくつかの実施形態では、1つ以上のRNA転写物の安定性は、遺伝子発現（S A G E）の連続分析、差次的発現分析（D D）、RNA任意プライマー（R A P）- P C R、差次的に発現された配列の制限エンドヌクレアーゼ溶解分析（R E A D S）、増幅制限断片長多型（A L F P）、全遺伝子発現分析（T O G A）、R T - P C R、R T - q P C R、高密度c D N Aフィルターハイブリダイゼーション分析（H D F C A）、サプレッションサブトラクティブハイブリダイゼーション（S S H）、ディファレンシャルスクリーニング（D S）、c D N Aアレイ、オリゴヌクレオチドチップ、または組織マイクロアレイによって決定される。他の実施形態では、1つ以上のRNA転写物の安定性は、ノーザンブロット、R N a s e保護、またはスロットブロットによって決定される。

【0581】

いくつかの実施形態では、細胞または組織試料が、 α -アamaniチン、D R B、フラボピリドール、トリプトリド、またはアクチノマイシン-Dなどの転写阻害剤と接触するまたはそれで培養される前（例えば、その5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、18時間、24時間、36時間、48時間、または72時間前）に、またはその後（例えば、5分、10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、その12時間、18時間、24時間、36時間、48時間、または72時間後）に、細胞または組織試料における転写が阻害される。他の実施形態では、細胞または組織試料がS M S M化合物またはその薬学的に許容される塩と接触しているまたはそれで培養されている間に、細胞または組織試料における転写が、 α -アamaniチン、D R B、フラボピリドール、トリポリド、またはアクチノマイシン-Dなどの転写阻害剤で阻害され

る。

【0582】

いくつかの実施形態では、1つ以上のRNA転写物の転写レベルが、核ランオンアッセイまたはインビトロ転写開始および伸長アッセイによって決定される。いくつかの実施形態では、転写の検出は、放射活性または蛍光の測定に基づく。いくつかの実施形態では、PCRベースの増幅ステップが使用される。

【0583】

いくつかの実施形態では、特定の遺伝子のRNA転写物の選択的にスプライシングされた形態の量が、その遺伝子のRNA転写物の1、2、またはそれ以上の選択的にスプライシングされた形態の量に変化があるかを確かめるために測定される。いくつかの実施形態では、特定の遺伝子によってコードされるアイソフォームの量が、そのアイソフォームの量に変化があるかを確かめるために測定される。いくつかの実施形態では、RNAのスプライシングされた形態のレベルは、RT-PCR、RT-qPCR、またはノーザンブロットティングによって定量化される。他の実施形態では、配列特異的技法を使用して、個々のスプライス形態のレベルを検出することができる。いくつかの実施形態では、スプライシングは、核抽出物を使用してインビトロで測定される。いくつかの実施形態では、検出は、放射活性または蛍光の測定に基づく。当業者に既知の技法を使用して、遺伝子のRNA転写物の選択的にスプライシングされた形態の量の変化および遺伝子によってコードされるアイソフォームの量の変化を測定することができる。

【0584】

生体試料

試料、例えば、生体試料は、対象から採取され、検査されて、対象が選択的スプライシングを受けるmRNAを産生するかを決定することができる。生体試料は、複数の生体試料を含むことができる。複数の生体試料は、2つ以上の生体試料、例えば、約2~1000、2~500、2~250、2~100、2~75、2~50、2~25、2~10、10~1000、10~500、10~250、10~100、10~75、10~50、10~25、25~1000、25~500、25~250、25~100、25~75、25~50、50~1000、50~500、50~250、50~100、50~75、60~70、100~1000、100~500、100~250、250~1000、250~500、500~1000、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、またはそれ以上の生体試料を含むことができる。生体試料は、複数の対象から得ることができ、複数の試料の複数のセットが得られる。生体試料は、約2~約1000、またはそれ以上の対象、例えば、約2~1000、2~500、2~250、2~100、2~50、2~25、2~20、2~10、10~1000、10~500、10~250、10~100、10~50、10~25、10~20、15~20、25~1000、25~500、25~250、25~100、25~50、50~1000、50~500、50~250、50~100、100~1000、100~500、100~250、250~1000、250~500、500~1000、または少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50、55、60、65、68、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250

10

20

30

40

50

、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950～1000、またはそれ以上の対象から得ることができる。

【0585】

生体試料は、ヒト対象から得ることができる。生体試料は、異なる年齢のヒト対象から得ることができる。ヒト対象は、出生前（例えば、胎児）、小児（例えば、新生児、乳児、幼児、青年期前の小児）、青年期児、思春期児、または成人（例えば、早期成人、中年成人、高齢者）とすることができる。ヒト対象は、約0ヶ月齢～約120歳以上とすることができる。ヒト対象は、約0～約12ヶ月齢、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月齢とすることができる。ヒト対象は、約0～12歳、例えば、約0～30日齢、約1～12ヶ月齢、約1～3歳、約4～5歳、約4～12歳、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12歳とすることができる。ヒト対象は、約13歳～19歳、例えば、約13、14、15、16、17、18、または19歳とすることができる。ヒト対象は、約20～約39歳、例えば、約20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、または39歳とすることができる。ヒト対象は、約40～約59歳、例えば、約40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、または59歳とすることができる。ヒト対象は、59歳超、例えば、約60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、または120歳とすることができる。ヒト対象には、生きている対象または死亡した対象が含まれ得る。ヒト対象には、男性対象および／または女性対象が含まれ得る。

【0586】

生体試料は、例えば、細胞、組織、体液もしくは分泌物由来の遺伝子、またはそれらに由来する遺伝子発現産物（例えば、DNAもしくはRNAなどの核酸、タンパク質もしくはタンパク質断片などのポリペプチド）の発現レベルを決定することを可能にする任意の好適な源から得ることができる。生体試料の性質は、対象の性質に依存する可能性がある。生体試料が単細胞生物または未分化組織を有する多細胞生物である対象由来である場合、その生体試料は、細胞培養物の試料、生物の切除物の試料、または全生物の試料などの細胞を含むことができる。生体試料が多細胞生物由来である場合、その生体試料は、組織試料、流体試料、または分泌とすることができる。

【0587】

生体試料は、異なる組織から得ることができる。組織という用語は、共通の発生起源のものであり、かつ同様または同一の機能を有する細胞の集合体を含むよう意図されている。組織という用語は、異なる起源を有する可能性がある細胞の機能的集団および組織体であり得る臓器を包含するようにも意図されている。生体試料は、任意の組織から得ることができる。植物由来の好適な組織には、葉の外表面などの表皮組織、キ木部および師部などの維管束組織、ならびに基本組織を含めることができるが、これらに限定されない。好適な植物組織には、葉、根、根端、莖、花、種子、球果、芽、球花、花粉、またはそれらの一部分もしくは組み合わせを含めることもできる。

【0588】

生体試料は、1体以上のヒトまたは非ヒト動物由来の異なる組織試料から得ることができる。好適な組織には、結合組織、筋組織、神経組織、上皮組織、またはそれらの一部分もしくは組み合わせを含めることができる。好適な組織には、肺、心臓、血管（例えば、動脈、静脈、毛細血管）、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、結腸、直腸、肛門、視床下部、下垂体、松果体、甲状腺、副甲状腺、副腎、腎臓、尿管、膀胱、尿道、リンパ節

10

20

30

40

50

、扁桃腺、咽頭扁桃腺、胸腺、脾臓、皮膚、筋肉、脳、脊髄、神経、卵巣、卵管、子宮、
膣組織、乳腺、精巣、精管、精嚢、前立腺、陰茎組織、咽頭、喉頭、気管、気管支、横隔
膜、骨髄、毛包の全てもしくは一部分、またはそれらの組み合わせを含めることもできる
。ヒトまたは非ヒト動物由来の生体試料には、体液、分泌物、または排泄物を含めること
もでき、例えば、生体試料は、眼房水、硝子体液、胆汁、血液、血清、母乳、脳脊髄液、
内リンパ液、外リンパ液、雌射精液、羊水、胃液、月経液、粘液、腹水、胸水、唾液、皮
脂、精液、汗、涙液、膣分泌物、嘔吐物、尿、糞便試料、またはそれらの組み合わせとす
ることができる。生体試料は、健常組織、疾患組織、罹患している疑いのある組織、また
はそれらの組み合わせ由来とすることができる。

【0589】

いくつかの実施形態では、生体試料は、流体試料、例えば、血液、血清、唾液、尿、精
液、または他の生体液試料である。ある特定の実施形態では、試料は、血液試料である。
いくつかの実施形態では、生体試料は、組織における疾患の有無を決定するために採取さ
れた組織試料などの組織試料である。ある特定の実施形態では、試料は、甲状腺組織試料
である。

【0590】

生体試料は、異なる疾患進行段階または異なる状態の対象から得ることができる。異なる
疾患進行段階または異なる状態には、健常、一次症状の発症時、二次症状の発症時、三
次症状の発症時、一次症状の経過中、二次症状の経過中、三次症状の経過中、一次症状の
終了時、二次症状の終了時、三次症状の終了時、一次症状の終了後、二次症状の終了後、
三次症状の終了後、またはそれらの組み合わせを含めることができる。異なる疾患進行段
階は、疾患を有すると診断された後または疾患を有すると疑われた後のある期間、例えば
、疾患を有すると診断された後または疾患を有すると疑われた後の少なくとも約、または
少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15
、16、17、18、19、20、21、22、23、または24時間、1、2、3、4
、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19
、20、21、22、23、24、25、26、27、または28日間、1、2、3、4
、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19
、または20週間、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12ヶ月
、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、
17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、3
0、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43
、44、45、46、47、48、49、または50年間とすることができる。異なる疾
患進行段階または異なる状態には、行為または状態、例えば、薬物による治療、手術によ
る治療、処置による治療、標準治療処置の実行、休息、睡眠、摂食、絶食、歩行、走行、
認知的作業の実行、性的行為、思考、跳躍、排尿、弛緩、動けなくすること、情緒的外傷
を受けること、ショックを受けることなどの前、最中、または後が含まれ得る。

【0591】

本開示の方法は、対象または一組の対象由来の生体試料の分析を提供する。対象（複数
可）は、例えば、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類、イヌ、ネコ、ブタ、魚などを含むが、
これらに限定されない任意の動物（例えば、哺乳動物）であり得る。本方法および本組成
物は、本明細書に記載されるように、ヒト由来の生体試料に適用することができる。

【0592】

生体試料は、本明細書に提供される生検方法、スワビング、スクレイピング、静脈切開
術、または任意の他の好適な方法などの当該技術分野で既知の方法によって得ることがで
きる。生体試料は、本開示のキットの構成要素を使用して得る、保存する、または輸送す
ることができる。いくつかの事例では、複数の甲状腺試料などの複数の生体試料は、本開
示の方法に従って、分析、特徴付け、または診断のために得ることができる。いくつかの
事例では、1つの組織型（例えば、甲状腺）由来の1つ以上の試料および別の組織型（例
えば、口腔）由来の1つ以上の試料などの複数の生体試料は、本開示の方法による診断ま

10

20

30

40

50

たは特徴付けのために得ることができる。いくつかの事例では、1つの組織型（例えば、甲状腺）由来の1つ以上の試料および別の組織（例えば、口腔）由来の1つ以上の試料などの複数の試料は、同じまたは異なる時点で得ることができる。いくつかの事例では、異なる時点で得られた試料は、異なる方法によって保管および／または分析される。例えば、試料は、細胞学的分析によって（例えば、ルーチン染色を使用して）得るおよび分析することができる。いくつかの事例では、さらなる試料は、細胞学的分析の結果に基づいて対象から得ることができる。がんまたは他の状態の診断には、医師、看護師、または他の医療専門家による対象の検査を含めることができる。検査は、ルーチン検査の一環とすることができるか、または、検査は、疼痛、疾病、疾病の予測、疑わしいしこりもしくは塊の存在、疾患、または状態のうちの1つを含むが、これらに限定されない特定の苦情に起因するものとして行うことができる。対象は、疾患または状態を認識している場合も認識していない場合もある。医療専門家は、試験のために生体試料を得ることができる。いくつかの事例では、医療専門家は、生体試料の提出のために対象を試験センターまたは試験室に照会することができる。本明細書に提供される得る方法には、微細針吸引、コア針生検、真空補助生検、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検を含む生検方法が含まれる。いくつかの事例では、本明細書に提供される方法および組成物は、FNAによって得られた生体試料からのデータのみ適用される。いくつかの事例では、本明細書に提供される方法および組成物は、FNAまたは外科生検によって得られた生体試料からのデータのみ適用される。いくつかの事例では、本明細書に提供される方法および組成物は、外科生検によって得られた生体試料からのデータのみ適用される。生体試料は、非侵襲的な方法によって得ることができ、かかる方法には、例えば、皮膚もしくは子宮頸部の空く齡ピング、頬のスワビング、唾液採取、尿採取、糞便採取、月経液採取、涙液採取、または精液採取が含まれるが、これらに限定されない。生体試料は、侵襲的な手技によって得ることができ、かかる手技には、生検、肺胞もしくは肺洗浄、針吸引、または静脈切開術が含まれるが、これらに限定されない。生検方法には、切開生検、切除生検、パンチ生検、薄片生検、または皮膚生検をさらに含めることができる。針吸引方法には、微細針吸引、コア針生検、真空補助生検、またはラージコア生検をさらに含めることができる。十分な量の生体材料を確保するために、複数の生体試料を本明細書の方法によって得ることができる。好適な甲状腺試料を得る方法は当該技術分野で既知であり、参照により全体が本明細書に組み込まれる甲状腺結節管理のためのATAガイドライン（Cooper et al. Thyroid Vol. 16 No. 2 2006）にさらに記載されている。生体試料を得るための一般的な方法も当該技術分野で既知であり、例えば、参照により全体が本明細書に組み込まれるRamzy, Ibrahim Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy 2001にさらに記載されている。生体試料は、甲状腺結節または疑わしい甲状腺腫瘍の微細針吸引物とすることができる。微細針吸引物試料採取手順は、超音波、X線、または他の画像化デバイスの使用によって導くことができる。

【0593】

いくつかの事例では、対象は、さらなる診断のために、腫瘍科医、外科医、または内分泌学者などの専門医に照会され得る。専門医は、同様に、試験のために生体試料を得ることができるか、または生体試料の提出のために個人を試験センターまたは試験室に照会することができる。いずれの場合も、生体試料は、医師、看護師、または他の医療専門家、例えば、医療技術者、内分泌学者、細胞学者、採血専門医、放射線科医、または呼吸器科医によって得られ得る。医療専門家は、試料に行う適切な試験またはアッセイを示すことができ、または本開示の分子プロファイリング企業は、どのアッセイまたは試験が最も適切に示されているかを調べることができる。分子プロファイリング企業は、コンサルティング業務、試料取得および／もしくは保管、資料、または提供される全ての製品およびサービスの代金を、個人またはその医療もしくは保険提供者に請求することができる。

【0594】

医療専門家は、初期診断または試料取得に関与する必要はない。個人は、その代案とし

10

20

30

40

50

て、店頭販売キットの使用により試料を得ることができる。キットは、本明細書に記載の前述の試料を得るための手段、検査のために試料を保管するための手段、およびキットの適切な使用のための説明書を含むことができる。いくつかの事例では、分子プロファイリングサービスは、キットの購入価格に含まれている。他の事例では、分子プロファイリングサービスは、別個に請求される。

【0595】

分子プロファイリング企業による使用に好適な生体試料は、試験される個人の組織、細胞、核酸、遺伝子、遺伝子断片、発現産物、遺伝子発現産物、および／または遺伝子発現産物断片を含む任意の材料とすることができる。試料の好適性および／または適性を決定するための方法が提供される。生体試料には、組織、細胞、および／または個体の細胞由来のまたは個体の細胞に由来する生体材料を含めることができるが、これらに限定されない。試料は、細胞または組織の不均一集団または均一集団とすることができる。生体試料は、本明細書に記載の分析方法に好適な試料を提供することができる当該技術分野で既知の任意の方法を使用して得ることができる。

【0596】

生体試料を得ることは、キットの使用によって支援することができる。生体試料を得る、保管する、および／または輸送するための材料を含むキットが提供され得る。キットには、例えば、生体試料（例えば、滅菌スワブ、滅菌綿、消毒剤、針、シリンジ、メス、麻酔用スワブ、ナイフ、キュレットブレード、液体窒素など）の採取のための材料および／または器具を含むことができる。キットは、例えば、生体試料の保管および／または保存用の材料および／または器具（例えば、容器、温度制御用の材料、例えば、アイス、アイスパック、冷却パック、ドライアイス、液体窒素、化学保存料または緩衝剤、例えば、ホルムアルデヒド、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、アルコール、例えば、エタノールまたはメタノール、アセトン、酢酸、HOPE固定剤（Hepes-グルタミン酸緩衝液媒介有機溶媒保護効果）、ヘパリン、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、TAPS、ピシン、トリス、トリシン、TAPSO、HEPES、TES、MOPS、PIPES、カドジル酸塩、SSC、MES、リン酸緩衝液、プロテアーゼ阻害剤、例えば、アプロチニン、ベスタチン、カルパイン阻害剤IおよびII、キモスタチン、E-64、ロイペプチン、アルファ-2-マクログロブリン、Pefabloc SC、ペプスタチン、フッ化フェニルメタンスルフォニル、トリプシン阻害剤、DNase阻害剤、例えば、2-メルカプトエタノール、2-ニトロ-5-チオシアノ安息香酸、カルシウム、EGTA、EDTA、ドデシル硫酸ナトリウム、ヨード酢酸塩など、RNase阻害剤、例えば、リボヌクレアーゼ阻害剤タンパク質、再蒸留水、DEPC（ジエチルピロカーボネート）処理水など）を含むことができる。キットは、使用のための説明書を含むことができる。キットは、輸送に好適な容器として提供することができ、またはそれを含むことができる。輸送用容器は、絶縁容器とすることができる。輸送用容器は、収集代理業者（例えば、実験室、医療センター、遺伝子検査会社など）に自己宛てすることができる。キットは、家庭用にまたは医療専門家による使用のために対象に提供することができる。あるいは、キットは、医療専門家に直接提供することができる。

【0597】

1つ以上の生体試料を所与の対象から得ることができる。いくつかの事例では、約1～約50個の生体試料が所与の対象から得られ、例えば、約1～50、1～40、1～30、1～25、1～20、1～15、1～10、1～7、1～5、5～50、5～40、5～30、5～25、5～15、5～10、10～50、10～40、10～25、10～20、25～50、25～40、または少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、もしくは50個の生体試料を所与の対象から得ることができる。所与の対象由来の複数の生体試料は、同じ源（例えば、同じ組織）、例えば、複数の血液試料、または複数の組

織試料、または複数の源（例えば、複数の組織）から得ることができる。所与の対象由来の複数の生体試料は、同時にまたは異なる時点で得ることができる。所与の対象由来の複数の生体試料は、同じ条件または異なる条件で得ることができる。所与の対象由来の複数の生体試料は、対象の同じ疾患進行時点または異なる疾患進行時点で得ることができる。複数の生体試料が特定の対象由来の同じ源（例えば、同じ組織）から採取される場合、それらの試料は単一の試料に組み合わせることができる。試料をこのような方法で組み合わせることにより、試験および／または分析に十分な材料が得られることを確実にすることができる。

【実施例】

【0598】

これらの実施例は、例証のみを目的として提供されており、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定するものではない。本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料および試薬は合成されてもよく、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどであるが、これらに限定されない商業的供給源から入手することもできる。

【0599】

A：生物学的実施例

実施例A-1：スプライシングアッセイ（MAPTau、MADD、FOX M1）

様々な細胞株を本明細書に記載のSMSMで処理する。その後、RNAを単離し、cDNAを合成し、qPCRを行い、SMSMの様々なmRNA標的のレベルを決定する。いくつかの事例では、RNAを単離し、cDNAを合成し、qPCRを行い、様々な細胞試料中のmRNAアイソフォームのレベルを決定する。

【0600】

材料

Cells to Ct kit: ThermoFisher、AM1728。TaqMan Gene Expression Master Mix: ThermoFisher、4369542。PPIAプローブ／プライマー: ThermoFisher、Hs03045993_gH、VIC-MGB_PL。

【0601】

プローブ／プライマー配列：

Fox M1

FOX M1 A2プローブ／プライマー: IDT DNA

プライマー1: ACA GGT GGT GTT TGG TTA CA

プライマー2: AAA TTA AAC AAG CTG GTG ATG GG

プローブ: /56-FAM/AG TTC TTT A/Zen/G TGG CGA TCT GCG AGA /3IABkFQ/

FOX M1 BCプローブ／プライマー: IDT DNA

プライマー1: GAG CTT GCC CGC CAT AG

プライマー2: CTG GTC CTG CAG AAG AAA GAG

プローブ: /5HEX/CC AAG GTG C/ZEN/T GCT AGC TGA GGA /3IABkFQ/

【0602】

MADD

アイソフォーム4（野生型）

プライマー1: GGC TAA ATA CTC TAA TGG AGA TTG TTA C

プライマー2: GGC TGT GTT TAA TGA CAG ATG AC

プローブ: /5HEX/AG TGG TGA A/ZEN/G GAA ACA GGA GGG CGT TAG /3IABkFQ/

アイソフォーム3（エクソン16）

プライマー1: CAC TGT TGG GCT GTG TTT AAT G

10

20

30

40

50

プライマー2: ACA GTA CCA GCT TCA GTC TTT C
プローブ: /56-FAM/TC TGA AAG G/ZEN/A AAC AGG AG
G GCG TT/3IABkFQ/

【0603】

MAPTau

MAPT全長(4R) プローブ/プライマー: IDT DNA

プライマー1: CCA TGC CAG ACC TGA AGA AT

プライマー2: TTG GAC TGG ACG TTG CTA AG

プローブ: /5HEX/AA TTA TCT G/ZEN/C ACC TTC CCG
CCT CC/3IABkFQ/

10

MAPT切断(3R) プローブ/プライマー: IDT DNA

プライマー1: AGA TCG GCT CCA CTG AGA A

プライマー2: GGT TTA TGA TGG ATG TTG CCT AAT G

プローブ: /56-FAM/CA ACT GGT T/ZEN/T GTA GAC TA
T TTG CAC CTT CCC /3IABkFQ/

【0604】

細胞:

使用する細胞には、93-T449、A-375、A-673、ASPC-1、BxPC-3、
CCL-136、Daoy、DU-145、G-401、Hep-3B、IMR-32、
K-562、LP-LoVo、MDA-MB-157、MDA-MB-231-luc、MDA-
MB-468、MG-63、Ms751、NCI-H358、PACA-2、PANC-1、
PC-3、RGX-MPC-11、RGX-PACA-2、SH-SY5Y、SJSA、SK
OV3、SNU-16、SW872 (HTB-92)、TOLEDO、T. T、U-118、
U-251MG、U-87MG、およびZ-138細胞が含まれる。

20

【0605】

実験当日、96ウェルプレートに目的とする細胞株を播種する。細胞を、 2.0×10^5 細胞/mLの濃度になるまで完全成長培地で希釈し、100 μ Lの細胞を各ウェルに添加する(20,000細胞/ウェル)。プレーティング直後に細胞を化合物で処理する。

【0606】

その後、化合物を、HP化合物ディスペンサーを使用して細胞プレートに添加する。初期実験では、10 μ Mのトップ濃度および8点の4倍希釈スキームを使用する。ストック化合物を5mMの濃度で作製し、DMSO濃度を0.2%に設定する。DMSOを使用して、全ての化合物含有ウェルおよび未処理細胞を正規化する。

30

【0607】

処理細胞を、5%CO₂インキュベータ内で37°Cで所望の時間にわたってインキュベートする。蒸発を防ぐために、プレートを濡れたペーパータオルとともにビニール袋に入れる。

【0608】

RNAを、Cells to CT kit (ThermoFisher、AM1728)を使用して単離する。細胞を100 μ Lの冷PBSで1回洗浄する。50 μ Lの溶解緩衝液を各ウェル/チューブに添加する(1ウェル/チューブあたり49.5 μ Lの溶解緩衝液+0.5 μ LのDNase I)。溶解反応物を混合し、室温で5分間インキュベートする。5 μ Lの停止溶液を各細胞溶解反応物に直接添加し、上下に5回ピペッティングすることによって混合する。プレート/チューブを室温で2分間インキュベートし、その後、cDNA合成を直ちに行う場合、氷上に置く。さもないければ、プレート/チューブを-80°Cで保管する。その後、cDNA合成反応を行う。逆転写(RT)マスターミックスを以下の表に従って調製する。

40

【表 1 5】

構成成分	各反応
2 × R T 緩衝液	2.5 μL
20 × R T 酵素ミックス	2.5 μL
ヌクレアーゼフリー水	12.5 μL

【0609】

40 μL の R T マスターミックスを P C R チューブまたはプレートウェルに添加する。
10 μL の R N A を各チューブ／ウェルに添加する。その後、R T サーマルサイクラー
プログラムを実行し、チューブまたはプレートウェルを 37 °C で 1 時間、その後、95 °C で
5 分間インキュベートして、酵素を不活化する。

【0610】

q P C R を、Q u a n t S t u d i o 6 機器 (T h e r m o F i s h e r) および以
下のサイクル条件を使用し、かつ以下の表に従って行う。全ての試料および標準物を三連
で分析する。サイクル 1 : 50 °C で 2 分間。サイクル 2 : 95 °C で 10 分間。サイクル 3
(40 回繰り返す) : 95 °C で 15 秒、60 °C で 1 分。

【表 1 6】

アイソフォーム 1 またはアイソフォーム 2 標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2 × TaqMan Gene Expression Master Mix	10 μL
40 × アイソフォーム 1 またはアイソフォーム 2 プローブ ／プライマー	0.5 μL
ヌクレアーゼフリー水	4.5 μL
標準 DNA	5 μL

【表 1 7】

不明な試料 (F O X M 1 アイソフォーム A 2 / F O X M 1 アイソフォーム B C 定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2 × TaqMan Gene Expression Master Mix	10 μL
40 × アイソフォーム 1 プローブ／プライマー	0.5 μL
40 × アイソフォーム 2 プローブ／プライマー	0.5 μL
ヌクレアーゼフリー水	5 μL
試料 DNA	4 μL

【表 1 8】

P P I A 標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2 × TaqMan Gene Expression Master Mix	10 μL
60 × PPIA プローブ／プライマー	0.33 μL
ヌクレアーゼフリー水	4.67 μL
標準 DNA	5 μL

【表 19】

不明な試料 (PPIA 定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
60×PPIAプローブ／プライマー	0.33μL
ヌクレアーゼフリー水	5.67μL
試料DNA	4μL

10

【0611】

次いで、決定したアイソフォーム2量およびアイソフォーム1量を使用して、様々な化合物濃度でアイソフォーム2：アイソフォーム1の比率を決定する。PPIA量を正規化に使用して、化合物の細胞増殖効果を説明する。

標準構築

PPIA標準 (5834bp)

Gブロック配列 (IDT DNA)

GAATTTCGGCCAGGCTCGTGCCGTTTTTGACAGACGCCACCGC
CGAGGAAACCGTGTAATAAGCCATGGTCAACCCACCC
GTGTTCTTCGACATTGCCGTCGACGGCGAGCCCTTGGGCC
GCGTCTCCTTTGAGCTGTTTGCAGACAAGGTCCCAAAGAC
AGCAGAAATTTTCGTGCTCTGAGCACTGGAGAGAAAGGA
TTTTGGTTATAAGGGTTCCTGCTTTTACAGAAATTAATCCAG
GGTTTATATGTGTACAGGGTGGTGAATTCACACGCCATAATGG
CACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAGAAATTTGAAGAT
GAGAACTTCAATCCTAAAGCATACGGGTCCTGGCATCTTGT
CCATGGCAAATGCTGGACCCCAACACAAATGGTTCCCGCGG
CCGC

20

FoxM1 A2 (5558bp)

Gブロック配列 (IDT DNA)

GAATTTCGTTTTTTGGGGAACAGGTGGTGTTTGGTTACATGA
GTAAGTTCTTTAGTGGCGATCTGCGAGATTTTGGTACACC
CATCACACAGCTTGTTTAATTTTATCTTTCTTTGTTTATCA
GCGGCCCGC

30

FoxM2 BC (6439bp)

Gブロック配列 (IDT DNA)

GAATTTCGGCGGAAGATGAAGCCACTGCTACCACGGGGTCAG
CTCATACCTGGTACCTATCCAGTTCCCGGTGAACCCAGTCA
CTGGTGTTCGAGCCCTCGGTGAAGGTGCCATTGCCCTTGG
CGGCTTCCCTCATGAGCTCAGAGCTTGCCCGCCATAGCAA
GCGAGTCCGCAATTGCCCCCAAGGTGCTGCTAGCTGAGGAG
GGGATAGCTCCTCTTTCTTCTGTCAGGACCAGGGAAAGAGG
AGAAACTCCTGTTTTGGAGAAAGGGTTTTCTCCTTTGCTTCC
AGTTTCAGACTATCAAGGAGGAAGAAATCCAGCCTGGGGAG
GAAATGCCACACTTAGCGAGACCATCAAGGTGGAGAGCC
CTCCCTTGGAAAGAGTGGCCCTCCCGGCCCATCTTTCAA
AGAGGAATCATCTCACTCCTGGGAGGATTCGTCCCAATCT
CCCAACCCCAAGACCCAAAGAGTCTTACAGTGGGCTTAGGT
CCCCAACCCGGTGTGTCTCGGAAATGCTTGTGATTCAACA
CAGGGAGAGGAGGGAGAGGAGGCCGGTCTCGGAGGAAACAG

40

50

CATCTACTGCCTCCCTGTGTGGATGAGCCGGAGCTGCTCT
TCTCAGAGGGGGCCAGTACTTCCCCTGGGCGCAGAGCT
CCCGTTCCCAGCAGACTCCTCTGACCCTGCCTCCCAGCTC
AGCTACTCCCAGGAAGTGGGAGGACCTTTTAAGACACCCA
TTAAGGAAACGCTGCCCATCTCCTCCACCCCGAGCAAATC
TGTCCTCCCCAGAACCCTGAATCCTGGAGGCTCACGCC
CCAGCCAAAGTAGGGGGACTGGATTTCAGCCCAGTACAAA
CCTCCCAGGGTGCTCTGACCCCTTGCTGACCCCTGGG
GCTGATGGATCTCAGCACCACTCCCTTGCAAAGTGCTCCC
CCCCTTGAATCACCGCAAAGGCTCCTCAGTTTCAGAACCT
TAGACCTCATCTCCGTCCCCCTTTGGCAACTCTTCTCCCTC
AGCGGCCGC

10

MADDアイソフォーム4（野生型）（5668bp）

Gブロック配列（IDT DNA）

GAATTCAAAGGTGCCCGAGAGAAGGCCACGCCCTTCCCCA
GTCTGAAAGTATTTGGGCTAAATACTCTAATGGAGATTGT
TACTGAAGCCGGCCCCGGGAGTGGTGAAGGAAACAGGAGG
GCGTTAGTGGATCAGAAGTCATCTGTCAATTAAACACAGCC
CAACAGTGAAAAAGAGAACCCTCCATCACCCCAGGGTCTGATC
CAGCAATTCTAGTGAGAACCAGCAGTTCTCTGCGGCCGC

20

MADDアイソフォーム3（エクソン16）（5689bp）

Gブロック配列（IDT DNA）

GAATTCAACCGAGGGCTTCGGGGGGCATCATGTCTTTTGCCA
GCAGCCTCTATCGGAACCAACAGTACCAGCTTCAGTCTTTTC
AAACCTCACACTGCCCAACCAAGGTGCCCGAGAGAAGGCC
ACGCCCTTCCCCAGTCTGAAAGGAAACAGGAGGGCGTTAG
TGGATCAGAAGTCATCTGTCAATTAAACACAGCCCAACAGT
GAAAAGAGAACCCTCCATCACCCCAGGGTCTGATCCAGCAAT
TCTAGTGAGAAGCGGCCGC

MAPTau全長（4R）（5654bp）

30

Gブロック配列（IDT DNA）

GAATTCTCCGCCAAGAGCCGCGCTGCAGACAGCCCCCGTG
CCATGCCAGACCTGAAGAATGTCAAGTCCAAGATCGGCTC
CACTGAGAACCCTGAAGCACCAAGCCGGGAGGCGGGGAAGGTG
CAGATAATTAATAAGAAGCTGGATCTTAGCAACGTCCAGT
CCAAGTGTGGCTCAAAGGATAATATCAAACACGTCCCGGG
AGGCGGCAGTGTTGCAAGCGGCCGC

MAPTau切断（3R）（5644bp）

Gブロック配列（IDT DNA）

GAATTCTCAAGTCCAAGATCGGCTCCACTGAGAACCTGAA
GCACCAGCCGGGAGGCGGGGAAGGTGCAAATAGTCTACAAA
CCAGTTGACCTGAGCAAGGTGACCTCCAAGTGTGGCTCAT
TAGGCAACATCCATCATAAACCAGGAGGTGGCCAGGTGGA
AGTAAAATCTGAGAAGCTTGACTTCAAGGACAGAGTCCAG
TCGAAGGCGGCCGC

40

【0612】

Gブロックを、Infusionクローニング技術（Clontech）を使用して、
EcoRIおよびNotI制限部位（太字）でpC-neo哺乳類発現ベクター（Pr
omega）に挿入する。その後、プラスミドを、標準のminiprepキットまたは
maxiprepキット（Macherey Nagel）を使用して精製する。

50

【0613】

標準曲線の調製

トップ標準物を作製するのに必要な希釈を計算する。トップ濃度200,000,000コピー/μLのストックプラスミドをTE緩衝液中で調製する。その後、TE中でも10倍希釈系列を作製する。合計5μLの各標準物をqPCRウェルに使用して、10⁹コピー、10⁸コピー、10⁷コピー、10⁶コピー、10⁵コピー、10⁴コピー、10³コピー、10²コピー、10¹コピー、および0コピーを含む試料を生成する。

【0614】

細胞ウェル中のFOX M1^{A2} mRNAおよびFOX M1^{BC} mRNA、またはMADD野生型(アイソフォーム4) mRNAおよびMADDエクソン16(アイソフォーム3) mRNA、またはMAP Tau^{4R} mRNAおよびMAP Tau^{3R} mRNAを同時に測定するためのアッセイを行う。RNA値をDMSO対照と比較して測定し、ハウスキーピング遺伝子であるPPIAも含めて、データが一貫していることを確実にする。mRNA値を、SMSM化合物と24時間インキュベートした後に測定する。SMSMがFOX M1^{A2} レベルを用量依存的に増加させた一方で、ナノモル範囲内のEC₅₀値およびIC₅₀値とともにFOX M1^{BC} レベルを付随的に減少させた。

【0615】

実施例A-2: SMN2スプライシングアッセイ—リアルタイム定量PCRを使用したSMN2スプライシングバリエーションの発現レベルの監視

様々な細胞株を本明細書に記載のSMSMで処理する。その後、RNAを単離し、cDNAを合成し、qPCRを行い、SMSMの様々なmRNA標的のレベルを決定する。いくつかの事例では、RNAを単離し、cDNAを合成し、qPCRを行い、様々な細胞試料中のmRNAアイソフォームのレベルを決定する。

【0616】

材料

Cells to Ct kit: ThermoFisher、AM1728。TaqMan Gene Expression Master Mix: ThermoFisher、4369542。PPIAプロブ/プライマー: ThermoFisher、Hs03045993_gH、VIC-MGB_PL。

【0617】

プロブ/プライマー配列:

以下の表は、使用することができるプライマーを要約する。

【表20】

配列(5'から3')	プライマー	プライマー	5'-修飾	3'-修飾	種
GCT CAC ATT CCT TAA ATT AAG GAG AAA	FLフォワード プライマー	0.04 μmol	なし	なし	ヒト
TGG CTA TCA TAC TGG CTA TTA TAT GGA A	・7フォワード プライマー	0.04 μmol	なし	なし	ヒト
TCC AGA TCT GTC TGA TCG TTT CTT	リバース プライマー	0.04 μmol	なし	なし	ヒト
CTG GCA TAG AGC AGC ACT AAA TGA CAC CAC	プローブ	0.2 μmol	FAM(フルオ レセイン)	BHQ-1	ヒト

10

20

30

40

50

【0618】

細胞：

SMA I型患者細胞 (GM03813 (Coriell))

【0619】

プロトコル

実験当日、96ウェルプレートに目的とする細胞株を播種する。細胞を、 2.0×10^5 細胞/mLの濃度になるまで完全成長培地で希釈し、100 μ Lの細胞を各ウェルに添加する (20,000細胞/ウェル)。プレーティング直後に細胞を化合物で処理する。

【0620】

その後、化合物を、HP化合物ディスペンサーを使用して細胞プレートに添加する。初期実験では、10 μ Mのトップ濃度および8点の4倍希釈スキームを使用する。ストック化合物を5mMの濃度で作製し、DMSO濃度を0.2%に設定する。DMSOを使用して、全ての化合物含有ウェルおよび未処理細胞を正規化する。

【0621】

処理細胞を、5%CO₂インキュベータ内で37℃で所望の時間にわたってインキュベートする。蒸発を防ぐために、プレートを濡れたペーパータオルとともにビニール袋に入れる。

【0622】

RNAを、Cells to CT kit (ThermoFisher、AM1728)を使用して単離する。細胞を100 μ Lの冷PBSで1回洗浄する。50 μ Lの溶解緩衝液を各ウェル/チューブに添加する (1ウェル/チューブあたり49.5 μ Lの溶解緩衝液+0.5 μ LのDNase I)。溶解反応物を混合し、室温で5分間インキュベートする。5 μ Lの停止溶液を各細胞溶解反応物に直接添加し、上下に5回ピペッティングすることによって混合する。プレート/チューブを室温で2分間インキュベートし、その後、cDNA合成を直ちに行う場合、氷上に置く。さもないと、プレート/チューブを-80℃で保管する。

【0623】

その後、cDNA合成反応を行う。40 μ LのRTマスターミックスをPCRチューブまたはプレートウェルに添加する。10 μ LのRNAを各チューブ/ウェルに添加する。その後、RTサーマルサイクラープログラムを実行し、チューブまたはプレートウェルを37℃で1時間、その後、95℃で5分間インキュベートして、酵素を不活化する。

【0624】

qPCRを、QuantStudio 6機器 (ThermoFisher) および以下のサイクル条件を使用し、かつ以下の表に従って行う。全ての試料および標準物を三連で分析する。サイクル1：50℃で2分間。サイクル2：95℃で10分間。サイクル3 (40回繰り返す)：95℃で15秒、60℃で1分。

【表21】

SMN2^{FL}またはSMN2 ^{Δ 7}標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10 μ L
40×SMN2 ^{FL} またはSMN2 ^{Δ7} プローブ/プライマー	0.5 μ L
ヌクレアーゼフリー水	4.5 μ L
標準DNA	5 μ L

10

20

30

40

50

【表 2 2】

不明な試料 (FOX M1アイソフォームA2 / FOX M1アイソフォームBC定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
40×SMN2 ^{FL} プローブ／プライマー	0. 5μL
40×SMN2 ^{Δ7} プローブ／プライマー	0. 5μL
ヌクレアーゼフリー水	5μL
試料DNA	4μL

10

【表 2 3】

PPIA標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
60×PPIAプローブ／プライマー	0. 33μL
ヌクレアーゼフリー水	4. 67μL
標準DNA	5μL

20

【表 2 4】

不明な試料 (PPIA定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
60×PPIAプローブ／プライマー	0. 33μL
ヌクレアーゼフリー水	5. 67μL
試料DNA	4μL

30

【0625】

次いで、決定したSMN2^{Δ7}量およびSMN2^{FL}量を使用して、様々な化合物濃度でSMN2^{Δ7} : SMN2^{FL}の比率を決定する。PPIA量を正規化に使用して、化合物の細胞増殖効果を説明する。

標準構築

PPIA標準 (5834bp)

Gブロック配列 (IDT DNA)

GAATTCGGCCAGGCTCGTGCCGTTTGTGACGACGCCACCGC
CGAGGAAAACCGTGTACTATTAGCCATGGTCAACCCACCC
GTGTTCTTCGACATTGCCGTCGACGGCGAGCCCTTGGGGCC
GCGTCTCCTTTGAGCTGTTTGCAGACAAGGTCCCAAAGAC
AGCAGAAAATTTTCGTGCTCTGAGCACTGGAGAGAAAGGA
TTTGGTTATAAGGGTTCCTGCTTTTACAGAATTATTCCAG
GGTTTATGTGTCAGGGTGGTGACTTACACGCCATAATGG
CACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAGAAATTTGAAGAT
GAGAACTTTCATCCTAAAGCATACGGGTCCTGGCATCTTGT
CCATGGCAAATGCTGGACCCCAACACAAATGGTTCCCGCGG
CCGC

40

50

SMN2^{FL}標準Gブロック配列 (IDT DNA) を使用する

SMN2^{Δ7}標準Gブロック配列 (IDT DNA) を使用する

【0626】

Gブロックを、InFusionクローニング技術 (Clontech) を使用して、EcoRIおよびNotI制限部位 (太字) でpCIneo哺乳類発現ベクター (Promega) に挿入する。その後、プラスミドを、標準のminiprepキットまたはmaxiprepキット (Macherey Nagel) を使用して精製する。

【0627】

標準曲線の調製

トップ標準物を作製するための希釈を計算する。トップ濃度200,000,000コピー/μLのストックプラスミドをTE緩衝液中で調製する。その後、TE中でも10倍希釈系列を作製する。合計5μLの各標準物をqPCRウェルに使用して、10⁹コピー、10⁸コピー、10⁷コピー、10⁶コピー、10⁵コピー、10⁴コピー、10³コピー、10²コピー、10¹コピー、および0コピーを含む試料を生成する。

【0628】

細胞ウェル中のSMN2^{FL} mRNAおよびSMN2^{Δ7} mRNAを測定するためのアッセイを行う。RNA値をDMSO対照と比較して測定し、ハウスキーピング遺伝子であるPPIAも含めて、データが一貫していることを確実にする。mRNA値を、SMSM化合物と24時間インキュベートした後に測定する。SMSMは、SMN2^{FL}値を用量依存的に増加させた一方で、ナノモル範囲内のEC₅₀値およびIC₅₀値と同時にSMN2^{Δ7}値を付随的に減少させた。

【0629】

加えて、リアルタイム定量PCRを使用してSMN2スプライスバリエーションの発現レベルを監視するために、SMA I型患者細胞 (GM03813 (Coriell)) を、96ウェルプレート中のGlutaMAXおよび10%ウシ胎児血清 (FBS) を含む200μLのダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) (Life Technologies, Inc.) 中に5,000細胞/ウェルでプレーティングし、細胞培養インキュベータ内で6時間インキュベートする。その後、細胞を異なる濃度 (0.5% DMSO) のSMSMで二連で24時間処理する。上清を除去した後、細胞を、製造業者の推奨に従ってCells-to-Ct溶解緩衝液 (Life Technologies, Inc.) 中に溶解させる。SMN2^{FL}、SMN2^{Δ7}のmRNAレベルを、TaqmanベースのRT-qPCRならびにSMN2特異的プライマーおよびプローブを使用して定量化する。SMN2フォワードプライマーおよびリバースプライマーを各々0.4μMの最終濃度で使用する。SMN2プローブを0.15μMの最終濃度で使用する。RT-qPCRを指定した時間にわたって以下の温度で行う：ステップ1：48℃ (15分)、ステップ2：95℃ (10分)、ステップ3：95℃ (15秒)；ステップ4：60℃ (1分)、ステップ3およびステップ4を40サイクル繰り返す。各mRNAのCt値を、実際のPCR効率を使用してmRNA存在量に変換する。

【0630】

実施例A-3：IKBKAPスプライシングアッセイ

様々な細胞株を本明細書に記載のSMSMで処理する。その後、RNAを単離し、cDNAを合成し、qPCRを行い、SMSMのIKBKAP標的のレベルを決定する。

【0631】

材料

Cells to Ct kit: ThermoFisher, AM1728。TaqMan Gene Expression Master Mix: ThermoFisher, 4369542。PPIAプローブ/プライマー: ThermoFisher, Hs03045993_gH、VIC-MGB_PL。

【0632】

プローブ/プライマー配列：

I K B K A P

I K B K A P 野生型プロブ／プライマー：I D T D N A

プライマー1：A C C A G G G C T C G A T G A T G A A

プライマー2：G C A G C A A T C A T G T G T C C C A

プロブ：／56-FAM／GT TCA CGG A／ZEN／T TGT CAC TG
T TGT GCC /3IABkFQ／

I K B K A P 変異型プロブ／プライマー：I D T D N A

プライマー1：G A A G G T T T C C A C A T T T C C A A G

プライマー2：C A C A A A G C T T G T A T T A C A G A C T

プロブ：／5HEX／CT CAA TCT G／ZEN／A TTT ATG ATC
ATA ACC CTA AGG TG／3IABkFQ／

10

プロトコル

【0633】

実験当日、96ウェルプレートに目的とする細胞株を播種する。細胞を、 2.0×10^5 細胞/mLの濃度になるまで完全成長培地で希釈し、100 μ Lの細胞を各ウェルに添加する（20,000細胞／ウェル）。プレーティング直後に細胞を化合物で処理する。

【0634】

その後、化合物を、HP化合物ディスペンサーを使用して細胞プレートに添加する。初期実験では、10 μ Mのトップ濃度および8点の4倍希釈スキームを使用する。ストック化合物を5mMの濃度で作製し、DMSO濃度を0.2%に設定する。DMSOを使用し、全ての化合物含有ウェルおよび未処理細胞を正規化する。

20

【0635】

処理細胞を、5%CO₂インキュベータ内で37℃で所望の時間にわたってインキュベートする。蒸発を防ぐために、プレートを濡れたペーパータオルとともにビニール袋に入れる。

【0636】

RNAを、Cells to C_T kit (ThermoFisher、AM1728)を使用して単離する。細胞を100 μ Lの冷PBSで1回洗浄する。50 μ Lの溶解緩衝液を各ウェル／チューブに添加する（1ウェル／チューブあたり49.5 μ Lの溶解緩衝液+0.5 μ LのDNase I）。溶解反応物を混合し、室温で5分間インキュベートする。5 μ Lの停止溶液を各細胞溶解反応物に直接添加し、上下に5回ピペッティングすることによって混合する。プレート／チューブを室温で2分間インキュベートし、その後、cDNA合成を直ちに行う場合、氷上に置く。さもないければ、プレート／チューブを-80℃で保管する。

