

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-510316

(P2016-510316A)

(43) 公表日 平成28年4月7日 (2016. 4. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 B 0 6 3
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 147 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-549801 (P2015-549801)	(71) 出願人	513137330 エビザイム、インコーポレイティド アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02 139、ケンブリッジ、テクノロジー ス クエア 400、フォース フロア
(86) (22) 出願日	平成25年12月20日 (2013.12.20)	(74) 代理人	100169904 弁理士 村井 康司
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月12日 (2015.8.12)	(74) 代理人	100117422 弁理士 堀川 かおり
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/077082	(72) 発明者	ロイ エム. ポロック アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0 2155、メッドフォード、バーナード ロード 7
(87) 国際公開番号	W02014/100662		
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)		
(31) 優先権主張番号	61/745,294		
(32) 優先日	平成24年12月21日 (2012.12.21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

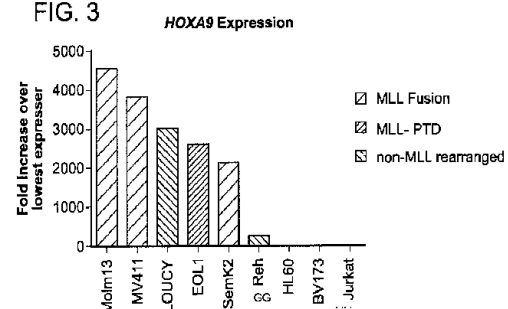
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血病の治療に使用するための D O T 1 L 阻害剤

(57) 【要約】

本発明は D O T 1 L 阻害剤に関する。本発明はさらに、そうした化合物を含む医薬組成物と、そうした化合物および医薬組成物を、D O T 1 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす癌などの障害の治療を必要とする被検体に投与することにより、D O T 1 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす癌などの障害を治療する方法とに関する。

FIG. 3



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、それを必要とする被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記白血病は染色体再構成を特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記染色体再構成は混合系統白血病遺伝子 (M L L) のキメラ融合または M L L の縦列部分重複 (M L L - P T D) である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記被検体は増加したレベルの H O X A 9、F m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)、M E I S 1 および / または D O T 1 L を有する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、それを必要とする被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含み、前記被検体は増加したレベルの H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および / または D O T 1 L を有する方法。

【請求項 6】

被検体の白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、

20

1) 前記被検体からサンプルを採取すること；

2) H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および / または D O T 1 L のレベルを検出することであって、増加したレベルの H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および / または D O T 1 L は前記被検体が表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した化合物に感受性があることを示すこと；および

3) 前記被検体が前記化合物に感受性があるとき、前記被検体に治療有効量の前記化合物を投与することを含む方法。

【請求項 7】

被検体の白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、

30

1) 前記被検体からサンプルを採取すること；

2) 前記サンプルにおいて M L L の遺伝的異常の存在を検出すること；および

3) 前記遺伝的異常が前記サンプルに存在するとき、前記被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 8】

前記サンプルは、骨髓、末梢血細胞、血液、血漿、血清、尿、唾液、細胞または腫瘍組織から選択される、請求項 5 または請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記遺伝的異常は M L L のキメラ融合または M L L - P T D である、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 10】

11 番染色体 q 23 上の遺伝子の転座、欠失および / または重複により誘発される障害を治療するための方法であって、それを必要とする被検体に、表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 11】

前記化合物は化合物 A 2 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物は化合物 D 16 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記化合物は化合物 A 2 である、請求項 6 に記載の方法。

50

【請求項 14】

前記化合物は化合物 D 1 6 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物は化合物 A 2 である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 16】

前記化合物は化合物 D 1 6 である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物は化合物 A 2 である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 18】

前記化合物は化合物 D 1 6 である、請求項 10 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、その内容全体を本明細書に援用する、2012年12月21日に出願された米国仮特許出願第61/745,294号明細書の優先権および利益を主張する。

20

本発明は一般的に、癌の治療、特に、H O X A 9、F l t 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lに関連する白血病の治療の分野に関する。より詳細には、本発明は、H O X A 9、F l t 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lに関連する白血病の症状を治療する、軽減する、予防する、減弱させる、それとも軽減する方法および組成物を提供する。

【背景技術】

【0002】

真核細胞のDNAは、ヒストンと共に詰め込まれてクロマチンを形成している。約150塩基対のDNAが、ヒストン8量体（ヒストン2A、2B、3および4が2ずつ）の周囲に2回巻きついて、クロマチンの基本単位ヌクレオソームを形成している。クロマチンの規則正しい構造が変化すると、関連する遺伝子の転写に変化が起こることがある。遺伝子発現パターンの変化は基本的な細胞プロセス、例えば分化、増殖およびアポトーシスに深刻な影響を与える可能性があるため、このプロセスは高度に制御されている。クロマチン構造の（したがって転写の）変化の制御は、ヒストン、とりわけそのN末端部の共有結合修飾により誘発される。こうした修飾は、遺伝子発現の遺伝的变化を引き起こし得るが、DNAの配列自体に影響を与えないため、エピジェネティックと呼ばれることが多い。アミノ酸の側鎖の共有結合修飾（例えば、メチル化、アセチル化、リン酸化およびユビキチン化）は酵素により媒介される。

30

【0003】

ヒストンの特定のアミノ酸部位へのメチル基の選択的付加は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）と呼ばれる独特の酵素ファミリーの作用により制御される。個々の遺伝子の発現レベルは、関連するヒストン部位におけるメチル基の有無により影響を受ける。特定のヒストン部位におけるメチル基の特異的作用は、メチル基がヒストンデメチラーゼにより除去されるまで、あるいは修飾ヒストンがヌクレオソームの代謝回転により置換されるまで持続する。同様の方法で、他の酵素クラスもDNAおよびヒストンを他の化学種で修飾することができ、さらに他の酵素がこれらの種を除去して遺伝子発現を時間的に制御することができる。

40

【0004】

転写制御の背後にある生化学システムの組織化された集合体は、細胞増殖および分化が最適に進行するため、厳密に制御されなければならない。DNAおよびヒストンの修飾を担う酵素の異常な発現および/または活性により、これらの制御が破壊されると疾患状態

50

が生じる。ヒト癌では、例えば、エピジェネティックな酵素活性の調節不全が、癌に関連する制御不能な細胞の増殖のほか、他の癌関連表現型、例えば細胞の遊走および浸潤の増加を助長することを示唆する証拠が増えている。癌のほかにも、他の多くのヒト疾患、例えば代謝疾患（糖尿病など）、炎症性疾患（クローン病など）、神経変性疾患（アルツハイマー病など）および循環器疾患においてエピジェネティックな酵素が果たす役割に関する証拠が増加している。したがって、異常なエピジェネティックな酵素の作用を選択的に調節することは、一定範囲の疾患の治療に非常に有望である。

【 0 0 0 5 】

異常なエピジェネティックな酵素の作用を調節する新しい薬が現在も求められている。

【 発明の概要 】

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

本発明は、白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、それを必要とする被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法を提供する。一態様では、白血病は染色体再構成を特徴とする。一態様では、染色体再構成は混合系統白血病遺伝子（MLL）のキメラ融合またはMLL遺伝子の縦列部分重複（MLL - PTD）である。別の態様では、被検体は、増加したレベルのHOXA9、Fms様チロシンキナーゼ3（FLT3）、MEIS1および/またはDOT1Lを有する。

【 0 0 0 7 】

本発明は、白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、それを必要とする被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含み、被検体は増加したレベルのHOXA9、FLT3、MEIS1および/またはDOT1Lを有する方法を提供する。

20

本発明は、被検体の白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、被検体からサンプルを採取すること；HOXA9、FLT3、MEIS1および/またはDOT1Lのレベルを検出することであって、増加したレベルのHOXA9、FLT3、MEIS1および/またはDOT1Lは被検体が表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した化合物に感受性があることを示すこと；および前記被検体が前記化合物に感受性があるとき、被検体に治療有効量の前記化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

30

本発明は、被検体の白血病の症状を治療または軽減するための方法であって、被検体からサンプルを採取すること；サンプルにおいてMLLの遺伝的異常の存在を検出すること；および前記遺伝的異常がサンプルに存在するとき、被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法を提供する。一態様では、遺伝的異常はMLLのキメラ融合またはMLL - PTDである。

【 0 0 0 9 】

前述の方法のいずれかでは、サンプルは、骨髄、末梢血細胞、血液、血漿、血清、尿、唾液、細胞または腫瘍組織から選択される。

本発明は、11番染色体q23上の遺伝子の転座、欠失および/または重複により誘発される障害を治療するための方法であって、それを必要とする被検体に、表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む方法を提供する。

40

【 0 0 1 0 】

別の態様では、本発明は、白血病を有する被検体の療法を選択する方法を特徴とする。本方法は、被検体由来のサンプルにおいてMLL遺伝子の縦列部分重複（MLL - PTD）の存在を検出するステップ；およびMLL - PTDの存在に基づき、白血病を治療するための療法を選択するステップを含む。一実施形態では、この療法は、被検体に表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む。一実施形態では、この方法は、表 1 ~ 4 のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を被検体に投与することをさらに含む。一実施形態では、白血病はMLL遺伝子の縦列部分重複を特徴とする。

【 0 0 1 1 】

50

別の態様では、治療を必要とする被検体のための治療方法であって、被検体由来のサンプルにおいてM L L遺伝子の縦列部分重複(M L L - P T D)の存在を検出するステップ；およびM L L - P T Dの存在に基づき、表1～4のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を被検体に投与することを含む療法を用いて被検体を治療するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、それを必要とする被検体は、M L L遺伝子の縦列部分重複を特徴とする白血病を有する。

【0012】

別の態様では、本発明は、白血病を有する被検体の療法を選択する方法を特徴とする。本方法は、被検体由来のサンプルにおいてH O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lのレベルを検出するステップ；および増加したレベルのH O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lの存在に基づき、白血病を治療するための療法を選択するステップを含む。一実施形態では、この療法は、被検体に表1～4のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を投与することを含む。一実施形態では、この方法は、表1～4のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を被検体に投与することをさらに含む。一実施形態では、白血病はM L L遺伝子の縦列部分重複を特徴とする。別の実施形態では、白血病は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lの過剰発現を特徴とする。

10

【0013】

なお別の態様では、治療を必要とする被検体に、被検体由来のサンプルにおいてH O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lのレベルを検出するステップ；および増加したレベルのH O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lの存在に基づき、表1～4のいずれかに列挙した治療有効量の化合物を被検体に投与することを含む療法により被検体を治療するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、それを必要とする被検体は、M L L遺伝子の縦列部分重複を特徴とする白血病を有する。別の実施形態では、それを必要とする被検体は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1および/またはD O T 1 Lの過剰発現を特徴とする白血病を有する。

20

【0014】

前述の方法のいずれかでは、化合物は化合物A 2である。

前述の方法のいずれかでは、化合物T(表4では化合物D 1 6とも呼ばれる)である。

他に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を持つ。本明細書では、単数形は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、複数形をさらに含む。本発明の実施または試験において、本明細書に記載されたものと類似または同等の方法および材料を使用してもよいが、好適な方法および材料を下記に記載する。本明細書に記載した刊行物、特許出願、特許および他の参考文献はすべて援用する。本明細書に引用する参考文献は、特許請求の範囲に記載されている発明に対する従来技術と認めるものではない。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は単に例示のためのものであり、限定的であることを意図するものではない。

30

【0015】

本発明の他の特徴と利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1 Aおよび図1 Bはそれぞれプロットおよびウエスタンプロット画像であり、化合物A 2による治療後の細胞増殖の阻害(A)、およびM L L P T D細胞株E O L - 1におけるH 3 K 7 9 m e 2状態(B)を示す。

【図2】図2 Aおよび図2 Bはそれぞれ、試験した化合物の効力がE O L - 1細胞増殖の阻害と相関することを示すプロットおよび表である。

【図3】図3は、一連のM L L融合、M L L P T Dおよび非M L L再構成ヒト白血病細胞株におけるH O X A 9発現を示すグラフである。

50

【図 4】図 4 は、化合物 A 2 による治療後の H O X A 9 および F L T 3 発現について、用量依存的な低下を示すプロットである。

【図 5】図 5 は、化合物 T による治療後の H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および D O T 1 L について、用量依存的な低下を示すプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の一態様は、1 つには D O T 1 L 阻害剤が、M L L 遺伝子の縦列部分重複を特徴とする白血病を効果的に治療することができるという驚くべき発見に基づく。本発明の別の態様は、1 つには D O T 1 L 阻害剤が、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および / または D O T 1 L の過剰発現を特徴とする白血病を効果的に治療することができるという驚くべき発見に基づく。具体的には、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および D O T 1 L からなる群から選択される少なくとも 1 つのタンパク質の増加した m R N A またはタンパク質レベルを有する腫瘍または腫瘍細胞は、本発明の D O T 1 L 阻害剤に対して感受性がある。したがって、本発明は、表 1 ~ 4 のいずれかの治療有効量の D O T 1 L 阻害剤を被検体に投与することにより、被検体の白血病、特に H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および D O T 1 L からなる群から選択される少なくとも 1 つのタンパク質の過剰発現と関連する白血病症状を治療または軽減する方法を提供する。

10

【0018】

本発明の化合物は、D O T 1 L またはそのミュータントのヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害する。D O T 1 L によるメチル化制御が腫瘍形成、特に H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 および D O T 1 L からなる群から選択される少なくとも 1 つのタンパク質の増加した m R N A レベル、タンパク質レベルおよび / または活性 (機能) レベルを有する腫瘍に関与しているという驚くべき発見に基づき、本明細書に記載の化合物は、癌を治療する、すなわち、メチル化を減少させる、あるいはメチル化を、対応する正常な細胞におけるレベルにほぼ回復させるのに好適な候補である。

20

【0019】

本発明は、癌の症状を治療または軽減するための方法の特徴とする。本方法は、それを必要とする被検体に、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形、溶媒和物もしくは立体異性体を投与することを含む。

本発明は、D O T 1 (例えば、D O T 1 L) 介在性のタンパク質メチル化により誘発される癌の治療を必要とする被検体の癌を治療するための方法であって、そうした治療を必要とする被検体に、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与することにより癌を治療するための方法を提供する。本発明はさらに、D O T 1 L 介在性のタンパク質メチル化により誘発される癌の治療に有用な薬物の調製のための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物の使用を提供する。

30

【0020】

本発明は、治療の過程がヒストンまたは他のタンパク質のメチル化状態の調節による影響を受ける癌の治療のための方法であって、前記メチル化状態は D O T 1 L の活性により少なくともある程度誘発される方法を提供する。ヒストンのメチル化状態の調節の結果、メチル化により活性化される標的遺伝子および / またはメチル化により抑制される標的遺伝子の発現レベルが影響され得る。本方法は、そうした治療を必要とする被検体に、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形、溶媒和物もしくは立体異性体を投与することを含む。

40

【0021】

本発明はまた、癌の防止または予防を必要とする被検体において D O T 1 L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす癌を、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を、そうした治療を必要とする被検体に投与することにより防止または予防する方法を提供する。本発明はまた、細胞増殖性障害の予防に有用な薬物の調製のための、本発明の化合物、またはその薬学的

50

に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形、溶媒和物もしくは立体異性体の使用を提供する。

【0022】

一態様では、癌は脳およびCNS癌、腎臓癌、卵巣癌、膵癌、肺癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌または血液癌からなる群から選択される癌である。例えば、血液癌は白血病またはリンパ腫である。好ましくは癌は白血病である。

本発明はさらに、白血病の治療における、あるいは、そうした白血病の治療に有用な薬物の調製のための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物の使用を提供する。白血病は急性または慢性白血病であってもよい。好ましくは、白血病は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病または混合系統白血病である。治療してもよい例示的な白血病として、混合系統白血病(MLL)である。好ましくは、本発明の化合物により治療することができるMLLは、MLLのキメラ融合、MLL遺伝子の縦列部分重複(MLL-PTD)または非再構成MLLである。

10

20

30

40

50

【0023】

混合系統白血病(MLL)は、乳児白血病の70%超および成人急性骨髄性白血病(AML)の約10%を占める遺伝的に特有の急性白血病型である(Hess, J. L. (2004), Trends Mol Med 10, 500-507; Krivtsov, A. V., and Armstrong, S. A. (2007), Nat Rev Cancer 7, 823-833)。MLLは特に悪性の白血病型であり、本疾患の患者は一般に予後が不良であり、こうした患者は、多くの場合、現在の化学療法による治療後早期に再発に悩まされる。このため、MLLに罹患している患者の新たな治療方法が現在強く求められている。

【0024】

MLL疾患は、染色体転座が11番染色体q23上のMLL遺伝子に影響を与えるものである(Hess, 2004; Krivtsov and Armstrong, 2007)。通常、MLL遺伝子は、特定の遺伝子座でヒストンH3のリジン4(H3K4)のメチル化を触媒するSETドメインヒストンメチルトランスフェラーゼである(Milne et al. (2002) Mol Cell 10, 1107-1117; Nakamura et al. (2002), Mol Cell 10, 1119-1128)。SETドメインの外側のMLL内の認識エレメントとの特異的相互作用により、遺伝子の局在が起こる(Ayton et al. (2004) Mol Cell Biol 24, 10470-10478; Slany et al., (1998) Mol Cell Biol 18, 122-129; Zeleznik-Le et al. (1994) Proc Natl Acad Sci U S A 91, 10610-10614)。疾患関連の転座では、触媒のSETドメインが失われ、残存するMLLタンパク質が種々のパートナー、例えばAF4、AF9、AF10およびENLなどのタンパク質のAFおよびENLファミリーのメンバーと融合する(Hess, 2004; Krivtsov and Armstrong, 2007; Slany (2009) Haematologica 94, 984-993)。これらの融合パートナーは、別のヒストンメチルトランスフェラーゼ、DOT1Lと直接、または間接的に相互作用することができる(Bitoun et al. (2007) Hum Mol Genet 16, 92-106; Mohan et al. (2010) Genes Dev. 24, 574-589; Mueller et al. (2007) Blood 110, 4445-4454; Mueller et al. (2009) PLoS Biol 7, e1000249; Okada et al. (2005) Cell 121, 167-178; Park et al. (2010) Protein J 29, 213-223; Yokoyama et al. (2010) Cancer Cell 17, 198-212; Zhang et al. (2006) J Biol Chem 281, 18059-18068)。その結果、転座産物は、MLLタンパク質の残部内に遺伝子特異的認識

エレメントを保持するだけでなく、その部位にDOT1Lをリクルートする能力も獲得する(Monroe et al. (2010) Exp Hematol. 2010 Sep 18. [Epub ahead of print] Pubmed PMID: 20854876; Mueller et al., 2007; Mueller et al., 2009; Okada et al., 2005)。DOT1Lは、遺伝子の活発な転写に関連するクロマチン修飾、H3K79のメチル化を触媒する(Feng et al. (2002) Curr Biol 12, 1052-1058; Steger et al. (2008) Mol Cell Biol 28, 2825-2839)。MLL融合タンパク質によるDOT1Lのリクルートメントに起因する異所性H3K79メチル化が起こると、白血病誘発遺伝子、例えばHOXA9およびMEIS1の発現が増加する(Guenther et al. (2008) Genes & Development 22, 3403-3408; Krivtsov et al. (2008) Nat Rev Cancer 7, 823-833; Milne et al. (2005) Cancer Res 65, 11367-11374; Monroe et al., 2010; Mueller et al., 2009; Okada et al., 2005; Thiel et al. (2010) Cancer Cell 17, 148-159)。このため、疾患自体ではDOT1Lの遺伝子組換えは起こらないが、MLL患者に起こる染色体転座の直接の結果として、その酵素活性の位置が間違っただけになる。したがって、DOT1Lは、本疾患の白血病誘発の触媒要因であると提唱されている(Krivtsov et al., 2008; Monroe et al., 2010; Okada et al., 2005; Yokoyama et al. (2010) Cancer Cell 17, 198-212)。さらにMLL融合タンパク質の形質転換活性の伝播においてDOT1Lの必要性を立証するモデル系を用いた研究からも、MLLにおけるDOT1Lの病理学的役割が支持されている(Mueller et al., 2007; Okada et al., 2005)。

【0025】

証拠から、DOT1Lの酵素活性がMLLの病因に重要であり、DOT1Lの阻害が本疾患の治療介入の薬理的根拠となり得ることが示される。化合物により処理すると、非MLL形質転換細胞に作用することなく、MLL転座を有する白血病細胞が選択的、濃度依存的に死滅する。阻害剤処理細胞の遺伝子発現解析からは、MLL再構成白血病に異常に過剰発現した遺伝子のダウンレギュレーション、およびMLL-AF9白血病のマウスモデルにおいてDOT1L遺伝子の遺伝子ノックアウトにより引き起こされる遺伝子発現の変化との類似性が示される。

【0026】

MLLは、MLL遺伝子の遺伝的異常により特徴付けることができる。そうした遺伝的異常として、染色体再構成、例えばMLL遺伝子の転座、欠失および/または重複が挙げられる。MLLは、MLLのキメラ融合、MLL遺伝子の縦列部分重複(MLL-PTD)または非再構成MLLを有するものと分類または特徴付けられてきた。染色体再構成または転座は、当該技術分野において公知の方法により同定することができる。例えば、キメラ融合を起こす染色体再構成は、プローブを用いたアッセイ、例えばFISH(蛍光in situハイブリダイゼーション)またはPCRによる配列増幅により検出することができる。縦列部分重複を起こす染色体再構成は、多くの場合、プローブを用いたアッセイにより検出することが難しく、したがって、当該技術分野において公知の他のDNAシーケンシング法、例えばSangerシーケンシング法、de novoシーケンシング法、ショットガンシーケンシング法または次世代シーケンシング法を使用してもよい。MLL-PTDは、DNAシーケンシングにより同定することができる。MLLキメラ融合はFISHにより同定することができる。MLLの診断は、本明細書に詳細に記載するように、MLL遺伝子の再構成、またはHOXA9、FLT3、MEIS1およびDOT1Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したmRNAレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルの検出により行うことができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の化合物は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性(機能)レベルを特徴とする腫瘍または腫瘍細胞の増殖を選択的に阻害することができる(図1~5に示すように)。

したがって、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物により、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性(機能)レベルを特徴とする白血病の症状を治療または軽減するための方法を提供する。治療してもよい例示的な白血病として、混合系統白血病(M L L)がある。好ましくは、本発明の化合物により治療することができるM L LはM L Lのキメラ融合、M L Lの縦列部分重複(M L L - P T D)または非再構成M L Lである。

10

【 0 0 2 8 】

本発明はまた、M L Lの遺伝的異常の存在を特徴とする白血病の症状を治療または軽減するための方法を提供する。例えば、この方法は、被検体からサンプルを採取すること；サンプルにおいてM L Lの遺伝的異常の存在を検出すること；および遺伝的異常がサンプル中に存在する場合、被検体に治療有効量のD O T 1 L阻害剤(すなわち、表1~4のいずれか1つに列挙された化合物)を投与することを含む。遺伝的異常はM L Lのキメラ融合またはM L L - P T Dである。

20

【 0 0 2 9 】

本発明はまた、11番染色体q 2 3上の遺伝子の転座、欠失および/または重複により投薬治療を受けた障害を治療するための方法であって、それを必要とする被検体に、治療有効量の表1~4のいずれか1つに列挙された化合物を投与することを含む方法を提供する。

他の態様では、本発明は、被検体のH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加した遺伝子発現(m R N Aまたはタンパク質)レベルおよび/または増加した機能または活性レベルの遺伝子スクリーニングにより、被検体の個別化した医療、治療および/または癌の管理を提供する。例えば、本発明は、D O T 1 L阻害剤に対する被検体の反応性を判定して、被検体がD O T 1 L阻害剤に感受性がある場合、被検体に治療有効量のD O T 1 L阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形、溶媒和物もしくは立体異性体を投与することにより、癌の症状または前癌性状態を治療する、予防するまたは軽減するための方法を提供する。反応性は、被検体からサンプルを採取し、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aもしくはタンパク質レベルおよび/または増加した活性レベルを検出することにより判定され、そうした発現および/または機能の増加の存在から、被検体はD O T 1 L阻害剤に感受性があることが示される。被検体の反応性が判定されたならば、治療有効量のD O T 1 L阻害剤、例えば、表1~4の任意の化合物を投与することができる。治療有効量のD O T 1 L阻害剤は、当業者が判定することができる。

30

40

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用する場合、「反応性」という用語は、「反応性のある」、「感受性のある」および「感受性」と同義であり、D O T 1 L阻害剤を投与されたときに被検体が治療反応を示す、例えば、被検体の腫瘍細胞または腫瘍組織がアポトーシスおよび/もしくは壊死を起こし、ならびに/または成長、分裂もしくは増殖の低下を示すことを意味する。この用語はまた、被検体が、D O T 1 L阻害剤を投与されたときに一般集団と比較して、治療反応を示す、例えば、被検体の腫瘍細胞または腫瘍組織がアポトーシスおよび/もしくは壊死を起こし、ならびに/または成長、分裂もしくは増殖の低下を示す確率が高いことも意味する。

【 0 0 3 1 】

50

本明細書で使用する場合、「被検体」は「それを必要とする被検体」と同義であり、どちらも、D O T 1 L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす障害を有する被検体、または一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体をいう。それを必要とする被検体は、D O T 1 L に関連する障害を有する被検体であってもよい。それを必要とする被検体は、前癌性状態を有していてもよい。好ましくは、それを必要とする被検体は癌を有する。それを必要とする被検体はD O T 1 L に関連する癌を有してもよい。それを必要とする被検体は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 およびD O T 1 L からなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加した発現 (m R N A またはタンパク質) レベルおよび/または活性レベルに関連する癌を有してもよい。好ましい態様では、それを必要とする被検体は、脳および中枢神経系 (C N S) 癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、膵癌、白血病、肺癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、前立腺癌および血液癌からなる群から選択される1つまたは複数の癌を有する。好ましくは、それを必要とする被検体は、白血病またはリンパ腫である血液癌を有する。例示的な白血病としてM L L がある。本発明の他の血液癌として、多発性骨髄腫、リンパ腫 (ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、ならびにリンパ球および皮膚由来のリンパ腫を含む)、白血病 (小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病およびマスト細胞白血病を含む)、骨髄系新生物およびマスト細胞新生物を挙げることができる。

10

【0032】

本明細書で使用する場合、「被検体」は哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、ヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであってもよい。被検体はまたトリまたは家禽であってもよい。一実施形態では、哺乳動物はヒトである。被検体は男性/雄でも、あるいは女性/雌でもよい。

20

【0033】

それを必要とする被検体は、以前に癌または前癌性状態を有すると診断または確認された被検体であってもよい。それを必要とする被検体はまた、癌または前癌性状態を有する (罹患している) 被検体であってもよい。あるいは、それを必要とする被検体は、一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体 (すなわち、一般集団と比較してそうした障害を発症しやすい被検体) であってもよい。

30

【0034】

任意選択的にそれを必要とする被検体は、癌または前癌性状態に対して少なくとも1つの治療介入を既に受けたことがある、受けているあるいは受ける予定である。

それを必要とする被検体は、最も新しい療法を受けている難治性癌を有していてもよい。「難治性癌」は、治療に反応しない癌を意味する。癌は治療の初期に抵抗性を示してもよいし、あるいは癌は治療中に抵抗性を示すようになってもよい。難治性癌は抵抗性癌とも呼ばれる。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、直近の療法による寛解後に癌が再発している。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、癌治療に有効な既知の療法をすべて受けて無効であった。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は少なくとも1つの従来療法を受けた。

40

【0035】

いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、以前の療法の結果として二次癌を有してもよい。「二次癌」は、以前の発癌療法、例えば化学療法によりあるいはその結果として発生する癌を意味する。いくつかの実施形態では、二次癌は血液癌、例えば白血病である。

本発明の任意の方法では、それを必要とする被検体は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1 およびD O T 1 L からなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の下流の少なくとも1つのシグナル伝達要素の少なくとも1つの増加したm R N A レベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを有していてもよい。こうした下流要素は、当該技術分野において容易に知られ、他の転写因子またはシグナル伝達タンパク質を含めてもよい

50

。

【0036】

本明細書で使用する場合、「活性の増加」という用語は、野生型と比較して遺伝子産物／タンパク質の増加またはその機能の増加をいう。本発明の一態様では、活性の増加は、増加したmRNAレベルおよび／または増加したタンパク質レベルが原因となり得る。mRNAレベルの増加は、例えば遺伝子増幅および転写の増加が原因となり得る。タンパク質レベルの増加は、安定性の増加、分解経路の阻害または転写の増加が原因となり得る。あるいは、活性レベルの増加は、点突然変異（例えば、置換、ミスセンス変異またはナンセンス変異）、挿入および／もしくは欠失に起因する機能獲得変異、またはH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択されるポリペプチド、もしくはH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択されるポリペプチドをコードする核酸配列の再構成が原因となり得る。本明細書にいう突然変異は体細胞突然変異である。「体細胞突然変異」という用語は、身体のある細胞で見られるわけではないが、単離された細胞でのみ見られる少なくとも1つの遺伝子の対立遺伝子の有害な変化をいう。本明細書で使用される体細胞突然変異の特徴は、体細胞突然変異が特定の組織あるいはさらには組織の一部または組織内の細胞に局限していて、組織または細胞を有する生物全体に存在しないことである。「野生型」という用語は、ある遺伝子または遺伝子産物が、天然に存在する供給源から単離されたとき、その遺伝子または遺伝子産物の特徴を有することをいう。野生型遺伝子は、集団において最も多く観察され、したがって任意に遺伝子の「通常」形態または「野生型」形態と呼ばれる遺伝子である。

10

20

【0037】

これを踏まえて、mRNAもしくはタンパク質の発現レベルおよび／または活性レベルは、当該技術分野において利用可能な任意の好適な方法を用いて検出することができる。例えば、活性の増加レベルは、遺伝子産物の生物学的機能、例えばD O T 1 Lのヒストンメチルトランスフェラーゼ活性（すなわち、イムノプロットによるヒストン基質、例えばH 3 K 7 9のメチル化）；H O X A 9またはM E I S 1の転写活性（すなわち、R T - P C RによるH O X A 9標的遺伝子またはM E I S 1標的遺伝子の発現レベル）；またはF L T 3のリン酸化活性（すなわち、イムノプロットまたはラジオイムノアッセイによるF L T 3標的のリン酸化状態）を測定することにより検出することができる。あるいは、機能獲得変異は、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択されるタンパク質をコードする核酸配列の任意の変化を検出することにより判定することができる。例えば、機能獲得変異を有するH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lをコードする核酸配列は、当該技術分野において周知の方法に従い、適切に選択されたDNAおよびポリメラーゼ連鎖反応（P C R）プライマーの供給源を用いて全ゲノムリシーケンシングまたはターゲット領域リシーケンシング（後者はターゲットリシーケンシングとも呼ばれる）により検出することができる。この方法は典型的かつ一般的に、ゲノムDNA精製、目的の領域を増幅するためのP C R増幅、サイクルリシーケンシング、リシーケンシング反応クリーンアップ、キャピラリー電気泳動および／またはデータ解析の各ステップを必要とする。あるいはまたはさらに、この方法は、マイクロアレイを用いたターゲット領域ゲノムDNAキャプチャーおよび／またはリシーケンシングの使用を含んでもよい。適切なP C Rプライマーを選択し、リシーケンシングを行うためのキット、試薬および方法は、例えば、Applied Biosystems、AgilentおよびNimbleGen（Roche Diagnostics GmbH）から市販されている。mRNA発現の検出は、当該技術分野において公知の方法、例えばノーザンプロット、核酸P C R、および定量R T - P C Rにより検出することができる。ポリペプチド発現（すなわち、野生型またはミュータント）の検出は、当該技術分野において任意の好適なイムノアッセイ、例えばウエスタンプロット解析を用いて行うことができる。

30

40

【0038】

「サンプル」は、被検体から得られた任意の生物学的サンプルを意味し、以下に限定されるものではないが、細胞、組織サンプル、体液（粘液、血液、血漿、血清、尿、唾液お

50

よび精液があるが、これに限定されるものではない)、腫瘍細胞および腫瘍組織がある。好ましくは、サンプルは、骨髓、末梢血細胞、血液、血漿および血清から選択される。サンプルは、治療または検査中の被検体から得てもよい。あるいはサンプルは、当該技術分野における通常の業務に従い医師が採取してもよい。

【0039】

本発明はまた、被検体からサンプルを採取すること、およびH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを検出することにより被検体の白血病を診断するための方法を提供し、そうした増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルの存在から、被検体が、そうしたm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルの増加がない被検体または白血病を有さない被検体と比較して、白血病を有するあるいは白血病を発症するリスクがあることが示される。

10

【0040】

本発明はまた、被検体からサンプルを採取すること、およびH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを検出することにより白血病に対する被検体の素因を判定する方法を提供し、そうした増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルの存在から、被検体が、そうした増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを有さない被検体と比較して白血病を発症しやすい(すなわち、発症のリスクが高くなる)ことが示される。

20

【0041】

癌または前癌性状態に関して「しやすい」という用語は、本明細書で使用する場合、被検体間で白血病を有する他の危険因子(例えば、化学物質/環境、食品および喫煙歴等)が同じ状況下、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを有するある被検体が、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aレベル、タンパク質レベルおよび/または活性レベルを有さない別の被検体が白血病に罹患する確率と比較して、白血病に罹患する確率が高いこと(例えば、確率が少なくとも1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%またはそれより高いこと)を意味すると理解されたい。

30

【0042】

「リスク」は、本発明の文脈では、あるイベントが特定の期間において起こる確率に関するものであり、被検体の「絶対」リスクまたは「相対」リスクを意味し得る。絶対リスクの測定は、関連期間のコホートに関する実際の観察の事後測定を基準にしても、あるいは、関連期間に追跡調査された統計学的に妥当な歴史的コホートから開発された指標値を基準にしてもよい。相対リスクとは、低リスクコホートの絶対リスクあるいは平均集団リスクと比較した、被検体の絶対リスクの比率をいい、臨床的危険因子をどのように評価するかにより変化し得る。対象となる試験結果における陰性イベントに対する陽性イベントの比率であるオッズ比も一般に無変換に使用される(オッズは式 $p/(1-p)$ で表され、式中、 p はイベントが起こる確率であり、 $(1-p)$ はイベントが起こらない確率である)。

40

【0043】

他の例では、本発明は、癌または前癌性状態に対する被検体の素因を定期的に判定することにより被検体の癌管理の方法を提供する。この方法は、被検体からサンプルを採取するステップ、およびH O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lからなる群から選択される少なくとも1つのタンパク質の増加したm R N Aもしくはタンパク質および/または増加した活性レベルを検出するステップを含み、そうした発現および/または機能の増加の存在から、被検体が、H O X A 9、F L T 3、M E I S 1およびD O T 1 Lから

50

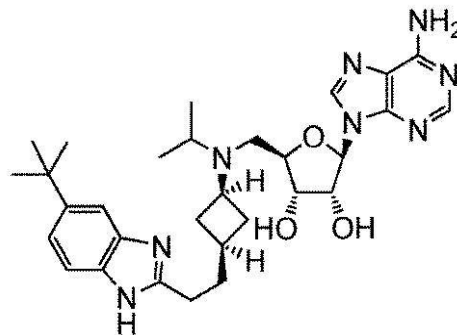
なる群から選択される少なくとも１つのタンパク質の mRNA もしくはタンパク質の発現および／または機能のそうした増加のない被検体と比較して癌または前癌性状態を発症しやすいことが示される。

【 0 0 4 4 】

上述の方法には、本発明の任意の化合物（例えば、DOT1L 阻害剤）を使用することができる。一実施形態では、前述の任意の方法に使用される DOT1L 阻害剤は下記式を有する化合物 A 2 である。

