(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541975
(P2024-541975A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	121	4C084
C07D 471/14 (2006.01)		C07D	471/04	CSP	4C086
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	471/14	101	
A61K 31/55 (2006.01)		C07D	519/00	311	
A61K 31/444 (2006.01)		A61K	31/55	ZNA	

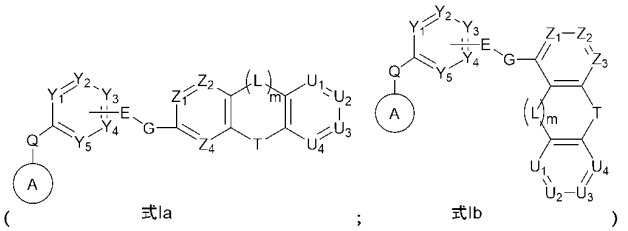
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全249頁）　最終頁に続く

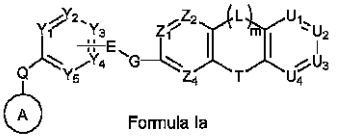
(21)出願番号　特願2024-525308(P2024-525308)
(86)(22)出願日　令和4年11月4日(2022.11.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月24日(2024.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/079290
(87)国際公開番号　WO2023/081812
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　63/276,073
(32)優先日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

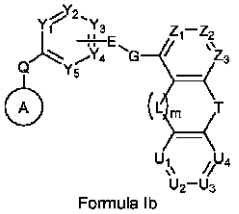
(71)出願人　522434554
ジョージアミューン・インコーポレイテッド
Ｇｅｏｒｇｉａｍｕｎｅ　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国２０８７８メリーランド州ゲイザースバーグ、クロッパー・ロード９４２
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　クレイフ，サミル
アメリカ合衆国２０８１６メリーランド州ベセスダ、ブルックス・リッジ・コート６１３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＫＴ３モジュレーター

(57)【要約】
式ＩａまたはＩｂ

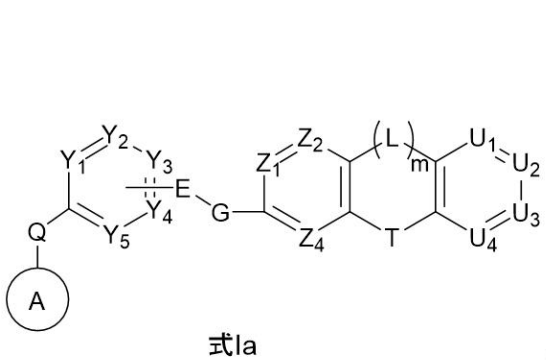



Formula Ia

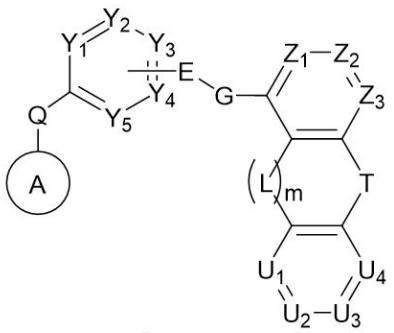

Formula Ib

の化合物が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。化合物は、インビトロまたはインビボでＡｋｔ３の特性または効果をモジュレートすることができ、様々な状態の予防または治療において個々にまたは他の薬剤と併用して使用することもできる。化合物を合成するための方法が記載されている。医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの化合物または組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた記載されている。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉａまたは Ｉｂ：
【化１】



式Ia ;または

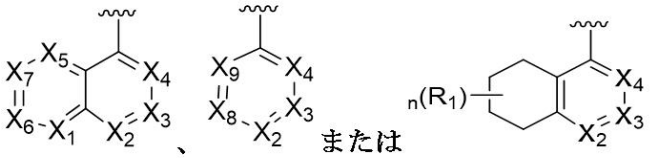


式Ib

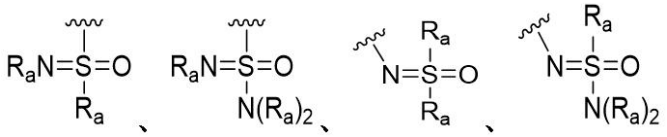
〔式中、
【化２】



は、
【化３】

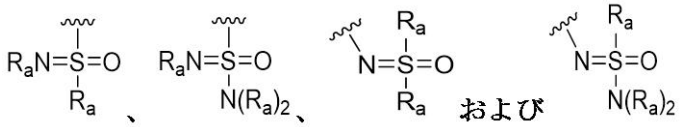


であり、ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、
Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化４】

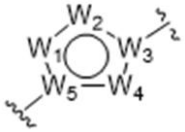


および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリー

ルからなる群から選択され、
R_1の(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_4～C_{14})トリシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニル、(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$でそれぞれ適宜置換されており、
Qは、$C(R_a)_2$、O、NR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aであり、
Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるNまたはCR_2であるが、ただし、Y_3またはY_4が－E－Gに接続している場合、Y_3またはY_4はCであり、
R_2は、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、(C_4～C_{10})トリシクロアルキル、(C_4～C_{10})トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$、－$N(R_a)SO_2R_a$、
【化５】

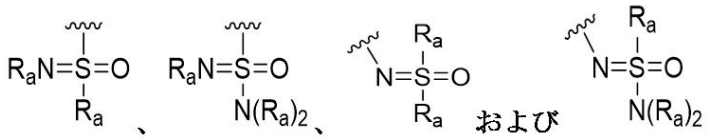


からなる群から選択され、
－E－G－はY_3またはY_4に接続しており、－$(C=O)NR_x$－、－$NR_x(C=O)$－、－$N(R_x)(C=O)N(R_x)$－、－$O(C=O)N(R_x)$－、－$N(R_x)(C=O)O$－、－SO_2NR_x－、－NR_xSO_2－または
【化６】

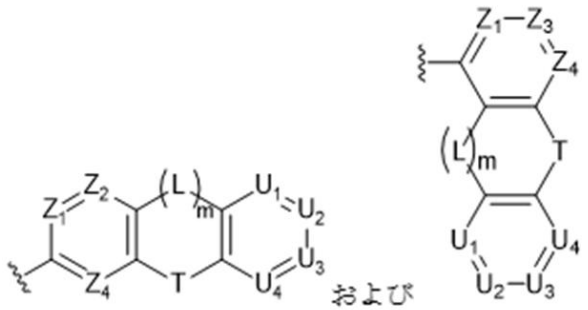


であり、R_xの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはR_xとY_3、R_xとY_4、R_xとZ_1、もしくはR_xとZ_4が一緒になって、１つもしくは複数のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成し、R_yの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、OH、O(C_1～C_6)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのR_yが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、
W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるCR_6、NまたはNR_6であり、
R_6の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキルおよび(C_1～C_6)ハ

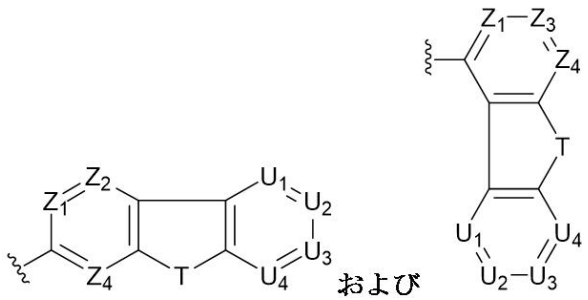
ロアルキルからなる群から選択され、
Z_1、Z_2、Z_3およびZ_4は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはCR_3であり、
R_3は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、
【化７】



からなる群から選択され、
Ｔは、Ｏ、ＳまたはＮR_aであり、
Ｌの各存在は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮR_aまたは$C(R_a)_2$であり、
ｍは０～３の整数であり、ｍが０の場合、構造部分
【化８】



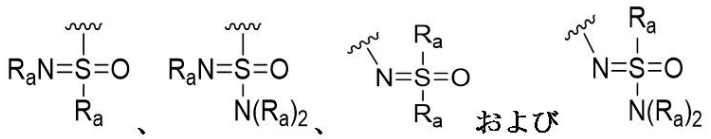
は、
【化９】



の構造をそれぞれ有し、
U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはCR_4であり、

Ｒ４は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１０】



からなる群から選択され、
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８、Ｘ９、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４がそれぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)、Ｃ(Ｃ１～Ｃ６(アルキル))またはＮである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８、Ｘ９、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４がそれぞれ独立して、ＣＨまたはＮである、請求項１に記載の化合物。

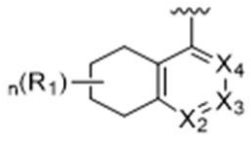
【請求項４】

【化１１】

Ⓐ

が、

【化１２】

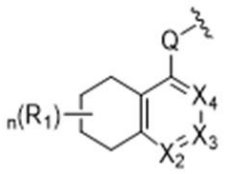


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５】

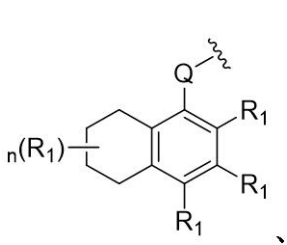
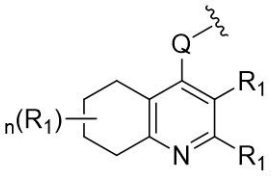
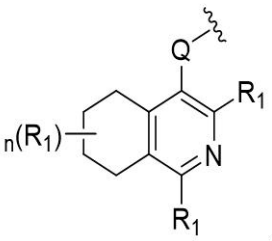
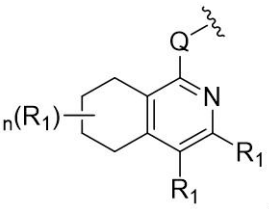
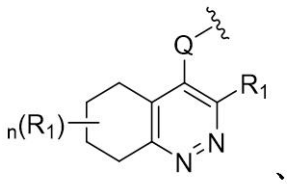
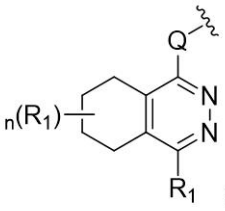
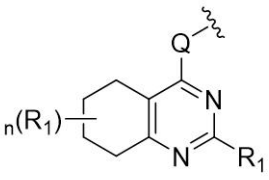
構造部分

【化１３】



が、

【化１４】


、

、

、

、

、

または


の構造を有する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

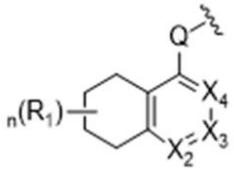
【請求項６】

ｎが０、１または２である、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

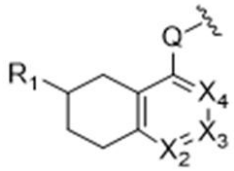
構造部分

【化１５】



が、

【化１６】

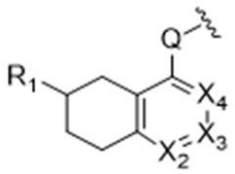


の構造を有する、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

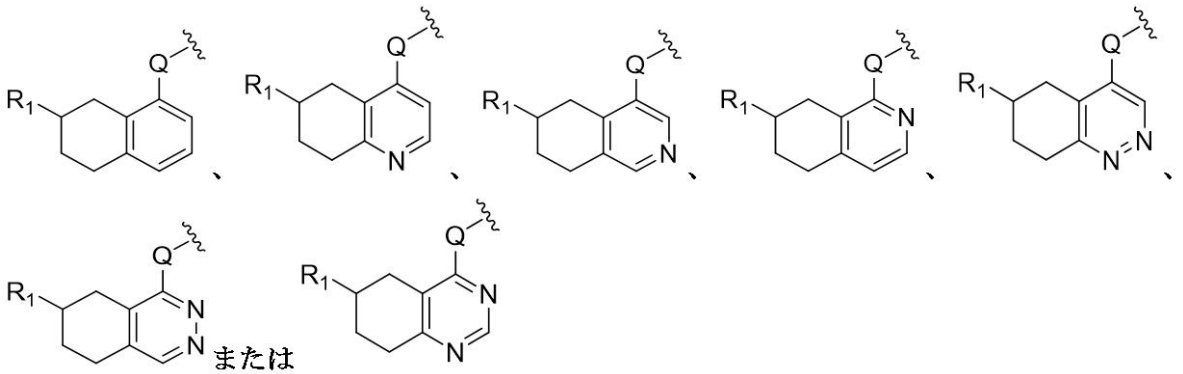
構造部分

【化１７】



が、

【化１８】



または

の構造を有する、請求項７に記載の化合物。

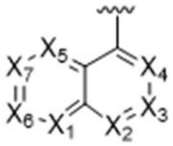
【請求項９】

【化１９】

Ⓐ

が、

【化２０】

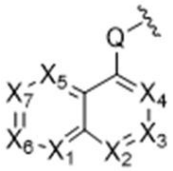


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

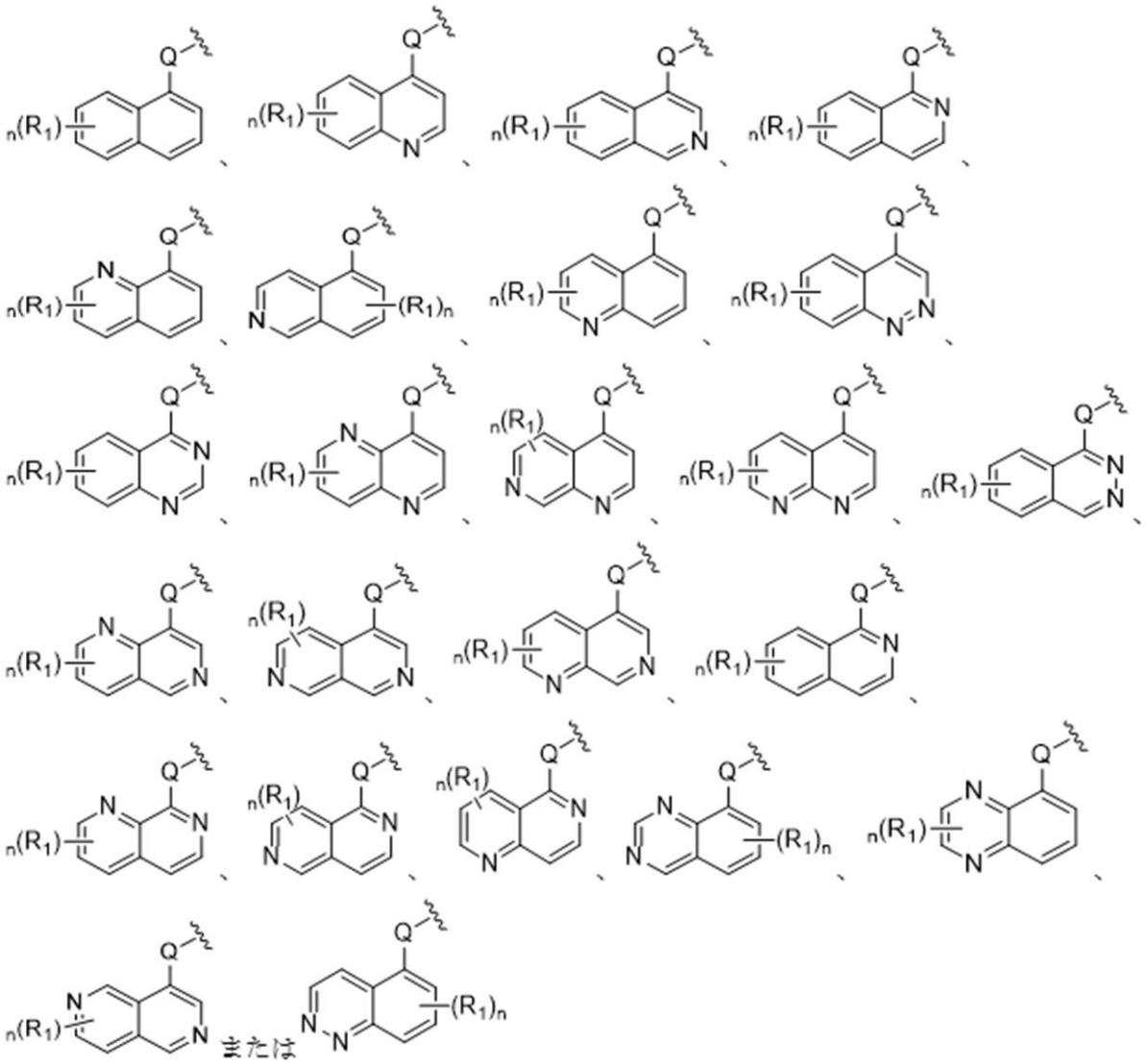
構造部分

【化２１】



が、

【化２２】



の構造を有する、請求項１から３および９のいずれか一項に記載の化合物。

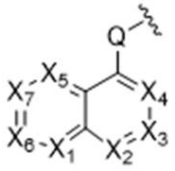
【請求項１１】

ｎが０、１または２である、請求項１から３および１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

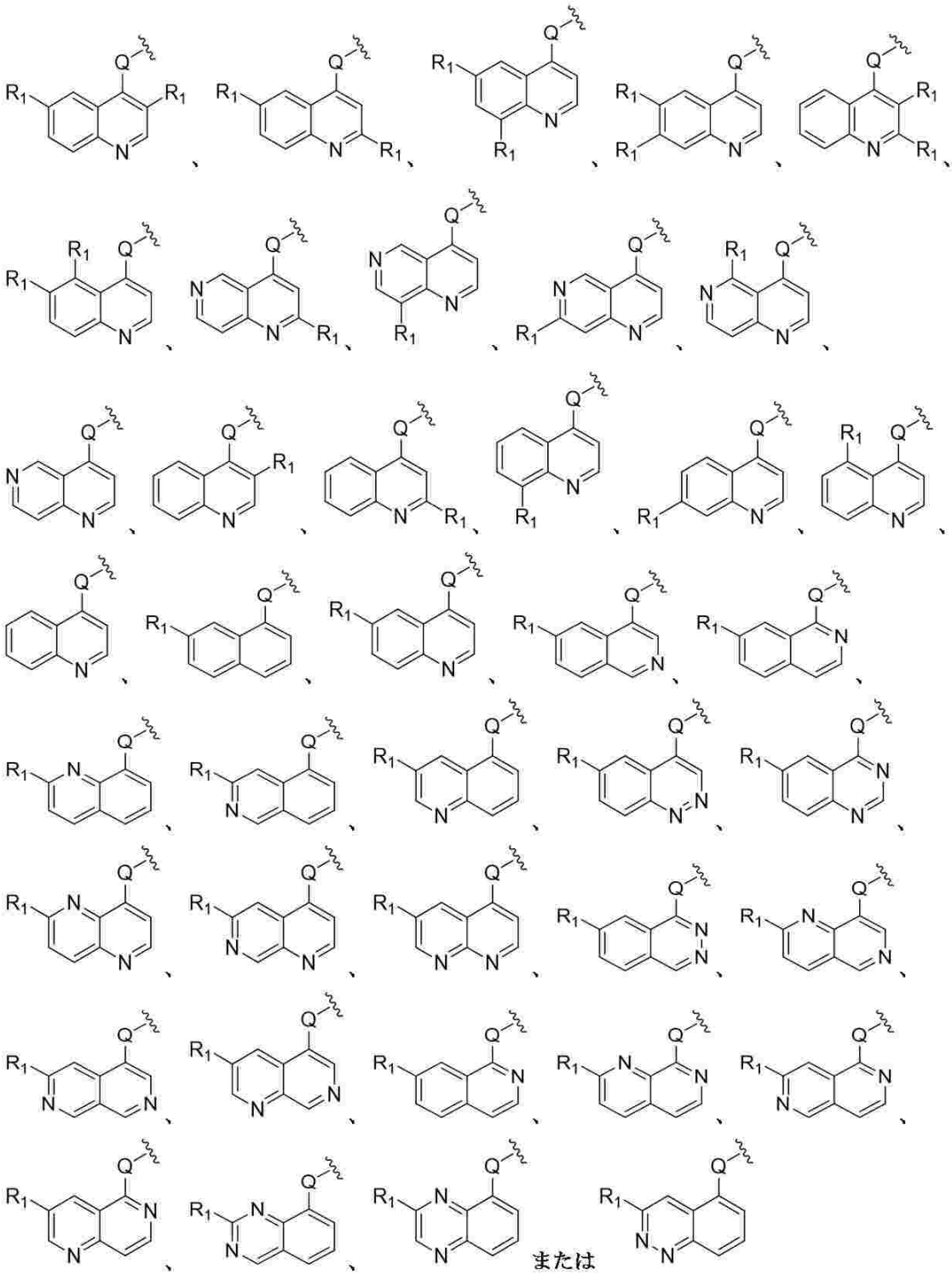
構造部分

【化２３】



が、

【化２４】

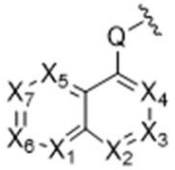


の構造を有する、請求項１から３および９から１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

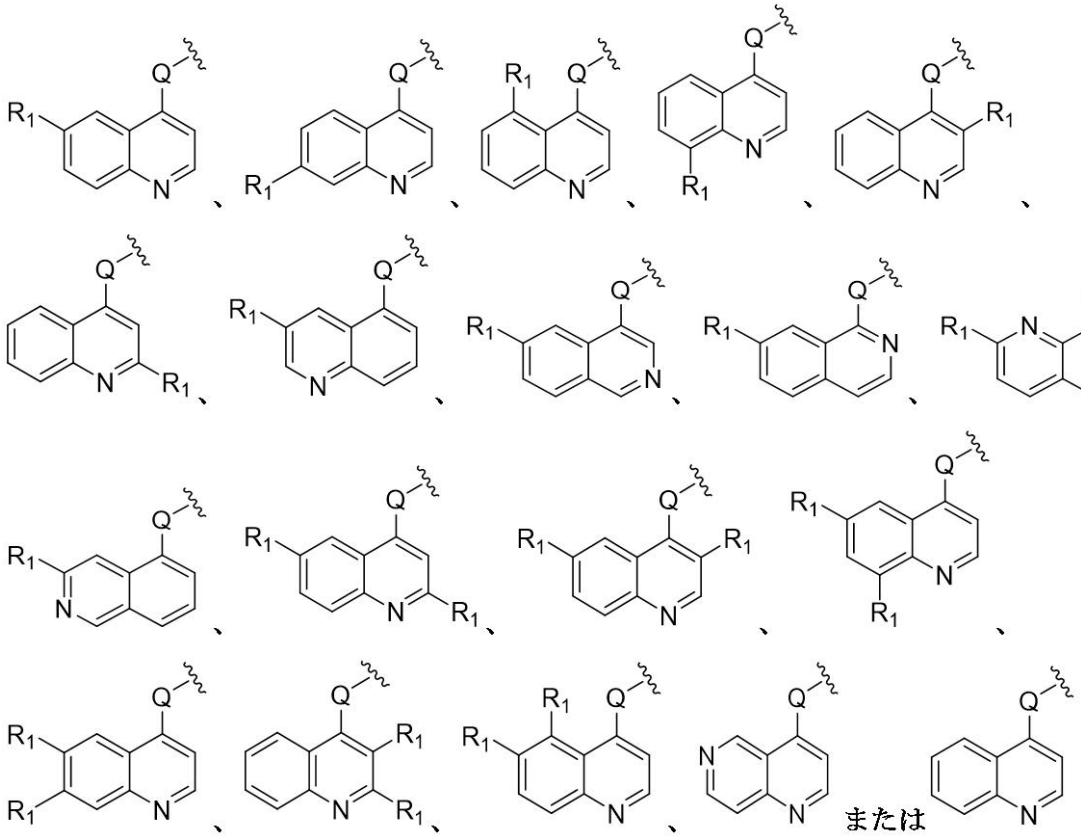
構造部分

【化２５】



が、

【化２６】

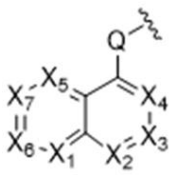


の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

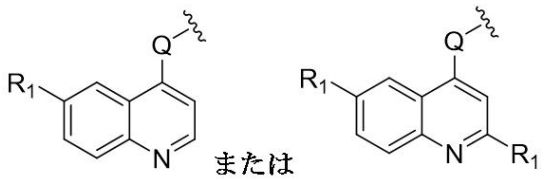
構造部分

【化２７】



が、

【化２８】



の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。

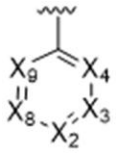
【請求項１５】

【化２９】

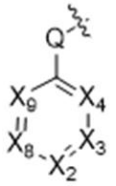
Ⓐ

が、

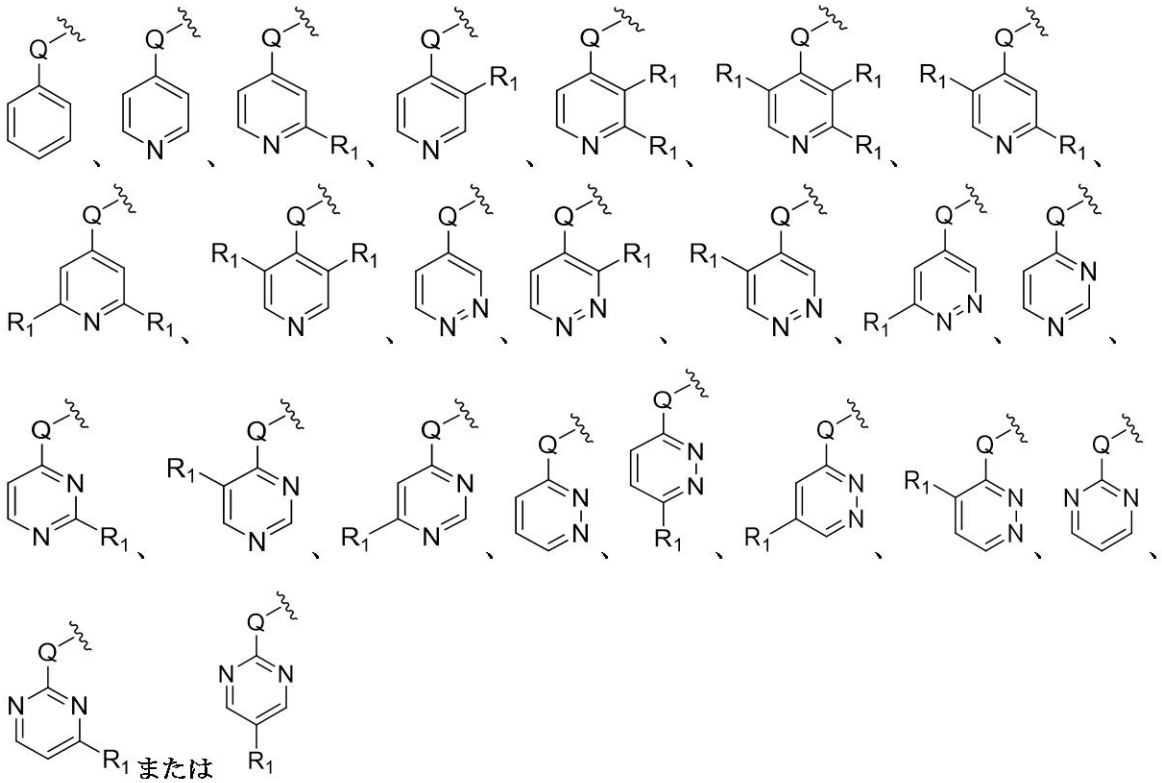
【化３０】



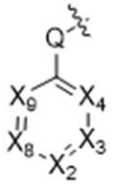
である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
構造部分
【化３１】



が、
【化３２】

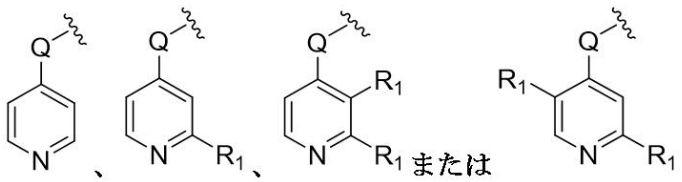


の構造を有する、請求項１から３および１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
構造部分
【化３３】



が、

【化３４】



の構造を有する、請求項１から３および１５から１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｑが Ｏである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｑが、ＮＲ$_a$、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)Ｒ$_a$またはＮＳＯ$_2$Ｒ$_a$である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

Ｒ$_1$の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲ$_a$、Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルケニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルケニル、アリール、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)トリシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロトリシクロアルケニル、－ＣＮ、Ｎ$_3$、ＮＯ$_2$、ＣＯＲ$_a$、ＣＯ$_2$Ｒ$_a$、ＣＯＮ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$または－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$であり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルケニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)トリシクロアルケニルおよび(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロトリシクロアルケニルが、１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルでそれぞれ適宜置換されている、請求項１から１９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｒ$_1$の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$または－ＣＮであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

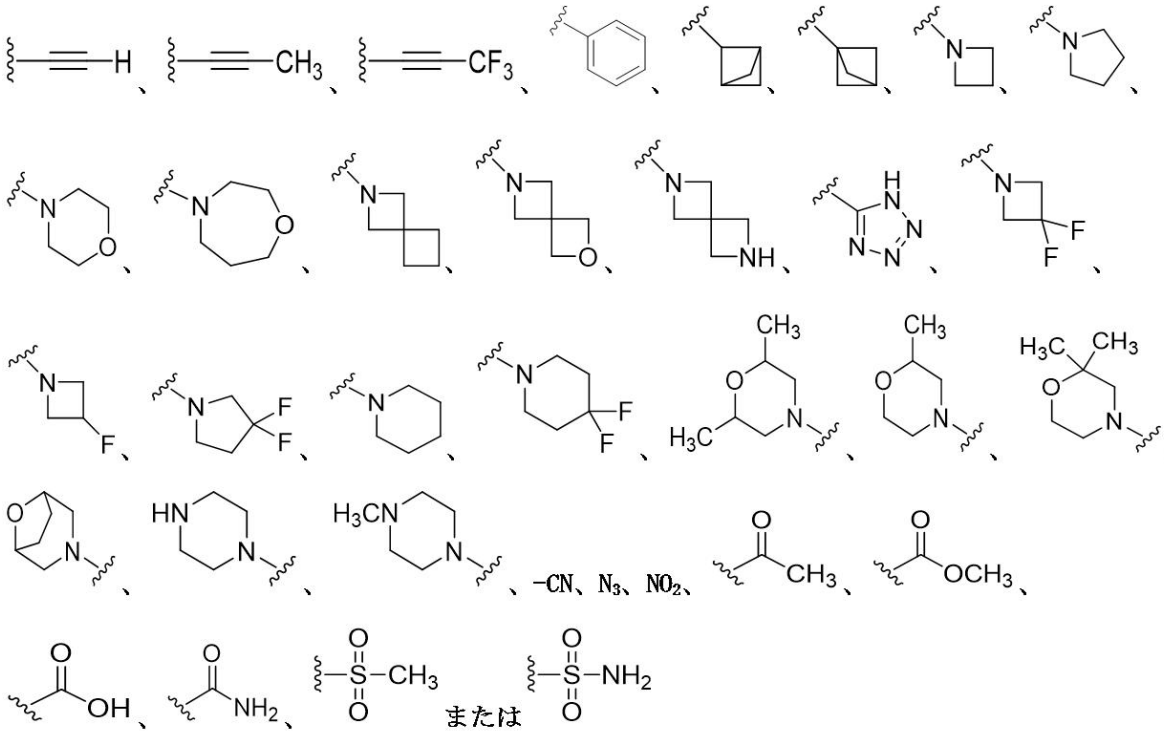
【請求項２２】

Ｒ$_1$の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロハロアルキルまたは(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