30

【0637】

その後、cDNA合成反応を行う。40 μ LのRTマスターミックスをPCRチューブまたはプレートウェルに添加する。10 μ LのRNAを各チューブ／ウェルに添加する。その後、RTサーマルサイクラープログラムを実行し、チューブまたはプレートウェルを37℃で1時間、その後、95℃で5分間インキュベートして、酵素を不活化する。

【0638】

qPCRを、QuantStudio 6機器 (ThermoFisher) および以下のサイクル条件を使用し、かつ以下の表に従って行う。全ての試料および標準物を三連で分析する。サイクル1：50℃で2分間。サイクル2：95℃で10分間。サイクル3（40回繰り返す）：95℃で15秒、60℃で1分。

40

【表 2 5】

IKBKAP^{FL}またはIKBKAP^{Δ20}標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
40×IKBKAP ^{FL} またはIKBKAP ^{Δ20} プローブ／プライマー	0. 5μL
ヌクレアーゼフリー水	4. 5μL
標準DNA	5μL

10

【表 2 6】

不明な試料 (IKBKAP^{FL}／IKBKAP^{Δ20}定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
40×IKBKAP ^{FL} プローブ／プライマー	0. 5μL
40×IKBKAP ^{Δ20} プローブ／プライマー	0. 5μL
ヌクレアーゼフリー水	5μL
試料DNA	4μL

20

【表 2 7】

PPIA標準試料

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
60×PPIAプローブ／プライマー	0. 33μL
ヌクレアーゼフリー水	4. 67μL
標準DNA	5μL

30

【表 2 8】

不明な試料 (PPIA定量)

構成成分	qPCRウェルあたり
2×TaqMan Gene Expression Master Mix	10μL
60×PPIAプローブ／プライマー	0. 33μL
ヌクレアーゼフリー水	5. 67μL
試料DNA	4μL

40

【0639】

次いで、決定したIKBKAP^{FL}アイソフォーム量およびIKBKAP^{Δ20}アイソフォーム量を使用して、SMSM化合物増加濃度でIKBKAP^{FL}：IKBKAP^{Δ20}の比率を決定する。PPIA量を正規化に使用して、化合物の細胞増殖効果を説明する。

標準構築

PPIA標準 (5834bp)

Gブロック配列 (IDT DNA

GAATTCGGCCAGGCTCGTGCCGTTTTTGACAGACGCCACCGC

50

CGAGGAAAACCGTGTACTATTAGCCATGGTCAACCCCAACC
GTGTTCTTCGACATTGCCGTCGACGGCGAGCCCTTGGGCC
GCGTCTCCTTTGAGCTGTTTGCAGACAAGGTCCCAAAGAC
AGCAGAAAATTTTCGTGCTCTGAGCACTGGAGAGAAAGGA
TTTG GTTATAAGGGTTCCTGCTTTTACAGAAATTATTCCAG
GGTTTATGTGTCAGGGTGGTGACTTTCACACGCCATAATGG
CACTGGTGGCAAGTCCATCTATGGGGAGAAATTTGAAGAT
GAGAACTTCAATCCTAAAGCATACGGGTCTTGGCATCTTGT
CCATGGCAAAATGCTGGACCCCAACACAATGGTTCCCGCGG
CCGC

10

IKBKAP野生型 (5639bp)

GAATTCCTTTCATTTAAAACATTACAGGCCCGGCCTGAGCAG
CAATCATGTGTCCCATGGGGGAAGTTCTGCGGAAAGTGGAG
AGGGGTTCACGGATTGTCACTGTTGTGCCCCAGGACACAA
AGCTTGTATTACAGATGCCAAGGGGAAGCTTAGAAGTTGT
TCATCATCGAGCCCTGGTTTGTAGCTCAGATTTCGGAAGTGG
TGCGGCCGC

IKBKAP変異型 (5645bp)

GAATTCGGGATTGTCACTGTTGTGCCCCAGGACACAAAGC
TTGTATTACAGACTTATGTTTAAAGAGGCATTTGAATGCA
TGAGAAAGCTGAGAATCAATCTCAATCTGATTTATGATCA
TAACCCCTAAGGTGTTTCTTGGAAATGTGGAAACCTTCATT
AAACAGATAGATTCTGTGAATCATATTAACCTTGTTTTTTA
CAGAAATTGCGGCCGC

20

【0640】

Gブロックを、InFusionクローニング技術 (Clontech) を使用して、EcoRIおよびNotI制限部位 (太字) でpCIneo哺乳類発現ベクター (Promega) に挿入する。その後、プラスミドを、標準のminiprepキットまたはmaxiprepキット (Macherey Nagel) を使用して精製する。

【0641】

30

標準曲線の調製

トップ標準物を作製するのに必要な希釈を計算する。トップ濃度200,000,000コピー/μLのストックプラスミドをTE緩衝液中で調製する。その後、TE中でも10倍希釈系列を作製する。合計5μLの各標準物をqPCRウェルに使用して、10⁹コピー、10⁸コピー、10⁷コピー、10⁶コピー、10⁵コピー、10⁴コピー、10³コピー、10²コピー、10¹コピー、および0コピーを含む試料を生成する。

【0642】

細胞ウェル中のIKBKAP^{FL} mRNAおよびIKBKAP^{Δ20} mRNAを同時に測定するためのアッセイを行う。RNA値をDMSO対照と比較して測定し、ハウスキープ遺伝子であるPP1Aも含めて、データが一貫していることを確実にする。mRNA値を、SMSM化合物と24時間インキュベートした後に測定する。

40

【0643】

実施例A-4: 細胞生存率および増殖

小分子スライシング調節因子を、異なるがん細胞株を使用して用量応答アッセイで試験する。細胞を、最初に96ウェルプラスチック組織培養プレート (10,000細胞/ウェル) 中にプレーティングする。細胞を500nMのSMSMまたはビヒクルのみ (DMSO) で48時間処理する。処理後、細胞をPBSで洗浄し、クリスタルバイオレット染色溶液で染色し、48~72時間乾燥させる。乾燥後、クエン酸ナトリウム緩衝液を各ウェルに添加し、室温で5分間インキュベートする。吸光度を、マイクロプレートリーダー (Biorad、Hercules, CA) を使用して450nmで測定する。各がん

50

細胞株に対する相対細胞増殖を決定する。

【0644】

細胞生存率を測定するために、細胞を96ウェルプラスチック組織培養プレート中に 5×10^3 細胞/ウェルの密度でプレーティングする。プレーティングの24時間後、細胞を様々なSMSMで処理する。72時間後、細胞培養培地を除去し、プレートを、100 mL/ウェルの0.5%クリスタルバイオレットおよび25%メタノールを含有する溶液で染色し、脱イオン水ですすぎ、一晚乾燥させ、100 mLのクエン酸緩衝液（50%エタノール中0.1 Mクエン酸ナトリウム）中に再懸濁して、プレーティング効率を評価する。570 nmで評価し、かつVmax Kinetic Microplate ReaderおよびSoftmaxソフトウェア（Molecular Devices Corp.、Menlo Park, CA）を使用して定量化したクリスタルバイオレット染色の強度は、細胞数に正比例する。データをビヒクル処理細胞に対して正規化し、代表的な実験からの平均±標準誤差として提示する。様々な細胞株に有効なSMSMを決定する。

10

【0645】

小分子スプライシング調節因子を、がん細胞およびNHDF細胞を使用して用量応答アッセイで試験する。

【0646】

がん細胞またはNHDF細胞を、最初に96ウェルプラスチック組織培養プレート（10,000細胞/ウェル）中にプレーティングする。細胞を、ビヒクルのみ（DMSO）または増加濃度のSMSM化合物で72時間にわたって処理する。処理後、細胞増殖を、クリスタルバイオレットアッセイを使用して決定する。各濃度での相対細胞増殖を決定する。

20

【0647】

実施例A-5：リアルタイム定量PCRを使用したFOX M1スプライスバリエーションの発現レベルの監視

ヒト線維芽細胞を、細胞培養インキュベータ（37°C、5%CO₂、100%相対湿度）内の96ウェルプレート中のGlutaMAXおよび10%FBSを含む200 μLのDMEM中に10,000細胞/ウェルでプレーティングする。その後、細胞を異なる濃度（各々0.5% DMSO中0.1~1000 nM）のSMSMで三連で24時間処理する。RNA抽出を、Cells-to-CT（商標）Kits（Ambion（登録商標）、Applied Biosystems）の指示に従って行う。RNA試料をさらなる分析まで-20°Cで凍結させる。GAPDHを内部対照とした完全長FOX M1（FOX M1^{FL}）またはエクソンVIIaを欠くFOX M1（FOX M1^{ΔVIIa}）の相対発現レベルを、ワンステップマルチプレックス逆転写-ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）を使用して測定する。TaqMan（登録商標）FAMプローブをFOX M1^{FL}またはFOX M1^{ΔVIIa}発現レベルの相対定量に使用し、TaqMan（登録商標）VICプローブをヒトGAPDHレベルの相対定量に使用する。増幅方法の忠実度を、定量PCRのためのΔCt相対定量法を使用して決定する。

30

【0648】

実施例A-6：最大耐量試験

SMSM投与の10日後または11日後のマウスの生存率を評価する。

40

【0649】

薬物処理の耐性を、薬物投与期間中にマウスの体重を測定することによって決定する。体重を、腫瘍接種前および処理施行前に測定し、その後、毎日測定する。SMSM処理に対するマウスの最終体重の変化を決定する。

【0650】

実施例A-7：用量範囲および時間経過試験

SMSM抗腫瘍効果とビヒクル抗腫瘍効果を比較する用量範囲および時間経過試験を行う。

【0651】

50

この試験に使用する例示的な実験群を以下の表に示す。

【表 29】

群	群処理	用量 (mg/kg)	投薬スケジュール	投与経路	マウスの数
1	ビヒクル	NA	QD x 14	PO	10
2	SMSM	3 mg/kg	BID x 14	IP	10
3	SMSM	5 mg/kg	BID x 14	PO	10
4	SMSM	7.5 mg/kg	BID x 14	PO	10
5	SMSM	10 mg/kg	QD x 14	PO	10

10

【0652】

雌NCrNuマウスを使用する。登録年齢範囲は7～10週齢である。合計75匹の動物がこの試験用のものである。

【0653】

各マウスに無血清RPMI 1640培地中95%生存腫瘍細胞（ 5×10^6 細胞/マウス）の単一細胞懸濁液を右側腹部に接種して、腫瘍を発生させる。平均腫瘍サイズがおよそ75 mm³に達したときに処理を施す。

【0654】

動物を実験室環境に順応させるために、動物への処理施行と腫瘍接種との間で最低72時間の順化期間を許可する。免疫不全NCrNuマウスを病原体の存在しない環境下で維持する。動物に、放射線照射マウスペレット飼料Purinaげっ歯類食餌番号5053（Fisher Feeds, Bound Brook, NJ）および逆浸透（RO）システム（4～6 ppm）からの塩素化水の食餌を与える。

20

【0655】

処理を開始する前に、全ての動物を秤量し、無作為化手順を使用して処理群に割り当てる。マウスの腫瘍サイズに基づいてマウスを群に無作為化して、各群がほぼ同じ平均腫瘍サイズおよび腫瘍サイズ範囲を有することを確実にする。

【0656】

接種後、動物を罹患率および死亡率について毎日調べる。ルーチンモニタリング時に、動物を、運動性、飼料および水消費、体重増加/減少、眼/毛の無光沢化、ならびに任意の他の異常な影響などの正常な挙動に対する腫瘍増殖の任意の影響について調べる。死亡および観察した臨床的兆候を記録する。継続的な悪化状態にあるか、または2,000 mm³を超えるサイズの腫瘍を有することが観察された動物を安楽死させる。

30

【0657】

体重を、腫瘍接種前および処理施行前に測定し、その後、毎日測定する。腫瘍サイズを、キャリパーを使用して二次元で週2～3回測定し、体積を、mm³で、式： $V = 0.5 \times a \times b^2$ を使用して表し、式中、aおよびbは、それぞれ、腫瘍の長径および短径である。

40

【0658】

ビヒクル処理群における腫瘍サイズが2,000 mm³に達したときに試験を終了する。各マウスを最終投与の2時間後に採血し、少なくとも50 μLの血漿を各マウスから採取する。全ての採取した血漿試料および用量レベル毎のリターナー投薬溶液を生体分析測定に使用する。全ての腫瘍も採取し、秤量する。およそ50 mgの壊死のない腫瘍断片を1つ、各腫瘍から採取し、RNA単離のために急速凍結させる。残りの腫瘍をPK分析のために急速凍結させる。

【0659】

実施例A-8：腫瘍増殖の阻害に対するインビボSMSM処理の影響

様々な腫瘍に対するインビボSMSM処理の影響を評価するための試験を行う。mRN

50

Aレベルに対するインビボSMSM処理の影響を評価するための試験も行う。既存の癌異種移植片を有する免疫不全ヌードマウスをビヒクルまたはSMSMで処理する。皮下異種移植片由来の腫瘍組織を、BioPulverizer (Biospec Products, Inc.) を使用して破壊して粉末にする。SMSM処理後、mRNAを異種移植片から単離し、qRT-PCRによって分析する。

【0660】

腫瘍サイズを、キャリパーを使用して二次元で週2回測定する。ビヒクル処理群における腫瘍サイズが $2,000\text{mm}^3$ に達したときに試験を終了する。各マウスを最終投与の2時間後に採血し、少なくとも $50\mu\text{L}$ の血漿を各マウスから採取する。全ての採取した血漿試料および用量レベル毎のリターナー投薬溶液を生体分析測定に使用する。全ての腫瘍も採取し、秤量する。およそ 50mg の壊死のない腫瘍断片を1つ、各腫瘍から採取し、RNA単離のために急速凍結させる。残りの腫瘍をPK分析のために急速凍結させる。

【0661】

既存の皮下癌異種移植片に対するインビボSMSM処理の影響を評価する。これらのインビボ実験では、 1×10^6 個の癌細胞 ($100\mu\text{L}$ のPBS中に再懸濁した細胞をヌードマウスの側腹部に皮下注射する。腫瘍がおよそ 100mm^3 (体積 = $(3/4) \cdot (\pi) \cdot (\text{長さ}/2) \cdot (\text{幅}/2)^2$) に達したときに、SMSM処理を開始する。

【0662】

実施例A-9：定量スプライシングアッセイ (HTT)

GM04724 (CAG70/20) ハンチントン病患者リンパ芽球 (Coriell) を、96ウェルv底プレート中に50,000細胞/ウェルでプレーティングする。プレーティング直後に、細胞に、 $2.5\mu\text{M} \sim 0.15\text{nM}$ ($0.1\% \text{DMSO}$) の範囲の濃度で24時間にわたって化合物を投与する。処理細胞を溶解させ、cDNAを、製造業者の指示に従ってFast Advanced Cells-to-cDNA kit (ThermoFisher A35378) を使用して合成する。各々 $2\mu\text{L}$ のcDNAをqPCR反応で使用する。ハンチンチン (HTT) 転写物のイントロン49内への隠れたエクソンの化合物誘導性包含を確認する。qPCR反応物を、以下の表に示すプライマーおよびプローブを用いて、TaqMan (商標) Fast Advanced Master Mix [ThermoFisher、4444965] を使用して $10\mu\text{L}$ の体積中384ウェルプレート中で調製する。反応物を、初期設定でQuant Studio 6 qPCR機器内で泳動させる。

プローブ/プライマー配列：

HTTcryp49b-FAM：

プローブ：5' CAGCAGAGCCCTGTCCTG 3'

プライマー1：5' CCCACAGCGCTGAAGGA 3'

プライマー2：5' TCCAGACTCAGCGGGATCT 3'

HTTex49_50-FAM：

プローブ：5' TGGCAACCCTTGAGGCCCTGT 3'

プライマー1：5' CCTCCTGAGAAAGAGAAGGACA 3'

プライマー2：5' TCTGCTCATGGATCAAATGCC 3'

TBP-YAK (内因性対照)

プローブ：5' CCGCAGCTGCAAAATATTGTATCCACA 3'

プライマー1：5' TCGGAGAGTTCTGGGATT 3'

プライマー2：5' AAGTGCAATGGTCTTTAGGT 3'

【0663】

実施例A-10：mHTTタンパク質アッセイ

化合物を、 $10\mu\text{M} \sim 0.6\text{nM}$ の範囲の用量でGM04724 (CAG 70/20) ハンチントン病患者リンパ芽球細胞上で試験する。4,500細胞/ウェルを384ウェルプレート中に播種する。CellTiter Glo (CTG) による平行生存率試験のために、1枚のプレートの複製を行う。化合物を48時間インキュベートする。mH

10

20

30

40

50

TTタンパク質レベルを、以前に報告されたように (Macdonald et al., 2014)、Mesoscale Discovery (MSD) を介して2B7-MW1アッセイによって評価する。抗体対は、HTT立体配座および生物学的特性について2つの領域N17ドメインおよびポリQドメインを調べる以前に特徴付けされたモノクローナル (2B7およびMW1) で構成されている (Baldo et al., 2012、Koet., 2001)。2B7-MW1は、処理時のHTTの対象／動物比レベルに依存する。2B7-MW1は、ポリQ伸長 (例えば、伸長が高いほどシグナルが高い) およびmHTTサイズ (例えば、同様のポリQはより小さいHTTサイズでより高いシグナルをもたらす) に依存する。生存率の読み出しを、製造業者の指示に従ってCTGによって行う。

【0664】

実施例A-11：定量スプライシングアッセイ (SMN)

脊髄性筋萎縮症 (SMA) 患者線維芽細胞 (GM03813、Coriell) を、96ウェルプレート中に50,000細胞／ウェルでプレーティングする。プレーティング直後に、細胞に、2.5 μ M~0.6 nM (0.1% DMSO) の範囲の濃度で24時間にわたって化合物を投与する。処理細胞を溶解させ、cDNAを、製造業者の指示に従ってFast Advanced Cells-to-Ct kit (ThermoFisher A35378) を使用して合成する。各々2 μ LのcDNAをqPCR反応で使用する。qPCR反応物を、以下の表に示すプライマーおよびプローブを用いて、TaqMan (商標) Fast Advanced Master Mix (ThermoFisher、4444965) を使用して10 μ Lの体積中384ウェルプレート中で調製する。反応物を、初期設定でQuant Studio 6 qPCR機器内で泳動させる。

プローブ／プライマー配列：

SMN FL-FAM：

プローブ：5' CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC 3'

プライマー1：5' GCTCACATTCTTAAATTAAGGAGAAA 3'

プライマー2：5' TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT 3'

SMN Δ 7-FAM：

プローブ：5' CTGGCATAGAGCAGCACTAAATGACACCAC 3'

プライマー1：5' TGGCTATCATACTGGCTATTATATGGAA 3'

プライマー2：5' TCCAGATCTGTCTGATCGTTTCTT 3'

TBP-YAK (内因性対照)

プローブ：5' CCGCAGCTGCAAAATATTGTATCCACA 3'

プライマー1：5' TCGGAGAGTTCTGGGATT 3'

プライマー2：5' AAGTGCAATGGTCTTTAGGT 3'

【0665】

表6のいくつかの例示的な化合物のアッセイ結果を表3Aに示す。

【表30】

表3A. 表6の例示的な化合物のスプライシングアッセイ結果

化合物番号	SMNスプライシングFL EC50 (nM)
1A	A
1B	B

*範囲：0.01 $\leq$ A $\leq$ 100

101 $\leq$ B $\leq$ 500

【0666】

実施例A-12：SMNタンパク質アッセイ

化合物を、2.5 μ M~0.6 nMの範囲の用量で脊髄筋萎縮症 (SMA) 患者線維芽細胞 (GM03813、Coriell) 上で試験した。7000細胞／ウェルを96ウ

エルプレート中に播種した。化合物を48時間インキュベートし、細胞を100 μ Lの溶解緩衝液で溶解させた。20 μ Lの可溶化液を、PharmOptima (Michigan) によって開発されたMesoscale Discovery (MSD) アッセイによるSMNタンパク質測定に使用した。1 μ g/mL~19.5 pg/mLの範囲のSMNタンパク質で調製した標準曲線を各MSDプレートで使用して、各試料中の絶対SMNタンパク質量を計算した。

【0667】

Cell Tier Glo試薬 (Promega、G7572/G7573 (CTG)) による平行生存率試験のために、700細胞/ウェルを有するプレートを1枚調製した。生存率の読み出しを、製造業者の指示に従って行った。表6~9のいくつかの例示的な化合物のアッセイ結果を表3Bに示す。

【表31】

表3B. 表6~9の例示的な化合物のSMN効力

化合物番号	SMN EC ₅₀ (nM) *	化合物番号	SMN EC ₅₀ (nM) *
1 A	B	6 A	
1 B	A	6 B	
2 A	C	7	
2 B	B	8 A	E
3 A	D	8 B	E
3 B	B	9 A	
4 A	E	9 B	
4 B	E	10 A	E
5	E	10 B	E

*範囲: 0.01 $\leq$ A $\leq$ 15

16 $\leq$ B $\leq$ 50

51 $\leq$ C $\leq$ 100

101 $\leq$ D $\leq$ 500

501 $\leq$ E $\leq$ 10,000

【0668】

実施例A-13: MDCK-MDR1透過性アッセイによる血液脳関門 (BBB) 透過能力の評価

化合物の透過性を、Absorption Systems (Exton, PA) によって行われたMDCK-MDR1アッセイ (カタログEA203) を使用してBBB透過能力について評価する。Wang, Q. Rager, J. D.; Weinstein, K.; Kardos, P. S.; Dobson, G. L.; Li, J.; Hidalgo, I. J. の「Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood-brain barrier,」を参照されたい。

【0669】

実験手順:

MDR1-MDCK細胞単層を、12ウェルアッセイプレート中のコラーゲン被覆微小孔膜上でコンフルエンスまで増殖させる。透過性アッセイ緩衝液は、pH 7.4の10 mMのHEPESおよび15 mMのグルコースを含有するハanks平衡塩溶液である。レシーバーチャンバ内の緩衝液は、1%ウシ血清アルブミンも含有する。投薬溶液濃度は、アッセイ緩衝液中の被験物質5 μ Mである。細胞単層の頂端側 (AからB) または基底外側 (BからA) に投薬し、細胞単層を加湿インキュベータ内で37 $^{\circ}$ C/5% CO₂でインキュベートする。試料を120分時点でドナーチャンバおよびレシーバーチャンバから採取

する。各決定を二連で行う。ルシファーイエローの流動も実験後に単層毎に測定して、流動期間中に細胞単層に損傷を負わせないことを確実にする。全ての試料を、エレクトロスプレーオン化を使用してLC-MS/MSによってアッセイする。分析条件を以下に概説する。

【0670】

見かけの透過率 (P_{app}) および回収率を以下のように計算し、

$$P_{app} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_A) \quad (1)$$

$$\text{回収率} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{final}}) + (V_d \times C_d^{\text{final}})) / (V_d \times C_N) \quad (2)$$

式中、

dC_r / dt は、時間に対するレシーバーコンパートメント内の累積濃度の勾配 ($\mu\text{M s}^{-1}$) であり、

V_r は、レシーバーコンパートメントの体積 (cm^3) であり、

V_d は、ドナーコンパートメントの体積 (cm^3) であり、

A は、挿入面積 (12ウェルの場合、 1.13 cm^2) であり、

C_A は、名目上の投薬濃度と測定された120分ドナー濃度との平均 (μM) であり、

C_N は、投薬溶液の名目上の濃度 (μM) であり、

C_r^{final} は、インキュベーション期間終了時の累積レシーバー濃度 (μM) であり、

C_d^{final} は、インキュベーション期間終了時のドナー濃度 (μM) である。

流出比 (ER) を、 $P_{app} (B \text{ から } A) / P_{app} (A \text{ から } B)$ として定義する。

【0671】

分析方法：

液体クロマトグラフィー

カラム：Waters ACQUITY UPLC BEH Phenyl $30 \times 2.1 \text{ mm}$ 、 $1.7 \mu\text{m}$

M. P. 緩衝液：25 mM ギ酸アンモニウム緩衝液、pH 3.5

水性リザーバ (A)：90% 水、10% 緩衝液

有機リザーバ (B)：90% アセトニトリル、10% 緩衝液

流量：0.7 mL / 分

勾配プログラム：

【表32】

時間 (分)	A %	B %
0.00	99	1
0.65	1	99
0.75	1	99
0.80	99	1
1.00	99	1

合計実行時間：1.00 分

オートサンプラー：2 μL の注入体積

洗浄1：水 / メタノール / 2-プロパノール：1 / 1 / 1、0.2% ギ酸

洗浄2：水中0.1% ギ酸

【0672】

表6～9の化合物の透過性アッセイの結果を表4に示す。

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 4. MDCK アッセイ

化合物 番号	MDCK-MDR 1:A-B回収% (%)	MDCK-MDR 1:B-A回収% (%)	MDCK-MDR 1:Papp A-B (10 ⁻⁶ 、cm/s)	MDCK-MDR 1:Papp B-A (10 ⁻⁶ 、cm/s)	MDCK-M DR1:流出
1A	86	89	3.47	51.6	15
1B	78	90	2.95	33.2	11
2A	81	84	4.48	30.3	7
2B	69	83	6.89	32.9	5
3A	75	76	6.31	36.1	6
3B	68	84	7	41.4	6
4A	101	105	0.39	31.4	80
4B	89	94	0.36	22.5	63
5	78	79	3.4	56	16
6A	84	97	5.52	69.1	12
6B	82	86	5.42	55.5	10
7					
8A	87	93	13.5	37.3	3
8B	79	81	12.9	49.6	4
9A	92	100	2.55	61.2	24
9B	88	97	2.4	58.5	24
10A	54	73	10.8	21	2
10B	43	60	6.52	10.3	2

【0673】

B. 化学合成実施例およびスキーム

本明細書に記載の化合物は、標準の合成技法を使用して、または本明細書に記載の方法と組み合わせて当該技術分野で既知の方法を使用して合成することができる。別途指示されない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技法、および薬理学の従来の方法を用いることができる。化合物は、標準の有機化学技法、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Incに記載のものを使用して調製することができる。溶媒、反応温度、反応時間の変動、ならびに異なる化学試薬および他の反応条件などの本明細書に記載の合成変換の代替の反応条件が用いられてもよい。出発材料は、商業的供給源から入手可能であり得るか、または容易に調製することができる。ほんの一例として、本明細書に記載の実施例を調製するためのスキームが提供される。

【0674】

以下の略語を使用する。DCM:ジクロロメタン、DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMSO:ジメチルスルホキシド、DMF:N,N-ジメチルホルムアミド、THF:テトラヒドロフラン、Et₂O:ジエチルエーテル、EtOAc:酢酸エチル、EtOH:エチルアルコール、IPA:イソプロピルアルコール、LCMS:液体クロマトグラフィー質量分析計、Ms:メシル酸塩、MeCN:アセトニトリル、MeOH:メチルアルコール、MOMBr:ブロモメチルメチルエーテル、SFC:超臨界流体クロマトグラフィー、TMSCl:塩化トリメチルシリル、h:時間、min:分、rt:室温(22~25℃)、g:グラム、mL:ミリリットル、mg:ミリグラム、mmol:ミリモル。

【0675】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成について詳述しているか、または調製について記載している記事の参考文献を提供する好適な参考文献および論文には、例えば、“*Synthetic Organic Chemistry*”, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandler et al., “*Organic Functional Group Preparations*,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983、H. O. House, “*Modern Synthetic Reactions*”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972、T. L. Gilchrist, “*Heterocyclic Chemistry*”, 2nd Ed., John Wiley & Sons New York, 1992、J. March, “*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992が含まれる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成について詳述しているか、または調製について記載している記事の参考文献を提供する追加の好適な参考文献および論文には、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “*Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials*”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5、Hoffman, R. V. “*Organic Chemistry, An Intermediate Text*” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. “*Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. “*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (editor) “*Modern Carbonyl Chemistry*” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. “*Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups*” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomons, T. W. G. “*Organic Chemistry*” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C., “*Intermediate Organic Chemistry*” 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、“*Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia*” (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X (全8巻)、“*Organic Reactions*” (1942-2000) John Wiley & Sons (全55巻超)、および“*Chemistry of Functional Groups*” John Wiley & Sons (全73巻)が含まれる。

【0676】

記載されている反応では、反応への望ましくない関与を避けるために、最終産物中で所望される場合、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、チオ基、またはカルボキシ基を保護することが必要であり得る。保護基の作製およびそれらの除去に適用可能な技法についての詳細な説明は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、およびKocie

nski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載されており、これらは、かかる開示のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0677】

実施例は、既知の技法を使用して作製することができ、いくつかの実施形態では、例えば、スプライシング複合体構成成分、スプライセオソーム、またはプレmRNA分子への核内移行を促進するようにさらに化学的に修飾することができる。当業者であれば、核内移行のための化学修飾（例えば、電荷の減少、サイズの最適化、および／または親油性の修飾）のための標準の医薬品化学アプローチを理解するであろう。

【0678】

これらの実施例は、例証のみを目的として提供されており、本明細書に提供される特許請求の範囲を限定するものではない。本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発材料および試薬は合成されてもよく、Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka、およびFischer Scientificなどであるが、これらに限定されない商業的供給源から入手することもできる。

【0679】

立体化学：(±)は、生成物がエナンチオマーのラセミ混合物であることを示す。例えば、(±)(1S, 2S, 3R, 5R)は、示される相対生成物立体化学が同様の化合物および／または反応物の既知の立体化学に基づき、生成物が、(1S, 2S, 3R, 5R)立体異性体および(1R, 2R, 3S, 5S)立体異性体の両方のエナンチオマーのラセミ混合物であることを示す。

【0680】

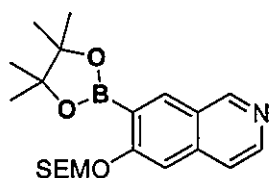
いくつかの実施形態では、以下の実施例で作製された化合物は、ラセミ出発材料（および／または中間体）から作製され、最終生成物または中間体としてキラルクロマトグラフィーによって個々のエナンチオマーに分離される。別途記載されない限り、描写されているように分離された中間体および最終化合物の絶対配置が任意に割り当てられ、決定されないことが理解される。

【0681】

実施例B-1. ボロン酸中間体：

実施例B-1(1). 7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)イソキノリン(B1)の合成

【化173】



【0682】

ステップ1：7-ブロモ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)イソキノリンの合成。NaH(134mg、3.35mmol、鉱油中60重量%)を7-ブロモイソキノリン-6-オール(500mg、2.23mmol)のDMF(20mL)およびTHF(45mL)攪拌溶液に室温で添加した。室温で30分間攪拌した後、SEMC(373mg、2.23mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、NH4Cl水溶液(20mL)でクエンチし、EtOAc(60mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒を無水Na2SO4で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-20%EtOAc/石油エーテル)により精製して、無色の油として7-ブロモ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)イソキノリンを得た(619

mg、収率84%)。LCMS： m/z 354.0 $[M+H]^+$ ； $t_R=2.21$ 分。

【0683】

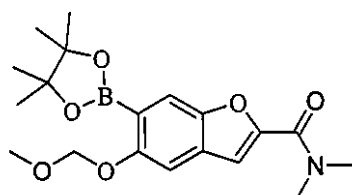
ステップ2：7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)イソキノリン(B1)の合成の合成。7-ブロモ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)イソキノリン(240mg、0.678mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(258mg、1.016mmol)、Pd(dppf)Cl₂(99mg、0.135mmol)、およびKOAc(133mg、1.35mmol)のジオキサン(4mL)混合物を脱気し、100℃で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、粗ボロンエステル溶液を次のステップで直接使用した。

10

【0684】

実施例B-1(2)。5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(B2)の合成。

【化174】



20

【0685】

ステップ1：6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミドの合成。ジメチルアミン塩酸塩(1.08g、13.285mmol、1.00当量)のDMF(40.00mL)溶液にトリエチルアミン(4.03g、39.9mmol、3当量)を添加し、反応混合物を室温で15分間撹拌した。その後、6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-2-カルボン酸(4.00g、13.33mmol、1.0当量)およびHATU(6.06g、15.9mmol、1.2当量)を添加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。結果として得られた混合物を水(100mL)で希釈し、水層を酢酸エチル(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL×5)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(100:1から1:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得た(4.27g、収率98%)。

30

【0686】

ステップ2：5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(B2)の合成。6-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(2.00g、6.1mmol、1.00当量)およびビス(ピナコラート)ジボロン(2.32g、9.14mmol、1.5当量)のジオキサン(20mL)溶液に、Pd(dppf)Cl₂(0.45g、0.609mmol、0.1当量)およびKOAc(1.79g、18.3mmol、3当量)を添加した。窒素雰囲気下で100℃で3時間撹拌した後、水(50mL)を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を室温に冷却し、その後、酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た(2.7g)。精製することなく、粗生成物を次のステップで直接使用した。

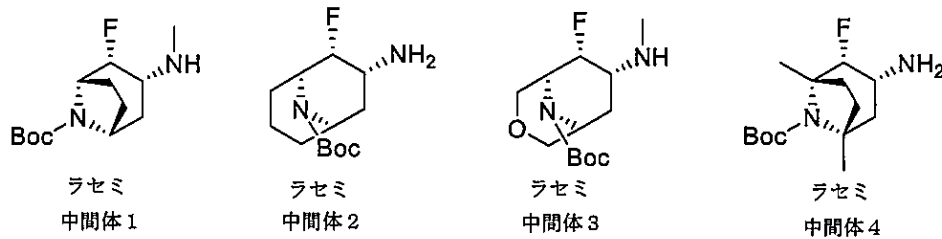
40

50

【0687】

実施例B-2. アミン中間体:

【化175】

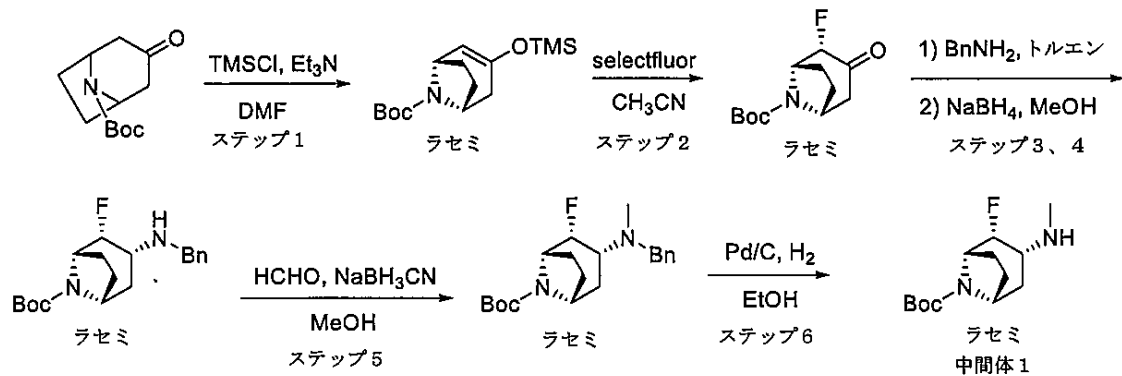


10

【0688】

実施例B-2(1). (±)tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-3-(メチルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(中間体1)の合成。

【化176】



20

【0689】

ステップ1: (±)tert-ブチル3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレートの合成。TMSCl(19.2g、17.78mmol)およびトリエチルアミン(17.78g、17.78mmol)をtert-ブチル3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(20g、8.89mmol)のDMF(270mL)攪拌溶液に添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。水(300mL)を反応物に添加し、その後、混合物を酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー(10%EtOAc/石油エーテル)により精製して、表題化合物を得た(21g、収率79%)。LCMS:m/z 298.2[M+H]⁺; tR=2.33分。

【0690】

ステップ2: (±)tert-ブチル(1S, 2S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オンの合成。Selectfluor(14.16g、40mmol)を(±)tert-ブチル3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(6g、20mmol)の乾燥CH₃CN(120mL)溶液に0℃で添加した。添加した後、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、その後、シリカゲルクロマトグラフィー(50%EtOAc/石油エーテル)により精製して、表題化合物を得た(3.84g、収率78%)。LCMS:m/z 188.2[M-55]⁺; tR=1.86分。

30

40

50

【0691】

ステップ3：(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-(ベンジルアミノ)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの合成。ステップ3：(±) tert-ブチル(1S, 2S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン(10g、41mmol)およびベンジルアミン(7.6g、82mmol)のトルエン(160mL)混合物を4時間還流した。混合物を濃縮した。メタノール(160mL)を添加した。NaBH₄(3.1g、82mmol)を少量ずつに分けて0℃で添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮した。H₂O(80mL)を添加し、結果として得られた混合物をEtOAc(60mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(10-50% EtOAc/石油エーテル)により精製して、白色の固体として表題化合物を得た(7.3g、収率53%)。LCMS：m/z 335.1 [M+H]⁺；t_R=1.80分。

10

【0692】

ステップ4：(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの合成。(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-(ベンジルアミノ)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(800mg、2.395mmol、1当量)のMeOH(100mL)溶液にホルムアルデヒド(143mg、4.8mmol)を添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後、NaBH₃CN(301mg、4.8)を添加した。混合物をさらに3時間攪拌し、LCMSにより監視した。溶媒を蒸発させ、結果として得られた粗物をシリカゲルクロマトグラフィー(50% EtOAc/石油エーテル)上でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の粉末として表題化合物を得た(800mg、2.30mmol、収率96%)。LCMS：m/z 349.1 [M+H]⁺；t_R=1.42分。

20

【0693】

ステップ5：(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-2-フルオロ-3-(メチルアミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(中間体1)の合成。(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-(ベンジル(メチル)アミノ)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(800mg、1当量)のEtOH(100mL)溶液にPd/C(80mg、10%)を添加した。反応混合物をH₂雰囲気下で2時間攪拌し、LCMSにより監視した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、無色の油として表題化合物を得て(500mg、収率84%)、これを次のステップで直接使用した。LCMS：m/z 203.1 [M-55]⁺；t_R=1.19分。

30

【0694】

実施例B-2(2)。(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-アミノ-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(中間体2)の合成。

40

ラセミ

ラセミ

ラセミ

ラセミ + ラセミ

ラセミ

ラセミ

ラセミ

ラセミ

ラセミ

中間体 2

ステップ1: tert-ブチル3-(トリメチルシリル)オキシ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-2-エン-9-カルボキシレートの合成。クロロトリメチルシラン(34 g、313.8 mmol)を窒素保護下でtert-ブチル3-オキソ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノン-9-カルボキシレート(50 g、209.2 mmol)およびEt₃N(42 g、418.4 mmol)のDMF(500 mL)攪拌溶液に0℃で添加した。添加した後、混合物を100℃で18時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、H₂O(500 mL)でクエンチし、EtOAc(200 mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(0-5% EtOAc/石油エーテル)により精製して、無色の油として表題化合物を得た(46 g、収率71%)。LCMS: m/z 212.3 [M-100]⁺; t_R=2.32分。

ステップ2: (±) tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-フルオロ-3-オキ
 ソ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレートとの合成。Sele
 ctfuoro (62.8 g、177.5 mmol) を、N₂ 下で tert-ブチル 3-
 (トリメチルシリル) オキシ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノン-2-エン-9-
 カルボキシレート (46 g、147.9 mmol) の CH₃CN (460 mL) 攪拌溶
 液に3回に分けて0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、H₂O (400 mL)
 でクエンチし、EtOAc (300 mL×3) で抽出した。合わせた有機溶媒を濃縮し、
 シリカゲルクロマトグラフィー (0-10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、
 白色の固体として表題化合物を得た (19 g、収率50%)。LCMS: m/z 20
 2.1 [M-55]⁺; t_R=1.86分。

ステップ3: (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R) - 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレートおよび (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3S, 5R) - 2-フルオロ-3-ヒドロキシ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレートの合成。NaBH₄ (6.65 g、175.1 mmol) を (±) tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-フルオロ-3-オキソ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボキシレート (30 g、116.7 mmol) のメタノール (300 mL) 混合物に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で濃縮して、メタノールを除去した。水 (300 mL) を添

加し、混合物を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機溶媒を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0–10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、白色の固体として (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R)–2-フルオロ–3-ヒドロキシ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (7.5 g、収率 25%) (LCMS: m/z 204.1 [M–55]⁺; t_R = 1.65 分) および白色の固体として 20 g の (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3S, 5R)–2-フルオロ–3-ヒドロキシ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (20 g、収率 67%) (LCMS: m/z 204.3 [M–55]⁺; t_R = 1.72 分) を得た。

【0698】

ステップ 4: (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R)–2-フルオロ–3-((メチルスルホニル)オキシ)–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレートの合成。塩化メタンスルホニル (17.68 g、154 mmol) を窒素雰囲気下で (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3S, 5R)–2-フルオロ–3-ヒドロキシ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (20 g、77 mmol) およびトリエチルアミン (15.6 g、154 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に 0℃ で添加した。混合物を室温で 6 時間攪拌し、水 (200 mL) でクエンチし、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機溶媒を LiCl 溶液 (200 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体として表題化合物を得て (34.7 g、収率 90%)、これを次のステップで直接使用した。LCMS: m/z 282.0 [M–55]⁺; t_R = 1.98 分。

【0699】

ステップ 5: (±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R)–3-アジド–2-フルオロ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレートの合成。(±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R)–2-フルオロ–3-((メチルスルホニル)オキシ)–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (34.7 g、103 mmol) および NaN₃ (26.8 g、412 mmol) の DMSO (100 mL) 混合物を 120℃ で 48 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン (300 mL × 3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油として表題化合物を得て (23.8 g、収率 98%)、これを次のステップで直接使用した。LCMS: m/z 229.1 [M–55]⁺; t_R = 2.06 分。

【0700】

ステップ 6: (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R)–3-アミノ–2-フルオロ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (中間体 2) の合成。(±) tert-ブチル (1S, 2S, 3R, 5R)–3-アジド–2-フルオロ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (23.8 g、84 mmol) および Pd/C (3 g、活性炭中 10 重量%) の EtOAc (85 mL) 混合物を H₂ 雰囲気下で室温で 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、黄色の油として表題化合物を得て (21 g、収率 97%)、これを次のステップで直接使用した。LCMS: m/z 203.2 [M–55]⁺; t_R = 1.22 分。

【0701】

実施例 B–2 (3)。(±) tert-ブチル (1S, 5S, 6R, 7R)–6-フルオロ–7-((メチルアミノ)–3-オキサ–9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン–9-カルボキシレート (中間体 3) の合成。

10

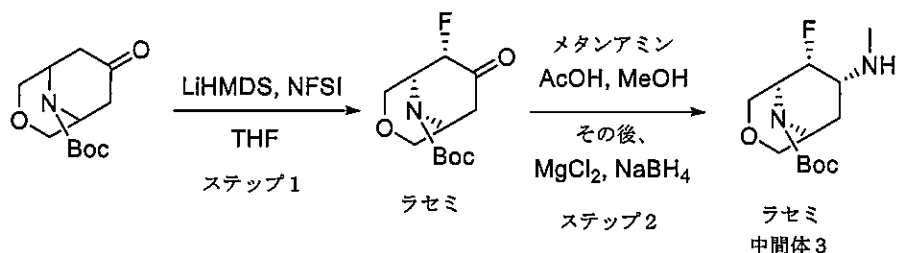
20

30

40

50

【化 1 7 8】



10

【0702】

ステップ1：(±)tert-ブチル(1S, 5S, 6S)-6-フルオロ-7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレートの合成。LiHMDS(155.6mL)をtert-ブチル-7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(25g、103.7mmol)のTHF(500mL)攪拌溶液に-78℃で添加した。-78℃で20分間攪拌した後、THF(100mL)中NFSI(39.2g、124.4mmol)を滴加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液(200mL)でクエンチし、EtOAc(300mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(200mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラム(5-20% EtOAc/石油エーテル)により精製して、白色の固体として表題化合物を得た(12g、収率45%)。LCMS:m/z 260.2 [M+1]⁺; t_R=1.633分。

20

【0703】

ステップ2：(±)tert-ブチル(1S, 5S, 6R, 7R)-6-フルオロ-7-(メチルアミノ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレートの合成。AcOH(5滴)を(±)tert-ブチル(1S, 5S, 6S)-6-フルオロ-7-オキソ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(5g、19.32mmol)およびMeNH₂(19.4mL、38.6mmol、THF中2N)のMeOH(100mL)溶液に添加した。反応物を20℃で16時間攪拌した。MgCl₂(5.38g、58mmol)を反応混合物に添加した。20℃で15分間攪拌した後、NaBH₄(5.57g、154.6mmol)を添加した。反応物を20℃でさらに15分間攪拌した。反応物を水(100mL)でクエンチし、DCM(300mL×2)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(100mL)で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルカラム(1-20% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、無色の油として表題化合物を得た(1.5g、収率28%)。LCMS:m/z 275.0 [M+1]⁺; t_R=1.55分。

30

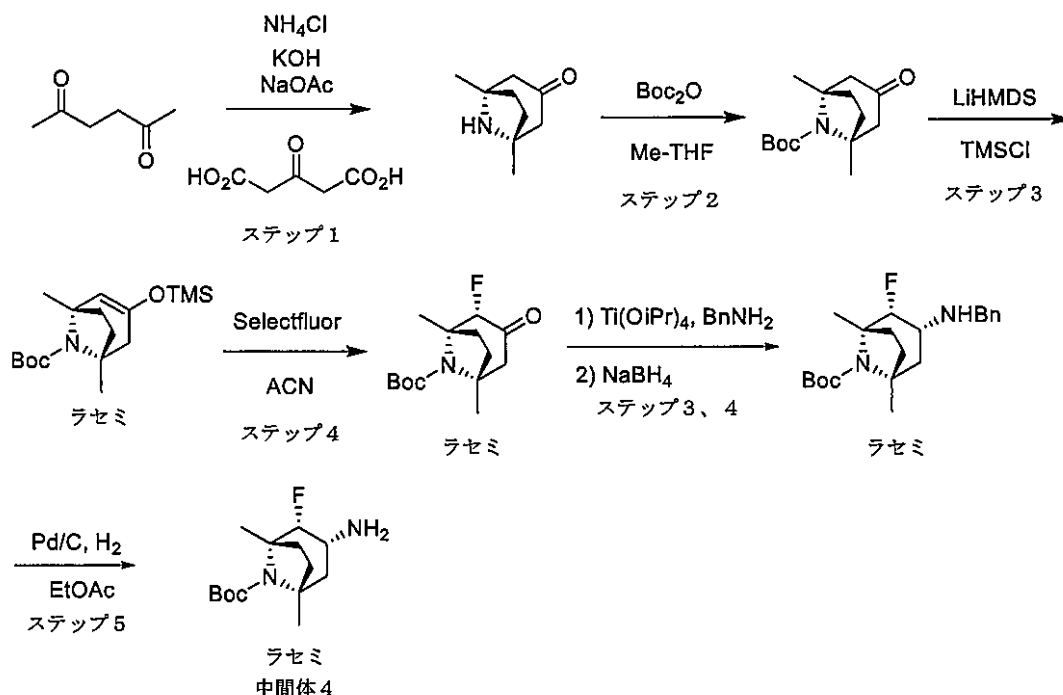
【0704】

実施例B-2(4)。(±)tert-ブチル(1S, 5S, 6R, 7R)-6-フルオロ-7-(メチルアミノ)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(中間体4)の合成。