【 0 0 4 5 】

【化 1】



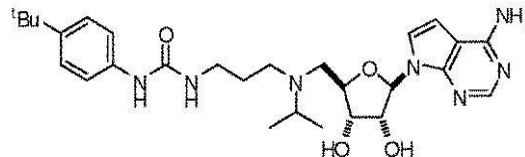
10

あるいは、前述の任意の方法に使用される DOT1L 阻害剤は下記式を有する化合物 T（すなわち、化合物 D 1 6）である。

20

【 0 0 4 6 】

【化 2】



【 0 0 4 7 】

本明細書で使用する場合、「細胞増殖性障害」という用語は、細胞の制御不能もしくは異常な増殖、または制御不能かつ異常な増殖により、癌性であることもあればそうでない場合もある望ましくない状態または疾患が発症し得る状態をいう。本発明の例示的な細胞増殖性障害は、細胞分裂が無秩序である種々の状態を包含する。例示的な細胞増殖性障害として、新生物、良性腫瘍、悪性腫瘍、前癌性状態、in situ 腫瘍、被包性腫瘍、転移性腫瘍、液性腫瘍、充実性腫瘍、免疫学的腫瘍、血液系腫瘍、癌、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫および急速に分裂する細胞があるが、これに限定されるものではない。「急速に分裂する細胞」という用語は、本明細書で使用する場合、同じ組織内の隣接するまたは並列する細胞において予想または観察される速度を上回るまたはそれより大きな速度で分裂する任意の細胞と定義される。

30

【 0 0 4 8 】

細胞増殖性障害は前癌または前癌性状態を含む。細胞増殖性障害は癌を含む。好ましくは、本明細書に規定される方法は癌の症状を治療または軽減するために使用される。「癌」という用語は、充実性腫瘍のほか、血液腫瘍および／または悪性腫瘍を含む。「前癌細胞」または「前癌性細胞」は、前癌または前癌性状態である細胞増殖性障害を発現している細胞である。「癌細胞」または「癌性細胞」は、癌である細胞増殖性障害を発現している細胞である。任意の再現可能な測定手段を用いて、癌細胞または前癌性細胞を同定することができる。癌細胞または前癌性細胞は、組織サンプル（例えば、生検標本）の組織学的分類またはグレード分類により同定してもよい。癌細胞または前癌性細胞は、適切な分子マーカーの使用により同定してもよい。

40

【 0 0 4 9 】

50

例示的な非癌性状態または障害として、関節リウマチ；炎症；自己免疫疾患；リンパ球増殖状態；先端巨大症；リウマチ性脊椎炎；変形性関節症；痛風、他の関節炎状態；敗血症；敗血症性ショック；内毒素性ショック；グラム陰性敗血症；毒素性ショック症候群；喘息；成人呼吸窮迫症候群；慢性閉塞性肺疾患；慢性肺炎症；炎症性腸疾患；クローン病；乾癬；湿疹；潰瘍性大腸炎；膵臓線維症；肝線維症；急性および慢性腎臓病；過敏性腸症候群；発熱（pyresis）；再狭窄；脳マラリア；脳卒中および虚血傷害；神経外傷；アルツハイマー病；ハンチントン病；パーキンソン病；急性および慢性疼痛；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；慢性心不全；急性冠症候群；悪液質；マラリア；癩；リーシュマニア症；ライム病；ライター症候群；急性滑膜炎；筋変性、滑液包炎；腱炎；腱鞘炎；ヘルニア様、断裂性もしくは脱出性椎間板症候群；大理石骨病；血栓症；再狭窄；珪肺症；肺肉腫；骨吸収疾患、例えば骨粗鬆症；移植片対宿主反応；多発性硬化症；ループス；線維筋痛症；AIDSおよび他のウイルス性疾患、例えば帯状疱疹、単純ヘルペスIもしくはII、インフルエンザウイルスおよびサイトメガロウイルス；ならびに糖尿病があるが、これに限定されるものではない。

10

【0050】

例示的な癌として、副腎皮質癌、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、肛門癌、肛門直腸癌、肛門管癌、虫垂癌、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、基底細胞癌、皮膚癌（非メラノーマ性）、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌（bladder cancer、urinary bladder cancer）、骨および関節癌、骨肉腫および悪性線維性組織球腫、脳癌、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路および視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、胃腸、神経系癌、神経系リンパ腫、中枢神経系癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、リンパ系腫瘍、菌状息肉腫、Sezary症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌（gastric cancer、stomach cancer）、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巢胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼癌、島細胞腫瘍（膵内分泌部）、カボジ肉腫、腎臓癌、腎癌、腎臓癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、口唇および口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、Waldenstramマクログロブリン血症、髄芽腫、メラノーマ、眼内（眼）メラノーマ、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、口癌、舌癌、多発性内分泌腫瘍症候群、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、上咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌（oral cancer、oral cavity cancer）、中咽頭癌、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢低悪性度腫瘍、膵癌、島細胞膵癌、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎盂および尿管移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カボジ肉腫、軟部組織肉腫、子宮癌、子宮肉腫、皮膚癌（非メラノーマ性）、皮膚癌（メラノーマ）、メルケル皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管ならびに他の泌尿器の移行上皮癌、妊娠性絨毛性腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体部癌、腔癌、外陰癌、ならびにウィルムス腫瘍があるが、これに限定されるものではない。

20

30

40

【0051】

「血液系の細胞増殖性障害」は、血液系の細胞に係する細胞増殖性障害である。血液

50

系の細胞増殖性障害として、リンパ腫、白血病、骨髄系新生物、マスト細胞新生物、骨髄形成異常、良性単クローン性免疫グロブリン血症、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ腫様丘疹症、真性赤血球増加症、慢性骨髄球性白血病、原発性骨髄線維症および本態性血小板血症を挙げることができる。血液系の細胞増殖性障害として、血液系の細胞の過形成、異形成および化成を挙げることができる。好ましくは、本発明の組成物は、本発明の血液癌または本発明の血液細胞増殖性障害からなる群から選択される癌を治療するのに使用してもよい。本発明の血液癌として、多発性骨髄腫、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小児期リンパ腫、ならびにリンパ球および皮膚由来のリンパ腫）、白血病（小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病およびマスト細胞白血病を含む）、骨髄系新生物およびマスト細胞新生物を挙げることができる。

10

【0052】

「肺の細胞増殖性障害」は、肺の細胞に係る細胞増殖性障害である。肺の細胞増殖性障害として、肺細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。肺の細胞増殖性障害として、肺癌、肺の前癌または前癌性状態、肺の良性増殖または病変、および肺の悪性増殖または病変、および肺以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。好ましくは、本発明の組成物は、肺の肺癌または細胞増殖性障害を治療するのに使用してもよい。肺癌として、肺の癌のすべての型を挙げることができる。肺癌として、悪性肺新生物、上皮内癌、定型的カルチノイド腫瘍、および非定型的カルチノイド腫瘍を挙げることができる。肺癌として、小細胞肺癌（「SCLC」）、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、腺扁平上皮細胞癌および中皮腫を挙げることができる。肺癌として、「瘢痕癌」、気管支肺胞上皮癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌および大細胞神経内分泌癌を挙げることができる。肺癌として、組織化学的および超微形態学的多様性（例えば、混合細胞型）を有する肺新生物を挙げることができる。

20

【0053】

肺の細胞増殖性障害として、肺細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。肺の細胞増殖性障害として、肺癌、肺の前癌性状態を挙げることができる。肺の細胞増殖性障害として、肺の過形成、化成および異形成を挙げることができる。肺の細胞増殖性障害として、アスベストによる過形成、扁平上皮化生および良性反応性中皮化成を挙げることができる。肺の細胞増殖性障害として、円柱上皮が重層扁平上皮に置換された状態、および粘膜異形成を挙げることができる。有害な環境化学物質、例えばタバコの煙およびアスベストを吸入した個体は、肺の細胞増殖性障害を発症するリスクが高い場合がある。個体に肺の細胞増殖性障害を発症を引き起こしやすい可能性がある既往の肺疾患として、慢性間質性肺疾患、壊死性肺疾患、強皮症、リウマチ様疾患、サルコイドーシス、間質性肺臓炎、結核、繰り返す肺炎、特発性肺線維症、肉芽腫、石綿肺、線維化肺胞炎およびホジキン病を挙げることができる。

30

【0054】

「結腸の細胞増殖性障害」は、結腸の細胞に係る細胞増殖性障害である。好ましくは、結腸の細胞増殖性障害は結腸癌である。好ましくは、本発明の組成物は、結腸癌または結腸の細胞増殖性障害を治療するのに使用してもよい。結腸癌として、結腸の癌のすべての型を挙げることができる。結腸癌として、散発性および遺伝性結腸癌を挙げることができる。結腸癌として、悪性結腸新生物、上皮内癌、定型的カルチノイド腫瘍、および非定型的カルチノイド腫瘍を挙げることができる。結腸癌として、腺癌、扁平上皮癌および腺扁平上皮細胞癌を挙げることができる。結腸癌は、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、家族性大腸腺腫症、ガードナー症候群、ポイツ・ジェガース症候群、ターコット症候群および若年性ポリポーシスからなる群から選択される遺伝性症候群と関連していてもよい。結腸癌は、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、家族性大腸腺腫症、ガードナー症候群、ポイツ・ジェガース症候群、ターコット症候群および若年性ポリポーシスからなる群から選択される遺伝性症候群により引き起こされることがある。

40

【0055】

50

結腸の細胞増殖性障害として、結腸細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。結腸の細胞増殖性障害として、結腸癌、結腸の前癌性状態、結腸の腺腫性ポリープおよび結腸の異時性病変を挙げることができる。結腸の細胞増殖性障害として腺腫を挙げることができる。結腸の細胞増殖性障害は、結腸の過形成、化生および異形成を特徴としてもよい。個体に結腸の細胞増殖性障害の発症を引き起こしやすい可能性がある既往の結腸疾患として、既往の結腸癌を挙げることができる。個体に結腸の細胞増殖性障害の発症を引き起こしやすい可能性がある現在の疾患として、クローン病および潰瘍性大腸炎を挙げることができる。結腸の細胞増殖性障害は、p53、ras、FAPおよびDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異と関連していてもよい。個体は、p53、ras、FAPおよびDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異の存在のため、結腸の細胞増殖性障害を発症するリスクが高い可能性がある。

10

【0056】

「膵臓の細胞増殖性障害」は、膵臓の細胞に係る細胞増殖性障害である。膵臓の細胞増殖性障害として、膵臓細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。膵臓の細胞増殖性障害として、膵臓癌、膵臓の前癌または前癌性状態、膵臓の過形成、および膵臓の異形成、膵臓の良性増殖または病変、および膵臓の悪性増殖または病変、ならびに膵臓以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。膵癌は、膵臓の癌のすべての型を含む。膵癌として、導管腺癌、腺扁平上皮癌、多形巨細胞癌、粘液性腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢胞性癌、細葉細胞癌、分類不能大細胞癌、小細胞癌、膵芽腫、乳頭状新生物、粘液性嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞性新生物、および漿液性嚢胞腺腫を挙げることができる。膵癌はまた、組織化学的および超微形態学的多様性（例えば、混合細胞型）を有する膵臓の新生物を含んでもよい。

20

【0057】

「前立腺の細胞増殖性障害」は、前立腺細胞に係る細胞増殖性障害である。前立腺の細胞増殖性障害として、前立腺細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。前立腺の細胞増殖性障害として、前立腺癌、前立腺の前癌または前癌性状態、前立腺の良性増殖または病変、および前立腺の悪性増殖または病変、ならびに前立腺以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。前立腺の細胞増殖性障害として、前立腺の過形成、化生および異形成を挙げることができる。

【0058】

「皮膚の細胞増殖性障害」は、皮膚の細胞に係る細胞増殖性障害である。皮膚の細胞増殖性障害として、皮膚細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。皮膚の細胞増殖性障害として、皮膚の前癌または前癌性状態、皮膚の良性増殖または病変、メラノーマ、悪性メラノーマおよび皮膚の他の悪性増殖または病変、ならびに皮膚以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。皮膚の細胞増殖性障害として、皮膚の過形成、化生および異形成を挙げることができる。

30

【0059】

「卵巣の細胞増殖性障害」は、卵巣の細胞に係る細胞増殖性障害である。卵巣の細胞増殖性障害として、卵巣の細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。卵巣の細胞増殖性障害として、卵巣の前癌または前癌性状態、卵巣の良性増殖または病変、卵巣癌、卵巣の悪性増殖または病変、および卵巣以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。皮膚の細胞増殖性障害として、卵巣の細胞の過形成、化生および異形成を挙げることができる。

40

【0060】

「乳房の細胞増殖性障害」は、乳房の細胞に係る細胞増殖性障害である。乳房の細胞増殖性障害として、乳房細胞を侵す細胞増殖性障害のすべての型を挙げることができる。乳房の細胞増殖性障害として、乳癌、乳房の前癌または前癌性状態、乳房の良性増殖または病変、および乳房の悪性増殖または病変、ならびに乳房以外の体内の組織および臓器の転移病変を挙げることができる。乳房の細胞増殖性障害として、乳房の過形成、化生および異形成を挙げることができる。

50

【0061】

乳房の細胞増殖性障害は、乳房の前癌性状態であってもよい。本発明の組成物は、乳房の前癌性状態を治療するのに使用してもよい。乳房の前癌性状態として、乳房の非定型的過形成、非浸潤性乳管癌（DCIS）、乳管内癌、非浸潤性小葉癌（LCIS）、小葉性新生物、およびステージ0もしくはグレード0の乳房の増殖または病変（例えば、ステージ0もしくはグレード0の乳癌または上皮内癌）を挙げることができる。乳房の前癌性状態は、American Joint Committee on Cancer（AJCC）により承認されたTNM分類スキームに従いステージ判定することができ、原発腫瘍（T）にはステージT0またはTisが割り当てられ；所属リンパ節（N）にはステージN0が割り当てられ；遠隔転移（M）にはステージM0が割り当てられている。

10

【0062】

乳房の細胞増殖性障害は乳癌であってもよい。好ましくは、本発明の組成物は、乳癌を治療するのに使用してもよい。乳癌は、乳房の癌のすべての型を含む。乳癌として、原発性上皮乳癌を挙げることができる。乳癌として、乳房が他の腫瘍、例えばリンパ腫、肉腫またはメラノーマに罹患している癌を挙げることができる。乳癌として、乳房の癌腫、乳房の腺管癌、乳房の小葉癌、乳房の未分化癌、乳房の葉状嚢肉腫、乳房の血管肉腫および乳房の原発性リンパ腫を挙げることができる。乳癌として、ステージI、II、IIIA、IIIB、IIICおよびIVの乳癌を挙げることができる。乳房の腺管癌として、浸潤癌、管内成分優位の浸潤性上皮内癌、炎症性乳癌、ならびに面皰型、粘液（膠様）型、髄様、リンパ球浸潤を伴う髄様型、乳頭型、硬性型および管状型からなる群から選択される組織学的型を有する乳房の腺管癌を挙げることができる。乳房の小葉癌として、in situ成分優位の浸潤性小葉癌、浸潤性（invasive）小葉癌、および浸潤性（infiltrating）小葉癌を挙げることができる。乳癌として、パジェット病、乳管内癌を伴うパジェット病、および浸潤性腺管癌を伴うパジェット病を挙げることができる。乳癌として、組織化学的および超微形態学的多様性（例えば、混合細胞型）を有する乳房新生物を挙げることができる。

20

【0063】

好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、乳癌を治療するのに使用してもよい。治療できる乳癌として、家族性乳癌を挙げることができる。治療できる乳癌として、散发性乳癌を挙げることができる。治療できる乳癌は、男性／雄被検体に発生してもよい。治療できる乳癌は、女性／被検体に発生してもよい。治療できる乳癌は、閉経前の女性／雌被検体に発生しても、あるいは閉経後の女性／雌被検体に発生してもよい。治療できる乳癌は、30歳以上の被検体に発生しても、あるいは30歳未満の被検体に発生してもよい。治療できる乳癌は、50歳以上の被検体または50歳未満の被検体に発生している。治療できる乳癌は、70歳以上の被検体に発生しても、あるいは70歳未満の被検体に発生してもよい。

30

【0064】

治療できる乳癌は、BRCA1、BRCA2またはp53の家族性突然変異または自然突然変異を同定するため型別にしてもよい。治療できる乳癌は、HER2/neu遺伝子の増幅を有するもの、HER2/neuを過剰発現するもの、あるいは低レベル、中間レベルまたは高レベルのHER2/neu発現を有するものとして型別にしてもよい。治療できる乳癌は、エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR）、ヒト上皮増殖因子受容体-2、Ki-67、CA15-3、CA27-29およびc-Metからなる群から選択されるマーカーについて型別にしてもよい。治療できる乳癌は、ER不明、高ERまたは低ERとして型別にしてもよい。治療できる乳癌は、ER陰性またはER陽性として型別にしてもよい。乳癌のER分類は、任意の再現可能な手段により行ってもよい。乳癌のER分類は、Onkologie 27:175-179（2004）に記載されているように行ってもよい。治療できる乳癌は、PR不明、高PRまたは低PRとして型別にしてもよい。治療できる乳癌は、PR陰性またはPR陽性として型別にしてもよい。治療できる乳癌は、受容体陽性または受容体陰性として型別にしてもよい。治療

40

50

できる乳癌は、C A 1 5 - 3 もしくは C A 2 7 - 2 9 またはその両方の血中レベルの上昇と関連するものとして型別にしてもよい。

【 0 0 6 5 】

治療できる乳癌として、乳房の局所腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌として、センチネルリンパ節（S L N）生検陰性と関連する乳房の腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌として、センチネルリンパ節（S L N）生検陽性と関連する乳房の腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌として、任意の適用可能な方法により腋窩リンパ節がステージ判定された、1つまたは複数の腋窩リンパ節陽性と関連する乳房の腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌として、リンパ節転移の陰性状態（例えば、リンパ節転移陰性）またはリンパ節転移の陽性状態（例えば、リンパ節転移陽性）を有するものとして型別にされた乳房の腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌として、体内の他の部位に転移した乳房の腫瘍を挙げることができる。治療できる乳癌は、骨、肺、肝臓または脳からなる群から選択される部位に転移したものとして分類してもよい。治療できる乳癌は、転移性、限局性、局所性、局所局所性、局所進行性、遠隔性、多中心性、両側性、同側性、対側性、新規診断性、再発性および手術不能性からなる群から選択される特徴に従い分類してもよい。

10

【 0 0 6 6 】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、乳房の細胞増殖性障害を治療または予防するのに使用しても、あるいは一般集団と比較して乳癌を発症する高いリスクを有する被検体の乳癌を治療または予防するのに使用してもよい。一般集団と比較して乳癌を発症するリスクが高い被検体は、乳癌の家族歴または個人歴がある女性／雌被検体である。一般集団と比較して乳癌を発症するリスクが高い被検体は、B R C A 1 もしくは B R C A 2 またはその両方に生殖系列または自然突然変異を有する女性／雌被検体である。一般集団と比較して乳癌を発症するリスクが高い被検体は、乳癌の家族歴、および B R C A 1 もしくは B R C A 2 またはその両方に生殖系列または自然突然変異がある女性／雌被検体である。一般集団と比較して乳癌を発症するリスクが高い被検体は、30歳より高齢、40歳より高齢、50歳より高齢、60歳より高齢、70歳より高齢、80歳より高齢、または90歳より高齢の女性／雌である。一般集団と比較して乳癌を発症するリスクが高い被検体は、乳房の非定型的過形成、非浸潤性乳管癌（D C I S）、乳管内癌、非浸潤性小葉癌（L C I S）、小葉性新生物、またはステージ0の乳房の増殖または病変（例えば、ステージ0もしくはグレード0の乳癌または上皮内癌）を有する被検体である。

20

30

【 0 0 6 7 】

治療できる乳癌は、S c a r f f - B l o o m - R i c h a r d s o n 方式に従い組織学的にグレード分けしてもよく、この場合、乳腺腫瘍には1、2または3の有糸分裂数スコア；1、2または3の核異型度スコア；1、2または3の脈管形成スコア；および3～9のS c a r f f - B l o o m - R i c h a r d s o n 総スコアが割り当てられる。治療できる乳癌には、グレード1、グレード1～2、グレード2、グレード2～3またはグレード3からなる群から選択される、I n t e r n a t i o n a l C o n s e n s u s P a n e l o n t h e T r e a t m e n t o f B r e a s t C a n c e r による腫瘍グレードが割り当てられていてもよい。

40

【 0 0 6 8 】

治療できる癌は、A m e r i c a n J o i n t C o m m i t t e e o n C a n c e r（A J C C）のT N M 分類方式に従いステージ判定することができ、この場合、腫瘍（T）にはT X、T 1、T 1 m i c、T 1 a、T 1 b、T 1 c、T 2、T 3、T 4、T 4 a、T 4 b、T 4 cまたはT 4 dのステージが割り当てられており；所属リンパ節（N）にはN X、N 0、N 1、N 2、N 2 a、N 2 b、N 3、N 3 a、N 3 bまたはN 3 cのステージが割り当てられており；遠隔転移（M）にはM X、M 0またはM 1のステージが割り当てられ得る。治療できる癌は、A m e r i c a n J o i n t C o m m i t t e e o n C a n c e r（A J C C）分類に従い、ステージI、ステージI I A、ステー

50

ジ I I B、ステージ I I I A、ステージ I I I B、ステージ I I I C またはステージ I V とステージ判定することができる。治療できる癌は、A J C C 分類に従い、グレード G X (例えば、評価できないグレード)、グレード 1、グレード 2、グレード 3 またはグレード 4 のグレードを割り当ててもよい。治療できる癌は、A J C C の病理分類 (p N) に従い、p N X、p N 0、P N 0 (I -)、P N 0 (I +)、P N 0 (m o l -)、P N 0 (m o l +)、P N 1、P N 1 (m i)、P N 1 a、P N 1 b、P N 1 c、p N 2、p N 2 a、p N 2 b、p N 3、p N 3 a、p N 3 b または p N 3 c のステージに判定することができる。

【 0 0 6 9 】

治療できる癌として、直径が約 2 センチメートル以下であると判定された腫瘍を挙げることができる。治療できる癌として、直径が約 2 ~ 約 5 センチメートルであると判定された腫瘍を挙げることができる。治療できる癌として、直径が約 3 センチメートル以上であると判定された腫瘍を挙げることができる。治療できる癌として、直径が 5 センチメートル超であると判定された腫瘍を挙げることができる。治療できる癌は、顕微鏡所見によって高分化、中分化、低分化または未分化として分類してもよい。治療できる癌は、顕微鏡所見により有糸分裂数 (例えば、細胞分裂の量) または核異型度 (例えば、細胞の変化) に関して分類してもよい。治療できる癌は、顕微鏡所見により壊死領域 (例えば、死につつまるとは変性しつつある細胞領域) を伴うものとして分類してもよい。治療できる癌は、異常核型を有するもの、異常な数の染色体を有するもの、あるいは外見が異常な 1 つまたは複数の染色体を有するものと分類してもよい。治療できる癌は、異数体、三倍体、四倍体または倍数性が変化したものとして分類してもよい。治療できる癌は、染色体転座、または全染色体の欠失もしくは重複、または一部の染色体の欠失、重複もしくは増幅の領域を有するものとして分類してもよい。

【 0 0 7 0 】

治療できる癌は、D N A サイトメトリー、フローサイトメトリーまたはイメージサイトメトリーにより評価してもよい。治療できる癌は、細胞の 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 % または 9 0 % が細胞分裂の合成期 (例えば、細胞分裂の S 期) にあるものとして型別にしてもよい。治療できる癌は、S 期分画が低いまたは S 期分画が高いものとして型別にしてもよい。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用する場合、「正常な細胞」は、「細胞増殖性障害」の一部として分類できない細胞である。正常な細胞には、望ましくない状態または疾患の発症に至る可能性がある制御不能もしくは異常な増殖、または制御不能かつ異常な増殖が見られない。好ましくは、正常な細胞は、正常に機能する細胞周期チェックポイント制御機構を有する。

本明細書で使用する場合、「細胞を接触させること」とは、化合物または他の組成物が細胞と直接接触している、あるいは細胞に所望の生物学的作用を起こすのに十分に接近している状態をいう。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用する場合、「候補化合物」とは、その化合物が細胞、組織、系、動物またはヒトにおいて研究者または臨床医が求めている所望の生物学的または医学的反応を惹起する可能性が高いかどうかを判定するため、1 つまたは複数のインビトロまたはインビボでの生物学的アッセイで試験したことがあるあるいは試験する予定の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物をいう。候補化合物は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物である。生物学的または医学的反応は、癌の治療であってもよい。生物学的または医学的反応は、細胞増殖性障害の治療または予防であってもよい。インビトロまたはインビボでの生物学的アッセイとして、以下に限定されるものではないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイおよび本明細書に記載のアッセイを挙げることができる。

【 0 0 7 3 】

10

20

30

40

50

例えば、使用することができるインビトロ生物学的アッセイは、(1) ヒストン基質（例えば、目的のヒストンもしくは修飾ヒストンの単離されたヒストンサンプル、または単離されたオリゴヌクレオソーム基質）を組換えDOT1L酵素（例えば、アミノ酸1～416を含む組換えタンパク質）と混合するステップ；(2) この混合物に本発明の候補化合物を加えるステップ；(3) 非放射性および³H-標識S-アデノシルメチオニン（SAM）を加えて反応を開始させるステップ；(4) 過剰量の非放射性SAMを加えて反応を停止させるステップ；(4) 取り込まれなかった遊離の³H-SAMを洗い流すステップ；および(5) 当該技術分野において公知の任意の方法により（例えば、PerkinElmer TopCountプレートリーダーにより）³H-標識ヒストン基質の量を検出するステップを含む。

10

【0074】

例えば、使用することができるインビトロ細胞生存率アッセイは、(1) 濃度を増加させた候補化合物（例えば、化合物A2、化合物D16）の存在下で細胞（例えば、EOL-1細胞）を培養するステップ；(2) 当該技術分野において公知の方法により（例えば、Millipore Guava Viacountアッセイを用いて）生細胞数を3～4日毎に判定するステップ；(3) 濃度依存増殖曲線をプロットするステップ；および任意選択的に(4) 濃度依存増殖曲線から当該技術分野において公知の方法により（例えば、GraphPad Prismソフトウェア）を用いてIC₅₀値を算出するステップを含む。

20

【0075】

例えば、使用することができるヒストンメチル化アッセイは、(1) 候補化合物（例えば、化合物A2または化合物D16）の存在下で細胞（例えば、EOL-1細胞）を培養するステップ；(2) 細胞を回収するステップ；(3) 当該技術分野において公知の方法（例えば、硫酸沈殿）を用いてヒストンタンパク質を抽出するステップ；(4) SDS-PAGE電気泳動によりヒストン抽出物を分画し、フィルターに転写するステップ；(5) 目的のタンパク質またはメチル化タンパク質に特異的な抗体（例えば、H3K79me2特異抗体および総ヒストンH3特異抗体）でフィルターをプローブするステップ；および(6) 当該技術分野において公知の方法（例えば、Li-cor Odyssey赤外撮像装置）を用いて抗体のシグナルを検出するステップを含む。

30

【0076】

例えば、使用することができる遺伝子発現アッセイは、(1) 候補化合物（例えば、化合物A2または化合物D16）の存在下または非存在下で細胞（例えば、EOL-1細胞、Molm13細胞、MV411細胞、LOUCY細胞、SemK2細胞、Reh細胞、HL60細胞、BV173細胞またはJurkat細胞）を培養するステップ；(2) 細胞を回収するステップ；(3) 当該技術分野において公知の方法（例えば、Qiagen RNeasyキット）を用いてRNAを抽出するステップ；(4) 抽出したRNAからcDNAを合成するステップ（例えば、Applied Biosystems逆転写酵素キット）；(5) 例えば、プライマーおよびプローブ（例えば、Applied Biosystems社製の、HOXA9、MEIS1、FLT3、DOT1L、および2-ミクログロブリンに関する予め設計された標識プライマーおよびプローブセット）、合成されたサンプルcDNA、およびqPCRマスターミックス試薬（例えば、Applied Biosystems TaqmanユニバーサルPCRマスターミックス）を用いてqPCR反応を準備するステップ；(6) サンプルをPCR装置（例えば、Applied Biosystems）にかけるステップ；(7) データの解析および相対遺伝子発現の計算を行うステップを含む。

40

【0077】

本明細書で使用する場合、「単独療法」とは、それを必要とする被検体に単一の活性または治療用化合物を投与することをいう。好ましくは、単独療法は、治療有効量の単一の活性化合物の投与を含む。例えば、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、アナログもしくは誘導体の1つを用いた、癌の治療を必要とする

50

被検体への癌単独療法である。一態様では、単一の活性化合物は本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物である。

【0078】

本明細書で使用する場合、「治療すること」または「治療する」は、疾患、状態または障害の対処を目的とした患者の管理およびケアをいい、疾患、状態もしくは障害の症状または合併症を軽減するため、あるいは疾患、状態もしくは障害を除去するため本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与することを含む。

【0079】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物はまた、疾患、状態または障害を予防するために使用してもよい。本明細書で使用する場合、「予防すること」または「予防する」は、疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を減少または除去することをいう。

本明細書で使用する場合、「軽減する」という用語は、障害の徴候または症状の重症度を低下させるプロセスを説明することを意図している。重要な点として、徴候または症状は、除去することなく軽減することができる。好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物を投与すると徴候または症状が除去されるが、しかしながら、除去は必須ではない。効果的な投薬量は徴候または症状の重症度を低下させると予想される。例えば、複数の部位で起こり得る癌などの障害の徴候または症状は、複数の部位の少なくとも1つで癌の重症度が低下する場合、軽減される。

【0080】

本明細書で使用する場合、「重症度」という用語は、癌が前癌性または良性状態から悪性状態に変化する可能性を説明することを意図している。あるいは、またはさらに、重症度は、例えば、TNM方式(International Union Against Cancer(UICC)およびAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC)により認められた)により、あるいは他の当該技術分野において承認されている方法により癌の病期を説明することを意図している。癌の病期とは、原発腫瘍の位置、腫瘍の大きさ、腫瘍数およびリンパ節転移(癌のリンパ節への広がり)などの因子に基づく癌の程度または重症度をいう。あるいは、またはさらに、重症度は、当該技術分野において承認されている方法により腫瘍グレードを説明することを意図している(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.cancer.govを参照されたい)。腫瘍グレードは、癌細胞が顕微鏡下でどのように異常に見えるか、そして腫瘍がいかに急速に増殖し広がる傾向があるかという観点から癌細胞を分類するのに使用するシステムである。腫瘍グレードを判定する際は、細胞の構造および増殖パターンなど多くの因子が考慮される。腫瘍グレードの判定に使用される具体的な因子は、各癌型によって異なる。重症度はまた、腫瘍細胞が同じ組織型の正常な細胞にどの程度類似しているかを示す、分化とも呼ばれる組織学的グレードもいう(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.cancer.govを参照されたい)。さらに、重症度は、腫瘍細胞の核の大きさおよび形状と、分裂している腫瘍細胞の割合とを示す核グレードについてもいう(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.cancer.govを参照されたい)。

【0081】

本発明の別の態様では、重症度は、腫瘍が増殖因子をどの程度分泌したか、細胞外マトリックスをどの程度分解したか、どの程度血管新生化したか、隣接した組織への接着をどの程度失ったか、あるいはどの程度転移したかをいう。さらに重症度は、原発腫瘍が転移した部位の数も示す。最後に、重症度は、様々な型および部位の腫瘍の治療のしにくさを含む。例えば、手術不能な腫瘍、複数の器官に到達しやすい癌(血液系および免疫系の腫瘍)、および伝統的な治療に最も抵抗性があるものが、最も重度と見なされる。これらの状況において、被検体の平均余命の延長および/または疼痛の低下、癌性細胞の比率の低

10

20

30

40

50

下または細胞が1つの系に限定されること、および癌の病期／腫瘍グレード／組織学的グレード／核グレードの改善は、癌の徴候または症状の軽減と見なされる。

【0082】

本明細書で使用する場合、「症状」という用語は、体内における疾患、疾病、障害または適切でないものの兆しと定義される。症状は、症状を経験している個体を感じあるいは気付くものであるが、他人は容易に気付くことができない。他人は、非医療専門家と定義される。

本明細書で使用する場合、「徴候」という用語も、体内における適切でないものの兆しと定義される。ただし、徴候は、医師、看護師または他の医療専門家により確認することができるものと定義される。

【0083】

癌は、ほとんどすべての徴候または症状を引き起こし得る疾患群である。徴候および症状は、癌がどこにあるか、癌の大きさ、および癌が近くの器官または構造にどの程度影響を与えるかによって異なる。癌が広がる（転移する）場合、症状は体の様々な部分で現れることがある。

癌が増殖すると、癌は近くの器官、血管および神経を押し始める。この圧力により癌の徴候および症状の一部が出る。癌が重要な領域、例えば脳の特定の部分にある場合、最も小さな腫瘍でも初期症状が出ることもある。

【0084】

一方、癌は往々にして、癌が非常に大きく増殖するまで任意の症状を引き起こさない場所で始まる。膵臓癌は、例えば、通常身体の外側から触知できるほど大きく増殖しない。膵臓の中には症状が出るのは、膵臓が近くの神経周辺に増殖し始めてから（これにより背部痛が起こる）である場合もある。膵臓によっては胆管周囲に増殖し、胆汁の流れが遮断され、黄疸と呼ばれる皮膚の黄変が生じるものもある。膵臓はこれらの徴候または症状が出るまでに、通常進行期になっている。

【0085】

癌はまた、発熱、疲労または体重減少などの症状を引き起こすこともある。これは、癌細胞が身体のエネルギー供給の多くを使い尽くす、あるいは身体の代謝を変化させる物質を放出するためではないか考えられる。あるいは癌は、こうした症状を起こすように免疫系を反応させることもある。

場合によっては、癌細胞は、通常癌に起因すると考えられない症状を引き起こす物質を血流に放出する。例えば、一部の膵臓癌は、下肢静脈に血栓を生じさせる物質を放出することができる。一部の肺癌は、血中カルシウムレベルに影響を及ぼすホルモン様物質を作り、神経および筋肉を侵して脱力および眩暈を引き起こす。

【0086】

癌は、種々の癌細胞のサブタイプが存在すると現れる、いくつかの一般的な徴候または症状を示す。癌の人の大部分は、その疾患によりいずれ体重が減少する。10ポンド以上の不明な（意図しない）体重減少は、癌、特に膵臓、胃、食道または肺の癌の最初の徴候である場合がある。

発熱は癌に非常に多いが、進行疾患でより頻繁に見られる。ほぼすべての癌患者は、特に癌またはその治療が免疫系に影響を与え、身体が感染と戦うことが困難になる場合、いずれかの時点で発熱を有する。頻度は低い、発熱は、白血病またはリンパ腫などのように癌の初期徴候であることもある。

【0087】

癌が進行すると、疲労が重要な症状である場合がある。ただし、白血病のような癌においては、あるいは一部の結腸癌または胃癌（stomach cancer）のように癌により出血が進行している場合は、疲労が早期に起こることもある。

一部の癌、例えば骨癌または精巣癌では、疼痛が初期症状であることがある。ただしほとんどの場合、疼痛は進行疾患の症状である。

【0088】

10

20

30

40

50

皮膚の癌（次のセクションを参照）と共に、一部の内臓癌は見て分かる皮膚徴候が出ることがある。こうした変化として、暗色になる皮膚（色素沈着過剰）、黄色に見える皮膚（黄疸）または赤色に見える皮膚（紅斑）；そう痒；または多毛症が挙げられる。

あるいは、またはさらに、癌のサブタイプは特定の徴候または症状を示す。排便習慣または膀胱機能の変化は癌を示すことがある。長期の便秘、下痢または便の大きさの変化は、結腸癌の徴候である場合がある。排尿に伴う疼痛、血尿、または膀胱機能の変化（例えば排尿頻度の増加または減少）は、膀胱または前立腺癌に関係している可能性がある。

【0089】

皮膚状態の変化または新たな皮膚状態の出現は、癌を示すことがある。皮膚癌は出血し、治癒していないただれのように見えることがある。持続性の口内のただれは、特に喫煙する、タバコを噛む、または頻繁に飲酒する患者において口腔癌である可能性がある。陰茎または膣のただれは、感染症あるいは初期癌の徴候である場合がある。