Ｒ$_1$の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化３５】

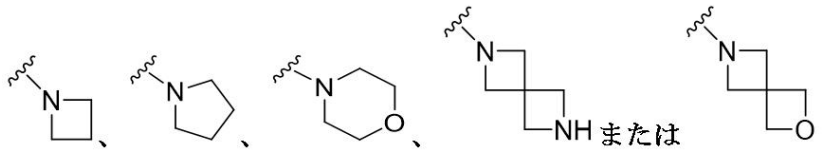


である、請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化３６】

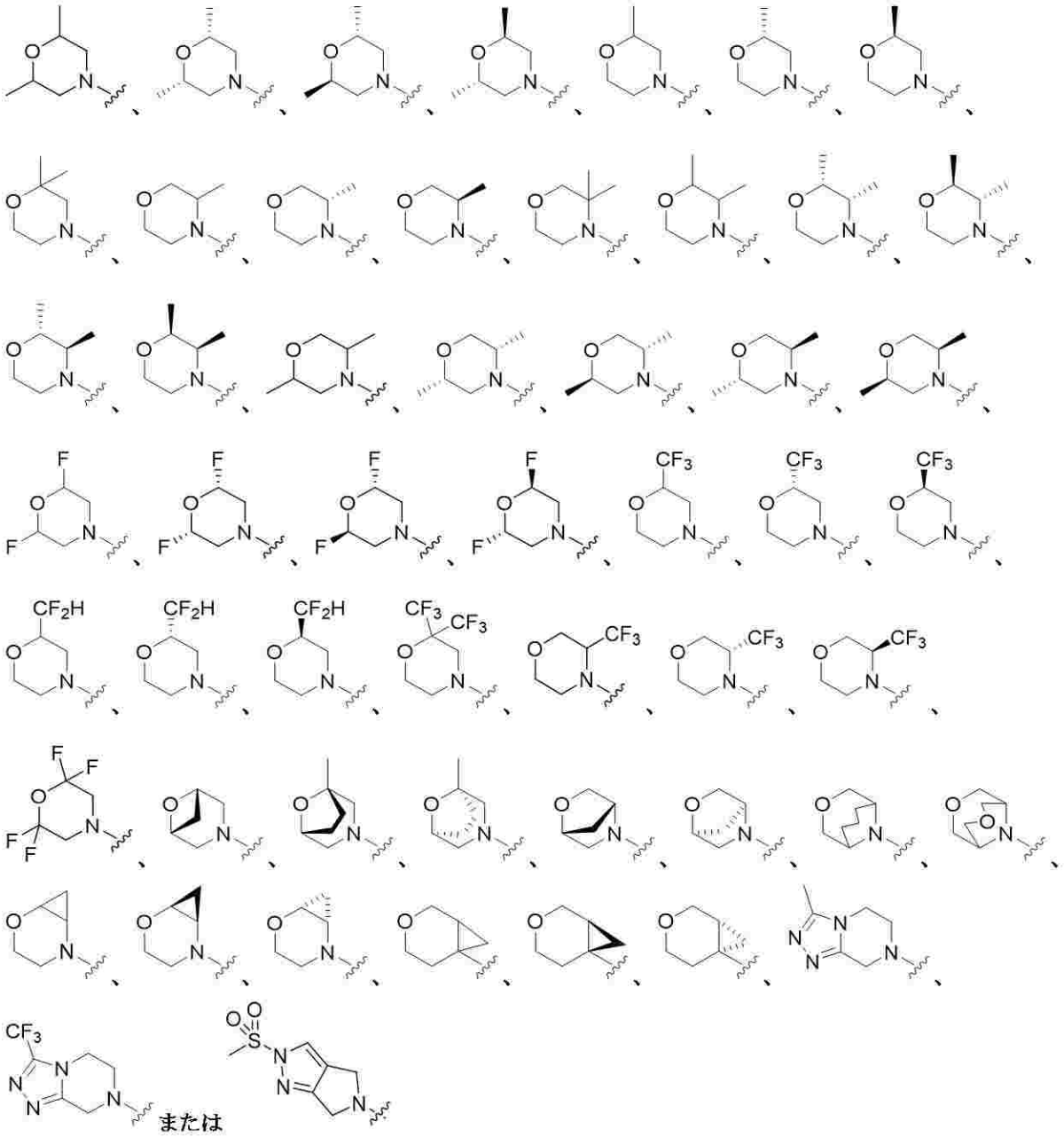


である、請求項１から２３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

R_1の少なくとも１つの存在が、

【化３７】

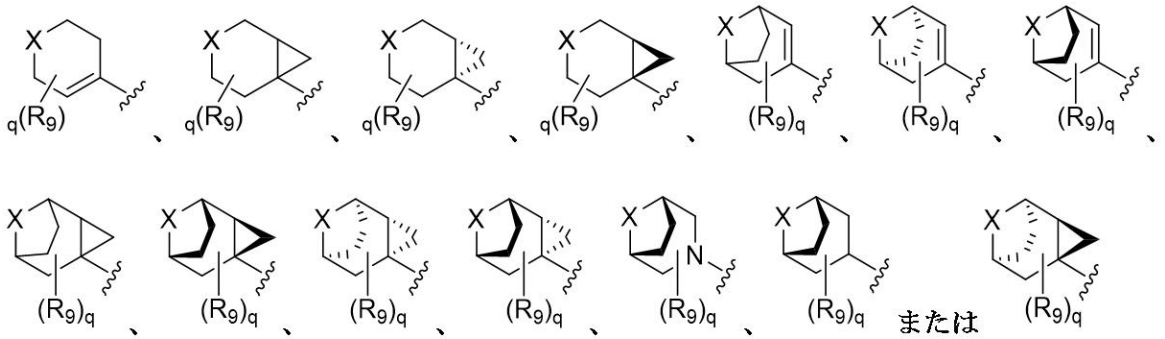


である、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化３８】



であり、ＸがＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑが０、１、２または３である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｘが Ｏである、請求項１から２０および２６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２８】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２０および２６から２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である、請求項１から２０および２６から２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２０および２６から２９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３１】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２０および２６から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２０および２６から３１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３３】

ｑが０である、請求項１から２０および２６から３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

ｑが１である、請求項１から２０および２６から３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

ｑが２または３である、請求項１から２０および２６から３４のいずれか一項に記載の化合物。

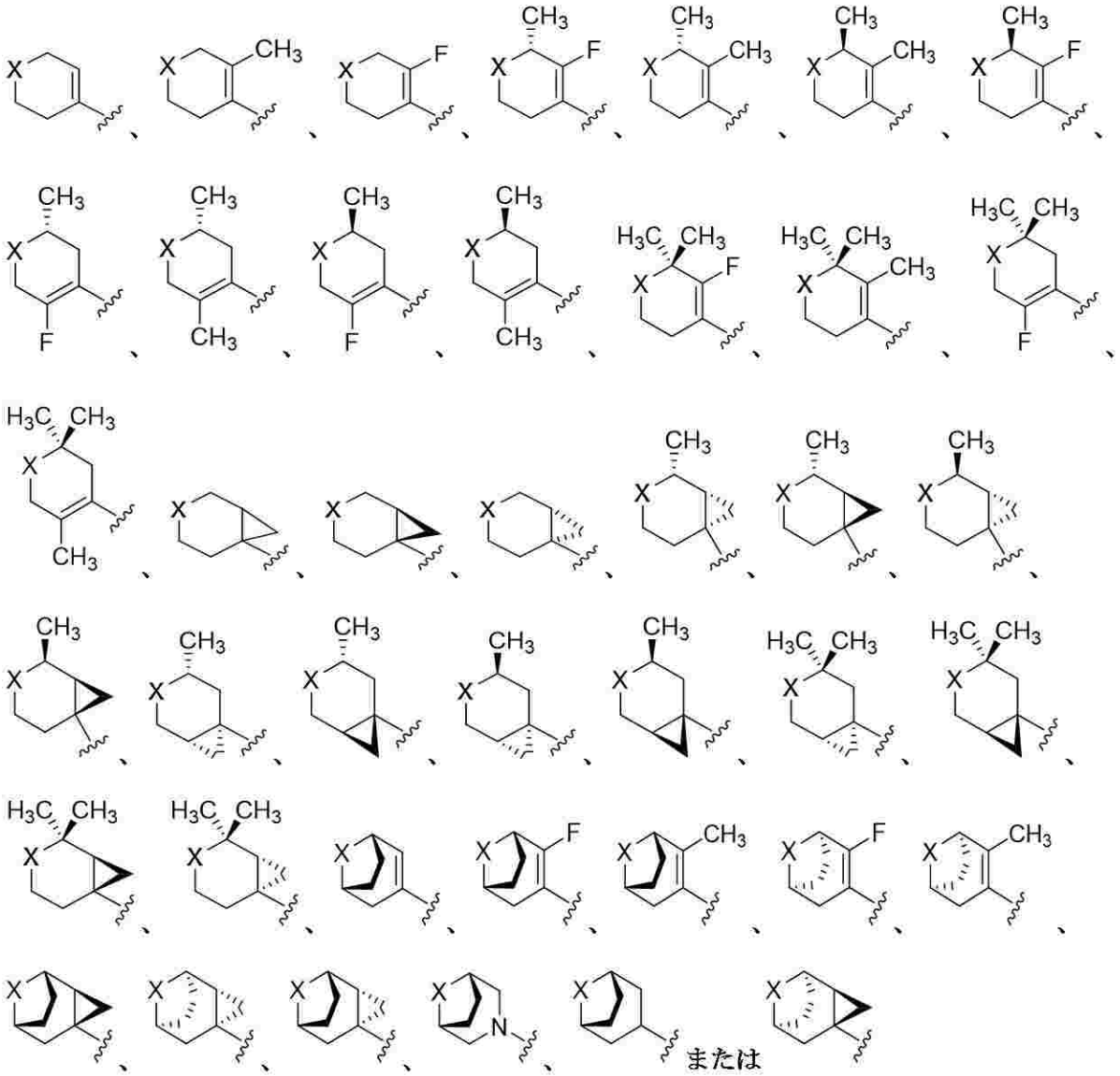
【請求項３６】

ＸがＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２０、２６および２８から３５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３７】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化３９】

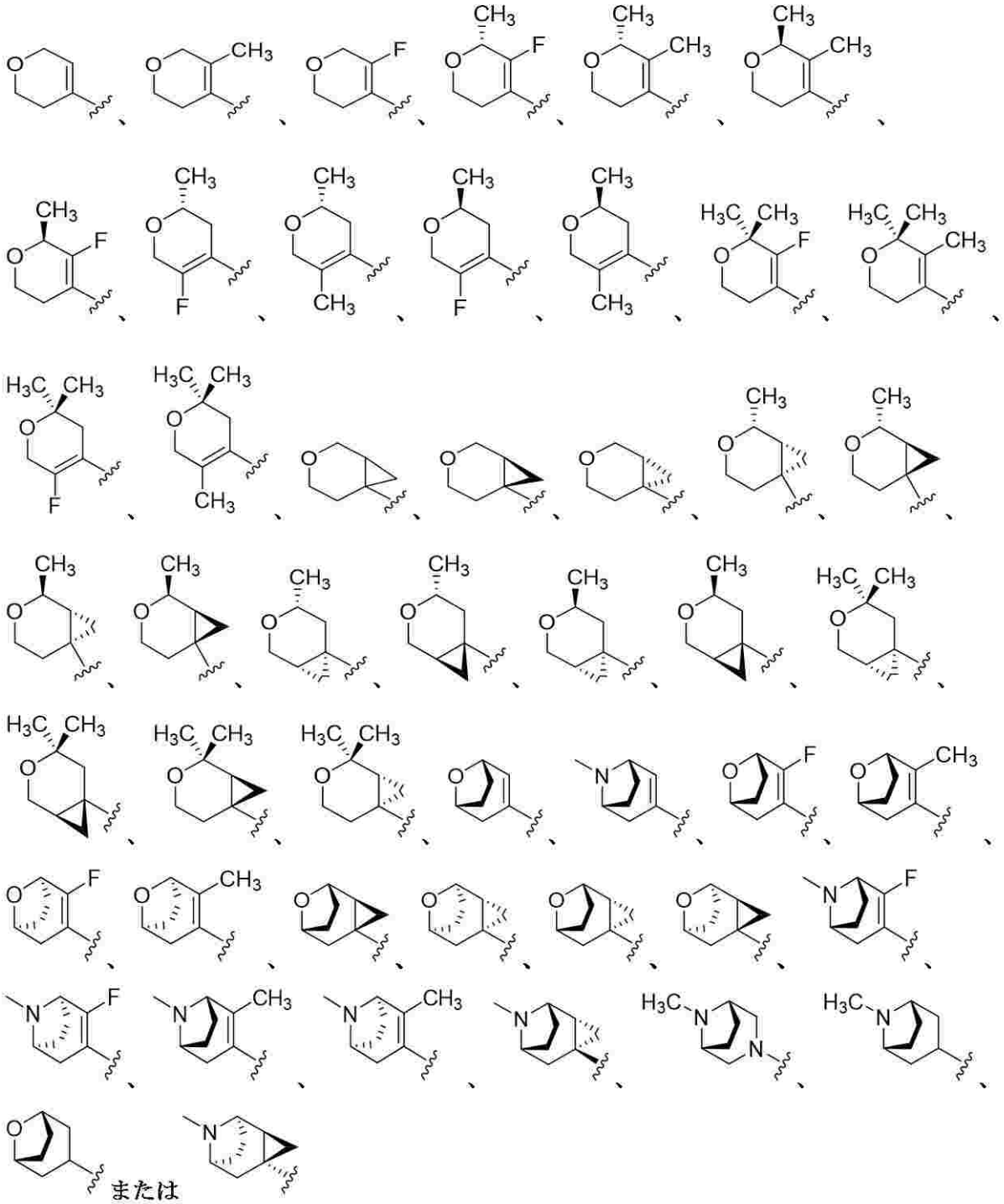


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２０および２６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４０】



である、請求項１から２０および２６のいずれか一項に記載の化合物。

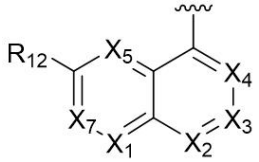
【請求項３９】

【化４１】



が、

【化４２】

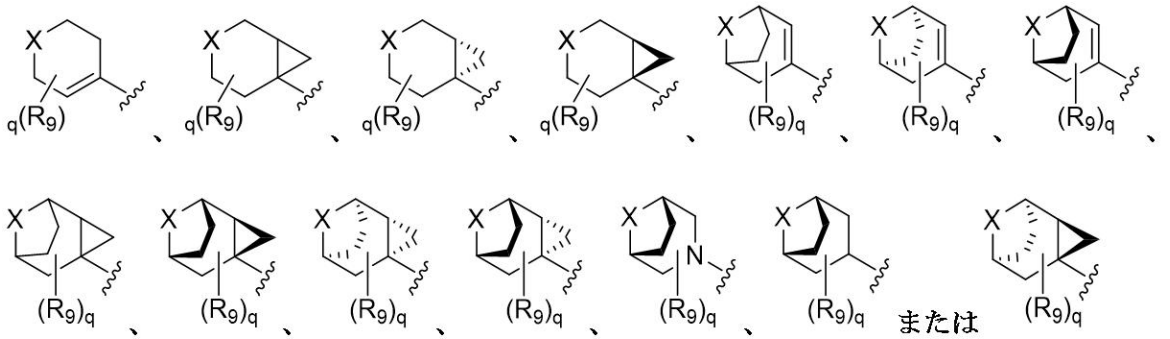


であり、Ｒ１２が、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれが、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｒ１２が、

【化４３】

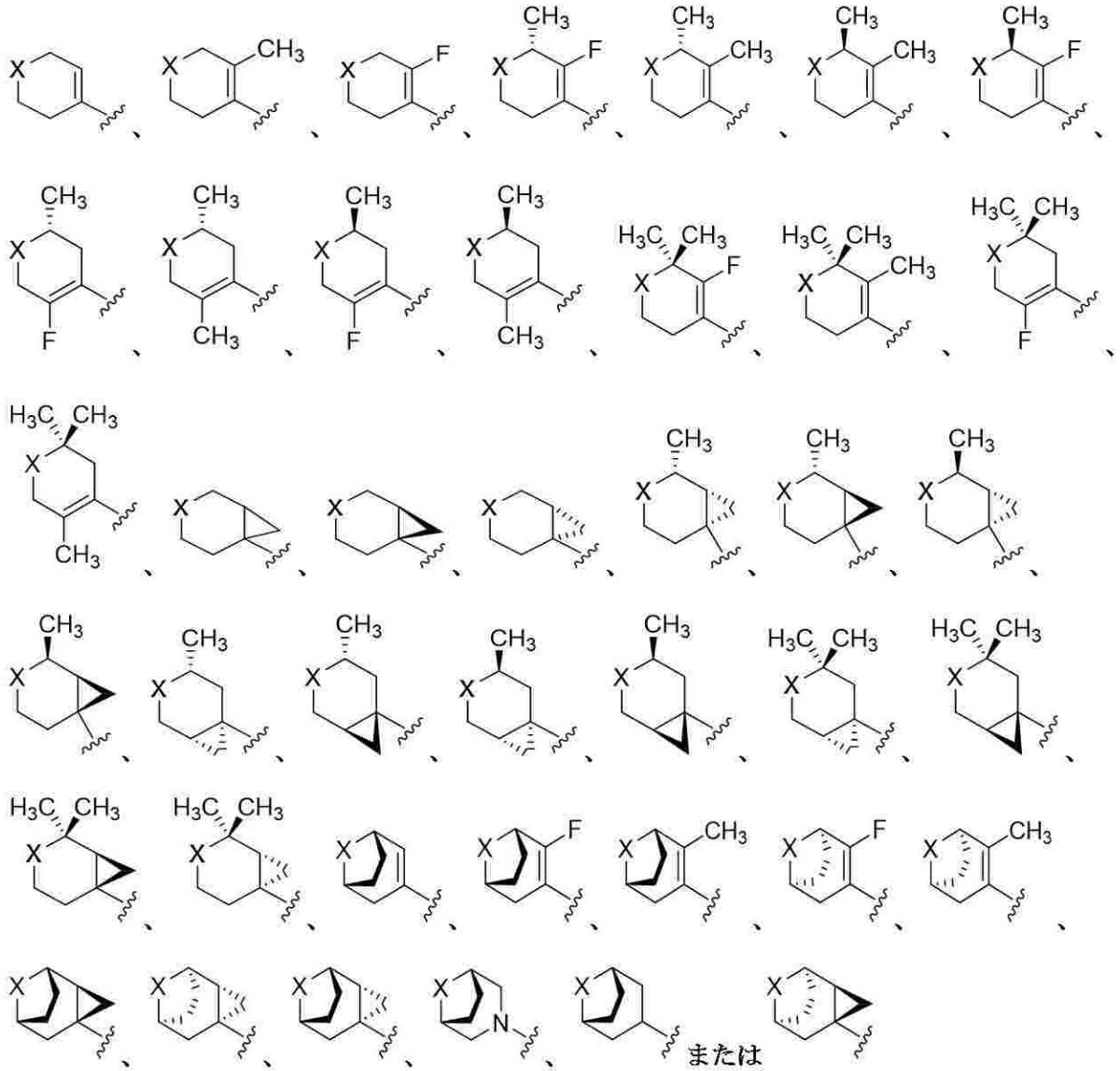


であり、ＸがＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑが０、１、２または３である、請求項３９に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｒ１２が、

【化４４】

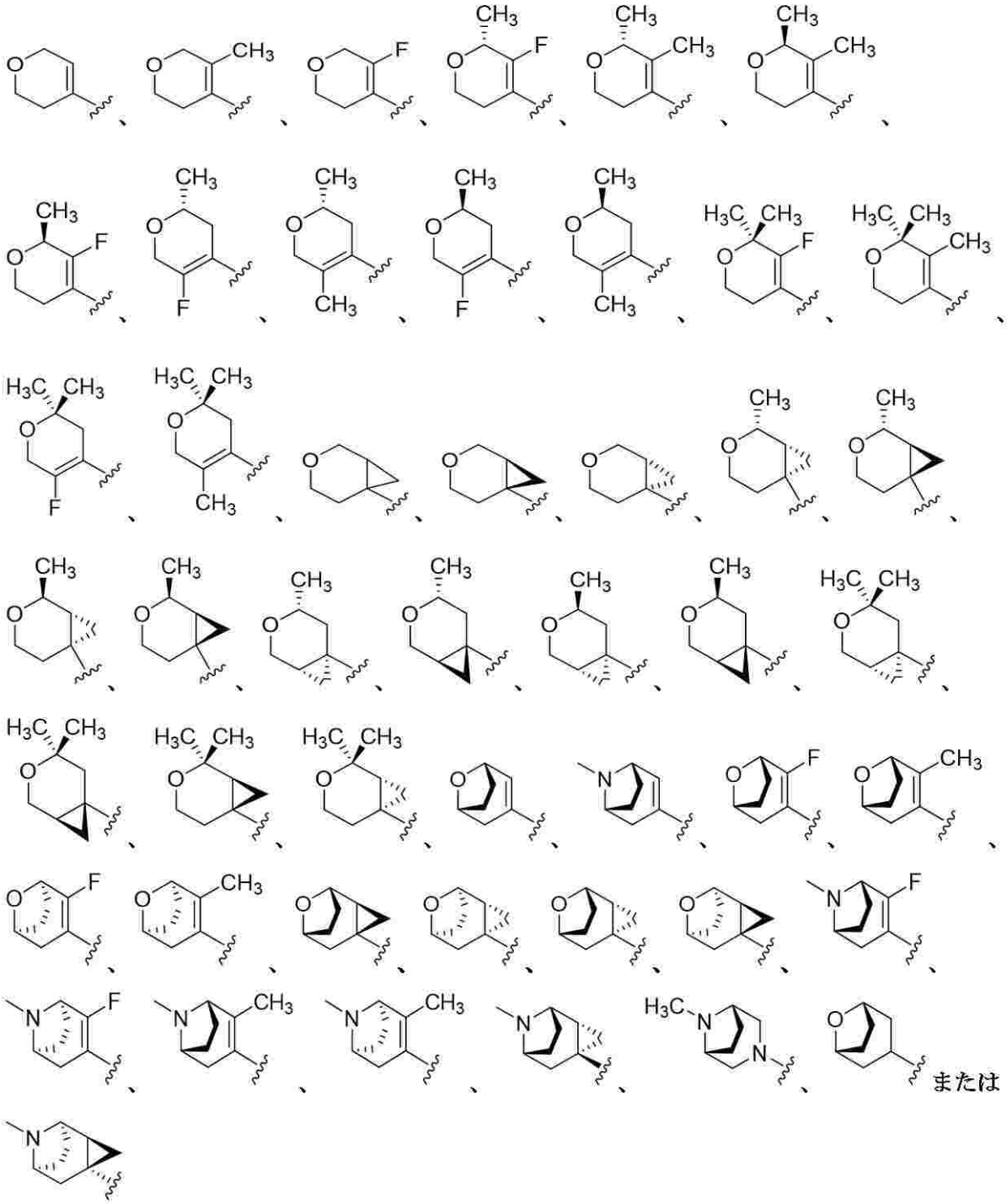


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項３９に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｒ１２が、

【化４５】



である、請求項３９に記載の化合物。

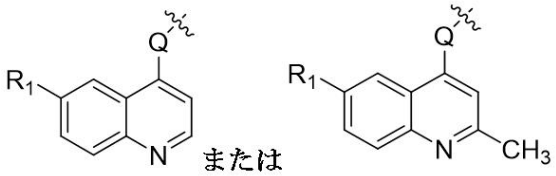
【請求項４３】

【化４６】



が、

【化４７】

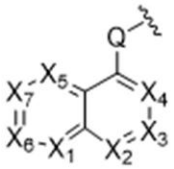


である、請求項２５に記載の化合物。

【請求項４４】

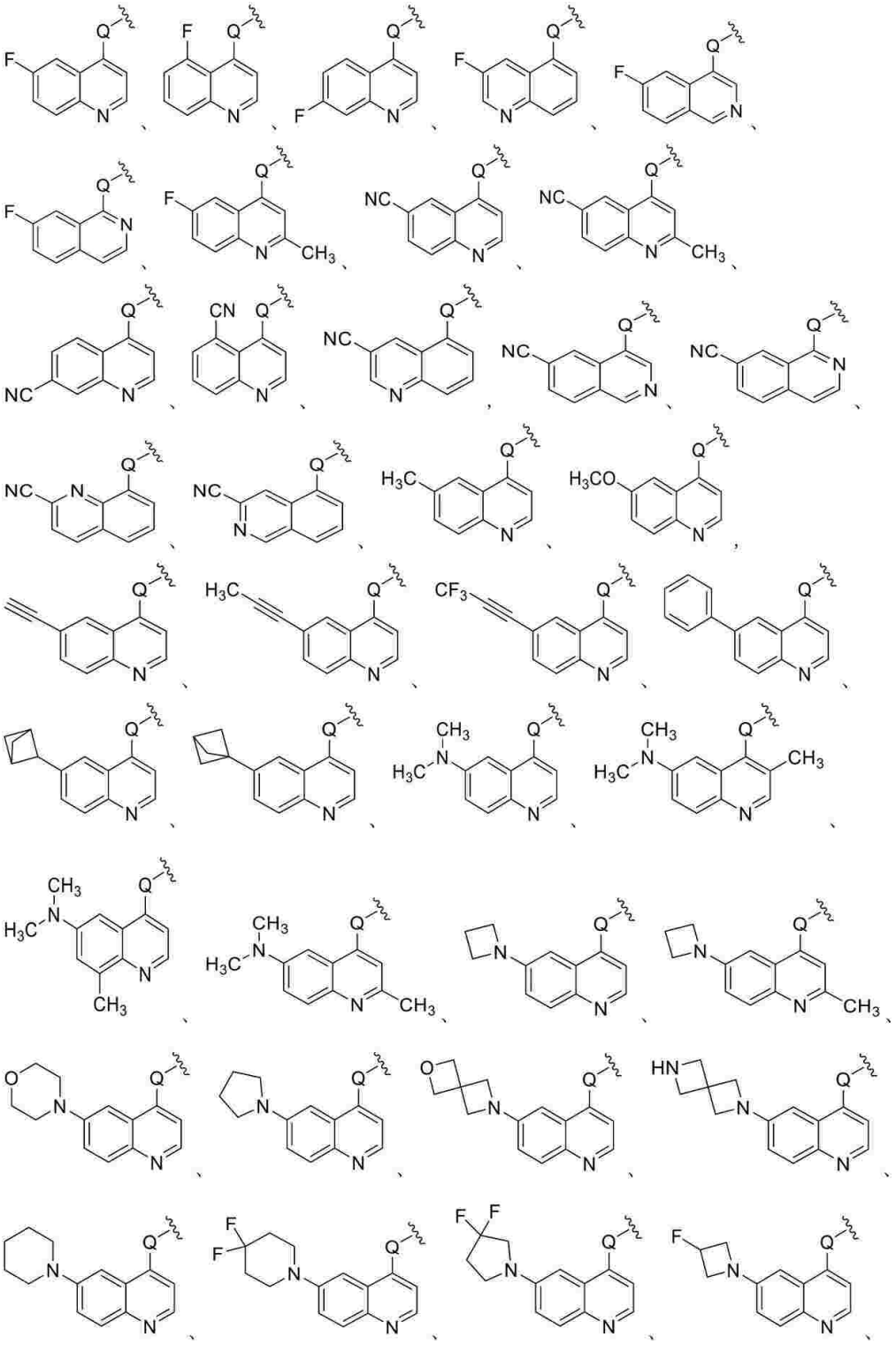
構造部分

【化４８】

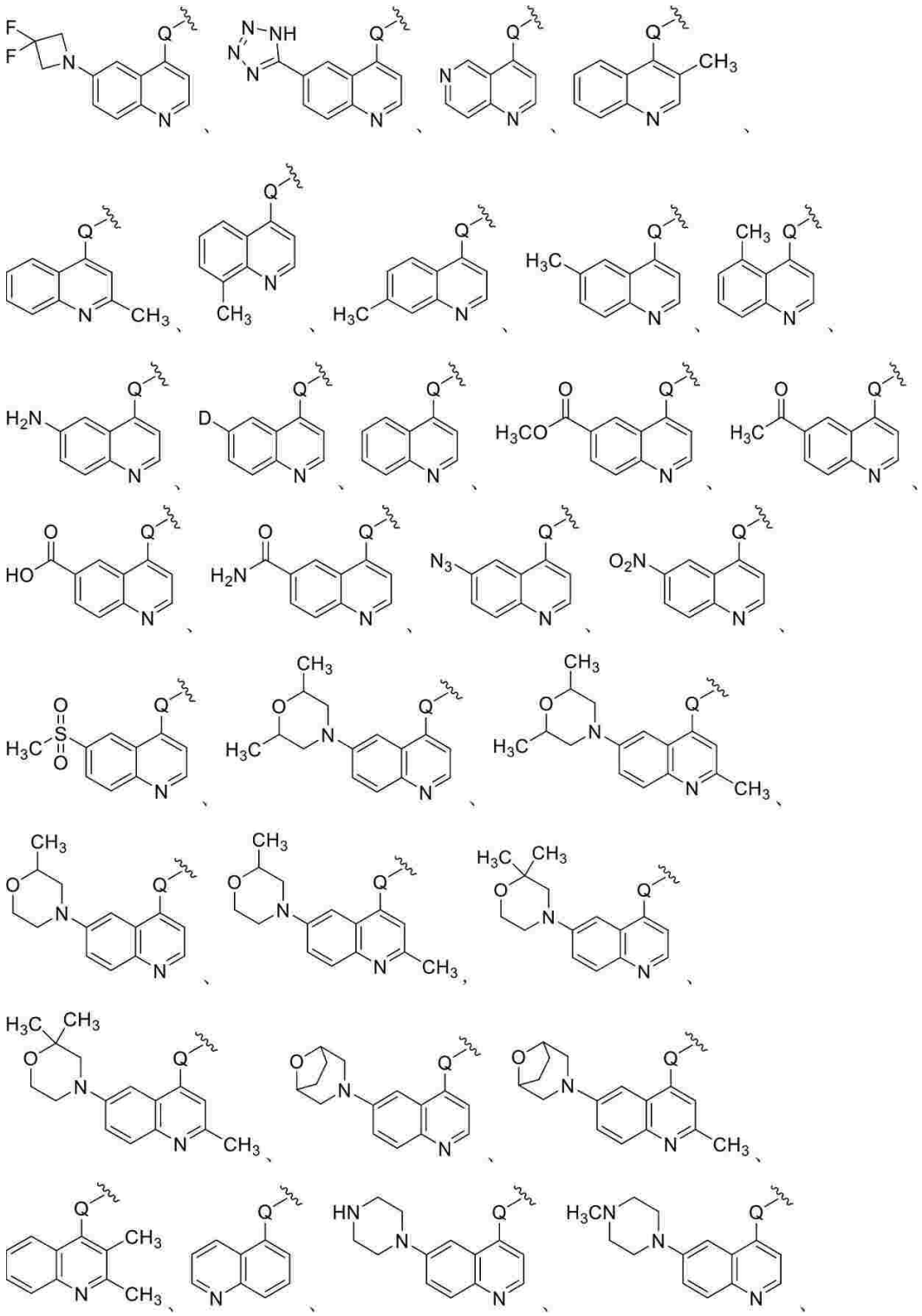


が、

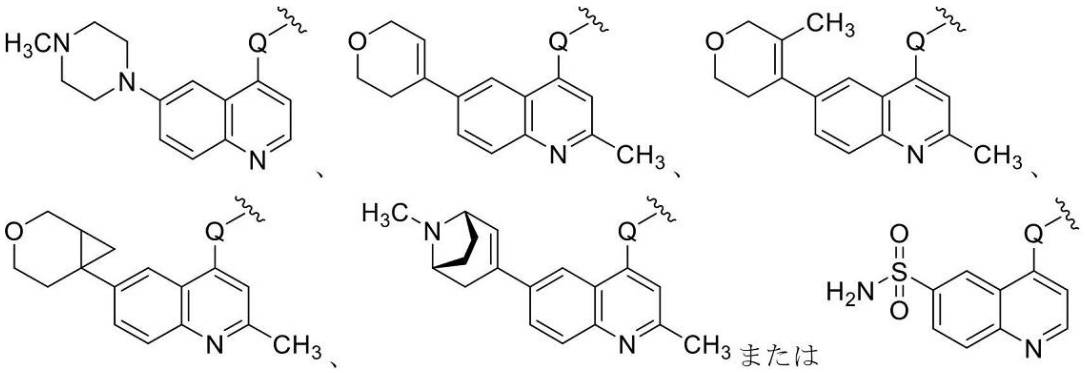
【化４９】



【化５０】



【化５１】

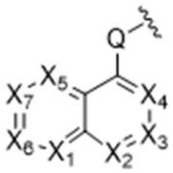


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１０から１４および１８から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