40

50

【化 1 7 9】



10

20

【0 7 0 5】

ステップ 1 : 1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オンの合成。水 (300 mL) 中水酸化カリウム (374 g、4.5 当量、6.67 mol) を、水 (600 mL) 中 3-オキソペンタン二酸 (414 g、1.9 当量、2.83 mol) およびヘキサン-2, 5-ジオン (170 g、175.0 mL、1 当量、1.49 mol) の激しく攪拌した溶液に 0℃ で添加した。添加した後、温度を約 5℃ に保ちながら水 (1000 mL) 中塩化アンモニウム (239 g、3 当量、4.48 mol) および酢酸ナトリウム (245 g、2 当量、2.98 mol) を添加した。固体 KOH を使用して pH 値を約 9 に調整した。混合物を室温で 4 日間攪拌し、攪拌中に追加の固体 KOH を使用して pH 値を約 9 に調整した。溶液を水 (500 mL) で希釈し、5 L のビーカーに移し、激しく攪拌しながら 5℃ に冷却し、pH が 2 になるまで純硫酸で酸性化した (約 300 mL)。酸性化中にガス発生が観察された。水層を 2 つのバッチに分けた。各バッチを EtOAc (2 × 500 mL) で洗浄し、pH が 10 になるまで冷却しながら固体 KOH で塩基性化した。水層を DCM 中 15% MeOH (4 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、濃茶色の油として 1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オンを得た (148.30 g、64.9%)。

30

【0 7 0 6】

ステップ 2 : tert-ブチル 1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-オン (148.3 g、1 当量、968 mmol) の Me-THF (800 mL) 溶液に、Boc 無水物 (232.4 g、0.25 L、1.1 当量、1.06 mol) の Me-THF (250 mL) 溶液を緩徐に流しながら 40℃ で添加した。反応混合物を 60℃ に加熱し、一晩攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して約 800 mL にし、イミダゾール (32.94 g、0.5 当量、484 mmol) を滴加し、その後、ガス発生がなくなるまで反応混合物を攪拌した。反応混合物を 0.5 N HCl (2 × 1 L) で洗浄した。クエンチ中にガス発生が観察された。合わせた水層を Me-THF (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、その後、トルエン (500 mL) で共沸して

40

50

、茶色の油として *tert*-ブチル 1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを得た (210. 30 g、85. 771%)。¹H NMR (299 MHz, Chloroform-*d*) δ 2. 71 (d, *J* = 15. 6 Hz, 2H), 2. 23 (d, *J* = 15. 8 Hz, 2H), 1. 72 (m, 4H), 1. 59 (s, 6H), 1. 50 (s, 9H)。

【0707】

ステップ3: (±) *tert*-ブチル (1*S*, 5*R*)-1, 5-ジメチル-3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレート。*tert*-ブチル 1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (281. 2 g、1当量、1. 11 mol) の THF (1000 mL) 溶液に、LiHMDS (THF 中 1M、1. 37 L、1. 2 当量、1. 37 mol) を緩徐に流しながら -10°C (ドライアイス/アセトン) で添加した。0°C で1時間後、反応温度を 10°C 未満に保ちながら TMS-Cl (144. 7 g、170. 2 mL、1. 2 当量、1. 33 mol) を中程度の流れで添加し、反応混合物を熱浴で室温に加温し、1時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム (1200 mL) 溶液でクエンチし、EtOAc (2×500 mL) で2回抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2×500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、茶色の油として (±) *tert*-ブチル (1*S*, 5*R*)-1, 5-ジメチル-3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレートを得た (417. 00 g、定量)。¹H NMR (299 MHz, クロロホルム-*d*) δ 5. 03 (s, 1H), 2. 75 (d, *J* = 16. 7 Hz, 1H), 1. 92-1. 65 (m, 5H), 1. 58 (s, 3H), 1. 56 (s, 3H), 1. 45 (s, 9H), 0. 18 (s, 9H)。

【0708】

ステップ4: (±) *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。得られた (±) *tert*-ブチル (1*S*, 5*R*)-1, 5-ジメチル-3-((トリメチルシリル)オキシ)-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-8-カルボキシレート (361. 3 g、1当量、1. 11 mol) のアセトニトリル (3000 mL) 溶液に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (テトラフルオロボレート (471. 9 g、1. 2 当量、1. 33 mol) を機械で攪拌しながら 5°C で一度に添加し (最大 23°C で発熱)、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水 (1500 mL) でクエンチし、EtOAc (5×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×750 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を 100 g の3つのバッチに分け、3. 5 kg のシリカ上で精製して (ヘプタン/EtOAc 勾配を 3 L 毎に 1% で最初に 99/1 から 94/6 まで、その後、3 L 毎に 0. 5% で 93. 5/6. 5 から 89. 5/10. 5 まで、その後、EtOAc 中 15% アセトンを通して、第2の異性体を回収)、黄色の固体として (±) *tert*-ブチル (1*S*, 2*S*, 5*R*)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (5) を得た (108. 08 g、36%)。¹H NMR (299 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4. 12 (d, *J* = 49. 8 Hz, 1H), 3. 39 (d, *J* = 15. 0 Hz, 1H), 2. 20 (d, *J* = 14. 7 Hz, 1H), 1. 84-1. 70 (m, 2H), 1. 68 (s, 3H), 1. 60 (s, 3H), 1. 58-1. 52 (m, 2H), 1. 49 (s, 9H)。

【0709】

他方の異性体 (±) *tert*-ブチル (1*S*, 2*R*, 5*R*)-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートも黄色の油として単離した (152. 2 g、50%)。¹H NMR (299 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4. 84 (d, *J* = 48. 4 Hz, 1H), 2. 91 (dd, *J*

=15.8, 2.3 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=15.2, 3.1 Hz, 1H), 2.06-1.75 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

【0710】

ステップ5: (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3- (ベンジルアミノ) - 2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。 (±) tert-ブチル (1S, 2S, 5R) - 2-フルオロ-1, 5-ジメチル-3-オキソ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (59.5 g、1当量、219.3 mmol) のメタノール (350 mL) 溶液に、ベンジルアミン (25.9 g、26.4 mL、1.1当量、241.2 mmol) を-15℃で一度に添加し、その後、チタン (IV) イソプロポキシド (106.0 g、109 mL、1.7当量、372.8 mmol) を一度に添加して、クリーム状の混合物を得て、反応混合物を室温で90分間攪拌した。メタノール (350 mL) を添加し、反応混合物を-15℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (14.10 g、1.7当量、373 mmol) を少量ずつに分けて添加した (最大8℃で発熱)。反応混合物を室温で1時間攪拌し、1N水酸化ナトリウム (1 L) でクエンチし、EtOAc (1 L) で希釈した。混合物をCelite (登録商標) ブランド濾過剤で濾過し、相を分離した。水層をEtOAc (3×300 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (500 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。13.6 gおよび34.5 gの他の2つのバッチを同じ方法で変換した。合わせたバッチをカラムクロマトグラフィー (Hept/EtOAc/Et₃N、80/20/1) により精製して、帯黄色の固体として表題化合物を得た (105.7 g、73.2%)。¹H NMR (299 MHz, クロロホルム-d) δ 7.71-6.99 (m, 5H), 4.38 (dd, J=49.4, 2.9 Hz, 1H), 4.11-3.57 (m, 2H), 2.92 (d, J=30 Hz, 1H), 2.00 (t, J=12.6 Hz, 1H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.51 (m, 4H), 1.45 (m, 10H).

¹⁹F NMR (282 MHz, クロロホルム-d) δ -201.85--202.63 (dd, J=49.4, 30 Hz, 1F).

【0711】

ステップ6: (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3-アミノ-2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。 (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3- (ベンジルアミノ) - 2-フルオロ-1, 5-ジメチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (103.5 g、1当量、286 mmol) のEtOAc (1.30 L) 溶液に水酸化パラジウム炭素 (11 g、0.027当量、7.8 mmol) を添加し、反応混合物を水素雰囲気下で一晩攪拌し、Celite (登録商標) ブランド濾過剤上で濾過し、EtOAcで洗浄し、真空中で濃縮して、帯茶色の固体として表題化合物を得た (76.6 g、98%)。¹H NMR (299 MHz, クロロホルム-d) δ 4.17 (dd, J=49.5, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J=29.7 Hz, 1H), 2.43-1.82 (m, 4H), 1.79-1.48 (m, 10H), 1.46 (s, 9H)。¹⁹F NMR (282 MHz, クロロホルム-d) δ -202.14--204.01 (dd, J=49.5, 29.7 Hz, 1F).

実施例B-3. キラルSFC精製条件

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 5. キラル SFC 精製条件

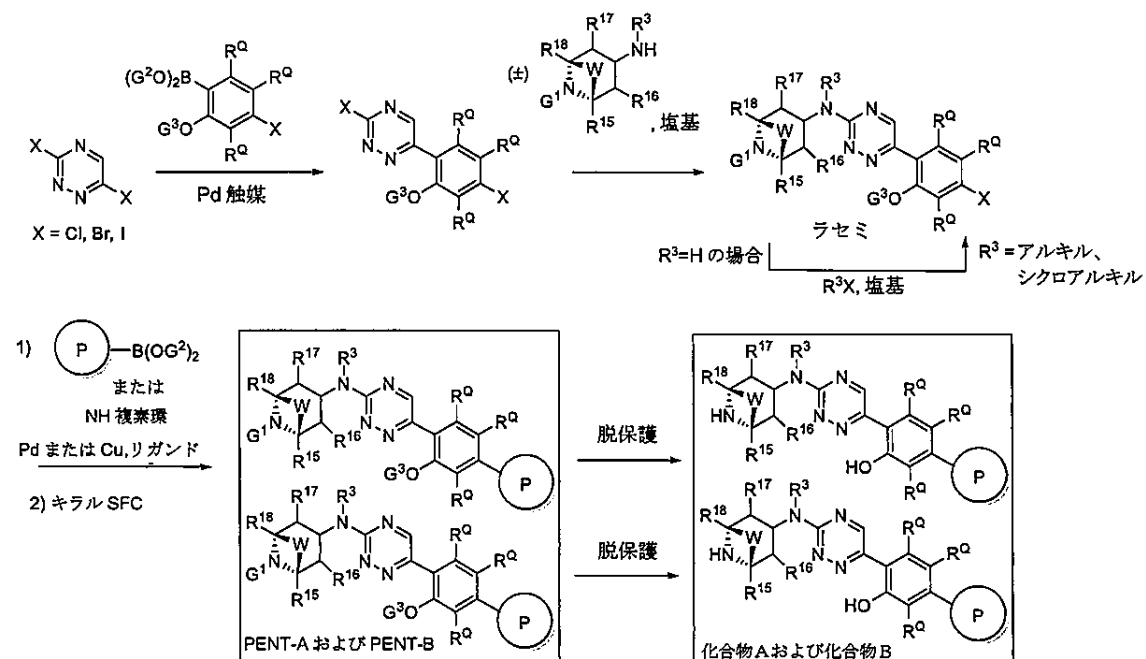
全ての方法: カラム温度 35℃、背圧 100 バール、検出波長 214 nm					
方法	カラム	移動相	流量	サイクル時間	注入体積
SFC-A	AD 20×250mm、 10 μm (Regis)	CO ₂ /EtOH (0.5% メタノールアンモニア) = 55/45	120g/分	5.8分	0.5mL
SFC-B	IC 20×250mm、 10 μm (Daicel)	CO ₂ /IPA (0.2% メタノールアンモニア) = 45/55	120g/分	5分	1.9mL
SFC-C	AD 20×250mm、 10 μm (Regis)	CO ₂ /MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 1:1 = 60/40	100g/分	5分	1.9mL
SFC-D	AD 20×250mm、 10 μm (Regis)	CO ₂ /MeOH (0.2% メタノールアンモニア) = 75/25	120g/分	4分	2.5mL
SFC-E	S'S WHELK 20 × 250 mm、10 μm (Daicel)	CO ₂ /IPA (0.2% メタノールアンモニア) = 45/55	120g/分	4分	1.9mL

【0712】

実施例 B-4. 例示的な化合物

スキーム B1: 一般合成方法 A. 複素環鈴木および最後から 2 番目の中間体のキラル精製、アルキル化アミン

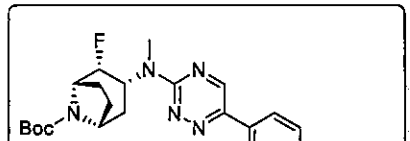
【化 180】



【0713】

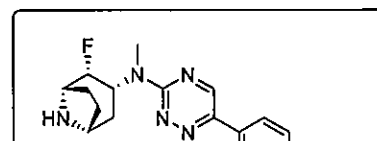
実施例 B-4 (1): 2-((3-((1S, 2S, 3R, 5R)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-((1H-ピラゾール-4-イル)フェノール)および 2-((3-((1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]

キラルSFC
ステップ5


PENT-A および PENT-B

HCl

ステップ6


化合物 1 A および 化合物 1 B

ステップ1：6-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1,2,4-トリアジンの合成。mCPBA (16.5 g、96 mmol) を6-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-3-(メチルチオ)-1,2,4-トリアジン (7.5 g、24 mmol) のCH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、メタノール中で粉碎して表題化合物を得て、これを次のステップで直接使用した (7.5 g、収率91%)。LCMS: m/z 344.0 [M+H]⁺; t_R=1.59分。

ステップ2：5-ブロモ-2-(3-ブロモ-1,2,4-トリアジン-6-イル)フェノールの合成。6-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-3-(メチルスルホニル)-1,2,4-トリアジン(4g、11.66mmol)のCH₂Cl₂(60mL)溶液にBBr₃(30mL、CH₂Cl₂中1N)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、水でクエンチした。その後、pH値をK₂CO₃水溶液で9~10に調整した。混合物をCH₂Cl₂/MeOH(5:1、v/v、70mL×3)で抽出した。合わせた有機層ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の固体として表題化合物を得て(3g、収率72%)、これを次のステップで直接使用した。LCMS:m/z 331.8 [M+H]⁺; t_R=1.9分。

ステップ3：(±) tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R) - 3 - ((6 - (4

ーブromoー2ーヒドロキシフェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー2ーフルオロー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート)の合成。DIPEA (1 mL、2 当量) および5ーブromoー2ー (3ーブromoー1, 2, 4ートリアジンー6ーイル) フェノール (1. 17 g、1. 3 当量) を (±) tertーブチル (1 S, 2 R, 3 R, 5 R)ー2ーフルオロー3ー (メチルアミノ)ー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート (500 mg、1. 94 mmol) のトルエン (100 mL) 溶液に添加した。反応物を110℃で5時間攪拌し、LCMSにより監視した。反応が完了した時点で、溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0ー60% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、黄色の粉末として表題化合物を得た (400 mg、収率41%)。LCMS: m/z 508. 1 [M+H]⁺; t_R=2. 19分。

10

【0717】

ステップ4: (±) tertーブチル (1 S, 2 R, 3 R, 5 R)ー2ーフルオロー3ー ((6ー (2ーヒドロキシー4ー (1 Hーピラゾールー4ーイル) フェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート)の合成。(±) tertーブチル (1 S, 2 R, 3 R, 5 R)ー3ー ((6ー (4ーブromoー2ーヒドロキシフェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー2ーフルオロー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート (400 mg、0. 79 mmol)、K₃PO₄ (334 mg、2 当量)、Xphos-Pd G2 (124 mg、0. 2 当量)、および4ー (4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボロランー2ーイル)ー1 Hーピラゾール (230 mg、1. 5 当量) の1, 4ージオキサソおよび水 (36 mL、5: 1、v/v) 混合物をN₂保護下で100℃で16時間攪拌した。水を添加し、混合物をEtOAc (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、茶色の粉末として表題化合物を得た (170 mg、0. 34 mmol、収率43. 4%)。LCMS: m/z 496. 1 [M+H]⁺; t_R=1. 86分。

20

【0718】

ステップ5: tertーブチル (1 S, 2 R, 3 R, 5 R)ー2ーフルオロー3ー ((6ー (2ーヒドロキシー4ー (1 Hーピラゾールー4ーイル) フェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレートおよびtertーブチル (1 R, 2 S, 3 S, 5 S)ー2ーフルオロー3ー ((6ー (2ーヒドロキシー4ー (1 Hーピラゾールー4ーイル) フェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート (PENTー1 AおよびPENTー1 B) を単離するためのキラル分離。(±) tertーブチル (1 S, 2 R, 3 R, 5 R)ー2ーフルオロー3ー ((6ー (2ーヒドロキシー4ー (1 Hーピラゾールー4ーイル) フェニル)ー1, 2, 4ートリアジンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー8ーカルボキシレート (170 mg) を以下のキラル条件により精製して、エナンチオマー過剰率99%超の純粋なエナンチオマーとして、白色の固体として (PENTー1 A) (ピーク1、t_R=1. 74分、60 mg) および (PENTー1 B) (ピーク2、t_R=2. 41分、60 mg) を得た。

30

40

【0719】

カラム: OD 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 35℃、移動相: CO₂ / MeOH (0. 2% メタノールアンモニア) = 40 / 60、流量: 120 g / 分、背圧: 100 バール、検出波長: 214 nm、サイクル時間: 4. 5 分、試料溶液: 70 mL メタノールおよびジクロロメタン中250 mg 溶解、注入体積: 1. 9 mL

【0720】

ステップ6A: 2ー (3ー ((1 S, 2 S, 3 R, 5 R)ー2ーフルオロー8ーアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー3ーイル) (メチル) アミノ)ー1, 2, 4ートリア

50

ジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノールおよび2-(3-(
(1R, 2R, 3S, 5S)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ
ン-3-イル)(メチル)アミノ)-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)-5-(1H
-ピラゾール-4-イル)フェノール(化合物1Aおよび化合物1B)の合成。PENT
-1A(60mg、0.12mmol)のCH₂Cl₂(6mL)溶液にHCl(2mL
、ジオキサン中4N)を25℃で添加し、反応物を25℃で1時間攪拌し、LCMSによ
り監視した。混合物を濃縮し、残渣を水(3mL)中に溶解した。pH値を飽和K₂CO
₃水溶液で調整した。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、黄
色の固体として表題化合物である化合物1Aを得た(30mg、収率63%)。¹H N
MR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02(s, 1H), 11.33(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.8
6(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22(d, J=12.0 Hz, 2H), 5.06-4.95(m, 1H), 4.62(d, J=52.4 Hz, 1H), 3.56-3.
54(m, 2H), 3.17(s, 3H), 2.28-2.22(m, 1H), 1.81-1.76(m, 2H), 1.65-1.55(m, 3H). m/z 396.1 [M
+H]⁺; t_R=1.28分.

【0721】

上記の手順に従うが、PENT-1B(60mg、0.12mmol)を用いて、黄色
の固体として表題化合物である化合物1Bを得た(30mg、収率63%)。¹H N
MR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.02(s, 1H), 11.33(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.86
(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22(d, J=12.0 Hz, 2H), 5.06-4.95(m, 1H), 4.62(d, J=52.4 Hz, 1H), 3.56-3.
54(m, 2H), 3.17(s, 3H), 2.28-2.22(m, 1H), 1.81-1.76(m, 2H), 1.65-1.55(m, 3H). LCMS: m/z 396.
1 [M+H]⁺; t_R=2.28分.

【0722】

化合物1Aおよび化合物1Bの絶対配置は決定されなかった。化合物1Aおよび化合物
1Bを表6に示す。

10

20

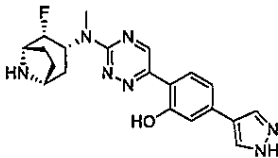
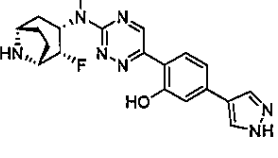
30

40

50

【表 3 5】

表 6. 例示的な化合物

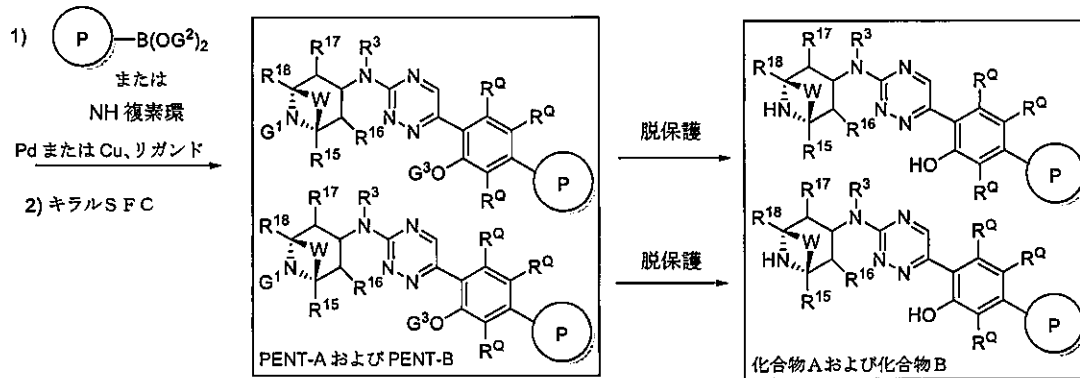
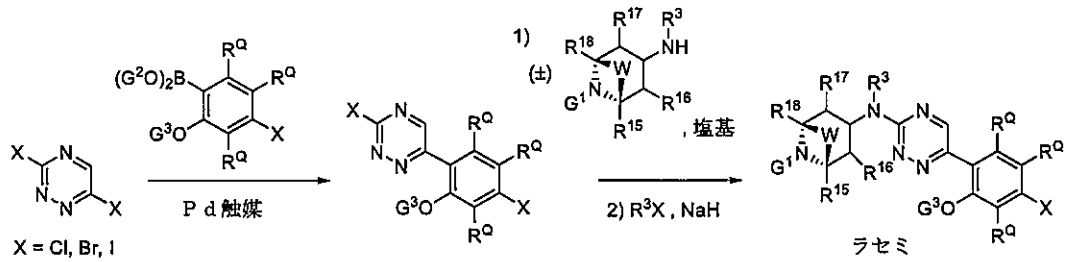
化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中間 体保持時間 (分)
1A	 AND	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.02 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=12.0 Hz, 2H), 5.06–4.95 (m, 1H), 4.62 (d, J=52.4 Hz, 1H), 3.56–3.54 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 3H).	396	実施例B-4(1)を参照のこと	1.74
1B	 AND	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.02 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=12.0 Hz, 2H), 5.06–4.95 (m, 1H), 4.62 (d, J=52.4 Hz, 1H), 3.56–3.54 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.81–1.76 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 3H).	396	実施例B-4(1)を参照のこと	2.41

【0723】

実施例 B-5. 例示的な化合物

スキーム B 2. 一般合成方法 B. 複素環鈴木および最後から 2 番目の中間体のキラル精製、非アルキル化アミン

【化 1 8 2】



【0 7 2 4】

実施例 B-5 (1) . 2 - (3 - ((1 S , 2 S , 3 R , 5 R) - 2 - フルオロ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール (実施例 2 A) および 2 - (3 - ((1 R , 2 R , 3 S , 5 S) - 2 - フルオロ - 9 - アザピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 1 , 2 , 4 - トリアジン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェノール (化合物 2 A および 化合物 2 B) の合成。

ステップ2：(±)tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-((6-(4-ブromo-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ)-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート
の合成。(±)tert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-アミノ-2-フルオロ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(550mg、2.13mmol)、3-bromo-6-(4-bromo-2-(メトキシメトキシ)フェニル)-1, 2, 4-トリアジン(799mg、3.16mmol)、およびDIPEA(551mg、4.26mmol)のトルエン(10.0mL)混合物を110℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水(80mL)でクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機溶媒をブライン(100mL×3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(0-10% EtOAc/石油エーテル)により精製して、黄色の固体として表題化合物を得た(400

mg、収率34%)。LCMS: m/z 575.2 $[M+H]^+$; $t_R=1.73$ 分。
【0727】

ステップ3: (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3 - ((6 - (4 - ブロモ - 2 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート の合成。NaH (58mg、鉱油中60%、1.44mmol) を窒素保護下で (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3 - ((6 - (4 - ブロモ - 2 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - フルオロ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート (400mg、0.72mmol) のDMF (6.0mL) 攪拌溶液に0℃で添加し、混合物を室温で20分攪拌した。MeI (206mg、1.44mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物をH₂O (100mL) でクエンチし、EtOAc (100mL×3) で抽出した。合わせた有機溶媒を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0 - 10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、黄色の固体として表題化合物を得た (350mg、収率85%)。LCMS: m/z 567.2 $[M+H]^+$; $t_R=1.84$ 分。

10

【0728】

ステップ4: (±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 2 - フルオロ - 3 - ((6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート の合成。(±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 3 - ((6 - (4 - ブロモ - 2 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 2 - フルオロ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート (350mg、0.62mmol), (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) boronic acid (117mg、0.93mmol)、X-phos Pd G₂ (49mg、0.062mmol)、およびK₃PO₄ (262mg、1.24mmol) の1, 4 - ジオキサン (8.0mL)、H₂O (3.0mL) 混合物をN₂下で110℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 - 30% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、黄色の固体として表題化合物を得た (220mg、収率63%)。LCMS: m/z 568.3 $[M+H]^+$; $t_R=1.66$ 分。

20

30

【0729】

ステップ5: tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 2 - フルオロ - 3 - ((6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート および tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 2 - フルオロ - 3 - ((6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート (PENT-2A および PENT-2B) を単離するためのキラル精製。(±) tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 2 - フルオロ - 3 - ((6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート (220mg) を、以下のキラル条件を使用してキラルSFCクロマトグラフィーにより分離して、エナンチオマー過剰率99%超の純粋なエナンチオマーとして単離体 tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 2 - フルオロ - 3 - ((6 - (2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 1, 2, 4 - トリアジン - 3 - イル) (メチル) アミノ) - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - カルボキシレート (PENT-2A) (ピーク1、 $t_R=1.28$ 分、100mg) および tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 2 - フルオロ -

40

50

3-((6-(2-(メトキシメトキシ)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1,2,4-トリアジン-3-イル)(メチル)アミノ)-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(PENT-2B)(ピーク2、 $t_R=2.28$ 分、90mg)を得た。

【0730】

カラム:AD 20×250mm、10 μ m(DaiceI)、カラム温度:35℃、移動相:CO₂/EtOH(1.0%メタノールアンモニア)=50/50、流量:80g/分、背圧:100バール、検出波長:214nm

サイクル時間:18分、試料溶液:65mLメタノール(少量のCH₂Cl₂を含む)中220mg溶解

注入体積:4.9mL。

【0731】

ステップ6A:2-((3-(((1S,2R,3R,5R)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノールおよび2-((3-(((1R,2S,3S,5S)-2-フルオロ-1,5-ジメチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(メチル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)-5-(1H-ピラゾール-4-イル)フェノール(化合物2Aおよび化合物2B)の合成。PENT-2A(30mg、0.05mmol)のCH₂Cl₂(4.0mL)溶液にHCl(2mL、ジオキサン中4N)を添加し、混合物を25℃で1時間攪拌した。その後、混合物を濃縮し、粗固体をH₂O(3mL)中に溶解し、飽和K₂CO₃水溶液で中和した。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、白色の固体として表題化合物である化合物2Aを得た(19.5mg、収率88%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H)。LCMS:m/z 424.1[M+H]⁺; $t_R=0.81$ 分。

【0732】

上記の手順に従うが、PENT-2B(40mg、0.07mmol)を用いて、白色の固体として表題化合物である化合物2Bを得た(20mg、収率68%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H)。LCMS:m/z 424.2[M+H]⁺; $t_R=1.10$ 分。

【0733】

化合物2Aおよび化合物2Bの絶対配置は決定されなかった。

【0734】

化合物2Aおよび化合物2Bを表7に示す。表7中の追加の例示的な化合物を、例示的な化合物2Aおよび化合物2Bを合成するために使用した手順と類似の手順および上記の一般スキームB2を使用し、かつ適切なアミンおよびボロン酸中間体を用いて合成した。

10

20

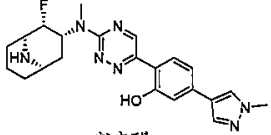
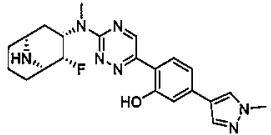
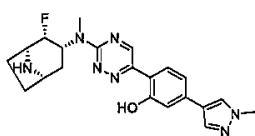
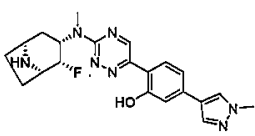
30

40

50

【表 3 6 - 1】

表 7. 一般スキーム B 2 に従って作製した追加の化合物

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
2A	 および	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H).	424	実施例B-5(1)を参照のこと	1.28
2B	 および	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H).	424	実施例B-5(1)を参照のこと	2.28
3A	 および	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87-7.77(m, 2H), 7.17-7.06(m, 2H), 5.14-4.88(m, 1H), 4.72-4.44(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.32-2.17(m, 1H), 1.80(s, 2H), 1.70-1.48(m, 3H).	410	SFC-A	1.48
3B	 および	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87-7.77(m, 2H), 7.17-7.06(m, 2H), 5.14-4.88(m, 1H), 4.72-4.44(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.55(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.32-2.17(m, 1H), 1.80(s, 2H), 1.70-1.48(m, 3H).	410	SFC-A	2.23

10

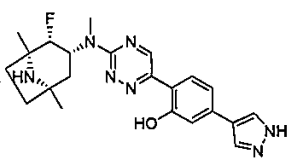
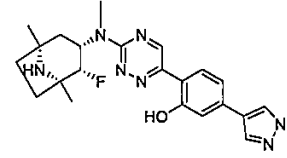
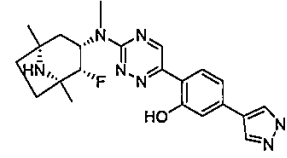
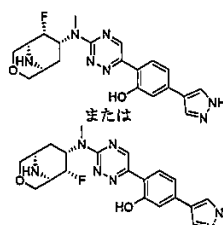
20

30

40

50

【表 3 6 - 2】

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
4A	 および 	1H NMR(400 MHz, DMS O-d6) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H)	424	SFC-B	2.06
4B		1H NMR(400 MHz, DMS O-d6) δ 8.71(d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37-8.12(m, 1H), 7.96-7.72(m, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.35-4.20(m, 1H), 4.09-3.92(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H), 1.76-1.71(m, 1H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.16(s, 3H), 1.11(s, 3H)	424	SFC-B	2.68
5		1H NMR(400 MHz, メタノール-d4) δ 8.97(s, 1H), 7.90(s, 2H), 7.72(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33-6.92(m, 2H), 6.31-5.70(m, 1H), 5.00-4.80(m, 1H), 3.93-3.70(m, 4H), 3.22(s, 3H), 3.10-2.93(m, 2H), 2.65-2.47(m, 1H), 1.91-1.74(m, 1H)	412	SFC-C	1.16
6A		1H NMR(400 MHz, DMS O-d6) δ 9.45(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.30-7.09(m, 2H), 6.26-5.56(m, 1H), 5.06-4.63(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85-3.68(m, 4H), 3.29-3.12(m, 3H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.80-2.70(m, 1H), 1.88-1.72(m, 1H)	426	SFC-E	2.73

10

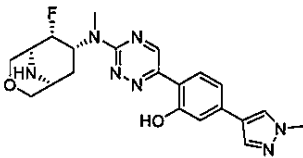
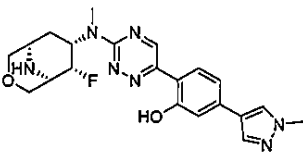
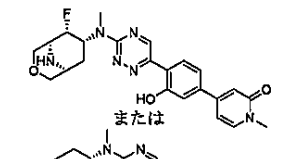
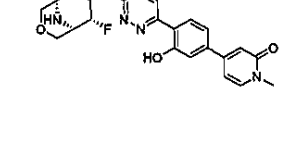
20

30

40

50

【表 3 6 - 3】

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
6B	 および 	¹ H NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.30-7.09(m, 2H), 6.26-5.56(m, 1H), 5.06-4.63(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.85-3.68(m, 4H), 3.29-3.12(m, 3H), 3.12-2.98(m, 2H), 2.80-2.70(m, 1H), 1.88-1.72(m, 1H)	426	SFC-E	3.52
7	 または 	¹ H NMR(400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.10(s, 1H), 7.94(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.76(d, J= Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 6.81(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.5(dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1H), 6.15-6.01(m, 1H), 5.04(bs, 1H), 4.00-3.89(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.18-3.12(m, 2H), 2.73-2.62(m, 1H), 1.95-1.83(m, 1H)	453	SFC-E	1.69

【0735】

表 7 中の化合物の絶対配置は決定されなかった。

【0736】

実施例 B - 6 . 例示的な化合物

スキーム B 3 . 一般合成方法 C : 収束的鈴木および最後から 2 番目の中間体のキラル精製、アルキル化アミン

10

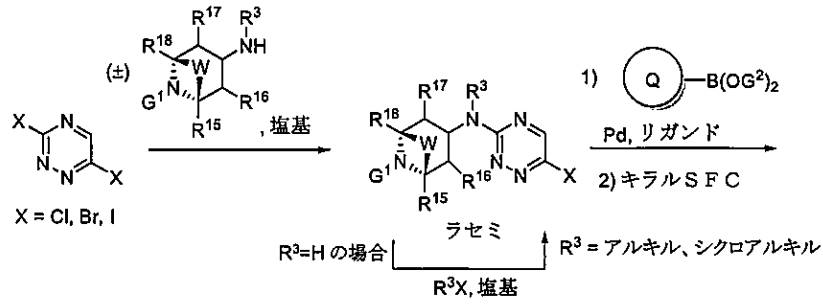
20

30

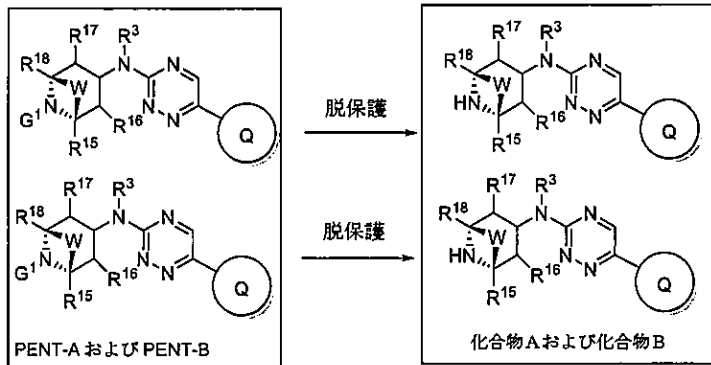
40

50

【化 1 8 4】



10



20

【0 7 3 7】

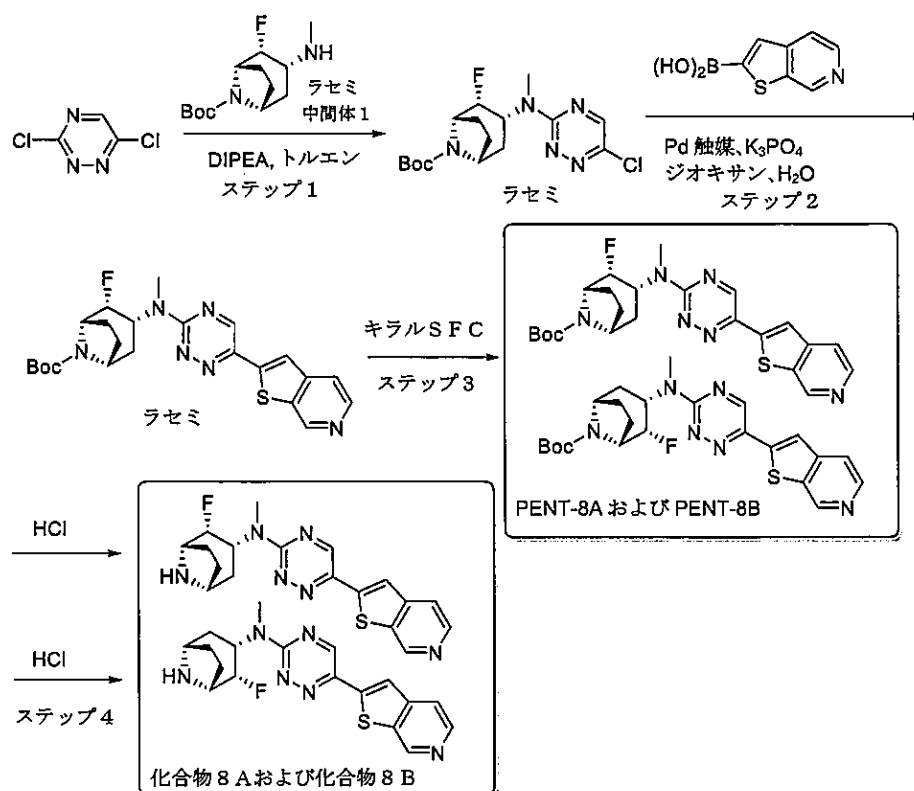
実施例 B-6 (1) : (1S, 2S, 3R, 5R) - 2-フルオロ-N-メチル-N-(6-(チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミンおよび(1R, 2R, 3S, 5S) - 2-フルオロ-N-メチル-N-(6-(チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)-1,2,4-トリアジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン (化合物 8A および 化合物 8B) の合成。

30

40

50

【化185】



10

20

【0738】

ステップ1: (±) tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 3 - ((6-クロロ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2-フルオロ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (600mg、2.33mmol) のトルエン (10mL) 溶液に3, 6-ジクロロ-1, 2, 4-トリアジン (315mg、2.11mmol) およびDIPEA (546mg、4.23mmol) を添加し、混合物を窒素雰囲気下で120℃で3時間攪拌した。結果として得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0-50% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、黄色の油として表題化合物を得た (588mg、収率68%)。LCMS: m/z 372.2 [M+H]⁺; t_R=1.91分。

30

【0739】

ステップ2: (±) tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 2-フルオロ-3 - (メチル (6- (チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) -1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの合成。(±) tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 3 - ((6-クロロ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル) (メチル) アミノ) - 2-フルオロ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (537mg、1.447mmol) のジオキサソラン (10mL) および水 (2mL) 溶液に、チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イルボロン酸 (518mg、2.895mmol)、X-phos-Pd 2nd G (228mg、0.289mmol)、およびK₃PO₄ (460mg、2.17mmol) を添加した。混合物を脱気し、窒素雰囲気下で100℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をEtOAc (30mL×3) で抽出した。合わせた有機溶媒を濃縮し、シリカゲルカラム (0-100% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、茶色

40

50

の油として表題化合物を得た (428 mg、収率 63%)。LCMS: m/z 471.0 [M+H]⁺; t_R = 2.00 分。

【0740】

ステップ3: tert-ブチル (1S, 2R, 3R, 5R) - 2-フルオロ-3-(メチル (6-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートおよび tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 2-フルオロ-3-(メチル (6-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (PENT-8A および PENT-8B) を単離するためのキラル精製。(±) tert-ブチル (1R, 2S, 3S, 5S) - 2-フルオロ-3-(メチル (6-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) アミノ) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (428 mg) を以下の方法によるキラル SFC 精製により精製して、エナンチオマー過剰率 99% 超の純粋なエナンチオマーとして、白色の固体として2つの表題化合物 (PENT-8A、 t_R = 0.81 分、120 mg) および (PENT-8B、 t_R = 1.91 分、102 mg) を得た。

【0741】

カラム: AD 20×250 mm、10 μm (Daicel)、カラム温度: 35°C、移動相: CO₂ / (MeOH / ACN (0.2% メタノールアンモニア) = 1 : 1) = 40 / 60、流量: 120 g / 分、背圧: 100 バール、検出波長: 214 nm、サイクル時間: 5 分、試料溶液: 40 mL メタノール中 400 mg 溶解、注入体積: 1.9 mL。

【0742】

ステップ4: (1S, 2S, 3R, 5R) - 2-フルオロ-N-メチル-N-(6-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-アミンおよび (1R, 2R, 3S, 5S) - 2-フルオロ-N-メチル-N-(6-(チエノ [2, 3-c] ピリジン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアジン-3-イル) - 8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-アミン (化合物 8A および化合物 8B) の合成。PENT-8A (120 mg、0.255 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に HCl (ジオキサン中 4N、3 mL) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮乾固し、その後、pH が 8~9 になるまで MeOH および 7N NH₃ / MeOH 中に溶解した。混合物を分取 HPLC により精製して、黄色の固体として表題化合物である化合物 8A を得た (59.5 mg、収率 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37-9.33 (m, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.72-4.51 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H)。LCMS: m/z 370.9 [M+H]⁺; t_R = 1.60 分。

【0743】

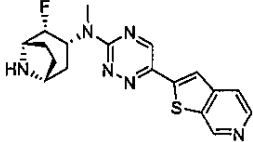
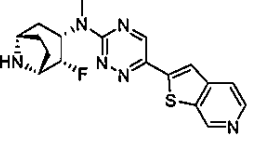
上記の手順に従うが、PENT-8B (102 mg、0.22 mmol) を用いて、白色の固体として表題化合物である化合物 8B を得た白色の固体 (47.6 mg、収率 59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.37-9.33 (m, 1H), 8.78-8.75 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 8.47-8.40 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 1H), 4.72-4.51 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 3H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H)。LCMS: m/z 370.9 [M+H]⁺; t_R = 1.60 分。

【0744】

化合物 8 A および化合物 8 B の絶対配置は決定されなかった。化合物 8 A および化合物 8 B を表 8 に示す。

【表 3 7】

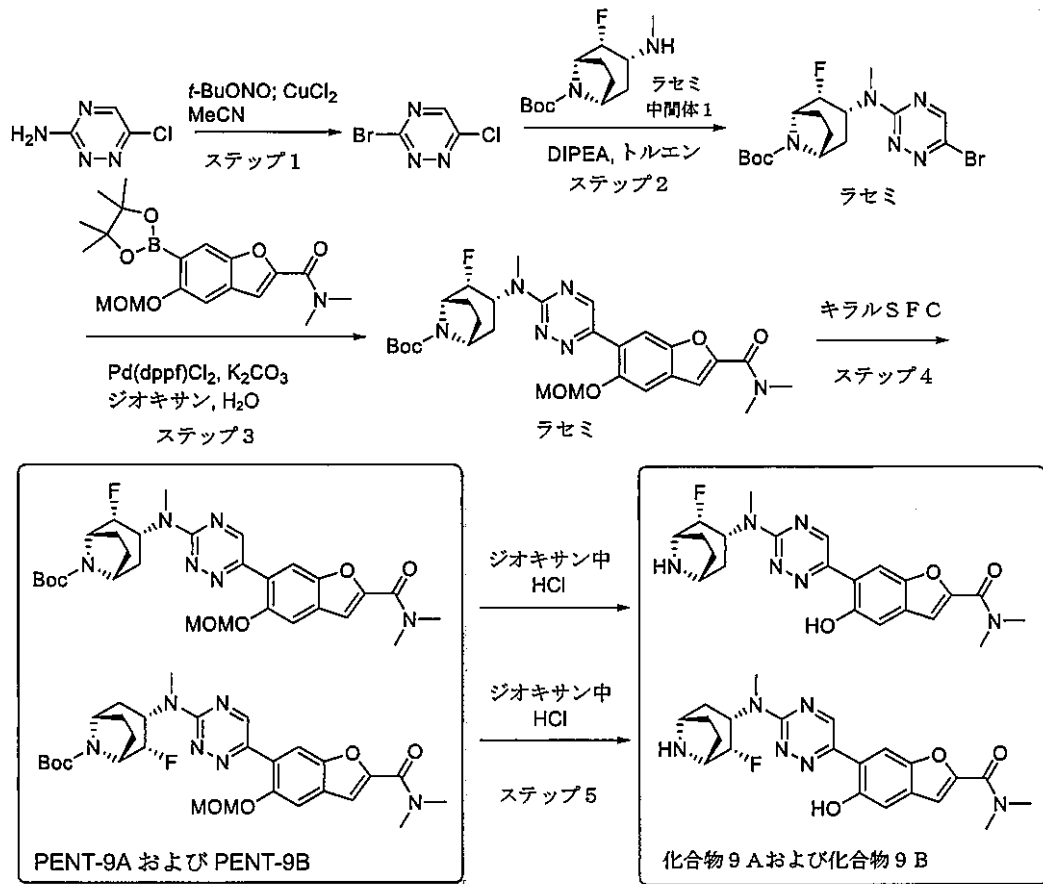
表 8. 例示的な化合物

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
8A	 および	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37–9.33(m, 1H), 8.78–8.75(m, 1H), 8.55–8.52(m, 1H), 8.47–8.40(m, 1H), 7.99–7.96(m, 1H), 5.12–4.94(m, 1H), 4.72–4.51(m, 1H), 3.62–3.49(m, 2H), 3.23–3.13(m, 3H), 2.27–2.19(m, 1H), 1.91–1.73(m, 3H), 1.63–1.53(m, 2H).	371	実施例B-6(1)を参照のこと	0.81
8B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37–9.33(m, 1H), 8.78–8.75(m, 1H), 8.55–8.52(m, 1H), 8.47–8.40(m, 1H), 7.99–7.96(m, 1H), 5.12–4.94(m, 1H), 4.72–4.51(m, 1H), 3.62–3.49(m, 2H), 3.23–3.13(m, 3H), 2.27–2.19(m, 1H), 1.91–1.73(m, 3H), 1.63–1.53(m, 2H).	371	実施例B-6(1)を参照のこと	1.91

【0745】

実施例 B-6 (2) : 6- (3- [[(1S, 2S, 3R, 5R) -2-フルオロ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] (メチル) アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) -5-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミドおよび 6- (3- [[(1R, 2R, 3S, 5S) -2-フルオロ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] (メチル) アミノ] -1, 2, 4-トリアジン-6-イル) -5-ヒドロキシ-N, N-ジメチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド (化合物 9 A および化合物 9 B) の合成。