異常な出血または分泌は、癌を示すことがある。異常な出血は、初期癌あるいは進行癌で起こり得る。血液の混じった痰（sputumまたはphlegm）は、肺癌の徴候である場合がある。血液の混じった便（または暗色もしくは黒色便）は、結腸または直腸癌の徴候である可能性がある。頸部または子宮内膜（子宮の内膜）の癌は、膣出血を引き起こすことがある。血尿は、膀胱または腎臓癌の徴候である場合がある。乳頭からの血性分泌物は、乳癌の徴候である可能性がある。

【0090】

乳房または身体他の部分の肥厚またはしこりは、癌の存在を示すがある。多くの癌は、主に乳房、睾丸、リンパ節（腺）および身体軟部組織の皮膚上から触知することができる。しこりまたは肥厚は、癌の初期または後期徴候である場合がある。任意のしこりまたは肥厚は、特にその形成が新しいか、あるいは大きさが大きくなっている場合、癌を示唆することがある。

【0091】

消化障害または嚥下困難は、癌を示すことがある。消化障害または嚥下困難には一般に他に原因があるものの、これらの症状は、食道、胃または咽頭（pharynxまたはthroat）の癌の徴候である可能性がある。

疣贅または黒子に変化が見られるようになると、癌が示唆される場合がある。色、大きさまたは形状が変化した、あるいはその明確な境界が失われた任意の疣贅、黒子または雀斑は、癌発症の可能性を示す。例えば、皮膚病変はメラノーマであり得る。

【0092】

持続性の咳または嘔声は、癌を示唆することがある。治らない咳は、肺癌の徴候である可能性がある。嘔声は、喉頭（larynxまたはvoice box）または甲状腺の癌の徴候であることがある。

頻度がより低く、本明細書に列挙していない他の症状も多くあるものの、上記に列挙した徴候および症状は、癌に高頻度に見られるものである。ただし、当該技術分野において承認されている癌の徴候および症状はすべて、本発明に包含されることを意図している。

【0093】

癌を治療すると、腫瘍の大きさが小さくなることがある。腫瘍の大きさが小さくなることは、「腫瘍退縮」という場合もある。好ましくは、治療後、腫瘍の大きさは、治療前のその大きさと比較して5%またはそれより多く小さくなり；一層好ましくは、腫瘍の大きさは10%またはそれより多く小さくなり；一層好ましくは20%またはそれより多く小さくなり；一層好ましくは30%またはそれより多く小さくなり；一層好ましくは40%またはそれより多く小さくなり；なお一層好ましくは、50%またはそれより多く小さくなり；最も好ましくは、75%超またはそれより多く小さくなる。腫瘍の大きさは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の大きさは、腫瘍の直径として測定してもよい。

【0094】

癌を治療すると、腫瘍容積が縮小することがある。好ましくは、治療後、腫瘍容積は、

10

20

30

40

50

治療前のその大きさと比較して5%またはそれより多く縮小し；一層好ましくは、腫瘍容積は10%またはそれより多く縮小し；一層好ましくは20%またはそれより多く縮小し；一層好ましくは30%またはそれより多く縮小し；一層好ましくは40%またはそれより多く縮小し；なお一層好ましくは50%またはそれより多く縮小し；最も好ましくは75%超またはそれより多く縮小する。腫瘍容積は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。

【0095】

癌を治療すると、腫瘍の数が減少する。好ましくは、治療後、腫瘍数は、治療前の数と比較して5%またはそれより多く減少し；一層好ましくは、腫瘍数は10%またはそれより多く減少し；一層好ましくは20%またはそれより多く減少し；一層好ましくは30%またはそれより多く減少し；一層好ましくは40%またはそれより多く減少し；なお一層好ましくは50%またはそれより多く減少し；最も好ましくは75%より多く減少する。腫瘍の数は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の数は、肉眼または特定の倍率で観察できる腫瘍をカウントすることにより測定することができる。好ましくは、特定の倍率は2x、3x、4x、5x、10xまたは50xである。

10

【0096】

癌を治療すると、原発腫瘍部位から離れた他の組織または器官における転移病変の数が減少することがある。好ましくは、治療後、転移病変の数は、治療前の数と比較して5%またはそれより多く減少し；一層好ましくは、転移病変の数は10%またはそれより多く減少し；一層好ましくは20%またはそれより多く減少し；一層好ましくは30%またはそれより多く減少し；一層好ましくは40%またはそれより多く減少し；なお一層好ましくは50%またはそれより多く減少し；最も好ましくは75%より多く減少する。転移病変の数は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。転移病変の数は、肉眼または特定の倍率で観察できる転移病変をカウントすることにより測定することができる。好ましくは、特定の倍率2x、3x、4x、5x、10xまたは50xである。

20

【0097】

癌を治療すると、治療した被検体の集団の平均生存期間が、キャリアを単独投与した集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。集団の平均生存期間の延長は、例えば、集団について活性化化合物による治療の開始後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、例えば、集団について活性化化合物による初回治療の終了後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。

30

【0098】

癌を治療すると、治療した被検体の集団の平均生存期間が、未治療被検体の集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。集団の平均生存期間の延長は、例えば、集団について活性化化合物による治療の開始後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、例えば、集団について活性化化合物による初回治療の終了後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。

40

【0099】

癌を治療すると、治療した被検体の集団の平均生存期間が、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、アナログもしくは誘導体ではない薬剤による単独療法を受けた集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。集団の平均生存期間の延長は、例えば、集団について

50

活性化化合物による治療の開始後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、例えば、集団について活性化化合物による初回治療の終了後に生存期間の長さの平均を計算することにより測定してもよい。

【0100】

癌を治療すると、治療した被検体の集団の死亡率がキャリアを単独投与した集団と比較して低下することがある。癌を治療すると、治療した被検体の集団の死亡率が未治療集団と比較して低下することがある。癌を治療すると、治療した被検体の集団の死亡率が、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、アナログもしくは誘導体ではない薬剤による単独療法を受けた集団と比較して低下することがある。好ましくは、死亡率は2%超；一層好ましくは5%超；一層好ましくは10%超；最も好ましくは25%超低下する。治療した被検体の集団の死亡率の低下は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。集団の死亡率の低下は、例えば、集団について活性化化合物による治療の開始後に単位時間当たりの疾患関連死亡の平均数を計算することにより測定してもよい。集団の死亡率の低下はまた、例えば、集団について活性化化合物による初回治療の終了後に単位時間当たりの疾患関連死亡の平均数を計算することにより測定してもよい。

10

【0101】

癌を治療すると、腫瘍の成長率が低下することがある。好ましくは、治療後、腫瘍の成長率は治療前の数と比較して少なくとも5%低下し；一層好ましくは、腫瘍の成長率は少なくとも10%低下し；一層好ましくは少なくとも20%低下し；一層好ましくは少なくとも30%低下し；一層好ましくは少なくとも40%低下し；一層好ましくは少なくとも50%低下し；なお一層好ましくは少なくとも50%低下し；最も好ましくは少なくとも75%低下する。腫瘍の成長率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の成長率は、単位時間当たり腫瘍直径の変化により測定してもよい。

20

【0102】

癌を治療すると、腫瘍の再増殖が抑制されることがある。好ましくは、治療後、腫瘍の再増殖は5%未満であり；一層好ましくは、腫瘍の再増殖は10%未満であり；一層好ましくは20%未満であり；一層好ましくは30%未満であり；一層好ましくは40%未満であり；一層好ましくは50%未満であり；なお一層好ましくは50%未満であり；最も好ましくは75%未満である。腫瘍の再増殖は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の再増殖は、例えば、以前の腫瘍縮小後に、治療後生じた腫瘍の直径の増加を測定することにより測定してもよい。腫瘍の再増殖の抑制は、治療を中止した後に腫瘍が再発しないことにより示される。

30

【0103】

細胞増殖性障害を治療または予防すると、細胞増殖率が低下することがある。好ましくは、治療後、細胞増殖率は少なくとも5%低下し；一層好ましくは少なくとも10%低下し；一層好ましくは少なくとも20%低下し；一層好ましくは少なくとも30%低下し；一層好ましくは少なくとも40%低下し；一層好ましくは少なくとも50%低下し；なお一層好ましくは少なくとも50%低下し；最も好ましくは少なくとも75%低下する。細胞増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞増殖率は、例えば、組織サンプルにおいて単位時間当たりに分裂している細胞数を測定することにより測定してもよい。

40

【0104】

細胞増殖性障害を治療または予防すると、増殖している細胞の比率が低下することがある。好ましくは、治療後、増殖している細胞の比率は少なくとも5%；一層好ましくは少なくとも10%；一層好ましくは少なくとも20%；一層好ましくは少なくとも30%；一層好ましくは少なくとも40%；一層好ましくは少なくとも50%；なお一層好ましくは少なくとも50%；最も好ましくは少なくとも75%低下する。増殖している細胞の比率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。好ましくは、増殖している細胞の比率は、例えば組織サンプルにおいて分裂している細胞数を非分裂細胞の数と比較して定量することにより測定される。増殖している細胞の比率は、分裂指数と等価であ

50

り得る。

【0105】

細胞増殖性障害を治療または予防すると、細胞の増殖部位または領域の大きさが小さくなることもある。好ましくは、治療後、細胞の増殖部位または領域の大きさは、治療前のその大きさと比較して少なくとも5%縮小し；一層好ましくは少なくとも10%縮小し；一層好ましくは少なくとも20%縮小し；一層好ましくは少なくとも30%縮小し；一層好ましくは少なくとも40%縮小し；一層好ましくは少なくとも50%縮小し；なお一層好ましくは少なくとも50%縮小し；最も好ましくは少なくとも75%縮小する。細胞の増殖部位または領域の大きさは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞の増殖部位または領域の大きさは、細胞の増殖部位または領域の直径または幅として測定してもよい。

10

【0106】

細胞増殖性障害を治療または予防すると、異常な外観もしくは形態を有する細胞の数または比率が低下することがある。好ましくは、治療後、異常な形態を有する細胞数は、治療前のその大きさと比較して少なくとも5%減少し；一層好ましくは少なくとも10%減少し；一層好ましくは少なくとも20%減少し；一層好ましくは少なくとも30%減少し；一層好ましくは少なくとも40%減少し；一層好ましくは少なくとも50%減少し；なお一層好ましくは少なくとも50%減少し；最も好ましくは少なくとも75%減少する。異常な細胞外観または形態は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。異常な細胞形態は、例えば倒立型培養顕微鏡を用いて顕微鏡観察により測定してもよい。異常な細胞形態は、核異型の形をとることがある。

20

【0107】

本明細書で使用する場合、「選択的に」という用語は、ある集団において別の集団より高頻度で起こる傾向があることを意味する。比較される集団は細胞集団であってもよい。好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、癌または前癌性細胞に選択的に作用するが、正常な細胞に作用しない。好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、ある分子標的（例えば、標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）を調節するが、別の分子標的（例えば、非標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）をあまり調節しないように選択的に作用する。本発明はまた、酵素、例えばタンパク質メチルトランスフェラーゼの活性を選択的に阻害するための方法を提供する。好ましくは、あるイベントが集団Bと比較して集団Aで2倍を超える高い頻度で起こる場合、そのイベントは、集団Bに対して集団Aにおいて選択的に起こる。あるイベントが集団Aで5倍を超える高い頻度で起こる場合、そのイベントは選択的に起こる。あるイベントが集団Bと比較して集団Aで10倍を超える高い頻度で；一層好ましくは50倍を超える；なお一層好ましくは100倍を超える；最も好ましくは集団Aで1000倍を超える高い頻度で起こる場合、そのイベントは選択的に起こる。例えば、細胞死は、正常な細胞と比較して癌細胞で2倍を超える頻度で起こる場合、癌細胞で選択的に起こるといえると考えられる。

30

【0108】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、分子標的（例えば、標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）の活性を調節することができる。調節とは、分子標的の活性を刺激または阻害することをいう。好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して分子標的の活性を少なくとも2倍刺激または阻害する場合、その化合物は分子標的の活性を調節する。一層好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して分子標的の活性を少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍刺激または阻

40

50

害する場合、その化合物は分子標的の活性を調節する。分子標的の活性は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。分子標的の活性はインビトロで測定しても、あるいはインビボで測定してもよい。例えば、分子標的の活性は酵素活性アッセイまたはDNA結合アッセイによりインビトロで測定してもよいし、あるいは、分子標的の活性はレポーター遺伝子の発現をアッセイすることによりインビボで測定してもよい。

【0109】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、化合物の添加により分子標的の活性が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して10%超刺激または阻害されない場合、分子標的の活性をあまり調節しない。

本明細書で使用する場合、「アイソザイム選択的」という用語は、第2の酵素のアイソフォームと比較して第1の酵素のアイソフォームの優先的な阻害または刺激（例えば、タンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイムと比較してタンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイムの優先的な阻害または刺激）を意味する。好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、生物学的作用を得るのに必要な投薬量で最低4倍の差、好ましくは10倍の差、一層好ましくは50倍の差を示す。好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物は、阻害の範囲にわたりこの差を示し、この差の例としてIC₅₀、すなわち、目的の分子標的の50%阻害が挙げられる。

【0110】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を細胞またはそれを必要とする被検体に投与すると、目的のタンパク質メチルトランスフェラーゼの活性が調節（すなわち、刺激または阻害）され得る。

本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物の生物活性を評価するための方法、またはDOT1Lのモジュレーター（例えば、阻害剤）としての被検化合物を同定する方法を提供する。DOT1Lポリペプチドおよび核酸を使用すると、DOT1Lに結合し、および/またはその1つもしくは複数の生物活性、以下に限定されるものではないが、H3K79 HMTase活性、SAM結合活性、ヒストンおよび/もしくはヌクレオソーム結合活性、AF10結合活性、AF10-MLLもしくは他のMLL融合タンパク質結合活性ならびに/または他の任意の目的の生物活性を調節する（例えば、増加または低下させる）化合物をスクリーニングすることができる。DOT1Lポリペプチドは、全長DOT1Lポリペプチドまたはその機能的等価物の機能的フラグメントであってもよく、目的の任意のDOT1ドメイン、以下に限定されるものではないが、触媒ドメイン、SAM結合ドメインおよび/もしくは正電荷を帯びたドメイン、AF10相互作用ドメインならびに/または核外移行シグナルを含んでもよい。

【0111】

ヒストン、ヌクレオソーム、核酸またはポリペプチドへのDOT1Lの結合を評価する方法は、当業者に明らかになる（例示的な方法の例証を参照）標準的な技術を用いて行うことができる。こうした方法として、酵母および哺乳動物の2ハイブリッドアッセイおよび免疫共沈降法が挙げられる。

例えば、DOT1L H3K79 HMTase活性を調節する化合物は、被検化合物の存在下でDOT1Lポリペプチドを、H3を含むヒストンまたはペプチド基質と接触させること；H3K79メチル化を行うのに十分な条件下、ヒストンまたはペプチド基質のH3K79メチル化のレベルを検出することにより検証することができ、被検化合物の非存在下でのヒストンH3K79メチル化のレベルと比較して、被検化合物の存在下でのH3K79メチル化の上昇または減少から、被検化合物がDOT1L H3K79 HMTase活性を調節することが示される。

【0112】

本発明のスクリーニング方法は、細胞を用いた系でも、あるいは無細胞系でも行うことができる。さらに別の代替法として、本アッセイは、全動物（トランスジェニック非ヒト動物を含む）を用いて行ってもよい。さらに、細胞を用いた系では、D O T 1 L ポリペプチド（またはアッセイに使用する他の任意のポリペプチド）を細胞に直接加えてもよいし、あるいは細胞内の核酸から産生させてもよい。核酸は細胞内在性でも、あるいは外来性（例えば、遺伝子改変細胞）でもよい。

【0113】

一部のアッセイでは、免疫学的試薬、例えば、抗体および抗原を利用する。一部のアッセイでは、酵素活性の測定に蛍光を利用してよい。本明細書で使用する場合、「蛍光」とは、ある分子が、より高エネルギーの入射光子を同分子により吸収した結果、光子を放出するプロセスをいう。開示化合物の生物活性を評価するための具体的な方法は、各例に記載する。

10

【0114】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を、細胞またはそれを必要とする被検体に投与すると、細胞内標的（例えば、基質）の活性が調節（すなわち、刺激または阻害）される。本発明の化合物を用いて、以下に限定されるものではないが、タンパク質メチルトランスフェラーゼなどいくつかの細胞内標的を調節することができる。

【0115】

活性化とは、組成物（例えば、タンパク質または核酸）を所望の生物学的機能を発揮するのに好適な状態に置くことをいう。活性化することができる組成物はまた、不活性化状態も有する。活性化組成物は、阻害性の生物学的機能または刺激性の生物学的機能を有しても、あるいはその両方を有してもよい。

20

上昇とは、組成物（例えば、タンパク質または核酸）の所望の生物活性の増加をいう。上昇は、組成物の濃度の増加により起きてもよい。

【0116】

本明細書で使用する場合、「細胞周期チェックポイント経路」とは、細胞周期チェックポイントの調節に関わる生化学的経路をいう。細胞周期チェックポイント経路は、細胞周期チェックポイントを含む1つまたは複数の機能に対して刺激作用もしくは阻害作用を有しても、あるいはその両方を有してもよい。細胞周期チェックポイント経路は、少なくとも2つの組成物、好ましくはタンパク質からなり、そのどちらも細胞周期チェックポイントの調節に寄与する。細胞周期チェックポイント経路は、細胞周期チェックポイント経路の1つまたは複数のメンバーの活性化により活性化され得る。好ましくは、細胞周期チェックポイント経路は生化学的シグナル伝達経路である。

30

【0117】

本明細書で使用する場合、「細胞周期チェックポイント制御因子」とは、細胞周期チェックポイントの調節において少なくともある程度機能し得る組成物をいう。細胞周期チェックポイント制御因子は、細胞周期チェックポイントを含む1つまたは複数の機能に対して刺激作用もしくは阻害作用を有しても、あるいはその両方を有してもよい。細胞周期チェックポイント制御因子はタンパク質でも、あるいはタンパク質でなくてもよい。

40

【0118】

癌または細胞増殖性障害を治療すると、細胞死が起こることがあり、好ましくは細胞死により、ある集団で細胞の数が少なくとも10%減少する。一層好ましくは、細胞死は、少なくとも20%の減少；一層好ましくは少なくとも30%の減少；一層好ましくは少なくとも40%の減少；一層好ましくは少なくとも50%の減少；最も好ましくは少なくとも75%の減少を意味する。集団における細胞数は、任意の再現可能な手段により測定すればよい。集団における細胞数は、蛍光活性化セルソーター（FACS）、免疫蛍光顕微鏡および光学顕微鏡により測定してもよい。細胞死を測定する方法は、Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 100(5): 2674-8, 2003に示される通りである。一態様では、細胞死はアポトーシスにより起こる。

50

【0119】

好ましくは、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物の有効量は、正常な細胞に対してあまり細胞毒性を示さない。治療有効量の化合物の投与により細胞死が正常な細胞の10%より多く誘導されない場合、治療有効量の化合物は正常な細胞に対してあまり細胞毒性を示さない。治療有効量の化合物の投与により細胞死が正常な細胞の10%より多く誘導されない場合、治療有効量の化合物は正常な細胞の生存率にあまり影響を与えない。一態様では、細胞死はアポトーシスにより起こる。

【0120】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物と細胞を接触させると、癌細胞の細胞死を選択的に誘導または活性化することがある。それを必要とする被検体に本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与すると、癌細胞の細胞死を選択的に誘導または活性化することがある。本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物と細胞を接触させると、細胞増殖性障害に冒された1つまたは複数の細胞の細胞死を選択的に誘導することがある。好ましくは、それを必要とする被検体に本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与すると、細胞増殖性障害に冒された1つまたは複数の細胞の細胞死が選択的に誘導される。

10

【0121】

本発明は、それを必要とする被検体に本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与することにより癌を治療または予防する方法であって、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝物、多形もしくは溶媒和物を投与すると、以下の1つまたは複数：細胞周期のG1および/またはS期の細胞の蓄積、正常な細胞において相当量の細胞死を起こることのない、癌細胞の細胞死を介した細胞毒性、動物における治療係数が少なくとも2の抗腫瘍活性、および細胞周期チェックポイントの活性化が起こる方法に関する。本明細書で使用する場合、「治療係数」は最大耐量を有効用量で除した値である。

20

【0122】

当業者は、本明細書で考察した公知の技術または等価な技術の詳細な説明に関する一般的な参考図書を参照してもよい。そうした図書として、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) が挙げられる。さらにこれらの図書は、本発明の態様の製造または使用の際に参照してもよいことは、言うまでもない。

30

40

【0123】

本発明の化合物はまた、神経疾患または障害を治療または予防するために利用してもよい。本発明の化合物を用いて治療してもよい神経疾患または障害として、癲癇、統合失調症、双極性障害または他の心理および/または精神障害、ニューロパチー、骨格筋萎縮、ならびに神経変性疾患、例えば、神経変性疾患が挙げられる。例示的な神経変性疾患とし

50

て、アルツハイマー型、筋萎縮性側索硬化症（ALS）およびパーキンソン病が挙げられる。神経変性疾患の別のクラスとして、少なくとも一部がポリ-グルタミンの凝集により引き起こされる疾患が挙げられる。このクラスの疾患として、ハンチントン病、球脊髄性筋萎縮症（SBMAまたはケネディ病）歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）、脊髄小脳失調症1（SCA1）、脊髄小脳失調症2（SCA2）、Machado-Joseph病（MJD；SCA3）、脊髄小脳失調症6（SCA6）、脊髄小脳失調症7（SCA7）および脊髄小脳失調症12（SCA12）が挙げられる。

【0124】

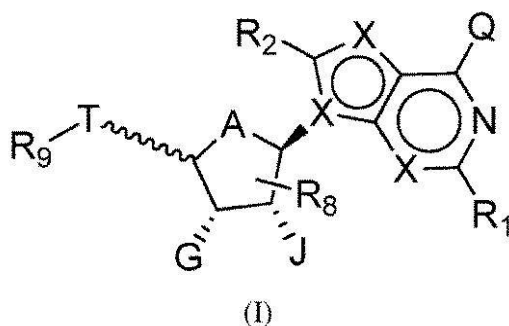
DOT1により誘発されるエピジェネティックなメチル化が役割を果たす他の任意の疾患も、本明細書に記載の化合物および方法を用いて治療可能または予防可能である。

10

一態様では、本発明の方法に好適な化合物、例えば、DOT1L阻害剤は、下記式（I）の化合物：

【0125】

【化3】



20

【0126】

（式中、

Tは6～10個の炭素原子のリンカー基であり、1個または複数個の炭素原子はヘテロ原子で任意選択的に置き換えられており、Tは任意選択的に置換されており；

R₉は、C₆～C₁₀アリール、または非置換もしくは置換t-ブチル、CF₃、シクロヘキシル、C₆～C₁₀アリールおよび5～10員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを含み；

30

AはOまたはCH₂であり；

GおよびJは各々独立にH、ハロ、C(O)OH、C(O)O-C₁～C₆アルキルまたはOR_aであり、R_aはH、C₁～C₆アルキル、C(O)-C₁～C₆アルキルまたはシリルであり、C(O)O-C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルまたはC(O)-C₁～C₆アルキルはハロ、シアノヒドロキシル、カルボキシル、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノおよびC₃～C₈シクロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

40

Xは各々独立にNまたはCR_xであり、R_xはH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたはR_{s1}であり、R_{s1}はアミノ、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつR_{s1}はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁～C₆アルコキシ、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【0127】

50

R_1 および R_2 は各々独立に H、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたは R_{S2} であり、 R_{S2} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、かつ R_{S2} は各々、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

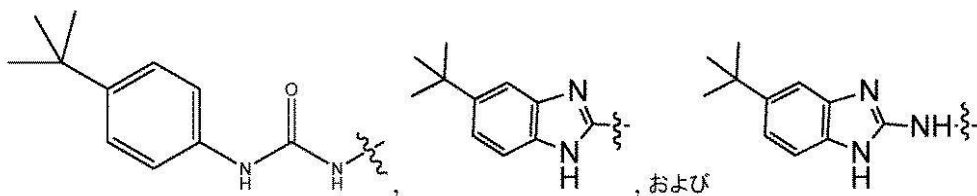
R_8 は H、ハロまたは R_{S3} であり、 R_{S3} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ R_{S3} はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；かつ

Q は H、 NH_2 、 NHR_b 、 NR_bR_c 、 R_b 、 $=O$ 、OH または OR_b であり、 R_b および R_c は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリールまたは $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合、またはハロ、シアノ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、あるいは、 R_b および R_c はそれらが結合している N 原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロアリールで任意選択的に置換された、N 原子に加えて 0 または 1 個のヘテロ原子を有する 4～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R_b 、 R_c および T_1 は各々 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている) またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである。

【0128】

例えば、式 (I) において、 R_9 は

【化 4】



からなる群から選択される。

例えば、式 (I) において T は $-CH_2-L_1-L_2-L_3-$ であり、 L_3 は R_9 に連結しており、式中、

L_1 は N(Y)、S、SO または SO_2 であり；

L_2 は L_1 が N(Y) であるとき CO であるかまたは存在しない、あるいは L_2 は L_1 が S、SO または SO_2 であるとき存在せず、Y は L_2 が存在しないとき H、 R_d 、 SO_2R_d または COR_d であり、あるいは Y は L_2 が CO であるとき H または R_d であり、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$

10

20

30

40

50

シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつ R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～8員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $OCOR_d$ 、および $N(R_d)$ からなる群から選択される1つまたは複数の置換基と、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールでさらに任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールとで任意選択的に置換されており； R_d は各々独立にH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シリル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル- $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

L_3 は $-(CR_4R_5)_n(CR_6R_7)_m$ - もしくは $-(CR_4R_5)_n$ - 非置換または置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- $(CR_6R_7)_m$ - であり、 $(CR_6R_7)_m$ は R_9 に連結しており；

【0129】

R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々独立にH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたは R_{S2} であり、 R_{S2} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ R_{S2} は各々、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；あるいは2つのジェミナル R_4 および R_5 または2つのジェミナル R_6 および R_7 は一緒になってエチレン、プロピレンまたはブチレンであり；

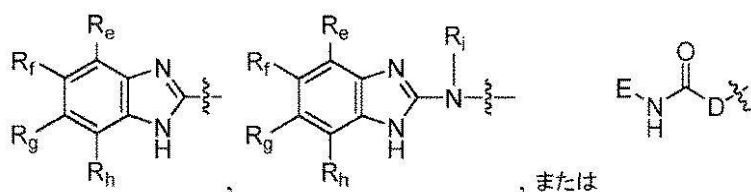
m は0、1または2であり；かつ

n は0、1または2である。

【0130】

例えば、式(I)において R_9 は

【化5】



であり、式中：

R_e 、 R_f 、 R_g および R_h は各々独立に $-M_2-T_2$ であり、 M_2 は結合、 SO_2 、 SO 、 S 、 CO 、 CO_2 、 O 、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 NH または $N(R_t)$ であり、 R_t は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T_2 はH、ハロまたは R_{S4} であり、 R_{S4} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～8員ヘテロシクロアルキルまたは5～10員ヘテロアリールであり、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 R_t および R_{S4} は各々ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルア

ミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており、 R_i はH、またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

【0131】

DはO、 NR_j または CR_jR_k であり、 R_j および R_k は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、あるいは R_j および R_k はそれらが結合している炭素原子と一緒に

10

なって、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル環を形成し、かつ
Eは $-M_3-T_3$ であり、 M_3 は結合、またはハロもしくはシアノで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_3 は $C_3 \sim C_{14}$ 炭素環または4～14員複素環であり、かつ T_3 は、ハロ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキルシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシル、 $C_7 \sim C_{14}$ アルキルアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アミノアリールオキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールチオ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで任意選択的に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで任意選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、およびヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、ハロ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意選択的にさらに置換された4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている。

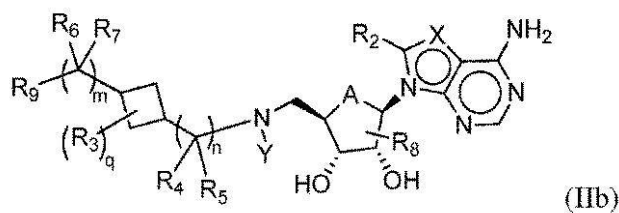
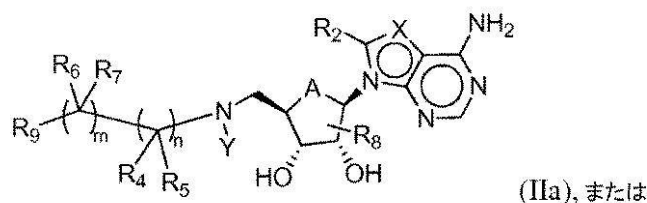
20

【0132】

例えば、式(I)の化合物は下記式(IIa)または(IIb)の化合物であり：

30

【化6】



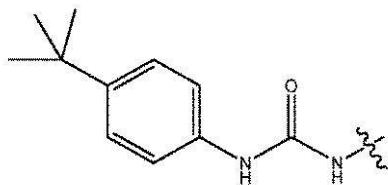
40

式中、 R_3 はH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたは R_{S2} であり、 q は0、1、2、3または4である。

例えば、化合物は式(IIa)の化合物であり、 R_9 は下記である。

【0133】

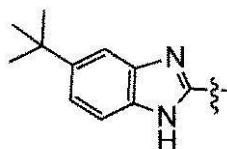
【化 7】



例えば、化合物は式 (I I b) の化合物であり、 R_9 は下記である。

【 0 1 3 4 】

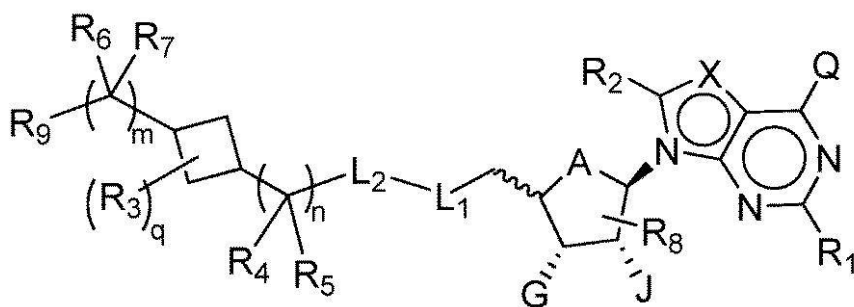
【化 8】



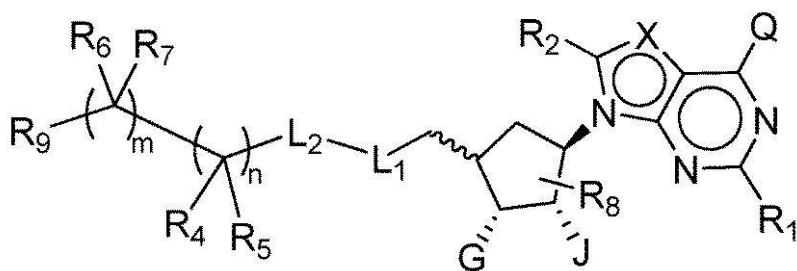
式 (I) の化合物は、下記式 (I I I a) または (I I I b) の化合物

【 0 1 3 5 】

【化 9】



(IIIa) または



(IIIb)

【 0 1 3 6 】

(式中、

A は O または CH_2 であり；

G および J は各々独立に H、ハロ、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは OR_a であり、 R_a は H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C(O)-C_1 \sim C_6$ アルキルはハロ、シアノヒドロキシル、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【 0 1 3 7 】

Q は H、 NH_2 、 NHR_b 、 NR_bR_c 、 R_b 、 $=O$ 、OH または OR_b であり、 R_b および R_c は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリールまたは $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合、またはハロ、シ

10

20

30

40

50

アノ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～10員ヘテロアリーールであり、あるいは、 R_b および R_c はそれらが結合しているN原子と一緒にあって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールで任意選択的に置換された、N原子に加えて0または1個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R_b 、 R_c および T_1 は各々 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリーールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

X はNまたは CR_x であり、 R_x はH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたは R_{S1} であり、 R_{S1} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールであり、かつ R_{S1} はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリーールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【0138】

L_1 はN(Y)、S、SOまたは SO_2 であり；

L_2 は L_1 がN(Y)であるときCOであるかまたは存在しない、あるいは L_2 は L_1 がS、SOまたは SO_2 であるとき存在せず、Yは L_2 が存在しないときH、 R_d 、 SO_2R_d または COR_d であり、あるいはYは L_2 がCOであるときHまたは R_d であり、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールであり、かつ R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリーールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルもしくは5～6員ヘテロアリーールでさらに任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールとで任意選択的に置換されており；

【0139】

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々独立にH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 R_{S2} であり、 R_{S2} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ R_{S2} は各々、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリーールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており

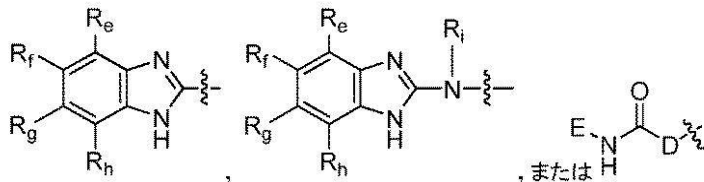
;

R_8 は H、ハロまたは R_{S3} であり、 R_{S3} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ R_{S3} はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

R_9 は

【0140】

【化10】



10

であり、式中、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h は各々独立に $-M_2-T_2$ であり、 M_2 は結合、 SO_2 、 SO 、 S 、 CO 、 CO_2 、 O 、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 NH または $N(R_t)$ であり、 R_t は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T_2 は H、ハロまたは R_{S4} であり、 R_{S4} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～8 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 R_t および R_{S4} は各々ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており、 R_i は H、またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 D は O、 NR_j または CR_jR_k であり、 R_j および R_k は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、あるいは R_j および R_k はそれらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル環を形成し、 E は $-M_3-T_3$ であり、 M_3 は結合、またはハロもしくはシアノで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_3 は $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10 員ヘテロアリールまたは 4～10 員ヘテロシクロアルキルであり、かつ T_3 はハロ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキルシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシル、 $C_7 \sim C_{14}$ アルキルアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アミノアリールオキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールチオ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルで任意選択的に置換された 4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで任意選択的に置換された 5～6 員ヘテロアリール、およびヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、ハロ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意選択的にさらに置換された 4～6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロアリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

20

30

40

50

q は 0、1、2、3 または 4 であり；

m は 0、1 または 2 であり；かつ

n は 0、1 または 2 である）

またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルをさらに含む。

【0141】

例えば、m および n の合計は少なくとも 1 である。

例えば、m は 1 または 2 であり、n は 0 である。

例えば、m は 2 であり、n は 0 である

例えば、A は CH_2 である。

例えば、A は O である。

例えば、 L_1 は N(Y) である。

例えば、 L_1 は SO または SO_2 である。

例えば、Y は R_d である。

例えば、 R_d は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。

例えば、 L_2 は存在しない。

例えば、G および J は各々独立に OR_a である。

例えば、 R_a は H である。

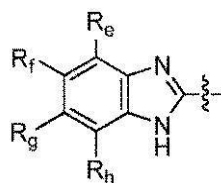
例えば、 R_9 は

10

【0142】

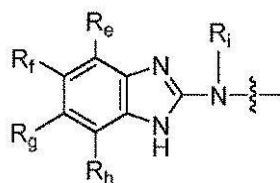
【化11】

20



である。例えば、 R_9 は

【化12】



30

である。

例えば、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h の少なくとも 1 つはハロ（例えば F、Cl および Br）、1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル（例えば OCH_3 、 OCH_2CH_3 、O-iPr および OCF_3 ）、1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホニル（例えば SO_2CF_3 ）、または 1 つもしくは複数のハロで任意選択的に置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（例えば CH_3 、i-プロピル、n-ブチルおよび CF_3 ）である。

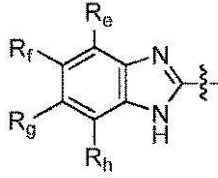
40

【0143】

例えば、 R_i は H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルおよび n-ヘキシル）である。