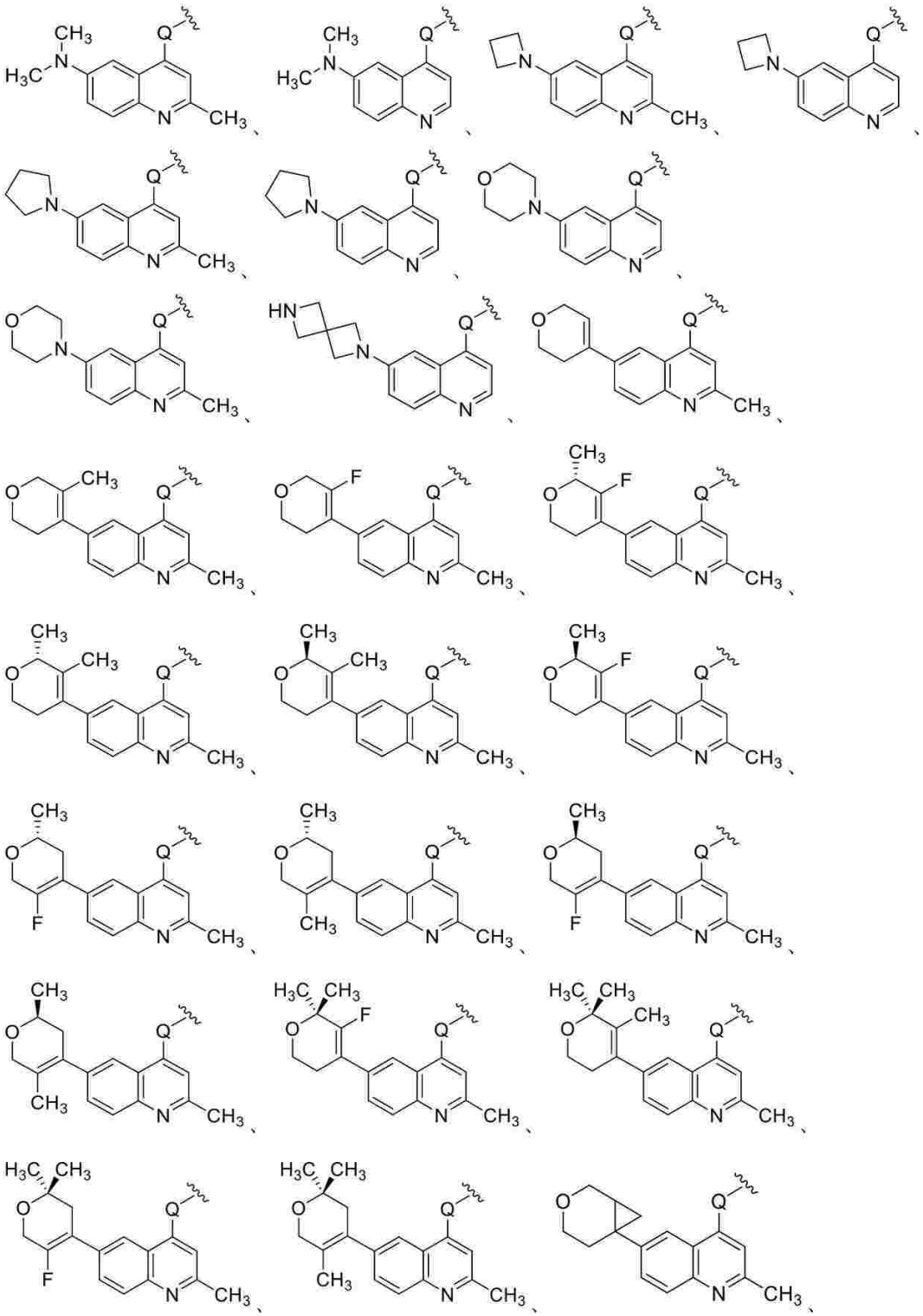
構造部分

【化５２】

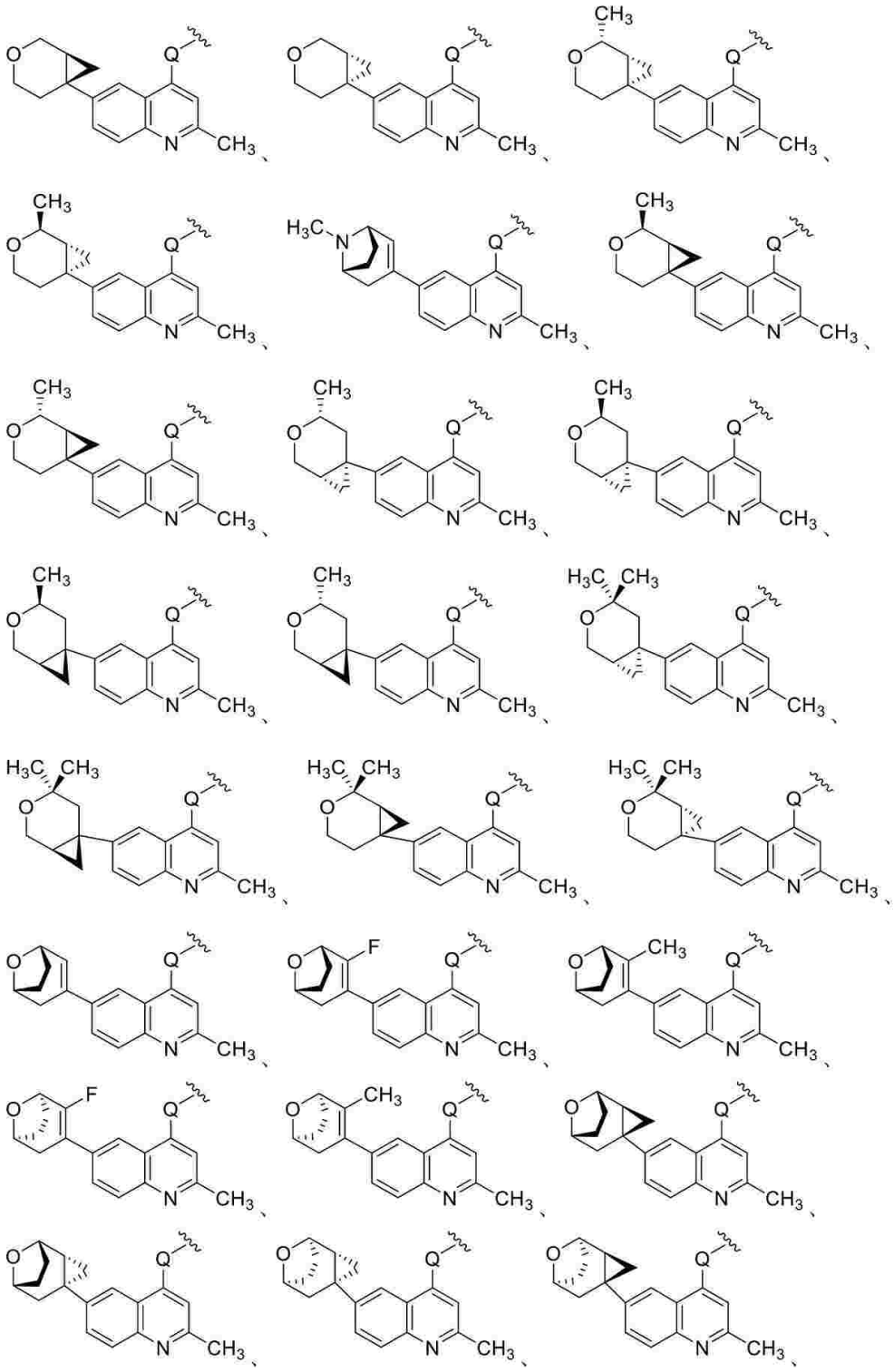


が、

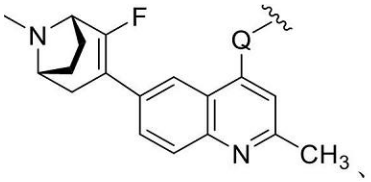
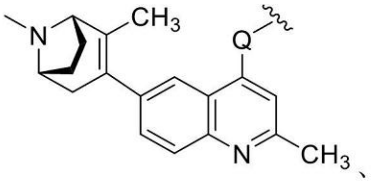
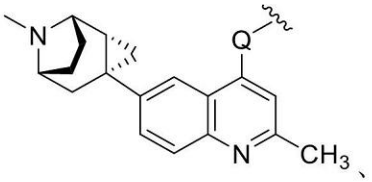
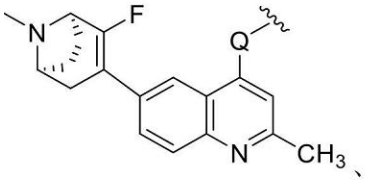
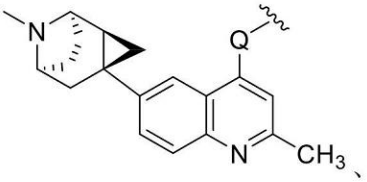
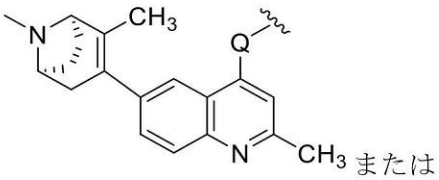
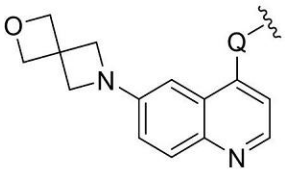
【化５３】



【化５４】



【化５５】

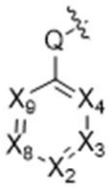

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１０から１４、１８から２５および４４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

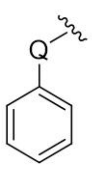
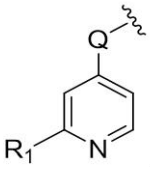
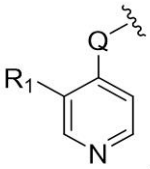
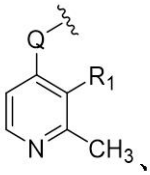
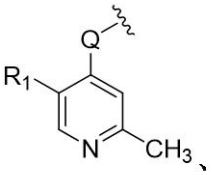
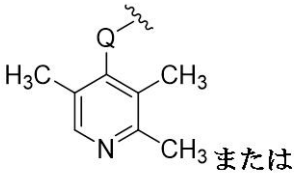
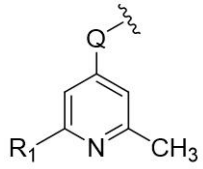
構造部分

【化５６】



が、

【化５７】

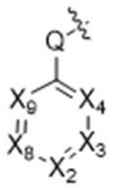

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨであり、Ｒ１が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである、請求項１から３および１５から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

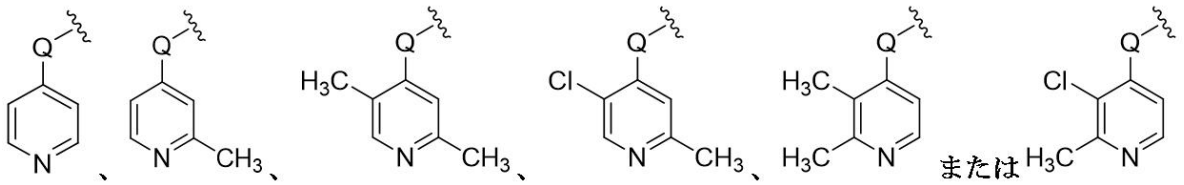
構造部分

【化５８】



が、

【化５９】

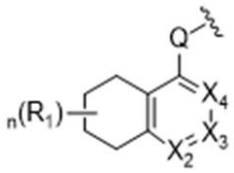


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３、１５から２４および４６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４８】

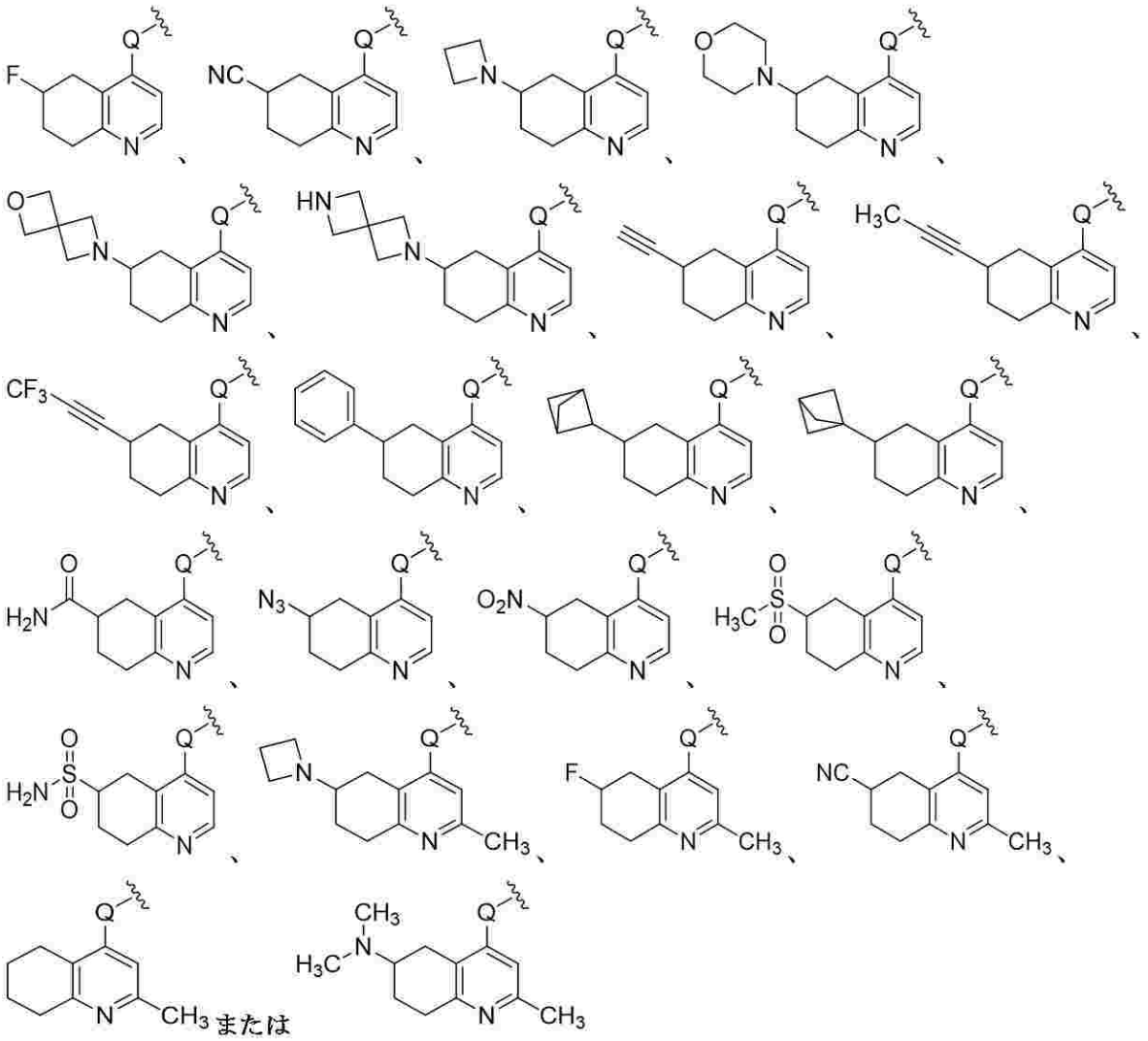
構造部分

【化６０】



が、

【化６１】

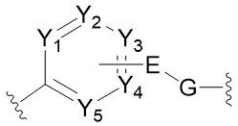


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から７および１８から２４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４９】

構造部分

【化６２】



が、

【化６３】

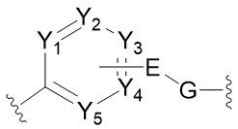


の構造を有する、請求項１から４８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５０】

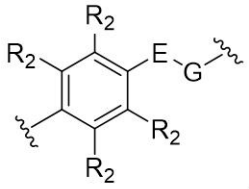
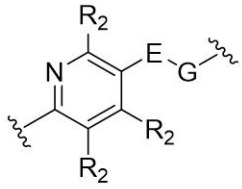
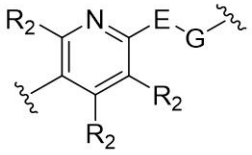
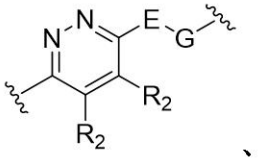
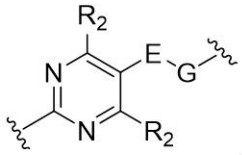
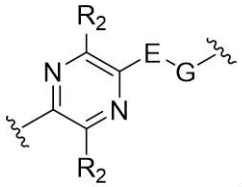
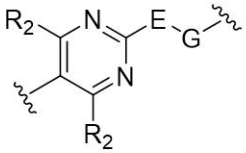
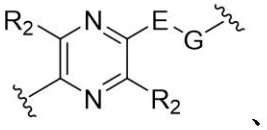
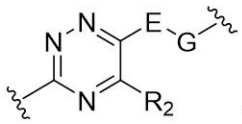
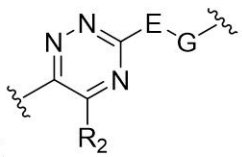
構造部分

【化６４】



が、

【化６５】

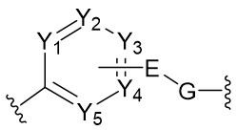

、

、

、

、

、

、

、

、


または

の構造を有する、請求項１から４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５１】

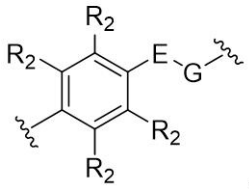
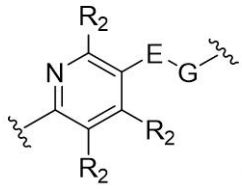
構造部分

【化６６】



が、

【化６７】

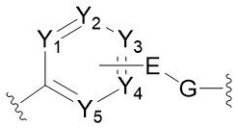

、

または


の構造を有する、請求項１から５０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

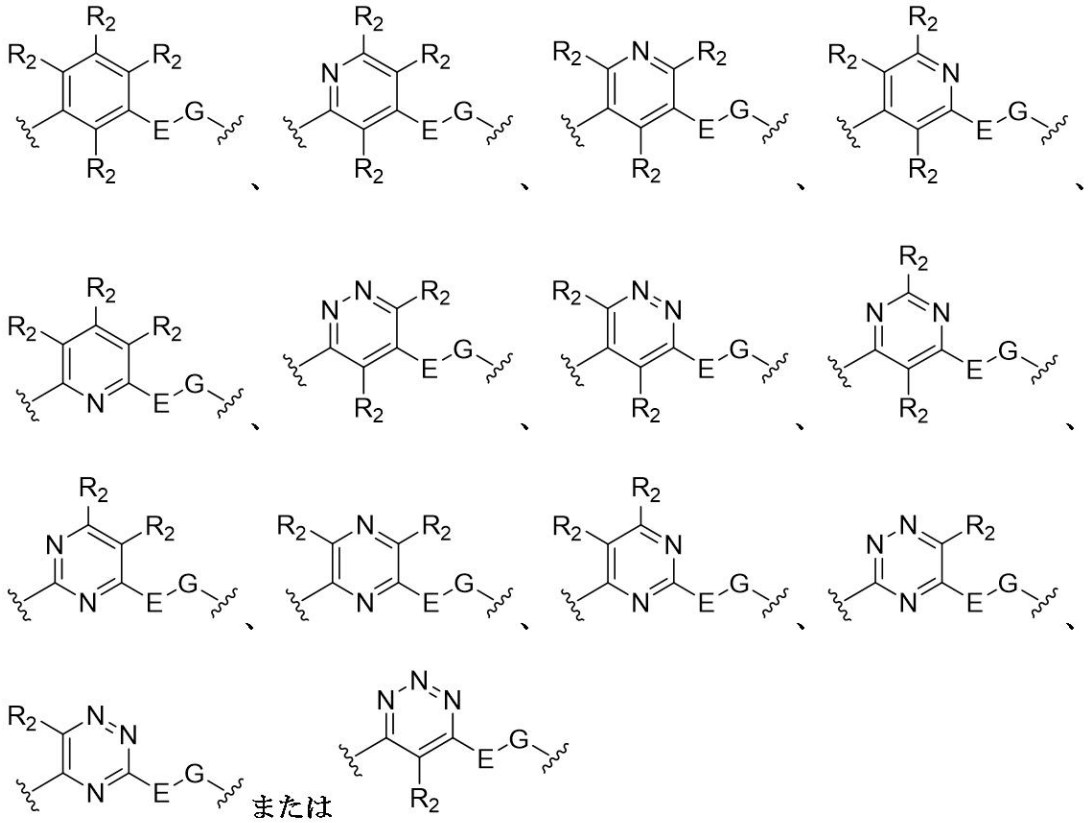
構造部分

【化６８】



が、

【化６９】

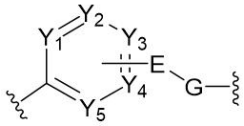


の構造を有する、請求項１から４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５３】

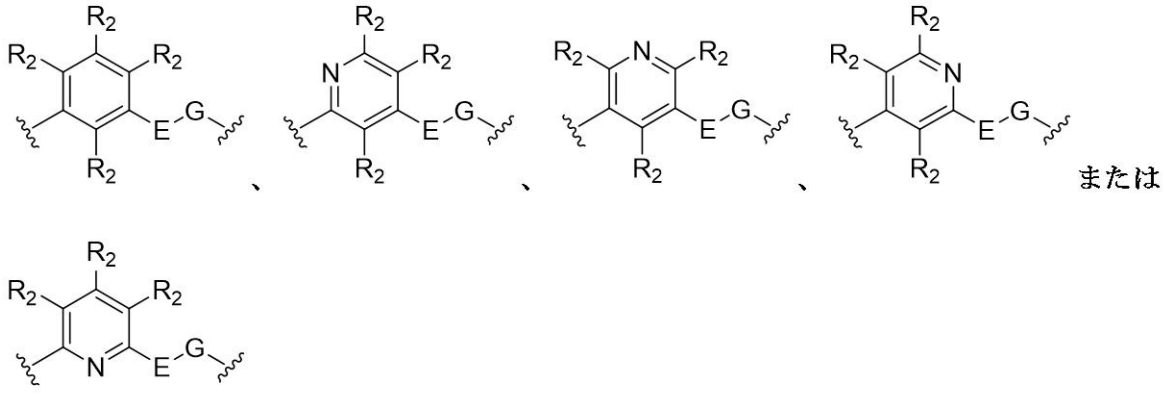
構造部分

【化７０】



が、

【化７１】

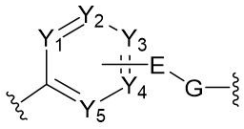


の構造を有する、請求項１から４９および５２のいずれか一項に記載の化合物。

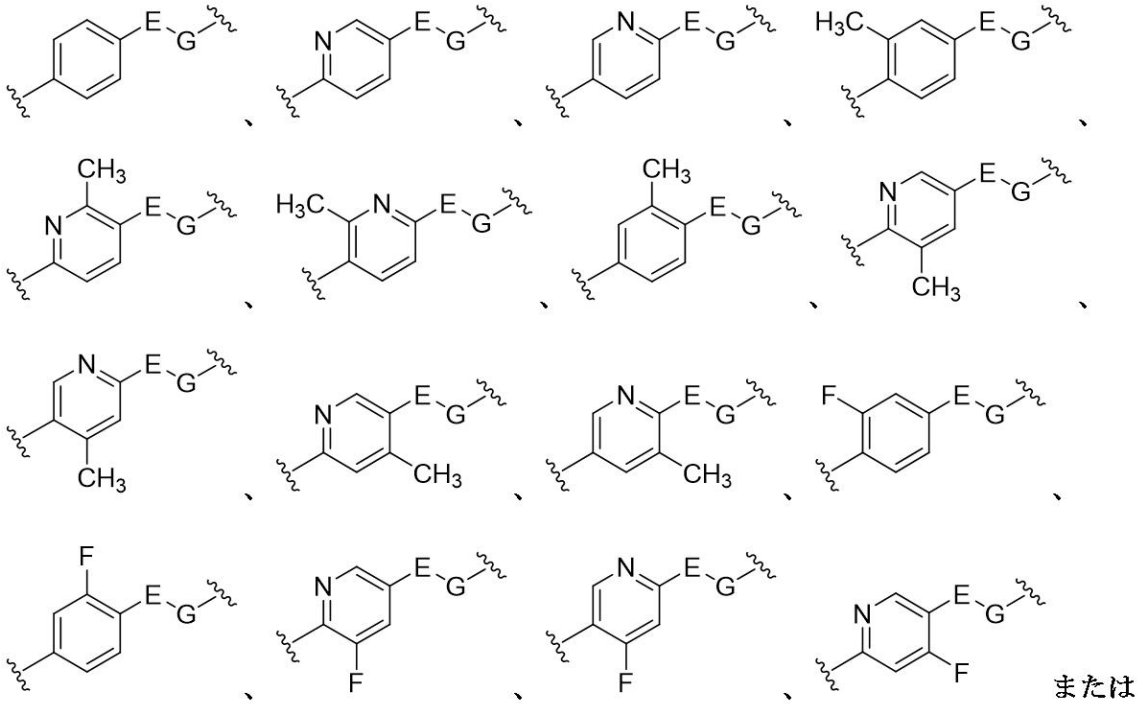
【請求項５４】

R_2の各存在が、独立して、H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、－NHC

Ｈ３または－Ｎ（ＣＨ３）２である、請求項１から５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５５】
構造部分
【化７２】

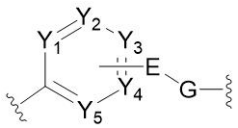


が、
【化７３】



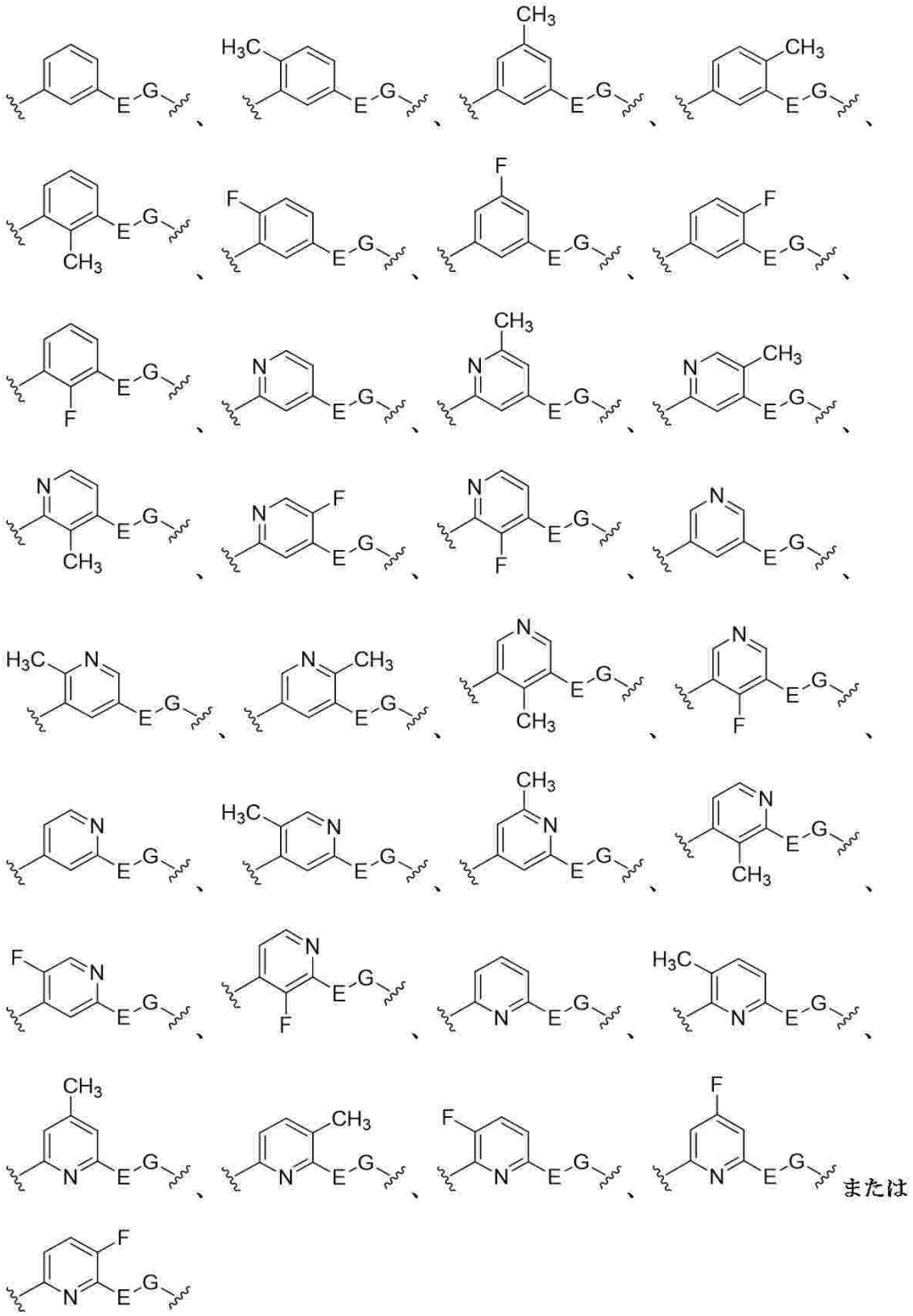
または

の構造を有する、請求項１から５１および５４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５６】
構造部分
【化７４】