【化 1 8 6】



【0746】

ステップ 1: 6-ブロモ-3-クロロ-1,2,4-トリアジンの合成。200 mL のバイアルに、6-ブロモ-1,2,4-トリアジン-3-アミン (5.00 g、28.6 mmol、1.0 当量)、 CuCl_2 (5.00 g、37.15 mmol、1.30 当量)、 MeCN (50 mL)、および亜硝酸 *tert*-ブチル (4.7 g、45.6 mmol、1.60 当量) を入れた。結果として得られた溶液を 70℃ で 2 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:10) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の固体として 6-ブロモ-3-クロロ-1,2,4-トリアジンを得た (2.5 g、収率 45%)。

【0747】

ステップ 2: (±) *tert*-ブチル (1*S*, 3*R*, 5*R*) - 3 - [(6-ブロモ-1,2,4-トリアジン-3-イル) アミノ] - 2-フルオロ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート の合成。200 mL のバイアルに、6-ブロモ-3-クロロ-1,2,4-トリアジン (2.5 g、12.9 mmol、1.0 当量)、(±) *tert*-ブチル (1*S*, 3*R*, 5*R*) - 3 - アミノ-2-フルオロ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (3.14 g、12.860 mmol、1.00 当量)、 DIPEA (3.32 g、25.7 mmol、2.00 当量)、および DMSO (50 mL) を入れた。結果として得られた溶液を 60℃ で 2 時間攪拌した。その後、水/氷 (20 mL) を添加して反応物をクエンチした。結果として得られた溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン (1:3) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として (±) *tert*-ブチル (1*S*, 3*R*, 5*R*) - 3 - [(3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル) アミノ] - 2-フルオロ-8-アザビシクロ [3.2.1]

オクタン-8-カルボキシレートおよび(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの1:1混合物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。LCMS表題化合物:m/z 346.1、348.1 [M-tBu+H]⁺; t_R=2.51分。

【0748】

ステップ3:(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの合成。不活性窒素雰囲気でパージおよび維持した200mLのバイアルに、(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(3-クロロ-1, 2, 4-トリアジン-6-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよび(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(2.5g、6.58mmol、1.00当量)の1:1混合物、DMF(10.00mL)を入れた。溶液を0℃で攪拌し、NaH(鉱油中60重量%、205mg、8.56mmol、1.30当量)を緩徐に添加した。その後、溶液を0℃で15分攪拌した。その後、CH₃I(1.40g、9.87mmol、1.50当量)を0℃で緩徐に添加した。結果として得られた溶液を0℃でさらに1時間攪拌した。その後、水(50mL)を添加して反応物をクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-クロロ-1, 2, 4-トリアジン-6-イル生成物および6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル生成物の混合物を得た。この生成物をSFC精製によりさらに精製した。SFC条件:カラム:CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5μm、移動相A:CO₂、移動相B:MeOH-HPLC、流量:45mL/分、勾配:15%B、254nm、RT1:3.8分、RT2:4.6分、注入体積:0.4mL。これにより、黄色の固体として900mgの(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを得た。LCMS:m/z 416.1、418.1 [M+H]⁺; t_R=1.34分。

【0749】

ステップ4:tert-ブチル(1R, 2S, 3S, 5S)-3-([6-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-6-イル]-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)(メチル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートおよびtert-ブチル(1S, 2R, 3R, 5R)-3-([6-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-(メトキシメトキシ)-1-ベンゾフラン-6-イル]-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)(メチル)アミノ)-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(PENT-9AおよびPENT-9B)の合成。不活性窒素雰囲気でパージおよび維持した40mLのバイアルに、(±)tert-ブチル(1S, 3R, 5R)-3-[(6-ブロモ-1, 2, 4-トリアジン-3-イル)アミノ]-2-フルオロ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(250mg、0.60mmol、1.0当量)、5-(メトキシメトキシ)-N,N-ジメチル-6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(B2、293mg、0.781mmol、1.3当量)、Pd(dppf)Cl₂(22mg、0.030mmol、0.05当量)、K₂CO₃(166mg、1.20mmol、2当量)、ジオキサン(5.0mL)、およびH₂O(1.0mL)を入れた。結果として得られた溶液を100℃で3時間攪拌した。結果として得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(3:1)とともにシリ

カゲルカラムに塗布した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（３：１）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として粗生成物を得た。

【０７５０】

生成物を以下の条件でキラル分取ＨＰＬＣによりさらに精製した（ＮＢ分取キラルＨＰＬＣ－０３）：カラム：ＣＨＩＲＡＬ ＡＲＴ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＢ、２×２５ ｃｍ、５ μｍ、移動相：ＥｔＯＨ－（１０分で３０％ＥｔＯＨ－保持）。精製により、エナンチオマー過剰率９９％超の純粋なエナンチオマーとして、黄色の固体として２つのエナンチオマー生成物（ＰＥＮＴ－９Ａ、 t_R ＝４．２４分、１００ ｍｇ、収率２８．５％）および（ＰＥＮＴ－９Ｂ、 t_R ＝４．８４分、１００ ｍｇ、収率２８．５％）を得た。ＰＥＮＴ－９Ａ：ＬＣＭＳ： m/z ５８５．３ $[M+H]^+$ ； t_R ＝１．７３分．ＰＥＮＴ－９Ｂ：ＬＣＭＳ： m/z ５８５．３ $[M+H]^+$ ； t_R ＝１．７３分。

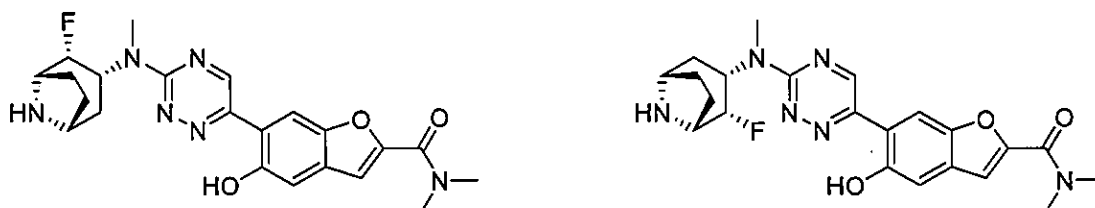
10

【０７５１】

ステップ５：６－（３－[[（１Ｓ，２Ｓ，３Ｒ，５Ｒ）－２－フルオロ－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル]（メチル）アミノ]－１，２，４－トリアジン－６－イル）－５－ヒドロキシー－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－ベンゾフラン－２－カルボキサミドおよび６－（３－[[（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－フルオロ－８－アザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル]（メチル）アミノ]－１，２，４－トリアジン－６－イル）－５－ヒドロキシー－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１－ベンゾフラン－２－カルボキサミド（化合物９Ａおよび化合物９Ｂ）の合成。

【化１８７】

20



【０７５２】

30

８ ｍＬのバイアルに、ＰＥＮＴ－９Ａ（１００ ｍｇ、０．１７ ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキササン（５．０ ｍＬ）中ＨＣｌ（ガス）を入れた。結果として得られた溶液を室温で２時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。粗生成物を以下の条件で分取ＨＰＬＣにより精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｓｈｉｅｌｄ ＲＰ１８ ＯＢＤ Ｃｏｌｕｍｎ、５ μｍ、１９×１５０ ｍｍ、移動相：水（１０ ｍｍｏｌ／Ｌ NH_4HCO_3 ）およびＡＣＮ（１０分で２４％相Ｂから最大３５％）。精製により、黄色の固体として表題化合物である化合物９Ａを得た（２５ ｍｇ、収率３３％）。 ^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ d_4 ） δ ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ， J ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｄ， J ＝３７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ， J ＝５１．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｄ， J ＝１．７ Ｈｚ，３Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．８６（ｔ， J ＝７．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ： m/z ４４１．２ $[M+H]^+$ 。

40

【０７５３】

上記の手順に従うが、ＰＥＮＴ－９Ｂ（１００ ｍｇ、０．１７ ｍｍｏｌ）を用いて、黄色の固体として表題化合物である化合物９Ｂを得た（２５ ｍｇ、収率３３％）。

【０７５４】

^1H ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，メタノール－ d_4 ） δ ９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ， J ＝０．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．１８（ｄ， J ＝３７．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ， J ＝５１．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．

50

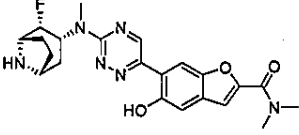
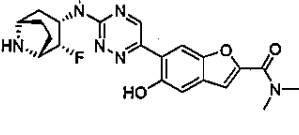
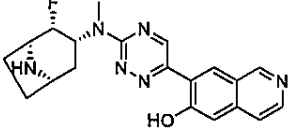
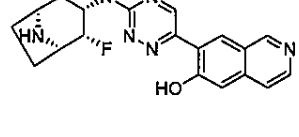
. 69 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (d, J=1.7 Hz, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.49–2.39 (m, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.86 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.77–1.65 (m, 1H). LCMS: m/z 441.2 [M+H]⁺. 化合物9Aおよび化合物9Bの絶対配置は決定されなかった。化合物9Aおよび化合物9Bを表9に示す。

【0755】

表9中の追加の例示的な化合物を、化合物8Aおよび化合物8Bならびに化合物9Aおよび化合物9Bを合成するために使用した手順と類似の手順、ならびに上記の一般合成方法Cによる一般スキームB3を使用して合成した。

【表38-1】

表9. 一般合成方法C (スキームB3) に従って作製した追加の化合物

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
9A		1H NMR(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.09(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.30(d, J=0.9 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 5.18(d, J=37.4 Hz, 1H), 4.71(d, J=51.5 Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.30(d, J=1.7 Hz, 3H), 3.16(s, 3H), 2.49–2.39(m, 1H), 2.00(s, 2H), 1.86(t, J=7.9 Hz, 2H), 1.77–1.65(m, 1H).	441	実施例B-6(2)を参照のこと	4.2
9B	および 	1H NMR(300 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.09(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.30(d, J=0.9 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 5.18(d, J=37.4 Hz, 1H), 4.71(d, J=51.5 Hz, 1H), 3.69(s, 2H), 3.40(s, 3H), 3.30(d, J=1.7 Hz, 3H), 3.16(s, 3H), 2.49–2.39(m, 1H), 2.00(s, 2H), 1.86(t, J=7.9 Hz, 2H), 1.77–1.65(m, 1H).	441	実施例B-6(2)を参照のこと	4.8
10A	 および 	1H NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ 13.56–13.46(s, 1H), 9.24–9.00(m, 2H), 8.66(d, J=22.3 Hz, 1H), 8.45–8.37(m, 1H), 7.52–7.46(m, 1H), 7.24(s, 1H), 5.28–5.16(m, 1H), 4.82–4.54(m, 1H), 3.82–3.66(m, 2H), 3.39–3.23(m, 3H), 2.35–2.11(m, 2H), 2.06–1.90(m, 2H), 1.79–1.75(m, 2H).	381	D	2.44

10

20

30

40

50

【表 38-2】

化合物	構造	プロトン NMR	LCMS M+H	キラル SFC精製 方法	キラル中 間体保持 時間(分)
10B		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.56–13.46 (s, 1H), 9.24–9.00 (m, 2H), 8.66 (d, $J=22.4$ Hz, 1H), 8.45–8.37 (m, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.28–5.16 (m, 1H), 4.82–4.54 (m, 1H), 3.82–3.66 (m, 2H), 3.39–3.23 (m, 3H), 2.35–2.11 (m, 2H), 2.06–1.90 (m, 2H), 1.79–1.75 (m, 2H)	381	D	1.22

【0756】

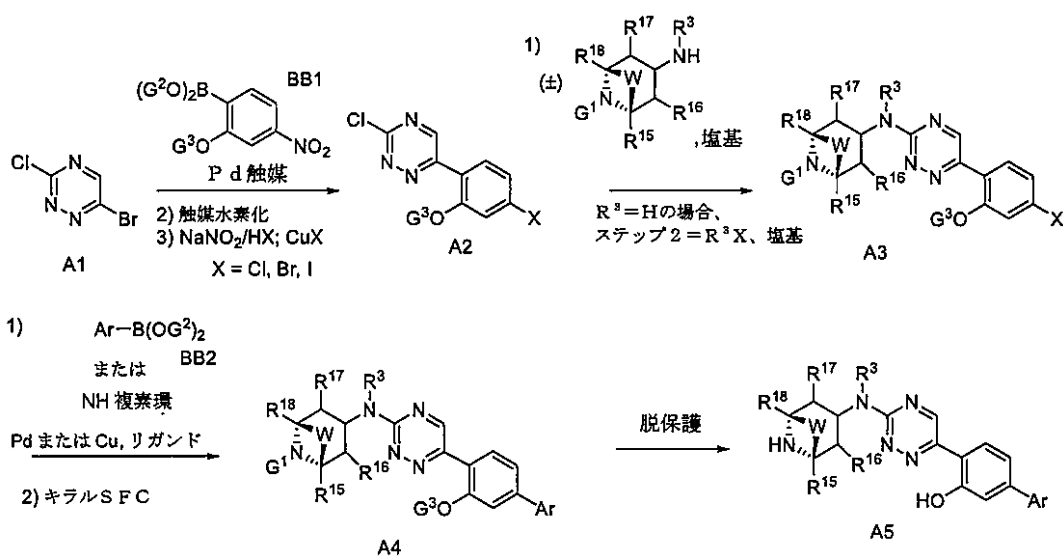
表 9 中の化合物の絶対配置は決定されなかった。

【0757】

実施例 B-7. 追加の一般スキームおよび実施例

スキーム B4: 複素環鈴木、非アルキル化アミンおよびアルキル化アミン

【化188】



【0758】

6-ブromo-3-クロロ-1, 2, 4-トリアジンをボロン酸 BB1 またはエステルとカップリングし、アリールニトロ基を触媒水素化およびザントマイヤー反応によりハロゲン化アリールに変換して化合物 A2 を得るスキーム 4 により、化合物を作製することができる。化合物 A2 を適切なアミノアルコール AA および塩基で処理して、A3 を得ることができる。化合物 A3 をボロン酸またはエステル BB2 とカップリングして、A4 を得ることができる。必要に応じて、保護基 G1 および保護基 G3 の除去により、化合物 A5 が得られるであろう。アミン構成要素 AA がエナンチオマーである場合、エナンチオマー生成物を合成の任意の段階でキラル方法（キラル SFC クロマトグラフィー、再結晶、キラル分割）により分離して、精製されたエナンチオマー生成物を得ることができ、その後、こ

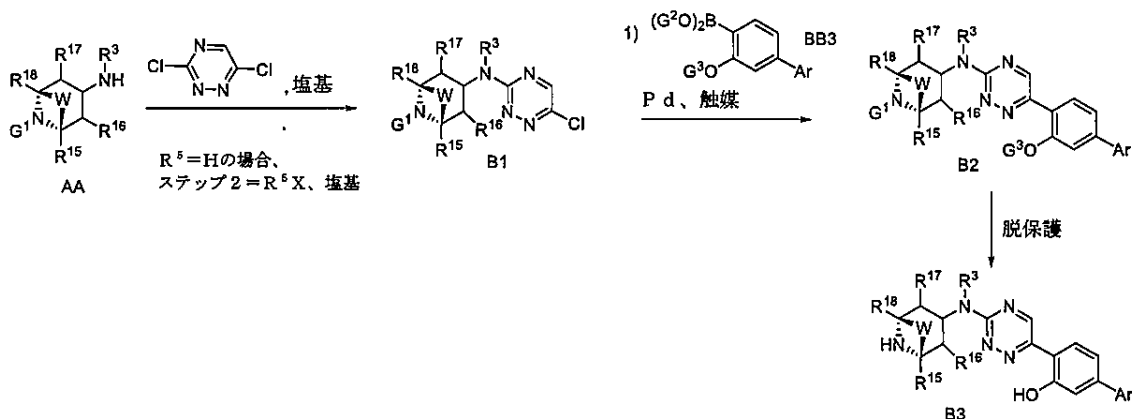
れを最終生成物のエナンチオマーの分離を含むその後の合成ステップを通じて独立して維持して、エナンチオピュアな生成物を得ることができることが理解される。

【0759】

実施例 B-8. 追加の一般スキームおよび実施例

スキーム B5: 収束的鈴木、非アルキル化アミンおよびアルキル化アミン

【化189】



10

【0760】

適切なアミノアルコール AA を塩基によって媒介される 3, 6-ジクロロ-1, 2, 4-トリアジンに添加して B1 を得ることができるスキーム 5 により、化合物を作製することができる。AA が一級アミンである場合、R⁵ を適切なハロゲン化アルキルおよび塩基での処理により R⁵ = H から R⁵ = アルキルに変換して B1 を得ることができる。その後、B1 をボロン酸またはエステル BB3 とカップリングして A2 を得ることができる。必要に応じて、保護基 G1 および保護基 G2 の除去により、化合物 B3 が得られるであろう。アミン構成要素 AA がエナンチオマーである場合、エナンチオマー生成物を合成の任意の段階でキラル方法（キラル SFC クロマトグラフィー、再結晶、キラル分割）により分離して、精製されたエナンチオマー生成物を得ることができ、その後、これを最終生成物のエナンチオマーの分離を含むその後の合成ステップを通じて独立して維持して、エナンチオピュアな生成物を得ることができることが理解される。

20

30

【0761】

実施例 B-9. 追加の化合物の合成。

表 1 J 中の追加の例示的な化合物を、上記の一般スキーム B1 ~ B5 に概説される手順を使用して作製することができる。

【0762】

実施例 B-10. 追加の合成スキーム。

いくつかの実施形態では、追加の例示的な化合物を、以下のスキーム 1 ~ 75 に提供される手順に従って作製することができる。

40

【0763】

いくつかの実施形態では、化合物を、以下のスキームに従ってラセミ出発材料（および／または中間体）から作製し、最終生成物または中間体としてキラルクロマトグラフィーによって個々のエナンチオマーに分離することができる。いくつかの実施形態では、単一のエナンチオマーのみが描かれているが、当業者であれば、両エナンチオマーをそれらのスキームに従って作製し、キラルクロマトグラフィーによって分離することができるを理解することができる。別途記載されない限り、分離された中間体および最終化合物の絶対配置が決定されないことが理解される。

【0764】

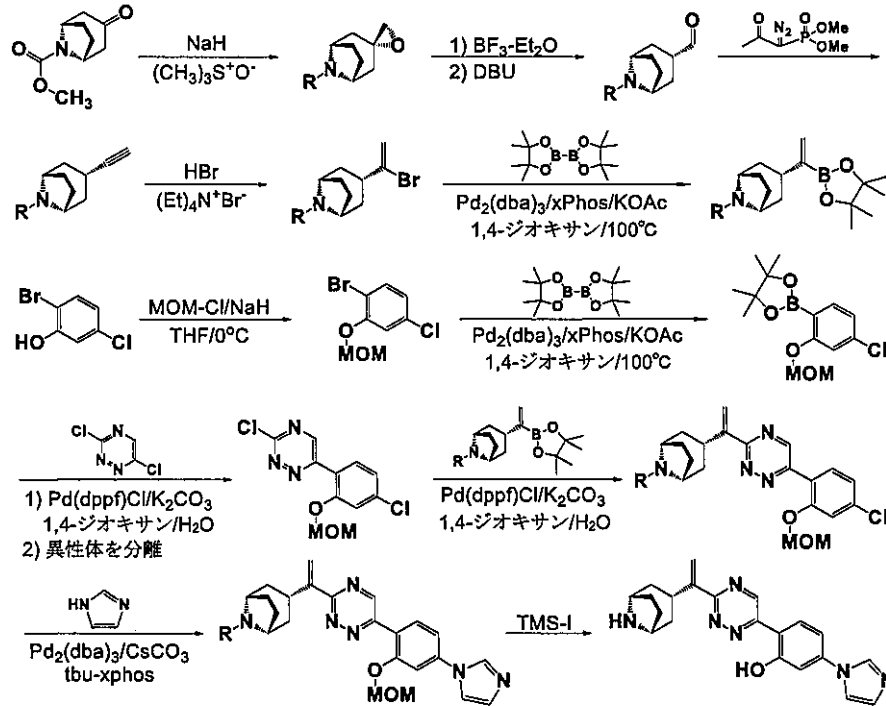
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、ス

50

キーム 1 である。

【化 1 9 0】

$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$



10

20

【 0 7 6 5】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 2 である。

30

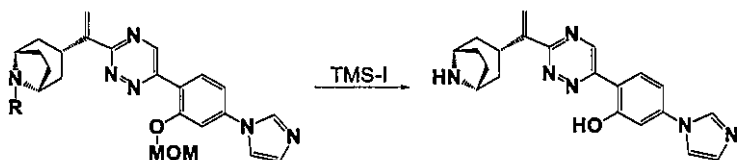
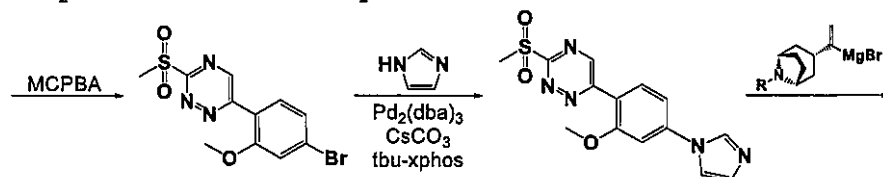
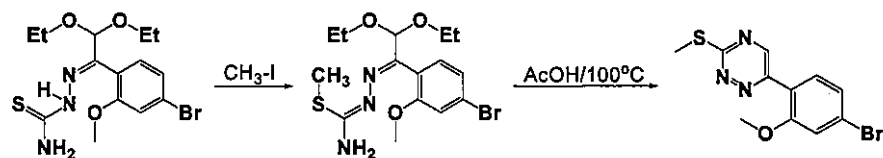
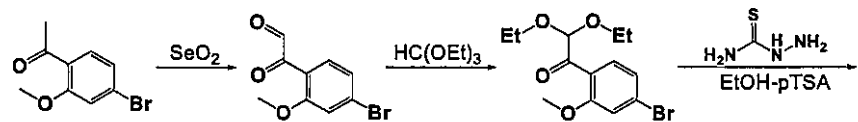
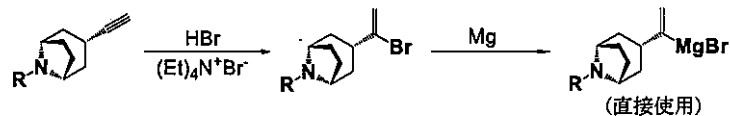
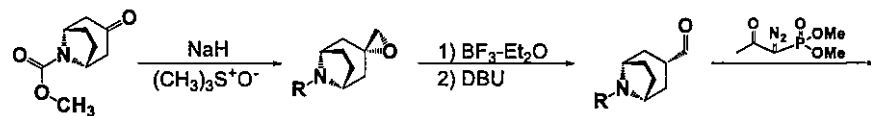
40

50

$$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$$


いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMを調製するためのスキームは、スキーム3である。

【化 1 9 2】

R = CO₂CH₃

【 0 7 6 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 4 である。

10

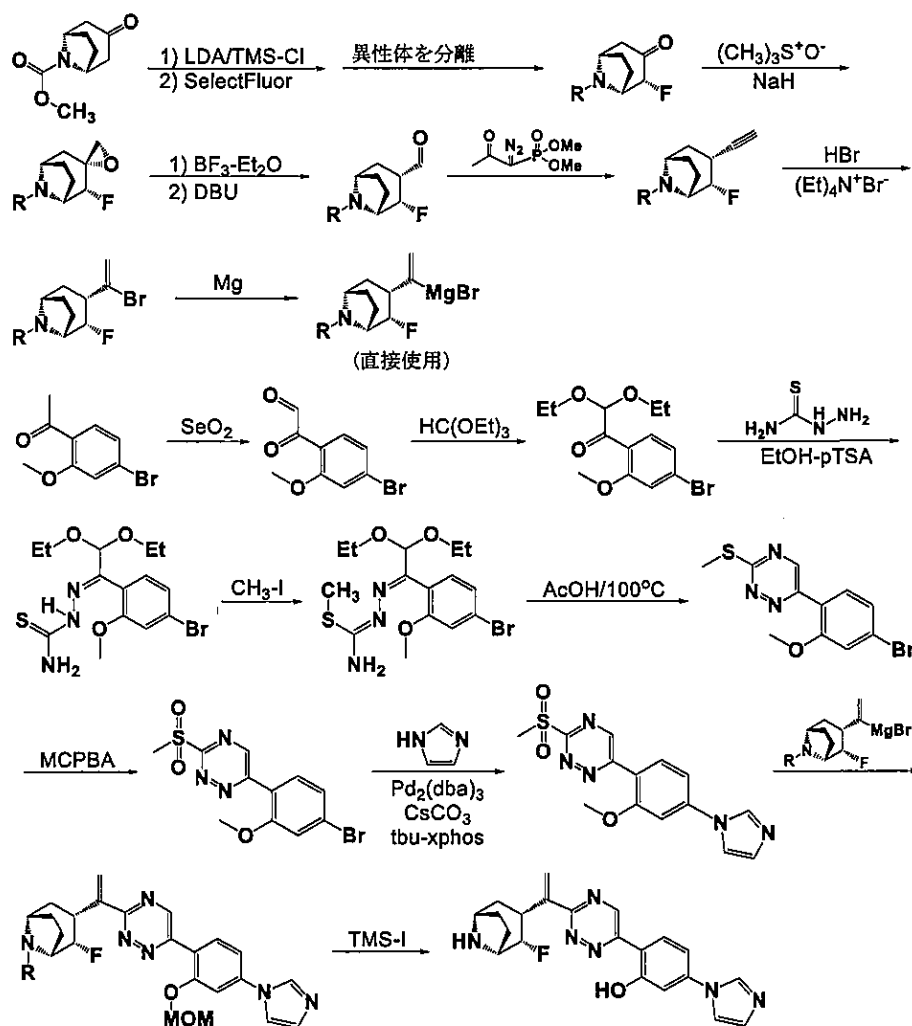
20

30

40

50

【化 1 9 3】

R = CO₂CH₃

10

20

30

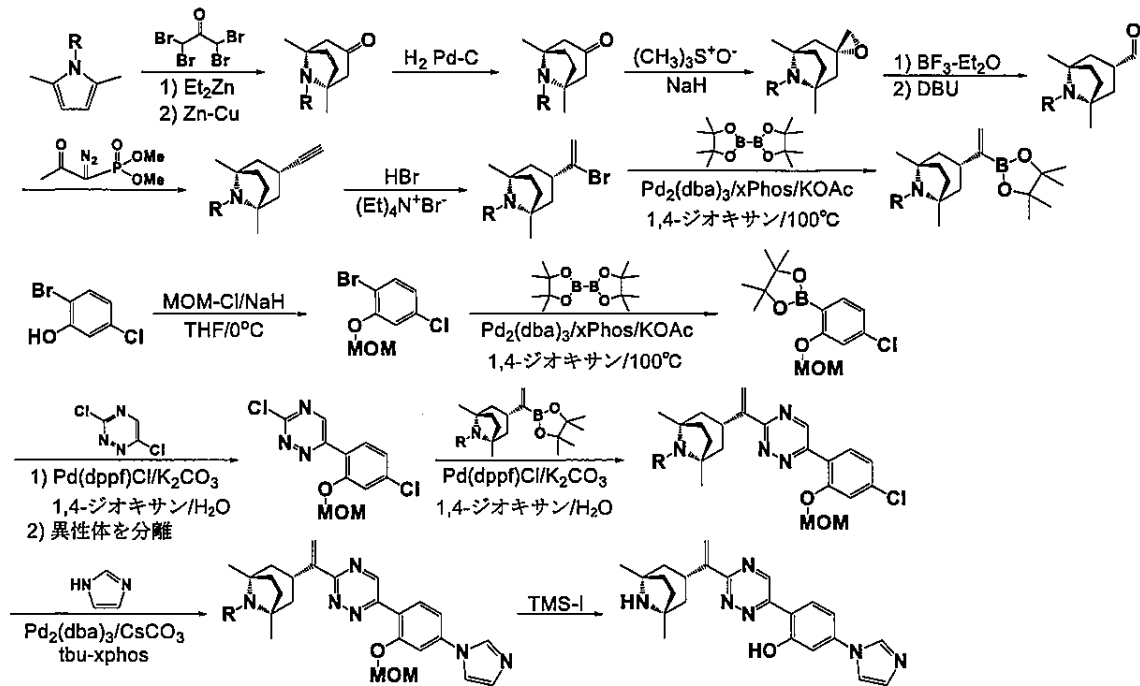
【0768】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 である。

40

50

【化 1 9 4】

R = CO₂CH₃

10

20

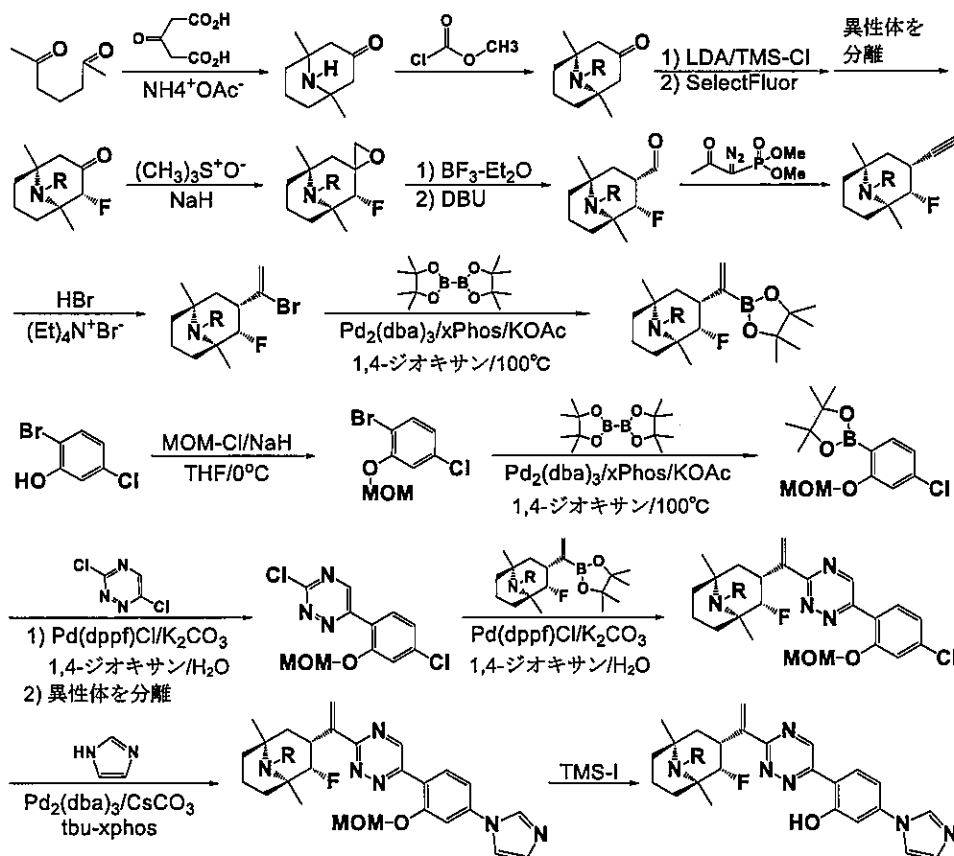
【 0 7 6 9】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 である。

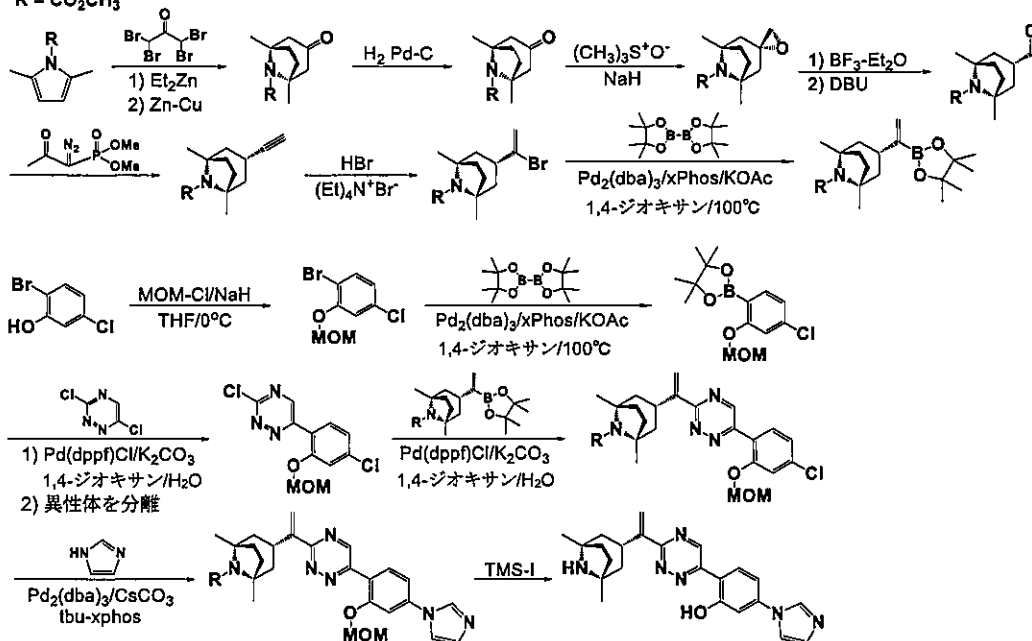
30

40

50

$$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$$


いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMを調製するためのスキームは、スキーム7である。

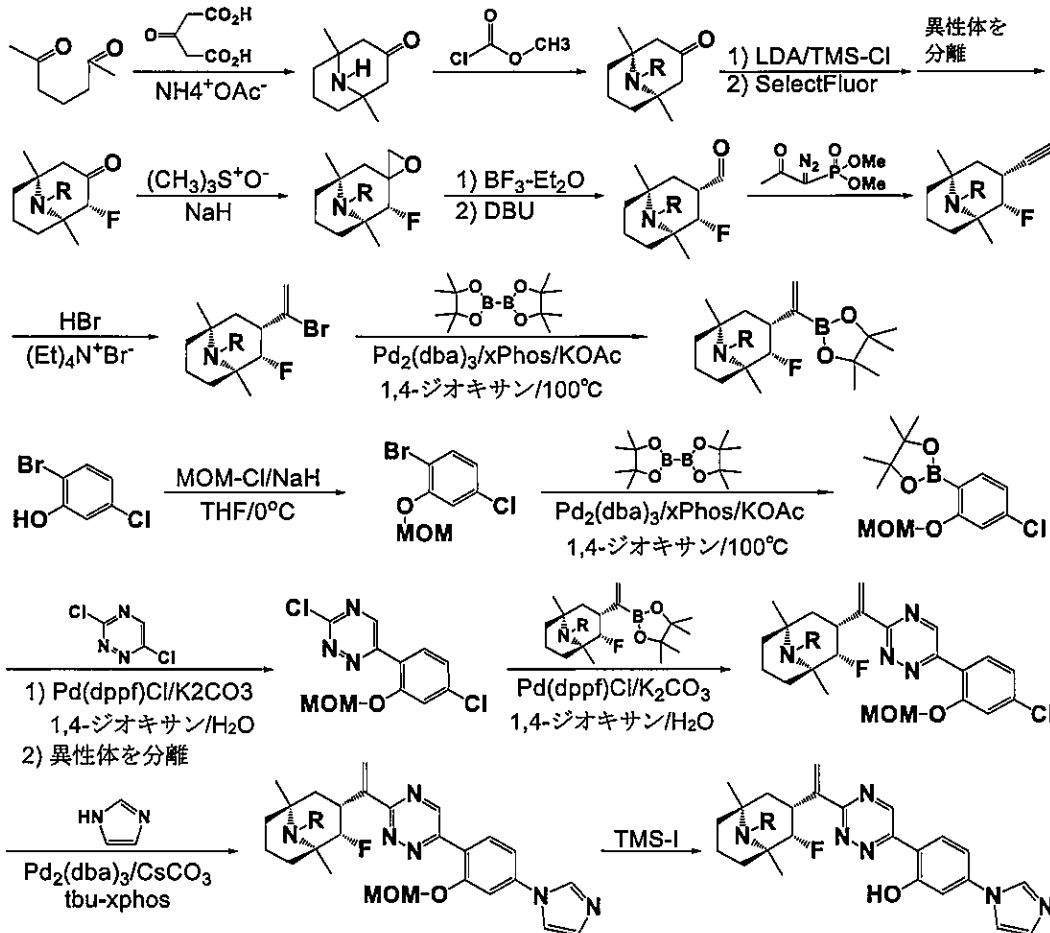
$$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$$


【0771】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S Mを調製するためのスキームは、スキーム8である。

【化197】

$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$



【0772】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S Mを調製するためのスキームは、スキーム9である。

10

20

30

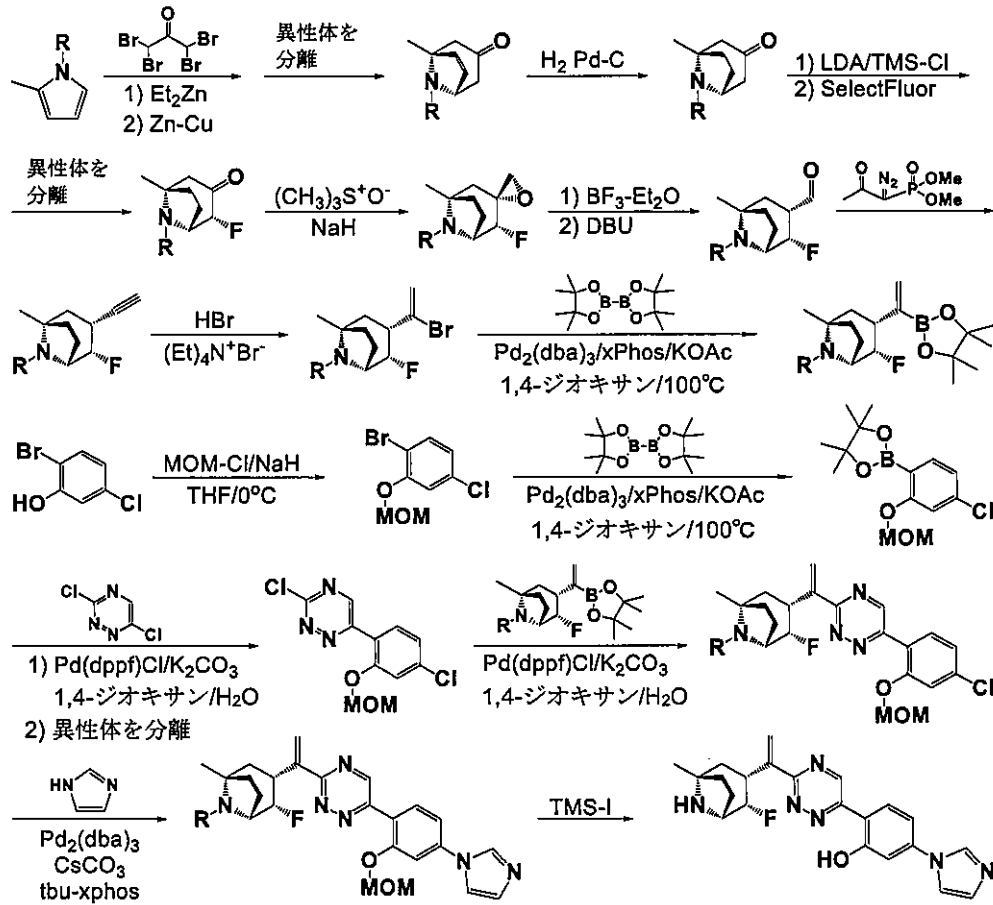
40

50

$$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$$


いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMを調製するためのスキームは、スキーム10である。

【化 1 9 9】

R = CO₂CH₃

10

20

【0 7 7 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 11 である。

30

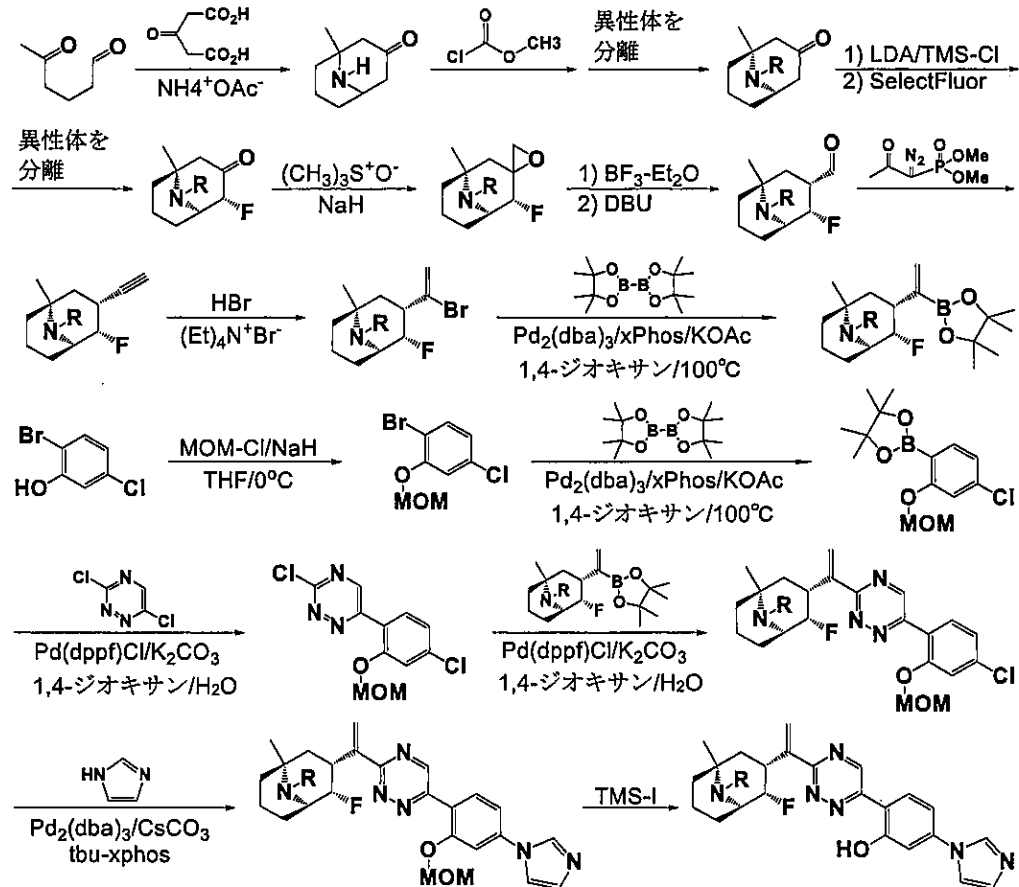
40

50

$$R = \text{CO}_2\text{CH}_3$$


いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMを調製するためのスキームは、スキーム12である。

【化 2 0 1】

R = CO₂CH₃

10

20

【0 7 7 6】

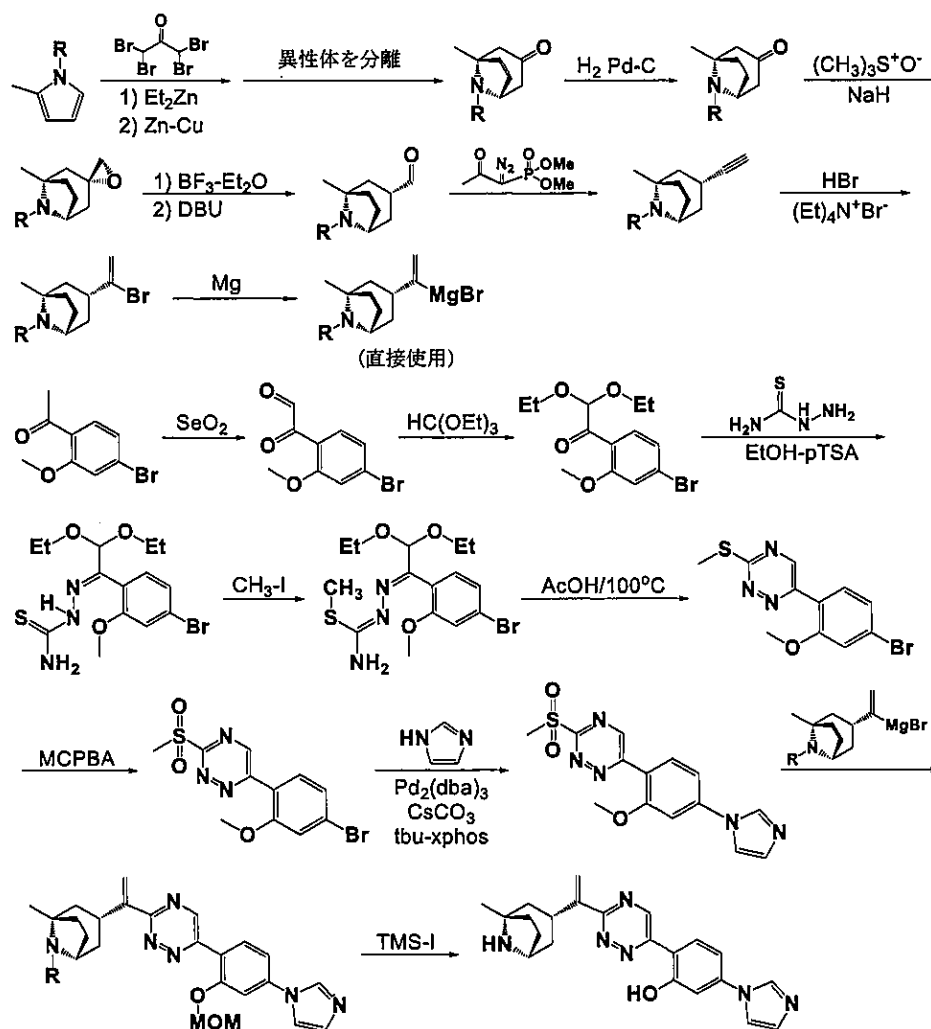
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 13 である。