例えば、

【化 1 3】

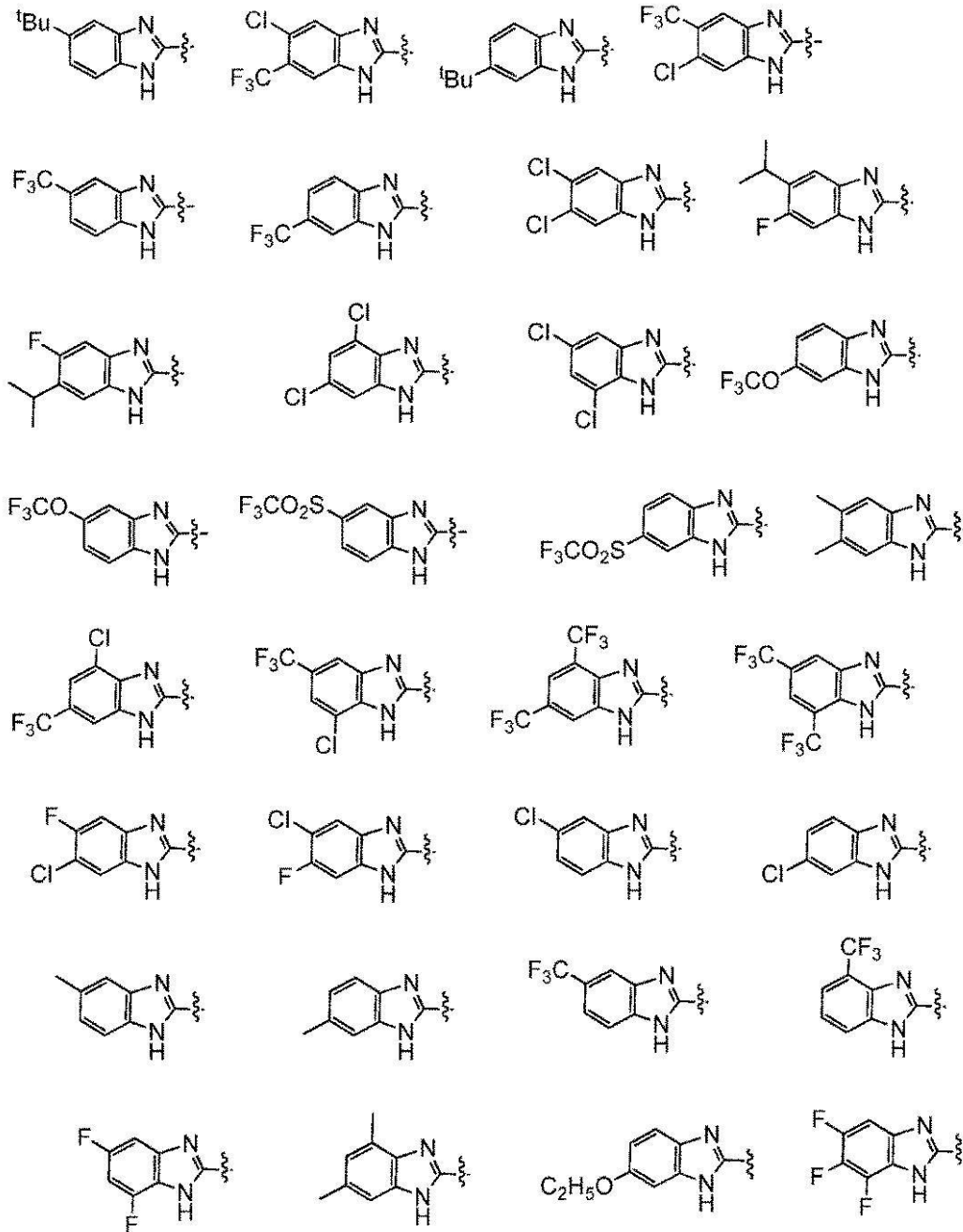


は非置換ベンゾイミダゾリルまたは以下の群の 1 つである。

【 0 1 4 4】

【化 1 4】

10



20

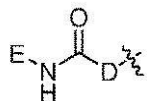
30

40

例えば、 R_g は下記である。

【 0 1 4 5】

【化 1 5】



例えば、DはOである。

例えば、DはNR_jである。

例えば、R_jはHである。

例えば、DはCR_jR_kである。

例えば、R_jおよびR_kは各々Hである。

10

【0 1 4 6】

例えば、Eは-M₃-T₃であり、M₃は結合またはC₁～C₃アルキルリンカーであり、T₃はフェニル、ナフチル、チエニル、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり、かつT₃はハロ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキルチオ、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₁～C₆アルキルカルボニル、C₁～C₆アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、モノC₁～C₆アルキルアミノ、ジC₁～C₆アルキルアミノ、C₃～C₈シクロアルキル、C₄～C₁₂アルキルシクロアルキル、C₆～C₁₀アリーール、C₆～C₁₀アリーールオキシル、C₇～C₁₄アルキルアリーール、C₆～C₁₀アミノアリーールオキシル、C₆～C₁₀アリーールチオ、C₁～C₄アルキルで任意選択的に置換された4～6員ヘテロシクロアルキル、C₁～C₄アルキルで任意選択的に置換された5～6員ヘテロアリーール、およびヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシカルボニル、C₃～C₈シクロアルキル、C₆～C₁₀アリーール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールで置換されているC₁～C₆アルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている。

20

【0 1 4 7】

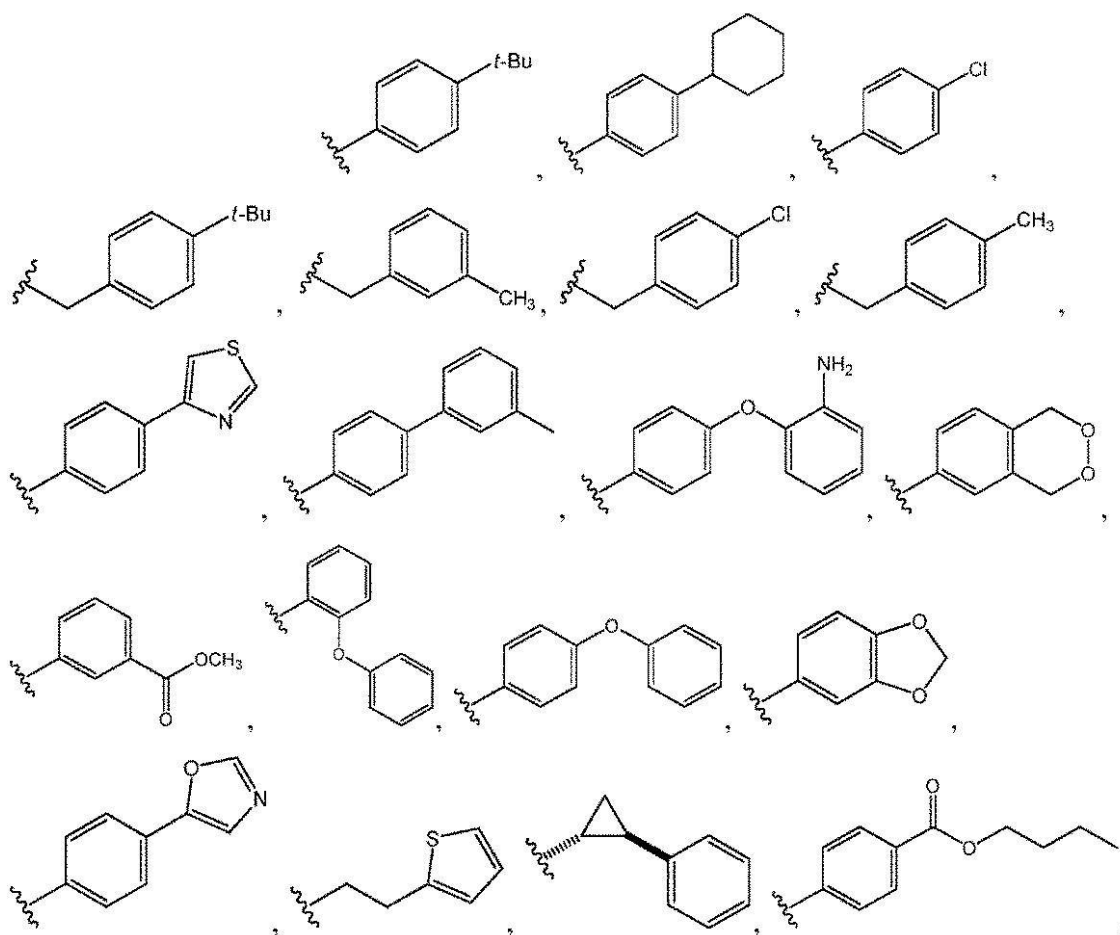
例えば、T₃はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルおよびn-ヘキシル）、C₁～C₆アルコキシル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシル、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₆～C₁₀アリーール（例えば、フェニルまたはナフチル）、およびC₆～C₁₀アリーールオキシル、およびC₇～C₁₄アルキルアリーールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

30

【0 1 4 8】

例えば、Eは下記である。

【化 1 6】

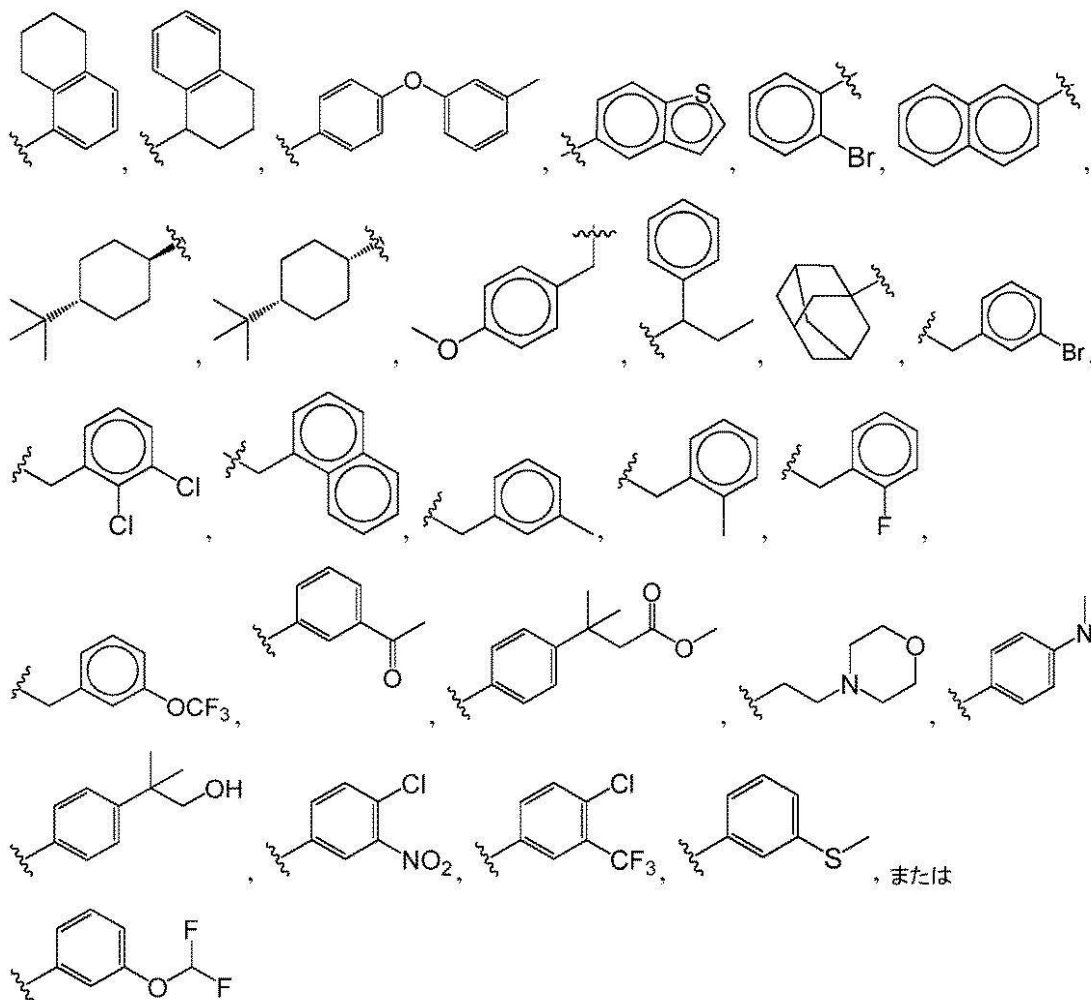


10

20

【 0 1 4 9 】

【化 17】



10

20

【0150】

例えば、XはNである。

例えば、Xは CR_x である。

例えば、XはCHである。

例えば、Qは NH_2 または NHR_b であり、 R_b は $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合または $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

30

【0151】

例えば、QはHである。

例えば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は各々Hである。

例えば、 R_8 がハロゲンであり、Jと同一の炭素原子に結合している場合、Jはヒドロキシルではない。

例えば、 R_8 がハロゲンであり、Gと同一の炭素原子に結合している場合、Gはヒドロキシルではない。

40

例えば、 T_2 は、 M_2 が SO_2 、 SO 、 S 、 CO またはOである場合、ハロゲンではない。

例えば、 T_2 は、ヘテロ原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

例えば、 T_2 は、N原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

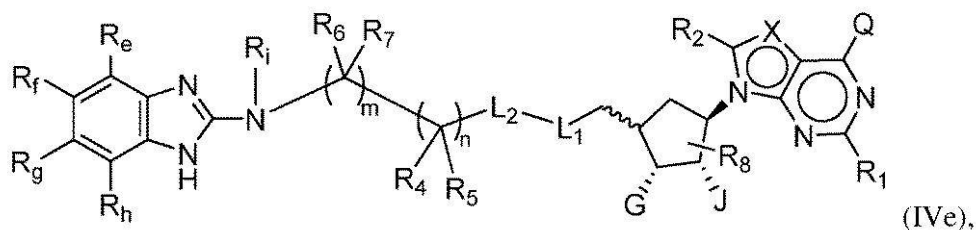
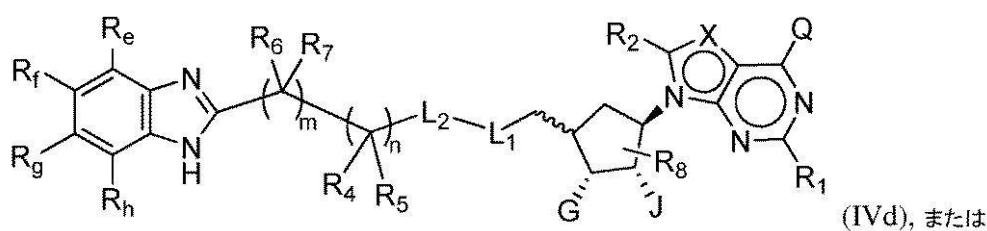
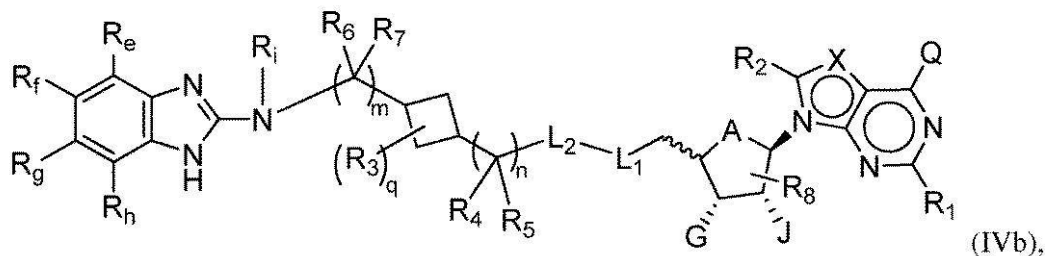
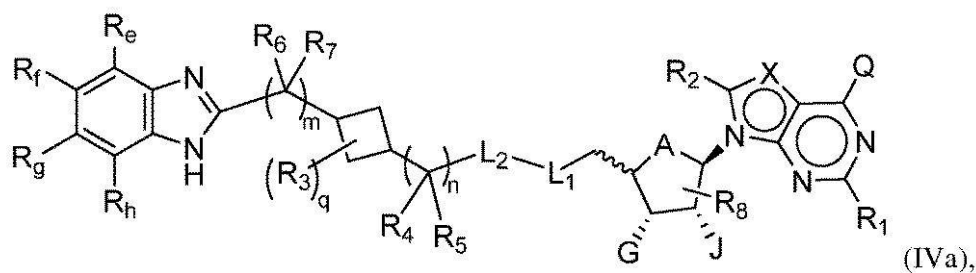
例えば、 T_2 は、C原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

本発明は、下記式(IVa)、(IVb)、(IVd)または(IVe)の化合物：

【0152】

50

【化 18】



【0153】

(式中、

A は O または CH_2 であり；

G および J は各々独立に H、ハロ、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは OR_a であり、 R_a は H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルはハロ、シアノヒドロキシル、カルボキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルアミノおよび $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

Q は H、 NH_2 、 NHR_b 、 NR_bR_c 、 R_b 、 $=\text{O}$ 、OH または OR_b であり、 R_b および R_c は各々独立に $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリールまたは $-\text{M}_1-\text{T}_1$ であり、 M_1 は結合、またはハロ、シアノ、ヒドロキシルもしくは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシルで任意選択的に置換されている $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、あるいは、 R_b および R_c はそれらが結合している N 原子と一緒に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、シアノ

、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールで任意選択的に置換された、N原子に加えて0または1個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R_b 、 R_c および T_1 は各々 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

X は N または CR_x であり、 R_x は H 、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたは RS_1 であり、 RS_1 はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつ RS_1 はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

10

【0154】

L_1 は $N(Y)$ 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L_2 は L_1 が $N(Y)$ であるとき CO であるかまたは存在しない、あるいは L_2 は L_1 が S 、 SO または SO_2 であるとき存在せず、 Y は L_2 が存在しないとき H 、 R_d 、 SO_2 、 R_d または $CO R_d$ であり、あるいは Y は L_2 が CO であるとき H または R_d であり、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつ R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルもしくは5～6員ヘテロアリールでさらに任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールとで任意選択的に置換されており；

20

30

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は各々独立に H 、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 RS_2 であり、 RS_2 はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ RS_2 は各々、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

40

【0155】

R_8 は H 、ハロまたは RS_3 であり、 RS_3 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ RS_3 はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

50

R_e 、 R_f 、 R_g および R_h は各々独立に $-M_2-T_2$ であり、 M_2 は結合、 SO_2 、 SO 、 S 、 CO 、 CO_2 、 O 、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 NH または $N(R_t)$ であり、 R_t は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T_2 は H 、ハロまたは R_{S4} であり、 R_{S4} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～8 員ヘテロシクロアルキルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 R_t および R_{S4} は各々ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており、

R_i は H 、またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6 員ヘテロシクロアルキルおよび 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

q は 0、1、2、3 または 4 であり；

m は 0、1 または 2 であり；かつ

n は 0、1 または 2 である）

またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

【0156】

例えば、 m および n の合計は少なくとも 1 である。

例えば、 m は 1 または 2 であり、 n は 0 である。

例えば、 m は 2 であり、 n は 0 である

例えば、 A は CH_2 である。

例えば、 A は O である。

例えば、 L_1 は $N(Y)$ である。

例えば、 L_1 は SO または SO_2 である。

例えば、 Y は R_d である。

例えば、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

例えば、 L_2 は存在しない。

例えば、 G および J は各々独立に OR_a である。

例えば、 R_a は H である。

例えば、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h の少なくとも 1 つは、ハロ（例えば F 、 Cl および Br ）、1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシル（例えば OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O-iPr$ および OCF_3 ）、1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル（例えば SO_2CF_3 ）、または 1 つもしくは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば CH_3 、 i -プロピル、 n -ブチルおよび CF_3 ）である。

【0157】

例えば、 R_i は H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 s -ペンチルおよび n -ヘキシル）である。

例えば、

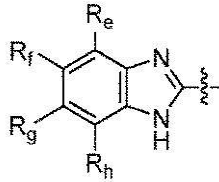
10

20

30

40

【化 19】

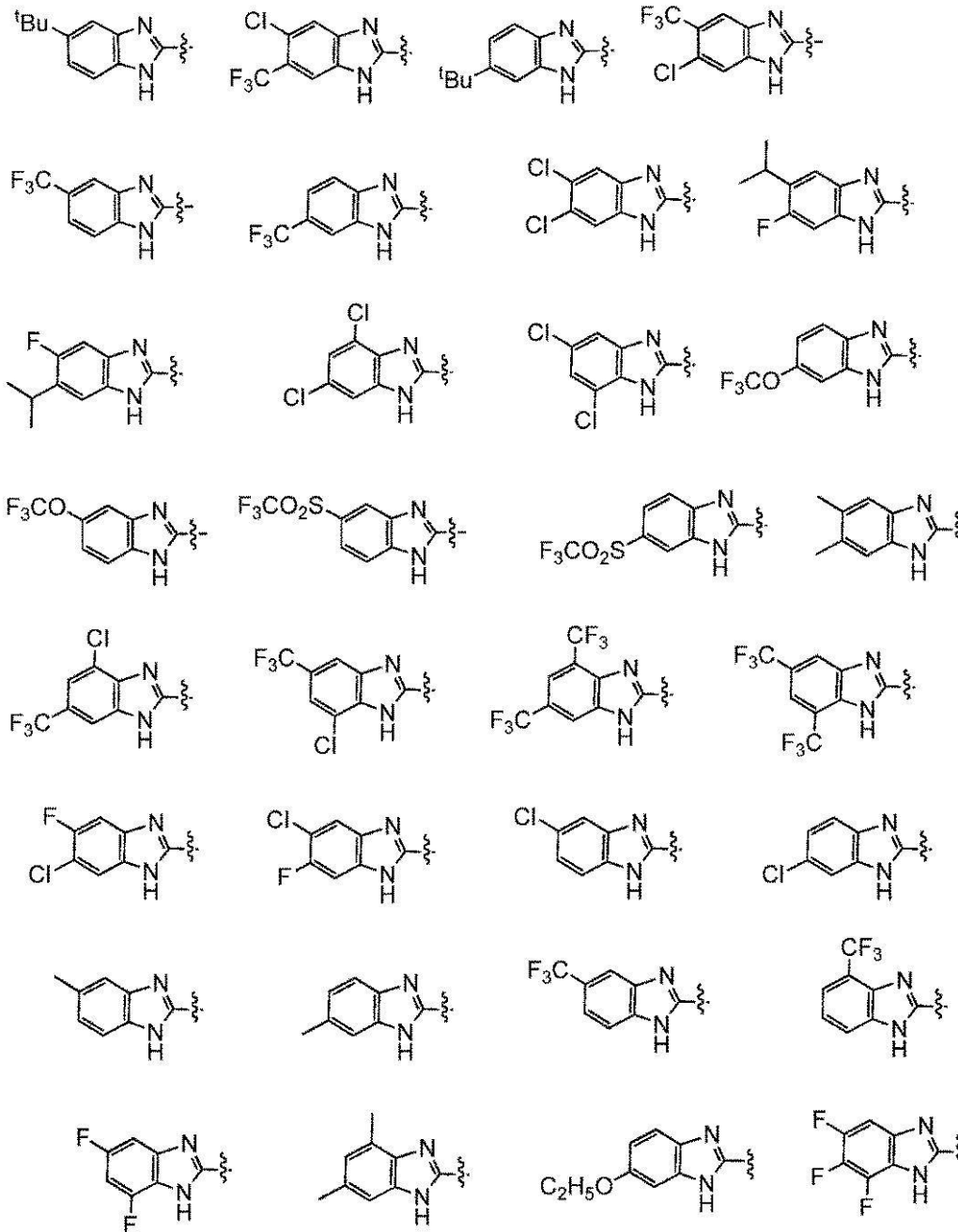


は非置換ベンゾイミダゾリルまたは以下の群の 1 つである。

【0158】

【化 20】

10



20

30

40

【0159】

例えば、 X は N である。

例えば、 X は CR_x である。

例えば、 X は CH である。

50

例えば、Qは NH_2 または NHR_b であり、 R_b は $-\text{M}_1-\text{T}_1$ であり、 M_1 は結合または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルである。

例えば、QはHである。

例えば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は各々Hである。

例えば、 R_8 がハ口であり、Jと同一の炭素原子に結合している場合、Jはヒドロキシルではない。

例えば、 R_8 がハ口であり、Gと同一の炭素原子に結合している場合、Gはヒドロキシルではない。

例えば、 T_2 は、 M_2 が SO_2 、 SO 、 S 、 CO またはOである場合、ハ口ではない。

例えば、 T_2 は、ヘテロ原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

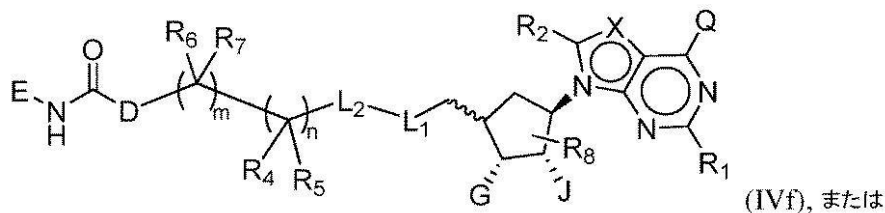
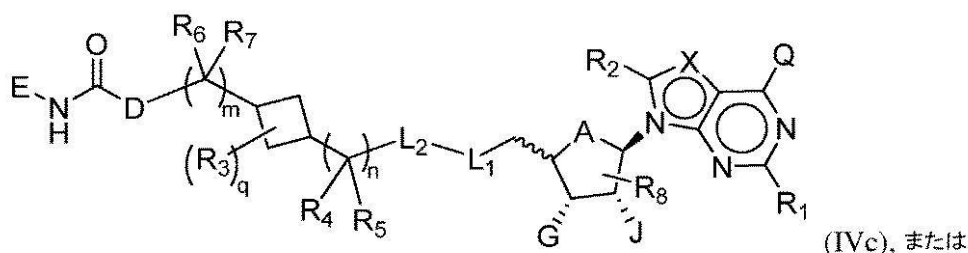
例えば、 T_2 は、N原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

例えば、 T_2 は、C原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

本発明は、下記式(IVc)または(IVf)の化合物：

【0160】

【化21】



(式中、

AはOまたは CH_2 であり；

GおよびJは各々独立にH、ハ口、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは OR_a であり、 R_a はH、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルはハ口、シアノヒドロキシル、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノおよび $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

QはH、 NH_2 、 NHR_b 、 NR_bR_c 、 R_b 、 $=\text{O}$ 、OHまたは OR_b であり、 R_b および R_c は各々独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリールまたは $-\text{M}_1-\text{T}_1$ であり、 M_1 は結合、またはハ口、シアノ、ヒドロキシルもしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシルで任意選択的に置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～10員ヘテロアリールであり、あるいは、 R_b および R_c はそれらが結合しているN原子と一緒に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、ハ口、ヒドロキシル、カルボキシル、C(

O) OH、C(O)O - C₁ ~ C₆ アルキル、OC(O) - C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6 員ヘテロアリールで任意選択的に置換された、N原子に加えて0または1個のヘテロ原子を有する4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、R_b、R_c および T₁ は各々 C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

10

XはNまたはCR_xであり、R_xはH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまたはR_{S1}であり、R_{S1}はアミノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、かつR_{S1}はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【0161】

L₁はN(Y)、S、SOまたはSO₂であり；

20

L₂はL₁がN(Y)であるときCOであるかまたは存在しない、あるいはL₂はL₁がS、SOまたはSO₂であるとき存在せず、YはL₂が存在しないときH、R_d、SO₂ R_dまたはCOR_dであり、あるいはYはL₂がCOであるときHまたはR_dであり、R_dはC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、かつR_dはC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基と、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、C(O)OH、C(O)O - C₁ ~ C₆ アルキル、OC(O) - C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルもしくは5 ~ 6 員ヘテロアリールでさらに任意選択的に置換されたC₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは5 ~ 6 員ヘテロアリールとで任意選択的に置換されており；

30

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ およびR₇は各々独立にH、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、R_{S2}であり、R_{S2}はアミノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり、かつR_{S2}は各々、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、アミノ、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルおよび5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

40

R₈はH、ハロまたはR_{S3}であり、R_{S3}はC₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたはC₂ ~ C₆ アルキニルであり、かつR_{S3}はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノアミノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、モノ C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、ジ C₁ ~ C₆ アルキルアミノおよびC₃ ~ C₈ シクロアルキルからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

50

【0162】

DはO、 NR_j または CR_jR_k であり、 R_j および R_k は各々独立にHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、あるいは R_j および R_k はそれらが結合している炭素原子と一緒に
なって、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル環を形成し；

Eは $-\text{M}_3-\text{T}_3$ であり、 M_3 は結合、またはハロもしくはシアノで任意選択的に置換
された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルリンカーであり、 T_3 は $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim$
 C_{10} アリール、5～10員ヘテロアリールまたは4～10員ヘテロシクロアルキルであ
り、かつ T_3 はハロ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ、ニトロ、 $\text{C}_1 \sim$
 C_6 アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル
、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルチオ、 C
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル
カルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキ
ルアミノ、ジ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{12}$ アル
キルシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシル、 $\text{C}_7 \sim \text{C}$
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアリール、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アミノアリールオキシル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールチ
オ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ハロアルキルで任意選択的に置換された4～
6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルで任意選択的に置換された5～6
員ヘテロアリール、およびヒドロキシ、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_3 \sim$
 C_8 シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、ハロ、ヒドロキシルもしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アル
コキシルで任意選択的にさらに置換された4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6
員ヘテロアリールで置換されている $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される1つま
たは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

qは0、1、2、3または4であり；

mは0、1または2であり；かつ

nは0、1または2である）

またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供する。

【0163】

例えば、mおよびnの合計は少なくとも1である。

例えば、mは1または2であり、nは0である。

例えば、mは2であり、nは0である

例えば、Aは CH_2 である。

例えば、AはOである。

例えば、 L_1 は $\text{N}(\text{Y})$ である。

例えば、 L_1 はSOまたは SO_2 である。

例えば、Yは R_d である。

例えば、 R_d は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。

例えば、 L_2 は存在しない。

例えば、GおよびJは各々独立に OR_a である。

例えば、 R_a はHである。

例えば、DはOである。

例えば、Dは NR_j である。

例えば、 R_j はHである。

例えば、Dは CR_jR_k である。

例えば、 R_j および R_k は各々Hである。

例えば、Eは $-\text{M}_3-\text{T}_3$ であり、 M_3 は結合または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカーであ
り、 T_3 はフェニル、ナフチル、チエニル、シクロプロピルまたはシクロヘキシルであり
、かつ T_3 はハロ、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ、ニトロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}$
 C_6 アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルコキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルチオ、 C_1
 $\sim \text{C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシカル

ボニル、オキソ、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_{12}$ アルキルシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシル、 $C_7 \sim C_{14}$ アルキルアリール、 $C_6 \sim C_{10}$ アミノアリールオキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールチオ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで任意選択的に置換された 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルで任意選択的に置換された 5 ～ 6 員ヘテロアリール、およびヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロアリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている。

【0164】

10

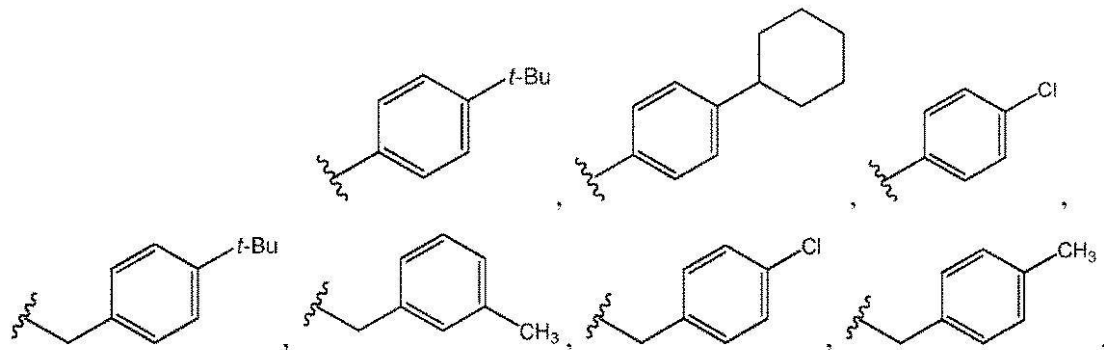
例えば、 T_3 はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*s*-ペンチルおよび *n*-ヘキシル）、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）、および $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシル、および $C_7 \sim C_{14}$ アルキルアリールからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたフェニルである。

【0165】

例えば、 E は下記である。

【化22】

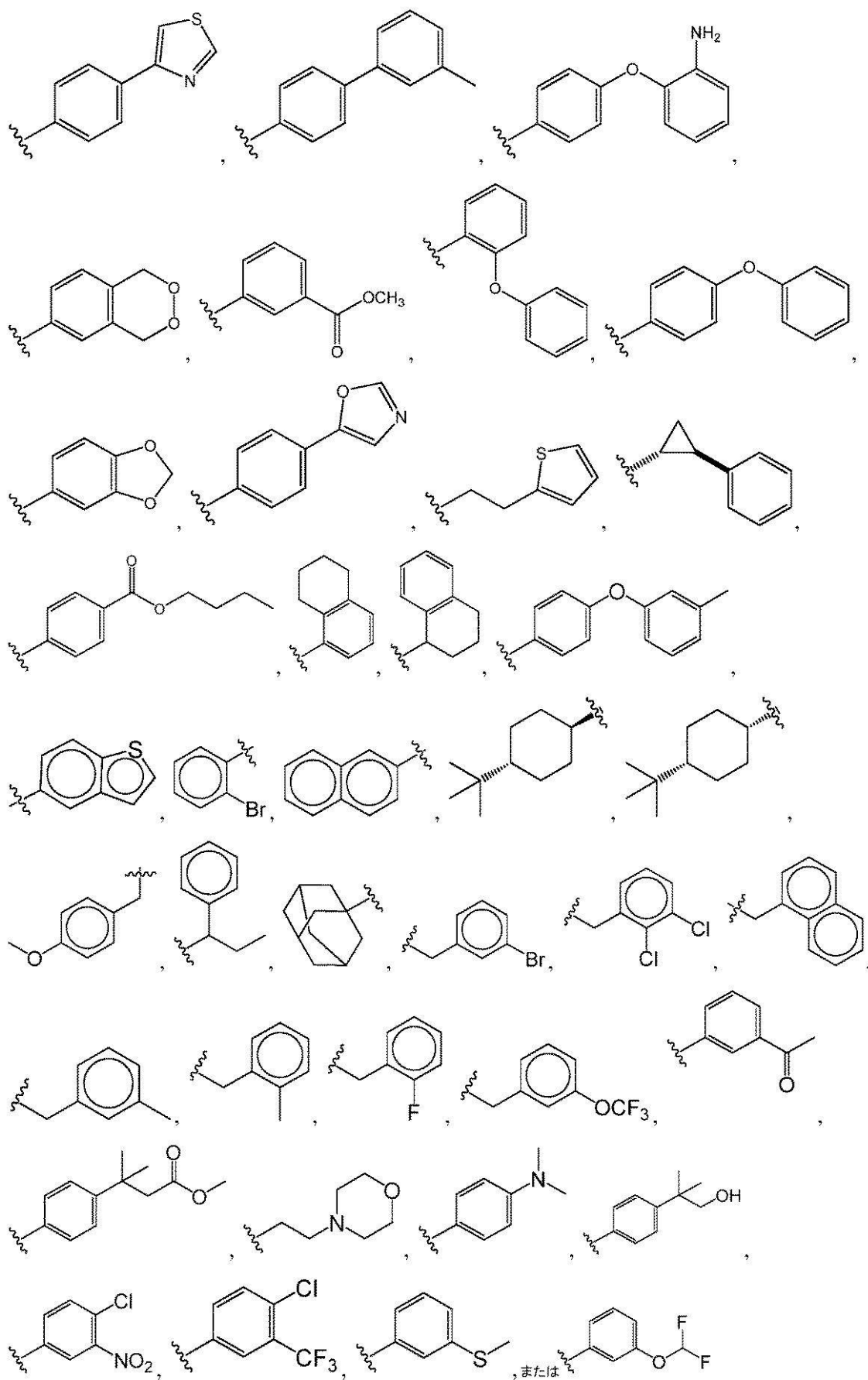
20



30

【0166】

【化 2 3】



【0167】

例えば、XはNである。

例えば、Xは CR_x である。

例えば、XはCHである。

例えば、Qは NH_2 または NHR_b であり、 R_b は $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合または $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