が、

【化７５】

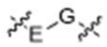


の構造を有する、請求項１から４９および５２から５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５７】

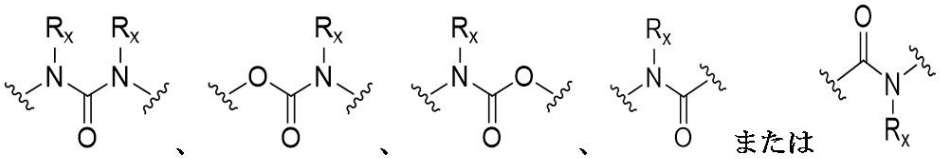
構造部分

【化７６】



が、

【化７７】

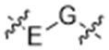


の構造を有する、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５８】

構造部分

【化７８】



が、

【化７９】

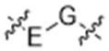


の構造を有する、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５９】

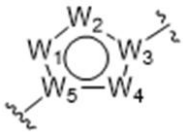
構造部分

【化８０】



が、

【化８１】

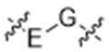


の構造を有する、請求項１または５６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６０】

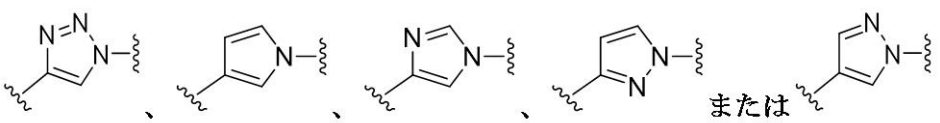
構造部分

【化８２】

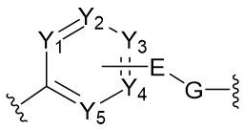


が、

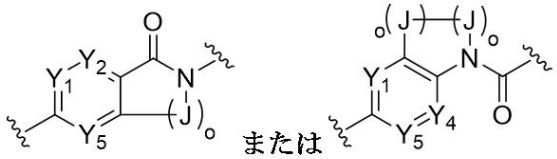
【化８３】



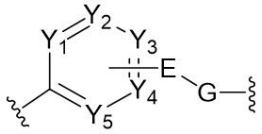
の構造を有する、請求項１から５６および５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
構造部分
【化８４】



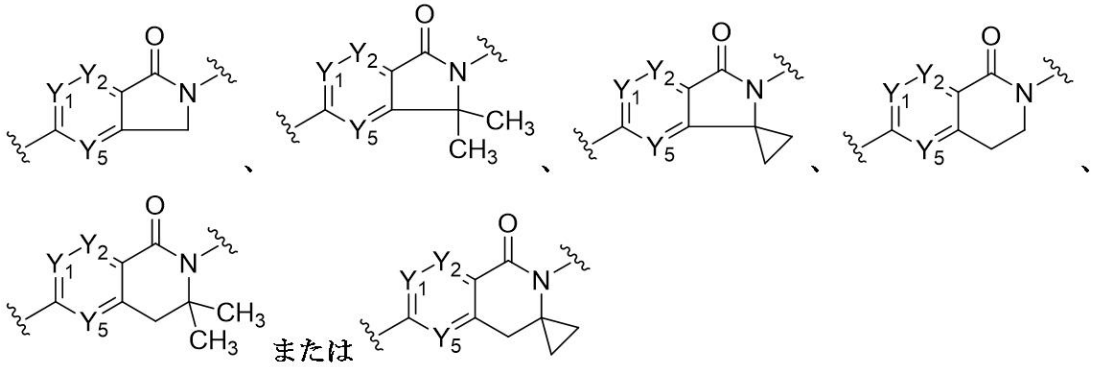
が、
【化８５】



の構造を有し、ｏの各存在が、独立して、１または２であり、ＪがＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい、請求項１から４９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
構造部分
【化８６】

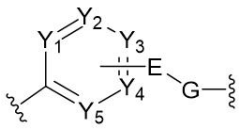


が、
【化８７】



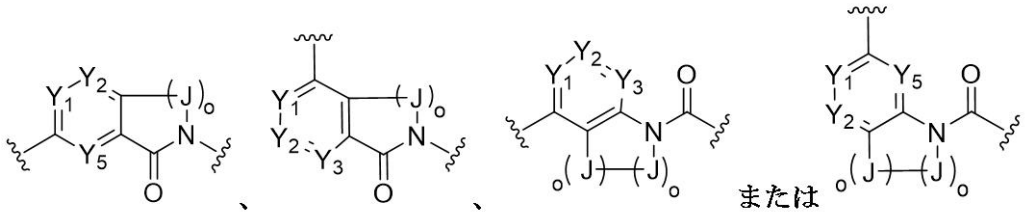
の構造を有し、Ｙ１、Ｙ２およびＹ５が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである、請求項１から４９および６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
構造部分

【化８８】



が、

【化８９】

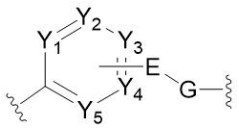


の構造を有し、ｏの各存在が、独立して、１または２であり、ＪがＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～７員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい、請求項１から４９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６４】

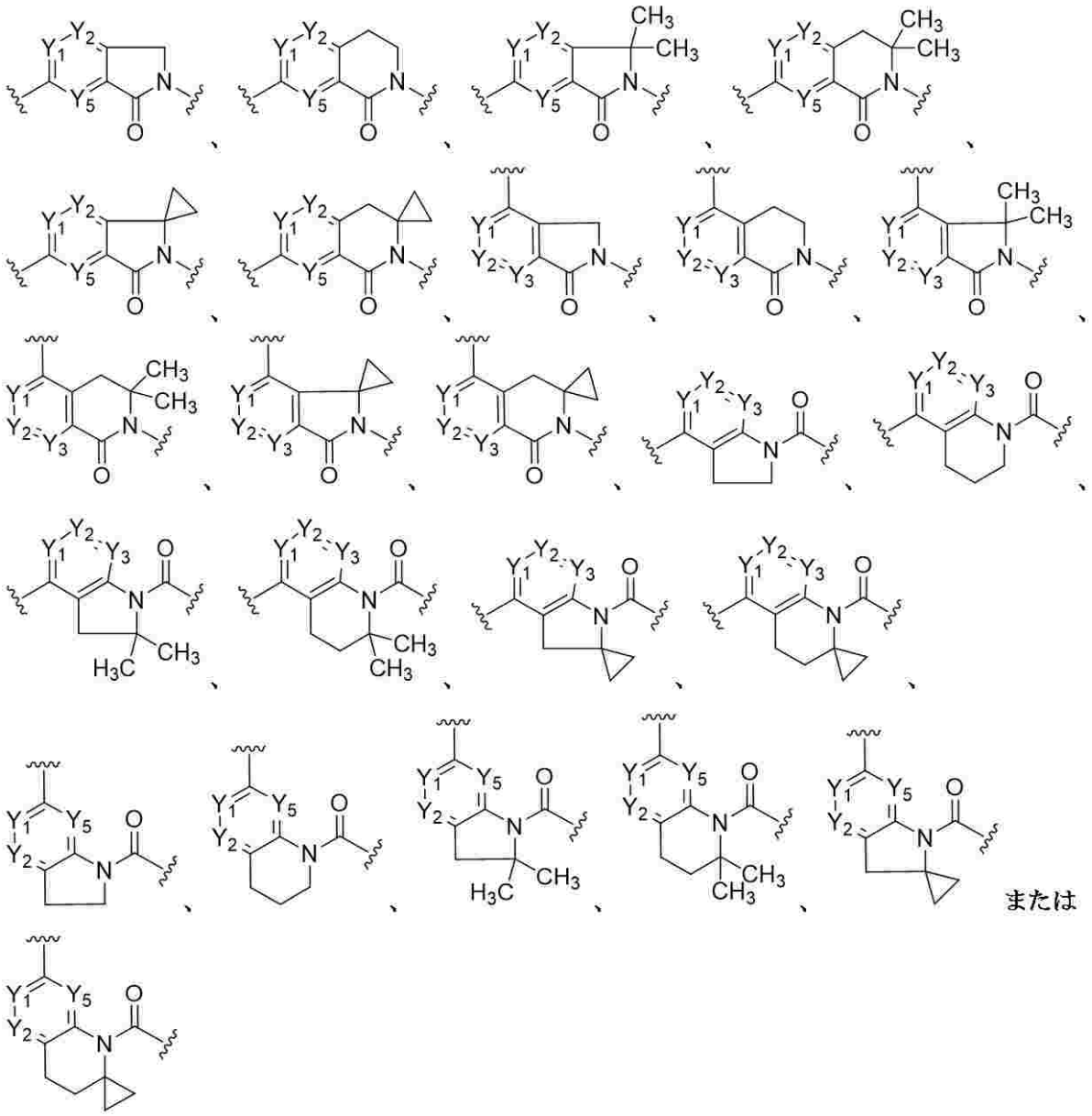
構造部分

【化９０】



が、

【化９１】



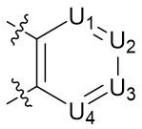
または

の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3およびY_5が、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$またはＣＦである、請求項１から４９および６３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６５】

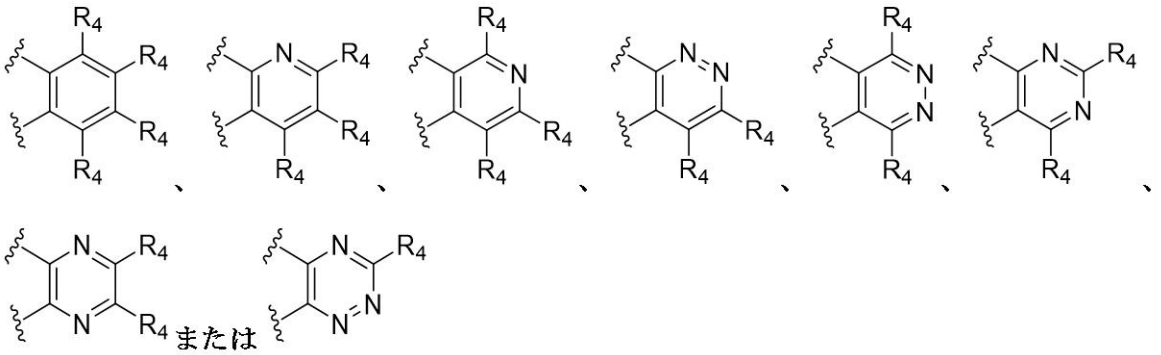
構造部分

【化９２】



が、

【化９３】



の構造を有する、請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物。

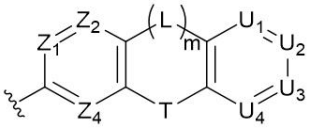
【請求項６６】

式Ｉａの構造を有する、請求項１から６５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

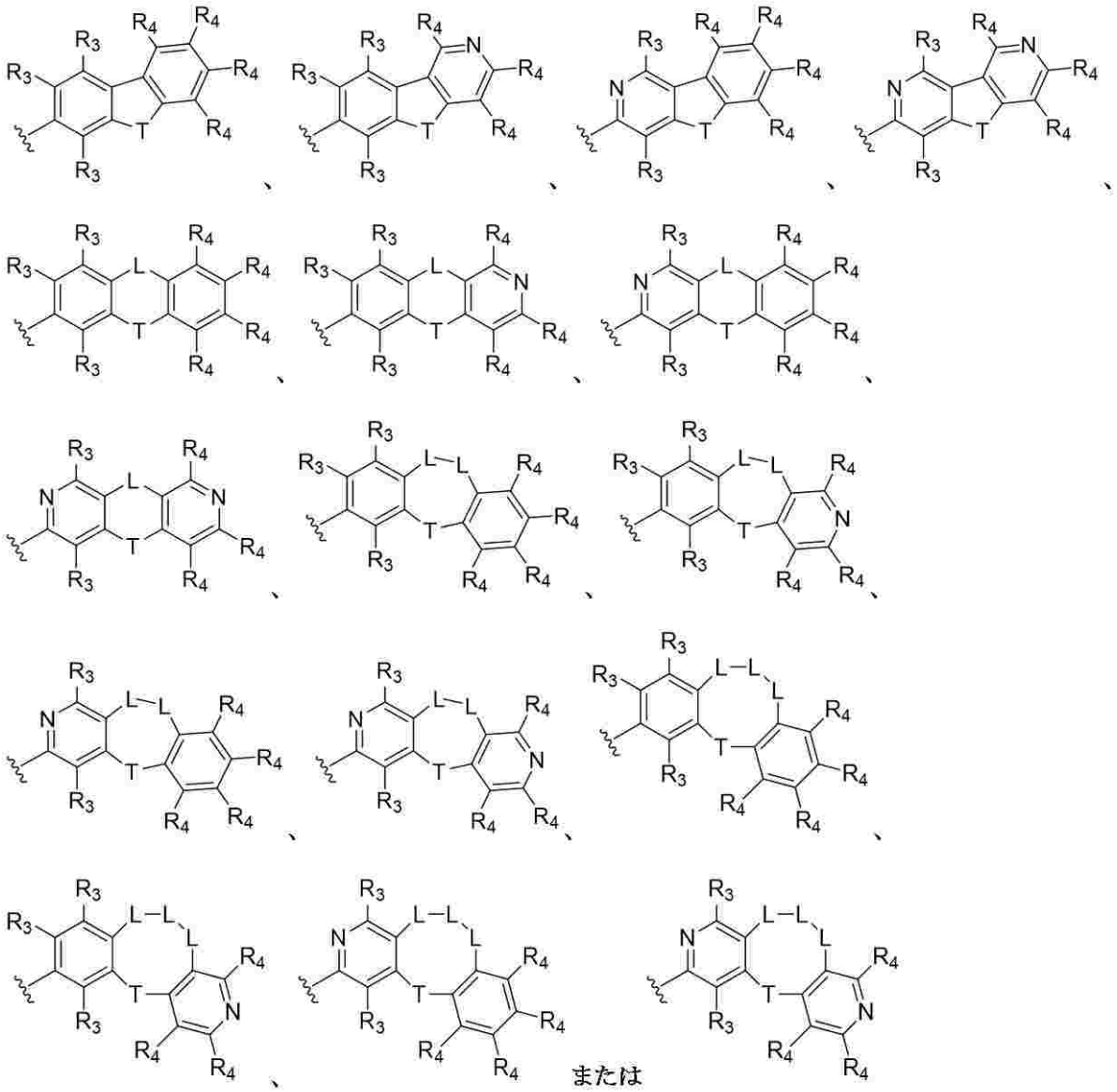
構造部分

【化９４】



が、

【化９５】

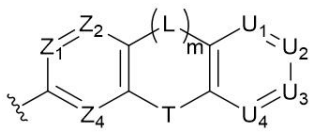


の構造を有し、R_3およびR_4の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルであり、ＴがＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ((C_1～C_6)アルキル)であり、Ｌの各存在が、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ((C_1～C_6)アルキル)またはＣ(R_a)$_2$であり、R_aの各存在が、独立して、Ｈ、ＯＨ、OCH_3、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルである、請求項１から６６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

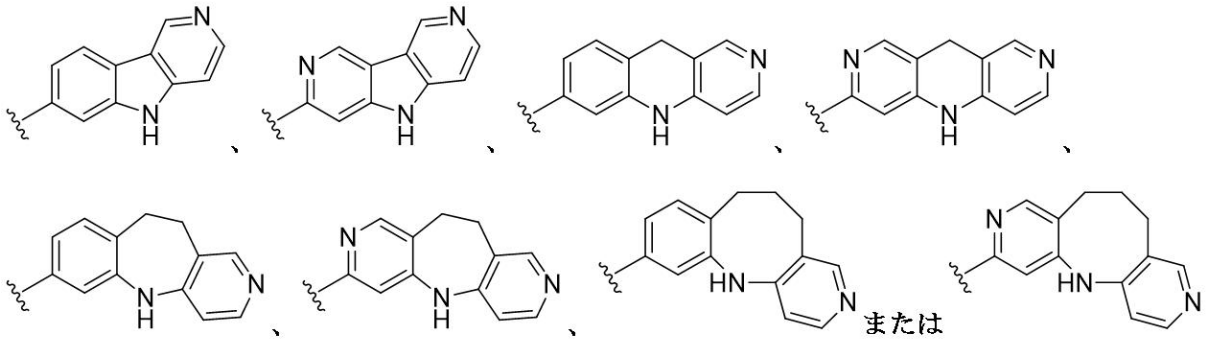
構造部分

【化９６】



が、

【化９７】



の構造を有する、請求項１から６７のいずれか一項に記載の化合物。

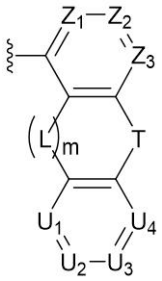
【請求項６９】

式Ｉｂの構造を有する、請求項１から６５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７０】

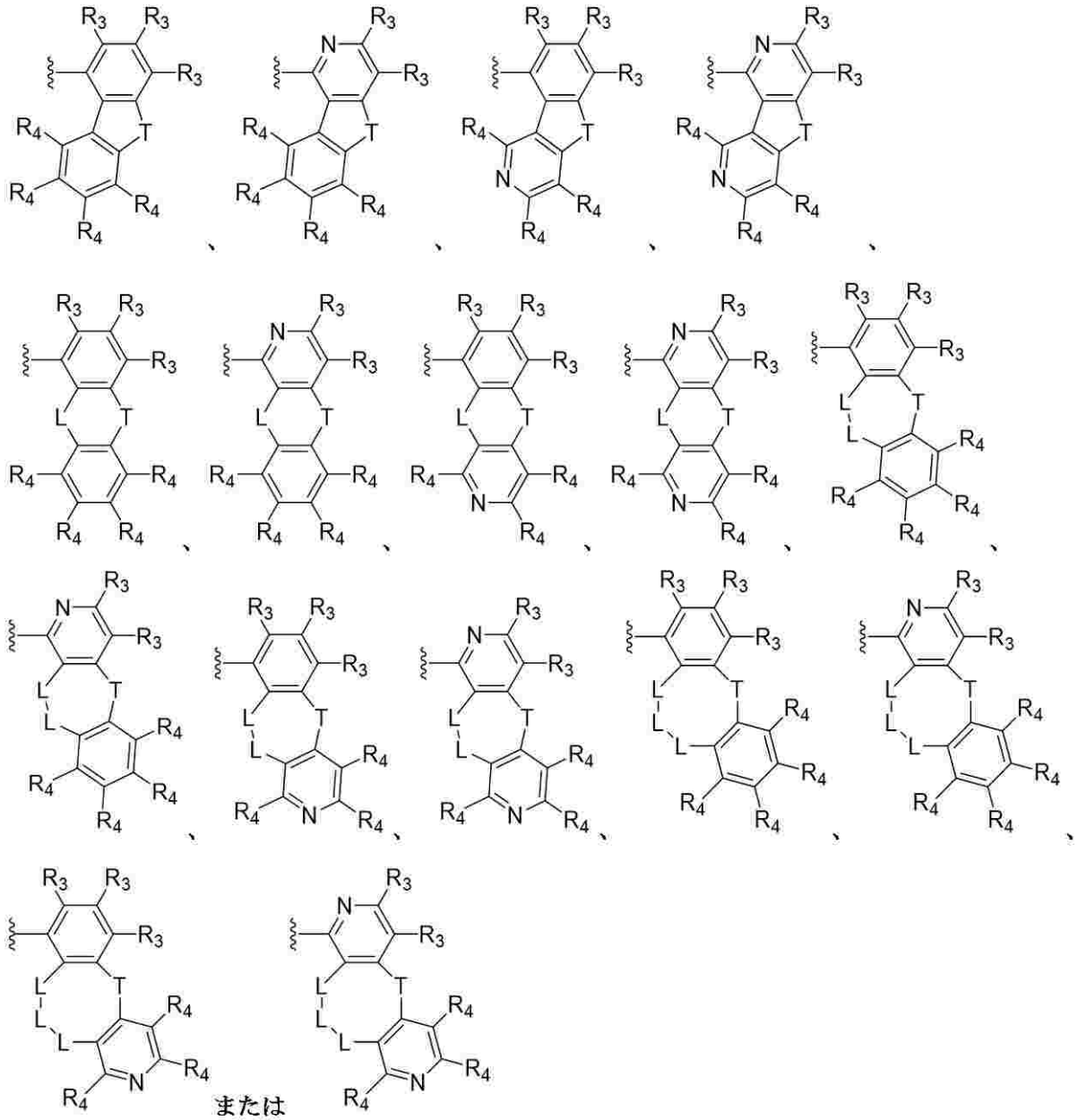
構造部分

【化９８】



が、

【化９９】



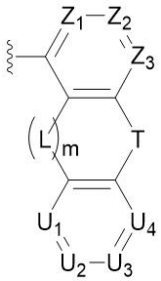
または

の構造を有し、R_3およびR_4の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲンまたは$(C_1～C_6)$アルキルであり、ＴがＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ$((C_1～C_6)$アルキル$)$であり、Ｌの各存在が、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ$((C_1～C_6)$アルキル$)$または$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在が、独立して、Ｈ、ＯＨ、OCH_3、ハロゲンまたは$(C_1～C_6)$アルキルである、請求項１から６５および６９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７１】

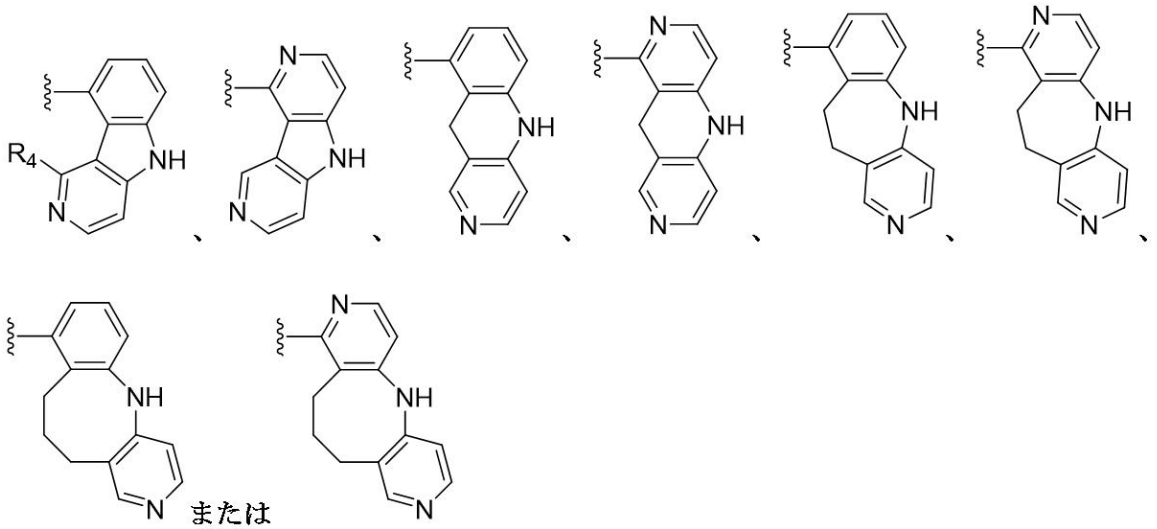
構造部分

【化１００】



が、

【化１０１】

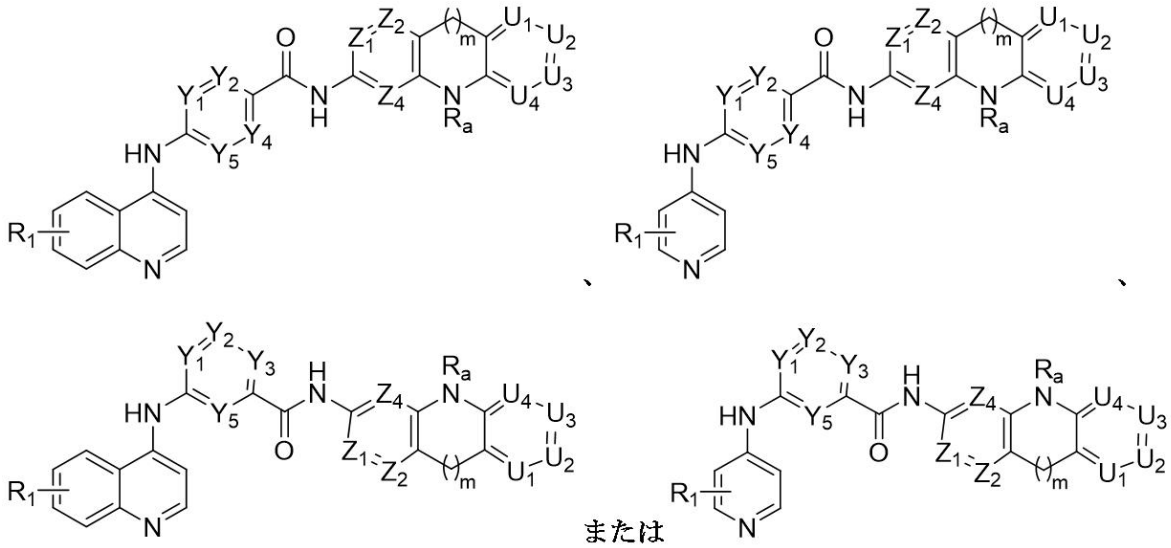


の構造を有する、請求項１から６５および６９から７０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７２】

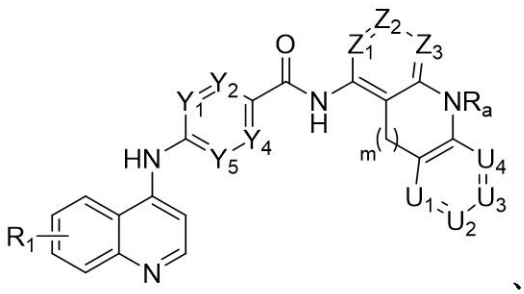
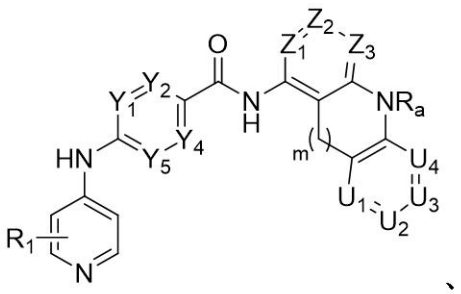
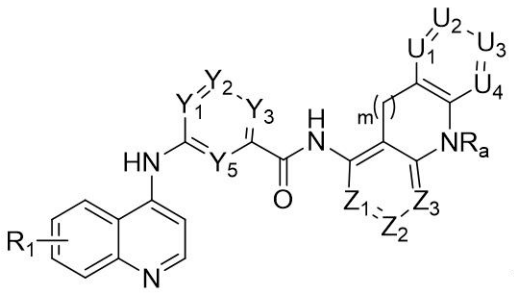
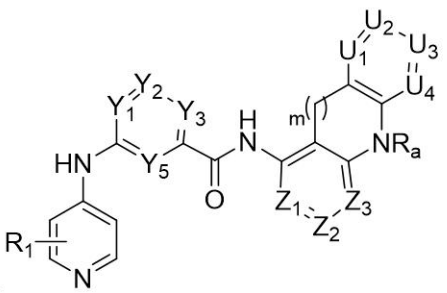
式Ｉａの化合物が、

【化１０２】



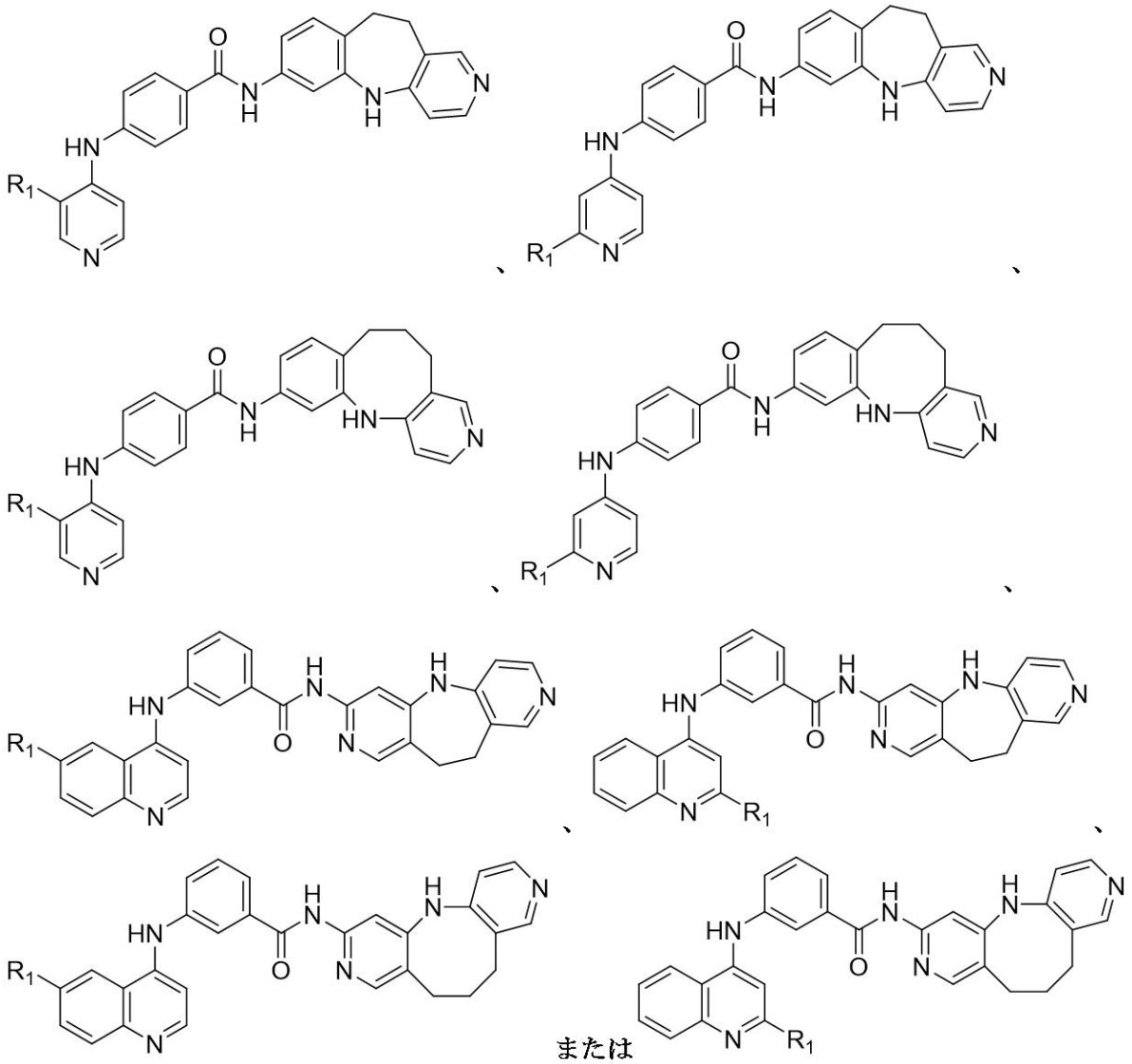
の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_4、U_1、U_2、U_3およびU_4が、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、ＣＦまたはＮであり、R_aがＨまたはＣＨ$_3$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７３】
式Ｉｂの化合物が、
【化１０３】


、

、

または


の構造を有し、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４、Ｙ５、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４が、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＣＨ３、ＣＦまたはＮであり、ＲａがＨまたはＣＨ３である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７４】
式Ｉａの化合物が、

【化１０４】

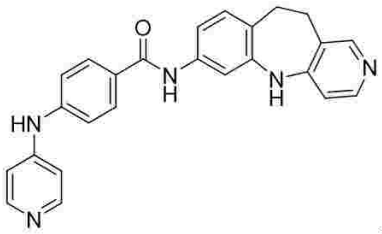
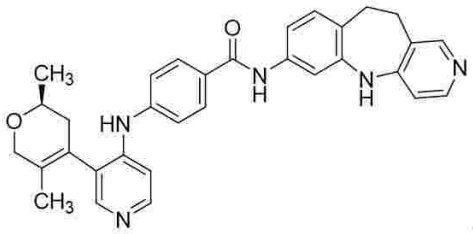
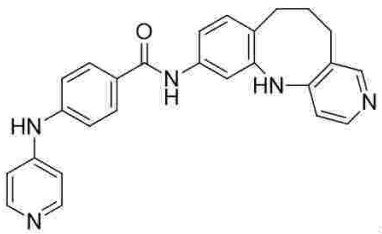
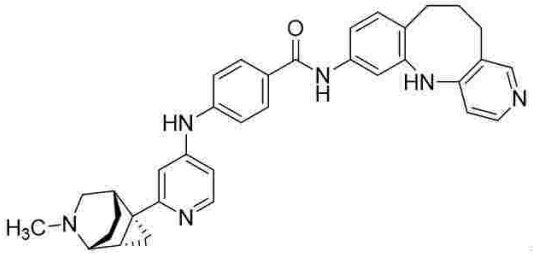
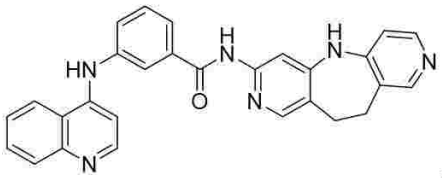