30

40

50

【化 2 0 2】

R = CO₂CH₃

10

20

30

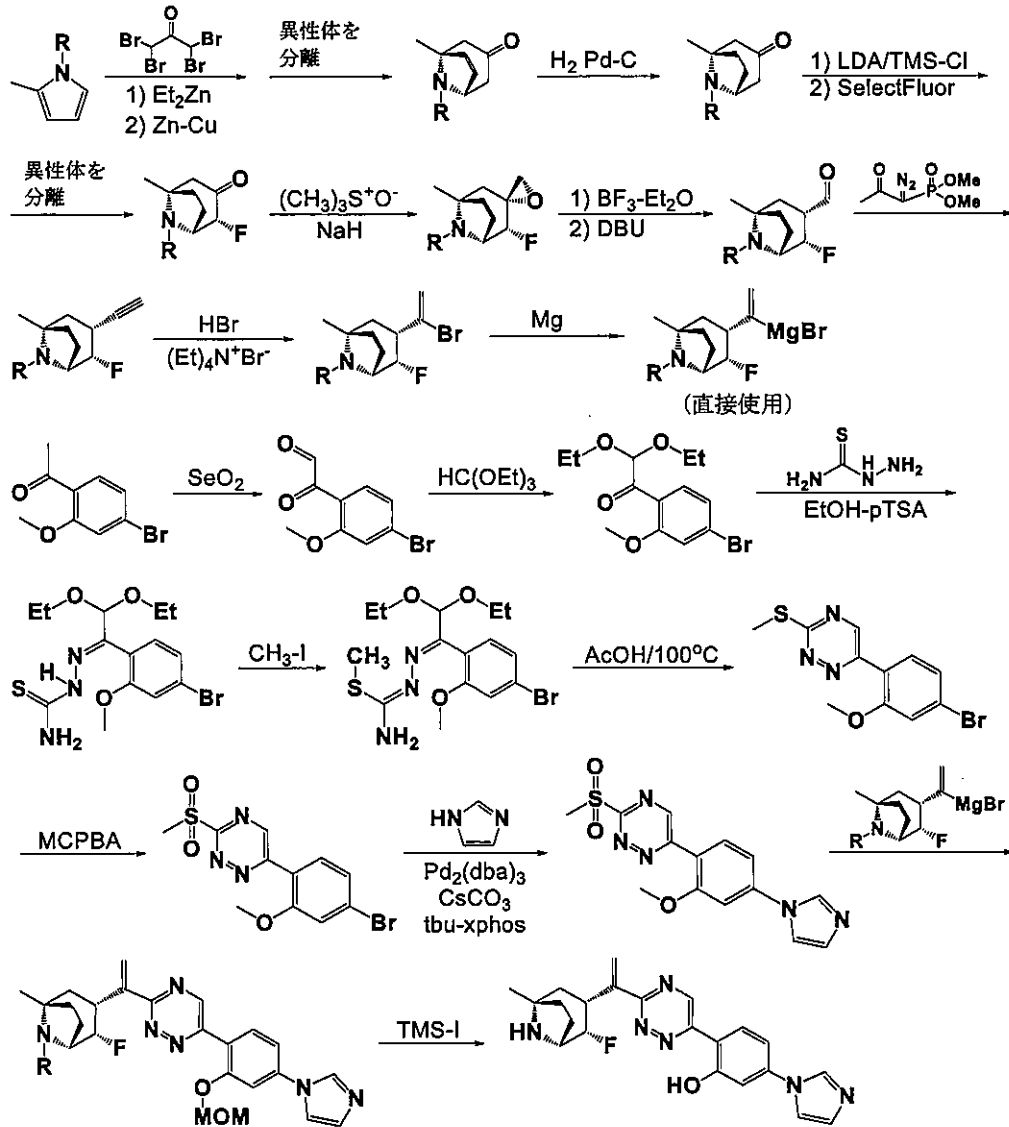
【0 7 7 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 1 4 である。

40

50

【化 2 0 3】

R = CO₂CH₃

10

20

30

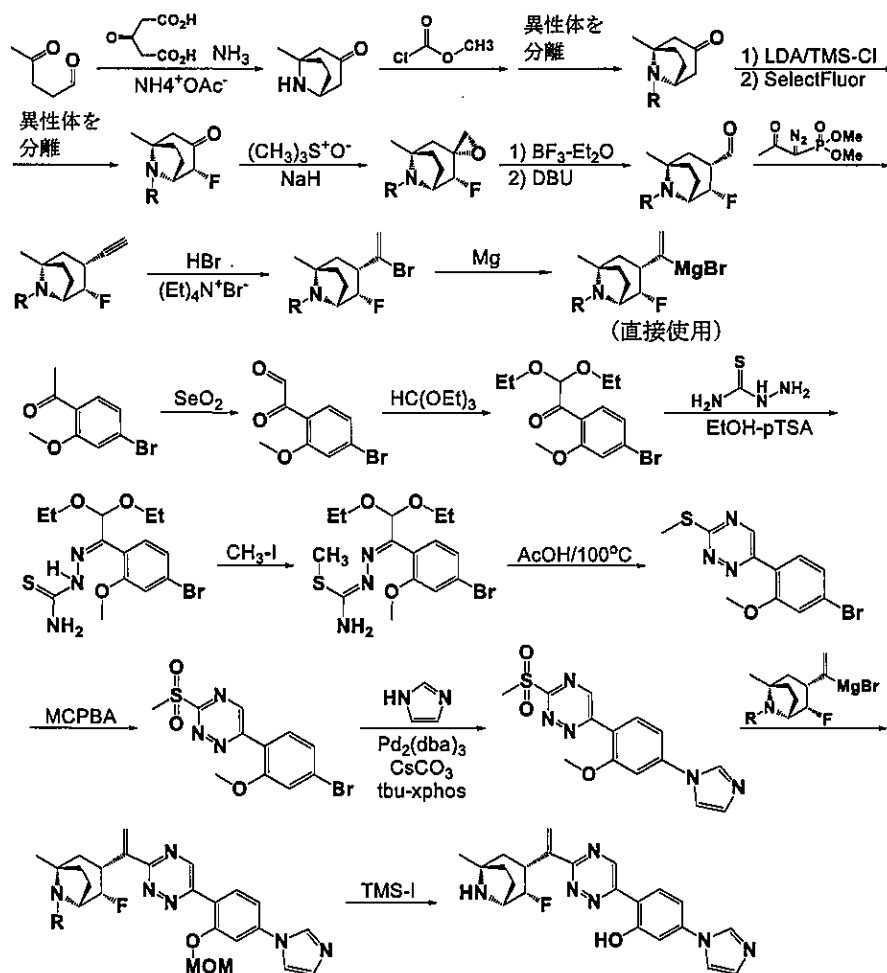
【0 7 7 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 15 である。

40

50

【化 2 0 4】

R = CO₂CH₃

10

20

30

【0 7 7 9】

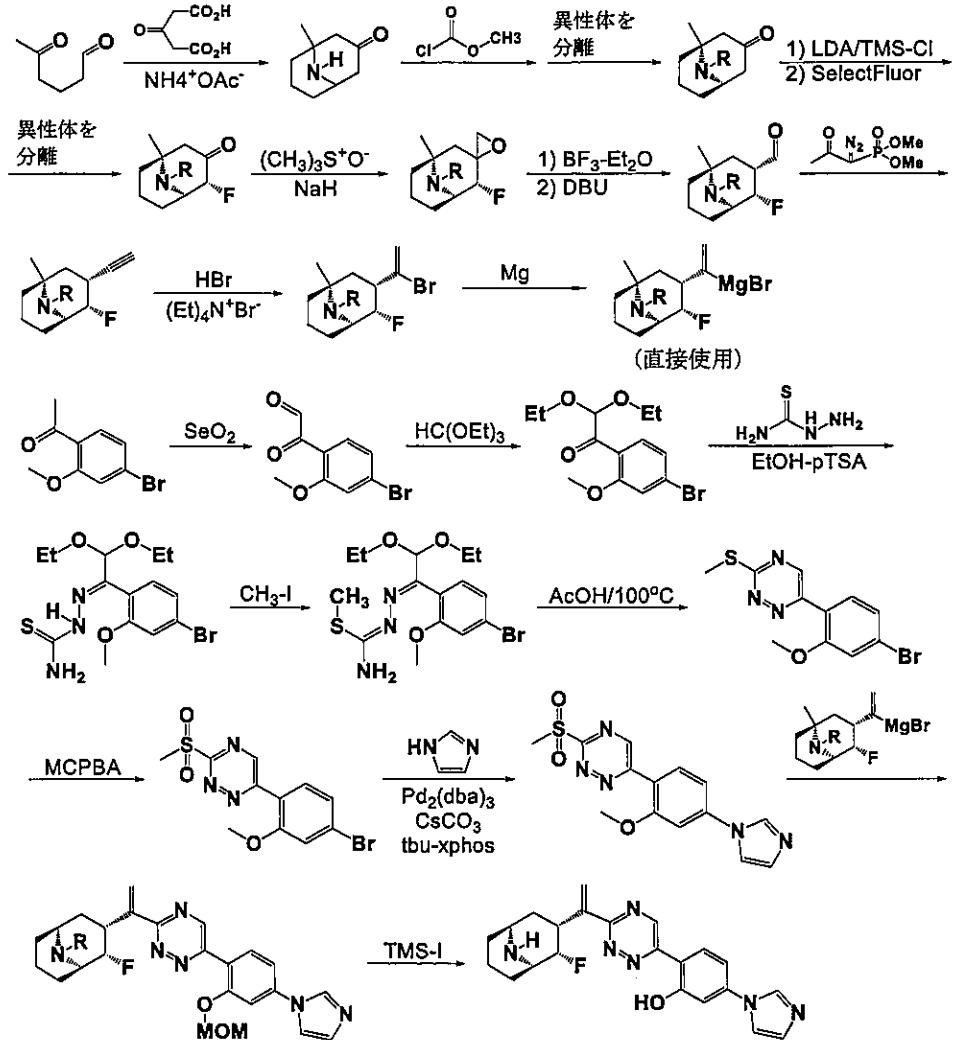
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 16 である。

TMS-I

40

50

【化 2 0 5】

R = CO₂CH₃

10

20

30

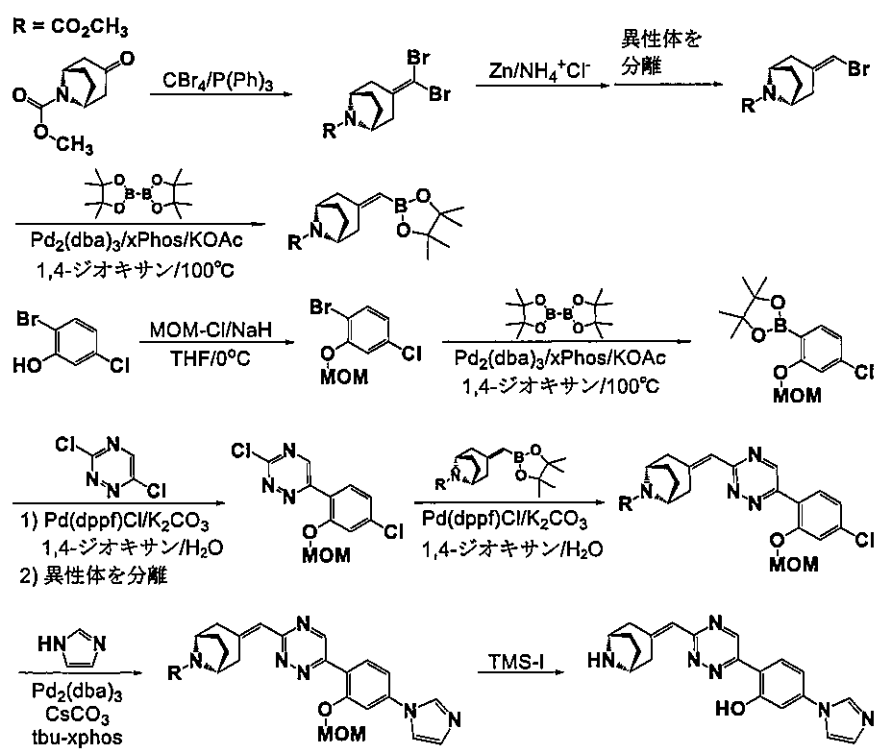
【 0 7 8 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 17 である。

40

50

【化 2 0 6】



10

20

【0 7 8 1】

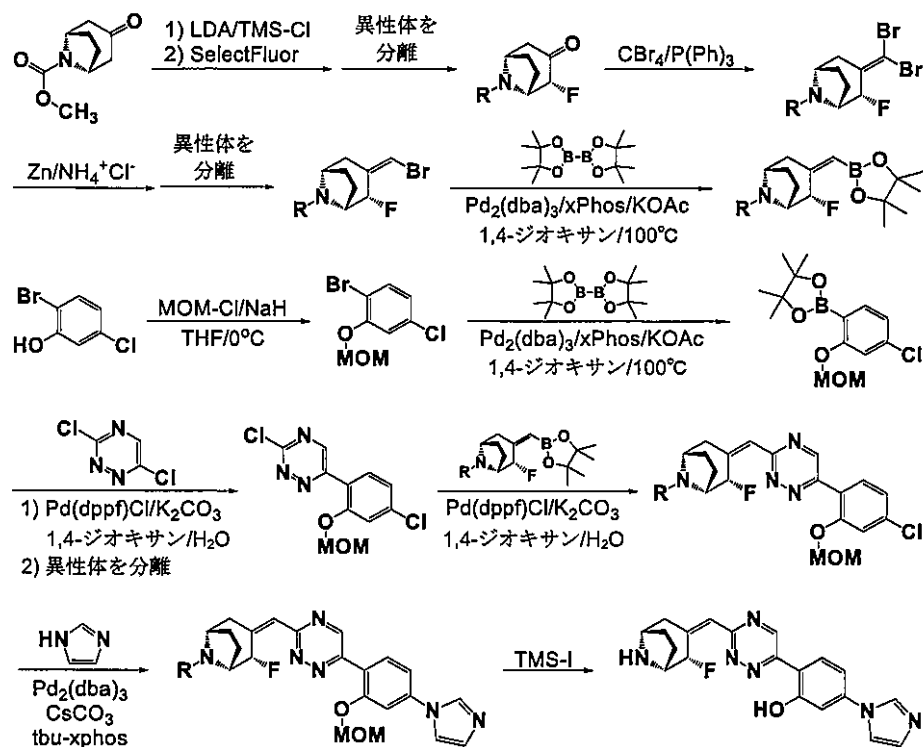
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 18 である。

30

40

50

【化 2 0 7】

R = CO₂CH₃

10

20

【 0 7 8 2】

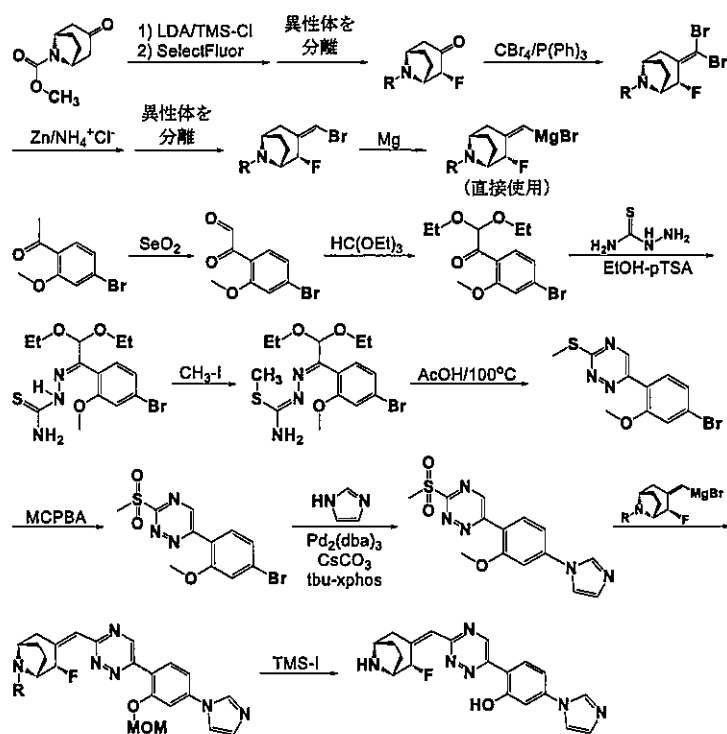
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 19 である。

30

40

50

【化 2 0 8】

R = CO₂CH₃

【 0 7 8 3】

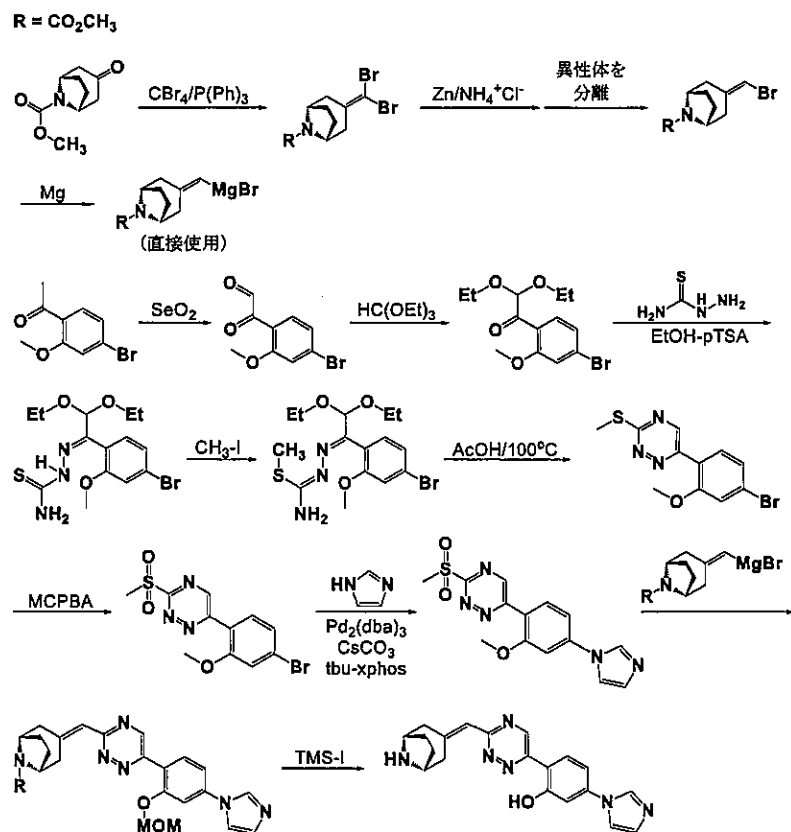
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 2 0 である。

30

40

50

【化 2 0 9】



【0 7 8 4】

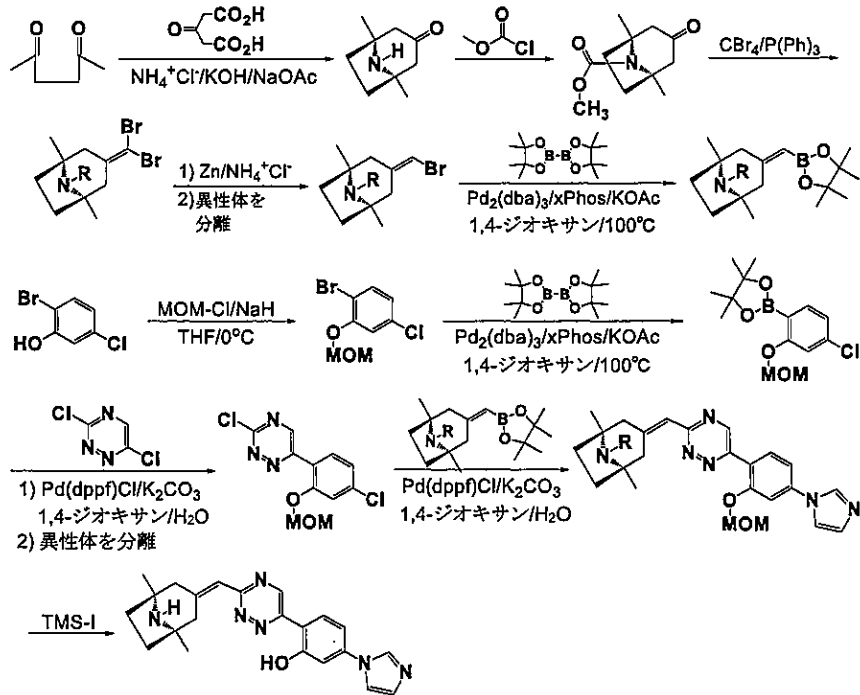
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 21 である。

30

40

50

【化 2 1 0】

R = CO₂CH₃

10

20

【 0 7 8 5】

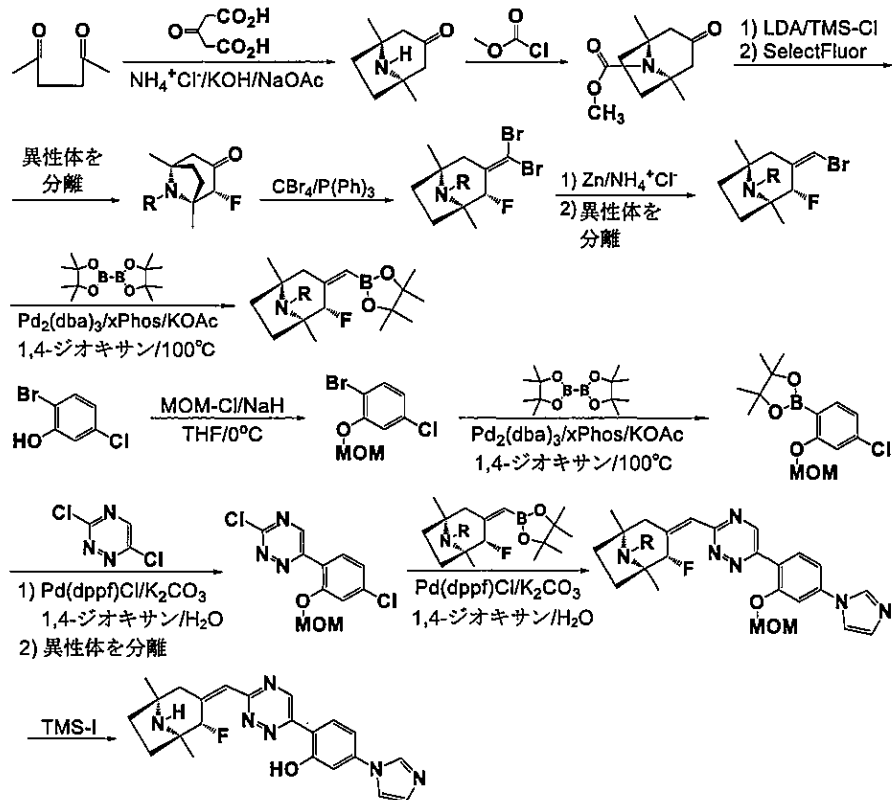
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 2 2 である。

30

40

50

【化 2 1 1】

R = CO₂CH₃

10

20

【 0 7 8 6】

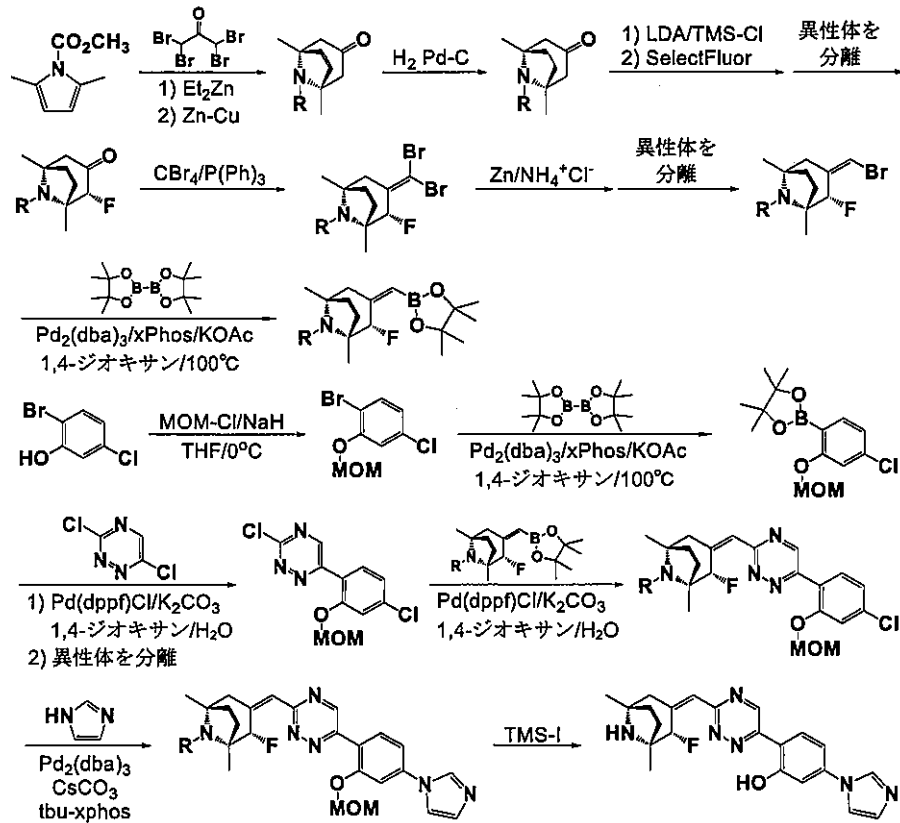
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 23 である。

30

40

50

【化 2 1 2】

R = CO₂CH₃

10

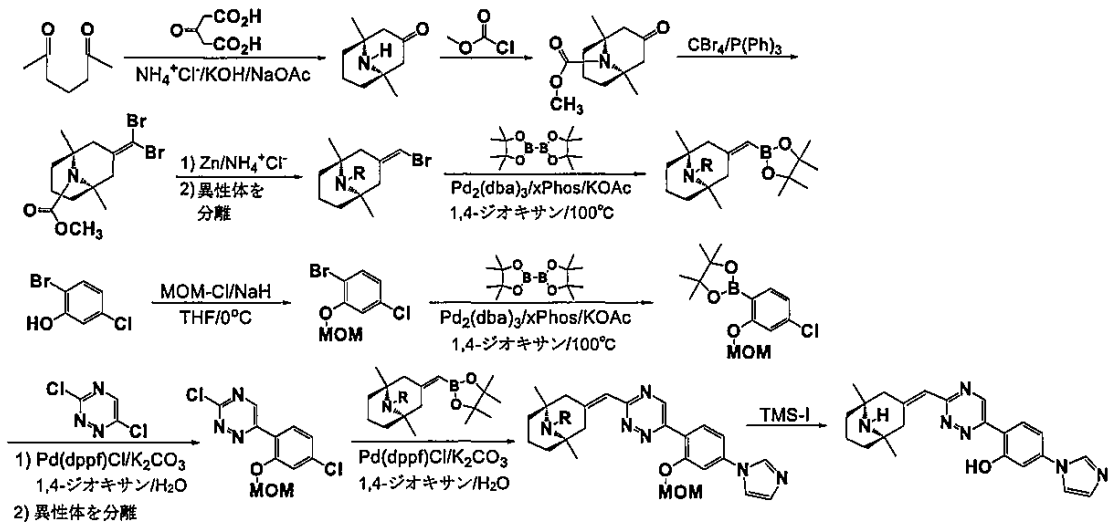
20

【0 7 8 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 2 4 である。

30

【化 2 1 3】

R = CO₂CH₃

40

【0 7 8 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、ス

50

【化 2 1 4】



30

【化 2 1 5】

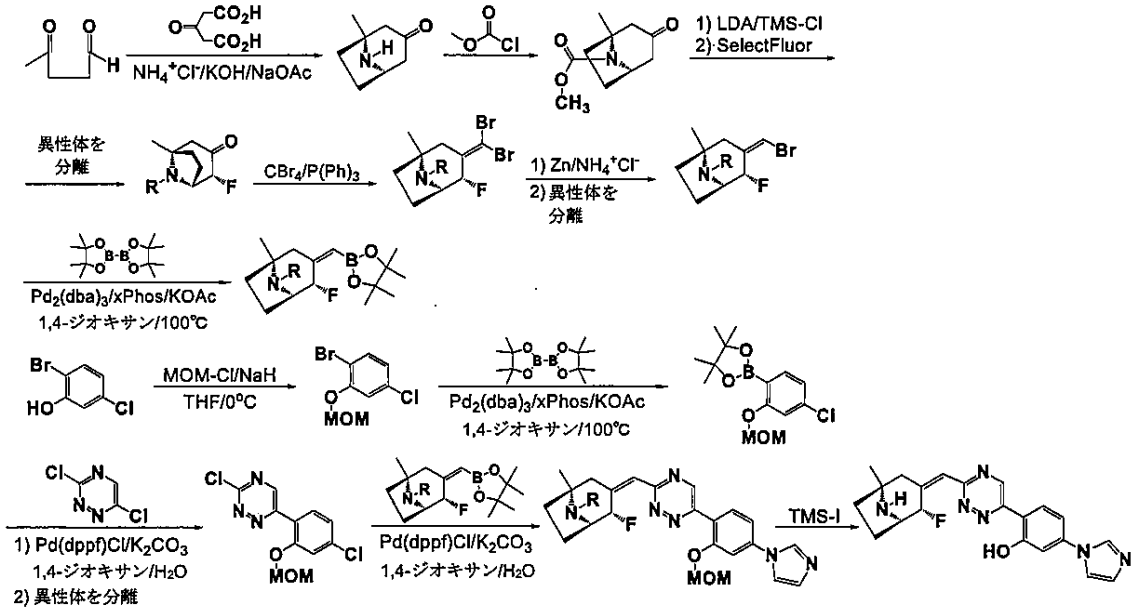


【0790】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 27 である。

【化 216】

$R = CO_2CH_3$



【0791】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 28 である。

10

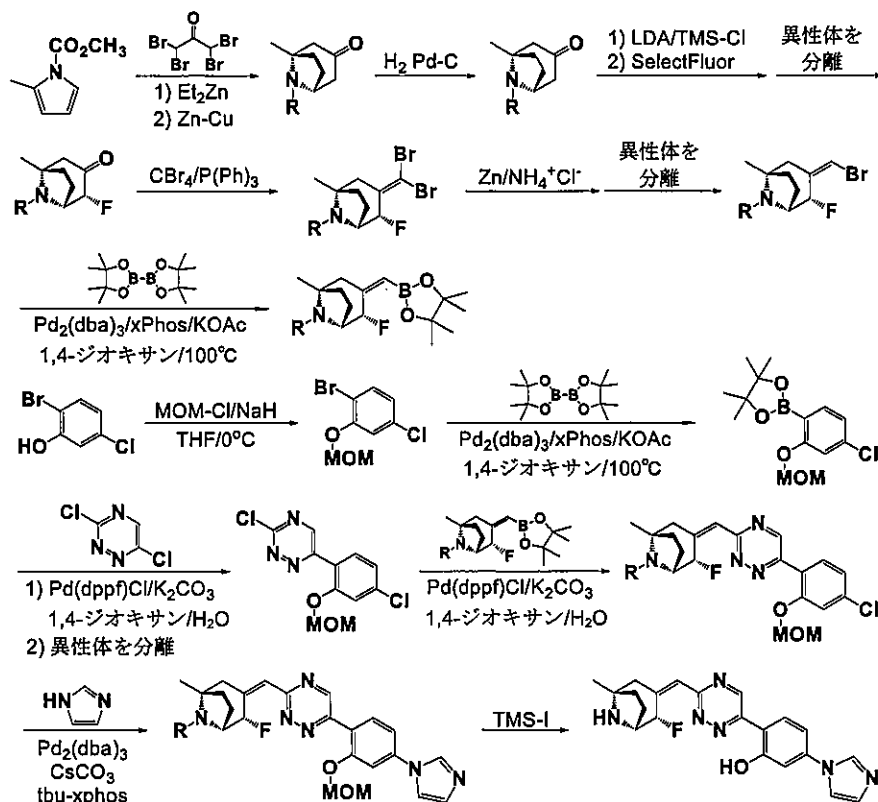
20

30

40

50

【化 2 1 7】

R = CO₂CH₃

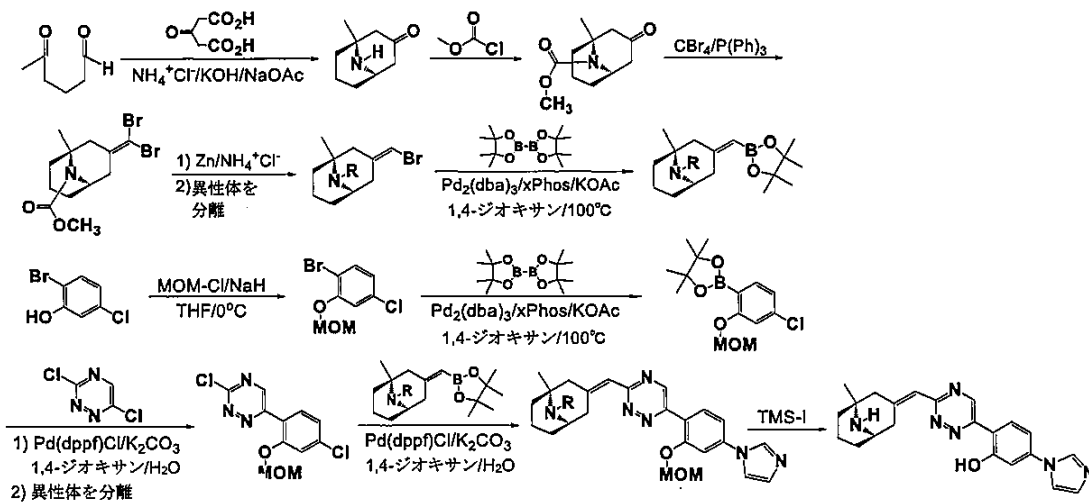
10

20

【 0 7 9 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 29 である。

【化 2 1 8】

R = CO₂CH₃

30

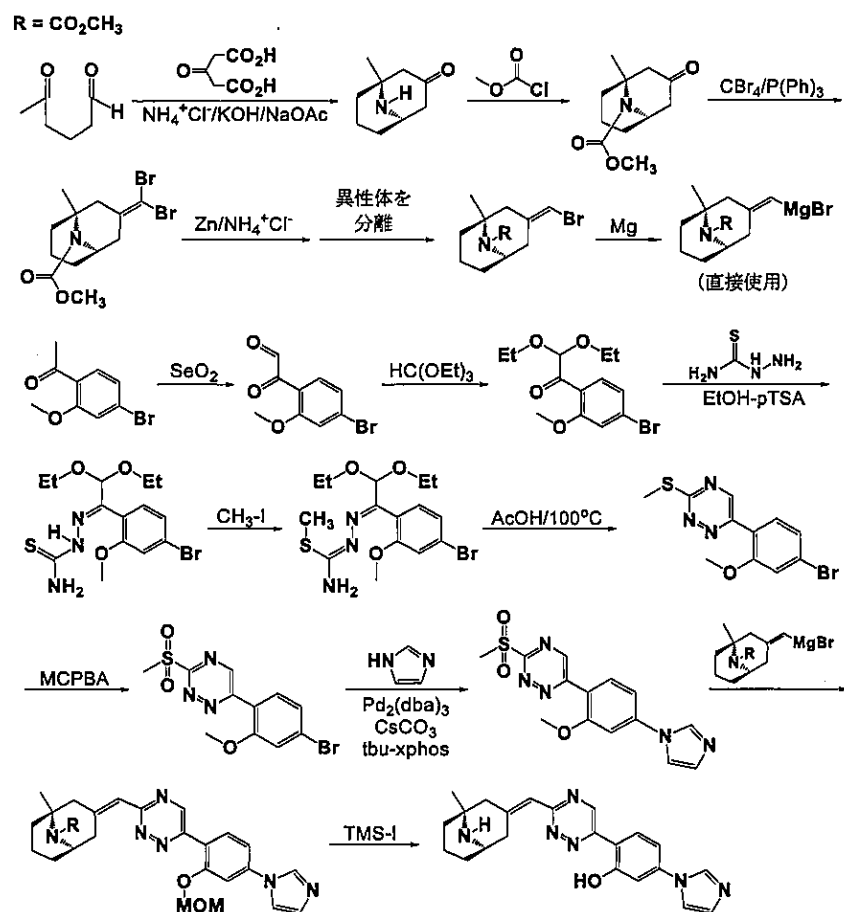
40

【 0 7 9 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 30 である。

50

【化 2 1 9】



10

20

【 0 7 9 4 】

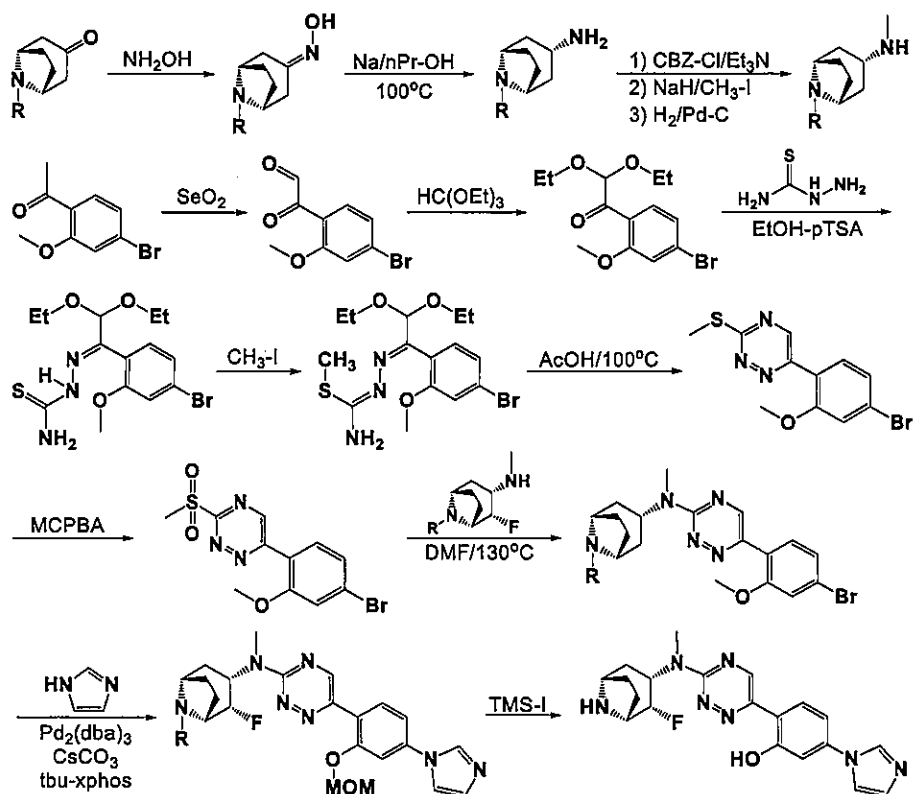
いくつかの実施形態では、本明細書に記載のSMSMを調製するためのスキームは、スキーム31である。

30

40

50

【化 2 2 0】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

【0 7 9 5】

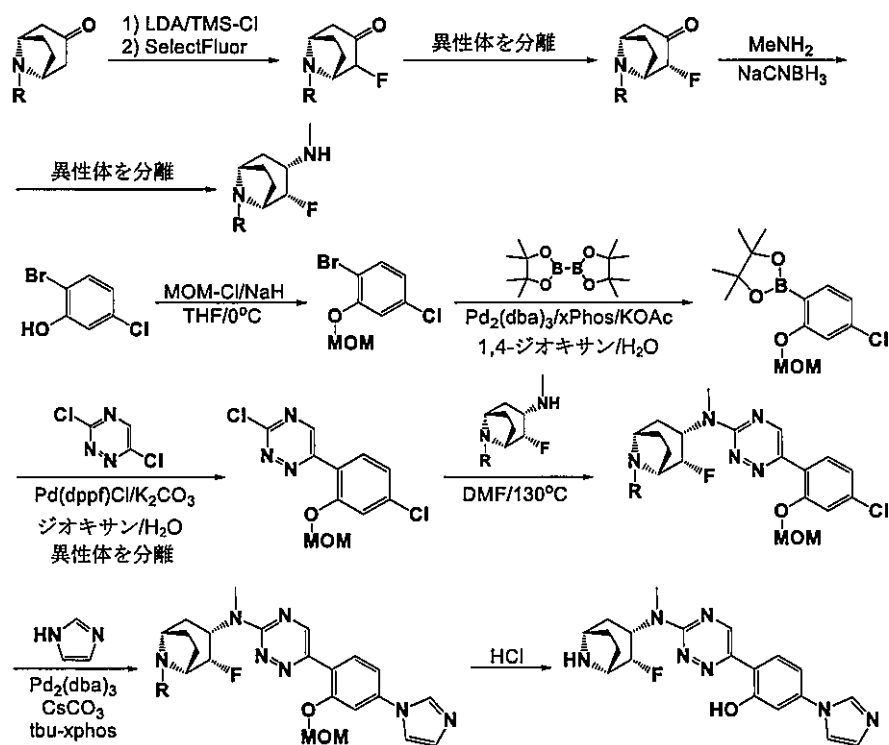
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 3 2 である。

30

40

50

【化 2 2 1】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【 0 7 9 6】

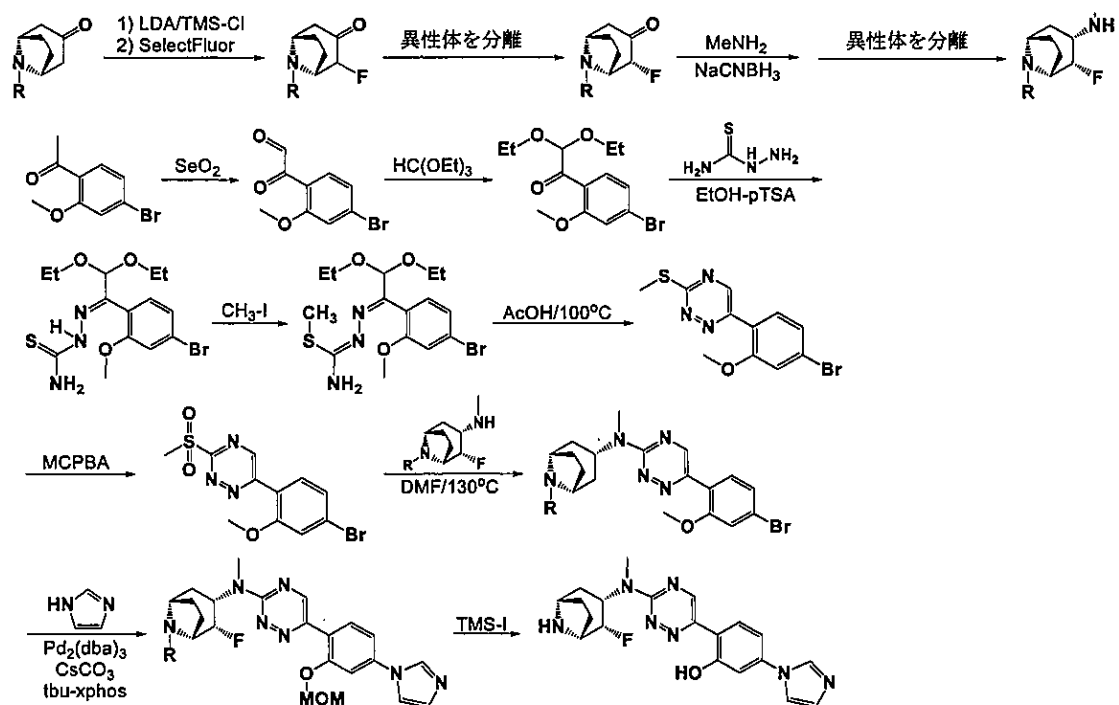
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 33 である。

30

40

50

【化 2 2 2】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0 7 9 7】

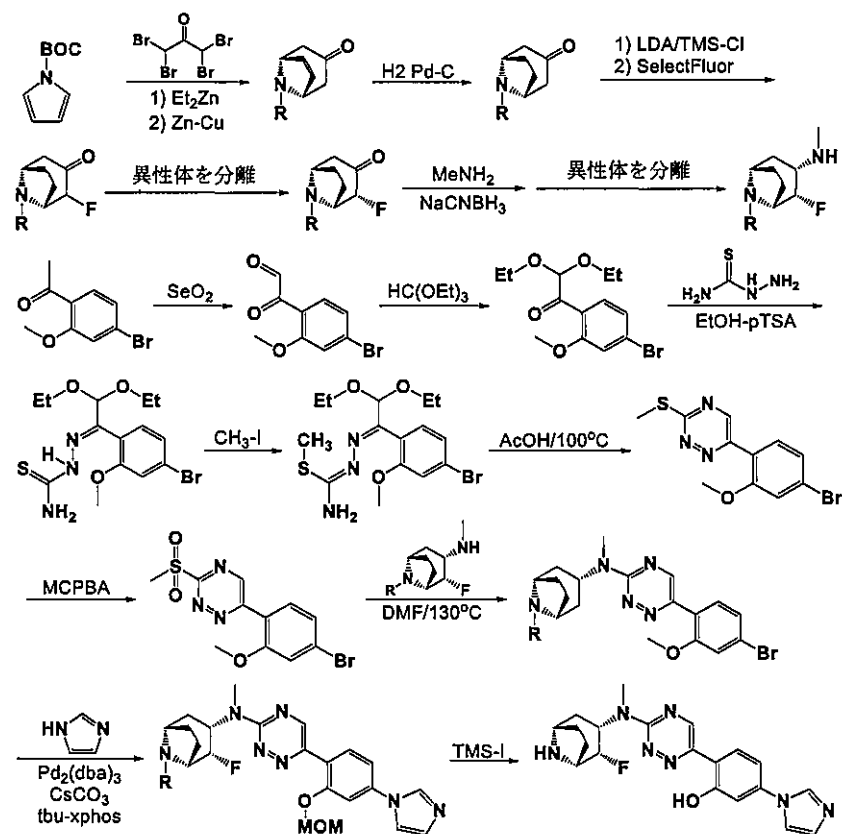
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 3 4 である。

30

40

50

【化 2 2 3】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

【0 7 9 8】

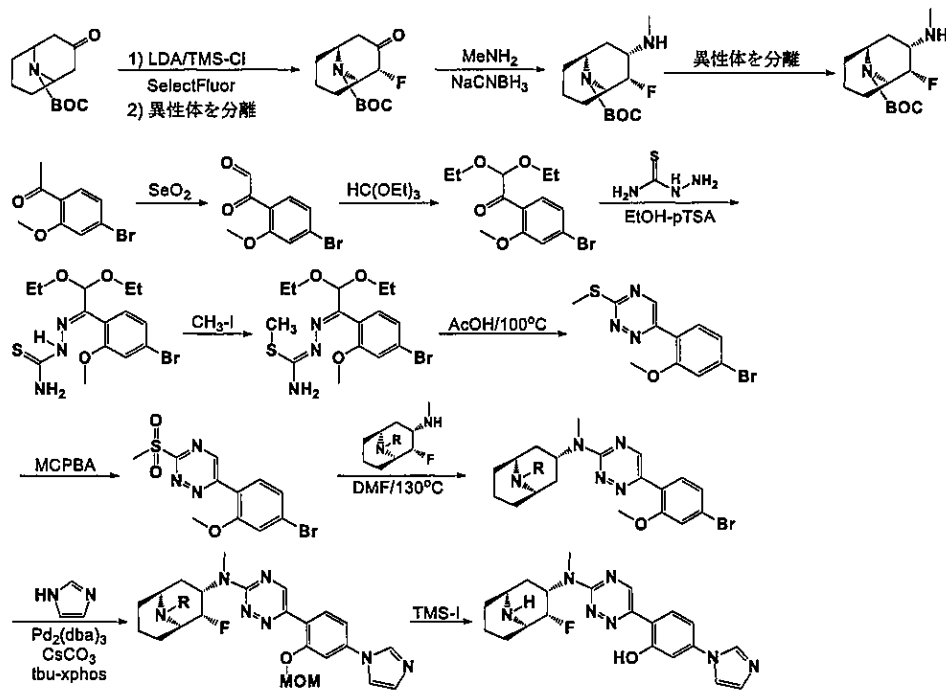
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 35 である。