例えば、QはHである。

例えば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は各々Hである。

例えば、 R_8 がハ口であり、Jと同一の炭素原子に結合している場合、Jはヒドロキシルではない。

例えば、 R_8 がハ口であり、Gと同一の炭素原子に結合している場合、Gはヒドロキシルではない。

例えば、 T_2 は、 M_2 が SO_2 、 SO 、 S 、 CO または O である場合、ハ口ではない。

例えば、 T_2 は、ヘテロ原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

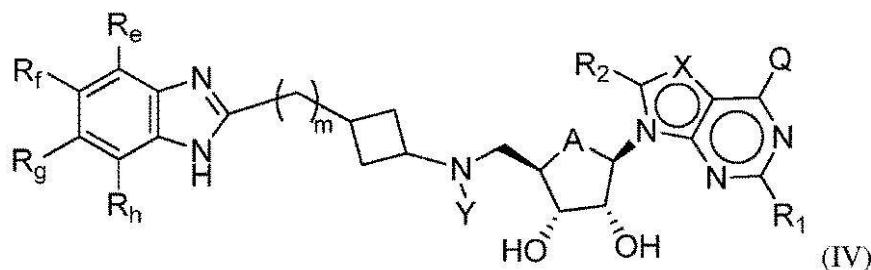
例えば、 T_2 は、N原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

例えば、 T_2 は、C原子を介して M_2 に結合している4～8員ヘテロシクロアルキルである。

【0168】

本発明はさらに、下記式(IV)の化合物：

【化24】



(式中、AはOまたは CH_2 であり；

QはH、 NH_2 、 NHR_b 、 NR_bR_c 、 R_b 、 $=O$ 、OHまたは OR_b であり、 R_b および R_c は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリールまたは $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合、またはハ口、シアノ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルで任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～10員ヘテロアリールであり、あるいは、 R_b および R_c はそれらが結合しているN原子と一緒に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハ口、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールで任意選択的に置換された、N原子に加えて0または1個のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R_b 、 R_c および T_1 は各々、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハ口、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【0169】

XはNまたは CR_x であり、 R_x はH、ハ口、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノまた

は R_{S1} であり、 R_{S1} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつ R_{S1} はハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

Y は H 、 R_d 、 SO_2R_d または COR_d であり、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールであり、かつ R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基と、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルもしくは5～6員ヘテロアリールでさらに任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールとで任意選択的に置換されており；

R_1 および R_2 は各々独立に H 、ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 R_{S2} であり、 R_{S2} はアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、かつ R_{S2} は各々ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

【0170】

R_e 、 R_f 、 R_g および R_h は各々独立に $-M_2-T_2$ であり、 M_2 は結合、 SO_2 、 SO 、 S 、 CO 、 CO_2 、 O 、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 NH または $N(R_t)$ であり、 R_t は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T_2 は H 、ハロまたは R_{S4} であり、 R_{S4} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～8員ヘテロシクロアルキルまたは5～10員ヘテロアリールであり、 $O-C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカー、 R_t および R_{S4} は各々ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており、かつ

m は 0、1 または 2 である)

またはその N -オキシドもしくはその薬学的に許容される塩に関する。

【0171】

例えば、 A は O である。式 (IV) の特定の化合物では、 A は O であり、 m は 2 である。

式 (IV) の特定の化合物では、 X は N である。

例えば、特定の化合物では、 Q は NH_2 または NHR_b であり、 R_b は $-M_1-T_1$ であり、 M_1 は結合または $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーであり、 T_1 は $C_3 \sim C_8$ シクロア

ルキルである。

【0172】

例えば、式(IV)の特定の化合物では、 R_1 および R_2 は各々 H である。

式(IV)の特定の化合物では、Y は R_d である。例えば、 R_d は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたはハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 R_d は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロで任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0173】

本発明はまた、式(IV)の化合物に関し、式中、 R_e 、 R_f 、 R_g および R_h の少なくとも1つがハロ、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシル；1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル；CN、ハロ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル；1つまたは複数の $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはCNで任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；またはCN、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された4～8員ヘテロシクロアルキルである。例えば、式(IV)の化合物は、F；Cl；Br； CF_3 ； OCF_3 ； SO_2CF_3 ；CN、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されたオキセタニル； $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；ならびにハロ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシおよび $C_1 \sim C_6$ アルコキシルから選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される R_e 、 R_f 、 R_g および R_h の少なくとも1つを有する。

【0174】

例えば、本発明は、式(IV)の化合物に関し、式中、 R_f および R_g の少なくとも1つが、ヒドロキシルで任意選択的に置換されたアルキルである。例えば、本発明は、 R_f および R_g の少なくとも1つが、ヒドロキシルで置換された t - ブチルである化合物に関する。

本発明は、表1～4から選択される化合物に関する。本発明はさらに、表1～4から選択される化合物の塩に関する。本発明はさらに、表1～4から選択される化合物のN - オキシドに関する。本発明はさらに、表1～4から選択される化合物のN - オキシドの塩に関する。例えば、本発明は、化合物A1～A7、A9 - A109およびA111～A140から選択される化合物に関する。

【0175】

本発明の方法に好適な他の化合物は、その内容全体を本明細書に援用する国際公開第2012/075381号パンフレット、国際公開第2012/075492号パンフレット、国際公開第2012/082436号パンフレット、および国際公開第2012/75500号パンフレットに記載されている。

本発明はさらに、本明細書に開示された式のいずれかの治療有効量の化合物および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。

【0176】

本発明はさらに、本明細書に開示された式のいずれかの化合物の治療有効量の塩および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。

本発明はさらに、本明細書に開示された式のいずれかの化合物の治療有効量の水和物および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。

本発明はさらに、治療有効量の表1～4から選択される化合物および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。本発明はさらに、治療有効量の表1～4から選択される化合物の塩および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。本発明はさらに、治療有効量の表1～4から選択される化合物のN - オキシドおよび薬学的に許容される

キャリアの医薬組成物に関する。本発明はさらに、治療有効量の表 1 ~ 4 から選択される化合物の塩の N - オキシドおよび薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。本発明はさらに、治療有効量の表 1 ~ 4 から選択される化合物の水和物および薬学的に許容されるキャリアの医薬組成物に関する。

【0177】

本発明は、癌を治療または予防する方法を提供する。本発明は癌を治療する方法を提供する。本発明はまた、癌を予防する方法を提供する。本方法は、それを必要とする被検体に、本明細書に開示された式のいずれかの治療有効量の化合物を投与することを含む。癌は血液癌であってもよい。好ましくは、癌は白血病である。一層好ましくは、癌は、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病または混合系統白血病である。

10

【0178】

本発明は、11番染色体 q 23 上の遺伝子の転座により誘発される疾患または障害を治療または予防する方法を提供する。本発明は、11番染色体 q 23 上の遺伝子の転座により誘発される疾患または障害を治療する方法を提供する。本発明はまた、11番染色体 q 23 上の遺伝子の転座により誘発される疾患または障害を予防する方法を提供する。本方法は、それを必要とする被検体に、本明細書に開示された式のいずれかの治療有効量の化合物を投与することを含む。

【0179】

本発明は、DOT1L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす疾患もしくは障害、または DOT1L 介在性のタンパク質メチル化により誘発される疾患もしくは障害を治療または予防する方法を提供する。本発明は、DOT1L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす疾患もしくは障害、または DOT1L 介在性のタンパク質メチル化により誘発される疾患もしくは障害を治療する方法を提供する。本発明はまた、DOT1L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす疾患もしくは障害、または DOT1L 介在性のタンパク質メチル化により誘発される疾患もしくは障害を予防する方法を提供する。本方法は、それを必要とする被検体に、本明細書に開示された式のいずれかの治療有効量の化合物を投与することを含む。

20

【0180】

本発明は、細胞内の DOT1L 活性を阻害する方法を提供する。本方法は、本明細書に開示された式のいずれかの 1 種または複数種の有効量の化合物と細胞を接触させることを含む。

30

本発明のなお別の態様は、細胞内のヒストン H3 リジン残基 79 (H3 - K79) のメチル化のレベルを低下させる方法に関する。本方法は、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む。こうした方法は、H3 - K79 メチル化を介した DOT1L の活性により引き起こされるまたは増強される任意の状態を軽減するために使用することができる。

【0181】

本発明は、癌を治療または予防するための薬物の調製における、本明細書に開示された化合物の使用に関する。本使用は、それを必要とする被検体に治療有効量で投与するための、本明細書に開示された式のいずれかの化合物を含む。癌は血液癌であってもよい。好ましくは、癌は白血病である。一層好ましくは、癌は急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病または混合系統白血病である。

40

【0182】

本発明は、11番染色体 q 23 上の遺伝子の転座により誘発される疾患もしくは障害を治療または予防するための薬物の調製における、本明細書に開示された化合物の使用を提供する。本使用は、それを必要とする被検体に治療有効量で投与するための、本明細書に開示された式のいずれかの化合物を含む。

本発明は、DOT1L 介在性のタンパク質メチル化が役割を果たす疾患もしくは障害、または DOT1L 介在性のタンパク質メチル化により誘発される疾患もしくは障害を治療または予防するための薬物の調製における、本明細書に開示された化合物の使用を提供する。本使用は、それを必要とする被検体に治療有効量で投与するための、本明細書に開示

50

された式のいずれかの化合物を含む。

【0183】

本発明は、細胞内のDOT1L活性を阻害するための、本明細書に開示された化合物の使用を提供する。本使用は、本明細書に開示された式のいずれかの1種または複数種の有効量の化合物に細胞を接触させることを含む。

本発明のなお別の態様は、細胞内のヒストンH3リジン残基79(H3-K79)のメチル化のレベルを低下させるための、本明細書に開示された化合物の使用に関する。本使用は、細胞を本発明の化合物と接触させることを含む。こうした使用は、H3-K79メチル化を介したDOT1Lの活性により引き起こされるまたは増強される任意の状態を軽減することができる。

10

【0184】

本明細書に示した式では、可変基は、後で詳細な説明において定義される化学部分のそれぞれの基から選択することができる。

さらに、本発明は、前述の化合物を合成する方法を提供する。合成後、治療有効量の1種または複数種の化合物は、エピジェネティックな酵素の調節に使えるように哺乳動物、特にヒトに投与するため、薬学的に許容されるキャリアと共に製剤化してもよい。ある種の実施形態では、本発明の化合物は、癌の治療、予防もしくは癌のリスクの低減に、または癌を治療する、予防するもしくは癌のリスクの低減するための薬物の製造に有用である。したがって、本化合物または製剤は、有効量の化合物を哺乳動物に与えるため、例えば、経口経路、非経口経路、点耳経路、点眼経路、経鼻経路または局所経路により投与してもよい。

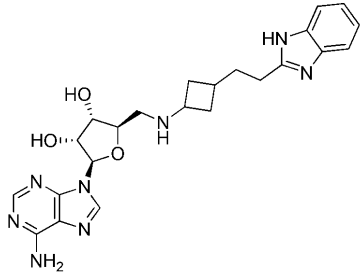
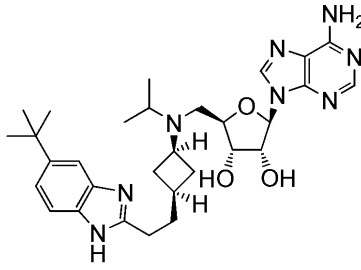
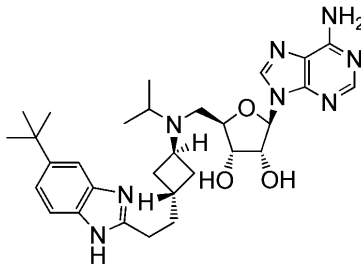
20

【0185】

代表的な本発明の化合物は、表1～4に列挙した化合物を含む。

【表 1】

表 1

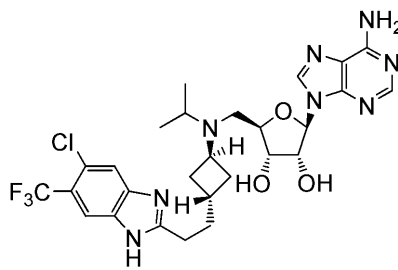
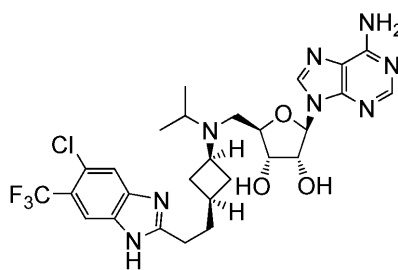
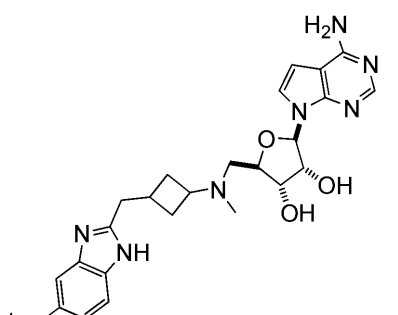
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A1		(2R,3S,4R,5R)-2-(((3-(2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	
A2		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	563.4(M+H) ⁺
A3		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	563.5(M+H) ⁺

10

20

30

【 0 1 8 6 】

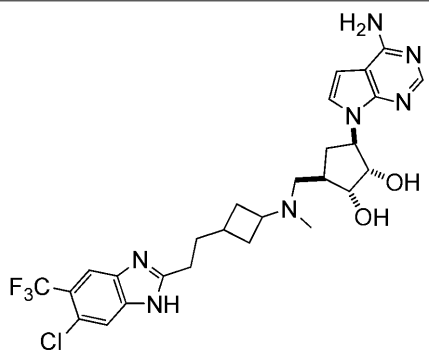
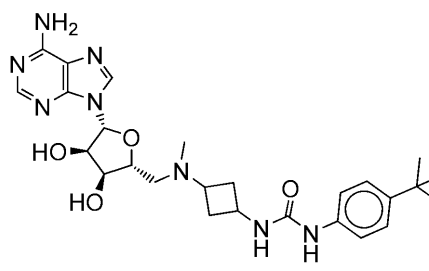
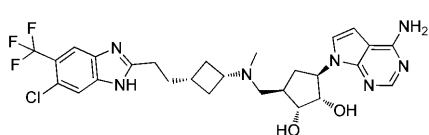
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A4		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	609.2(M+H) ⁺
A5		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	609.2(M+H) ⁺
A6		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((3-((5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	520.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

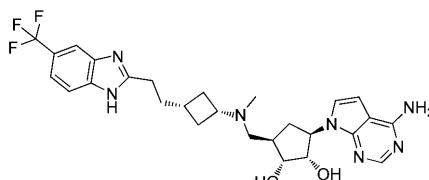
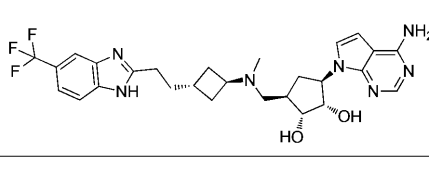
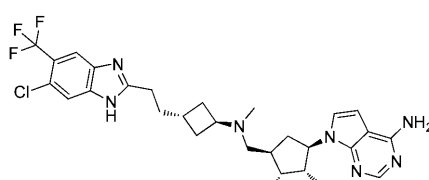
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A7		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	579.7(M+H) ⁺
A8		1-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロブチル)-3-(4-tert-ブチルフェニル)尿素	525.5(M+H) ⁺
A9		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1R,3S)-3-(2-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	578.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

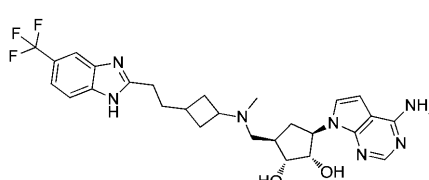
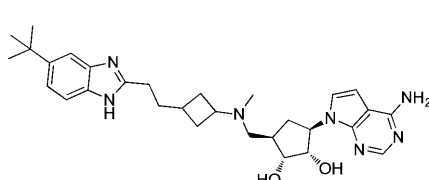
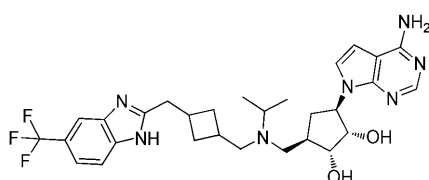
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A10		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((1r,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.3(M+H) ⁺
A11		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.3(M+H) ⁺
A12		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	578.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

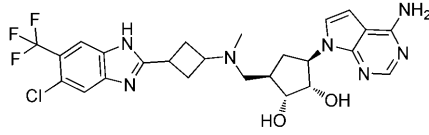
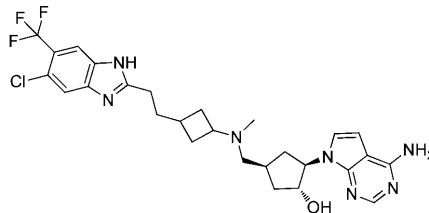
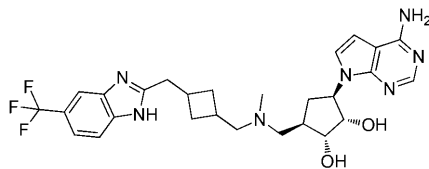
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A13		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル(3-(2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.5(M+H) ⁺
A14		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	532.3(M+H) ⁺
A15		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((イソプロピル((3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)シクロブチル)メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A16		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	550.3(M+H) ⁺
A17		(1R,2R,4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(((3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	562.3(M+H) ⁺
A18		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((3-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)シクロブチル)メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544(M+H) ⁺

10

20

30

40

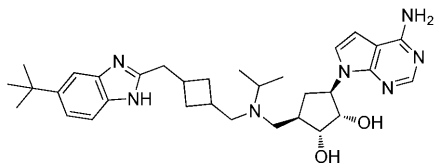
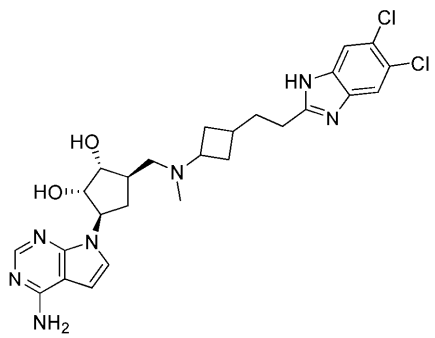
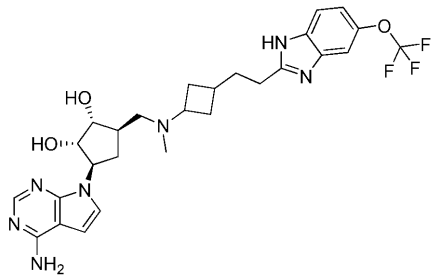
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A19		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A20		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A21		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)シクロプロチル)メチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	606.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A22		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((3-((5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)シクロブチル)メチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	560.4(M+H) ⁺
A23		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((3-(2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A24		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((メチル(3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	558.2(M-H) ⁺

10

20

30

40

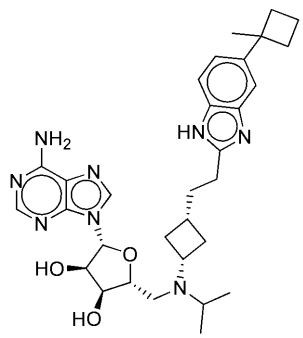
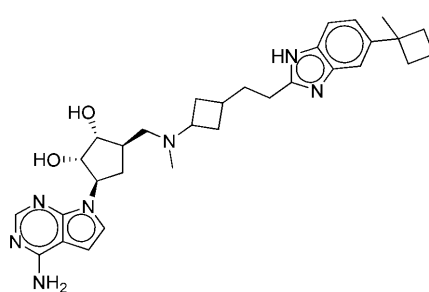
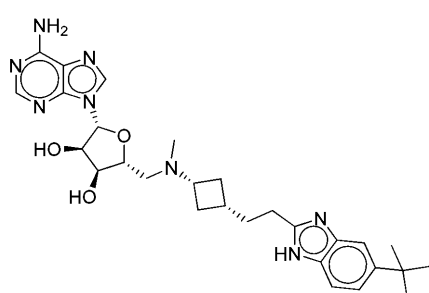
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A25		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	546.3(M+H) ⁺
A26		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	554.1(M+H) ⁺
A27		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(1-メチルシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	575.5(M+H) ⁺

10

20

30

40

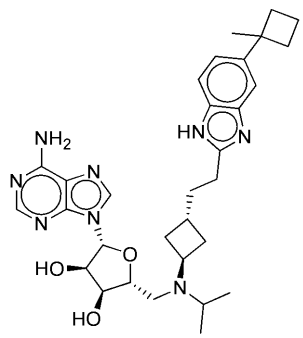
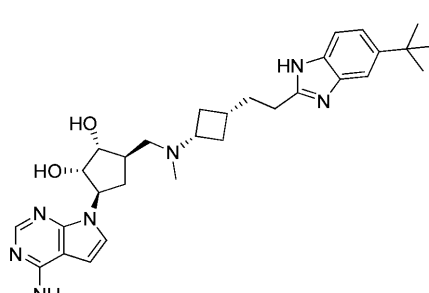
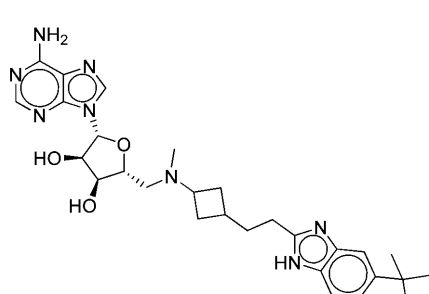
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A28		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル((1R,3S)-3-(2-(5-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	575.5(M+H) ⁺
A29		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル(3-(2-(5-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.4(M+H) ⁺
A30		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル((1R,3S)-3-(2-(5-(1-メチルシクロプロチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547.6(M+H) ⁺

10

20

30

40

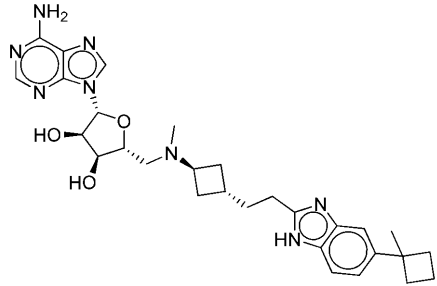
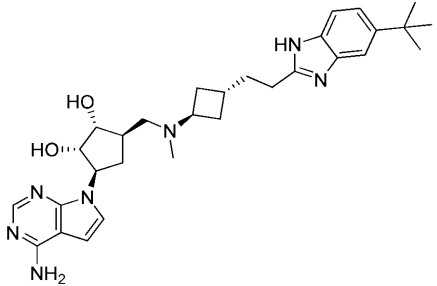
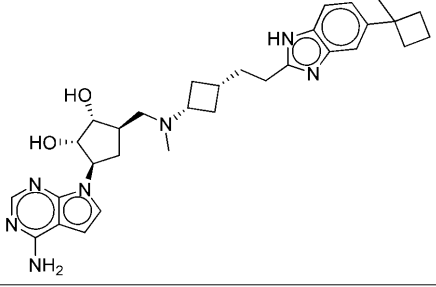
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A31		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(1-メチルシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	575.6(M+H) ⁺
A32		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	532.4(M+H) ⁺
A33		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル(3-(2-(5-(1-メチルシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

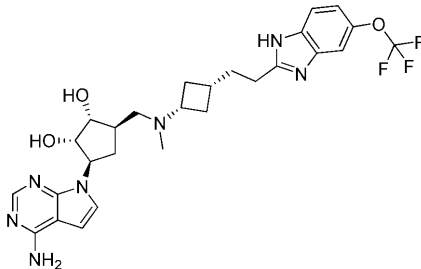
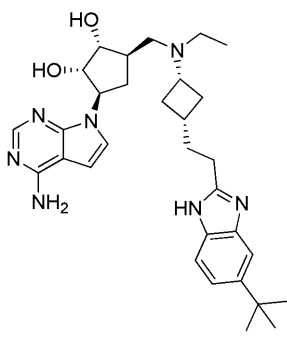
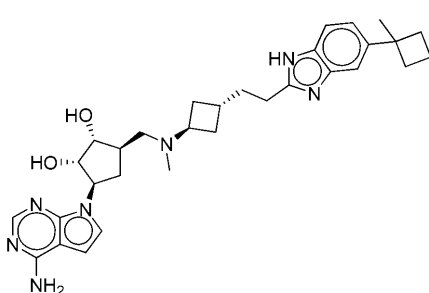
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A34		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(1-メチルシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547.5(M+H) ⁺
A35		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A36		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(1-メチルシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

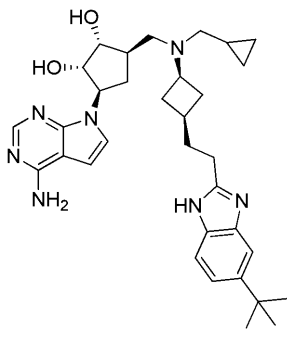
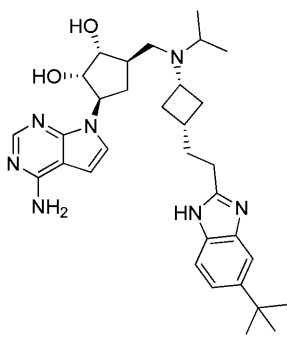
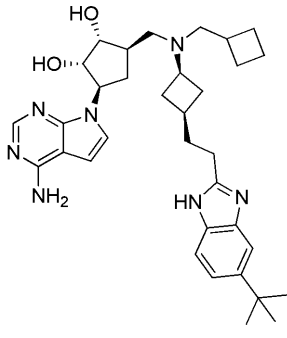
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A37		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル(((1R,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	558.3(M-H) ⁻
A38		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	546.3(M+H) ⁺
A39		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル(((1S,3R)-3-(2-(5-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	544.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A40		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A41		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A42		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチルメチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	586.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

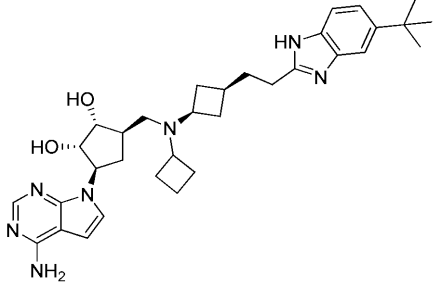
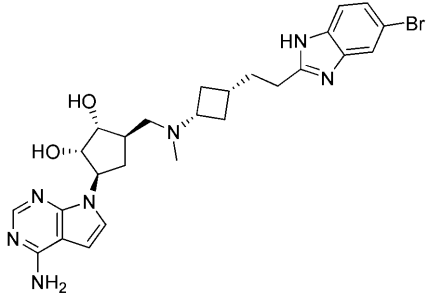
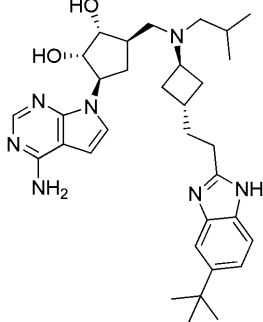
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A43		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.2(M+H) ⁺
A44		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.6(M+H) ⁺
A45		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	574.6(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A46		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.6(M+H) ⁺
A47		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	556.0(M+H) ⁺
A48		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.3(M-H) ⁻

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A49		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	546.3(M+H) ⁺
A50		(1R,2S,3R,5R)-3-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	561.4(M+H) ⁺
A51		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.7(M+H) ⁺

10

20

30

40

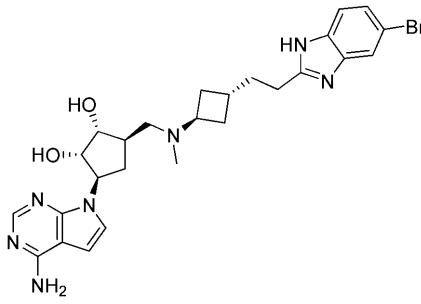
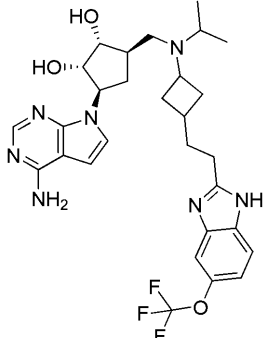
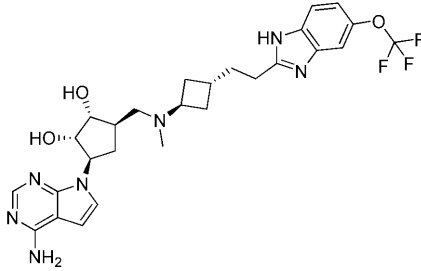
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A52		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロピル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A53		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロピル)(イソブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	572.3(M-H) ⁺
A54		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロピル)(シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ

10

20

30

40

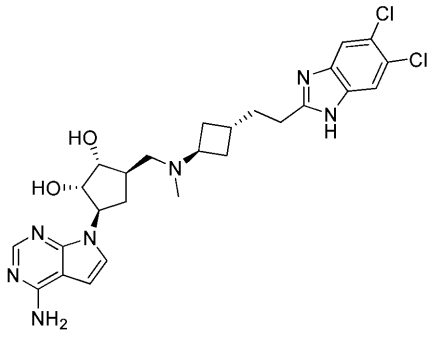
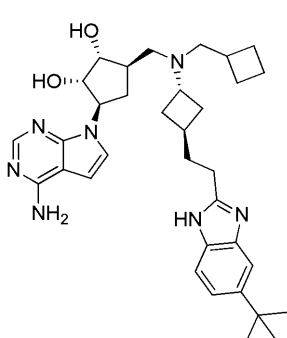
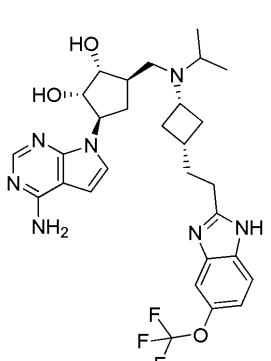
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A55		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A56		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	588.2(M+H) ⁺
A57		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	560.1(M+H) ⁺

10

20

30

40

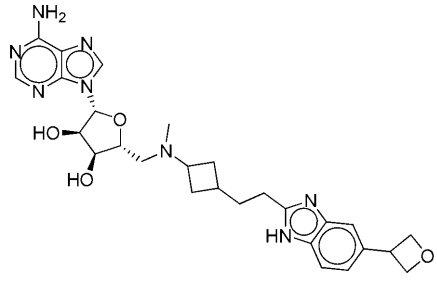
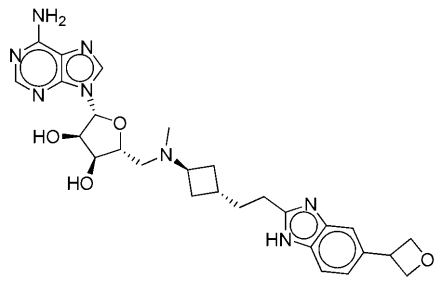
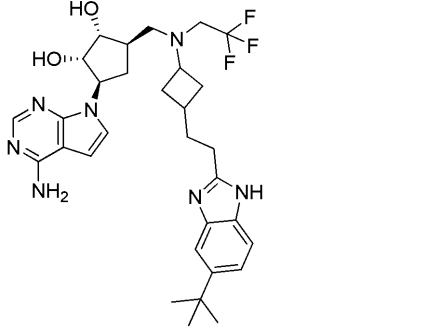
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A58		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	NMR データ
A59		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(シクロブチルメチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	586.4(M+H) ⁺
A60		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((イソプロピル)((1r,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	588.2(M+H) ⁺

10

20

30

40

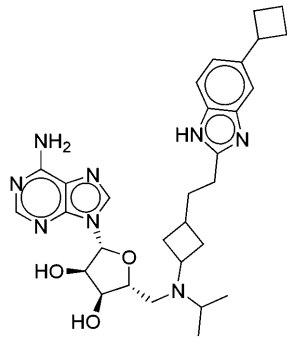
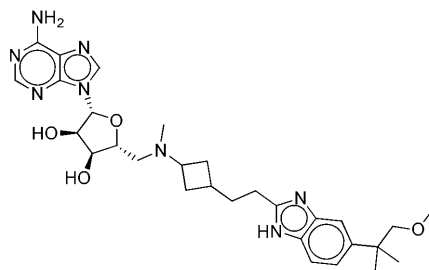
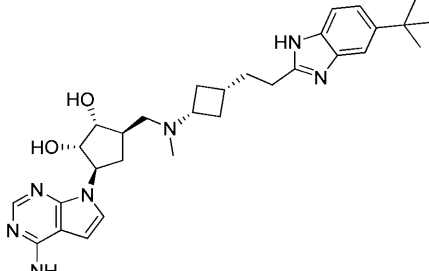
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A64		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル(3-(2-(5-(オキセタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	535.3(M+H) ⁺
A65		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(オキセタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	535.4(M+H) ⁺
A66		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	600.2(M+H) ⁺

10

20

30

40

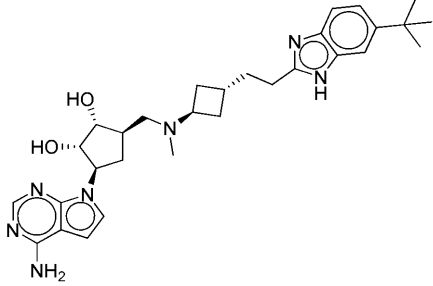
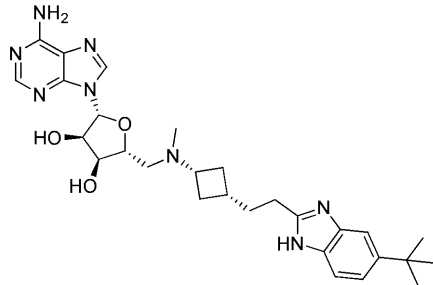
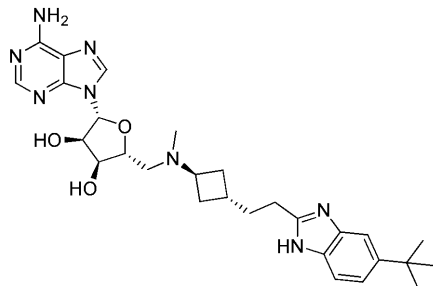
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A67		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-シクロプロチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	561.5(M+H) ⁺
A68		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	565.4(M+H) ⁺
A69		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	532.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

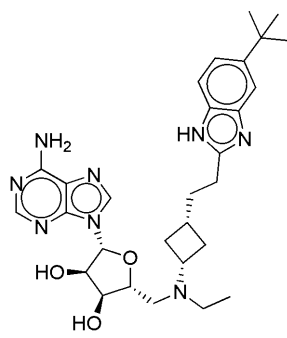
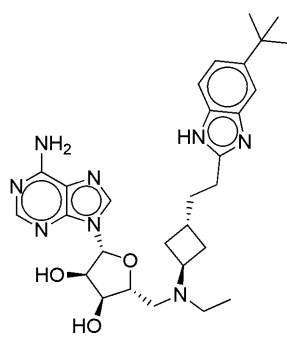
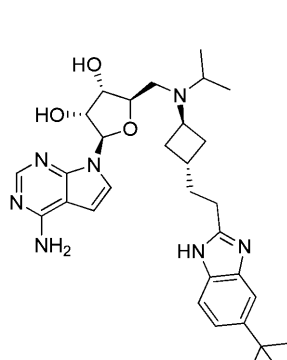
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A70		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(6-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール	532.3(M+H) ⁺
A71		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	535.3(M+H) ⁺
A72		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	535.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

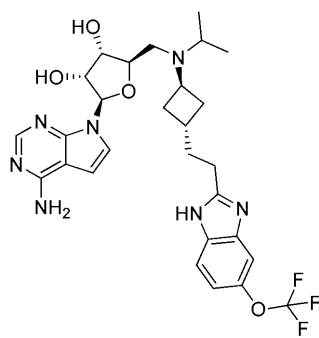
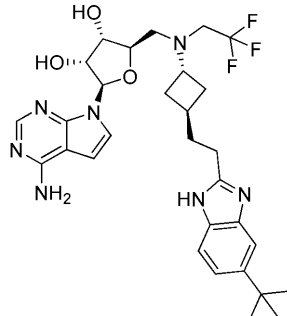
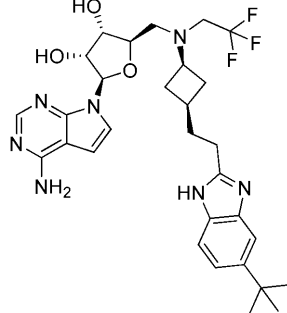
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A73		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	549.3(M+H) ⁺
A74		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	549.3(M+H) ⁺
A75		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	562.5(M+H) ⁺