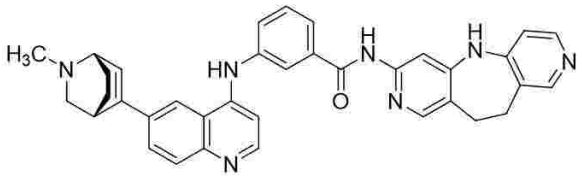
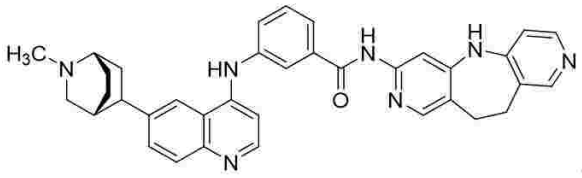
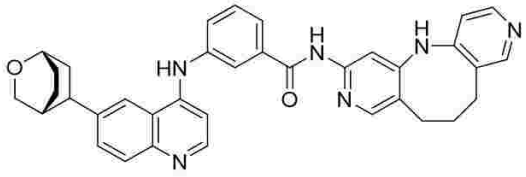
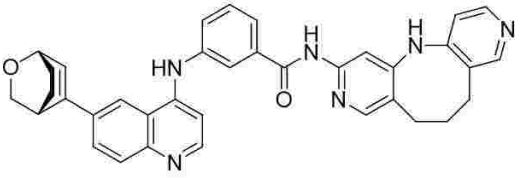
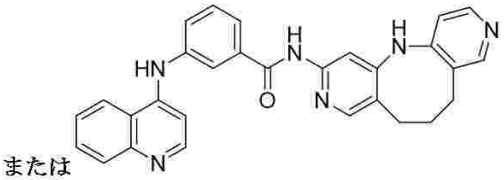
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７５】

式Ｉａの化合物が、

【化１０５】


、

、

、

、

、

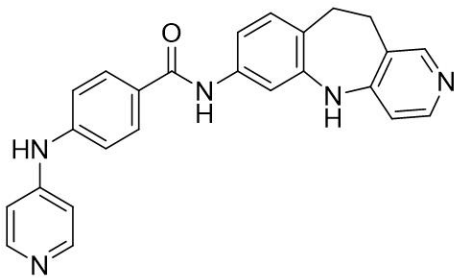
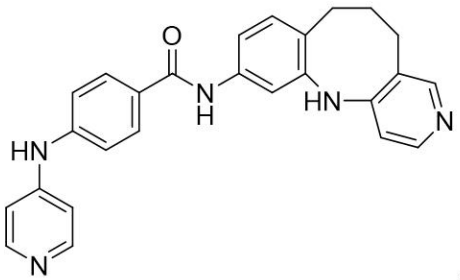
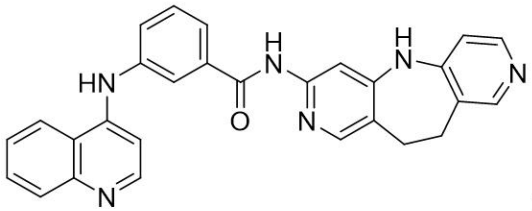
、

、

、



または

である、請求項１または７４に記載の化合物。

【請求項７６】

式Ｉａの化合物が、

【化１０６】

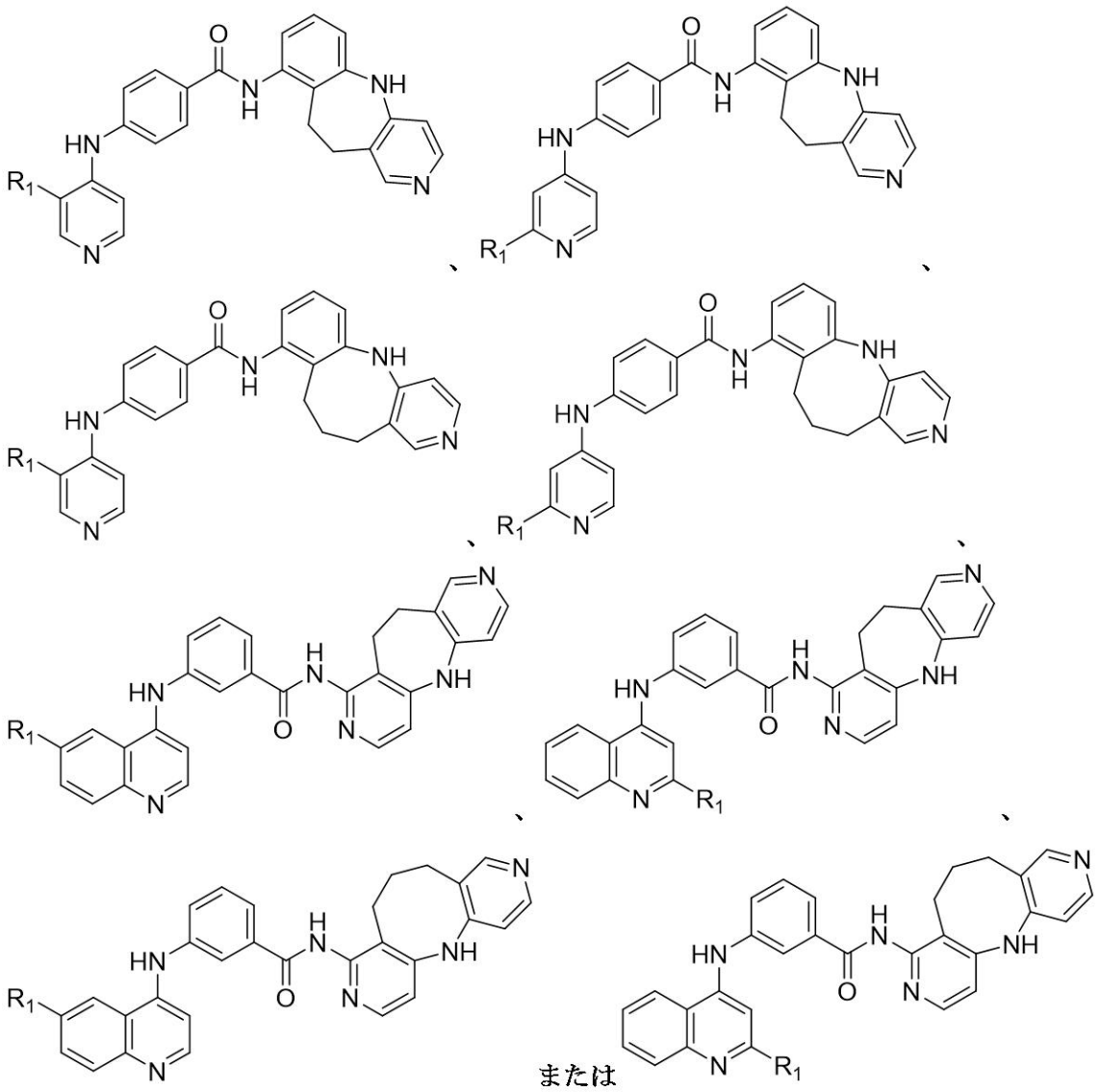

、

、

または


である、請求項１または７４から７５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７７】

式Ｉｂの化合物が、

【化１０７】



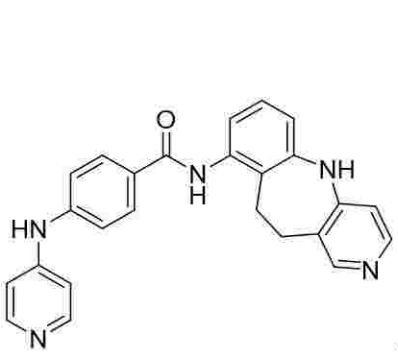
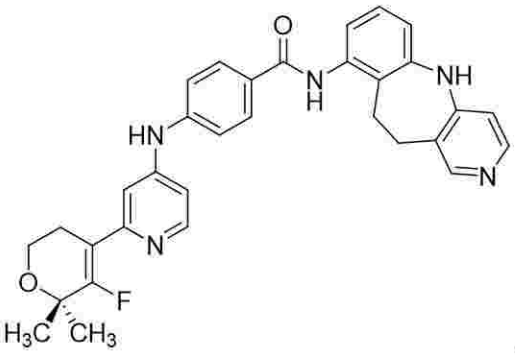
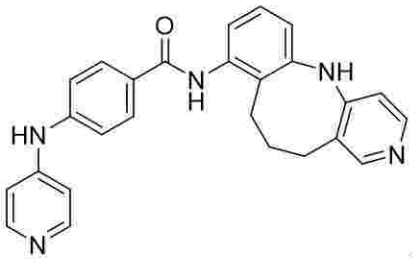
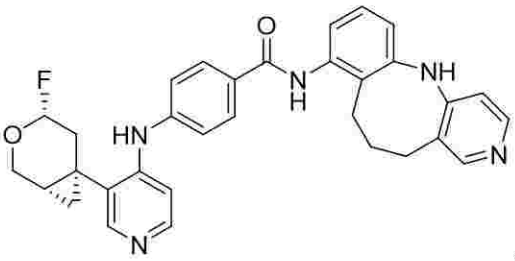
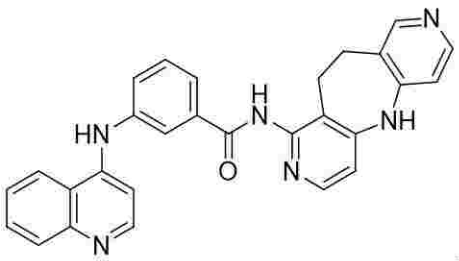
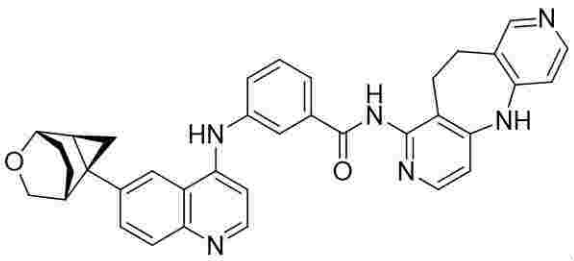
または

である、請求項１に記載の化合物。

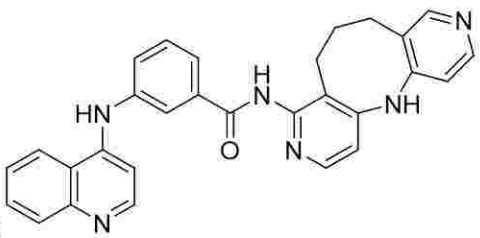
【請求項７８】

式Ｉｂの化合物が、

【化１０８】


、

、

、

、

、

、

、

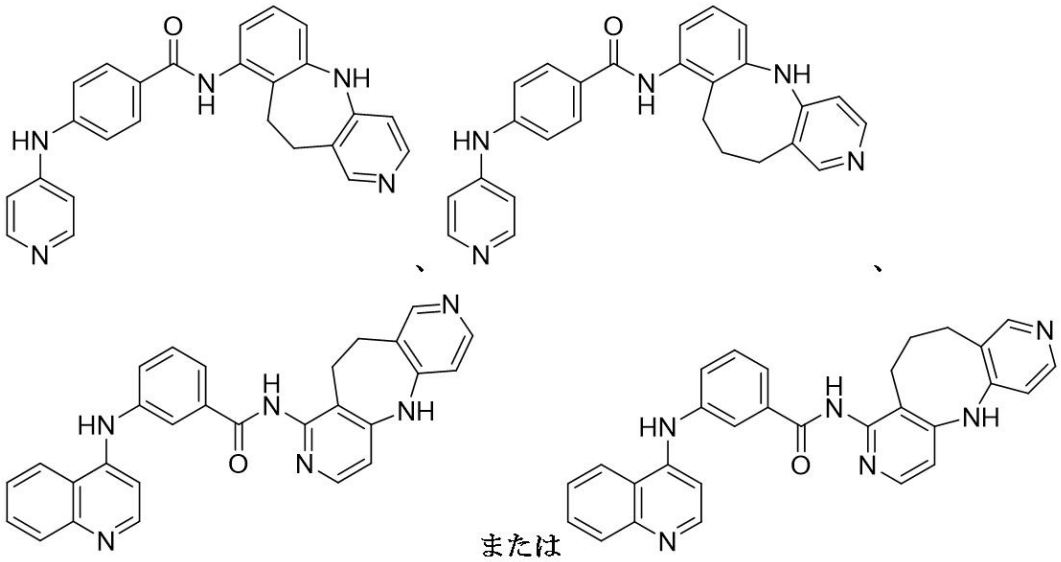
または


である、請求項１または７７に記載の化合物。

【請求項７９】

式Ｉｂの化合物が、

【化１０９】



である、請求項１または７７から７８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８０】

治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物の有効量を対象に投与することを含む、方法。

【請求項８１】

疾患が、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項８０に記載の方法。

【請求項８２】

疾患が神経変性疾患である、請求項８１に記載の方法。

【請求項８３】

神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項８２に記載の方法。

【請求項８４】

疾患が悪液質または食欲不振症である、請求項８１に記載の方法。

【請求項８５】

疾患が肥満または肥満の合併症である、請求項８１に記載の方法。

【請求項８６】

肥満の合併症が、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項８５に記載の方法。

【請求項８７】

疾患が炎症性疾患である、請求項８１に記載の方法。

【請求項８８】

炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項８１に記載の方法。

【請求項８９】

疾患がウイルス誘発性炎症反応である、請求項８１に記載の方法。

【請求項９０】

ウイルス誘発性炎症反応がＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症またはこれらの組合せである、請求項８９に記載の方法。

【請求項９１】
疾患が湾岸戦争症候群または結節性硬化症である、請求項８１に記載の方法。
【請求項９２】
疾患が網膜色素変性症または移植片拒絶である、請求項８１に記載の方法。
【請求項９３】
疾患が虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である、請求項８１に記載の方法。
【請求項９４】
疾患ががんである、請求項８１に記載の方法。
【請求項９５】
がんが、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
がんが白血病である、請求項９４に記載の方法。
【請求項９７】
白血病が成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫がヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスで引き起こされる、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
疾患が自己免疫疾患である、請求項８１に記載の方法。
【請求項１００】
自己免疫疾患が、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象

、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項９９に記載の方法。

【請求項１０１】

化合物が免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする、請求項８０から１００のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０２】

免疫細胞が、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される、請求項１０１に記載の方法。

【請求項１０３】

グリア細胞がアストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである、請求項１０２に記載の方法。

【請求項１０４】

Ｔ細胞が制御性Ｔ細胞である、請求項１０２に記載の方法。

【請求項１０５】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する、請求項８０または８１に記載の方法。

【請求項１０６】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する、請求項８０または８１に記載の方法。

【請求項１０７】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる、請求項８０または８１に記載の方法。

【請求項１０８】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる、請求項８０または８１に記載の方法。

【請求項１０９】

第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む、請求項８０から１０８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１０】

第２の治療剤が、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ　Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１０９に記載の方法。

【請求項１１１】

免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む、請求項８０から１０８のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

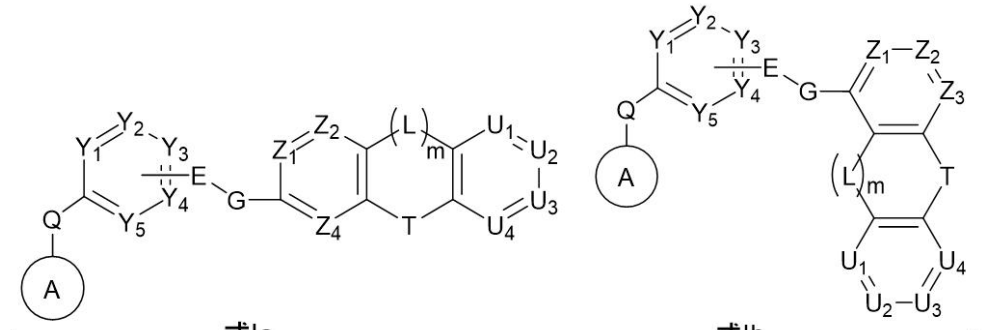
関連出願の相互参照

本出願は、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれている、２０２１年１１月５日に出願した米国仮出願第６３／２７６,０７３号の利益および優先権を

主張する。
【０００２】
参照による組込み
本明細書で引用されたあらゆる特許、特許公報、学術出版物または他の文献はその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれている。
【０００３】
本発明は、Ａｋｔ３モジュレーターおよびａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることにより疾患を治療および予防するための方法に全般的に関連する。
【背景技術】
【０００４】
慢性の病気および疾患は、継続的な医学的配慮を必要とし、通常患者の生活の質に負の影響を与える長期持続性の状態である。慢性疾患は、米国において能力障害および死亡の主要な原因である。一般的な慢性疾患は、心疾患、がん、神経変性疾患、糖尿病、肥満、摂食障害および関節炎を含むが、これらに限定されない。米国において成人１０人中６人が慢性疾患を有し、１０人に４人が２種またはそれよりも多くの慢性疾患を有するとおおよそ推定される。慢性疾患はまた米国の年間保健医療費を３.３兆ドルにまで至らせる主な原因となっている(「慢性疾患について」、国立慢性病予防健康増進センター(National Center for Chronic Disease Prevention)、アメリカ疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)；２０１９年１０月２３日更新参照)。これらの統計は、疾患、例えば、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症およびうっ血性心不全などに対する新規および改善された治療ならびに予防的治療介入が必要とされることを強調している。
【０００５】
神経変性疾患は、ニューロンとも呼ばれる神経細胞の進行性の変性および消滅を特徴とする消耗性の状態である。ニューロンは神経系の構成要素であり、損傷または死滅後、通常自己補充しない。神経変性疾患を有する患者において、ニューロンの喪失または機能障害は身体運動および脳機能に影響を及ぼす可能性がある。神経変性疾患は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症および脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない。進行した神経変性疾患の症状は重篤である場合もあり、患者は記憶、動作の制御および人格を失う。神経変性疾患に対する既存の治療は、症状に対処することはできるが、一般的に疾患を予防または治癒することはできない。このような既存の治療は通常、患者の生活の質のさらなる悪化をもたらす負の副作用を有する。
【０００６】
慢性疾患、例えば、神経変性疾患およびがんの重篤な合併症は悪液質であり、これは消耗症候群とも呼ばれる。悪液質は、慢性疾患の存在下、１２カ月またはそれ未満で５％を超える体重の減少として定義される。悪液質の他の症状は、筋萎縮、疲労、衰弱および、多くの場合、食欲不振を含む。悪液質に伴う体重減少は、脂肪ばかりでなく、筋肉量の喪失によるものでもある。悪液質を有する患者は、通常の食事を食べていたとしても、多くの場合体重が減る。神経変性疾患のように、多くの慢性疾患に関連した死亡の原因となっている悪液質に対して、現在有効な治療が全く存在しない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
よって、これらの疾患ならびにこれらの疾患に伴う他の疾患および合併症に対するさらに有効で許容される治療および予防的治療介入に対する必要性は未だ満たされていない。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本明細書で使用される場合、Ａｋｔ３とはＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質

キナーゼであり、これは、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされる酵素である。一態様では、式ＩａまたはＩｂ

【化１】

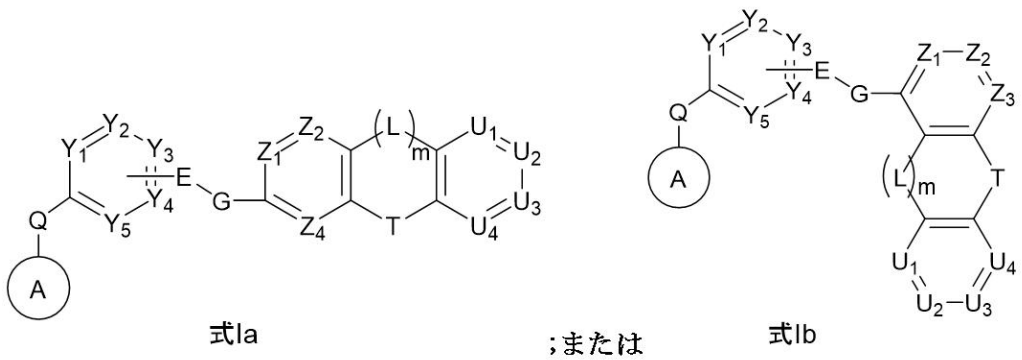


の構造を有する化合物またはその塩が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。ある特定の実施形態では、化合物は、Ａｋｔ３の特性もしくは効果をインビトロもしくはインビボでモジュレートすることができおよび／または様々な状態の予防もしくは治療において、個々にもしくは他の薬剤と併用して使用することもできる。他の実施形態では、化合物を合成するための方法が提供される。別の態様では、化合物を含む医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた本明細書に記載されている。

【０００９】

一態様では、式ＩａまたはＩｂ：

【化２】



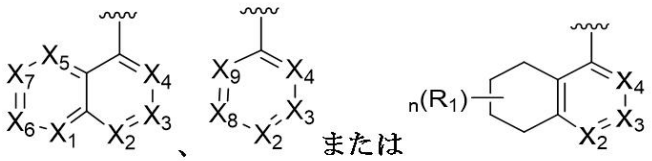
〔式中、

【化３】



は、

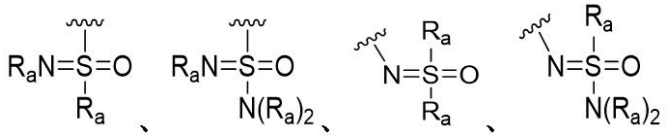
【化４】



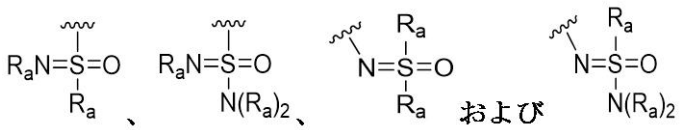
であり、ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ

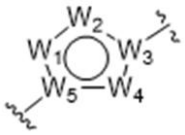
１またはＮであり、
Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化５】



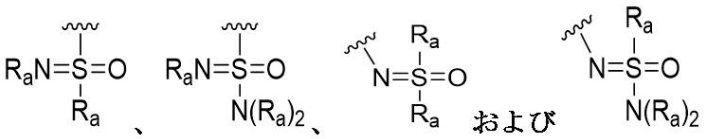
および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、
Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、
Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、
Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ２であるが、ただし、Ｙ３またはＹ４が－Ｅ－Ｇに接続している場合、Ｙ３またはＹ４はＣであり、
Ｒ２は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化６】



からなる群から選択され、
－Ｅ－Ｇ－はＹ$_3$またはＹ$_4$に接続しており、－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲ$_x$－、－ＮＲ$_x$(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒ$_x$)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒ$_x$)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒ$_x$)－、－Ｎ(Ｒ$_x$)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ$_2$ＮＲ$_x$－、－ＮＲ$_x$ＳＯ$_2$－または
【化７】

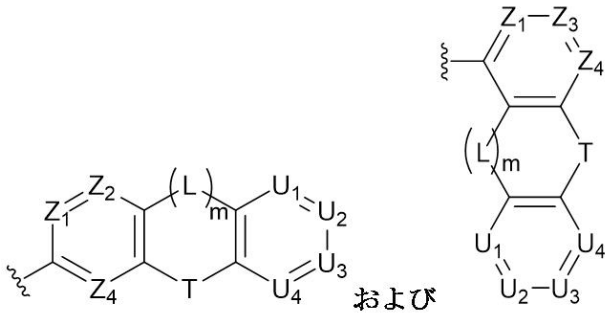


であり、Ｒ$_x$の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはＲ$_x$とＹ$_3$、Ｒ$_x$とＹ$_4$、Ｒ$_x$とＺ$_1$、もしくはＲ$_x$とＺ$_4$が一緒になって、１つもしくは複数のＲ$_y$で適宜置換されている５～６員複素環を形成し、Ｒ$_y$の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲ$_y$が一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、
Ｗ$_1$、Ｗ$_2$、Ｗ$_3$、Ｗ$_4$およびＷ$_5$は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＣＲ$_6$、ＮまたはＮＲ$_6$であり、
Ｒ$_6$の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルおよび(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｚ$_1$、Ｚ$_2$、Ｚ$_3$およびＺ$_4$は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ$_3$であり、
Ｒ$_3$は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)ハロアルキル、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)アルケニル、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)ハロアルケニル、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_2$～Ｃ$_6$)ハロアルキニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルケニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)トリシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲ$_a$、－ＳＲ$_a$、－Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＣＯＲ$_a$、－ＣＯ$_2$Ｒ$_a$、ＣＯＮ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ$_2$、Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$、－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$、－Ｎ(Ｒ$_a$)ＳＯ$_2$Ｒ$_a$、
【化８】



からなる群から選択され、
Ｔは、Ｏ、ＳまたはＮＲ$_a$であり、
Ｌの各存在は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＲ$_a$またはＣ(Ｒ$_a$)$_2$であり、
ｍは０～３の整数であり、ｍが０の場合、構造部分

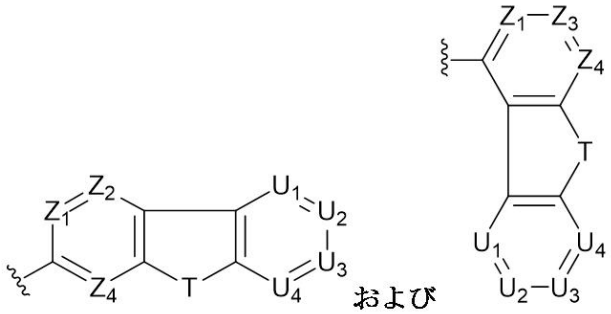
【化９】



および

は、

【化１０】



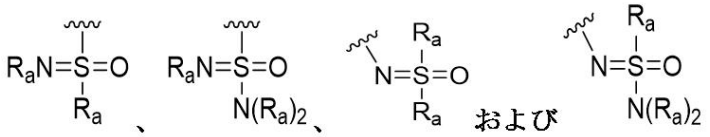
および

の構造をそれぞれ有し、

U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはCR_4であり、

R_4は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１１】



からなる群から選択され、

R_aの各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのR_aが一緒になって、ハロゲンもしくは$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩が記載されている。

【００１０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)、Ｃ(C_1～C_6(アルキル))またはＮである。

【００１１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8、X_9、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮである。

【００１２】

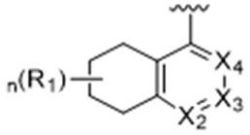
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、

【化１２】

Ⓐ

は、

【化１３】

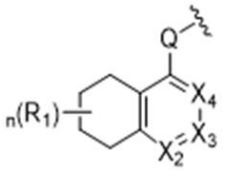


である。

【００１３】

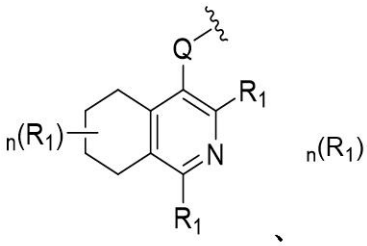
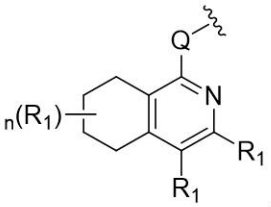
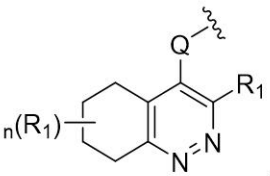
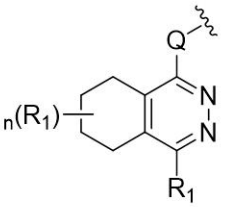
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

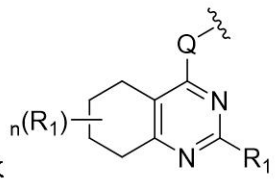
【化１４】



は、

【化１５】


、

、

、


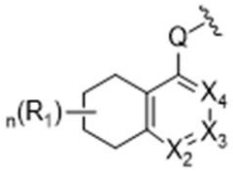

または

の構造を有する。

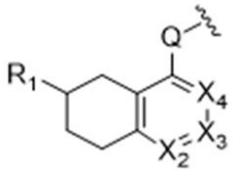
【００１４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。

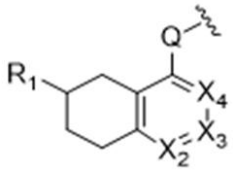
【００１５】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化１６】