30

40

50

【化 2 2 4】

R = BOC = CO₂tBu

10

20

【0 7 9 9】

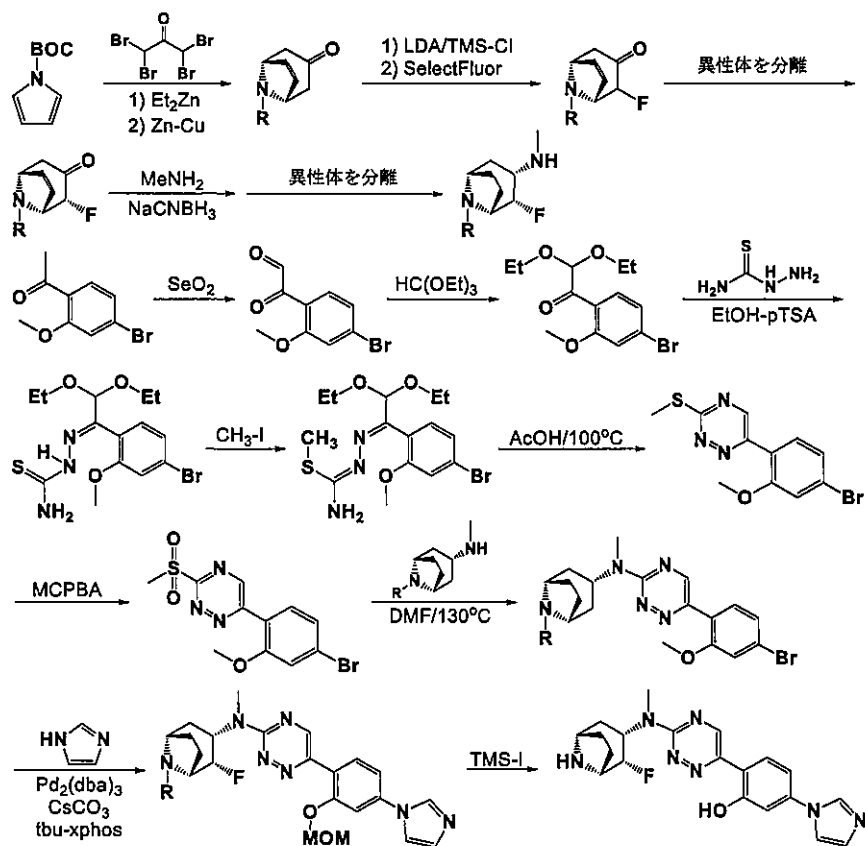
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 3 6 である。

30

40

50

【化 2 2 5】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

【0800】

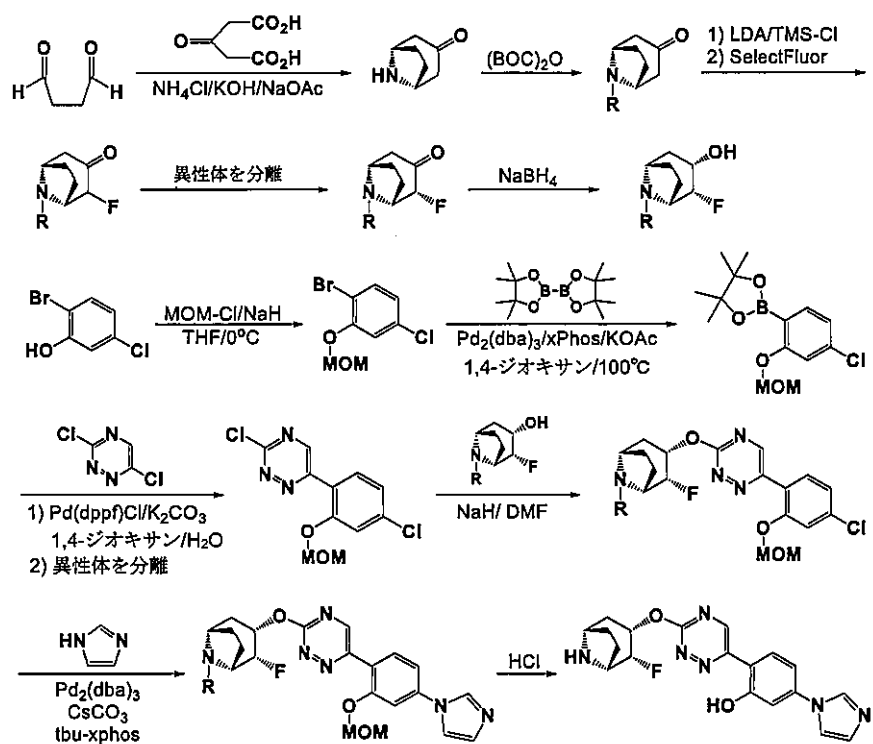
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 37 である。

30

40

50

【化 2 2 6】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0801】

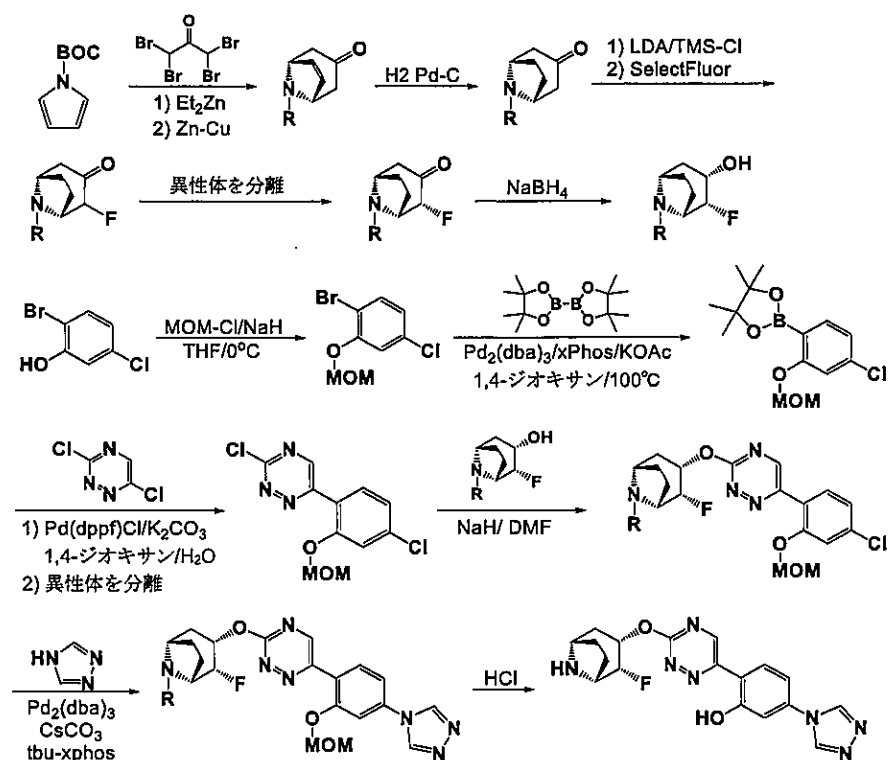
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 38 である。

30

40

50

【化 2 2 7】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【 0 8 0 2】

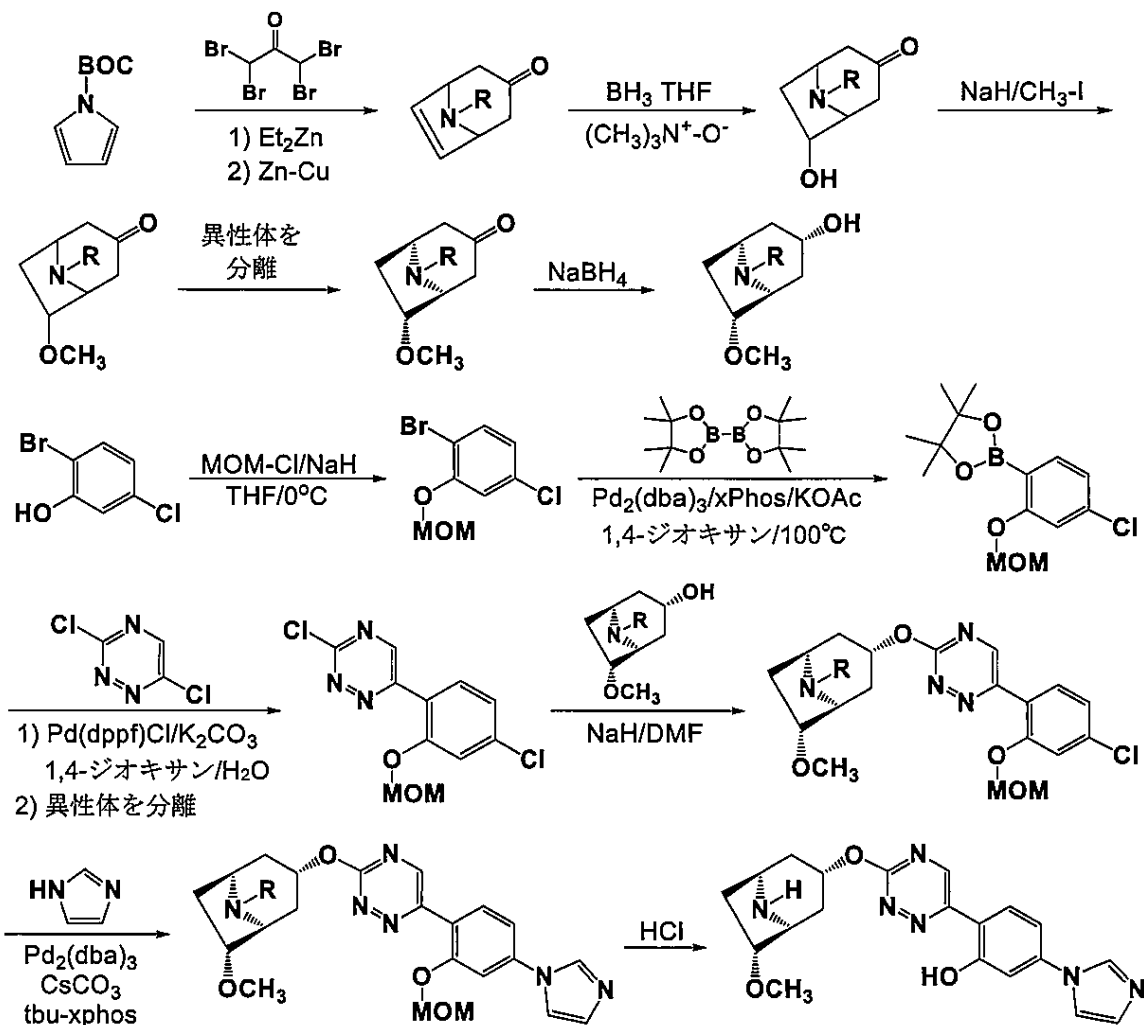
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 39 である。

30

40

50

【化 2 2 8】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

30

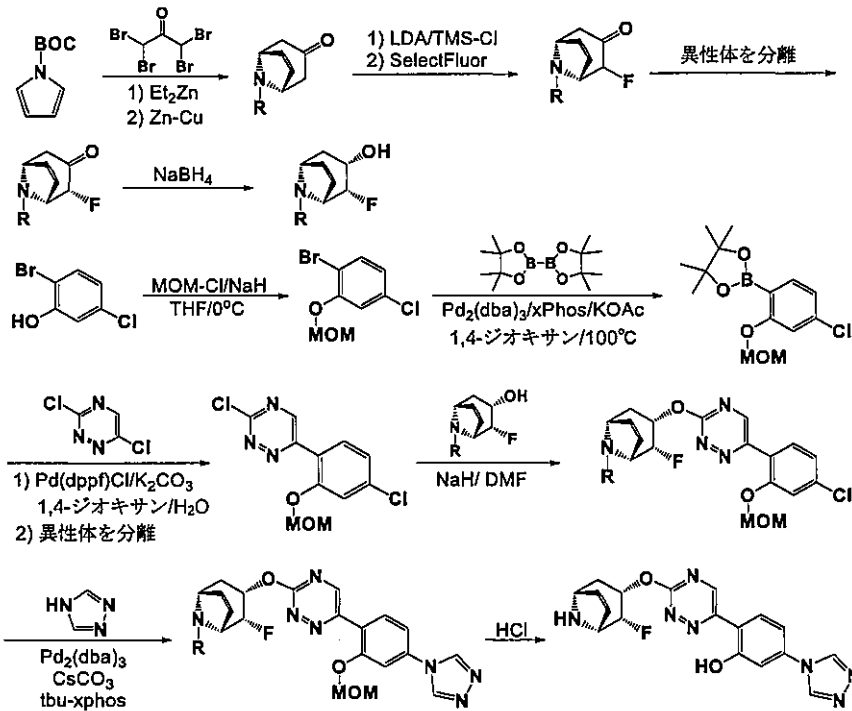
【0803】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 40 である。

40

50

【化 2 2 9】

R = BOC = -CO₂tBu

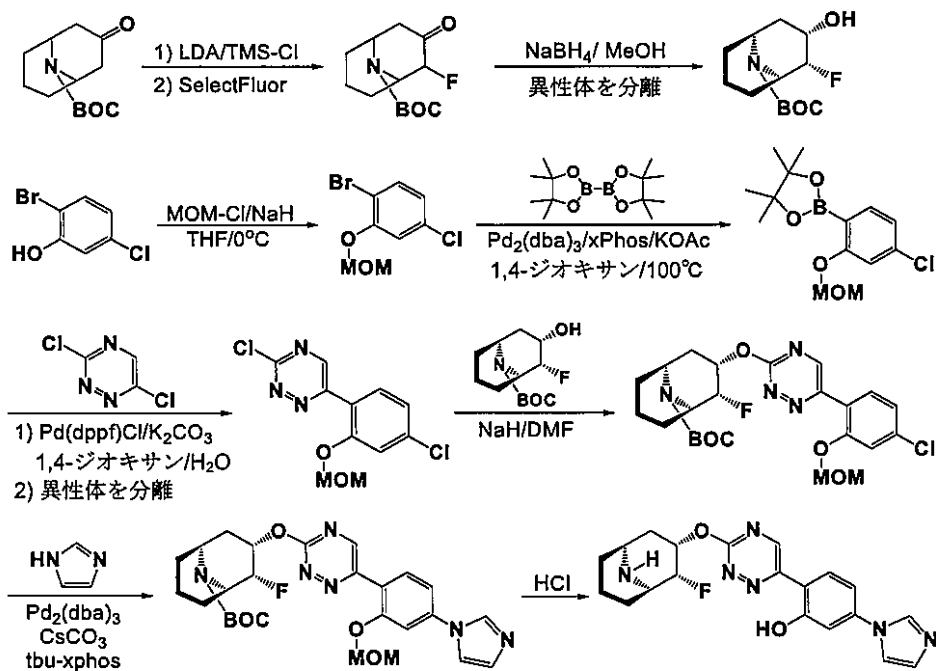
10

20

【0804】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 41 である。

【化 2 3 0】



30

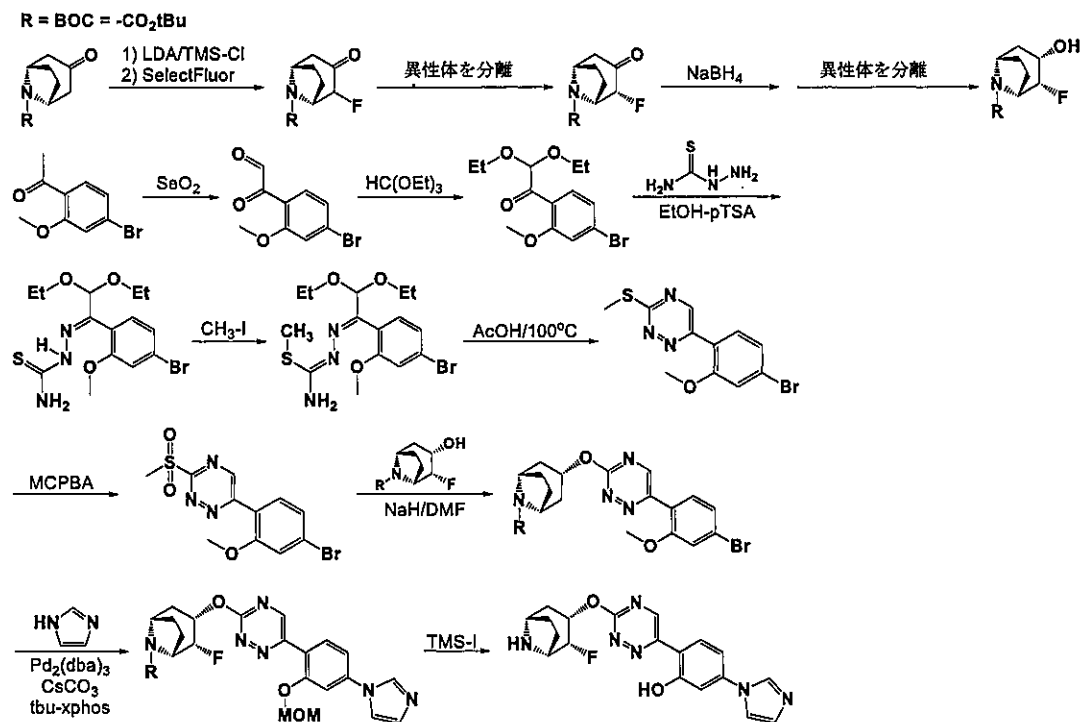
40

【0805】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 42 である。

【化 231】



10

20

【0806】

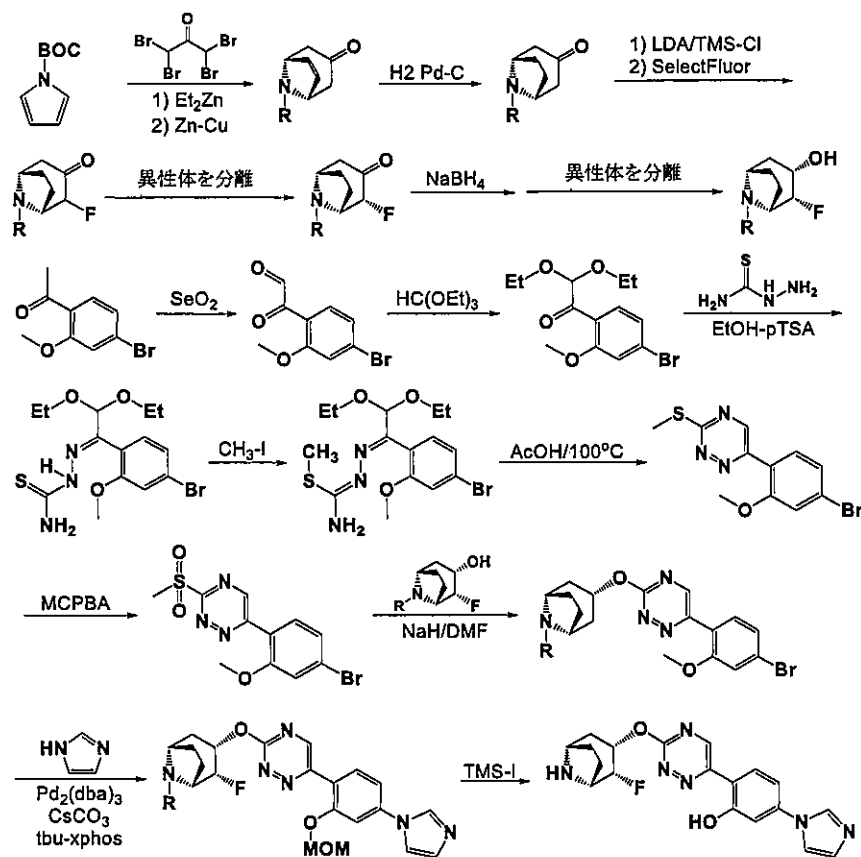
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 43 である。

30

40

50

【化 2 3 2】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

【0 8 0 7】

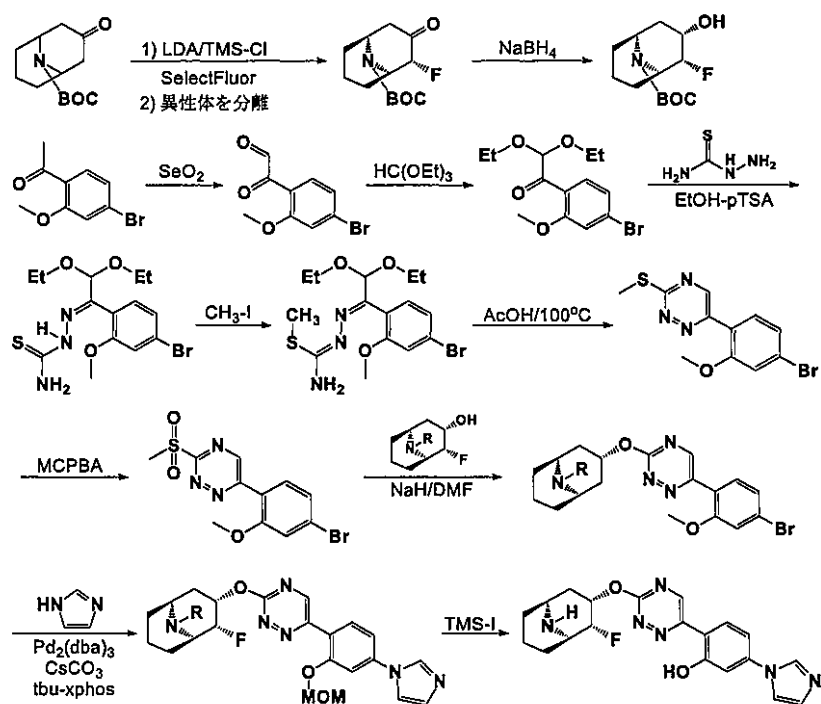
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 4 4 である。

30

40

50

【化 2 3 3】

R = BOC = CO₂tBu

10

20

【0808】

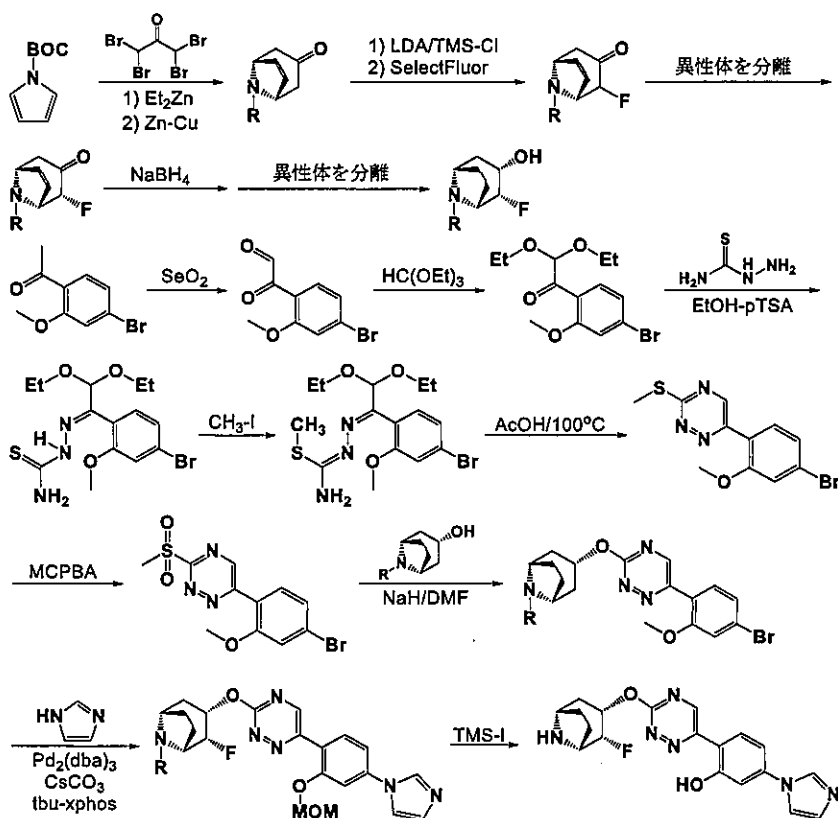
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 45 である。

30

40

50

【化 2 3 4】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0809】

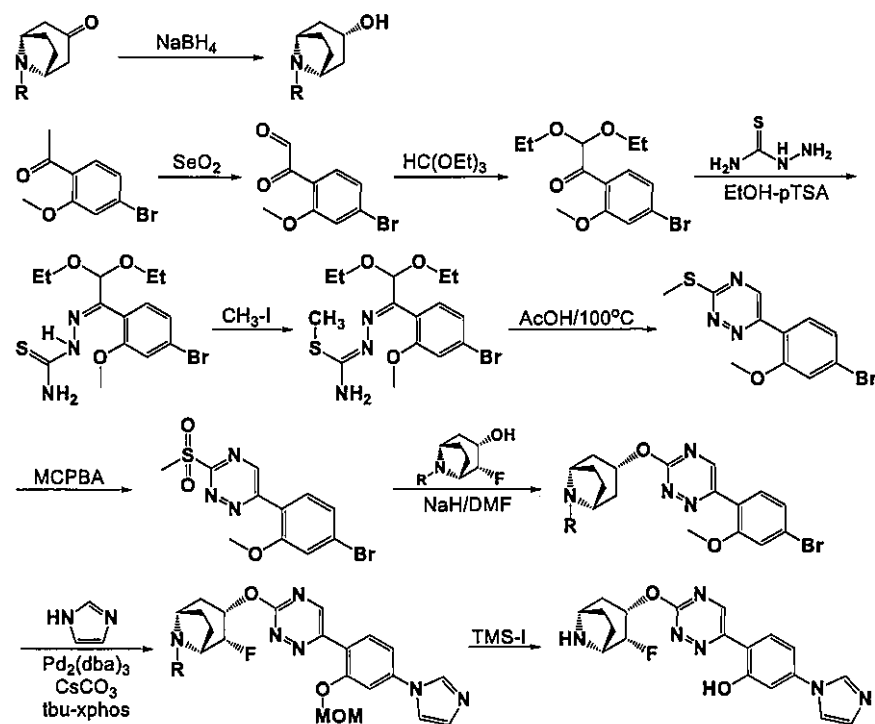
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 46 である。

30

40

50

【化 2 3 5】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

【0 8 1 0】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 47 である。

30

40

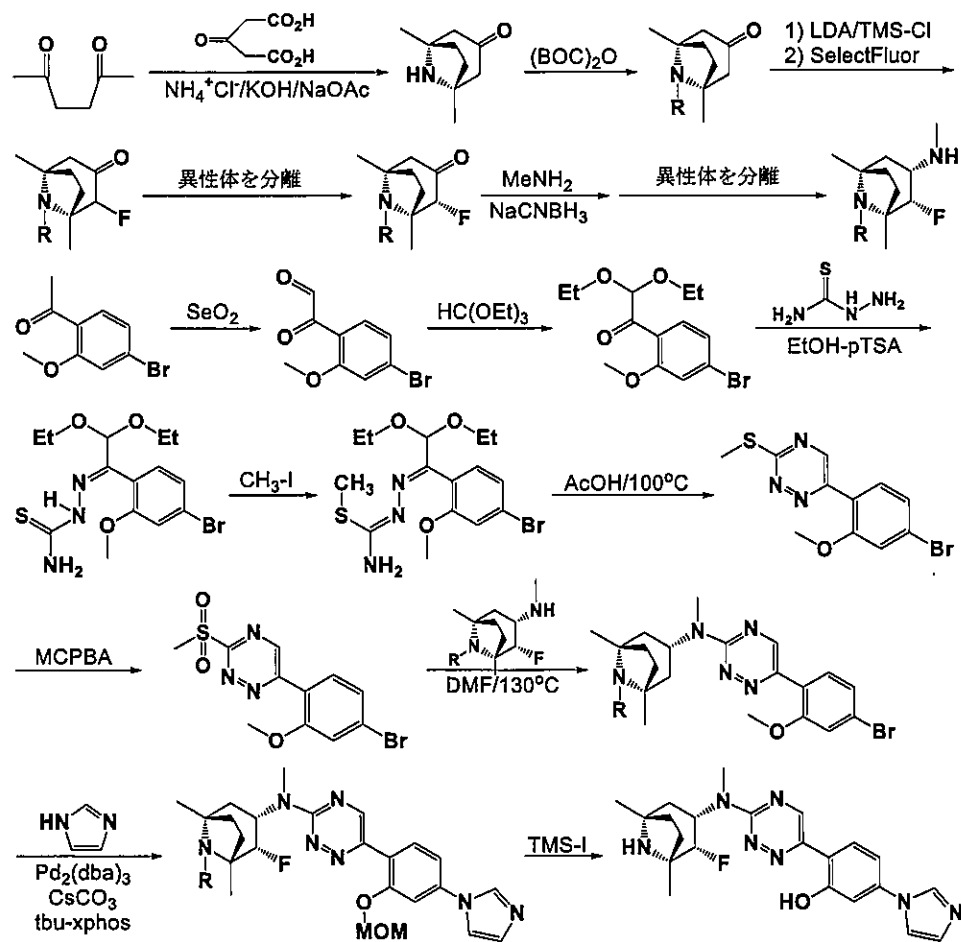
50

R = BOC = -CO₂tBu



30

【化 2 3 7】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

【0 8 1 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 49 である。

10

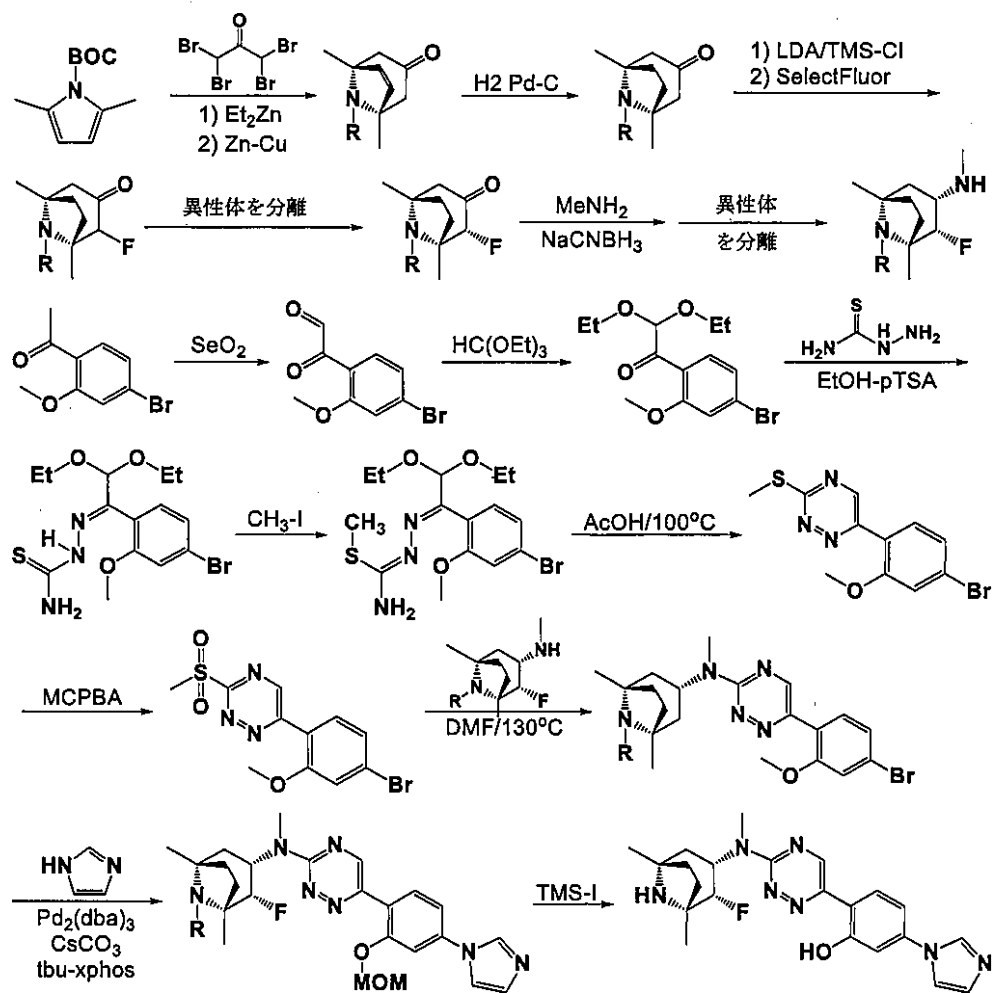
20

30

40

50

【化 2 3 8】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

30

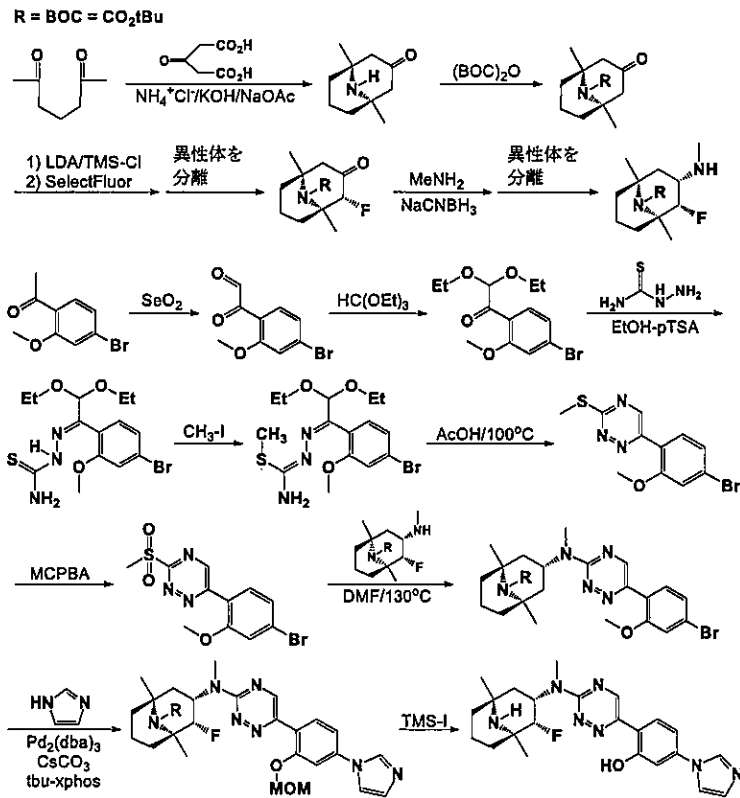
【0 8 1 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 50 である。

40

50

【化 2 3 9】



10

20

【 0 8 1 4】

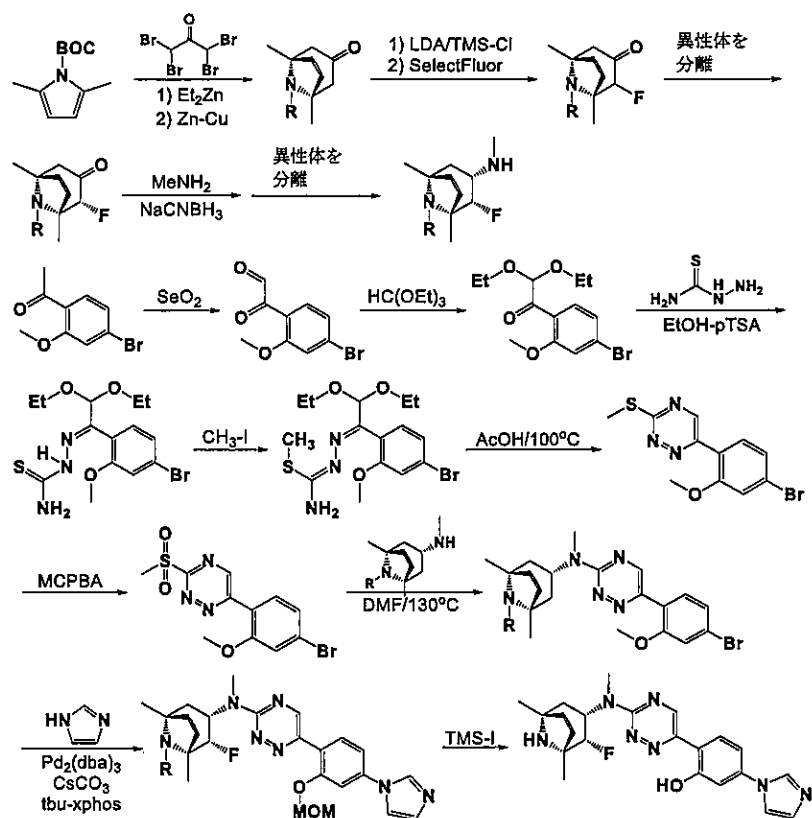
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 1 である。

30

40

50

【化 2 4 0】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0 8 1 5】

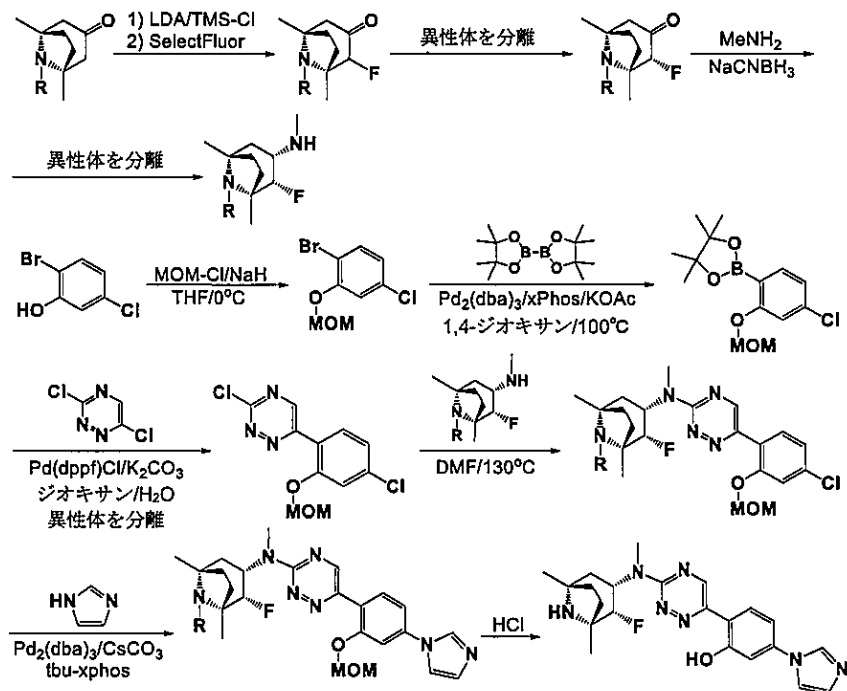
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 2 である。

30

40

50

【化 2 4 1】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

【0 8 1 6】

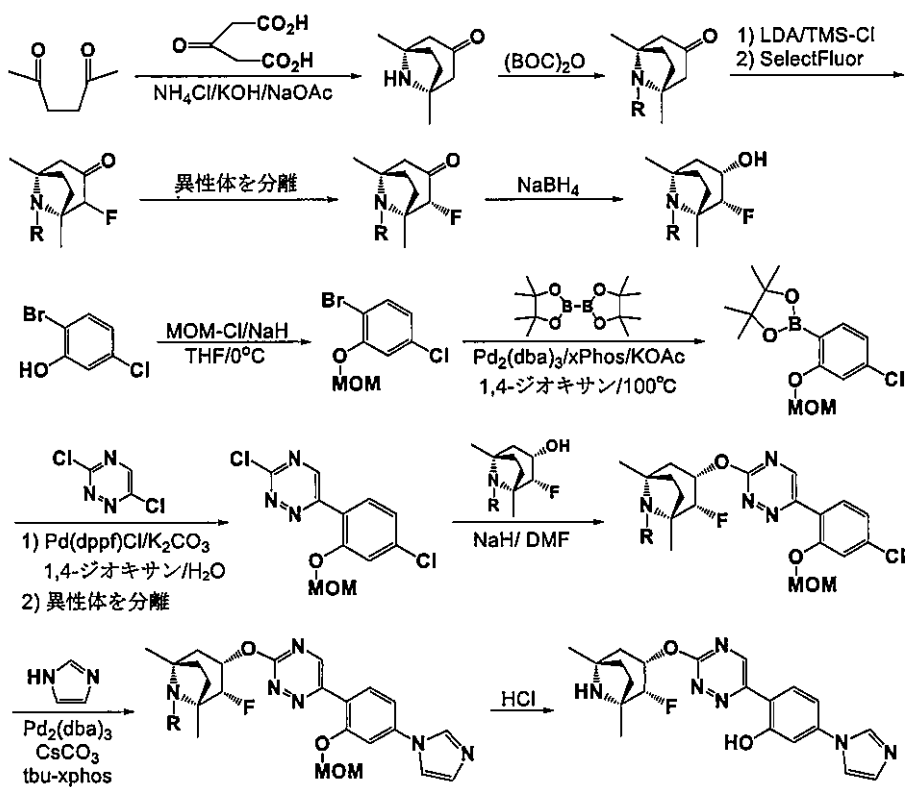
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 3 である。

30

40

50

【化 2 4 2】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【 0 8 1 7】

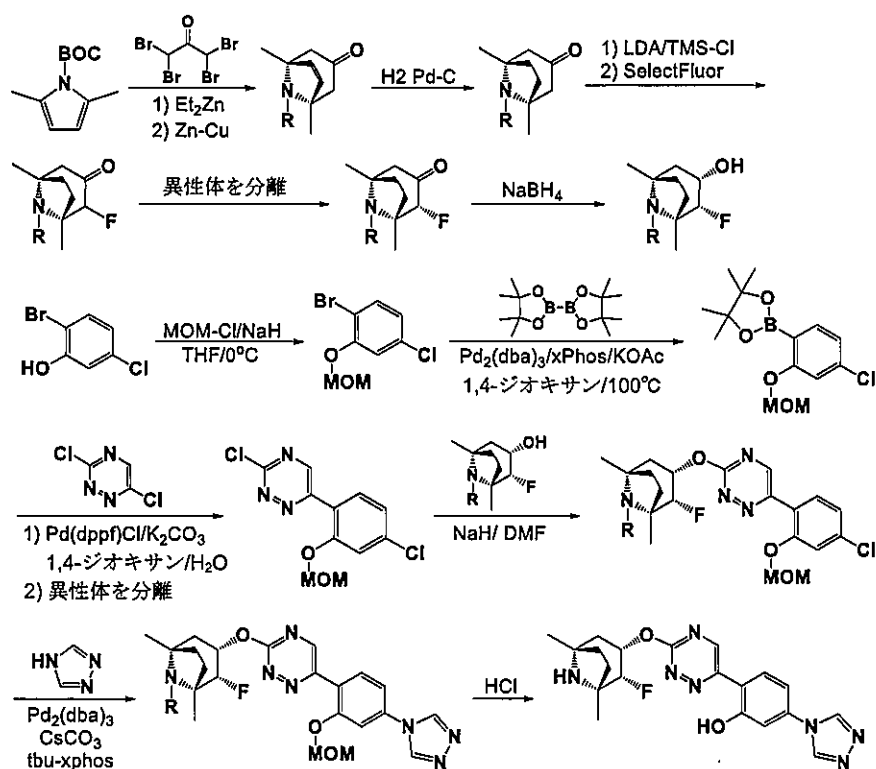
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 4 である。

30

40

50

【化 2 4 3】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0 8 1 8】

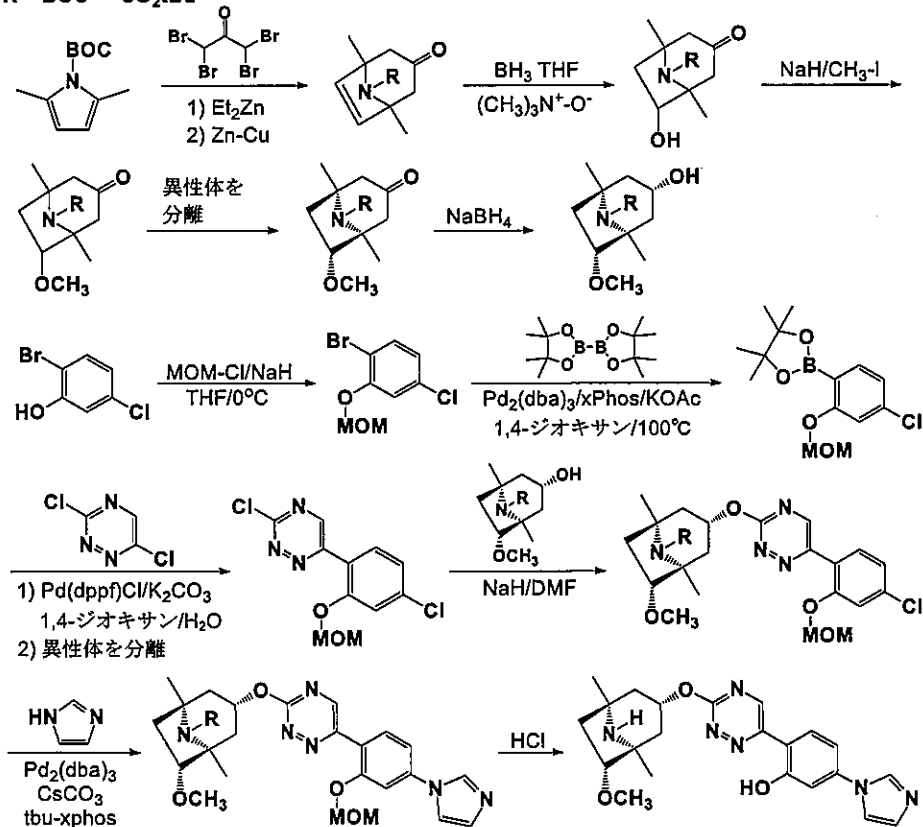
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 5 である。