10

20

30

40

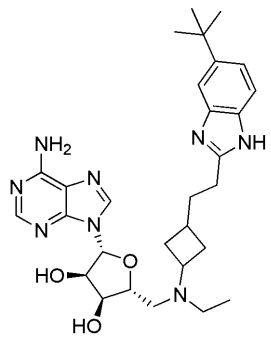
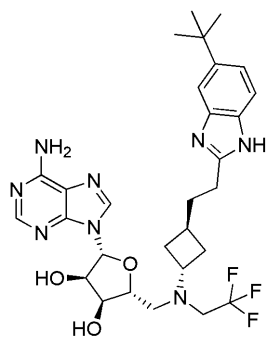
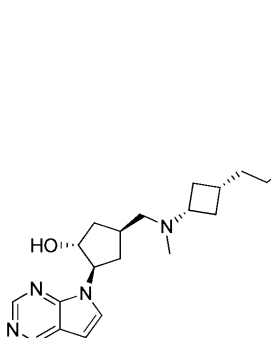
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A76		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((イソプロピル((1s,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	590.3(M+H) ⁺
A77		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	602.3(M+H) ⁺
A78		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	602.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

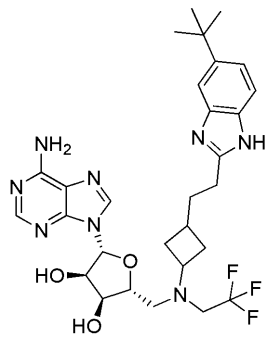
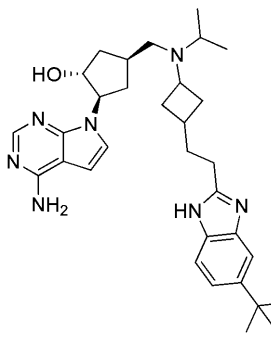
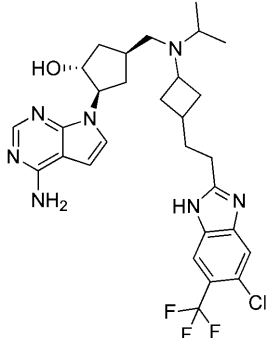
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A79		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	549.3(M+H) ⁺
A80		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	603.3(M+H) ⁺
A81		(1R,2R,4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(((1r,3R)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	562.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

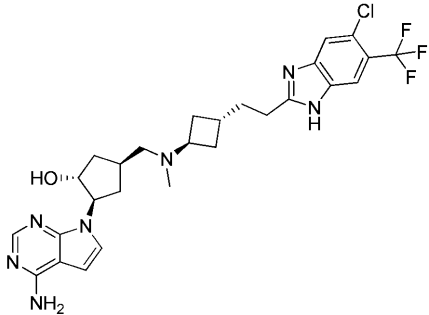
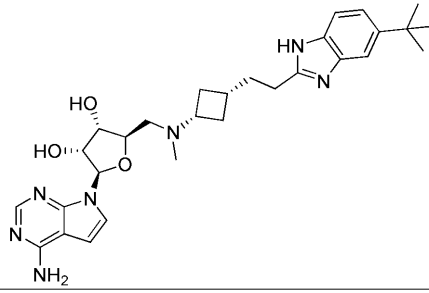
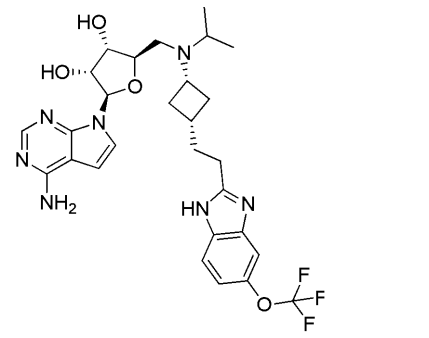
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A82		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	603.3(M+H) ⁺
A83		(1R,2R,4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(((3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	544.5(M+H) ⁺
A84		(1R,2R,4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(((3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	590.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A85		(1R,2R,4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-((((1S,3S)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	562.3(M+H) ⁺
A86		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	534.3(M+H) ⁺
A87		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((イソプロピル)((1R,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	590.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

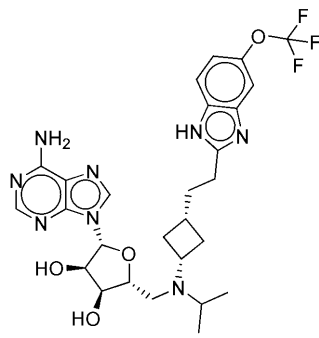
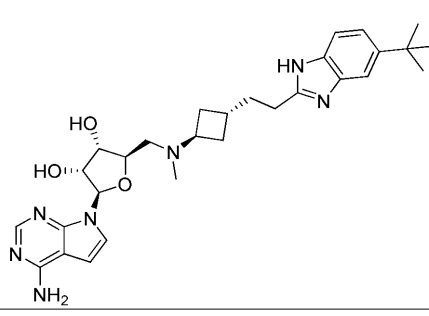
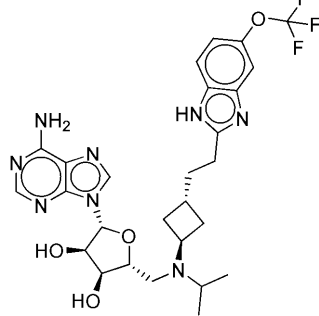
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A88		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	548.3(M+H) ⁺
A89		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(エチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	548.3(M+H) ⁺
A90		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	562.5(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A91		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((1R,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	591.2(M+H) ⁺
A92		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((1S,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	534.3(M+H) ⁺
A93		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((1S,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	591.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

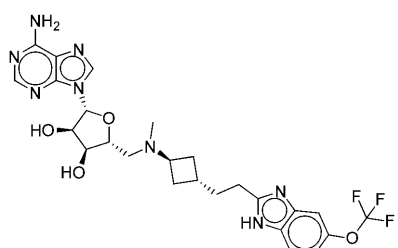
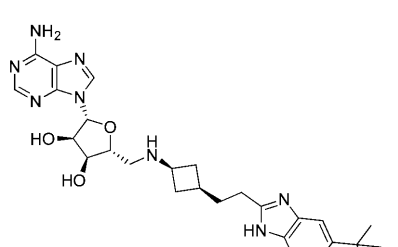
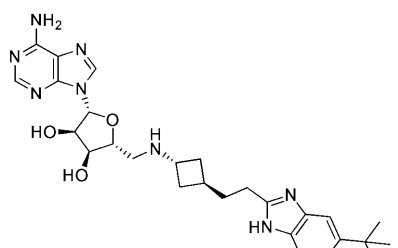
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A94		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((1r,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	562.2(M+H) ⁺
A95		(2R,3R,4S,5R)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-5-((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	562.3(M+H) ⁺
A96		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル((1r,3S)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	563.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

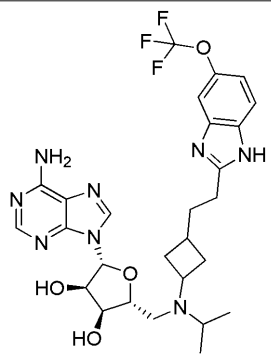
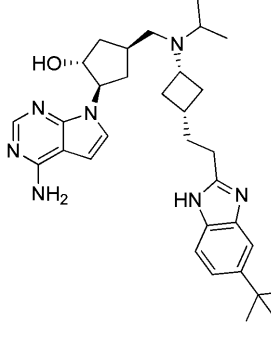
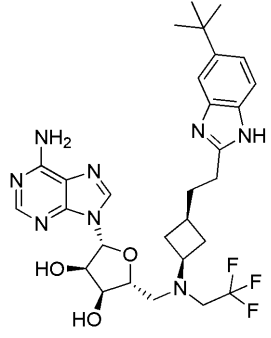
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A97		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((メチル((1s,3R)-3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	563.3(M+H) ⁺
A98		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	521.3(M+H) ⁺
A99		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	521.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

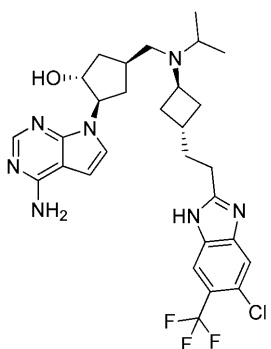
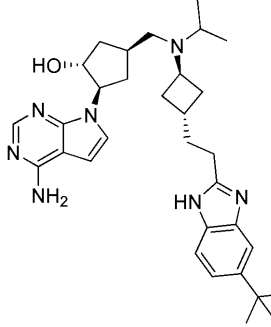
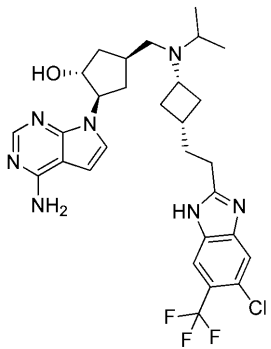
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
1A00		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	591.3(M+H) ⁺
A101		(1R, 2R, 4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(((1R,3R)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	544.1(M+H) ⁺
A102		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1R,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	603.3(M+H) ⁺

10

20

30

40

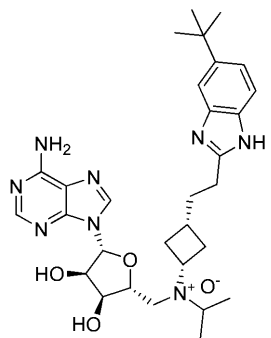
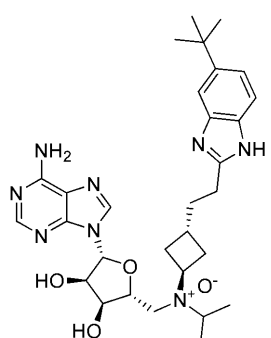
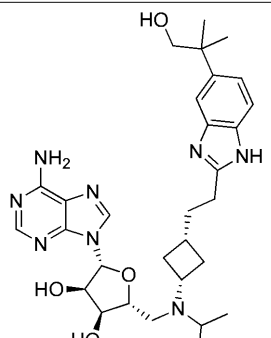
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A103		(1R, 2R, 4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-((((1s,3S)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	589.9(M+H) ⁺
A104		(1R, 2R, 4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-((((1s,3S)-3-(2-(5-(tert-ブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	544.1(M+H) ⁺
A105		(1R, 2R, 4S)-2-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-((((1r,3R)-3-(2-(5-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロプロチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタノール	589.9(M+H) ⁺

10

20

30

40

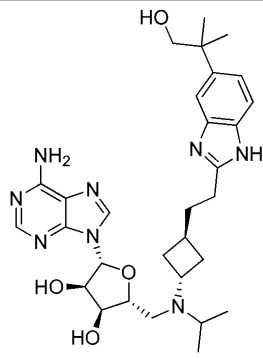
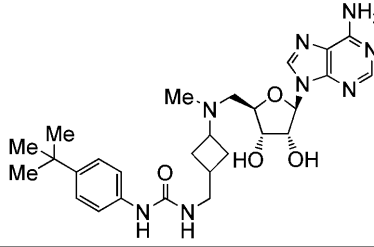
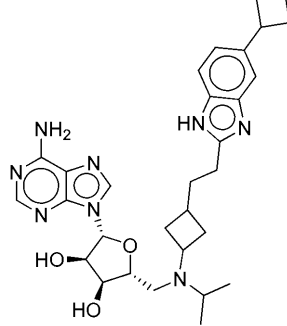
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A106		(1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3-(2-(5-(<i>tert</i> -ブチル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)- <i>N</i> -イソプロピルシクロブタンアミノオキシシド	579.4(M+H) ⁺
A107		(<i>R</i> , 1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3-(2-(5-(<i>tert</i> -ブチル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)- <i>N</i> -イソプロピルシクロブタンアミノオキシシド	579.4(M+H) ⁺
A108		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(6-アミノ-9 <i>H</i> -プリン-9-イル)-5-((((1 <i>r</i> ,3 <i>S</i>)-3-(2-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1 <i>H</i> -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	579.4(M+H) ⁺

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A109		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	579.4(M+H) ⁺
A110		1-((3-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロブチル)メチル)-3-(4-(tert-ブチル)フェニル)尿素	539.3(M+H) ⁺
A111		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((3-(2-(5-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	561(M+H) ⁺

10

20

30

40

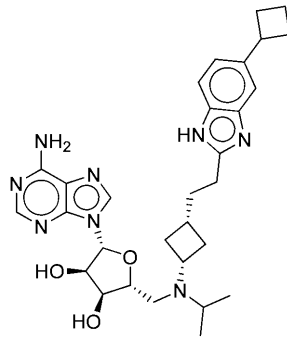
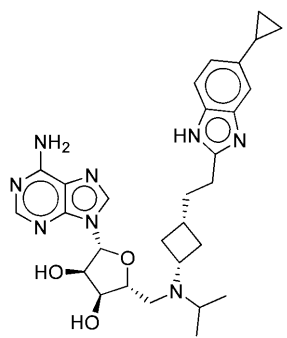
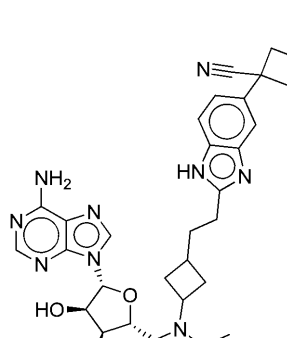
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A112		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547(M+H) +
A113		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	589(M+H) +
A114		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1s,3R)-3-(2-(5-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	561(M+H) +

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A115		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-シクロプロチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	561(M+H) +
A116		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547(M+H) +
A117		1-(2-(2-(3-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(イソプロピル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)シクロブタンカルボニトリル	586(M+H) +

10

20

30

40

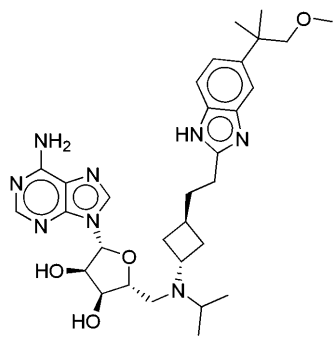
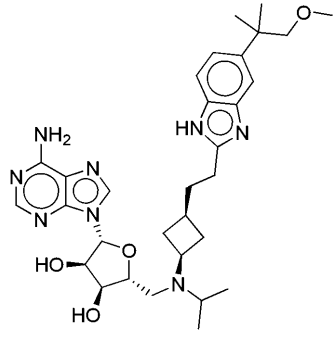
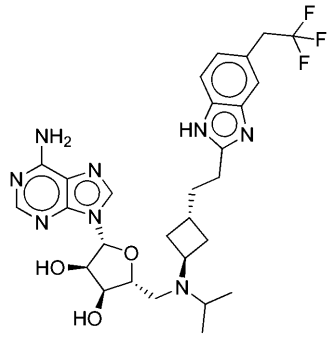
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A118		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	593(M+H) +
A119		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((1s,3R)-3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	547(M+H) +
A120		2-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(イソプロピル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパンニトリル	574(M+H) +

10

20

30

40

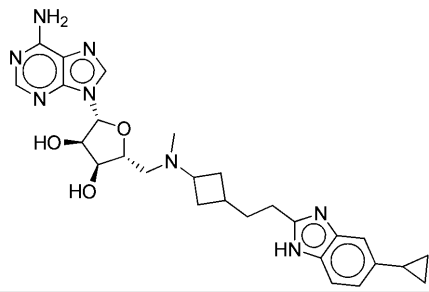
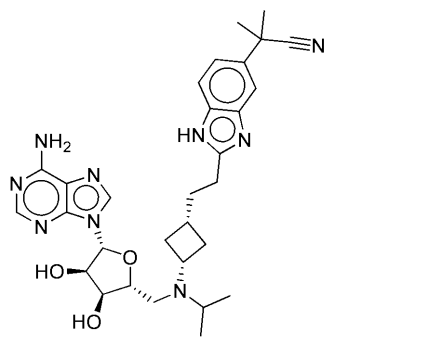
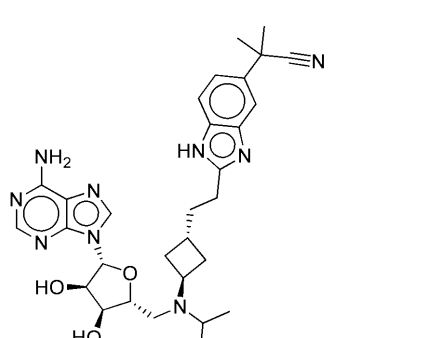
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A121		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル((1s,3R)-3-(2-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	593(M+H) +
A122		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル((1r,3S)-3-(2-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	593(M+H) +
A123		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル((1s,3R)-3-(2-(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	589(M+H) +

10

20

30

40

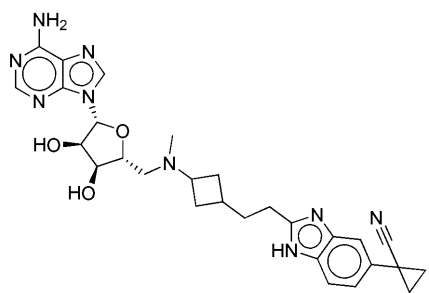
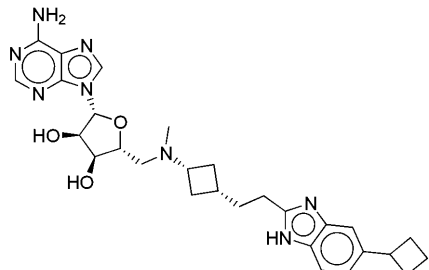
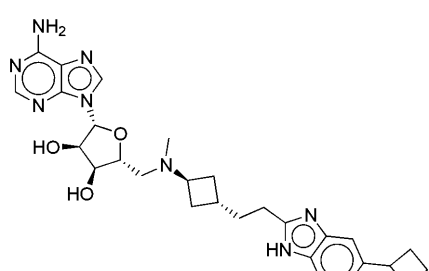
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A127		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	519(M+H) +
A128		2-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(イソプロピル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパンニトリル	574(M+H) +
A129		2-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(イソプロピル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパンニトリル	574(M+H) +

10

20

30

40

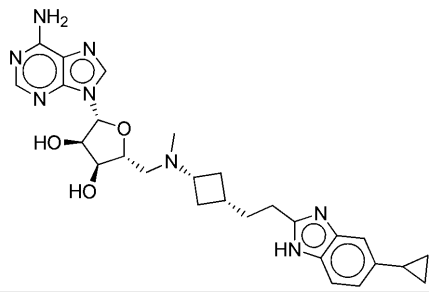
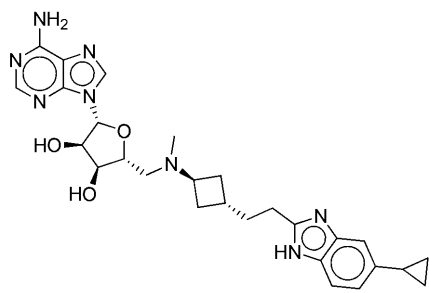
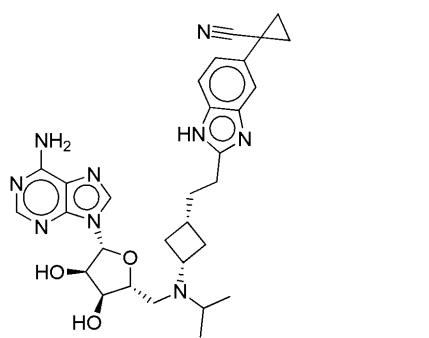
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A130		1-(2-(2-(3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)シクロプロパンカルボニトリル	544(M+H) +
A131		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	533(M+H) +
A132		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	533(M+H) +

10

20

30

40

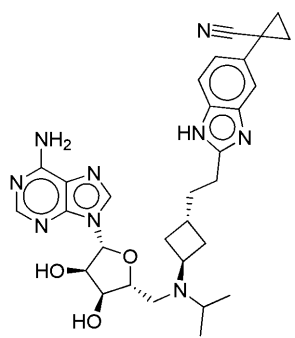
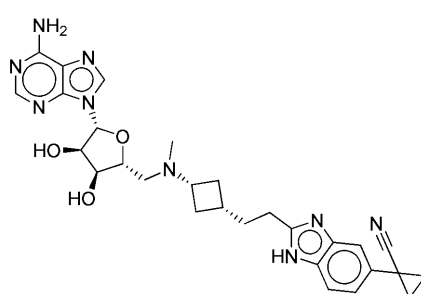
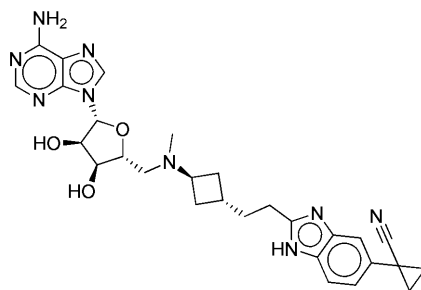
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A133		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1R,3S)-3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	519(M+H) +
A134		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((((1S,3R)-3-(2-(5-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	519(M+H) +
A135		1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3,4-ジヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)(イソプロピル)アミノ)シクロブチル)エチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)シクロプロパンカルボニトリル	572(M+H) +

10

20

30

40

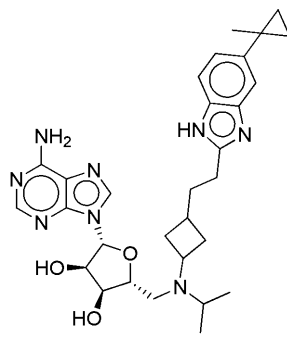
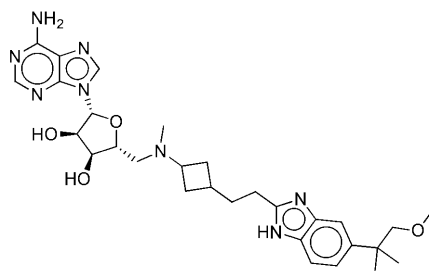
化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A136		1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6- アミノ・9H・プリン・9-イ ル)-3,4-ジヒドロキシ テトラヒドロフラン-2- イル)メチル)(イソプロ ピル)アミノ)シクロブ チル)エチル)-1H・ベン ゾ[d]イミダゾール-5-イ ル)シクロプロパンカル ボニトリル	572(M+H) +
A137		1-(2-(2-((1S,3r)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6- アミノ・9H・プリン・9-イ ル)-3,4-ジヒドロキシ テトラヒドロフラン-2- イル)メチル)(メチル) アミノ)シクロブチル) エチル)-1H・ベンゾ[d]イ ミダゾール-5-イル)シ クロプロパンカルボニ トリル	544(M+H) +
A138		1-(2-(2-((1R,3s)-3-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6- アミノ・9H・プリン・9-イ ル)-3,4-ジヒドロキシ テトラヒドロフラン-2- イル)メチル)(メチル) アミノ)シクロブチル) エチル)-1H・ベンゾ[d]イ ミダゾール-5-イル)シ クロプロパンカルボニ トリル	544(M+H) +

10

20

30

40

化合物 No.	構造	化学名	データ (MS または NMR)
A139		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-((イソプロピル(3-(2-(5-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	561(M+H) +
A140		(2R,3R,4S,5R)-2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-5-(((3-(2-(5-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)シクロブチル)(メチル)アミノ)メチル)テトラヒドロフラン-3,4-ジオール	565(M+H) +

10

20

30

40

【表 2】

表 2

化合物 No.	構造	化学名
B1		(1R,2S,3R,5R)-3-((4-アミノ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル)-5-(((4-(5-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール
B2		(1R,2S,3R,5S)-3-((4-アミノ-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル)-5-(((4-(5-tert-ブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1,2-ジオール
B3		1-(3-(((1S,2R,3S,4R)-4-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-2,3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)(メチル)アミノ)プロピル)-3-(4-(tert-ブチル)フェニル)尿素
B4		(1S,2R,3R,5R)-3-(((4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)-5-(4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール
B5		(1S,2R,3R,5R)-3-(((4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ブチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール
B6		(1R,2S,3R,5R)-3-((4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン-7-イル)-5-(((イソプロピル(4-(6-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)シクロペンタン-1,2-ジオール

10

20

30

40

B12		N-(4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)-N-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)メタンスルホンアミド
B13		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)(メチル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1, 2-ジオール
B14		(1R,2S,3R,5R)-3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-(((4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)シクロペンタン-1, 2-ジオール
B15		N-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(4-アミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)-N-(4-(6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)メタンスルホンアミド
B16		N-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)-N-(4-(5, 6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)メタンスルホンアミド
B17		N-(((1R, 2R, 3S, 4R)-4-(4-(シクロプロピルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル)-2, 3-ジヒドロキシシクロペンチル)メチル)-N-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)プチル)メタンスルホンアミド

10

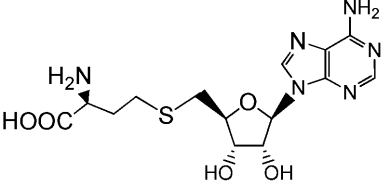
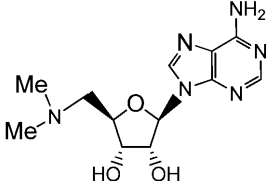
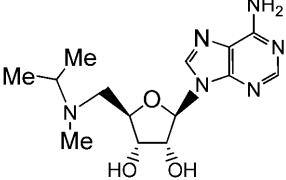
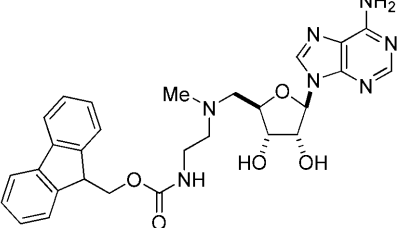
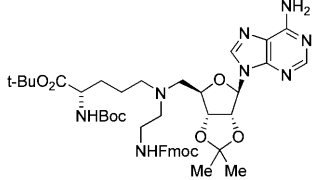
20

30

40

【表 3】

表 3

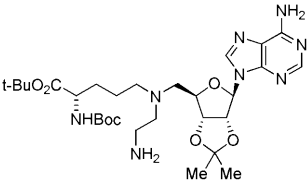
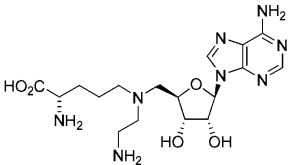
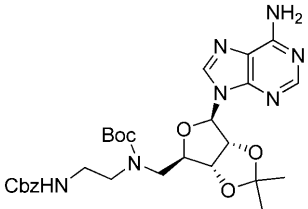
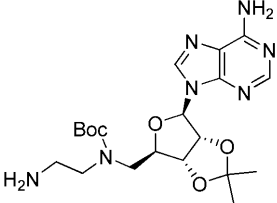
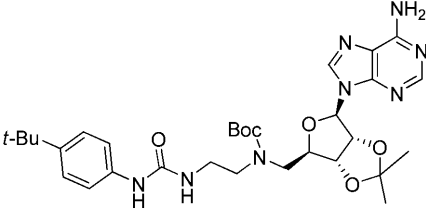
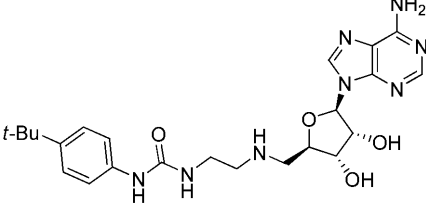
SAH	
C1	
C2	
C64	
C79	

10

20

30

40

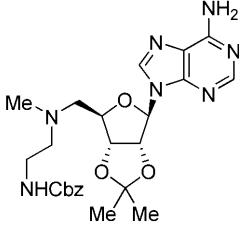
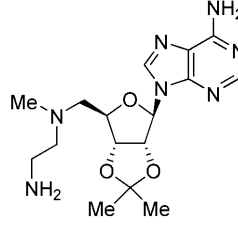
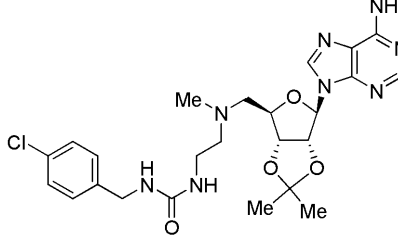
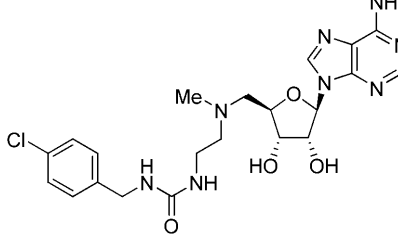
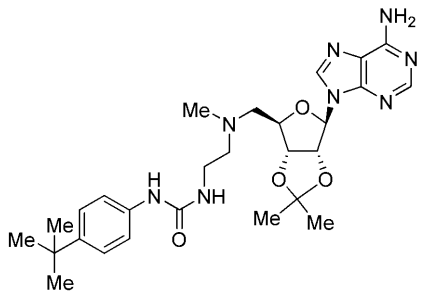
C80	
C81	
C83	
C84	
C85	
C86	

10

20

30

40

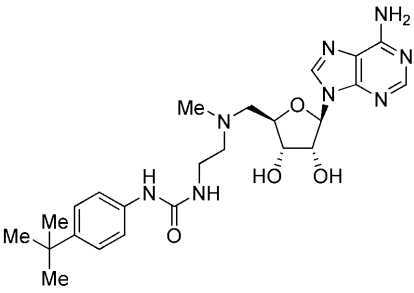
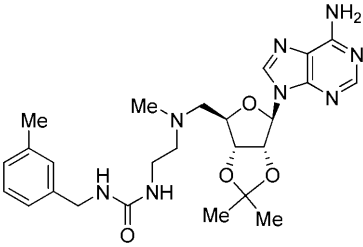
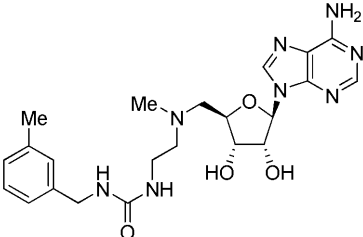
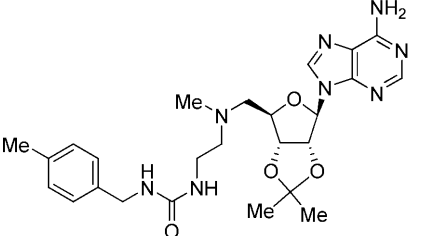
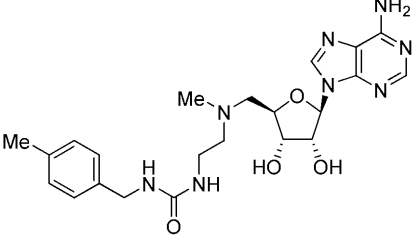
C89	
C90	
C91	
C92	
C93	

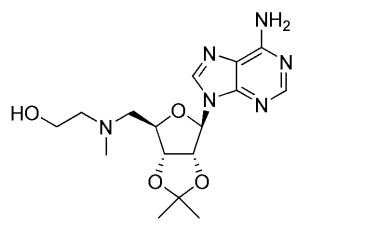
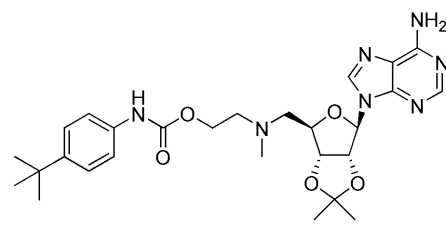
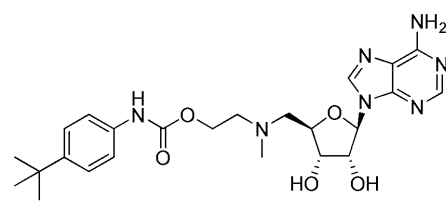
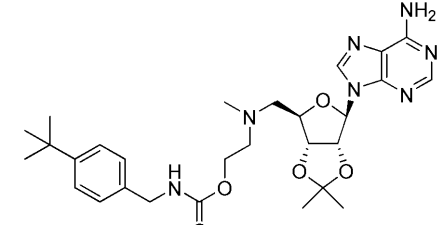
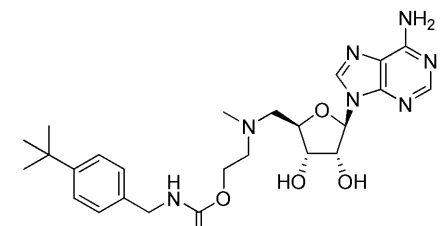
10

20

30

40

C94		10
C95		20
C96		30
C97		40
C98		

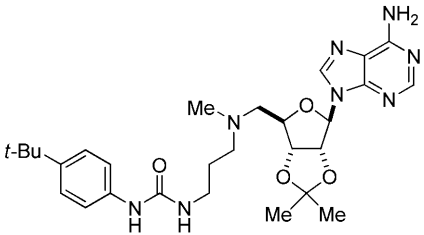
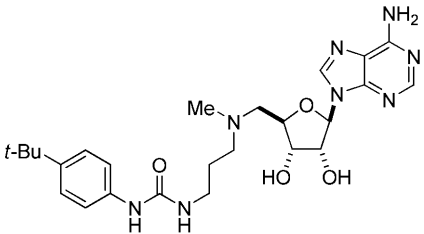
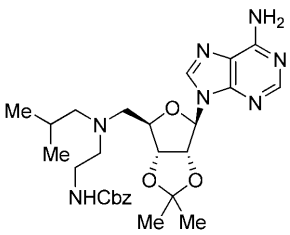
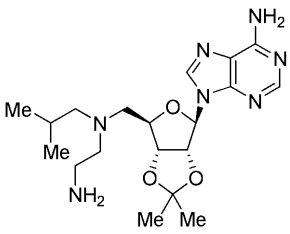
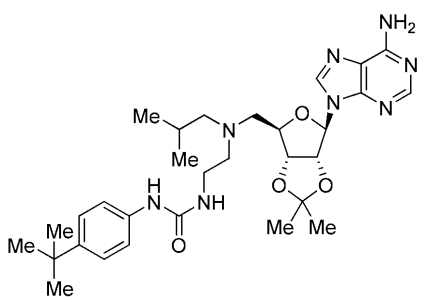
C112	
C113	
C114	
C115	
C116	

10

20

30

40

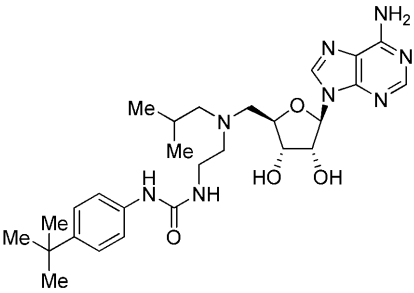
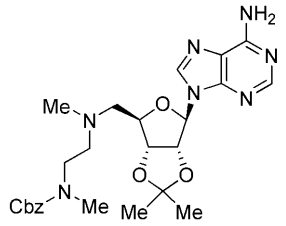
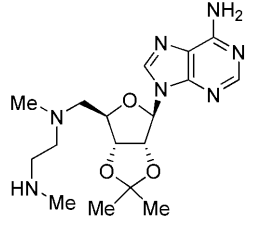
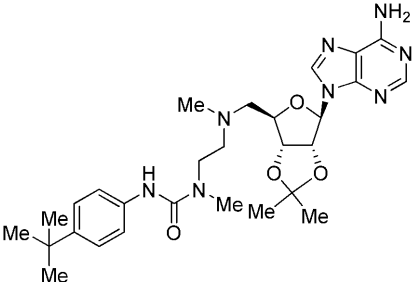
C117	
C118	
C122	
C123	
C124	