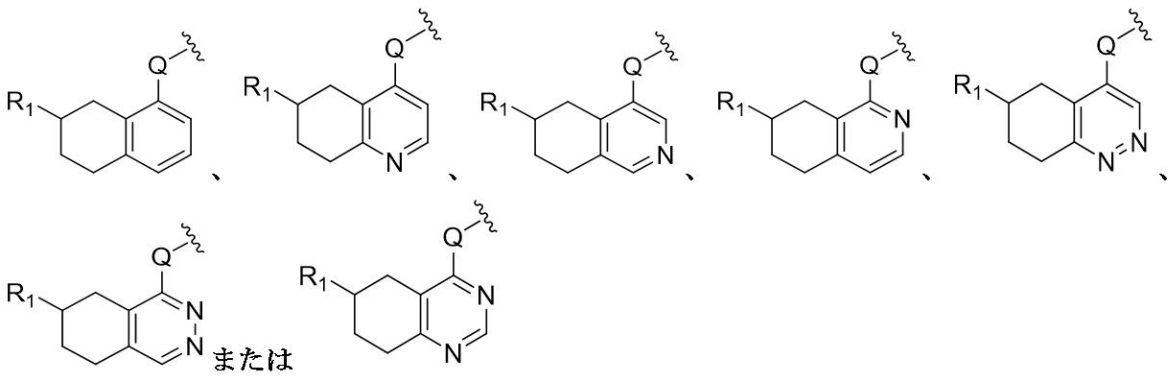
は、
【化１７】



の構造を有する。
【００１６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化１８】



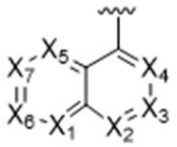
は、
【化１９】



の構造を有する。
【００１７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、
【化２０】
Ⓐ

は、

【化２１】

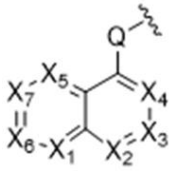


である。

【００１８】

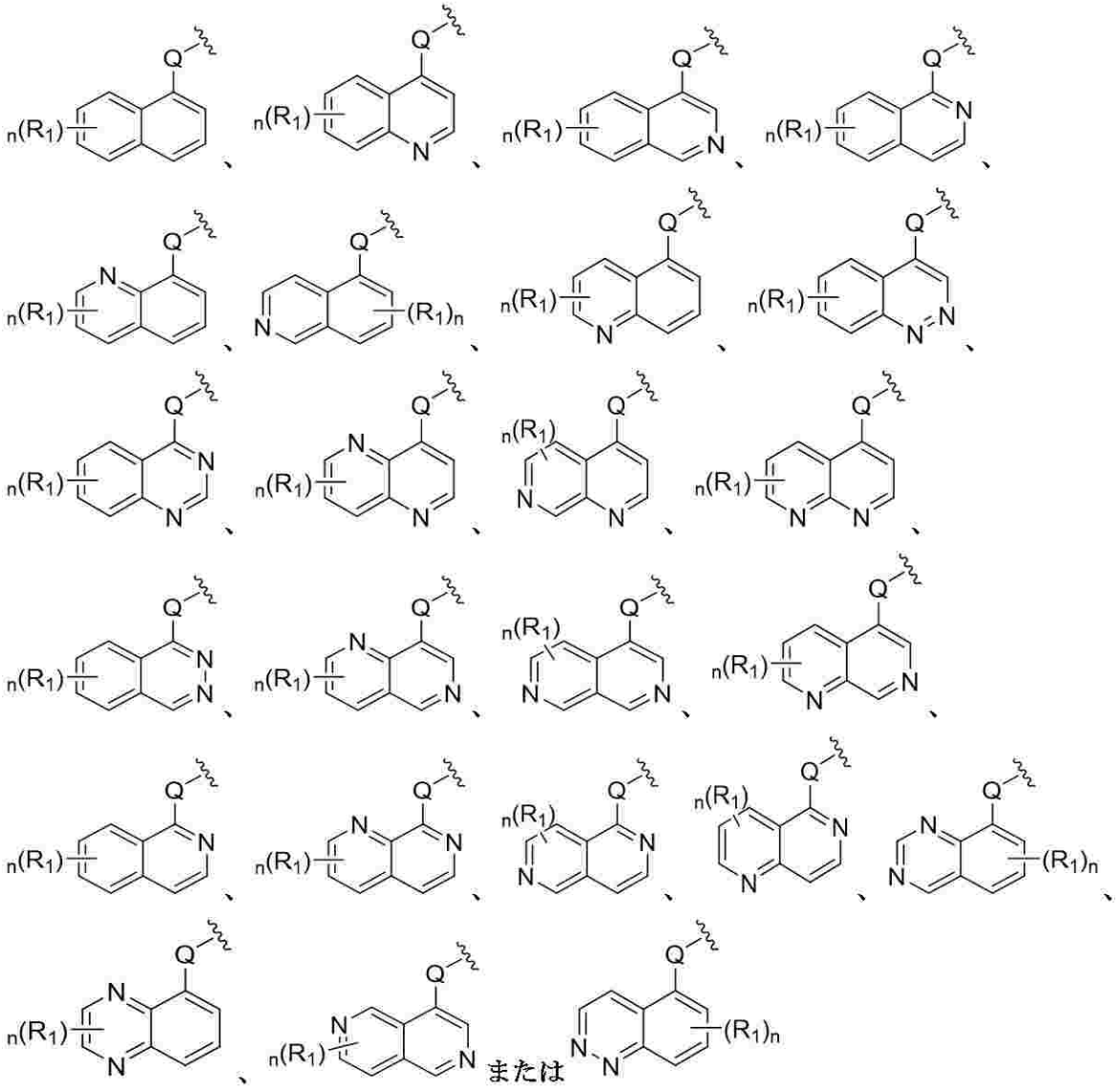
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２２】



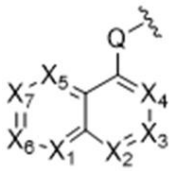
は、

【化２３】



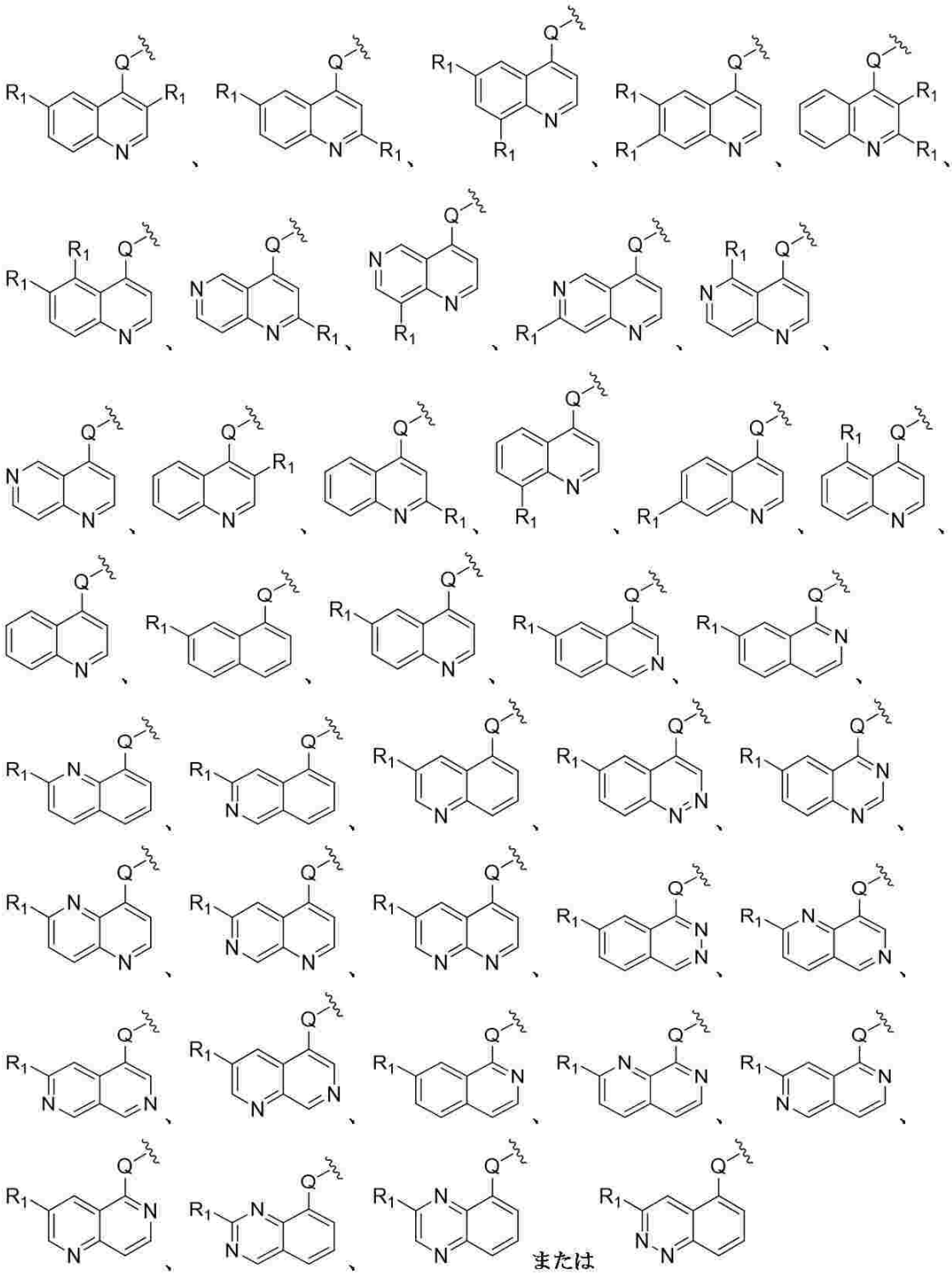
の構造を有する。

【００１９】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。
【００２０】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化２４】



は、

【化２５】

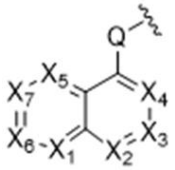


の構造を有する。

【００２１】

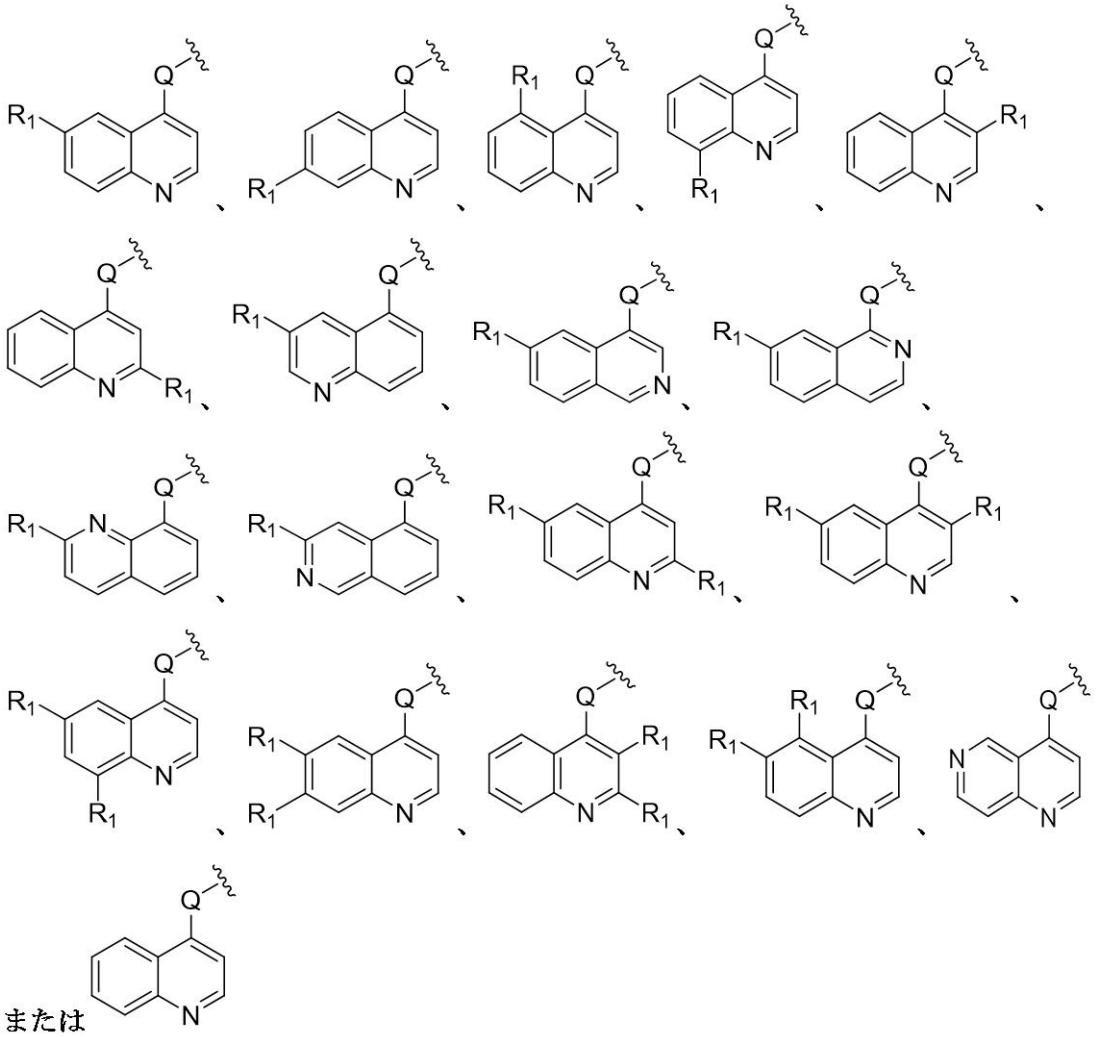
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２６】



は、

【化２７】

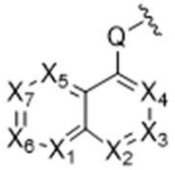


の構造を有する。

【００２２】

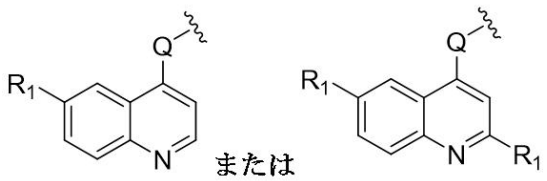
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２８】



は、

【化２９】



の構造を有する。

【００２３】

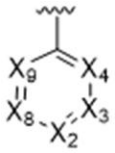
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、

【化３０】



は、

【化３１】

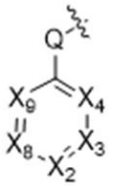


である。

【００２４】

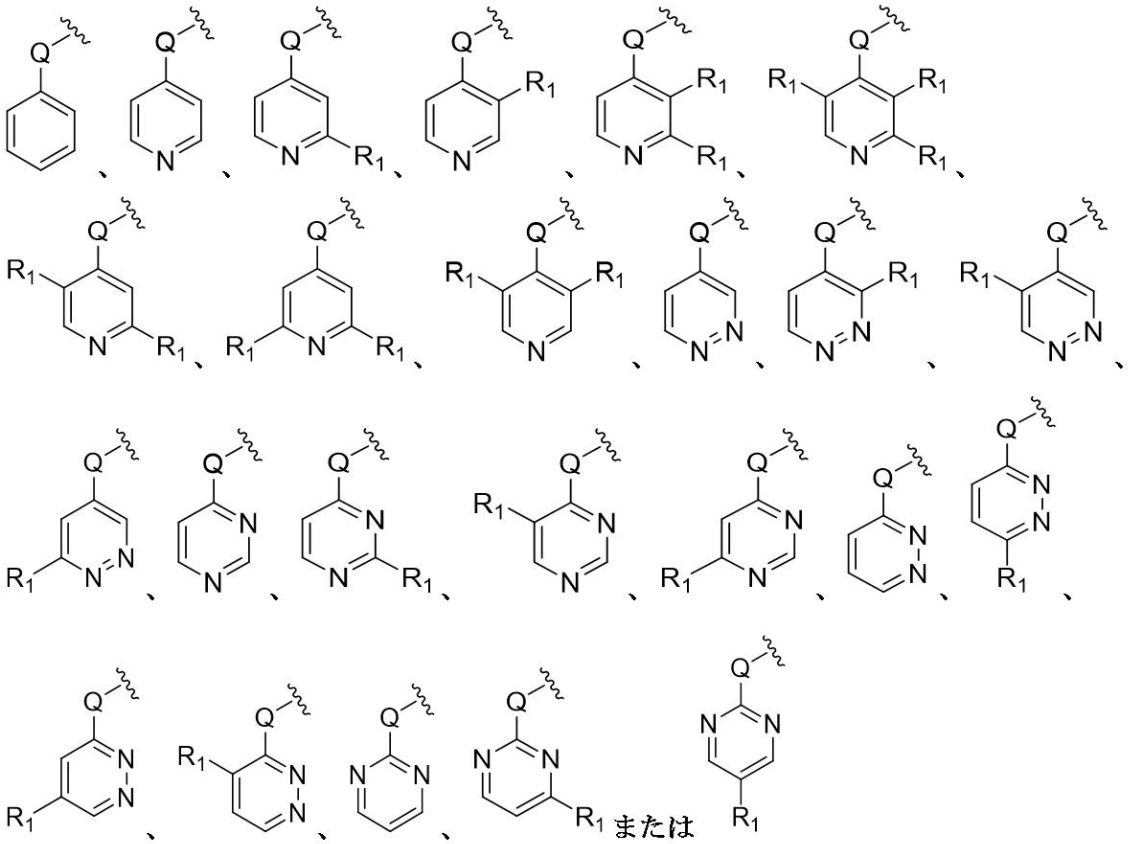
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３２】



は、

【化３３】

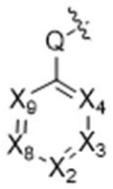


の構造を有する。

【００２５】

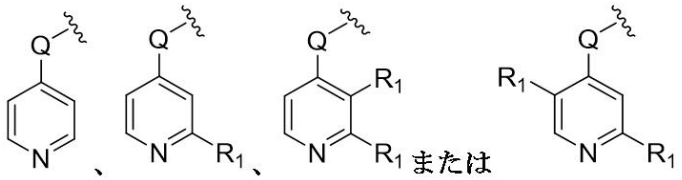
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３４】



は、

【化３５】



の構造を有する。

【００２６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＯである。

【００２７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。

【００２８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ$(R_a)_2$、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$アルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、アリール、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロトリシクロアルケニル、－ＣＮ、N_3、NO_2、COR_a、CO_2R_a、ＣＯＮ$(R_a)_2$、$-SO_2R_a$または$-SO_2N(R_a)_2$であり、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニルおよび$(C_4～C_{10})$ヘテロトリシクロアルケニルは、１以上の$(C_1～C_6)$アルキルでそれぞれ適宜置換されている。

【００２９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、Ｎ$(R_a)_2$または－ＣＮであり、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルは１以上の$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている。

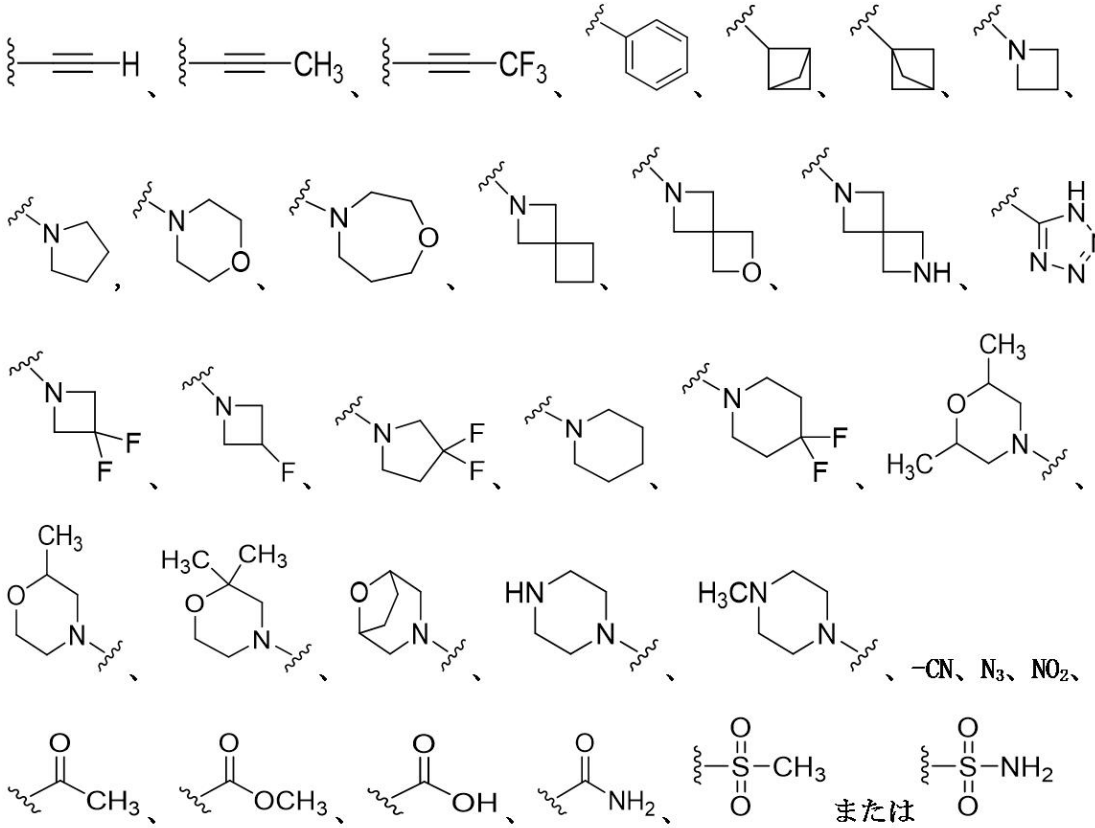
【００３０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロハロアルキルまたは$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルであり、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルは１以上の$(C_1～C_6)$アルキルで適宜置換されている。

【００３１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、$NHCH_3$、Ｎ$(CH_3)_2$、

【化３６】

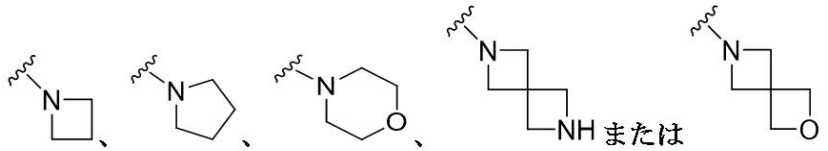


である。

【００３２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化３７】

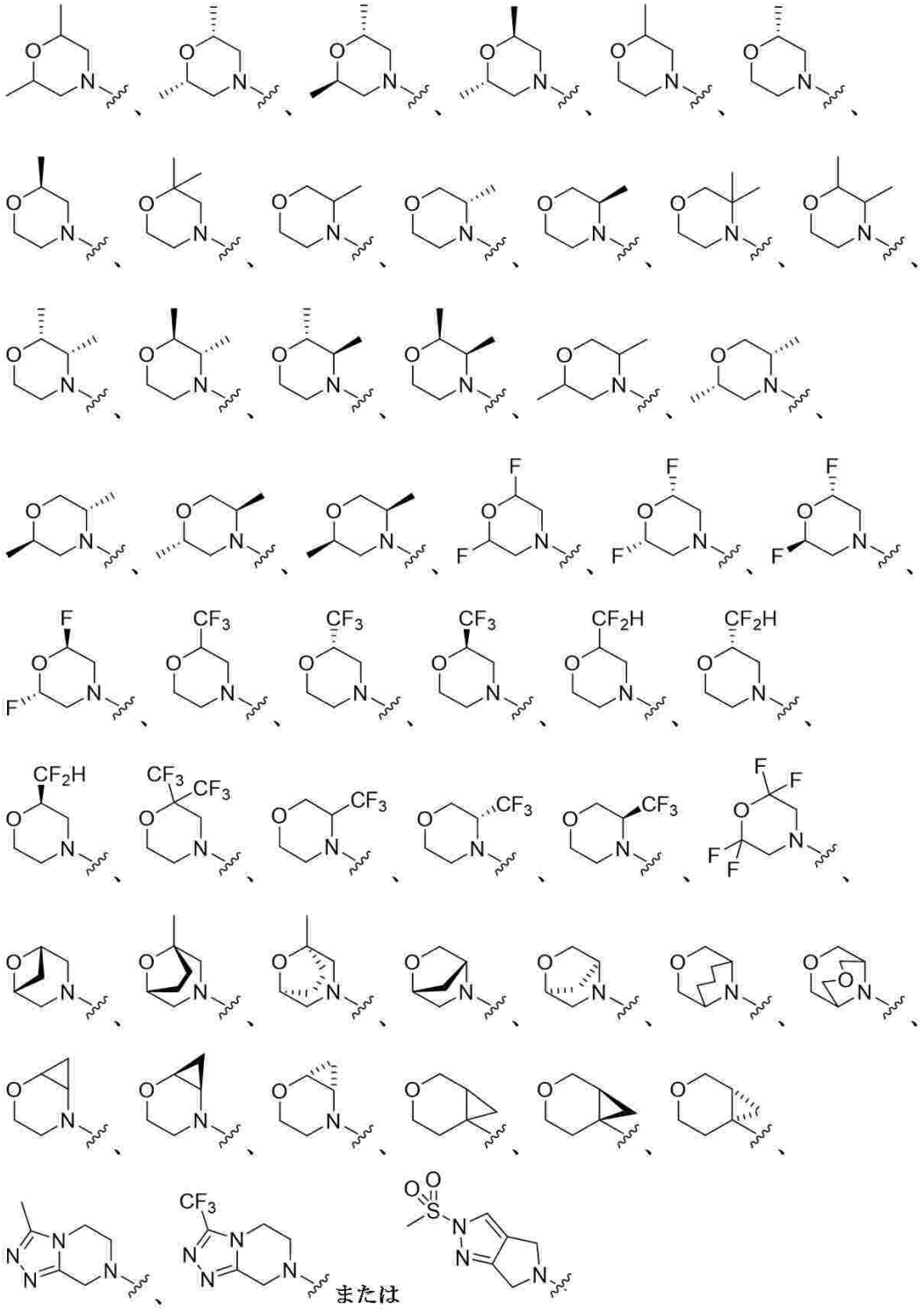


である。

【００３３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３８】

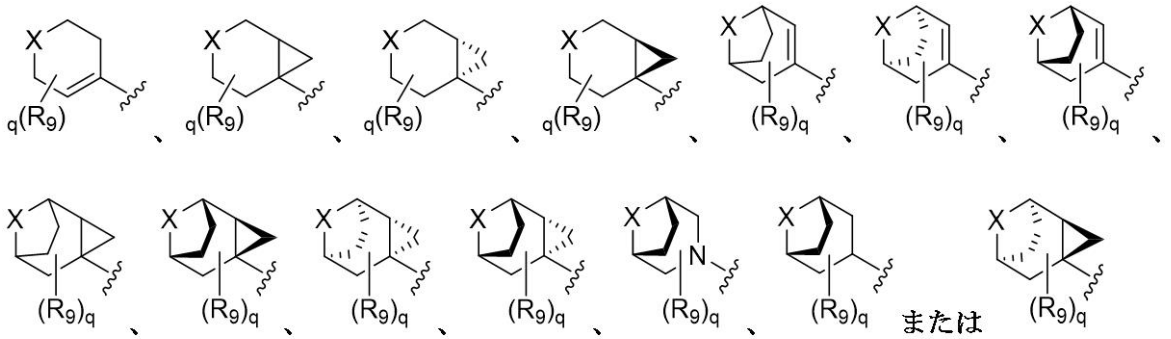


である。

【００３４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化３９】



であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【００３５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＯである。

【００３６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００３７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

【００３８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００３９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００４０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００４１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは０である。

【００４２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは１である。

【００４３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは２または３である。

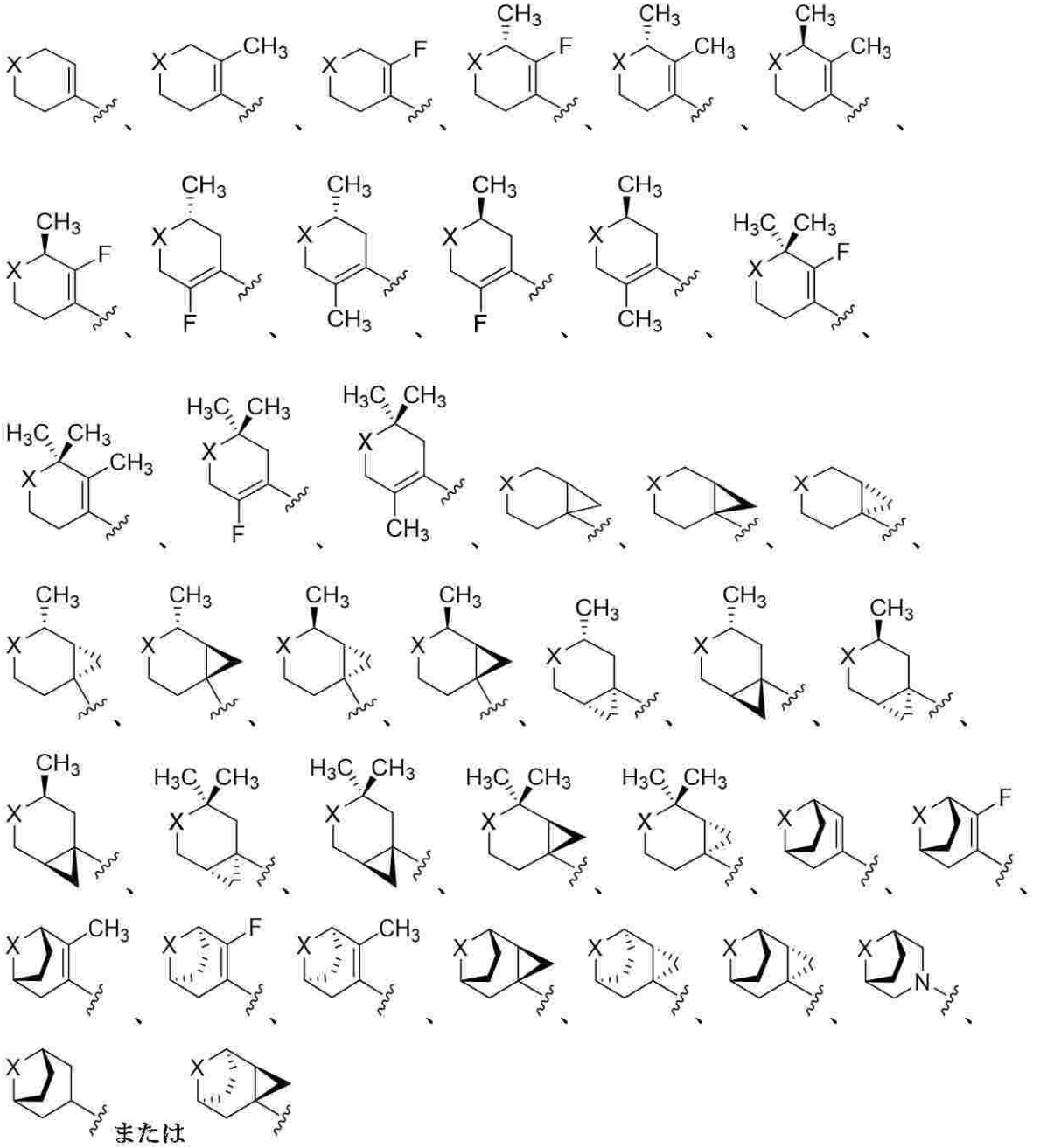
【００４４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４０】

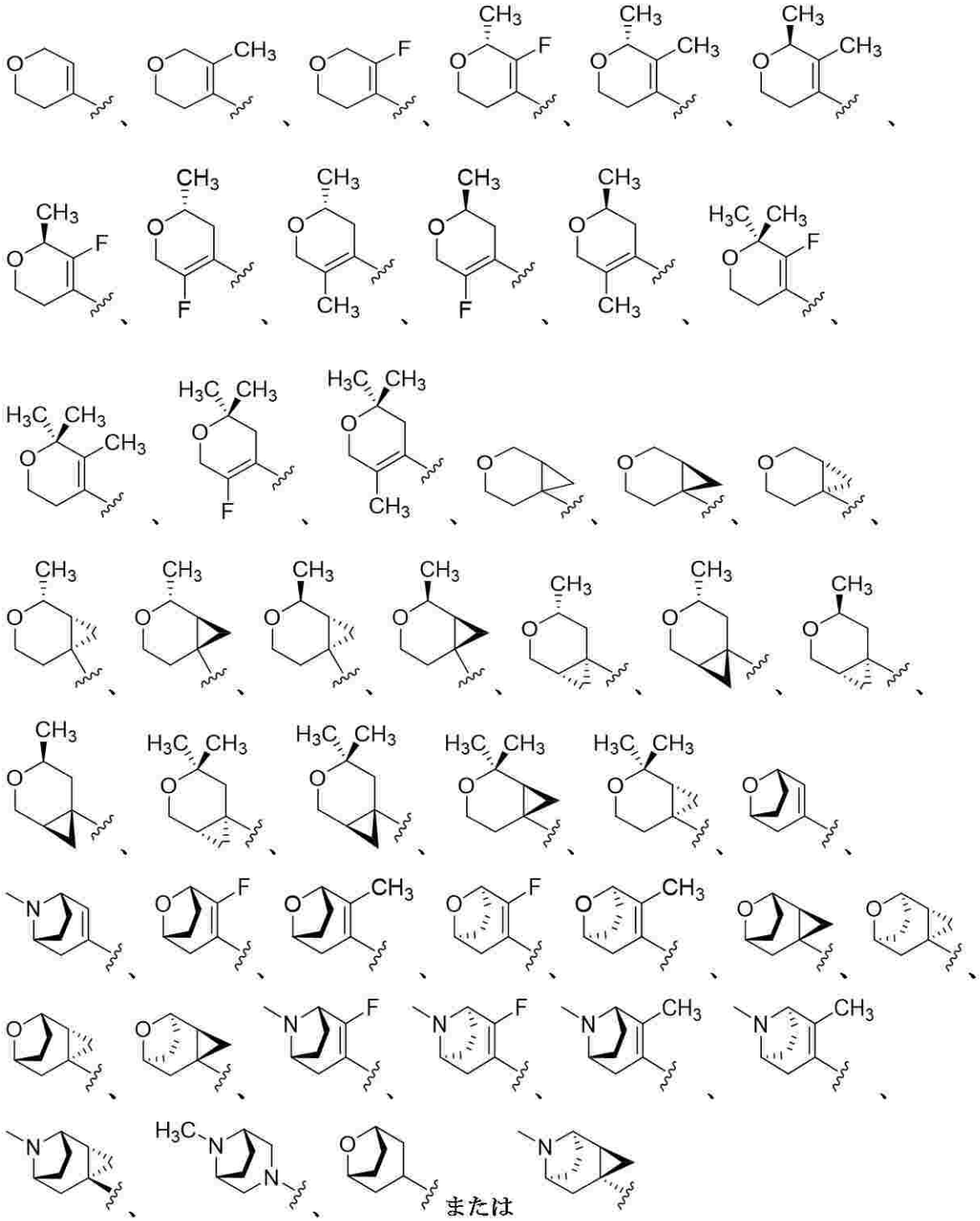


であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４１】



である。

【００４７】

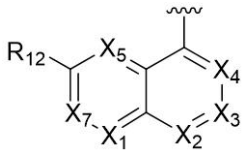
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、