30

40

50

【化 2 4 4】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【 0 8 1 9】

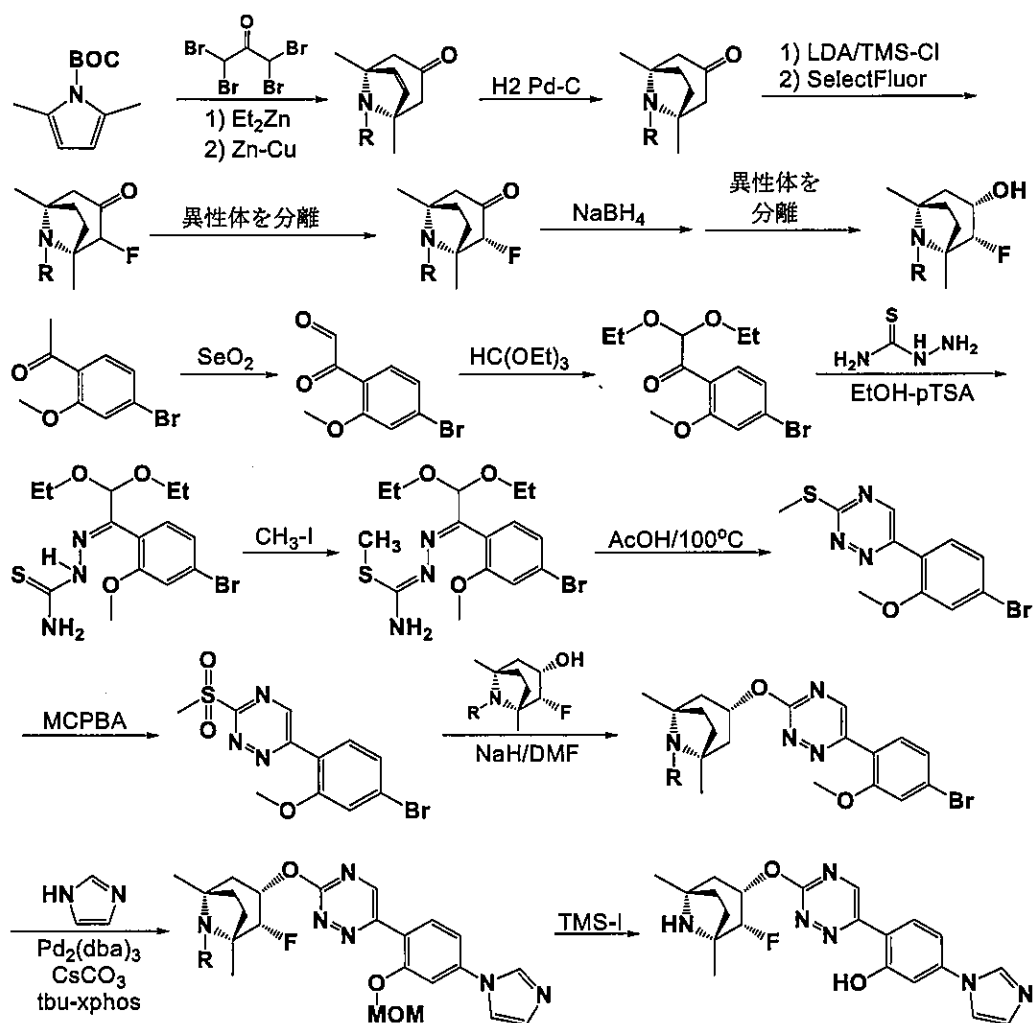
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 6 である。

30

40

50

【化 2 4 5】

R = BOC = -CO₂tBu

【0820】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 57 である。

10

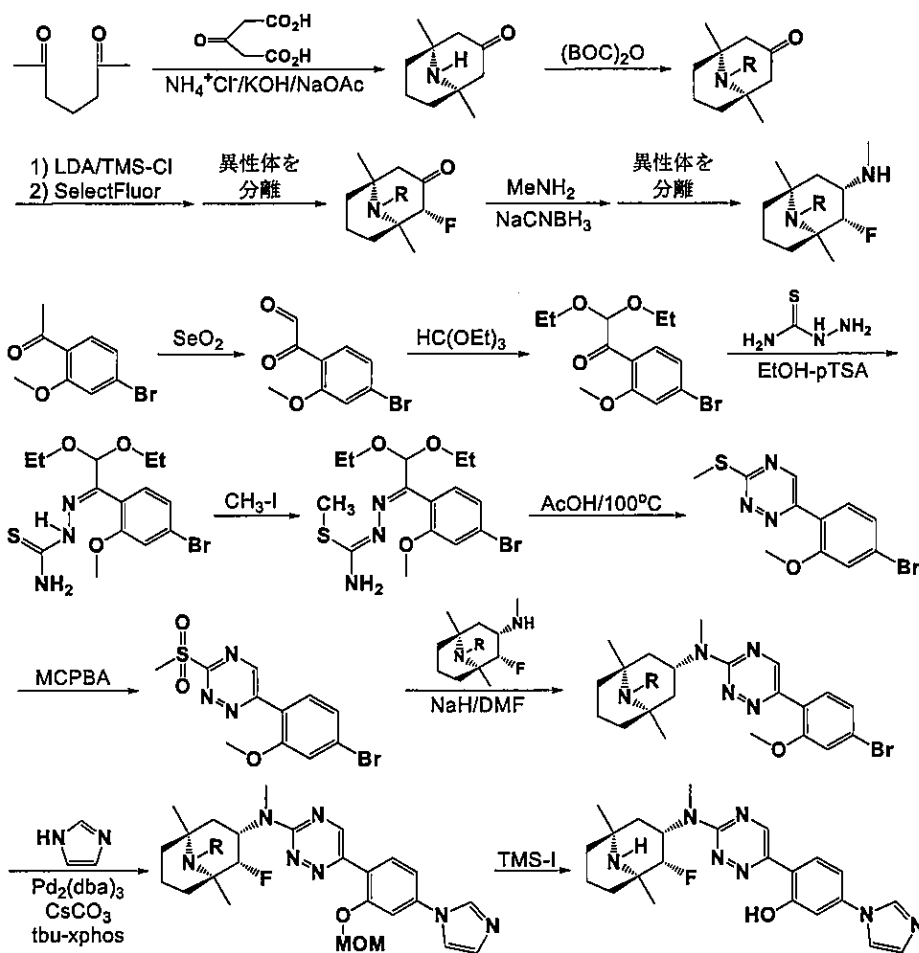
20

30

40

50

【化 2 4 6】

R = BOC = CO₂tBu

10

20

30

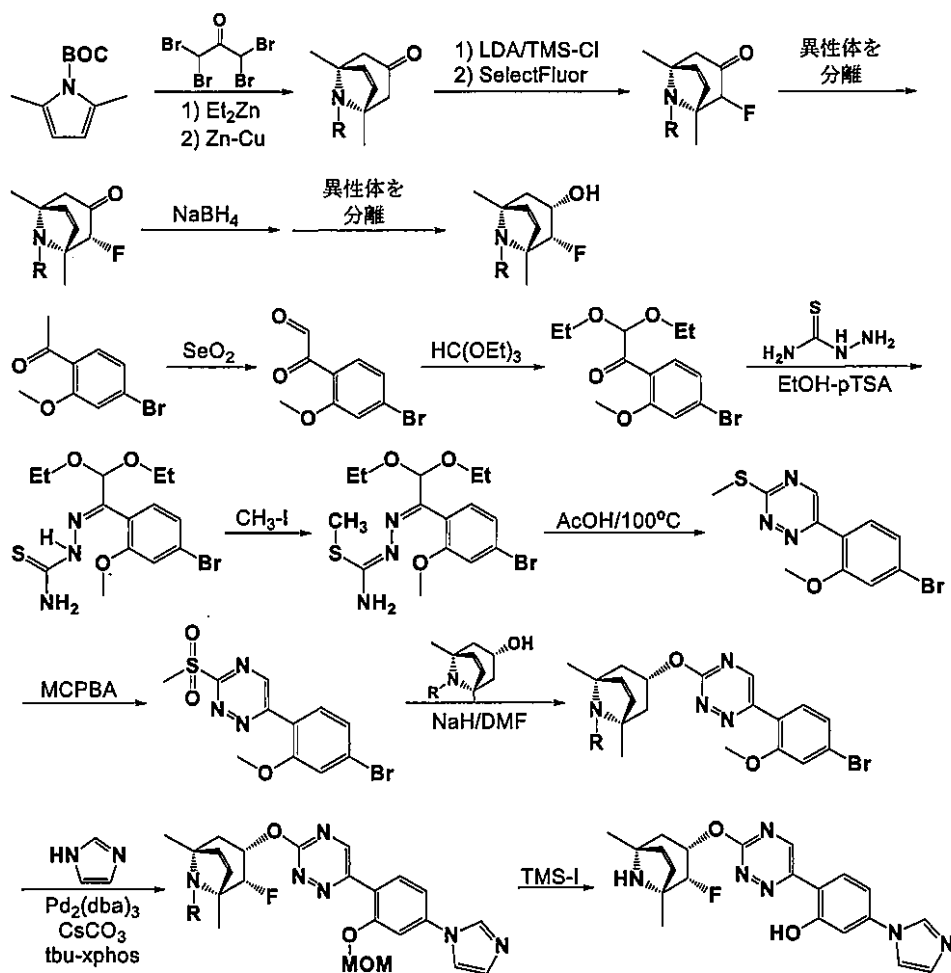
【0 8 2 1】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 58 である。

40

50

【化 2 4 7】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

30

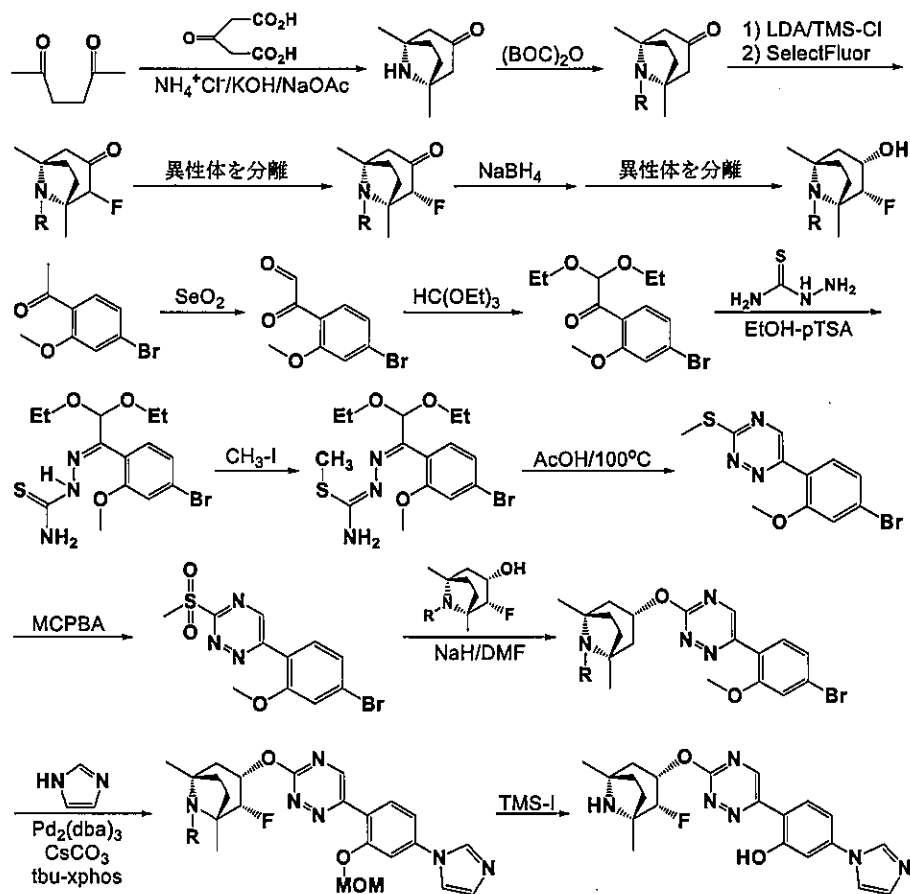
【 0 8 2 2】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 5 9 である。

40

50

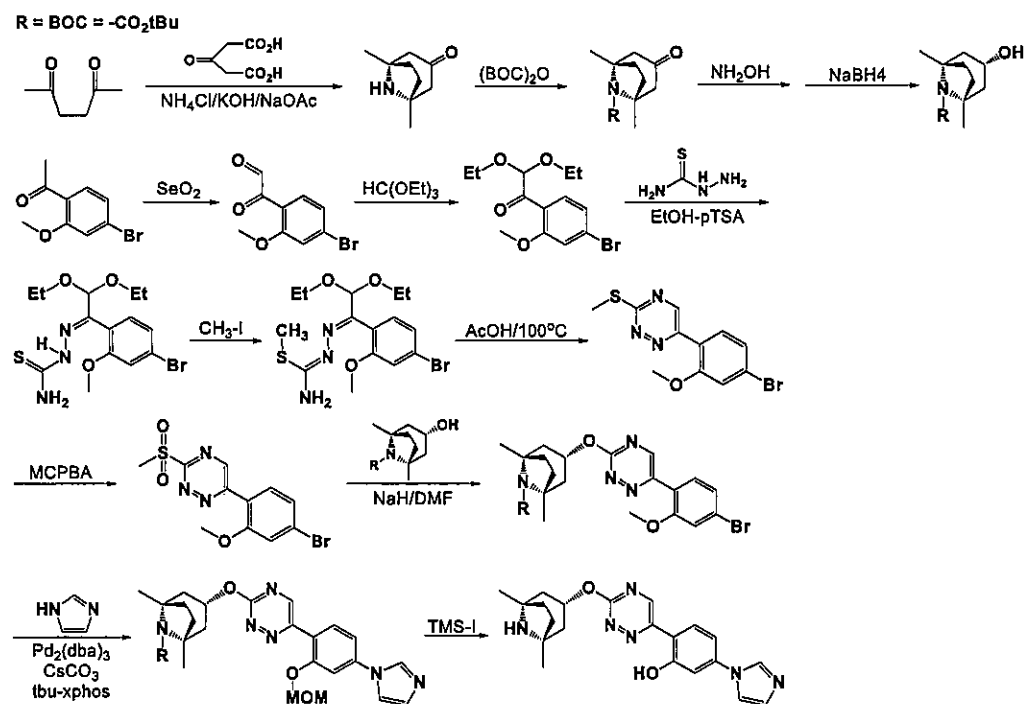
【化 2 4 8】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

【0 8 2 3】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 60 である。

【化 2 4 9】



10

20

【 0 8 2 4】

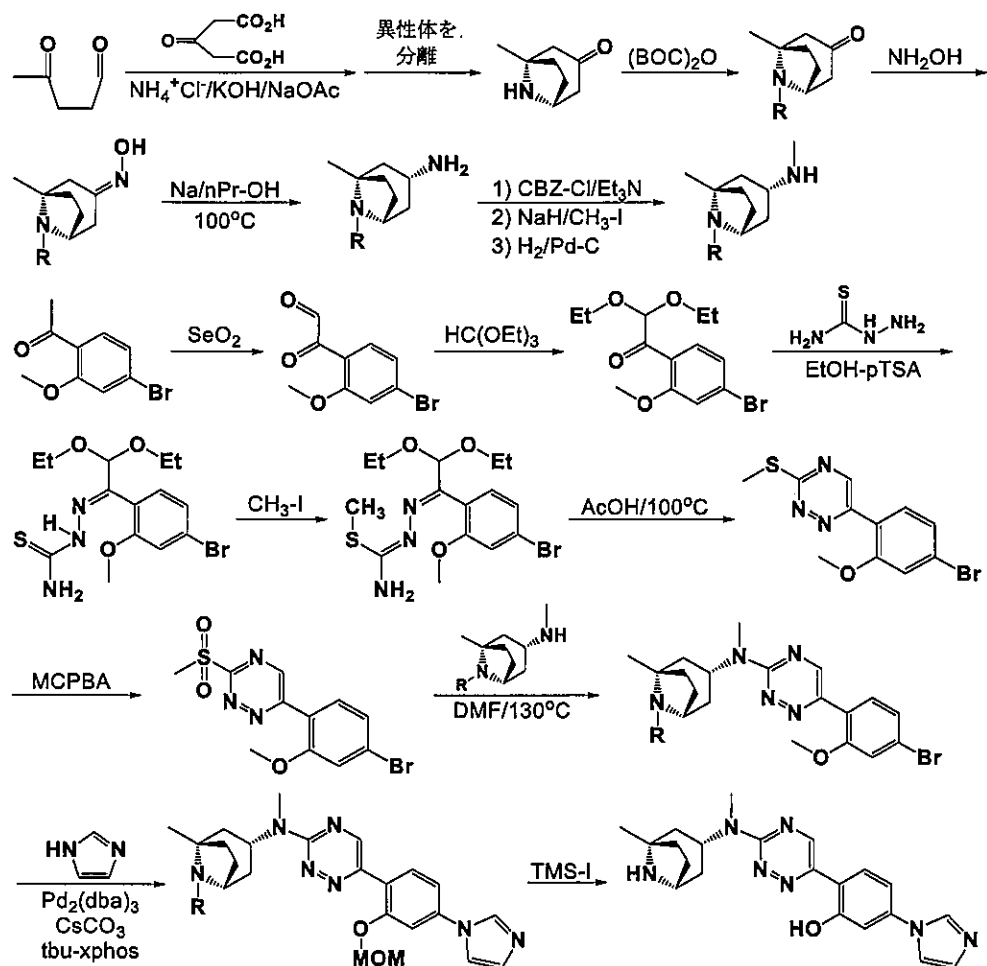
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 1 である。

30

40

50

【化 2 5 0】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

30

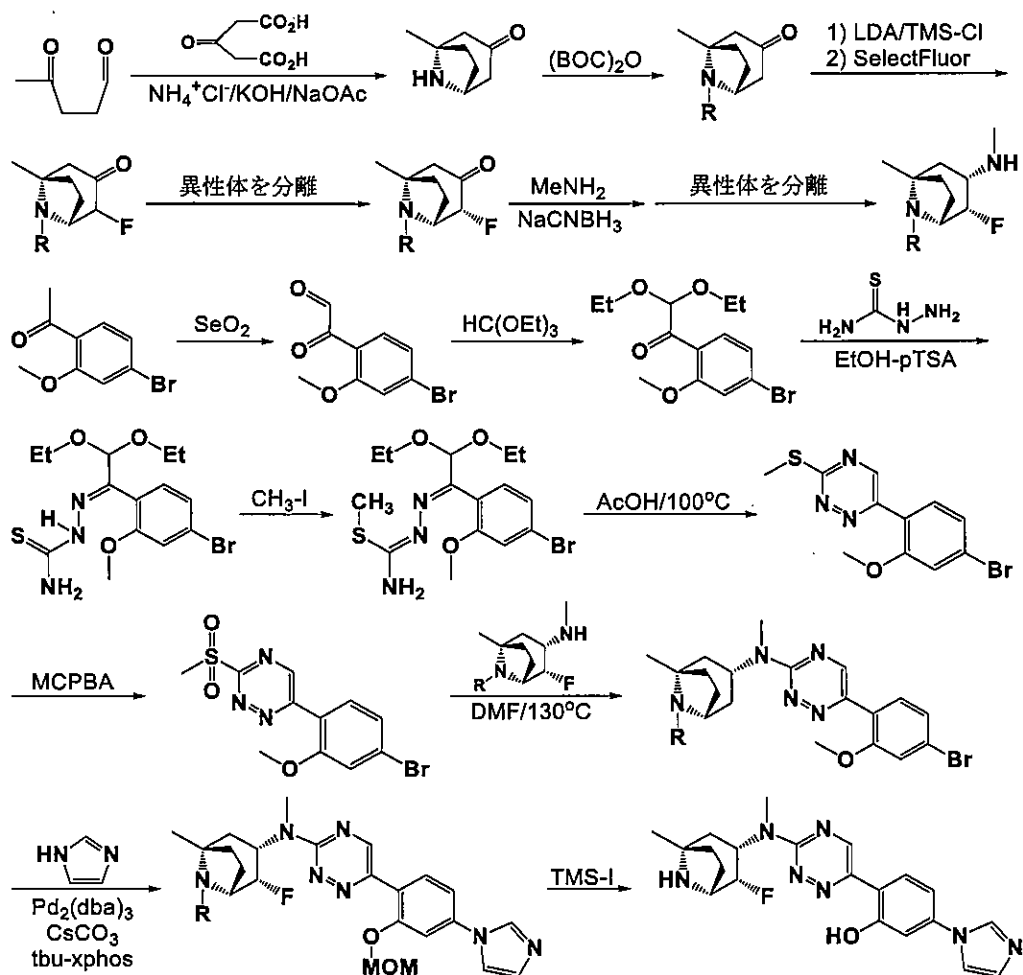
【 0 8 2 5】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 2 である。

40

50

【化 2 5 1】

R = BOC = $-\text{CO}_2\text{tBu}$ 

10

20

30

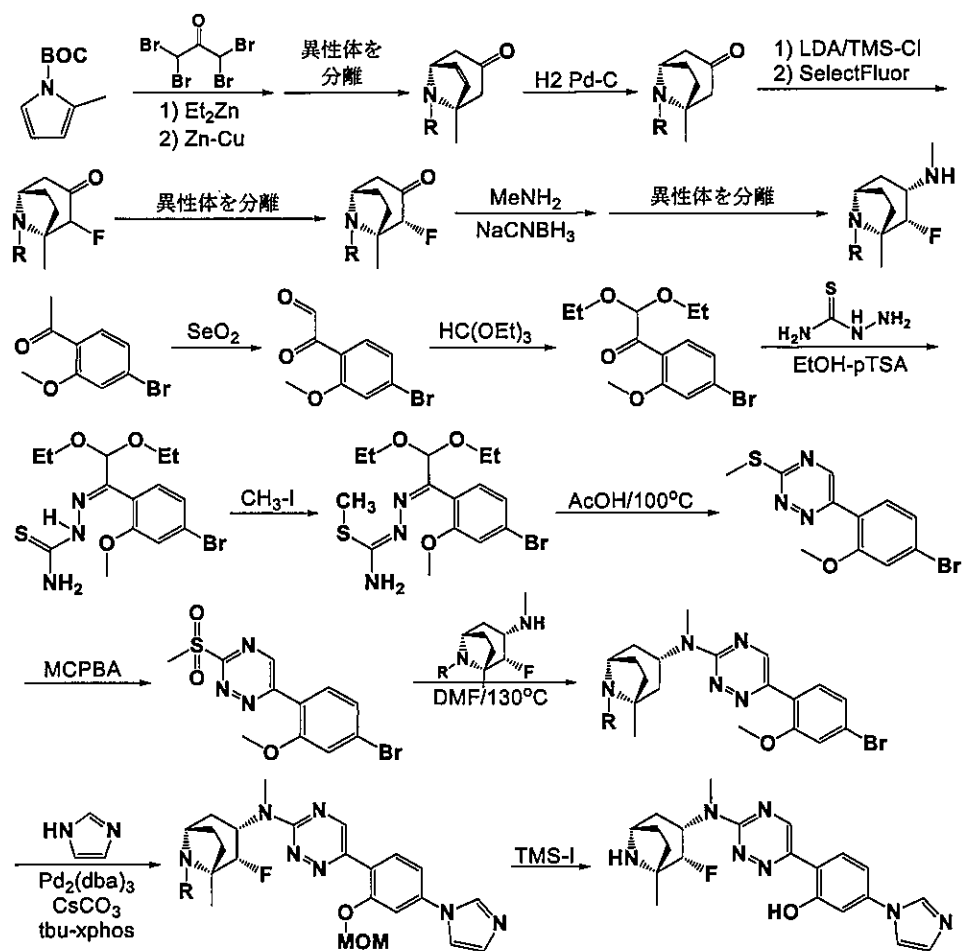
【 0 8 2 6】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 63 である。

40

50

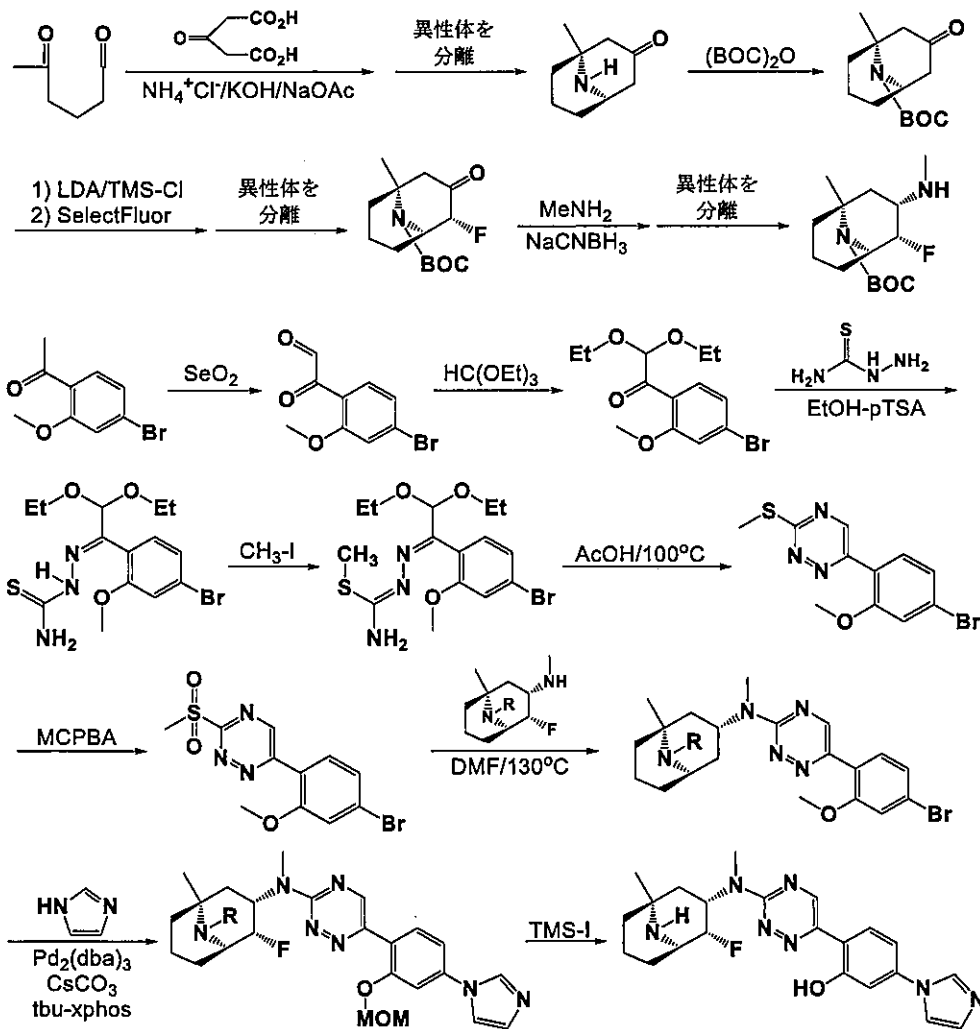
【化 2 5 2】

R = BOC = -CO₂tBu

【0 8 2 7】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 4 である。

【化 2 5 3】

R = BOC = CO₂tBu

【 0 8 2 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 5 である。

10

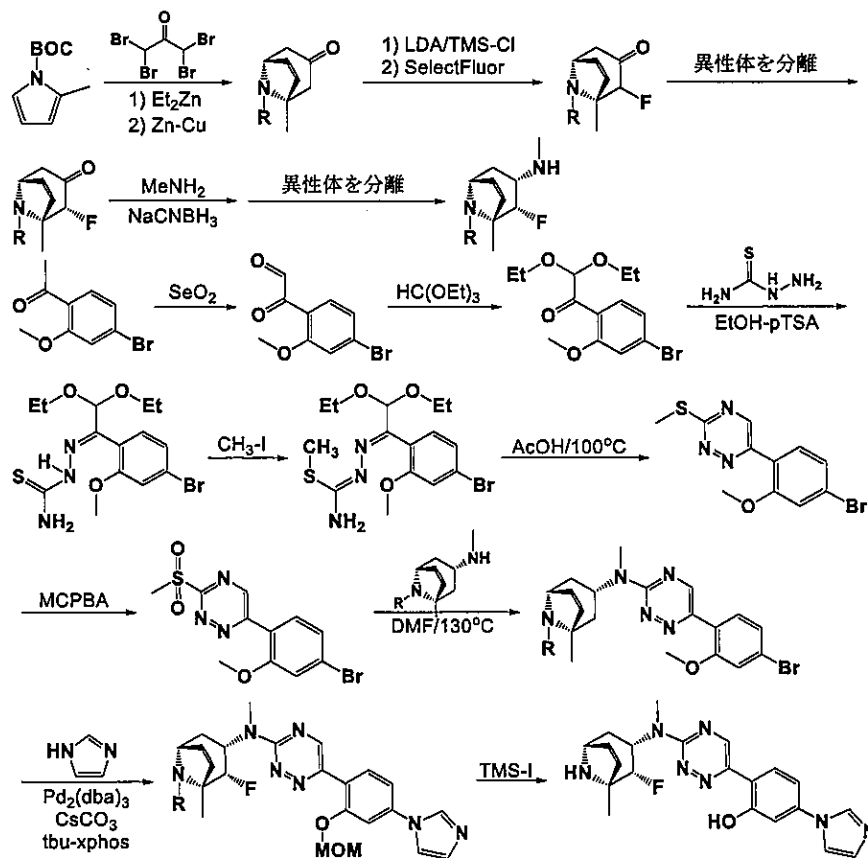
20

30

40

50

【化 2 5 4】

R = BOC = -CO₂tBu

10

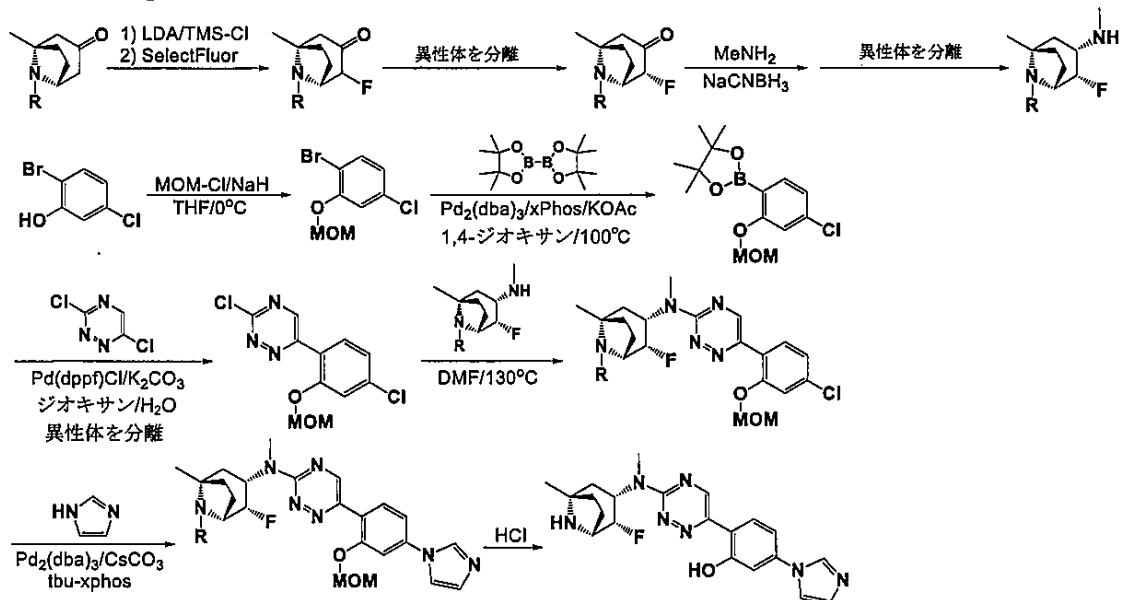
20

【 0 8 2 9】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 66 である。

30

【化 2 5 5】

R = BOC = -CO₂tBu

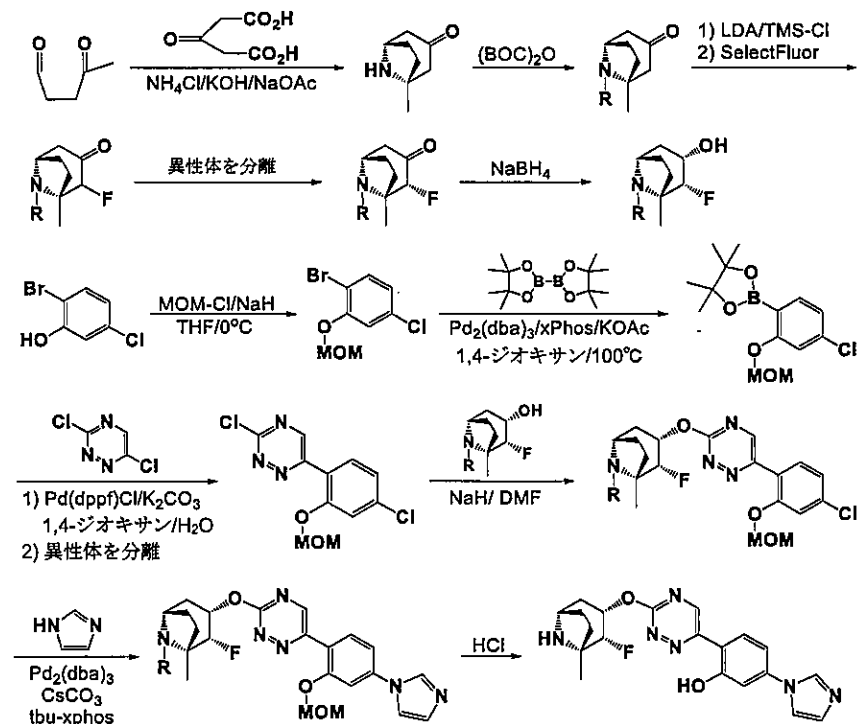
40

50

【0830】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 67 である。

【化 256】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0831】

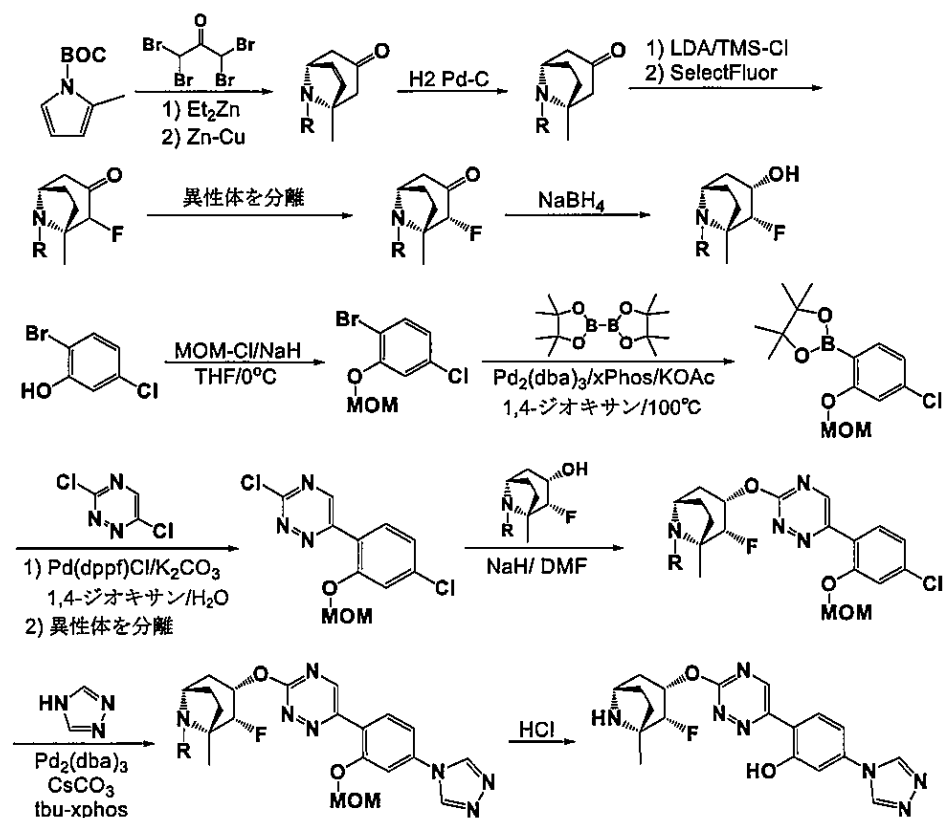
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 68 である。

30

40

50

【化 2 5 7】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0 8 3 2】

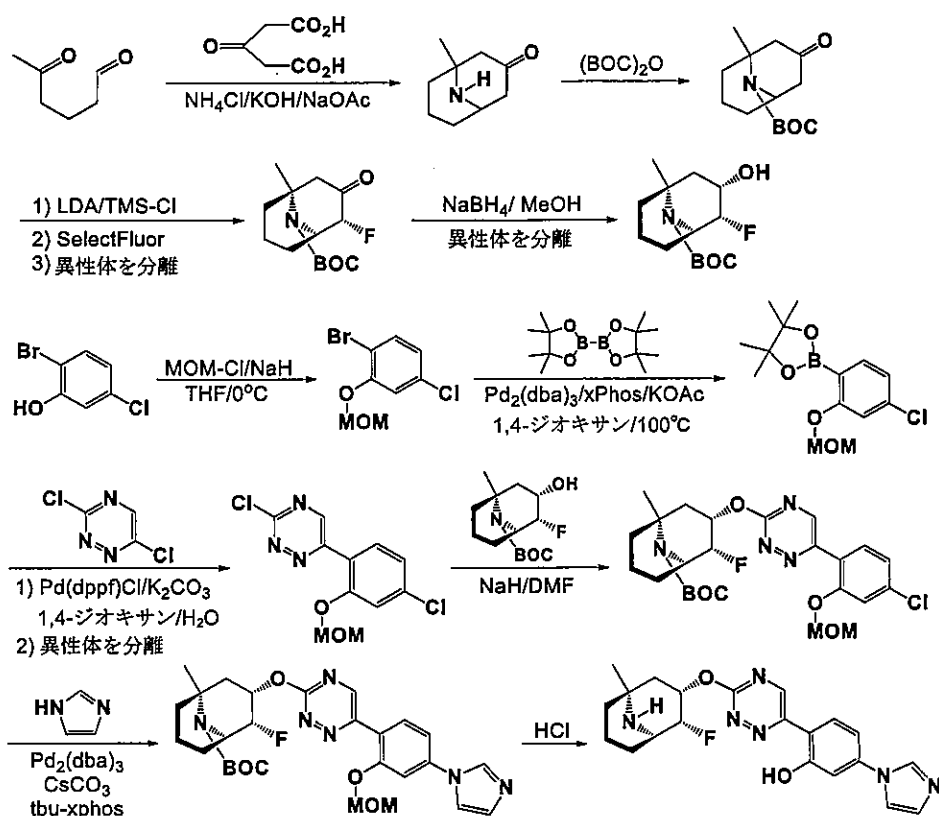
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 6 9 である。

30

40

50

【化 2 5 8】



10

20

【 0 8 3 3】

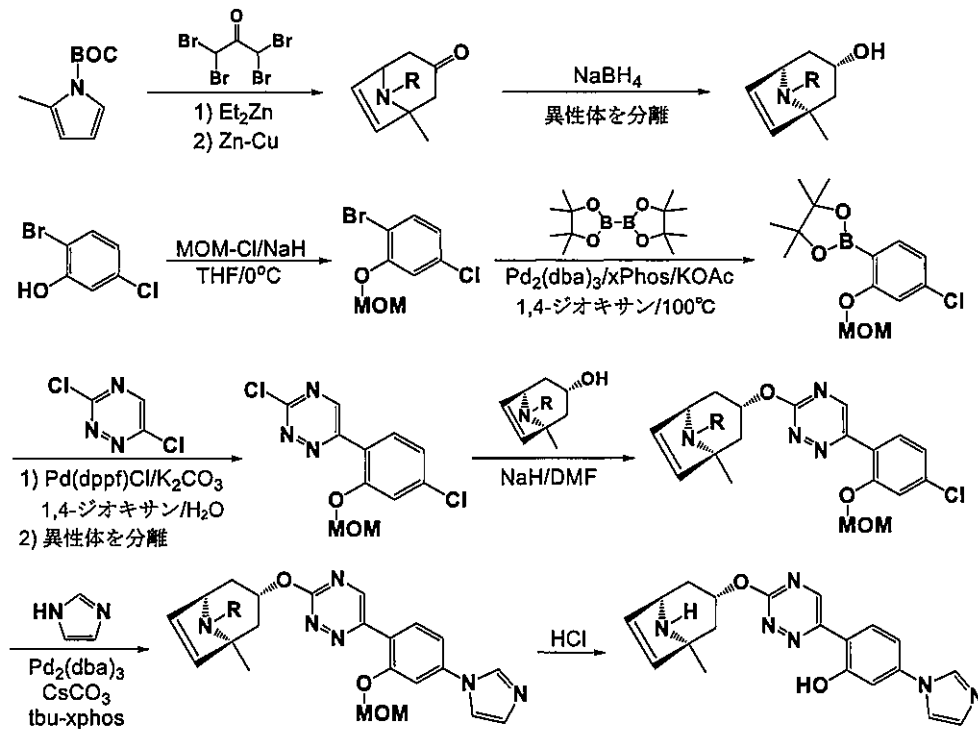
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 70 である。

30

40

50

【化 2 5 9】

R = BOC = -CO₂tBu

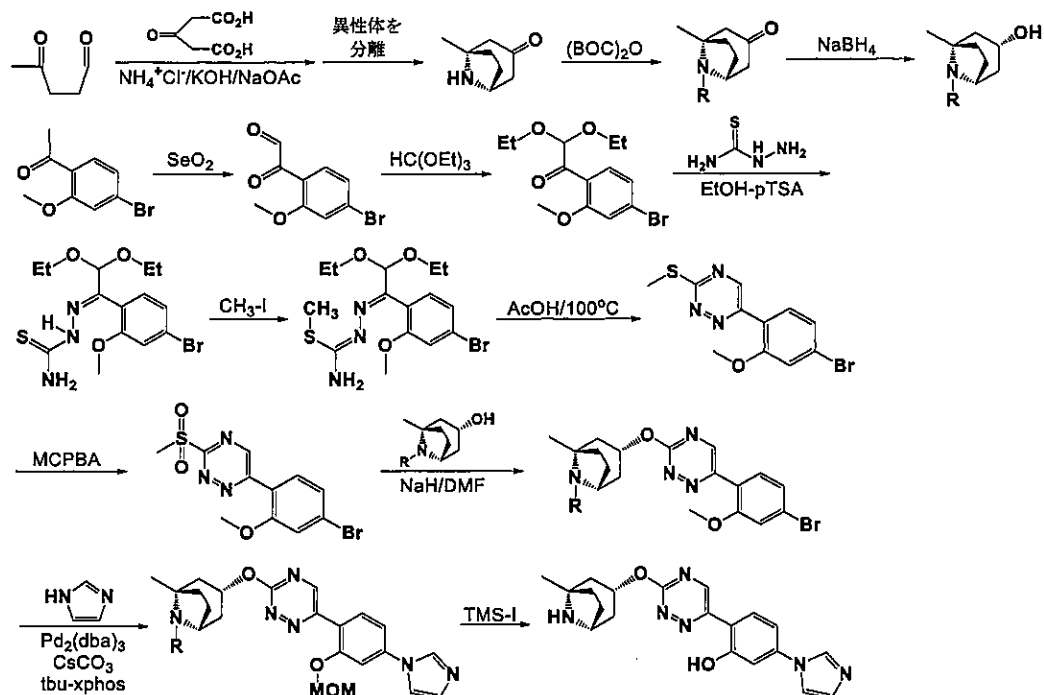
10

20

【 0 8 3 4】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 7 1 である。

【化 2 6 0】

R = BOC = -CO₂tBu

30

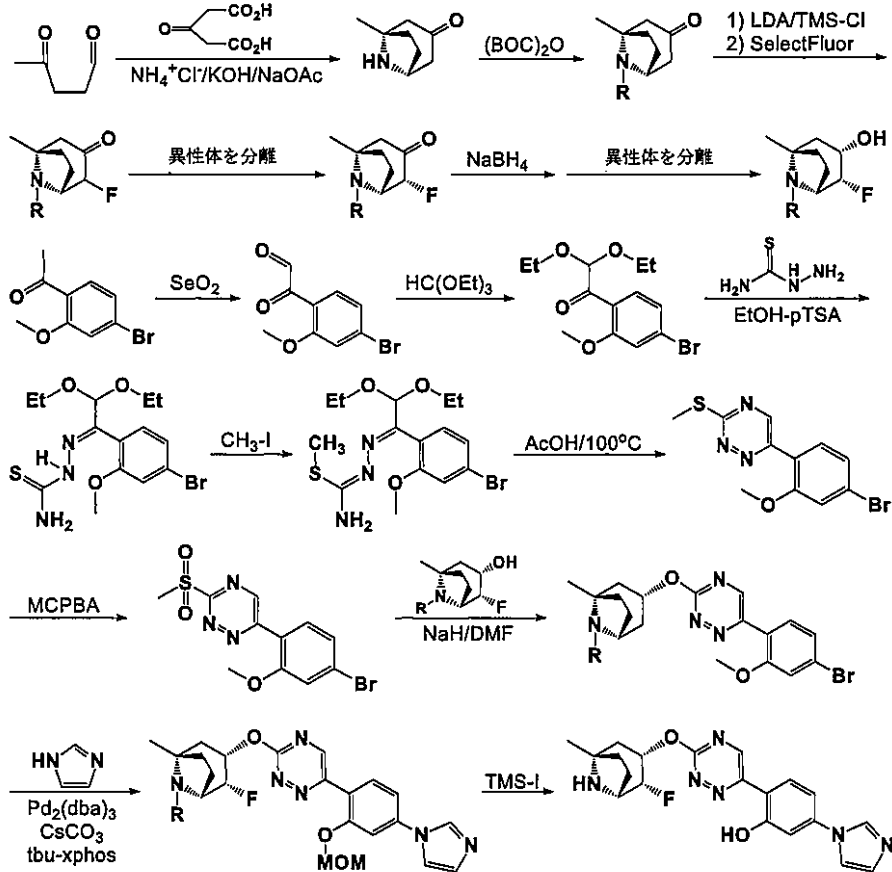
40

50

【0835】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S Mを調製するためのスキームは、スキーム72である。

【化261】

R = BOC = -CO₂tBu

【0836】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のS M S Mを調製するためのスキームは、スキーム73である。