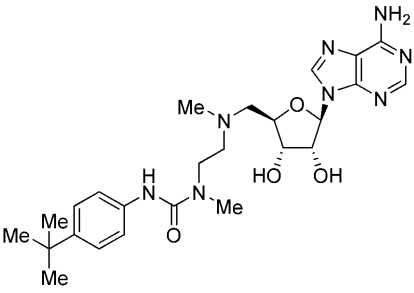
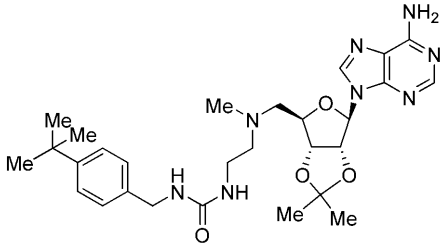
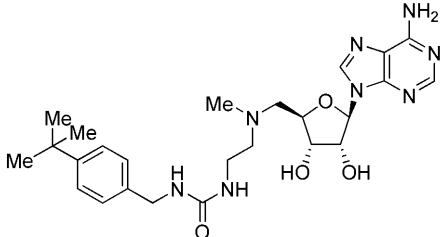
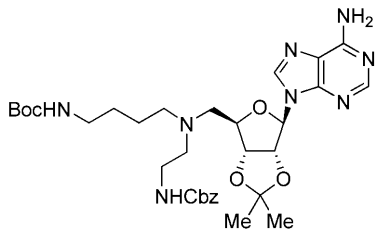
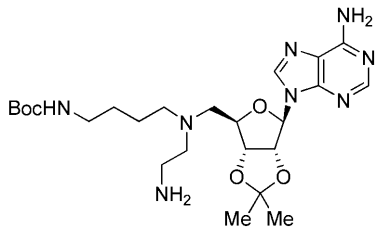
10

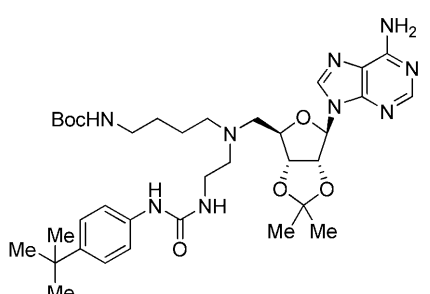
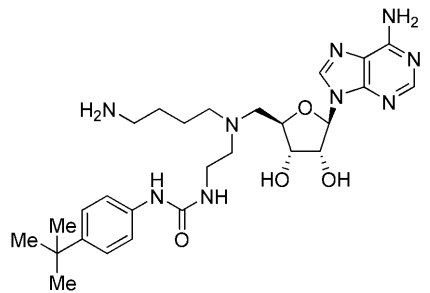
20

30

40

C125		10
C126		20
C127		30
C128		40

C129		10
C130		
C131		20
C140		30
C141		40

C142	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)NC(=O)NCCN(CCCCN(C)COC2OC3C(C)OC(C2)O3)c4nc5nc(N)ncn5n4</chem>
C143	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)NC(=O)NCCN(CCCCN(C)COC2OC3C(O)C(O)C2)O3)c4nc5nc(N)ncn5n4</chem>

10

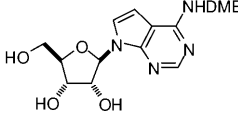
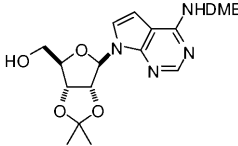
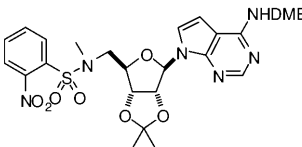
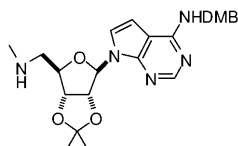
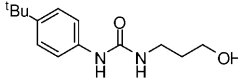
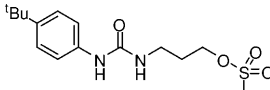
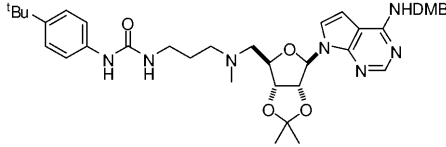
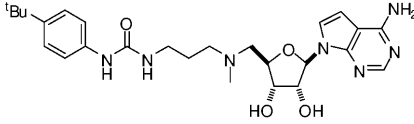
20

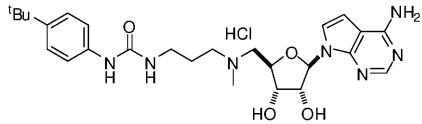
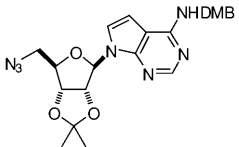
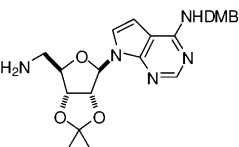
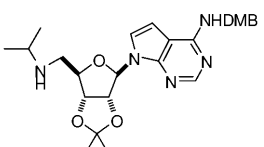
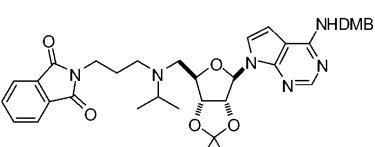
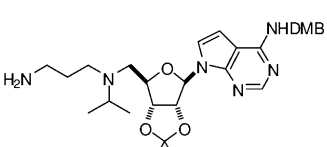
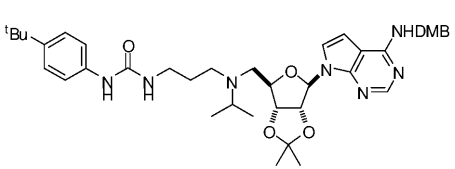
30

40

【表 4】

表 4

D1		10
D2		
D3		20
D4		
D5		
D6		30
D7		
D8		40

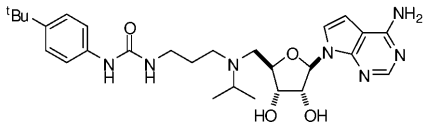
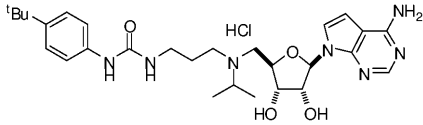
D9	
D10	
D11	
D12	
D13	
D14	
D15	

10

20

30

40

D16	
D17	

10

【0247】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 アルキル」または「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、および C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、 C_1 アルキル基、 C_2 アルキル基、 C_3 アルキル基、 C_4 アルキル基、 C_5 アルキル基および C_6 アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例として、以下に限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*s*-ペンチルまたは*n*-ヘキシルなど1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

20

【0248】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは6個以下の炭素原子（例えば、直鎖の $C_1 \sim C_6$ 、分岐鎖の $C_3 \sim C_6$ ）を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3～30個の炭素原子（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ ）を有する単環または多環系の飽和もしくは不飽和非芳香族炭化水素をいう。シクロアルキルの例として、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、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびアダマンチルがあるが、これに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1つまたは複数のヘテロ原子（例えばO、N、SまたはSe）を有する5～8員の単環式飽和もしくは不飽和非芳香族環系、8～12員の二環式飽和もしくは不飽和非芳香族環系、または11～14員の三環式飽和もしくは不飽和非芳香族環系をいう。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニルおよびテトラヒドロフラニルがあるが、これに限定されるものではない。

30

【0249】

「任意選択的に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ア

40

50

リールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0250】

「アリールアルキル」または「アラルキル」部分とは、アリールで置換されたアルキル（例えば、フェニルメチル（ベンジル））である。「アルキルアリール」部分は、アルキルで置換されたアリール（例えば、メチルフェニル）である。

本明細書で使用する場合、「アルキルリンカー」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 直鎖（線状）飽和二価脂肪族炭化水素基、および C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーは、 C_1 アルキルリンカー基、 C_2 アルキルリンカー基、 C_3 アルキルリンカー基、 C_4 アルキルリンカー基、 C_5 アルキルリンカー基および C_6 アルキルリンカー基を含むことを意図している。アルキルリンカーの例として、以下に限定されるものではないが、メチル（ $-CH_2-$ ）、エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、 n -プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、 i -プロピル（ $-CH(CH_3)CH_2-$ ）、 n -ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、 s -ブチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ）、 i -ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2-$ ）、 n -ペンチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、 s -ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ）または n -ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）など1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

【0251】

「アルケニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、および分岐アルケニル基を含む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基はその骨格に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対して $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖に対して $C_3 \sim C_6$ ）を有する。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【0252】

「任意選択的に置換されたアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルケニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0253】

「アルキニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、および分岐アルキニル基を含

10

20

30

40

50

む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基はその骨格に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対して $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖に対して $C_3 \sim C_6$ ）を有する。「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

【0254】

「任意選択的に置換されたアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

10

20

【0255】

他の任意選択的に置換された部分（例えば任意選択的に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）は、非置換部分、および1つまたは複数の所定の置換基を有する部分の両方を含む。

「アリール」は、少なくとも1つの芳香環を有するが、環構造に任意のヘテロ原子を有さない「結合された」環系、または多環系を含む、芳香族性を有する基を含む。例として、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル等が挙げられる。

【0256】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1～4個のヘテロ原子を有すること以外は上記で定義したようなアリール基であり、「複素環アリール」または「複素芳香族化合物」ということもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子、例えば1個もしくは1～2個もしくは1～3個もしくは1～4個もしくは1～5個もしくは1～6個のヘテロ原子、または、例えば1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個のヘテロ原子とからなる安定な5員もしくは6員単環式または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、あるいは置換されていなくてもよい（すなわち、N、あるいは、RがHまたは定義された他の置換基であるNR）。窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい（すなわち、N、Oおよび $S(O)_p$ 、式中、 $p = 1$ または2）。芳香族複素環のS原子およびO原子の総数は、1以下である点に留意されたい。

30

40

【0257】

ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよび同種のもものが挙げられる。

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式、例えば、三環式、二環式アリール基およびヘテロアリール基、例えば、ナフタレン、ベンゾキサゾール、ベンゾジキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

50

【0258】

多環式芳香環の場合、すべての環が芳香族（例えば、キノリン）であってもよいが、環の1つのみが芳香族（例えば、2, 3 - ジヒドロインドール）であってもよい。また第2の環は縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

アリールまたはヘテロアリール芳香環は、1つまたは複数の環位置において上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置換されていてもよい。アリール基はさらに、多環式系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するように、芳香族でない脂環式環または複素環式環と縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

10

20

【0259】

本明細書で使用する場合、「炭素環 (carbocycle)」または「炭素環 (carbocyclic ring)」は、そのいずれもが飽和でも、不飽和でも、あるいは芳香族でもよい、特定の数の炭素を有する任意の安定な単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。例えば、 $C_3 \sim C_{14}$ 炭素環は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルがあるが、これに限定されるものではない。炭素環の定義には、架橋環も含まれ、例えば、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカンおよび[2.2.2]ビシクロオクタンがある。架橋環は、1個または複数個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結すると生じる。一実施形態では、架橋環は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換する点に注意されたい。環が架橋されると、当該環について記載された置換基も架橋上に存在してもよい。さらに縮合環（例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

30

40

【0260】

本明細書で使用する場合、「複素環」は、少なくとも1つの環ヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）を含む任意の環構造（飽和または部分不飽和）を含む。複素環の例として、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロチオフエン、ペペリジン、ペペラジンおよびテトラヒドロフランがあるが、これに限定されるものではない。

複素環式基の例として、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフランニル、ベンゾチオフランニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H - 1, 5, 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3 - b]テトラヒドロ

50

フラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インドゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール 5 (4 H) - オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ペペリドニル、4 - ペペリドニル、ペペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルがあるが、これに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0261】

「置換された」という用語は、本明細書で使用する場合、指定された原子上の任意の1つまたは複数の水素原子が、表記された基から選択された基で置き換えられていることを意味する。ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、安定な化合物が得られるものとする。置換基がオキソまたはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用する場合、隣接する2つの環原子間に形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、ある化合物が、反応混合物から有用な程度の純度に単離されることが、および有効な治療薬として製剤化することに耐えるのに十分に強いことを示すことを意図する。

【0262】

置換基との結合が、環内の2つの原子を連結する結合を横切るように示される場合、そうした置換基は、環内のどの原子に結合してもよい。ある置換基について、そうした置換基が所定の式の化合物の残部に結合している原子を示さずに記載される場合、そうした置換基は当該式のどの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【0263】

任意の可変基（例えば、 R_3 ）が、ある化合物の任意の構成要素または式に2回以上存在する場合、その各存在時の定義は、その他のすべての存在時の定義と無関係である。したがって、例えば、ある基が0~2の R_3 部分で置換されているように示される場合、その基は、最大2つの R_3 部分で任意選択的に置換されていてもよく、各存在時の R_3 は、 R_3 の定義から独立に選択される。さらに、置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【0264】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ または $-O^-$ を有する基を含む。

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromo

およびヨードをいう。「過ハロゲン化」という用語は一般に、ある部分においてすべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられていることをいう。「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキルまたはアルコキシルをいう。

【0265】

「カルボニル」という用語は、酸素原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルを含む部分の例として、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物等があるが、これに限定されるものではない。

「カルボキシル」という用語は、 $-COOH$ またはその $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルをいう。

10

【0266】

「アシル」は、アシルラジカル ($R-C(O)-$) またはカルボニル基を含む部分を含む。「置換アシル」は、1つまたは複数の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置き換えられているアシル基を含む。

20

【0267】

「アロイル」は、カルボニル基に結合したアリールまたは芳香族複素環部分を有する部分を含む。アロイル基の例として、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシ等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子が酸素原子、窒素原子または硫黄原子で置き換えられている上記のようなアルキル基を含む。

30

【0268】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基があるが、これに限定されるものではない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分または芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオ

40

50

ロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシおよびトリクロロメトキシがあるが、これに限定されるものではない。

【0269】

「エーテル」または「アルコキシ」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、この用語は、アルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう「アルコキシアルキル」を含む。

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合している酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む化合物または部分を含む。「エステル」という用語は、アルコキシカルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル等を含む。

10

【0270】

「チオアルキル」という用語は、硫黄原子と連結したアルキル基を含む化合物または部分を含む。チオアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、カルボキシ酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。

20

【0271】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、硫黄原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。

「チオエーテル」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む部分を含む。チオエーテルの例として、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニルおよびアルクチオアルキニルがあるが、これに限定されるものではない。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合している硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を有する部分を含む。同様に、「アルクチオアルケニル」という用語は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルケニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。アルクチオアルキニル」は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。

30

【0272】

本明細書で使用する場合、「アミン」または「アミノ」は、非置換または置換 NH_2 をいう。「アルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合している化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例として、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノ等が挙げられる。「ジアルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも2つの別のアルキル基に結合している基を含む。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノおよびジエチルアミノがあるが、これに限定されるものではない。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」はそれぞれ、窒素が少なくとも1つまたは2つのアリール基に結合している基を含む。「アミノアリール」および「アミノアリールオキシ」は、アミノで置換されたアリールおよびアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合した

40

50

アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合している基を含む。アシルアミノの例として、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基があるが、これに限定されるものではない。

【0273】

「アミド」または「アミノカルボキシ」という用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む化合物または部分を含む。この用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む「アルカミノカルボキシ」基を含む。この用語はさらに、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアリール部分またはヘテロアリール部分を含む「アリールアミノカルボキシ」基を含む。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」および「アリールアミノカルボキシ」という用語はそれぞれ、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分およびアリール部分が窒素原子に結合し、その窒素原子がカルボニル基の炭素に結合している部分を含む。アミドは、直鎖アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環などの置換基で置換されていてもよい。アミド基上の置換基はさらに置換されていてもよい。

10

【0274】

窒素を含む本発明の化合物は、他の本発明の化合物を得るため、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）および/または過酸化水素）を用いた処理によりN-オキシドに変換してもよい。したがって、図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物は、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物およびそのN-オキシド誘導体（N-Oまたは N^+-O^- と表記することがある）の両方を含むものと見なされる。さらに、他の例では、本発明の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシ化合物またはN-アルコキシ化合物に変換してもよい。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、酸化剤、例えばm-CPBAによる親アミンの酸化により調製することができる。図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物はさらに、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物とそのN-ヒドロキシ（すなわち、N-OH）誘導体およびN-アルコキシ（すなわち、N-OR（式中、Rは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、3～14員炭素環または3～14員複素環である））誘導体との両方を包含する。

20

30

【0275】

本明細書では、化合物の構造式は、場合によっては便宜上、特定の異性体を表しているが、本発明は、すべての異性体、例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体および同種のものを含む。さらに、式で表される化合物の結晶多形が存在してもよい。任意の結晶形、結晶形混合物またはその無水物もしくは水和物が本発明の範囲に含まれる点に注意されたい。さらに、本化合物のインビボでの分解により生成される、いわゆる代謝物も本発明の範囲に含まれる。

【0276】

「異性」は、化合物が同一の分子式を有するものの、その原子の結合順序またはその原子の空間配置が異なることを意味する。原子の空間配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、光学異性体と呼ばれることもある。逆のキラリティーの各エナンチオマー型を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

40

【0277】

同一でない4つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在してもよい

50

。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RまたはS）により特徴付けてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelogに従いランク付けされる。（Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116）。

【0278】

「幾何異性体」は、存在する原因が二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シルコブチル）の周りの回転障壁であるジアステレオマーを意味する。これら配置は、接頭辞シスおよびトランス、またはカーン-インゴルド-プレローグ順位則に従い各基が分子の二重結合に関して同じ側または反対側にあることを示すZおよびEにより、その名称により区別される。

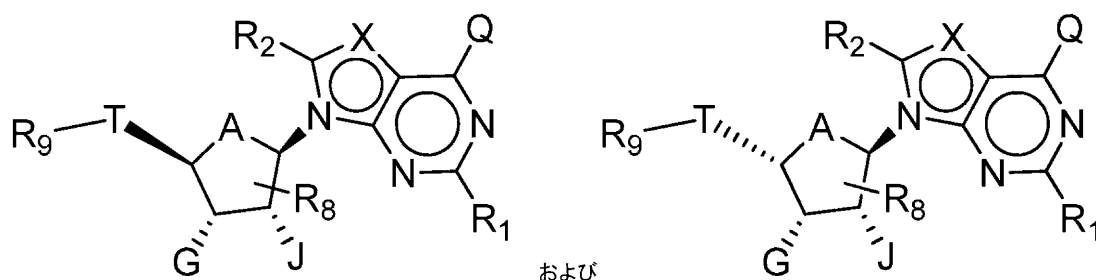
【0279】

本発明の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として図示し得ることが理解されよう。さらに、化合物がキラル異性体型または幾何異性体型を有する場合、すべての異性体型が本発明の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の異性体型を除外するものではないことも理解されるべきである。

例えば、式（I）の化合物は、以下のキラル異性体および幾何異性体の化合物を含む。

【0280】

【化25】



【0281】

さらに、こうした構造および本発明で考察された他の化合物は、そのすべてのアトロピック（atropic）異性体を含む。「アトロピック（atropic）異性体」は、2つの異性体の原子が空間で異なって配置されている立体異性体の1種である。アトロピック（atropic）異性体が存在する原因は、中心結合の周りの大きな基の回転障壁により引き起こされる回転の束縛である。こうしたアトロピック（atropic）異性体は典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進歩の結果、特定の場合、2つのアトロピック（atropic）異性体の混合物を分離することが可能になっている。

【0282】

「互変異性体」は、2つ以上の構造異性体が平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される、それらの構造異性体の1つである。この変換の結果、水素原子が、隣接する共役二重結合の変化を伴って形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液においては、互変異性体の化学平衡に達する。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よって異なる。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

【0283】

10

20

30

40

50

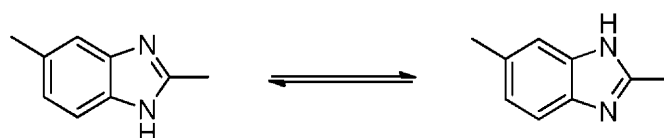
考えられる様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト - エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移動が起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基 (- C H O) が同じ分子のヒドロキシ基 (- O H) の1つと反応して、分子にグルコースに見られるような環式 (環状) 形態が生じた結果として起こる。

一般的な互変異性のペアとして、ケトン - エノール、アミド - ニトリル、ラクタム - ラクチム、複素環式環における (例えば、核酸塩基、例えばグアニン、チミンおよびシトシンにおける) アミド - イミド酸互変異性、アミン - エナミンおよびエナミン - エナミンがある。ベンゾイミダゾールも互変異性を示し、ベンゾイミダゾールが4位、5位、6位または7位に1つまたは複数の置換基を有する場合、様々な異性体の可能性が生じる。例えば、2, 5 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールは、互変異性化によりその異性体 2, 6 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールと平衡状態で存在し得る。

10

【 0 2 8 4 】

【 化 2 6 】



2,5-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

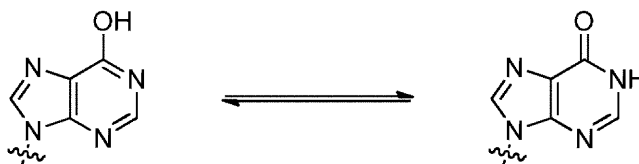
2,6-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

【 0 2 8 5 】

20

互変異性の別の例を下記に示す。

【 化 2 7 】



【 0 2 8 6 】

本発明の化合物は、様々な互変異性体として図示し得ることが理解されよう。さらに、化合物が互変異性形を有する場合、すべての互異性形が本発明の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の互変異性体形を除外するものではないことも理解されるべきである。

30

「結晶多形」、「多形」または「結晶形」という用語は、化合物 (またはその塩または溶媒和物) が様々な結晶のパッキング構造で結晶化することができ、そのすべてが同じ元素組成を有する結晶構造を意味する。異なる結晶形は通常、X線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的特性および電気的特性、安定性ならびに溶解性が異なる。再結晶溶媒、結晶化の速度、保存温度および他の要因により、1つの結晶形が多くを占めるようにすることができる。化合物の結晶多形は、様々な条件下、結晶化により調製することができる。

【 0 2 8 7 】

40

本発明の化合物は、結晶、半結晶、非晶質、アモルファス、メソモルファス等であってもよい。

本明細書に開示された式のいずれかの化合物は、化合物自体のほか、妥当な場合、そのN - オキシド、塩、その溶媒和物およびそのプロドラッグを含む。塩は、例えば、アニオンと本化合物または阻害剤 (例えば、置換ヌクレオシド化合物、例えば置換プリンまたは7 - デアザプリン化合物) の正電荷を帯びた基 (例えば、アミノ) との間で形成することができる。好適なアニオンとして、クロリド、プロミド、ヨージド、スルフェート、ビスルフェート、スルファメート、ニトレート、ホスフェート、シトレート、メタンシルホネート、トリフルオロアセテート、グルタメート、グルクロネート、グルタレート、マレート、マレエート、スクシネート、フマレート、タルトレート、トシレート、サリチレート

50

、ラクテート、ナフタレンスルホネート、およびアセテートが挙げられる。同様に、塩は、カチオンと本化合物または阻害剤（例えば、置換ヌクレオシド化合物、例えば置換プリンまたは7-デアザプリン化合物）の負電荷を帯びた基（例えば、カルボキシレート）との間でも形成することができる。好適なカチオンとして、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオンおよびアンモニウムカチオン、例えばテトラメチルアンモニウムイオンが挙げられる。本化合物または阻害剤（例えば、置換ヌクレオシド化合物、例えば置換プリンまたは7-デアザプリン化合物）は、第四級窒素原子を含む塩をさらに含む。プロドラッグの例として、被検体への投与時に、活性置換ヌクレオシド化合物、例えば置換プリンまたは7-デアザプリンを与えることができるエステルおよび他の薬学的に許容される誘導体が挙げられる。

10

【0288】

加えて、本発明の化合物、例えば、化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態で存在しても、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在してもよい。水和物の非限定的な例として、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物等が挙げられる。溶媒和物の非限定的な例として、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物等が挙げられる。

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は1つの物質分子と1つまたは複数の水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態をH₂Oとして維持する。半水和物は、2つ以上の物質分子と1つの水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態をH₂Oとして維持する。

20

【0289】

本明細書で使用する場合、「アナログ」という用語は、別の化学化合物と構造的に類似しているが、組成がやや異なる（異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、または特定の官能基の存在、または別の官能基による1つの官能基の置き換えのように）化学化合物をいう。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観が類似または同様であるが、構造または起源が類似または同様でない化合物である。

【0290】

本明細書で定義した、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載するような様々な基で置換されている化合物をいう。例えば、式(I)で表される化合物はすべて、置換プリン化合物または置換7-デアザプリン化合物であり、共通のコアとして式(I)を有する。

30

「生物学的等価体」という用語は、ある原子または原子団と、別の概ね類似した原子または原子団との交換により生じる化合物をいう。生物学的等価性置換の目的は、親化合物に類似した生物学的特性を有する新しい化合物を作ることにある。生物学的等価性置換は、物理化学をベースにしても、あるいは位相幾何学をベースにしてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例として、アシルスルホニイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートがあるが、これに限定されるものではない。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照されたい。

40

【0291】

本発明は、本化合物に生じる原子の同位体をすべて含むことを意図している。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体としてトリチウムおよびジウテリウムがあり、炭素の同位体としてC-13およびC-14がある。

本発明はまた、本明細書に開示された式のいずれかの化合物の合成方法を提供する。本発明はまた、その内容全体を本明細書に援用する国際公開第2012/075381号パンフレット、国際公開第2012/075492号パンフレット、国際公開第2012/082436号パンフレット、国際公開第2012/75500号パンフレット、および

50

米国仮特許出願第 61 / 682 , 090 号明細書に記載されたスキームおよび実施例に従い、開示された様々な本発明の化合物を合成するための詳細な方法も提供する。

【0292】

組成物が特定の成分を有する、それを含む (including) またはそれを含む (comprising) ものとして記載される説明において、組成物はさらに、記載された成分から本質的になる、またはそれからなることも意図している。同様に、方法またはプロセスが特定のプロセスステップを有する、それを含む (including) またはそれを含む (comprising) ものとして記載される場合、当該プロセスはさらに、記載されたプロセスステップから本質的になる、またはそれからなる。さらに、ステップの順序またはある行為を行う順序は、本発明が実施可能な状態である限り、重要でないことを理解すべきである。さらに、2つ以上のステップまたは行為を同時に行ってもよい。

10

【0293】

本発明の合成プロセスは、多種多様な官能基に対応することができ、したがって様々な置換出発材料を使用することができる。本プロセスは一般に、プロセス全体の終了時または終了時近くで所望の最終化合物を与えるが、場合によっては化合物をさらにその薬学的に許容される塩、エステルまたはプロドラッグに変換することが望ましい場合がある。

本発明の化合物は、当業者に公知のまたは本明細書の教示内容によって当業者に明らかになる標準的な合成方法および手順を利用して、市販されている出発材料、文献で公知の化合物を用いてまたは容易に調製される中間体から、種々の方法で調製することができる。有機分子の調製と、官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、当該分野に関連した科学文献または標準的な指導書から得ることができる。任意の1つまたは複数の資料に限定するものではないが、古典的な指導書、例えば、本明細書に援用する Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) は、当業者に公知の、有機合成に関する有用かつ認められた標準指導書である。合成方法に関する以下の記載は、本発明の化合物の調製の一般的な手順の説明を目的とするものであり、限定を目的とするものではない。

20

30

【0294】

当業者であれば、本明細書に記載の反応順序および合成スキームにおいて、保護基の導入および除去など特定のステップの順序が変わってもよいことに気付くであろう。

40

当業者であれば、特定の基が、保護基の使用により反応条件からの保護を必要とし得ること認識するであろう。保護基はさらに、分子内の類似の官能基を区別するために使用してもよい。保護基のリストと、そうした基をどのように導入および除去するかとについては、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999で確認することができる。

【0295】

好ましい保護基として、下記があるが、これに限定されるものではない。

ヒドロキシル部分には: TBS、ベンジル、THP、Ac

50

カルボン酸には：ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル

アミンには：C b z、B O C、D M B

ジオールには：A c (× 2) T B S (× 2)、あるいは同時に行う場合はアセトニド

チオールには：A c

ベンゾイミダゾールには：S E M、ベンジル、P M B、D M B

アルデヒドには：ジ - アルキルアセタール、例えばジメトキシアセタールまたはジエチルアセチル。

【 0 2 9 6 】

本明細書に記載の反応スキームでは、複数の立体異性体を得られることがある。特定の立体異性体が記載されていない場合、反応から生成され得るあらゆる可能な立体異性体を意味することが理解されよう。当業者であれば、ある異性体を優先的に得るため反応を最適化できること、または単一の異性体を得るため新しいスキームを考案できることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLC、または分取SFCなどの技術を用いて異性体を分離することができる。

10

【 0 2 9 7 】

本明細書を通じて以下の略語を使用し、下記に定義する。

A A	酢酸アンモニウム	
A c	アセチル	20
A C N	アセトニトリル	
A c O H	酢酸	
a t m	気圧	
B n	ベンジル	
B O C	t e r t - ブトキシカルボニル	
B O P	(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
C b z	ベンジルオキシカルボニル	
C O M U	(1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ - モルホリノ - カルベニウムヘキサフルオロホスフェート	30
d	日	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン	
D C E	1 , 2 ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエチルアミン	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
D i B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基)	
D A M P	N , N - ジメチル - 4 - アミノピリジン	40
D M B	2 , 4 ジメトキシベンジル	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド	
E A または E t O A c	酢酸エチル	
E D C または E D C I	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド	
E L S	蒸発光散乱	
E S I -	エレクトロスプレーネガティブモード	
E S I +	エレクトロスプレーポジティブモード	50

Et_2O	ジエチルエーテル	
Et_3N または TEA	トリエチルアミン	
EtOH	エタノール	
FA	ギ酸	
FC	フラッシュクロマトグラフィー	
h	時間	
H_2O	水	
HATU	$\text{O} - (7 - \text{アザベンゾトリアゾール} - 1 - \text{イル}) - \text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}' -$	
テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート		
HCl	塩酸	10
HOAT	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
HOBt	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HOSu	N - ヒドロキシスクシンイミド	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Inj. Vol.	注射量	
I.V. または IV	静脈内	
KHMDs	カリウムヘキサメチルジシラジド	
LC/MS または LC-MS	液体クロマトグラフィー質量スペクトル	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LG	脱離基	20
LiHMs	リチウムヘキサメチルジシラジド	
M	モル	
m/z	質量 / 電荷数比	
$m\text{-CPBA}$	メタ - クロロ過安息香酸	
MeCN	アセトニトリル	
MeOD	d_4 - メタノール	
MeOH	メタノール	
MgSO_4	硫酸マグネシウム	
min	分	
MS	質量分析法または質量スペクトル	30
Ms	メシル	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	
MsO	メシレート	
MWI	マイクロ波照射	
Na_2CO_3	炭酸ナトリウム	
NaHCO_3	炭酸水素ナトリウム	
NaHMDs	ナトリウムヘキサメチルジシラジド	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NIS	N - ヨードスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴	40
o/n または O/N	一晚	
PE	石油エーテル	
PG	保護基	
PKMT	タンパク質リジンメチルトランスフェラーゼ	
PMB	パラ - メトキシベンジル	
PMT	タンパク質メチルトランスフェラーゼ	
PPAA	1 - プロパンホスホン酸環状無水物	
ppm	百万分率	
prep HPLC	分取高速液体クロマトグラフィー	
prep TLC	分取薄層クロマトグラフィー	50

p - T s O H	パラ - トルエンシルホン酸
r t または R T	室温
S A H	S - アデノシルホモシステイン
S A M	S - アデノシルメチオニン
S A R	構造活性相関
S E M	2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル
S E M C 1	(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド
S F C	超臨界クロマトグラフィー
S G C	シリカゲルクロマトグラフィー
S P R	表面プラズモン共鳴
S T A B	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
T B A F	テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド
T F A	トリフルオロ酢酸
T f O	トリフラート
T H F	テトラヒドロフラン
T H P	テトラヒドロピラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
T s	トシル
T s O H	トス酸
U V	紫外線

10

20

組成物が特定の成分を有する、それを含む (i n c l u d i n g) またはそれを含む (c o m p r i s i n g) ものとして記載される、またはプロセスが特定のプロセスステップを有する、それを含む (i n c l u d i n g) またはそれを含む (c o m p r i s i n g) ものとして記載される説明において、本発明の組成物はさらに、記載された成分から本質的になる、またはそれからなること、および本発明のプロセスはさらに、記載されたプロセスステップから本質的になる、またはそれからなることを意図している。さらに、ステップの順序またはある行為を行う順序は、本発明が実施可能な状態である限り、重要でないことを理解すべきである。さらに、2つ以上のステップまたは行為を同時に行ってもよい。

30

【0298】

本発明の方法に好適な化合物は、生成されたならば、化合物が生物活性を有するかどうかを判定するため、当業者に公知の種々のアッセイを用いて特性評価を行ってもよい。例えば、分子について、以下に限定されるものではないが、下記に記載のアッセイなど従来のアッセイにより特性評価を行い、分子が予想された活性、結合活性および/または結合特異性を有するかどうかを判定することができる。

【0299】

さらに、こうしたアッセイを使用した解析を迅速化するため、ハイスループットスクリーニングを使用してもよい。その結果、本明細書に記載の分子について、当該技術分野において公知の技術を用いて活性を迅速にスクリーニングできる可能性がある。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号明細書に記載されている。ハイスループットアッセイは、1つまたは複数の異なるアッセイ技術、例えば以下に限定されるものではないが、本明細書に記載されたものなどを使用してもよい。

40

【0300】

化合物の薬剤同様の特性をさらに評価するため、組換えヒト酵素系あるいはヒト肝臓ミクロソームのようなより複雑な系を用いて、チトクロームP450酵素および第2相代謝酵素活性の阻害に関する測定値をさらに測定してもよい。さらに、化合物をこうした代謝酵素活性の基質として同様に評価してもよい。こうした活性は、化合物が薬物相互作用を引き起こす、あるいは有用な抗菌活性を保持するまたは有さない代謝物を生成する可能性

50

を判定するのに有用である。

【0301】

化合物の経口吸収性の可能性を推定するため、溶解性アッセイおよびCaco-2アッセイをさらに行ってもよい。後者はヒト上皮由来の細胞株であり、多くの場合、1マイクロン膜を備えた24ウェルマイクロタイタートレーのウェル内で増殖するCaco-2細胞単層により薬剤の取り込みおよび通過の測定を可能にする。遊離薬剤濃度を単層の基底膜側で測定して、腸単層を通過できる薬剤の量を評価することができる。単層の完全性およびギャップ結合の密度を確保するには、適切な制御が必要とされる。この同じ系を用いて、P-糖タンパク質を介した排出を推定することもできる。P-糖タンパク質は、細胞の頂端膜に局在し、極性化した単層を形成するポンプである。このポンプは、Caco-2細胞膜を通過する能動的または受動的取り込みを抑制し、その結果、腸上皮層を通る薬剤を減少させることができる。これらの結果は、溶解性の測定結果と共に利用されることが多く、これらの因子はどちらも、哺乳動物の経口バイオアベイラビリティに寄与することが知られている。伝統的な薬物動態実験による動物、最終的にはヒトの経口バイオアベイラビリティの測定結果から、絶対経口バイオアベイラビリティが判定される。

10

【0302】

実験結果はさらに、薬剤と同様の特性に寄与する物理化学的パラメーターの予測に資するモデルを構築するのに使用することもできる。こうしたモデルが検証されると、実験方法が削減され、モデルの予測性に対する信頼性が高まる可能性がある。

本発明はまた、本明細書に開示された式のいずれかの化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤またはキャリアと組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

20

【0303】

「医薬組成物」は、被検体への投与に好適な形態で本発明の化合物を含む製剤である。一実施形態では、医薬組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプまたはバイアルなど種々の形態のいずれかである。単位用量の組成物における活性成分（例えば、開示された化合物またはその塩、水和物、溶媒和物または異性体の製剤）の量は有効量であり、関連する個々の治療に応じて変化する。当業者であれば、患者の年齢および状態によって投薬量を日常的に変える必要があることもあることを理解するであろう。投薬量はまた投与経路によって異なる。経口、経肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔内、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内および同種のものなど種々の経路を意図している。本発明の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入薬が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で薬学的に許容されるキャリアと、必要とされる任意の防腐剤、バッファーまたは噴霧剤と混合される。

30

【0304】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という語句とは、化合物、材料、組成物、キャリアおよび/または剤形が、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を回避しつつ、合理的なベネフィット/リスク比に見合っヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であることをいう。