【化４２】



は、

【化４３】

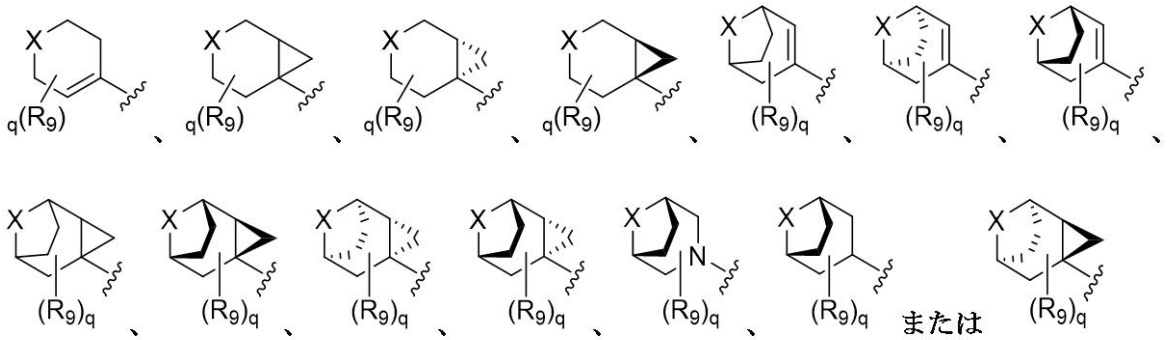


であり、Ｒ１２は、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている。

【００４８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１２は、

【化４４】



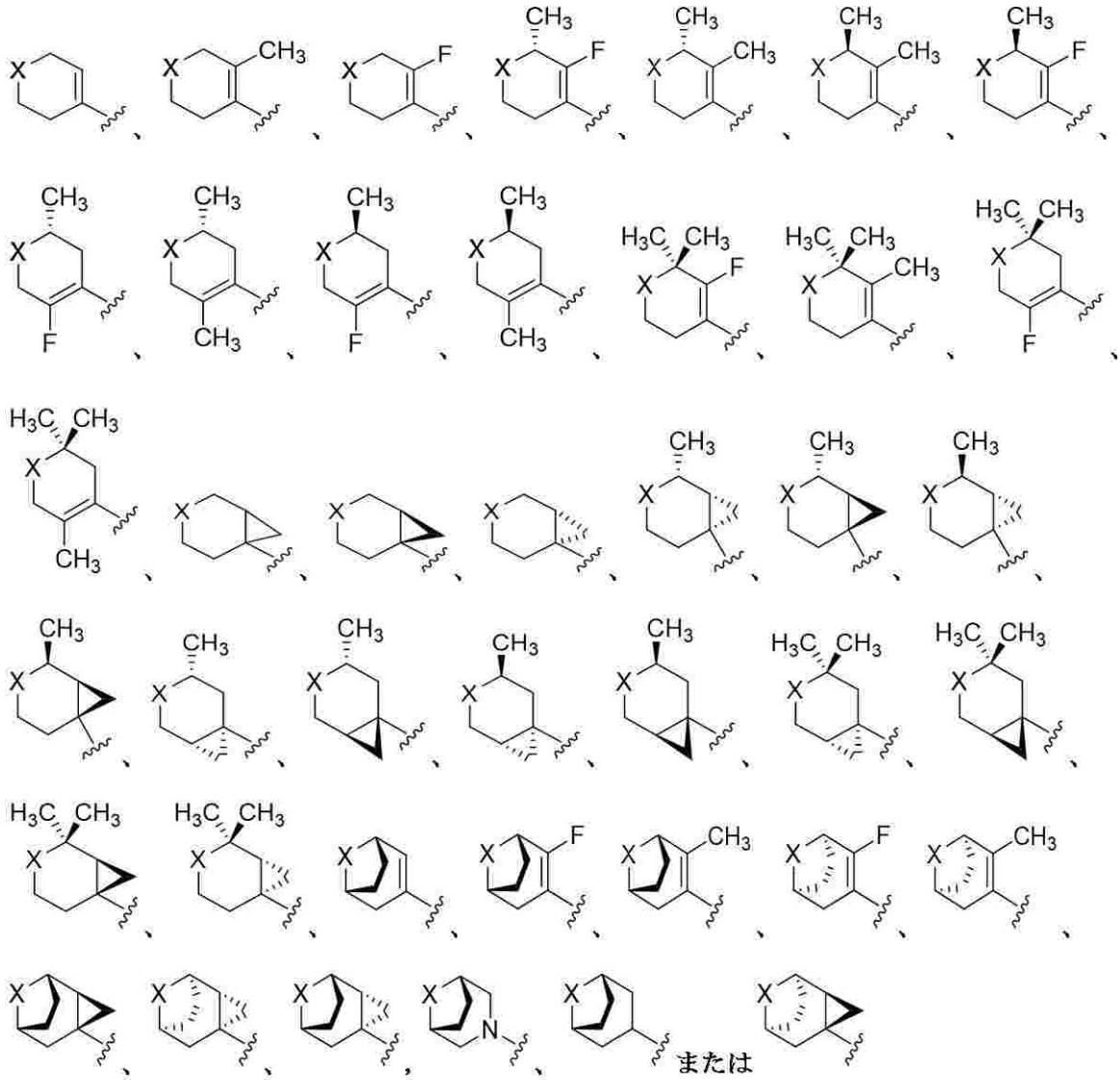
または

であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【００４９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１２は、

【化４５】

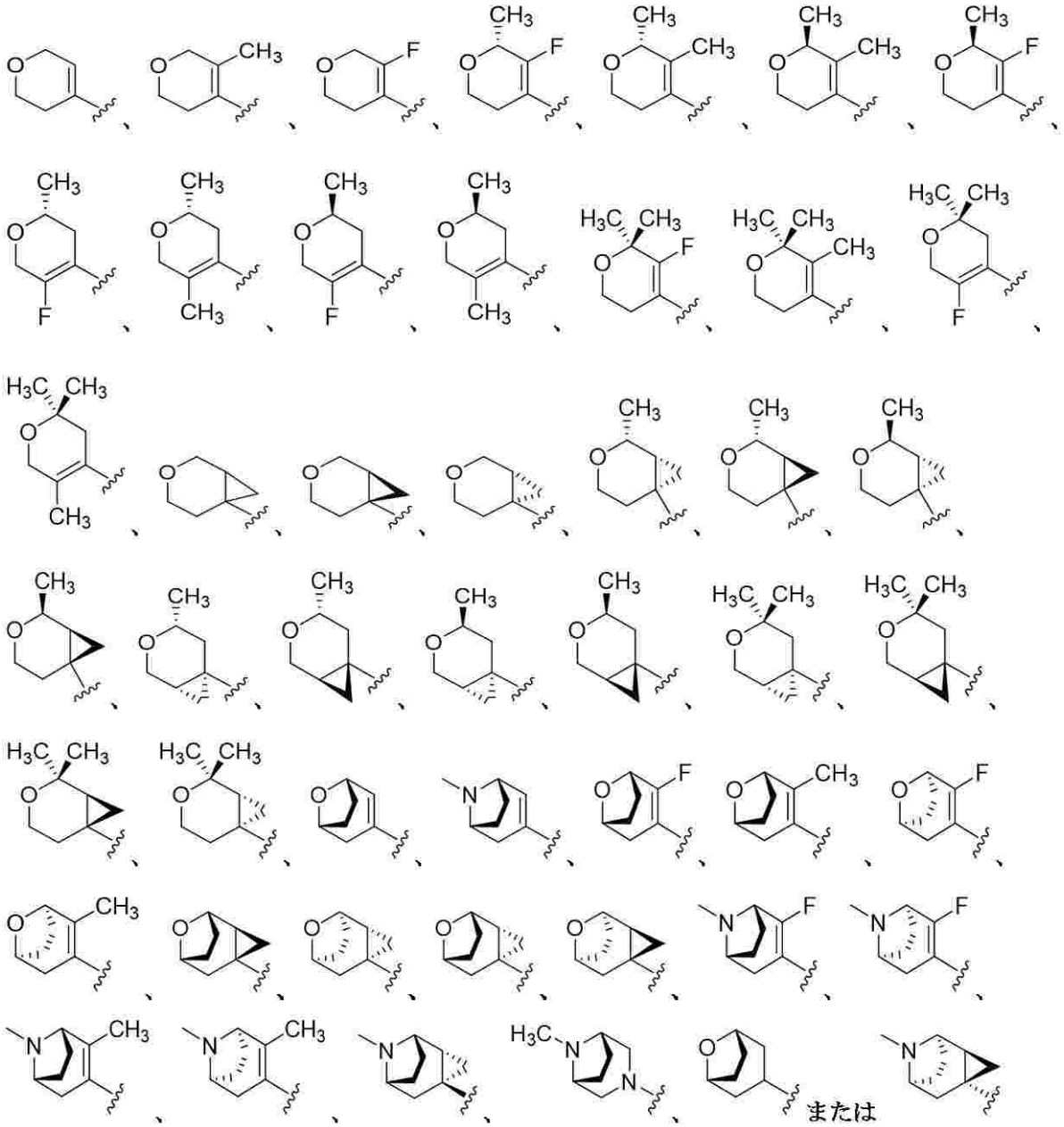


であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００５０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１２は、

【化４６】



である。

【００５１】

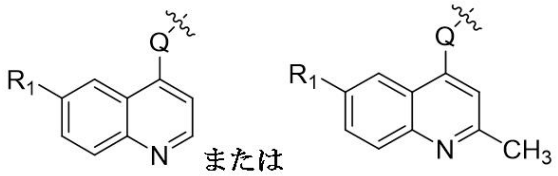
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、

【化４７】



は、

【化４８】

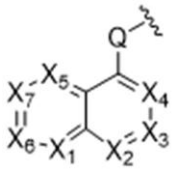


である。

【００５２】

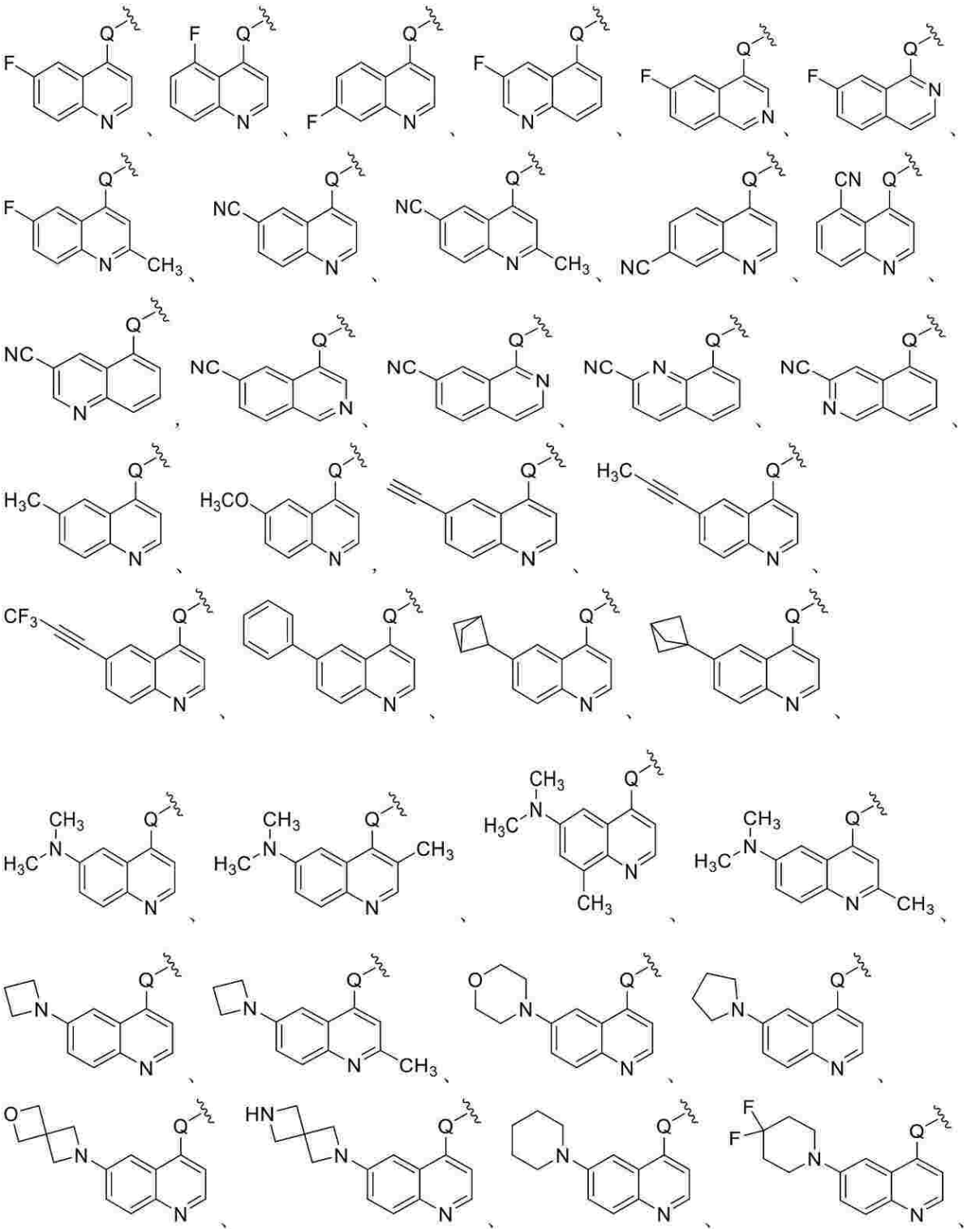
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化４９】

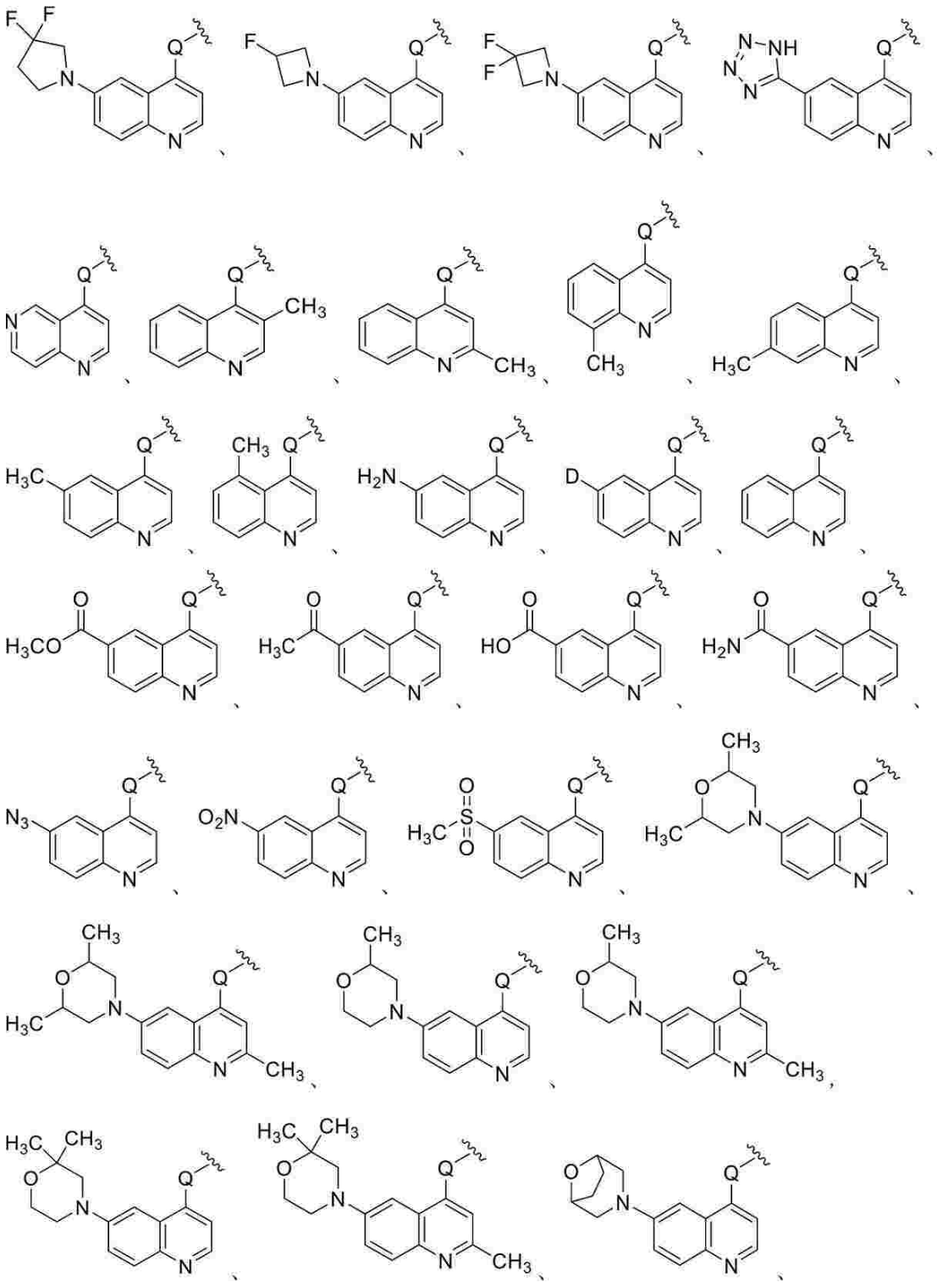


は、

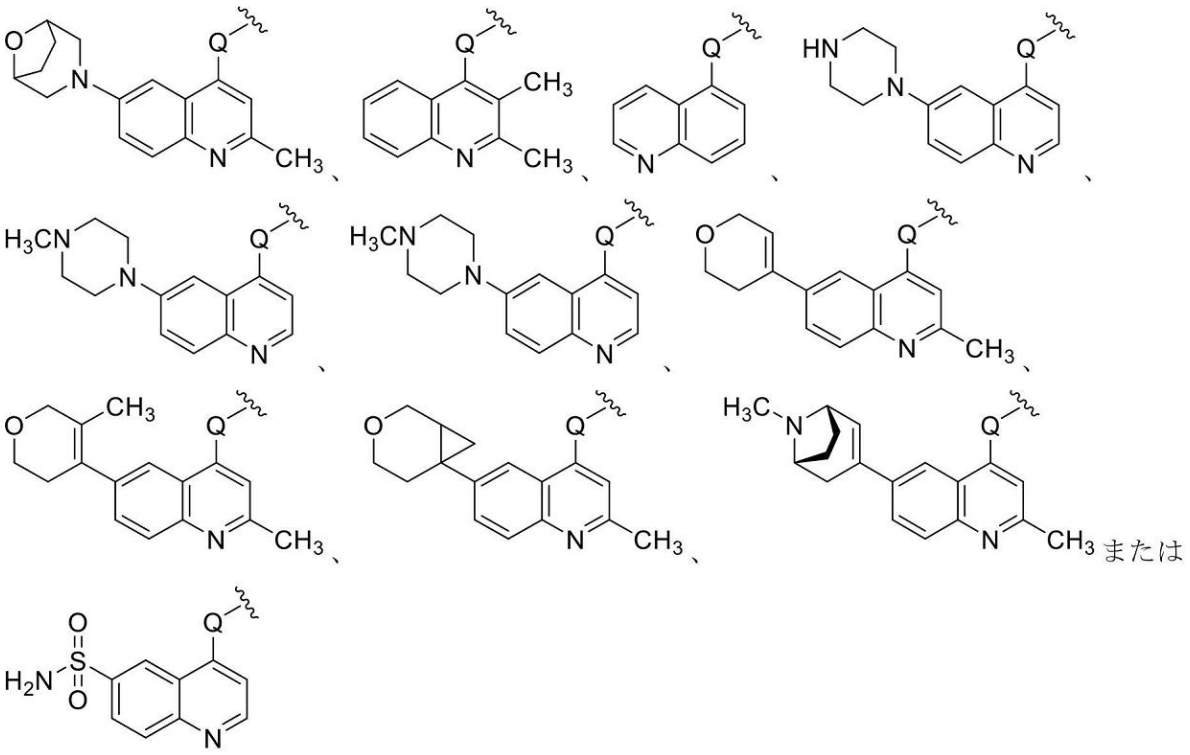
【化５０】



【化５１】



【化５２】



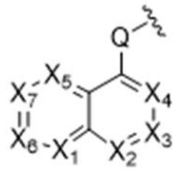
または

の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５３】

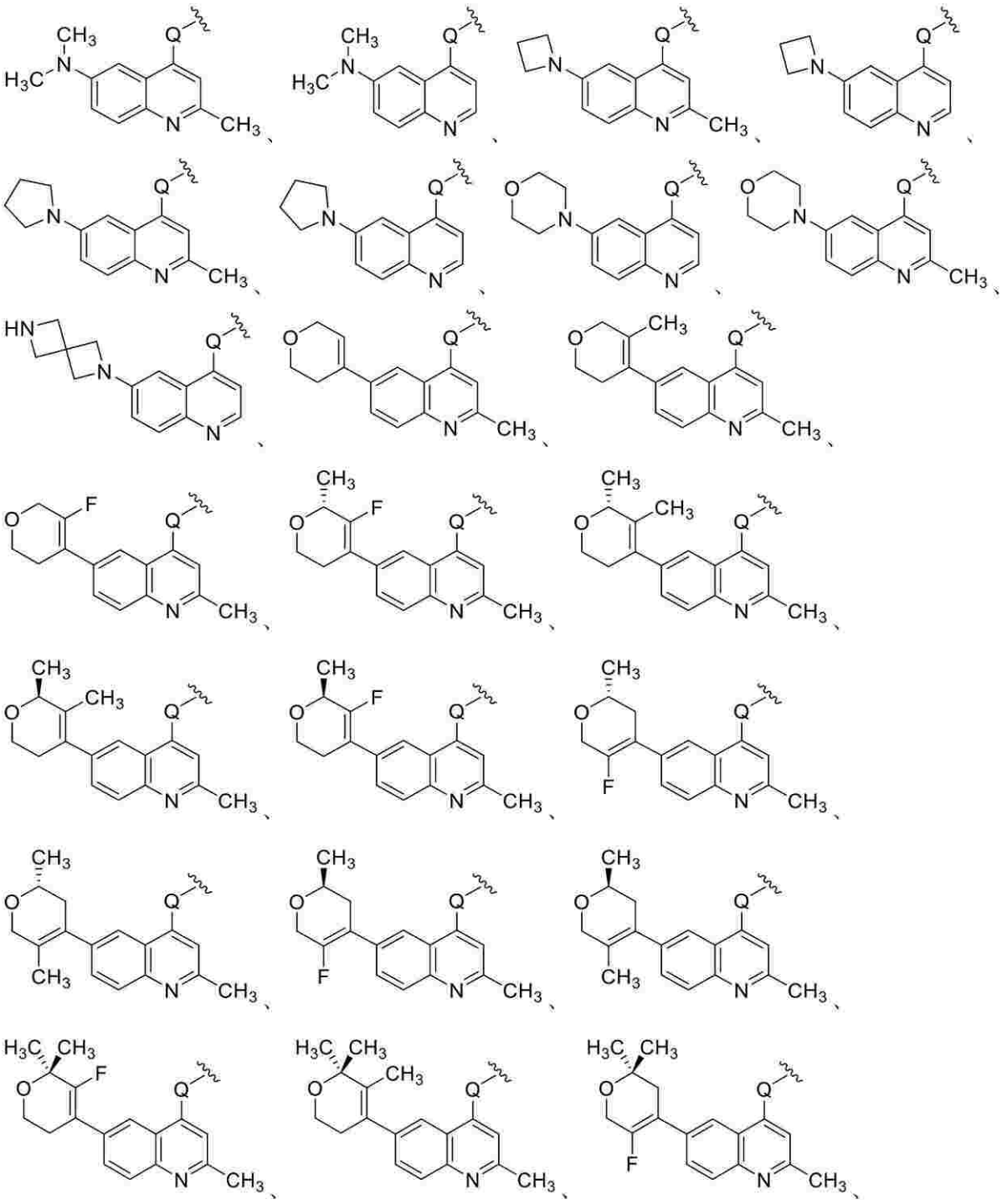
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５３】

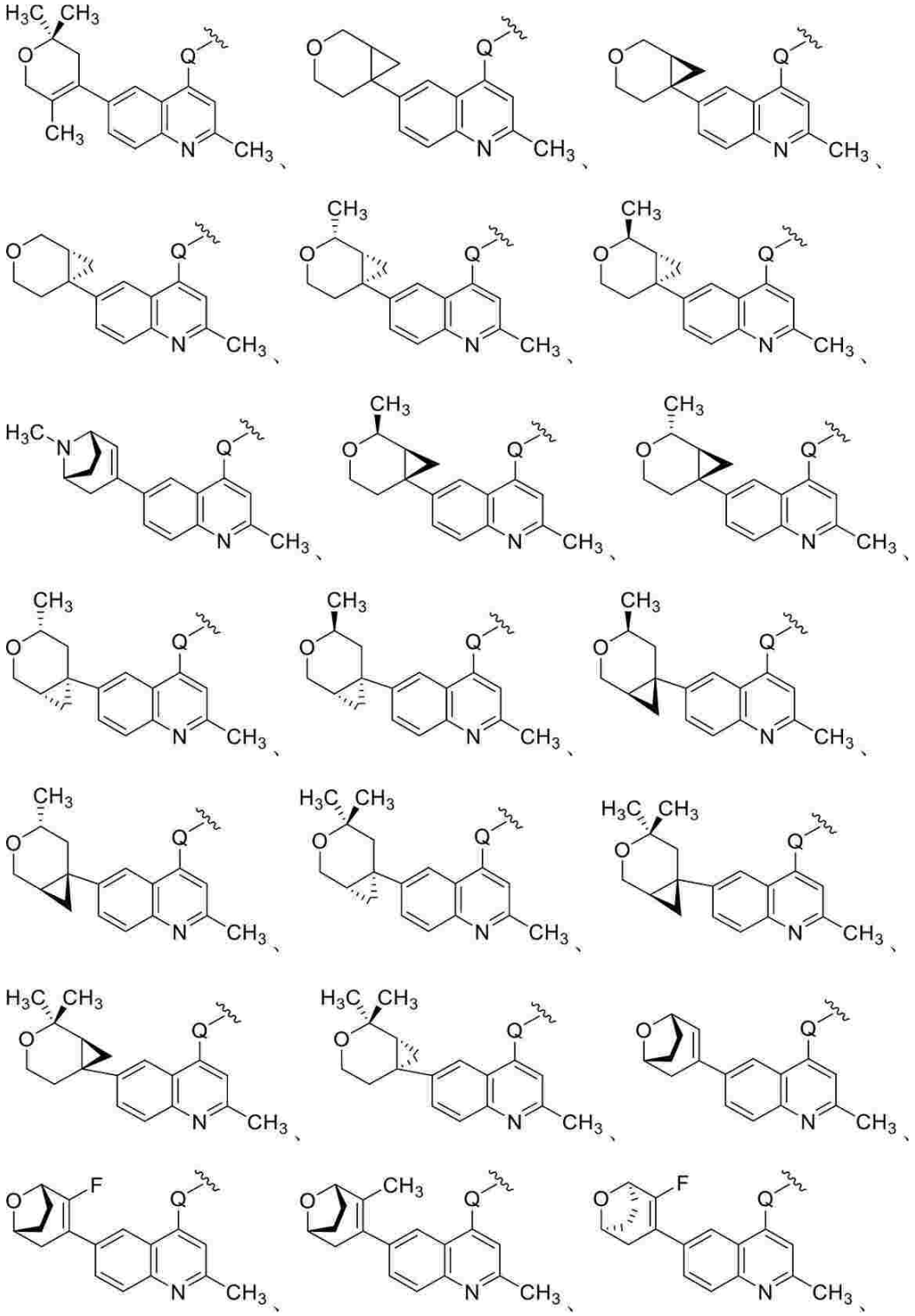


は、

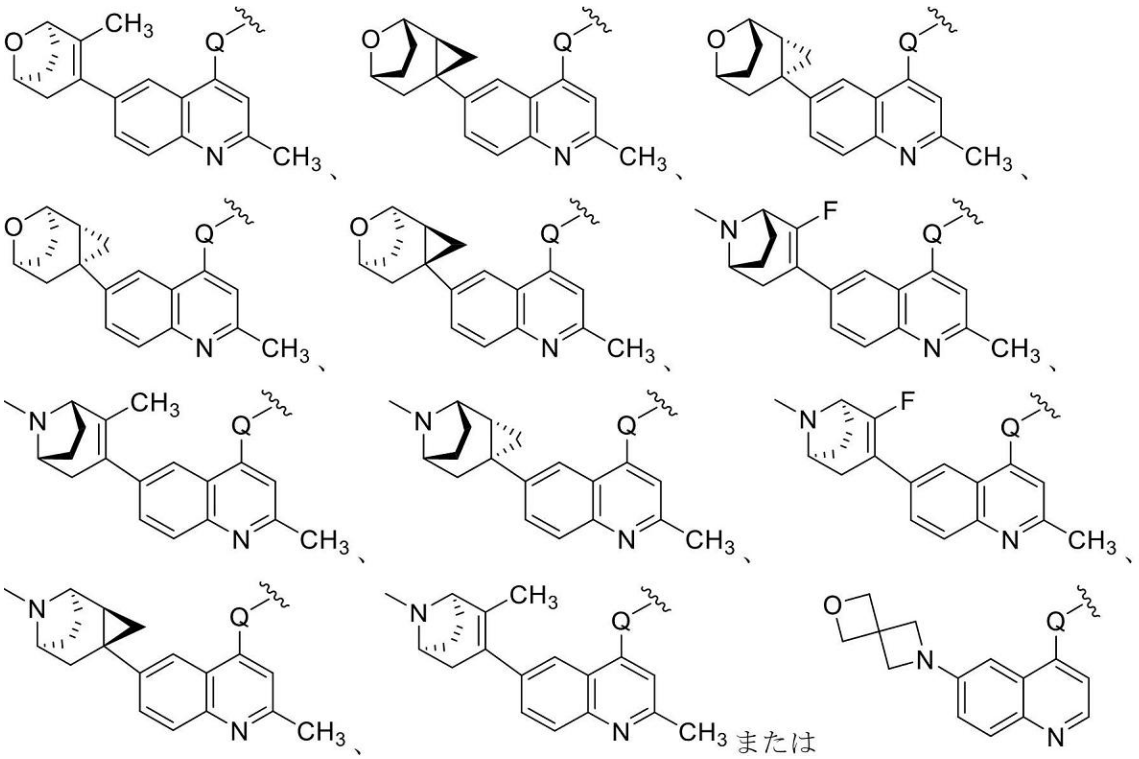
【化５４】



【化５５】



【化５６】

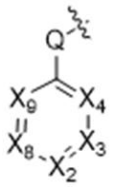


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５４】

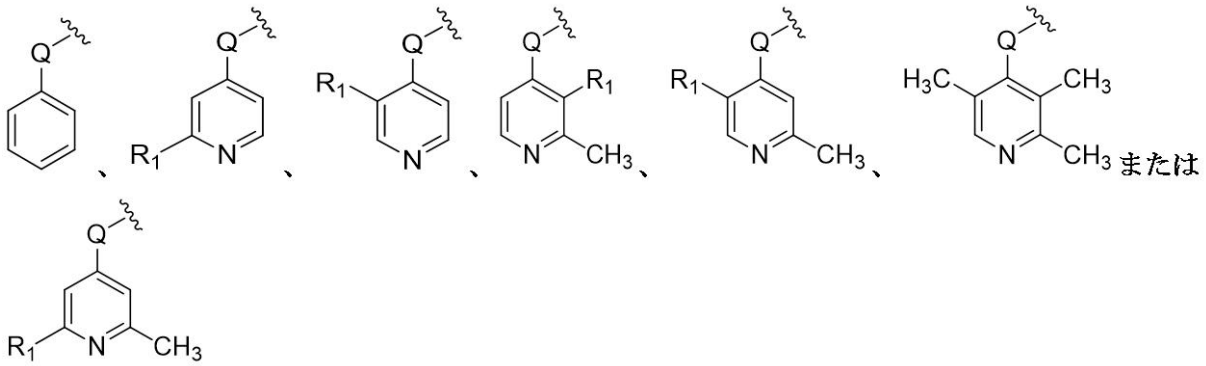
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５７】