10

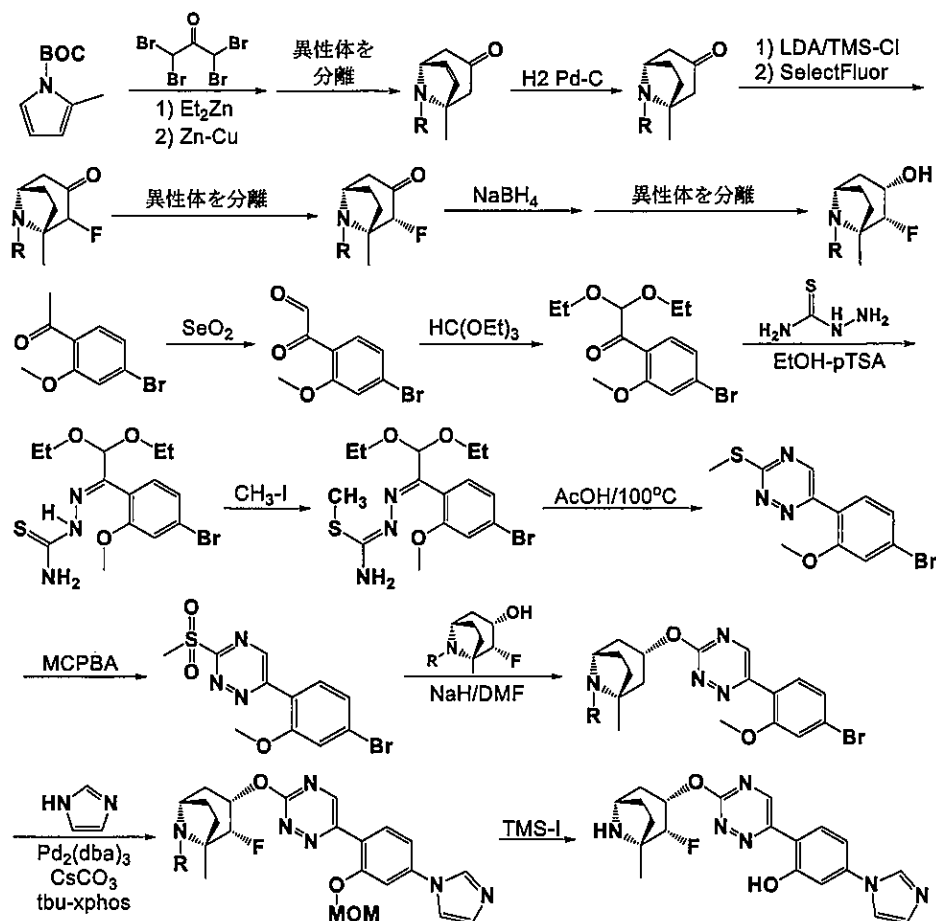
20

30

40

50

【化 2 6 2】

R = BOC = -CO₂tBu

10

20

【0837】

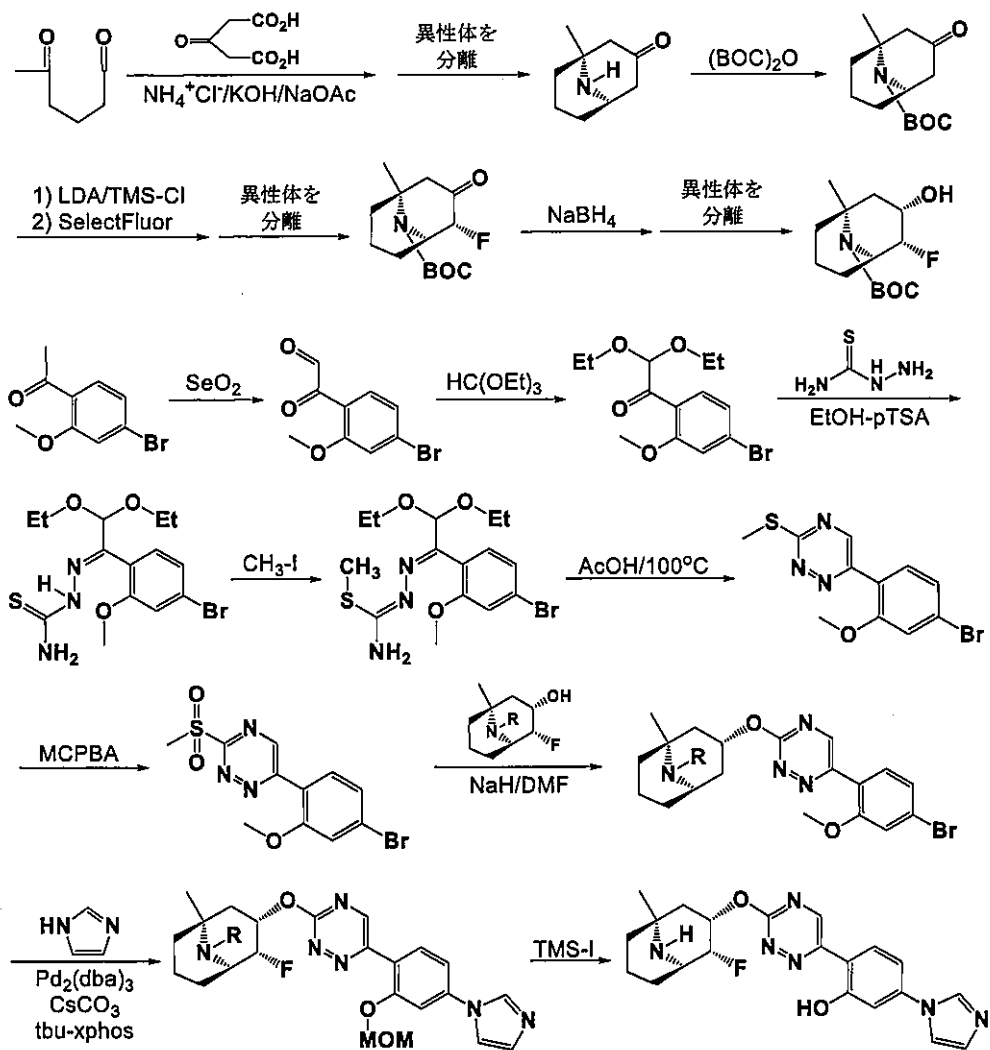
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 74 である。

30

40

50

【化 2 6 3】

R = BOC = CO₂tBu

10

20

30

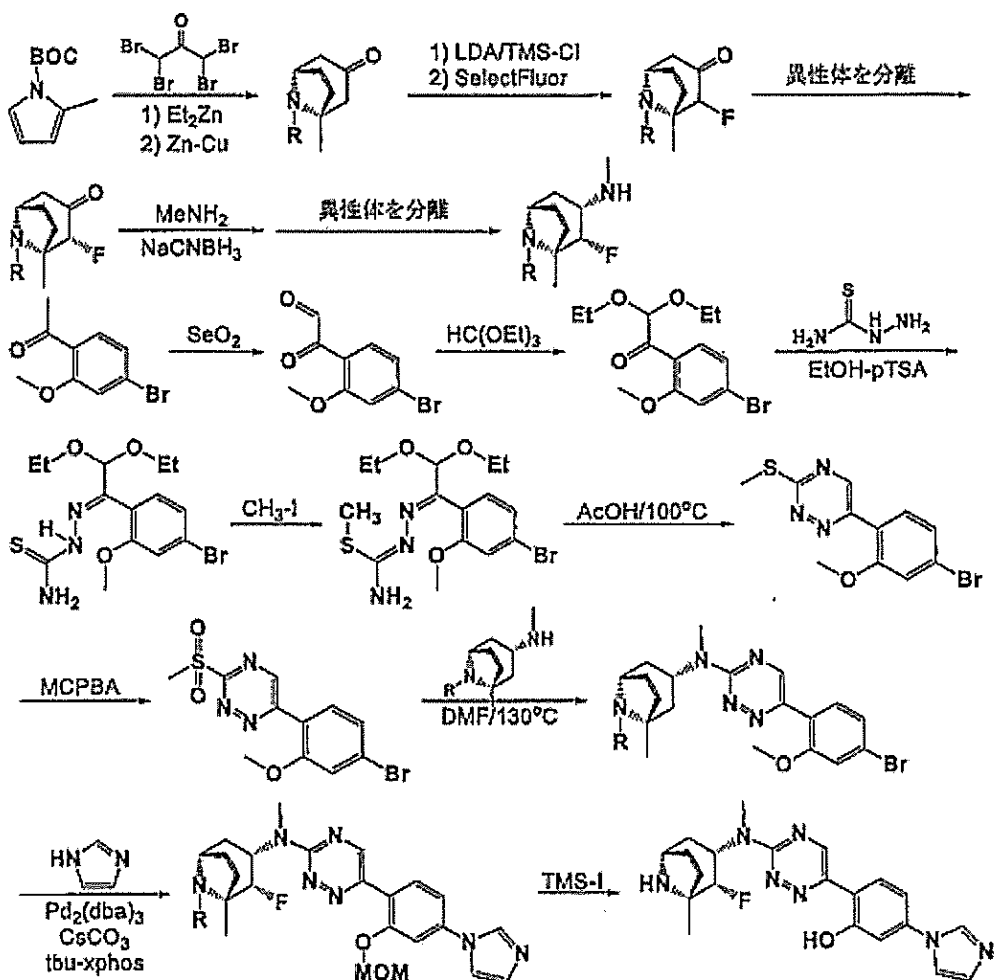
【0 8 3 8】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の S M S M を調製するためのスキームは、スキーム 7 5 である。

40

50

R = BOC = -CO₂tBu



〔項目 1〕 式 (I) の化合物であって、

式 (I)

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^1 であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

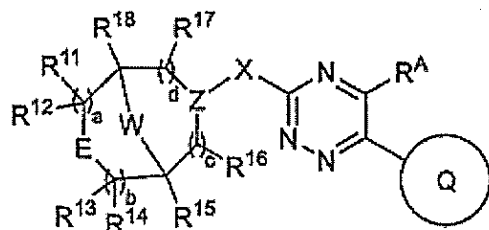
b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2〕 式 (I) の化合物であって、

〔化 2 6 6〕



式 (I)

式中、

E が、-NR^E-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

Xが、-O-、-S-、または-NR³-であり、

Zが、CR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R³が、水素、-CN、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、または-C₁-C₄アルキレン-OR¹であり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じであり、水素および重水素から選択され、

a が、0 または 1 であり、

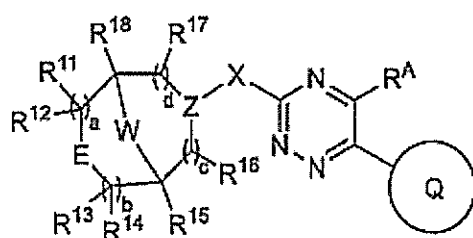
b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 3〕 式 (I) の化合物であって、

〔化 2 6 7〕



式 (I)

10

20

30

40

50

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン $-OR^1$ であり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

[項目 4] 式 (I) の化合物であって、

10

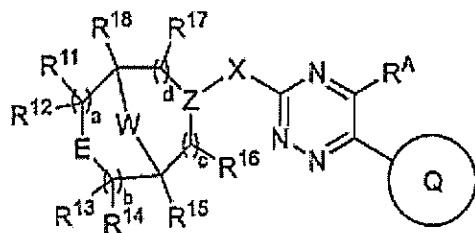
20

30

40

50

【化 2 6 8】



式 (I)

10

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

20

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^3-$ であり、

Z が、 CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

30

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^3 が、水素、 $-CN$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、または $-C_1-C_4$ アルキレン- OR^1 であり、

40

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

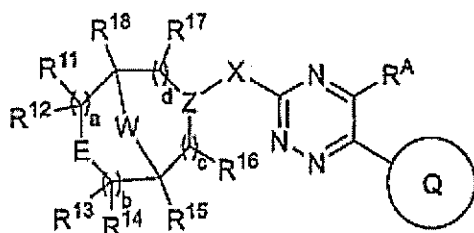
50

c が、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

[項目5] 式(I)の化合物であって、

【化 2 6 9】



式 (I)

式中、

Eが、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR_E)-であり、

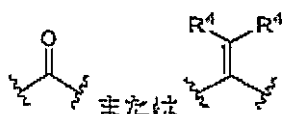
R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Oが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、

【化 2 7 0】



であり、

Zが、NまたはCR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ フル
オロアルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C₃-C₆
シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C₂-C₅ ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

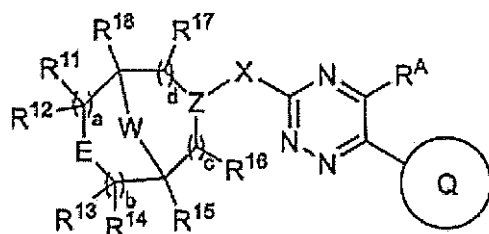
b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6〕 式 (I) の化合物であって、

〔化 271〕



式 (I)

式中、

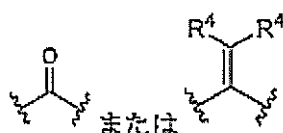
E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 X が、

〔化 272〕



であり、

Zが、NまたはCR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R⁴が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じであり、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

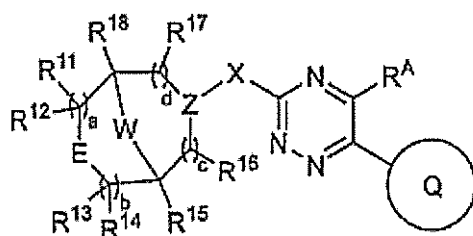
bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目7〕 式(I)の化合物であって、

〔化273〕



式 (I)

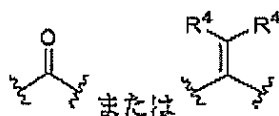
式中、

Eが、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換

C₂-C₃ アルケニル、または置換もしくは非置換 C₂-C₃ アルキニルであり、
環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
X が、
 【化 2 7 4】



であり、

Z が、N または C R² であり、

W が、置換もしくは非置換 C₁-C₃ アルキレン、置換もしくは非置換 C₂-C₃ アルケニレン、置換もしくは非置換 C₁-C₂ ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C₃-C₈ シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C₂-C₇ ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C₃-C₆ シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C₂-C₅ ヘテロシクロアルキルであり、

R¹ が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、-C D₃、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ハロアルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C₃-C₆ シクロアルキル、置換もしくは非置換 C₂-C₅ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R² が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、-C D₃、または置換もしくは非置換 C₁-C₄ ハロアルキルであり、

R⁴ が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、-C D₃、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、および R¹⁷ が各々独立して、水素、重水素、F、-O R¹、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵ および R¹⁸ が同じではなく、水素、重水素、F、-O R¹、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目 8】 式 (I I) の化合物であって、

10

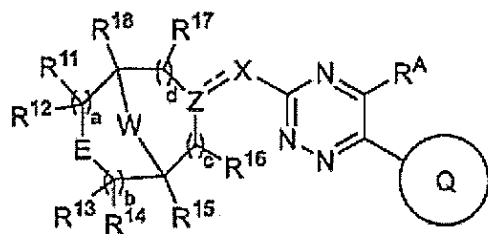
20

30

40

50

【化 2 7 5】



式 (II)

式中、

Eが、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR_E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
【化276】

【化 2 7 6】



が、単結合または二重結合であり、

X が、

【化 2 7 7】



であり、Zが、Cであるか、または

X が、

【化 2 7 8】



であり、 Z が、 N または CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C₁-C₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C₁-C₄ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C₃-C₆ シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C₂-C₅ ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシ

クロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

10

R^{15} および R^{18} が、(i) 同じであり、水素および重水素から選択されるか、(ii) 同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択されるか、または (iii) 同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

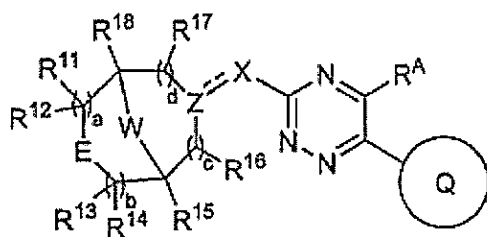
c が、1 であり、

20

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 9〕 式 (I I) の化合物であって、

〔化 2 7 9〕



式 (I I)

30

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

40

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

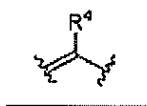
環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

〔化 2 8 0〕

が、単結合または二重結合であり、

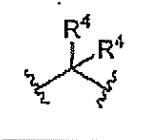
50

Xが、
【化 2 8 1】



であり、Zが、Cであるか、または

Xが、
【化 2 8 2】



であり、Zが、NまたはCR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R²が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、または置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキルであり、

R⁴が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルであり、

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁶、およびR¹⁷が各々独立して、水素、重水素、F、-OR¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、および置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R¹⁵およびR¹⁸が同じであり、水素および重水素から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 10〕 式 (II) の化合物であって、

10

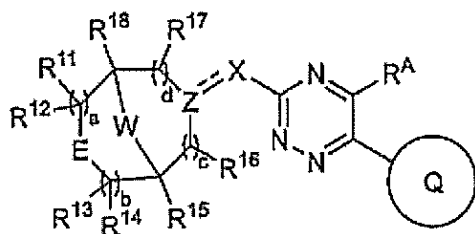
20

30

40

50

【化 2 8 3】



式 (I I)

10

式中、

E が、-NR-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、または-S(=O)(=NR^E)-であり、

R^Aが、水素、重水素、F、Cl、-CN、-OR¹、-SR¹、-S(=O)R¹、-S(=O)₂R¹、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₄シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₃ヘテロシクロアルキルであり、

R^Eが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニル、または置換もしくは非置換C₂-C₃アルキニルであり、

20

環Qが、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化 2 8 4】



が、単結合または二重結合であり、

Xが、

【化 2 8 5】



30

であり、Zが、Cであるか、または

Xが、

【化 2 8 6】



40

であり、Zが、NまたはCR²であり、

Wが、置換もしくは非置換C₁-C₃アルキレン、置換もしくは非置換C₂-C₃アルケニレン、置換もしくは非置換C₁-C₂ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキレン、または置換もしくは非置換C₂-C₇ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄フルオロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、または置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシクロアルキルであり、

R¹が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換C₁-C₄アルキル、-CD₃、置換もしくは非置換C₁-C₄ハロアルキル、置換もしくは非置換C₁-C₄ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₃-C₆シクロアルキル、置換もしくは非置換C₂-C₅ヘテロシ

50

クロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

10

R^{15} および R^{18} が同じであり、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

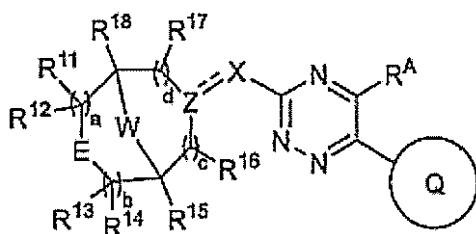
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目 11】 式 (I I) の化合物であって、

20

【化 2 8 7】



式 (I I)

30

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NRE)-$ であり、

R^A が、水素、重水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

40

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

【化 2 8 8】

が、単結合または二重結合であり、

X が、

50

【化 2 8 9】



であり、Zが、Cであるか、または
Xが、

【化 2 9 0】



であり、Zが、Nまたは CR^2 であり、

Wが、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

Rが、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、存在する場合、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じではなく、水素、重水素、F、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

aが、0または1であり、

bが、0であり、

cが、1であり、

dが、0または1である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 1 2〕 式 (I) の化合物であって、

10

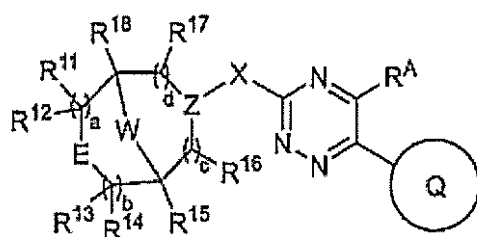
20

30

40

50

【化 2 9 1】



式 (I)

式中、

E が、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-S(=O)(=NR^E)-$ であり、

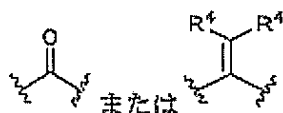
R^A が、水素、重水素、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_4 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 ヘテロシクロアルキルであり、

R^E が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニル、または置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルキニルであり、

環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

X が、

【化 2 9 2】



であり、

Z が、 N または CR^2 であり、

W が、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレン、置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレン、置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレン、または置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキレンであり、

R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキルであり、

R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^2 が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキルであり、

R^4 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{16} 、および R^{17} が各々独立して、水素、重水素、 F 、 $-OR^1$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R^{15} および R^{18} が同じであり、水素および重水素から選択され、

a が、0 または 1 であり、

b が、0 であり、

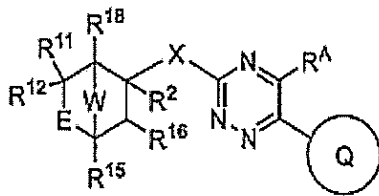
c が、1 であり、

d が、0 または 1 である、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

10

〔項目 13〕 式 (I) の前記化合物が式 (I a) の構造を有する、項目 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔化 293〕

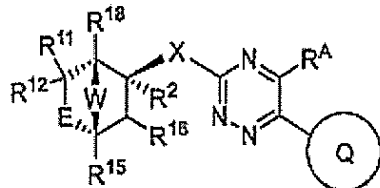


式 (I a)

20

〔項目 14〕 式 (I) の前記化合物が式 (I b) の構造を有する、項目 12 または 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔化 294〕

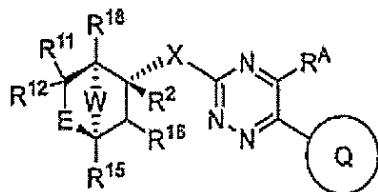


式 (I b)

30

〔項目 15〕 式 (I) の前記化合物が式 (I c) の構造を有する、項目 12 または 13 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔化 295〕



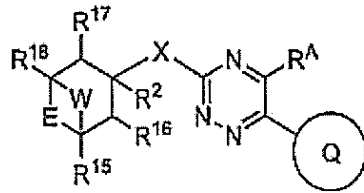
式 (I c)

40

〔項目 16〕 式 (I) の前記化合物が式 (I d) の構造を有する、項目 12 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

50

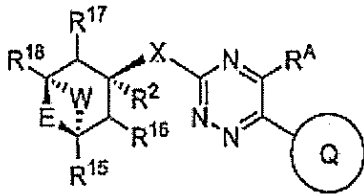
【化 2 9 6】



式 (I d)

【項目 1 7】 式 (I) の前記化合物が式 (I e) の構造を有する、項目 1 2 または 1 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【化 2 9 7】

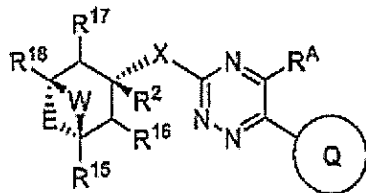


式 (I e)

【項目 1 8】 式 (I) の前記化合物が式 (I f) の構造を有する、項目 1 2 または 1 6 に記載の化

合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【化 2 9 8】



式 (I f)

【項目 1 9】 環 Q が置換もしくは非置換アリールである、項目 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目 2 0】 環 Q が、

重水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-\text{CD}_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロア

10

20

30

40

50

ルールである、項目 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 1〕 環 Q が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルである、項目 20 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 2〕 環 Q が、置換もしくは非置換アリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、アリールが置換される場合、それが、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 21 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

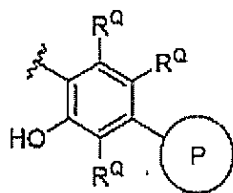
〔項目 2 3〕 環 Q が、置換もしくは非置換ヘテロアリールで置換された 2-ヒドロキシ-フェニルであり、ヘテロアリールが置換される場合、それが、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され、

式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 21 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 4〕 環 Q が

〔化 2 9 9〕



であり、式中、 R^Q が各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、および $-OCH(CH_3)_2$ から選択され、環 P は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～18 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される

塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

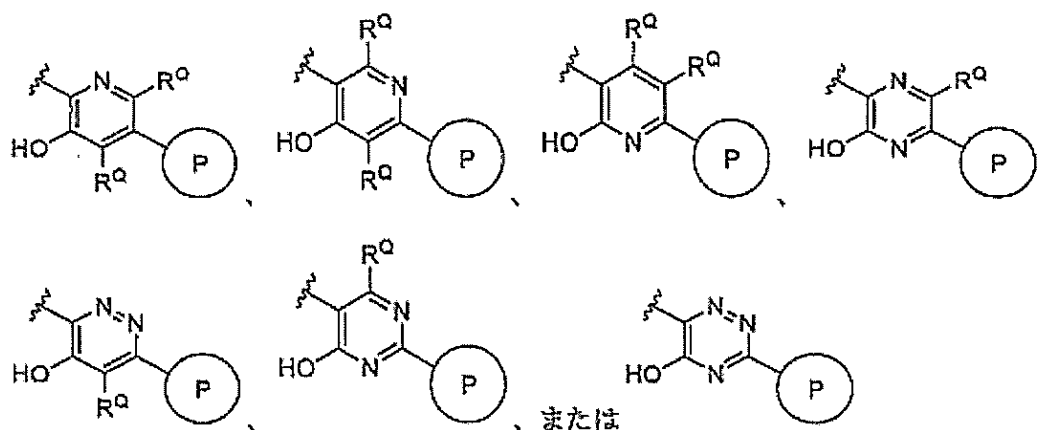
〔項目 2 5〕 環 Q が置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 6〕 環 Q が置換もしくは非置換 5 員もしくは 6 員単環式ヘテロアリールである、項目 2 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 7〕 環 Q が置換もしくは非置換 6 員単環式ヘテロアリールである、項目 2 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 8〕 環 Q が、以下から選択される 6 員単環式ヘテロアリールであり、
環 Q が、

【化 3 0 0】



であり、式中、R^Qが各々独立して、水素、重水素、-F、-Cl、-CN、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂CH₃、および-OCH(CH₃)₂から選択され、環 P が、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 2 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 2 9〕 R^Qが各々独立して、水素、-F、-Cl、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、または-OCH₃から選択される、項目 2 4 または 2 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 3 0〕 環 P が置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 2 4 または 2 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 3 1〕 環 P が、

10

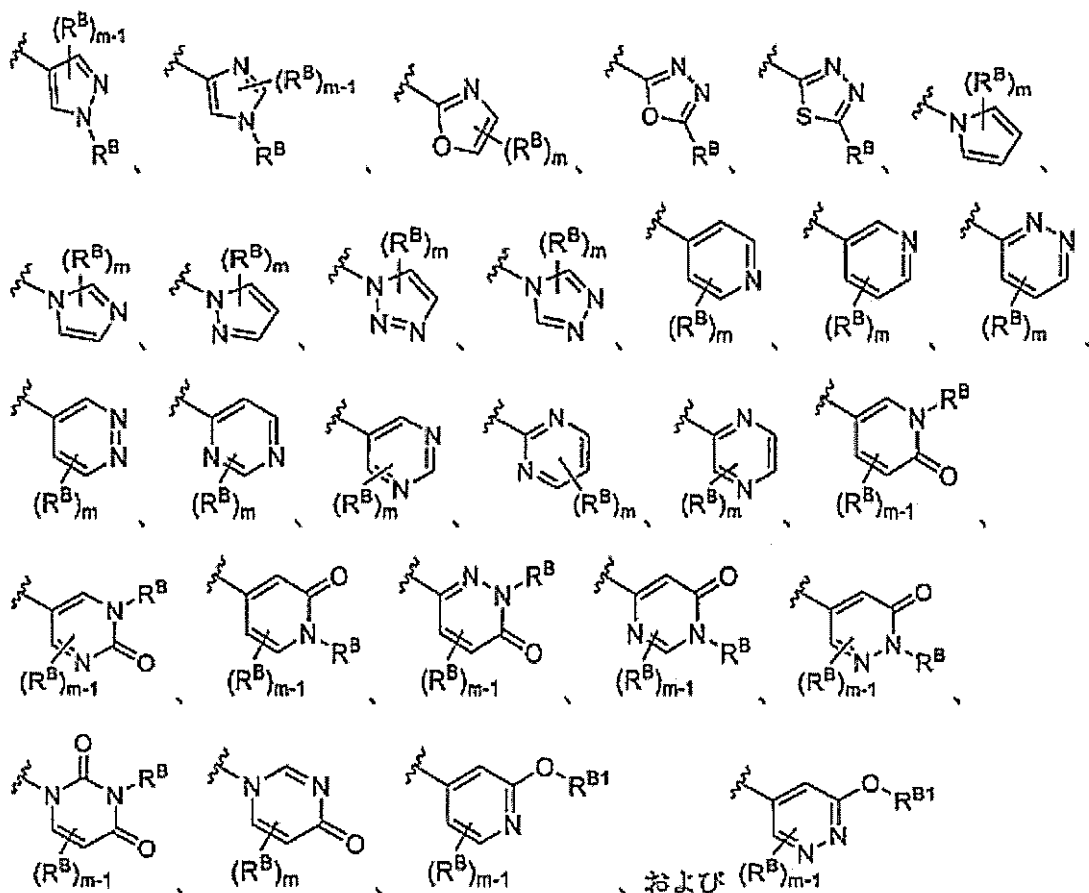
20

30

40

50

【化 3 0 1】



からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択され、

m が、1、2、または3である、項目30に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目32〕 環Pが、

10

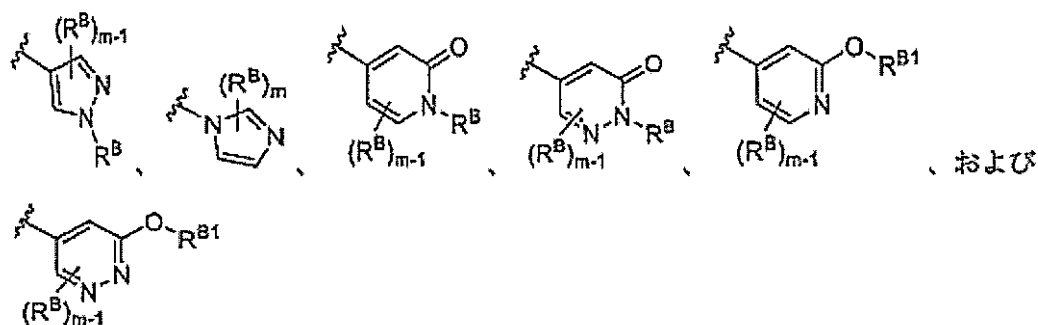
20

30

40

50

【化 3 0 2】



10

からなる群から選択されるヘテロアリールであり、

式中、 R^B が各々独立して、水素、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、重水素置換 C_1-C_6 アルコキシ、 $-OCD_3$ 、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

20

R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択され、

m が、1、2、または3である、項目30に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目33】 R^B が各々独立して、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$

、または $-OCH_3$ から選択される、項目31または32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

30

【項目34】 R^B が各々独立して、 H 、 $-F$ 、または $-OCH_3$ である、項目33に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目35】 R^{B1} が、水素、重水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、または $-CD_3$ から選択される、項目31または32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目36】 m が、0または1である、項目31または32に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

【項目37】 環 Q が、

重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(=O)R^1$ 、 $-S(=O)_2R^1$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-C(=O)R^1$ 、 $-OC(=O)R^1$ 、 $-C(=O)OR^1$ 、 $-C(=O)N(R^1)_2$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルケニル、置換もしくは非置換 C_2-C_6 アルキニル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、置換もしくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから独立して選択される0、1、および2個の置換基で3位が置換された2-ナフチルであり、

40

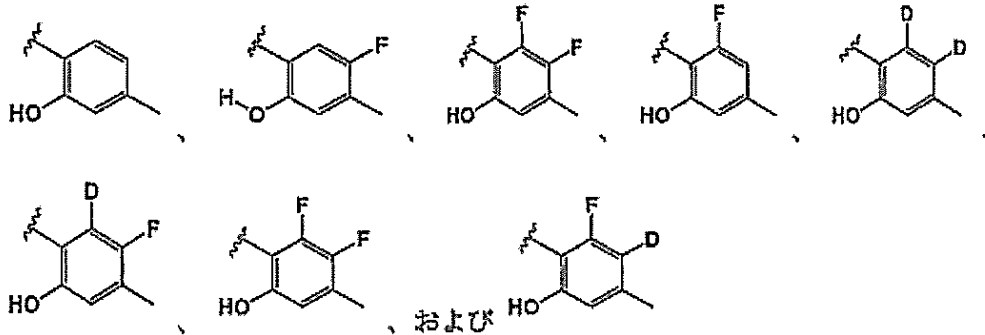
式中、 R^1 が各々独立して、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_5 ヘ

50

テロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、項目 1～18 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 38〕 環 Q が、

〔化 303〕

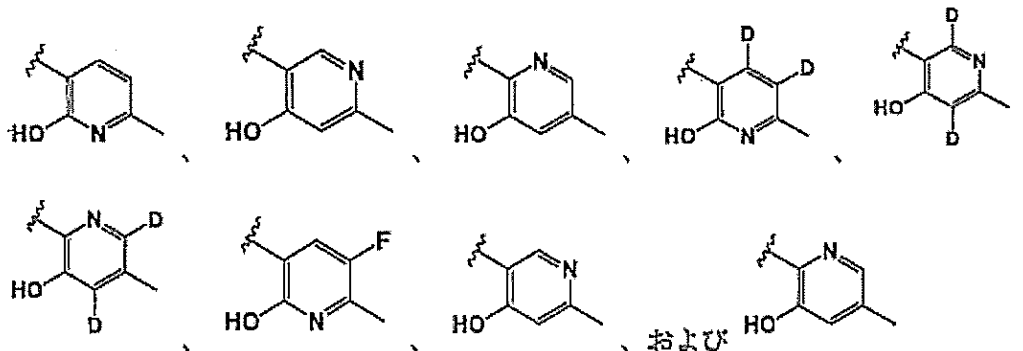


10

からなる群から選択される、項目 1～18 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 39〕 環 Q が、

〔化 304〕



30

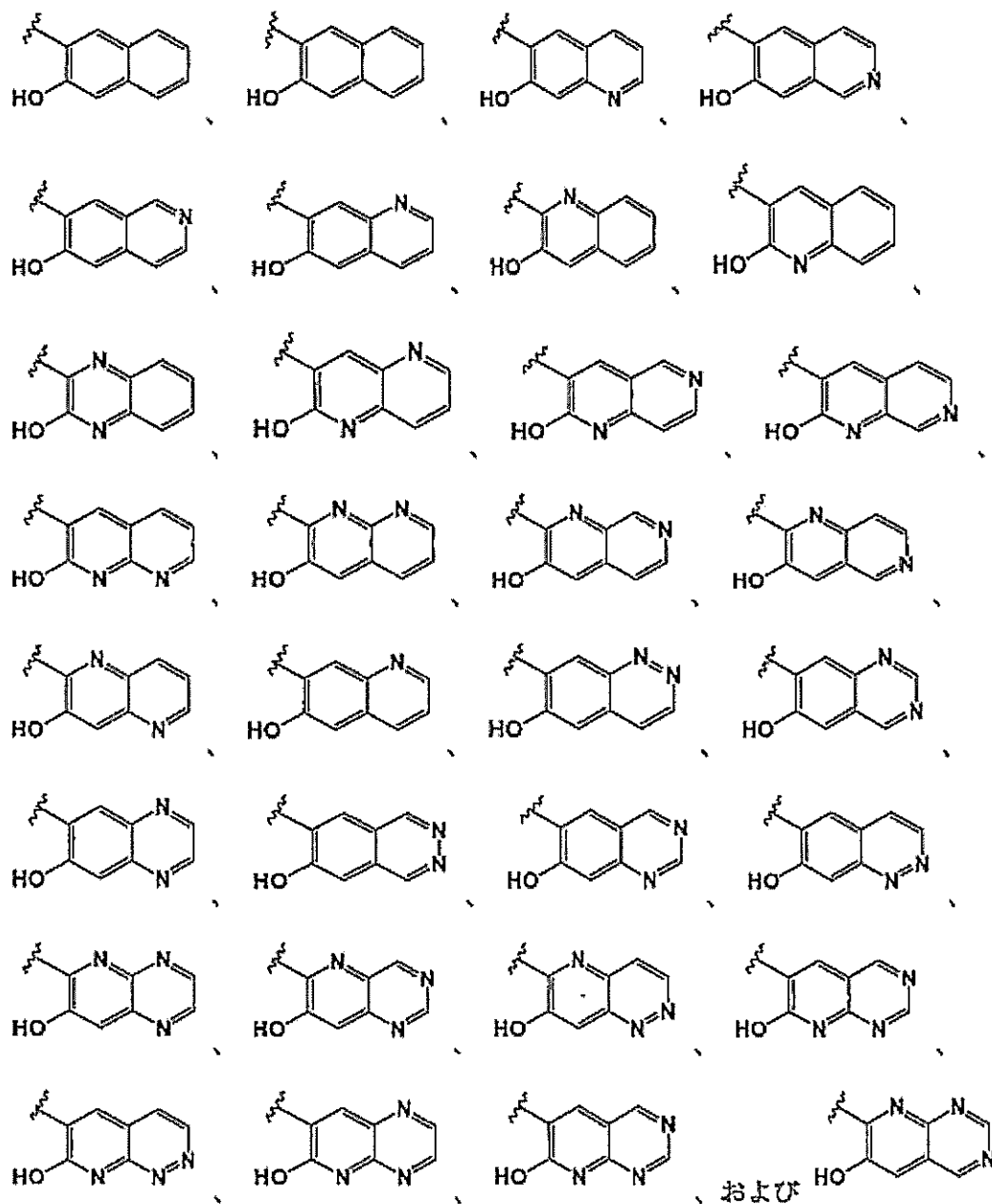
からなる群から選択される、項目 1～18 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 40〕 環 Q が、

40

50

【化 3 0 5】



からなる群から選択される、項目 1 ～ 1 8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 1〕 環 Q が、

10

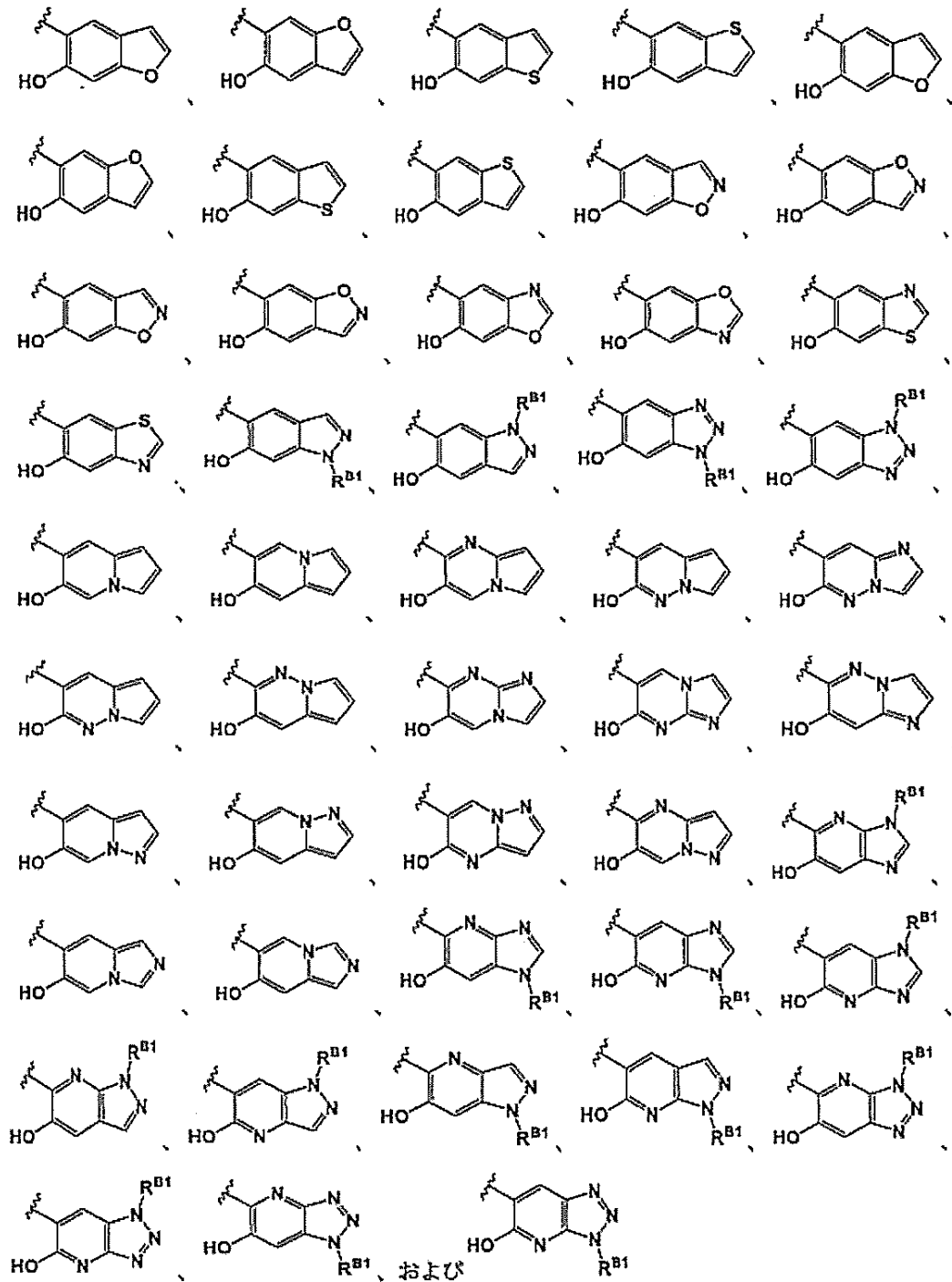
20

30

40

50

【化 3 0 6】



からなる群から選択され、

式中、 R^{B1} が、水素、重水素、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、 $-CD_3$ 、置換もしくは非置換 C_1-C_6 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_6 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-7 シクロアルキル、および置換もしくは非置換 C_2-C_7 ヘテロシクロアルキルから選択される、項目1～18のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目42〕 Wが置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキレンである、項目1～41のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶

媒和物。

〔項目 4 3〕 W が $-CH_2-$ である、項目 4 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 4〕 W が $-CH_2CH_2-$ である、項目 4 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 5〕 W が $-CH_2CH_2CH_2-$ である、項目 4 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 6〕 W が置換もしくは非置換 C_1-C_2 ヘテロアルキレンである、項目 1 ~ 4 1 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 7〕 W が $-CH_2OCH_2-$ である、項目 4 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 8〕 W が $-CH_2O-$ であり、式中、O が R^{1-8} 基を有する炭素原子に結合している、項目 1 3 ~ 1 5 および 1 9 ~ 4 1 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 4 9〕 W が置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレンまたは置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレンである、項目 1 ~ 4 1 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 0〕 W が置換もしくは非置換 C_3-C_8 シクロアルキレンである、項目 4 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 1〕 W がシクロプロピレンである、項目 5 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 2〕 W が置換もしくは非置換 C_2-C_3 アルケニレンである、項目 4 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 3〕 W が $-CH=CH-$ である、項目 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 4〕 R が、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 フルオロアルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C_3-C_5 シクロアルキル、または置換もしくは非置換 C_2-C_4 ヘテロシクロアルキルである、項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 5〕 R が、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、アジリジニル、またはアゼチジニルである、項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 6〕 R が、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、またはオキセタニルである、項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 7〕 R が、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、シクロプロピル、またはオキセタニルである、項目 1 ~ 5 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される

10

20

30

40

50

塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 8〕 R が、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、シクロプロピル、またはオキセタニルである、項目 1～53 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 5 9〕 R が、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、またはシクロプロピルである、項目 1～53 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 0〕 R が、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、シクロプロピル、またはオキセタニルである、項目 1～53 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

10

〔項目 6 1〕 R が、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、または $-\text{CF}_3$ である、項目 1～53 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 2〕 R が水素である、項目 1～53 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 3〕 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OR}^1$ 、置換もし

くは非置換 $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\text{-C}_4$ フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 $\text{C}_1\text{-C}_4$ ヘテロアルキルから選択される、項目 1～15 または 19～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

20

〔項目 6 4〕 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ から選択される、項目 1～15 または 19～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 5〕 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ から

30

選択される、項目 1～15 または 19～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 6〕 R^{11} 、 R^{12} 、および R^{16} が水素である、項目 1～15 または 19～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 7〕 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OR}^1$ 、置換もしくは非置換

$\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\text{-C}_4$ フルオロアルキル、および置換もしくは非置換 $\text{C}_1\text{-C}_4$ ヘテロアルキルから選択される、項目 1～12 または 16～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

40

〔項目 6 8〕 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ から選択される、項目 1～12 または 16～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 6 9〕 R^{16} および R^{17} のうちの1つ以上が独立して、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、および $-\text{CF}_3$ から選

50

択される、項目 1～12 または 16～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 70〕 R^{16} および R^{17} が水素である、項目 1～12 または 16～62 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 71〕 R^2 が、水素、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である、項目 1～70 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 72〕 R^2 が水素である、項目 71 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 73〕 R^A が、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、項目 1～72 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 74〕 R^A が、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、項目 1～72 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 75〕 R^A が、水素、F、Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、または $-OCH_3$ である、項目 1～72 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 76〕 R^A が、水素、F、Cl、または $-CH_3$ である、項目 1～72 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 77〕 R^A が水素である、項目 1～72 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 78〕 R^{15} および R^{18} の両方が水素である、項目 12～77 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 79〕 R^{15} および R^{18} の両方が重水素である、項目 12～77 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 80〕 R^4 が各々独立して、水素、置換もしくは非置換 C_1-C_4 アルキル、置換もしくは非置換 C_1-C_4 ハロアルキル、または置換もしくは非置換 C_1-C_4 ヘテロアルキルである、項目 12～79 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 81〕 R^4 が各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、項目 12～79 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 82〕 R^4 が各々独立して、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である、項目 12～79 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 83〕 R^4 が各々水素である、項目 12～79 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 84〕 R^4 が各々 $-CH_3$ である、項目 12～79 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 85〕 化合物であって、表 1A～1J および表 6～9 から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目 86〕 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} の

10

20

30

40

50

うちの少なくとも1つがFである、項目1～12のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目87〕 R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、およびR¹⁸のうちの少なくとも1つがフッ素を含む、項目1～12のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物。

〔項目88〕 項目1～87のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤または担体と、を含む、薬学的組成物。

〔項目89〕 状態または疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に、項目1～87のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物を投与することを含む、方法。

〔項目90〕 状態または疾患の治療用の薬剤の製造における、項目1～87のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される溶媒和物の使用。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 2
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	5/24 (2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/10 (2006.01)	A 6 1 P	27/10	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/22	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 D	451/14 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	498/08 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	451/14	

(51)国際特許分類

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

F I

C 0 7 D 498/08

C 0 7 D 519/00 3 0 1

C 1 2 N 15/09 Z Z N A

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/800,779

(32)優先日 平成31年2月4日(2019.2.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,206

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,231

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,208

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,212

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,236

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/801,387

(32)優先日 平成31年2月5日(2019.2.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 宮脇 薫

(72)発明者 ルッツィオ, マイケル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35

(72)発明者 ルーカス, ブライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 35

(72)発明者 ホーン, ダニエル・ブライアン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01760, ネイティック, ディアー・パス 7

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第2018/232039 (WO, A1)

国際公開第2019/191229 (WO, A1)

特開平02-111768 (JP, A)

特表2009-537562 (JP, A)

特表平05-505804 (JP, A)

C.G.WERMUTH 編、長瀬博 監訳、最新 創薬化学 上巻、株式会社 テクノミック、1998年、pp.243-248

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)