40

【0305】

「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物の調製に有用であり、かつ一般に安全で無毒性であり、生物学的にもあるいは他の点でも望ましい賦形剤を意味し、動物用途のほか、ヒトの医薬用途に許容可能な賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲に使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、そうした賦形剤の1種および2種以上の両方を含む。

【0306】

本発明の医薬組成物は、その目的の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例として、非経口投与、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（例えば

50

、吸入)、経皮投与(局所)、および経粘膜投与が挙げられる。非経口用途、皮内用途または皮下用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分:無菌希釈液、例えば食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒;抗菌薬、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン;酸化防止剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム;キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸;バッファー、例えばアセテート、シトレートまたはホスフェート、および張度調整剤、例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖を挙げることができる。pHは、酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムで調整することができる。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチック製のアンプル、ディスポーザブルシリンジまたはマルチドーズバイアルに封入してもよい。

10

【0307】

本発明の化合物または医薬組成物は、化学療法治療に現在使用されるよく知られた方法の多くで被検体に投与することができる。例えば、癌の治療では、本発明の化合物を腫瘍に直接注射しても、血流中もしくは体腔に注射しても、あるいは経口投与しても、あるいはパッチを用いて経皮適用してもよい。選択される用量は効果的な治療となるのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くないようにすべきである。病状の状況(例えば、癌、前癌および同種のもの)および患者の健康については好ましくは、治療中および治療後相当期間、詳細にモニターすべきである。

【0308】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定された疾患または状態を治療、軽減または予防する、あるいは検出可能な治療効果または阻害効果を示す医薬剤の量をいう。効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。被検体の正確な有効量は、被検体の体重、大きさおよび健康;その状態の性質および程度;ならびに投与のために選択した治療法によって異なる。ある状況に対する治療有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内にある通常の実験により決定することができる。好ましい態様では、治療対象の疾患または状態は癌である。別の態様では、治療対象の疾患または状態は細胞増殖性障害である。

20

【0309】

いずれの化合物でも、治療有効量は、例えば、腫瘍性細胞の細胞培養アッセイ、または動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタを用いて最初に推定することができる。動物モデルはさらに、適切な濃度範囲および投与経路を判定するのに使用してもよい。次いでこうした情報を使用して、ヒトの投与に有用な用量および経路を判定することができる。治療/予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物を対象とした標準的な薬学的手順、例えば、ED₅₀(集団の50%で治療効果のある用量)およびLD₅₀(集団の50%致死用量)により判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療係数であり、LD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。好ましいのは、大きな治療係数を示す医薬組成物である。投薬量は、利用する剤形、患者の感受性および投与経路によってこの範囲内で変わってもよい。

30

【0310】

投薬量および投与は、十分なレベルの活性剤(単数または複数)を与えるか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子として、病状の重症度、被検体の一般的な健康状態、被検体の年齢、体重および性別、食事、投与の時間および頻度、薬剤相互作用(単数または複数)、反応感受性、ならびに治療に対する忍容性/反応が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度によって3~4日毎、毎週あるいは2週に1回投与してもよい。

40

【0311】

本発明の活性化合物を含む医薬組成物は、一般に知られた方法で、例えば、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工しや

50

すくする賦形剤および／または助剤を含む、１種もしくは複数種の薬学的に許容されるキャリアを用いて従来の方法で製剤化してもよい。言うまでもなく、適切な製剤は選択された投与経路によって異なる。

【0312】

注射用途に好適な医薬組成物は、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および必要に応じて調製される無菌注射用溶液または分散液用の無菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）またはリン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ操作が容易である程度の流動性があるべきである。組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの混入微生物の作用を防止しなければならない。キャリアは、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らびに同種のもの）およびこれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。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り、分散液の場合には、必要とされる粒度の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、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、チメロサルおよび同種のものの使用により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えばマニトールおよびソルビトール、ならびに塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の持続化は、組成物に吸収を遅らせる薬、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含ませることにより行うことができる。

10

20

【0313】

無菌注射溶液は、必要量の活性化化合物を、必要に応じて上記に列挙した１つの成分または成分の組み合わせと共に適切な溶媒に加え、続いて濾過滅菌を行うことにより調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上記に列挙したものから必要とされる他の成分を含む無菌ビヒクルに活性化化合物を加えることにより調製される。無菌注射溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥およびフリーズドライであり、これにより活性成分と任意の所望の追加成分との、前もって滅菌濾過した溶液から、活性成分と任意の所望の追加成分との粉末が得られる。

30

【0314】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容されるキャリアを含む。経口組成物はゼラチンカプセルに封入しても、あるいは錠剤に圧縮してもよい。経口治療投与の目的上、活性化化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用してもよい。経口組成物はさらに、洗口剤として使用される液体キャリアを用いて調製してもよく、液体キャリア中の化合物は経口適用し、すすいで吐き出すかまたは飲み込む。薬学的に適合する結合剤および／または補助剤を組成物の一部として含めてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤および同種のものは、性質の類似した以下の成分または化合物：バインダー、例えば微結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、Primogelまたはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotes；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；または着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料のいずれかを含んでもよい。

40

【0315】

吸入による投与では、化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過対象のバリアに適した浸透剤を製剤に使用する。こうした浸透剤は一般に当該技

50

術分野において公知であり、例えば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成することができる。経皮投与では、活性化合物を一般に当該技術分野において公知の軟膏、膏薬、ゲルまたはクリームに製剤する。

【0316】

活性化合物は、化合物の身体からの急速な排除を防ぐ薬学的に許容されるキャリア、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤と共に調製してもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用してもよい。こうした製剤を調製するための方法は、当業者に明らかであろう。こうした材料はさらに、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から市販品として入手することができる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞を標的としたリボソームを含む）も、薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号明細書に記載されているような当業者に公知の方法に従い調製することができる。

10

【0317】

投与のしやすさおよび投薬量の均一性のため、経口または非経口組成物を投薬単位剤形で製剤化すると特に有利である。投薬単位剤形とは、本明細書で使用する場合、単位投薬量として治療対象の被検体に適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬学的キャリアと共に、所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性化合物を含む。本発明の投薬単位剤形の規格は、活性化合物の特有の特徴および達成されるべき個々の治療効果により決定され、それらに直接左右される。

20

【0318】

治療用途では、本発明に従い使用される医薬組成物の投薬量は、選択した投薬量に影響を与える数ある要因の中でも、薬、レシピエント患者の年齢、体重および臨床状態、ならびに治療を行う臨床医または開業医の経験および判断によって異なる。一般に、用量は、腫瘍の増殖を遅延させる、そして好ましくは退縮させる、さらに好ましくは癌を完全に退縮させるのに十分であるべきである。投薬量は、単回投与、分割投与または連続投与で約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であってもよい。好ましい態様では、投薬量は約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲であってもよい。一態様では、用量は約0.1mg/日～約50g/日；約0.1mg/日～約25g/日；約0.1mg/日～約10g/日；約0.1mg～約3g/日；または約0.1mg～約1g/日の範囲であってもよい（投与はkg単位の患者の体重、m²単位の体表面積および年齢に応じて調整してもよい）。医薬剤の有効量は、臨床医または他の適格な観察者により認められる改善が客観的に特定できる量である。例えば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を基準に測定してもよい。腫瘍の直径の減少は退縮を示す。退縮はさらに、治療を中止した後に再発する腫瘍がないことによっても示される。本明細書で使用する場合、「投薬量効果的方法」という用語は、活性化合物の量が被検体または細胞で所望の生物学的作用を発揮することをいう。

30

【0319】

医薬組成物は、投与説明書と共に容器、パックまたはディスペンサーに含めてもよい。

40

本発明の化合物はさらに塩を形成することができる。こうした形態もすべて、特許請求の範囲に記載されている発明の範囲内にあることを意図している。

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作ることにより修飾された本発明の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例として、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、および同種のものがあるが、これに限定されるものではない。薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、そうした従来の無毒性塩として、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アス

50

コルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタ
ンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸
、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラ
バム酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ
酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸
、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナブシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン
酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン
酸、サブ酢酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸
、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および一般に存在するアミン酸、例えば、
グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニン等から選択される無機酸および有機
酸から得られるものがあるが、これに限定されるものではない。

10

【0320】

薬学的に許容される塩の他の例として、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピ
ルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロ
ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファ
ースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2,2,2]-オクト-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、第三級ブチル酢酸、ムコン酸および同種
のものが挙げられる。本発明はさらに、親化合物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、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンに置き換
えられている場合、あるいは有機塩基、例えばエタノールアミン、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-メチルグルカミンおよび同種のものと配位し
ている場合に形成される塩を包含する。

20

【0321】

薬学的に許容される塩への言及にはすべて、本明細書で定義した同じ塩の溶媒付加体 (溶
媒和物) または結晶形 (多形) が含まれることを理解すべきである。

本発明の化合物はさらに、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製
してもよい。例えば、化合物のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えば、メチ
ル、エチルまたは他のエステルに変換してもよい。さらに、化合物のアルコール基をその
対応するエステル、例えば、アセテート、プロピオネートまたは他のエステルに変換して
もよい。

30

【0322】

本発明の化合物はさらに、プロドラッグ、例えば、薬学的に許容されるプロドラッグと
して調製してもよい。「プロドラッグ (pro-drug)」および「プロドラッグ (p
rodrug)」という用語は、本明細書において同義で使われ、活性親薬剤をインビボ
で放出する任意の化合物をいう。プロドラッグは医薬品の多くの望ましい性質 (例えば、
溶解性、バイオアベイラビリティ、製造等) を高めるので、本発明の化合物は、プロド
ラッグ形態で送達してもよい。したがって、本発明は、本特許請求の範囲に記載された化
合物のプロドラッグ、それを送達する方法、およびそれを含む組成物を包含することを意
図している。「プロドラッグ」は、そうしたプロドラッグが被検体に投与されたときに、
本発明の活性親薬剤をインビボで放出する任意の共有結合したキャリアを含むことを意図
している。本発明のプロドラッグは、修飾が通常の治療またはインビボで親化合物に切断
されるように、化合物に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグ
は、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基またはカルボニル基がイ
ンビボで切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、遊離スルフヒドリル、遊
離カルボキシまたは遊離カルボニル基を形成し得る任意の基に結合した本発明の化合物を
含む。

40

【0323】

プロドラッグの例として、本発明の化合物のヒドロキシ官能基のエステル (例えば、ア
セテート、ジアルキルアミノアセテート、ホルメート、ホスフェート、スルフェートおよ
びベンゾエート誘導体) およびカルバメート (例えば、N,N-ジメチルアミノカルボニ

50

ル)、カルボキシル官能基のエステル(例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル)、アミノ官能基のN-アシル誘導体(例えば、N-アセチル)N-マンニヒ塩基、シッフ塩基およびエナミノン、ケトン官能基およびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステル、ならびに同種のものがあるが、これに限定されるものではない。Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p 1 - 92, Elsevier, New York - Oxford (1985)を参照されたい。

【0324】

化合物またはその薬学的に許容される塩、エステルもしくはプロドラッグは、経口投与、経鼻投与、経皮投与、経肺投与、吸入投与、口腔内投与、舌下投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与、直腸内投与、胸膜内投与、髄腔内投与および非経口投与される。一実施形態では、化合物は経口投与される。当業者であれば、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

10

【0325】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状态;治療対象の状态の重症度;投与経路;患者の腎機能および肝機能;ならびに利用される個々の化合物またはその塩など種々の因子に従い選択される。通常の知識を有する医師または獣医師であれば、当該状態の進行を予防、防止または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に判定し、処方することができる。

【0326】

開示した本発明の化合物の製剤および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)で確認することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈薬と組み合わせて医薬調製物に使用される。好適な薬学的に許容されるキャリアとして、不活性な固体充填剤または希釈薬、および無菌水溶液または有機溶液が挙げられる。本化合物は、本明細書に記載の範囲の所望の投薬量を与えるのに十分な量でそうした医薬組成物中に存在する。

20

【0327】

本明細書に使用されるパーセンテージおよび比率はすべて、他に記載がない限り、重量による。本発明の他の特徴と利点は様々な例から明らかである。提示した例は、本発明を実施する際に有用な様々な要素および方法を説明するものである。こうした例は、特許請求の範囲に記載されている発明を限定するものではない。本開示に基づき、当業者であれば、本発明を実施するのに有用な他の要素および方法を特定し、利用することができる。

30

【0328】

本明細書に記載の合成スキームでは、簡潔にするため1つの特定の構造で化合物を描いていることがある。こうした特定の構造は、本発明を異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体のいずれかに限定するものと解釈してはならず、異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体は、異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体の混合物を排除するものでもない。

40

【0329】

本明細書に記載の化合物は、下記の例に記載された活性の調節、例えば、ヒストンメチル化、細胞増殖および/またはIC₅₀の調節についてアッセイされる。選択したDOT1L阻害剤に関するDOT1L阻害のIC₅₀値を実施例1に記載されているように決定し、下記に記載する。

【0330】

【表 5】

化合物	DOT1L IC ₅₀ (μM)
A2	0.00074
A3	0.00073
A5	0.00059
A69	0.00251
A75	0.00059
A86	0.00062
A87	0.0008
A91	0.00218
A93	0.00292

10

【 0 3 3 1 】

20

本明細書に引用する刊行物および特許文書はすべて、そうした刊行物または文書を本明細書に援用するために具体的に個々に示しているかのように本明細書に援用する。刊行物および特許文書の引用は、いずれかが適当な従来技術であること認めることを意図するものではなく、その内容または日付について何ら承認することにならない。これまで本発明を書面による記載により説明してきたが、当業者であれば、本発明を種々の実施形態で実施することができること、および前述の記載および下記の例は説明を目的としたものであり、以下の特許請求の範囲の限定を目的としたものでないことを認識するであろう。

【実施例】

【 0 3 3 2 】

実施例 1：一般的な方法

30

細胞培養：

ヒト白血病細胞株 EOL-1 (Catalog # ACC-386) を DSMZ から購入し、10% ウシ胎仔血清 (FBS) を含む Roswell Park Memorial Institute 培地 (RPMI) で増殖させた。細胞は、業者により提供された技術データシートに概説された通り対数増殖を維持した。

細胞増殖および生存率アッセイ

指数関数的に増殖している EOL-1 細胞を 3×10^4 生細胞 / ウェルの密度で 96 ウェルプレートに蒔いた。各処理物は 150 μL の最終ウェル容量になるように 3 ウェルずつ蒔いた。細胞を、50 μM まで濃度を増加させた DOT1L 阻害剤とインキュベートした。生細胞数を、Guava Viacount アッセイ (Millipore # 4000-0040) を用いて 3 ~ 4 日毎に 11 日間判定し、製造者のプロトコルに従い Guava EasyCyte Plus 装置で解析した。細胞計数の当日に、増殖培地および阻害剤を補充し、 5×10^4 生細胞 / ウェルの密度で再播種することにより細胞を対数期培養で維持した。総細胞数は、1 ウェル当たりの分裂回数調整済み生細胞で表した。各細胞阻害剤について IC₅₀ 値を 11 日目の濃度依存曲線から判定した。計算はすべて、Windows (登録商標) 対応 GraphPad Prism, version 5.00, GraphPad Software, San Diego California USA (www.graphpad.com) を用いて行った。

40

細胞ペレットのヒストン抽出：

凍結ペレットを氷上で短時間解凍し、次いで 250 μl の核抽出バッファー (10 mM

50

のトリス-HCl、pH 7.6、10 mMのMgCl₂、25 mMのKCl、1%トリトンX-100、8.6%スクロース+Rocheプロテアーゼインヒビタータブレット1836153001)と氷上で5分間のインキュベーションにより溶解させた。核を600 g、4 で5分間遠心分離により集めて、トリス/EDTAバッファー(pH 7.4)で1回洗浄した。上清を除去し、ヒストンを60 µlの0.4 N冷硫酸で1時間抽出した。抽出物を10,000 g、4 で10分間遠心分離により清澄化し、600 µlの氷冷アセトンを含む新しい微小遠心管に移した。ヒストンを-20 で2時間沈殿させ、10,000 gで10分間遠心分離によりペレット状にし、60 µlの蒸留水(DI水)に再懸濁した。この酸抽出物の総タンパク質は、ウシ血清アルブミン(BSA)標準液(Pierce Biotechnology)を用いてビシンコニン酸(BCA)タンパク質

10

H3K79me2のイムノプロット:

【0333】

DOT1L阻害剤によるH3K79me2阻害のイムノプロット解析では、指数関数的に増殖するEOL-1細胞を 2×10^5 細胞/mLで播種し、濃度を増加させたDOT1L阻害剤の存在下で4日間インキュベートした。インキュベーション後、細胞($2 \sim 3 \times 10^6$)を回収し、記載したようにヒストンを抽出した。変性条件下、トリスグリシンSDSランニングバッファー(Invitrogen)を用いて10~20%トリスHClゲル(Bio-Rad)でヒストン(400 ng)を分画し、ニトロセルロースフィルターに転写した。フィルターをRTにてブロッキングバッファー(Odysseyブロッキングバッファー, Li-cor, 927-40000)中で1時間インキュベートし、次いでH3K79me2に特異的な抗体(1:5000希釈、abcam ab3594)を含むブロッキングバッファー中で4 にて一晚インキュベートした。フィルターを洗浄用バッファー(PBST)で5分間3回洗浄し、赤外タグ付加二次抗体(Alexa Fluor 680ヤギ抗ウサギIgG(1:20,000), Invitrogen A-21076)とRTで1時間インキュベートした。フィルターをPBSTで洗浄し、適切な総ヒストン抗体対照(マウス抗ヒストンH3(1:20,000)、CST 3638またはマウス抗ヒストンH4(1:10,000)、CST 2935)でRTにて1時間リプローブした。フィルターを再びPBSTで洗浄し、赤外タグ付加二次抗体(IR Dy e 800Cwロバ抗マウスIgG(1:20,000), Li-Cor 926-32212)とRTで1時間インキュベートした。PBSTで最後の洗浄後、Odyssey赤外撮像装置(Li-cor)を用いてフィルターを走査した。各メチル特異抗体に特異的なシグナル強度を、Odysseyソフトウェアを用いて定量し、メチル特異抗体シグナル強度を総ヒストン対照シグナル強度で除して、同じフィルター上の適切な総ヒストン対照シグナルのそれに対して規格化した。

20

30

リアルタイム定量PCR:

【0334】

指数関数的に増殖するEOL-1細胞を 2×10^5 細胞/mLで12ウェルプレートに蒔いた。細胞を、10 µMまで濃度を増加させた化合物A2の存在下でインキュベートした。4日目に、 5×10^5 細胞/mLで再播種することにより細胞を対数期培養で維持し、化合物を補充した。6日目に細胞をPBSで2回洗浄し、200 x gで遠心分離によりペレット状にした。細胞ペレットを300 µLのRLTバッファー(Qiagen)で溶解し、RNeasy全RNA単離キット(Qiagen 74106)を用いて全RNAを単離した。大容量cDNA逆転写キット(Applied Biosystems 4368813)を用いて全RNA(1 µg)を逆転写した。RNA単離およびcDNA合成は、製造者のプロトコルに従い行った。HOXA9(Hs00365956)、MEIS1(Hs00180020)およびFLT3(Hs00975659)に対して予め設計された標識プライマーおよびプローブのセットをApplied Biosystemsから購入した。リアルタイム定量PCR(qPCR)反応物は、50 ngのcDNA、1 x 標識プライマーおよびプローブセット、および1 x TaqmanユニバーサルPCR

40

50

マスターミックス (Applied Biosystems 4304437) を含んでいた。サンプルは、50 で2分、95 で10分、その後95 で15秒および60 で1分の40サイクルをサイクル条件として7900 HT Fast Real Time PCR装置 (Applied Biosystems 4351405) で処理した。標的遺伝子のサイクル数をハウスキーピング遺伝子 2 - ミクログロブリン (Applied Biosystems 4333766) に対して規格化して CT 値を得た。DMSO 対照のパーセントは、式 $(2^{-CT}) * 100$ で計算した。式中、CT は、規格化した標的遺伝子とDMSO対照との差である (CT サンプル - CT 対照 = CT)。

【0335】

IC₅₀ の判定。被検化合物を10点についてDMSOで3倍に段階希釈し、1 μl を384 ウェルマイクロタイタープレートに蒔いた。陽性対照 (100% 阻害標準) は2.5 μM の最終濃度のS - アデノシル - L - ホモシステインとし、陰性対照 (0% 阻害標準) は1 μl のDMSOを含んでいた。次いで化合物を、1ウェル当たり40 μl のDOT 1 L (1 - 416) (アッセイバッファー: 20 mM のトリス、pH 8.0、10 mM のNaCl、0.002% Tween 20、0.005% ウシ皮膚ゼラチン、100 mM のKCl および0.5 mM のDTT 中、0.25 nM の最終濃度) と30分間インキュベートした。1ウェル当たり10 μl の基質ミックス (200 nM のS - [メチル - 3H] - アデノシル - L メチオニン、600 nM の非標識S - [メチル - 3H] - アデノシル - L メチオニンおよび20 nM のオリゴヌクレオソームを含む同じアッセイバッファー) を加えて反応を開始させた。反応を室温で120分間インキュベートし、100 μM のS - メチル - アデノシル - L メチオニン1ウェル当たり10 μl でクエンチした。検出では、50 μl の反応液から基質を384 ウェルストレプトアビジンコートFlash plate (Perkin Elmer) (さらに0.2% ポリエチレンイミンでコート) 上に固定化し、Top Countシンチレーションカウンター (Perkin Elmer) で読み取った。

【0336】

他の関連する一般的な手順および具体的な調製手順については、国際公開第2012/075381号パンフレットおよび米国仮特許出願第61/682,090号明細書でも確認することができ、その内容全体を各々本明細書に援用する。

実施例2: 細胞増殖および生存率に対するDOT 1 L 阻害の作用

白血病細胞の増殖および生存率に対するDOT 1 L 阻害剤の作用を調べた。MLL PTDを特徴とする白血病細胞株EOL-1細胞を3 × 10⁴ 生細胞 / ウェルの密度で96 ウェルプレートに蒔いた。細胞を、0.003 μM ~ 50 μM に濃度を増加させたDOT 1 L 阻害剤とインキュベートした。生細胞の数を3 ~ 4日毎に11日間判定した。細胞計数日 (0日目、4日目、7日目および11日目) の各々に増殖培地および表記の濃度のDOT 1 L 阻害剤を再播種および補充することにより、細胞を対数期で維持した。総細胞数は、1ウェル当たりの分裂回数調整済み生細胞で表した。DMSO処理細胞を対照として使用した。

【0337】

図1Aは、化合物A2による11日間の処理後の細胞増殖および生存率アッセイの結果を図示する。DMSO処理細胞は指数関数的に増殖し続けた。しかしながら、化合物A2による処理では、細胞増殖は著しく阻害された。予想通り、細胞の増殖は投薬量依存的に阻害され、最も高濃度 (50 μM) が細胞の増殖および生存率に対して最も顕著な阻害作用を有した。化合物A2の最も低い濃度 (例えば、0.003 および0.012 μM) で処理した細胞でも、11日後に細胞の増殖および / または罹患細胞の生存率がある程度阻害された。

【0338】

他の化合物、例えば化合物Tおよび対照化合物も、記載された増殖アッセイにおいて細胞の増殖および生存率に対する作用を評価し、対照化合物または化合物A2と比較するこ

10

20

30

40

50

とができる。

実施例 3 : D O T 1 L のメチルトランスフェラーゼ活性の阻害

H 3 K 7 9 のメチル化の阻害を、指数関数的に増殖する E O L - 1 細胞を用いて D O T 1 L 化合物の処理から 4 日後に評価した。

【 0 3 3 9 】

最初に化合物 A 2 処理後の H 3 K 7 9 メチル化状態をイムノプロットにより調べた。処理後、細胞を回収し、ヒストンを抽出した。H 3 K 7 9 m e 2 および総ヒストン 3 (対照として) に対して特異的な抗体を用いてウエスタンブロット解析を行った。H 3 K 7 9 m e 2 に特異的なシグナル強度を定量し、総ヒストン 3 シグナルの強度に対して規格化した。ウエスタンブロット解析の結果から、D O T 1 L のメチルトランスフェラーゼ活性の用量依存的阻害が立証される (図 1 B)。0 . 0 0 9 ~ 1 0 μ M の範囲内で化合物 A 2 により処理すると、ジメチル化 H 3 K 7 9 m e 2 のシグナルの低下により証明されるように、D O T 1 L のメチルトランスフェラーゼ活性に対してある程度阻害作用が得られた。I C 5 0 は 0 . 0 2 7 μ M と判定された。したがって、H 3 K 7 9 のメチル化を半分阻害するには 0 . 0 2 7 μ M が必要とされる。

10

実施例 4 : D O T 1 L の阻害効力

本明細書に記載の D O T 1 L 阻害剤の I C 5 0 および阻害定数は、実施例 2 に記載されているように濃度依存増殖曲線から判定することができる。化合物 A 2、化合物 T および対照合物に関する 1 1 日目の濃度依存曲線を単一の対数グラフにプロットし、比較した (図 2 A)。各 D O T 1 L 阻害剤の I C 5 0 値、または最大阻害濃度は、曲線から判定することができる。具体的には、化合物 A 2、化合物 T、および D O T 1 L 阻害をまったくあるいはほとんど有さない対照合物の各 I C 5 0 値を図 2 B に示す。化合物 A 2 は、最も低い I C 5 0 値を有し、したがって非常に低濃度の化合物 A 2 (具体的には、0 . 0 0 2 μ M) が生物活性 (すなわち、細胞増殖) を半分に減らすことができる。一方、D O T 1 L 阻害活性をほとんどあるいはまったく有さない対照合物は、生物活性 (すなわち、細胞増殖) を半分に減らすのに高濃度 (5 0 μ M) を必要とする。

20

【 0 3 4 0 】

本明細書に記載の D O T 1 L 阻害剤の阻害定数 (K i) も判定することができる。例えば、化合物 A 2、化合物 T および対照合物の K i 値を図 2 B に示す。最も低い K i を有する化合物 A 2 は、低基質濃度の存在下、反応の最大速度を非阻害値の半分に低下させるのに必要な化合物 A 2 の濃度が非常に低い (0 . 0 8 n M) ことが示される。予想通り、対照合物は非常に高い K i (5 0 , 0 0 0 n M 超) を有し、対照合物が非常に少ない阻害活性を必要とすることを示す。

30

実施例 5 : 白血病における遺伝子過剰発現

一連の白血病細胞株を用いて H O X A 9 発現レベルを評価したところ、H O X A 9 は、多くの場合、様々な血液癌に過剰発現していることが立証された。評価した白血病細胞は、M o l m 1 3 (急性単球性白血病細胞株)、M V 4 1 1 (急性骨髄球性白血病)、L O U C Y (T 細胞急性リンパ芽球性白血病)、E O L - 1 (好酸球性白血病) S e m K 2 (B 細胞急性リンパ芽球性白血病)、R e h (急性リンパ芽球性白血病)、H L 6 0 (前骨髄球性白血病) および B V 1 7 3 (プレ B 細胞白血病) を含む。M o l m 1 3 細胞株、M V 4 1 1 細胞株および S e m K 2 細胞株は、M L L 融合を有することを特徴とする。L O U C Y 細胞株および R e h 細胞株は、非 M L L 染色体再構成を有することを特徴とする。E O L - 1 細胞は、M L L - P T D を有することを特徴とする。

40

【 0 3 4 1 】

実施例 1 に記載されているように細胞を回収し、R N A を抽出し、c D N A を調製した。H O X A 9 の発現レベルは、リアルタイム定量 P C R により判定した (図 3)。H O X A 9 発現レベルは、最も低い H O X A 9 発現株に対して規格化した。不死化 T - リンパ球細胞株 J u r k a t 細胞を対照として使用した。H L 6 0 細胞株、B V 1 7 3 細胞株および R e h 細胞株は、H O X A 9 の過剰発現が非常に低かった。S e m K 2、E O L - 1、L O U C Y、M V 4 1 1 および M o l m 1 3 は、H O X A 9 の過剰発現が極めて高く、最

50

も低い発現株に対して少なくとも2000倍増加した。他の癌関連遺伝子、例えばFLT3、MEIS1またはDOT1Lの過剰発現も、本明細書に記載したものと同様の方法を用いて判定することができる。

実施例6：DOT1L阻害後の遺伝子発現

白血病細胞株はDOT1L阻害剤で処理することができ、選択した遺伝子の発現を調べて癌関連遺伝子の過剰発現に対するDOT1L阻害の作用を評価することができる。白血病細胞株を10 μ Mまで濃度を増加させたDOT1L阻害剤（化合物A2および化合物T）で6日間処理した。ピヒクル対照では、細胞をDMSOで処理した。次いで実施例1に記載されているように細胞を回収し、RNAを抽出し、cDNAを調製した。

【0342】

HoxA9、FLT3、MEIS1およびDOT1Lを含む選択した遺伝子の発現レベルをリアルタイム定量PCRにより判定した。図4は、様々な濃度の化合物A2による処理後のHoxA9およびFLT3の発現を示す。HoxA9およびFLT3の両方の発現が用量依存的に低下した。図5は、様々な濃度の化合物Tによる処理後のHoxA9、FLT3、MEIS1およびDOT1Lの発現を示す。予想通り、DOT1L遺伝子発現はDOT1L阻害剤による処理後に低下しなかったことから、対照として有用であると見なすことができる。HoxA9、FLT3およびMEIS1の発現は、化合物Tによる処理後も投薬量依存的に低下した。

【0343】

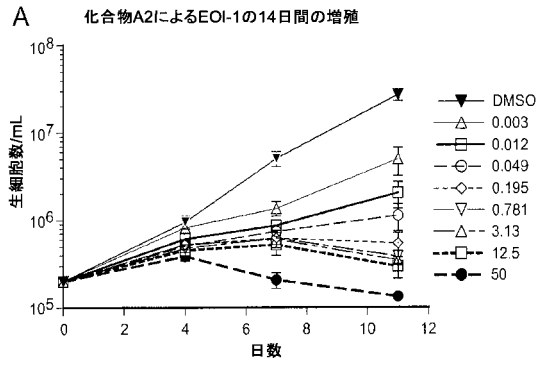
本明細書に言及した特許文書および科学論文の各々の開示内容全体は、あらゆる目的において援用する。

本発明は、その精神または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。したがって前述の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載の本発明に関する限定ではなく、例示と見なすべきである。このため本発明の範囲は、明細書本文ではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等範囲に属するすべての変更をすべてその範囲内に包含することを意図している。

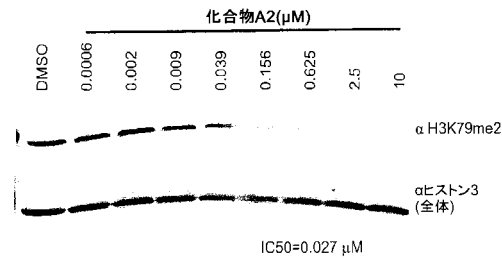
10

20

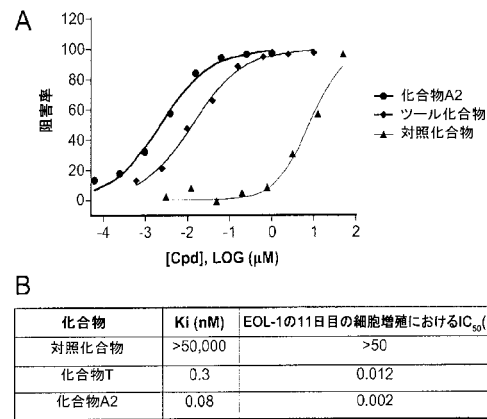
【図 1】

**B**

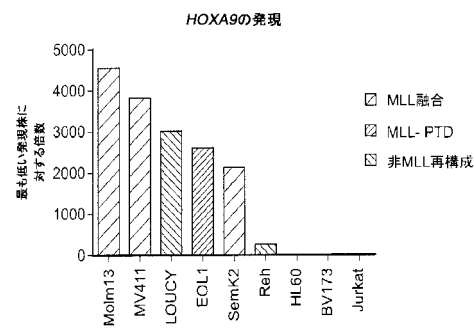
H3K79me2(4日目)



【図 2】

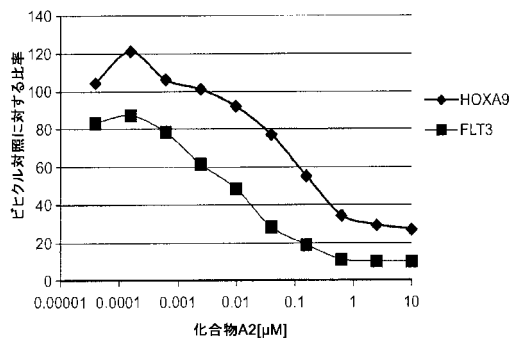


【図 3】



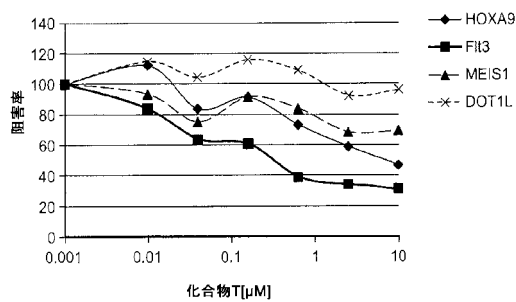
【図 4】

qPCR(6日間のインキュベーション)



【図 5】

6日目の発現



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/7076 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCOTT R DAIGLE ET AL: "Selective Killing of Mixed Lineage Leukemia Cells by a Potent Small-Molecule DOT1L Inhibitor", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 20, no. 1, 16 June 2011 (2011-06-16), pages 53-65, XP028099809, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCR.2011.06.009 [retrieved on 2011-06-20] figure 1A page 53, abstract page 59, left-hand column, paragraph 2 ----- -/--	1-18

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2014

Date of mailing of the international search report

25/03/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Baurand, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077082

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	COPELAND R A: "Protein methyltransferase inhibitors as personalized cancer therapeutics", DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES 2012 ELSEVIER LTD GBR, vol. 9, no. 2-3, October 2012 (2012-10), pages e83-e90, XP002721606, ISSN: 1740-6773 page e86, left-hand column, paragraph 1 table 3 -----	1-18
X	BASAVAPATHRUNI ARAVIND ET AL: "Conformational Adaptation Drives Potent, Selective and Durable Inhibition of the Human Protein Methyltransferase DOT1L", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN, vol. 80, no. 6, 9 October 2012 (2012-10-09), pages 971-980, XP002721607, ISSN: 1747-0277 figure 1 page 979, left-hand column, paragraph 1 page 979, left-hand column, paragraph 2 -----	1-18
X	CHEN LIYING ET AL: "Abrogation of MLL-AF10 and CALM-AF10 Mediated Transformation Through Genetic Inactivation or Pharmacological Inhibition of the H3K79 Methyltransferase DOT1L", BLOOD, vol. 120, no. 21, November 2012 (2012-11), page 2384, XP002721608, & 54TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2012 abstract -----	1-18
Y	JIANG XI ET AL: "Blockade of Mir-150 Maturation by MLL-Fusion/MYC/Lin-28 Is Required for MLL-Associated Leukemia", BLOOD, vol. 120, no. 21, November 2012 (2012-11), page 3499, XP002721609, & 54TH ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 08 -11, 2012 abstract ----- -/--	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/077082

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BERNT KATHRIN M ET AL: "Demonstration of a Role for Dot1l In MLL-Rearranged Leukemia Using a Conditional Loss of Function Model", BLOOD, vol. 116, no. 21, November 2010 (2010-11), page 34, XP002721610, & 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 04 -07, 2010 abstract</p> <p>-----</p>	1-18

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 Q 1/68 (2006.01) C 1 2 Q 1/68 A

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

(72)発明者 スコット アール . ダイグル
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 9 5 0 , ニューバリーポート, フランクリン ストリート 1 1

Fターム(参考) 4B063 QA19 QQ52 QR08 QR42 QR55 QR62 QS25 QS36
4C086 AA01 AA02 CB05 EA16 EA18 MA01 MA04 NA14 ZB27 ZC41