は、

【化５８】

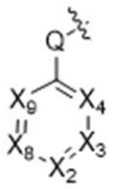


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。

【００５５】

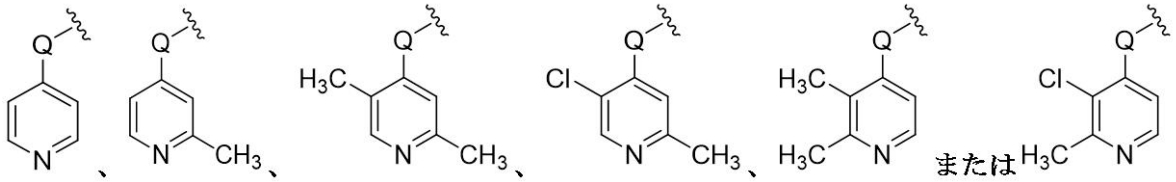
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５９】



は、

【化６０】

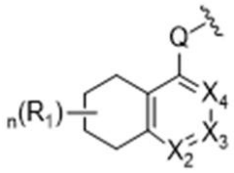


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５６】

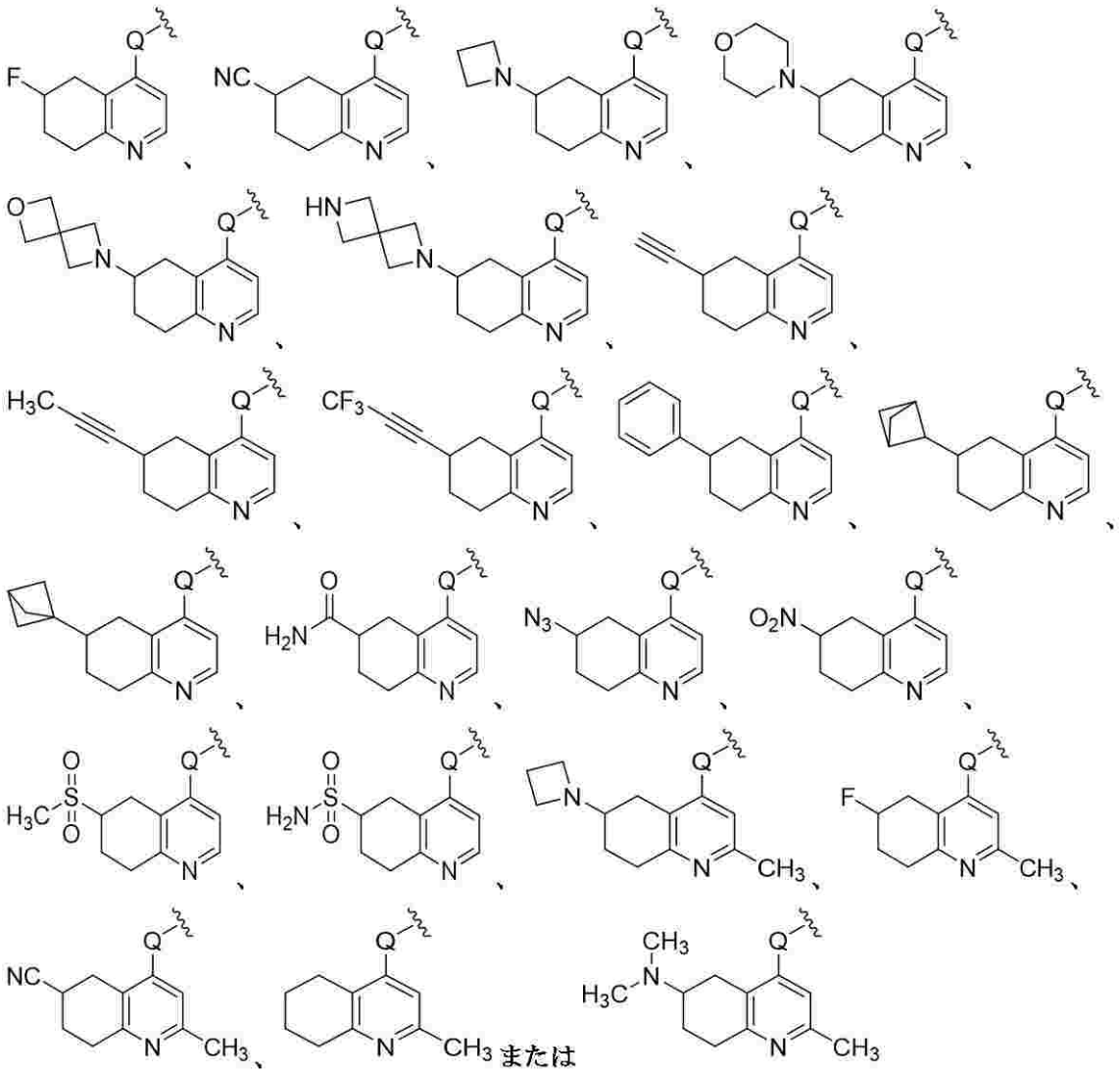
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６１】



は、

【化６２】

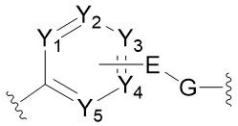


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６３】



は、

【化６４】

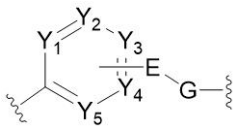


の構造を有する。

【００５８】

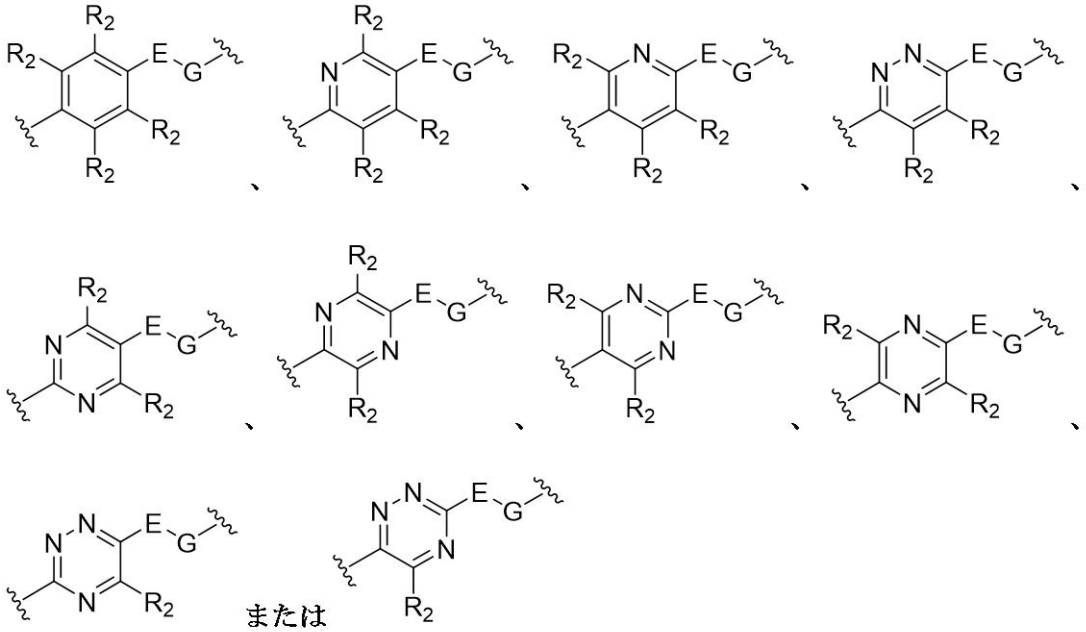
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６５】



は、

【化６６】

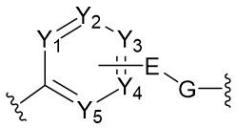


の構造を有する。

【００５９】

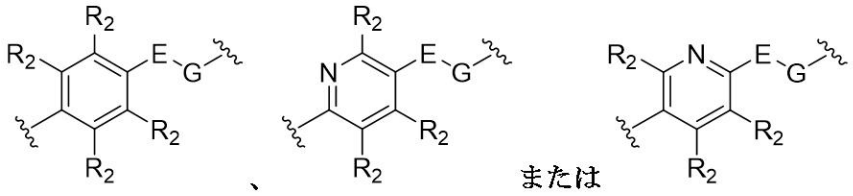
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６７】



は、

【化６８】

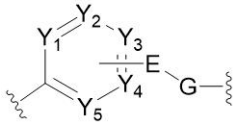


の構造を有する。

【００６０】

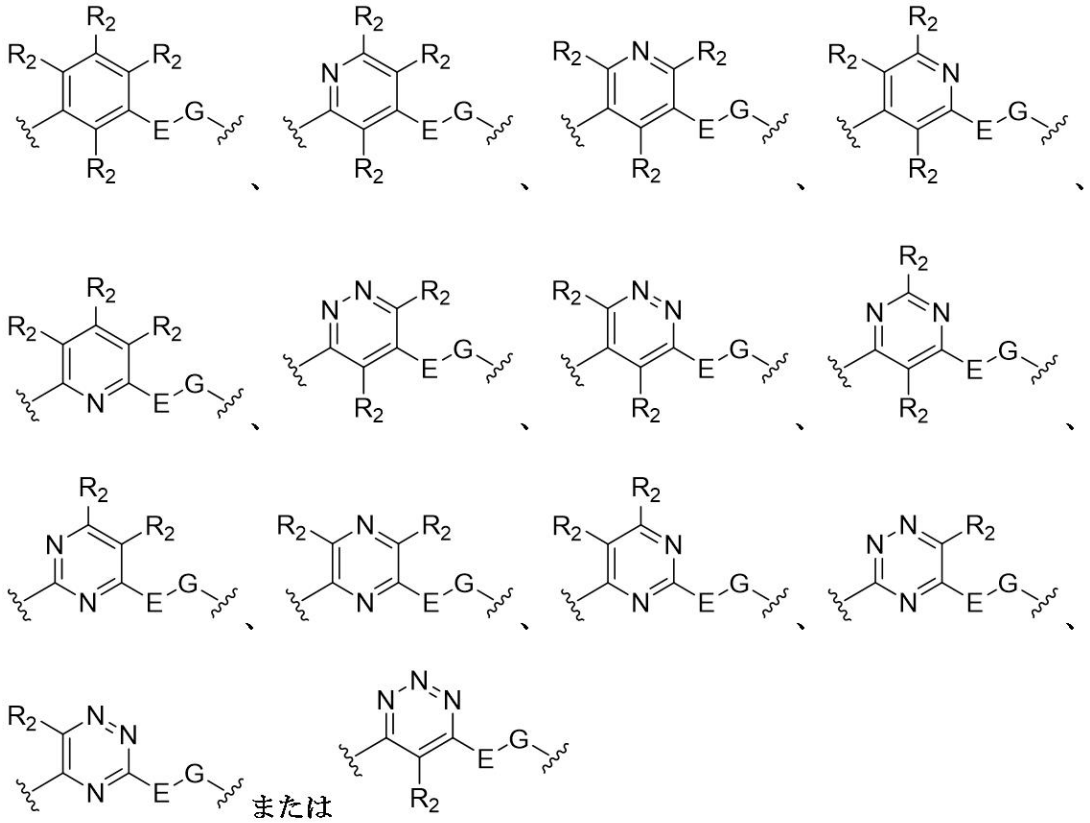
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６９】



は、

【化７０】

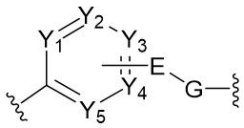


の構造を有する。

【００６１】

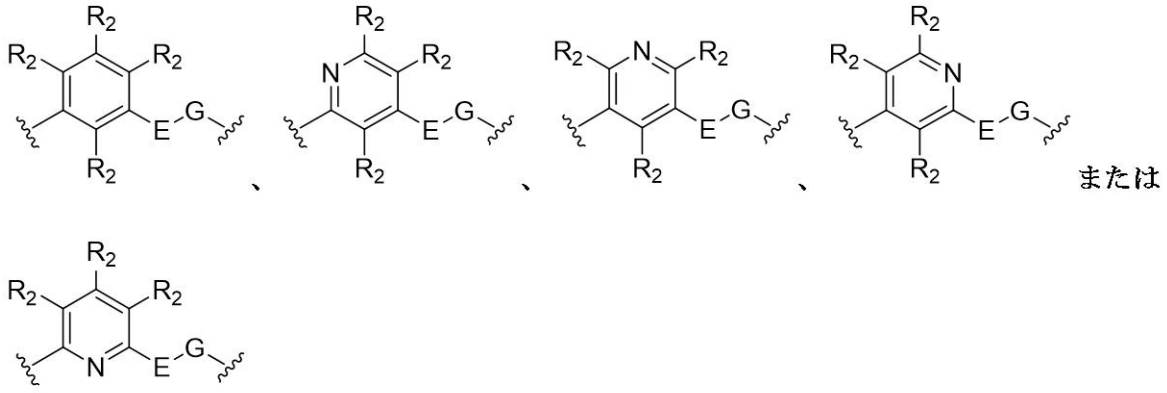
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７１】



は、

【化７２】



の構造を有する。

【００６２】

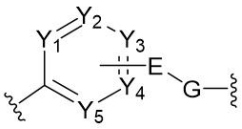
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ２の各存在は、独立して、

Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

【００６３】

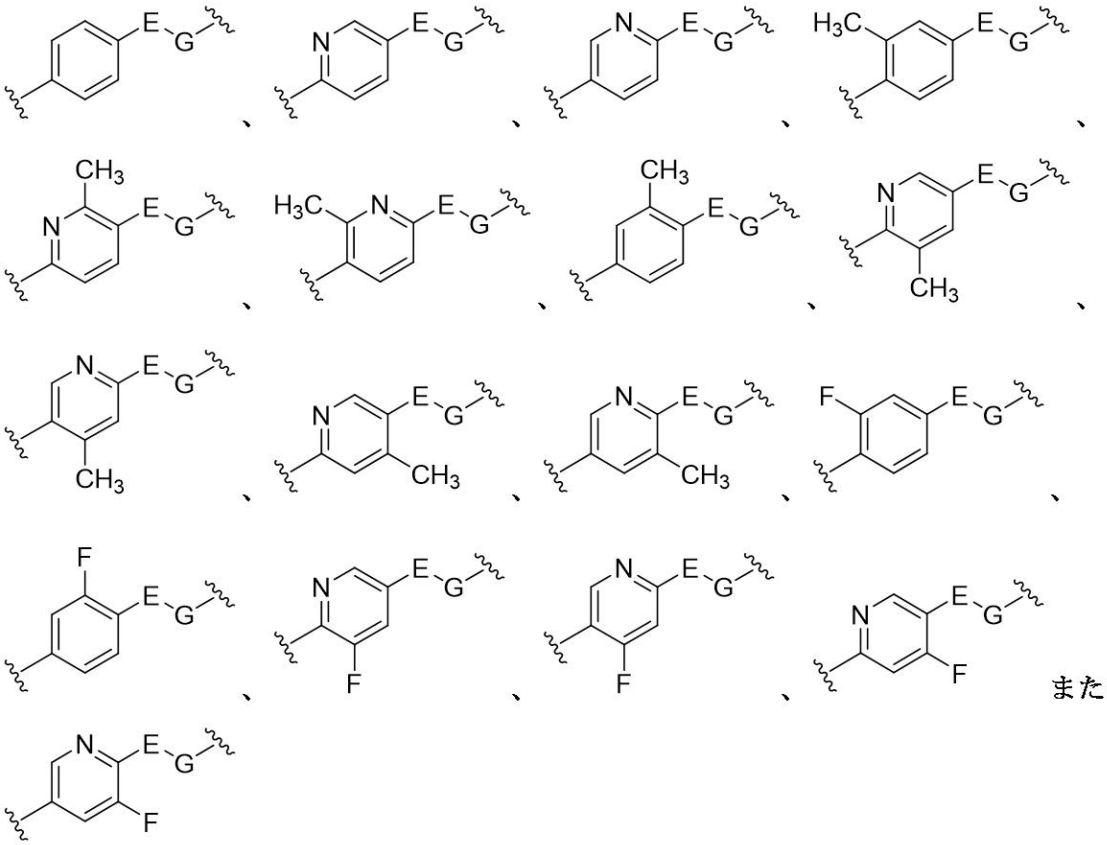
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７３】



は、

【化７４】

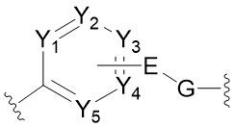


の構造を有する。

【００６４】

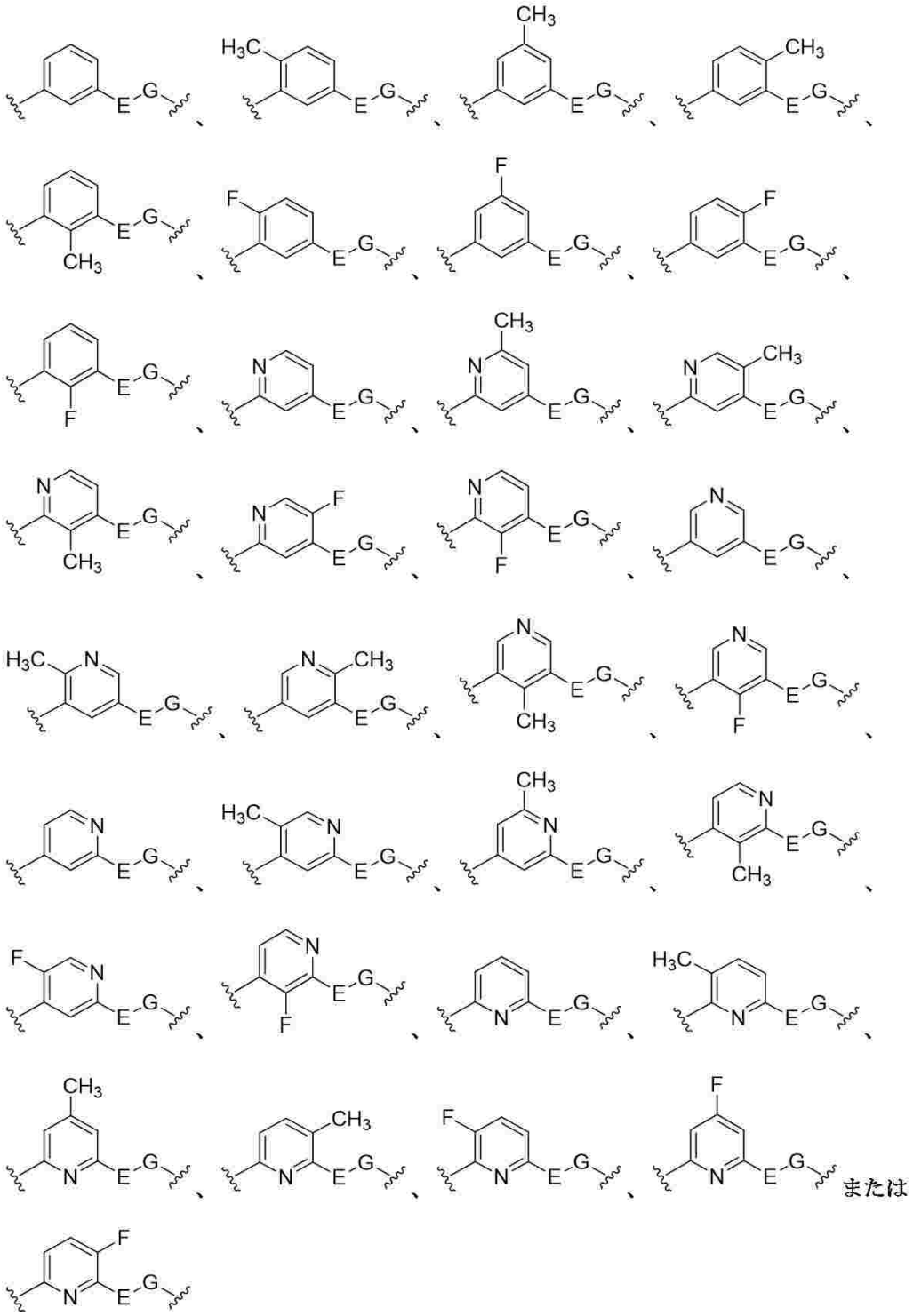
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７５】



は、

【化７６】

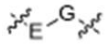


の構造を有する。

【００６５】

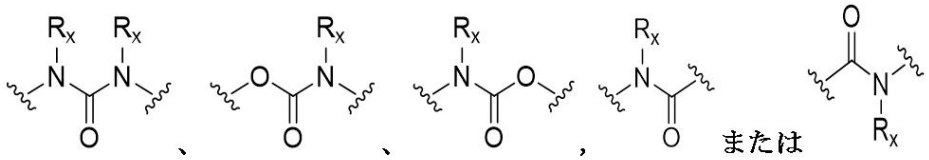
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７７】



は、

【化７８】

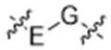


の構造を有する。

【００６６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７９】



は、

【化８０】

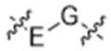


の構造を有する。

【００６７】

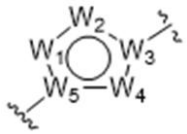
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８１】



は、

【化８２】

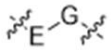


の構造を有する。

【００６８】

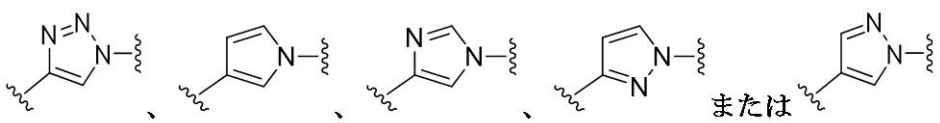
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８３】



は、

【化８４】

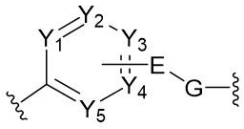


の構造を有する。

【００６９】

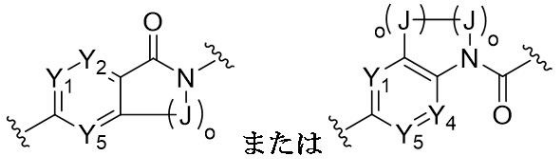
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８５】



は、

【化８６】

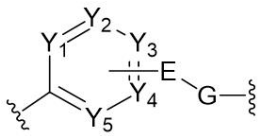


の構造を有し、ｏの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。

【００７０】

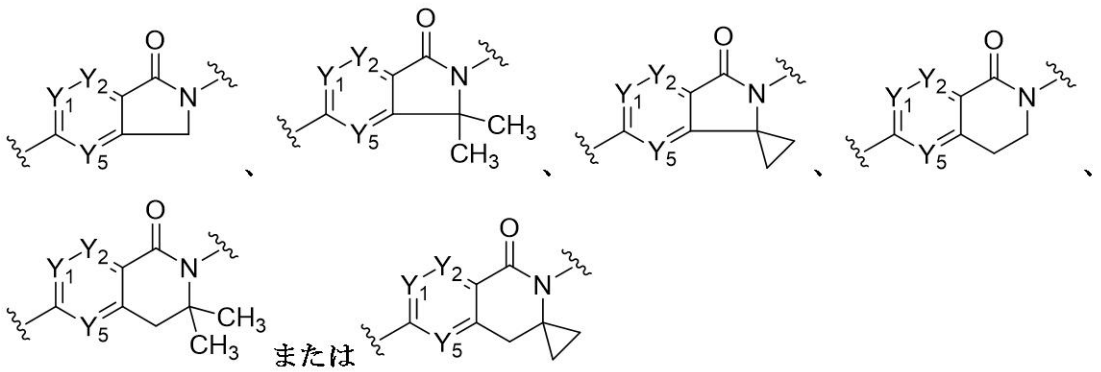
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８７】



は、

【化８８】

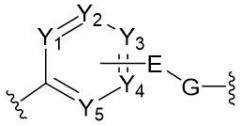


の構造を有し、Ｙ１、Ｙ２およびＹ５は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。

【００７１】

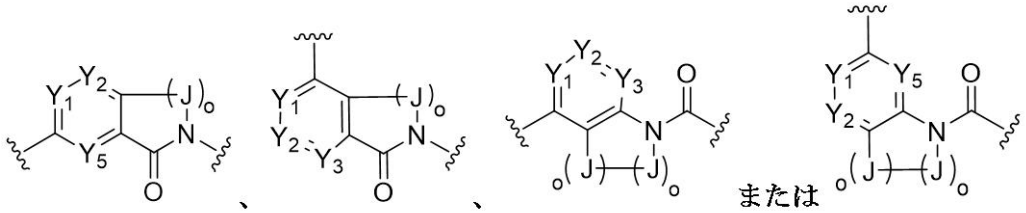
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８９】



は、

【化９０】

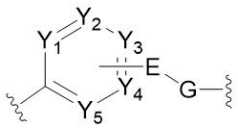


の構造を有し、ｏの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～７員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。

【００７２】

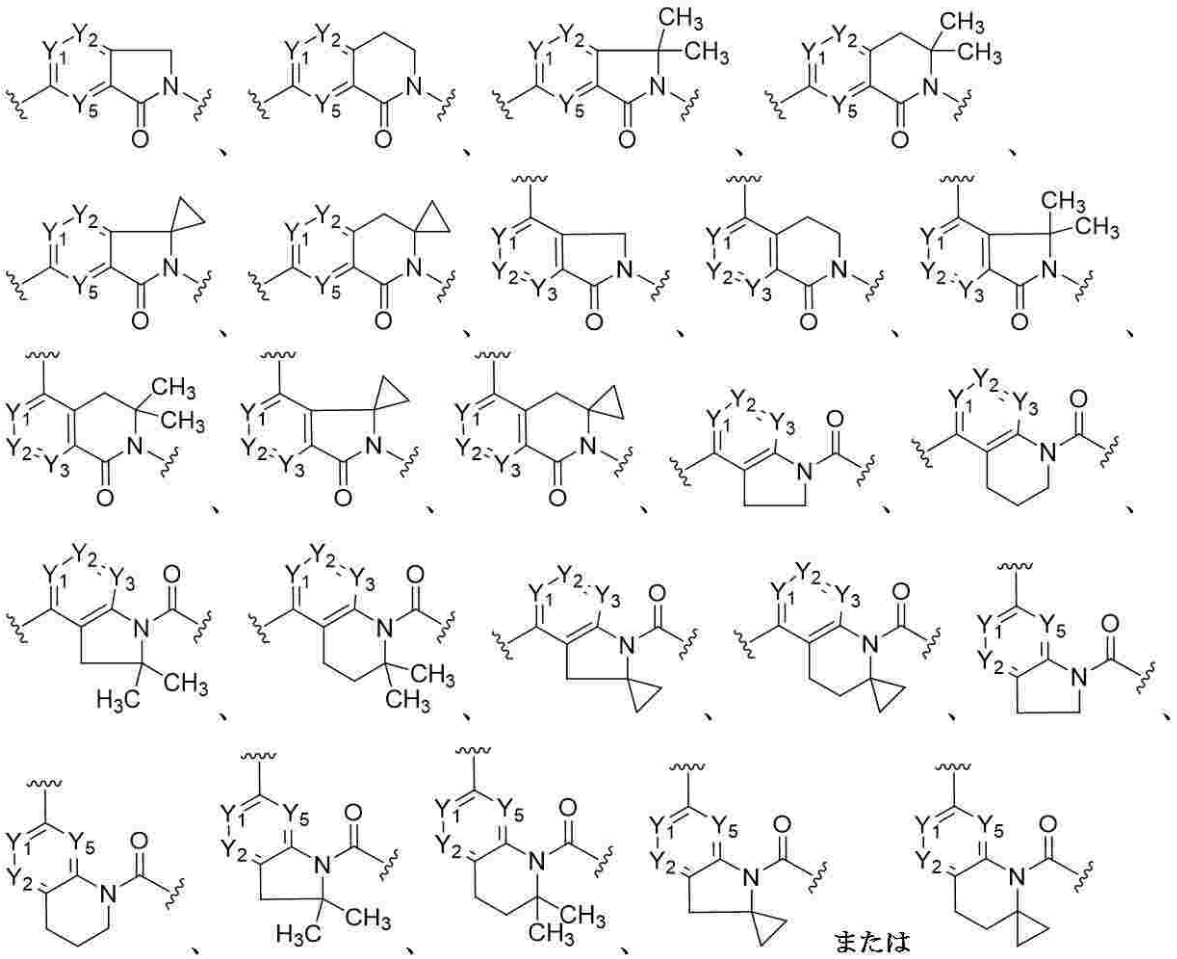
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９１】

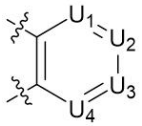
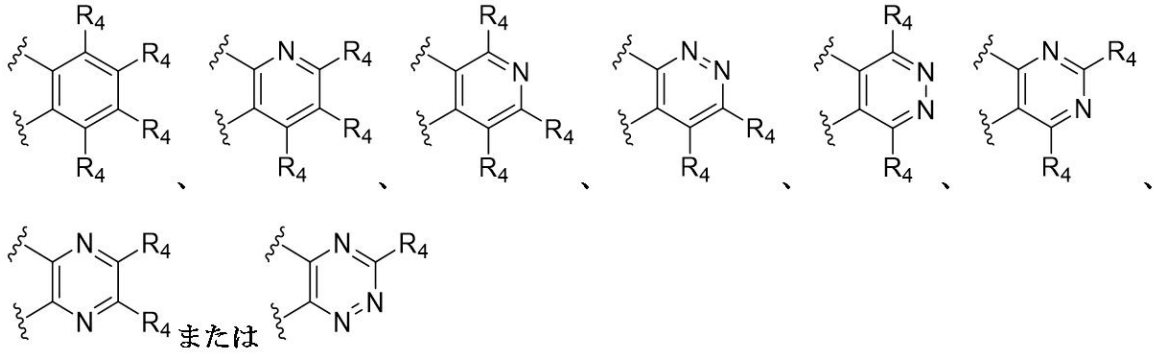
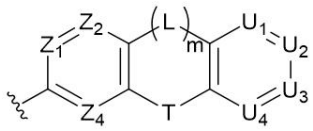


は、

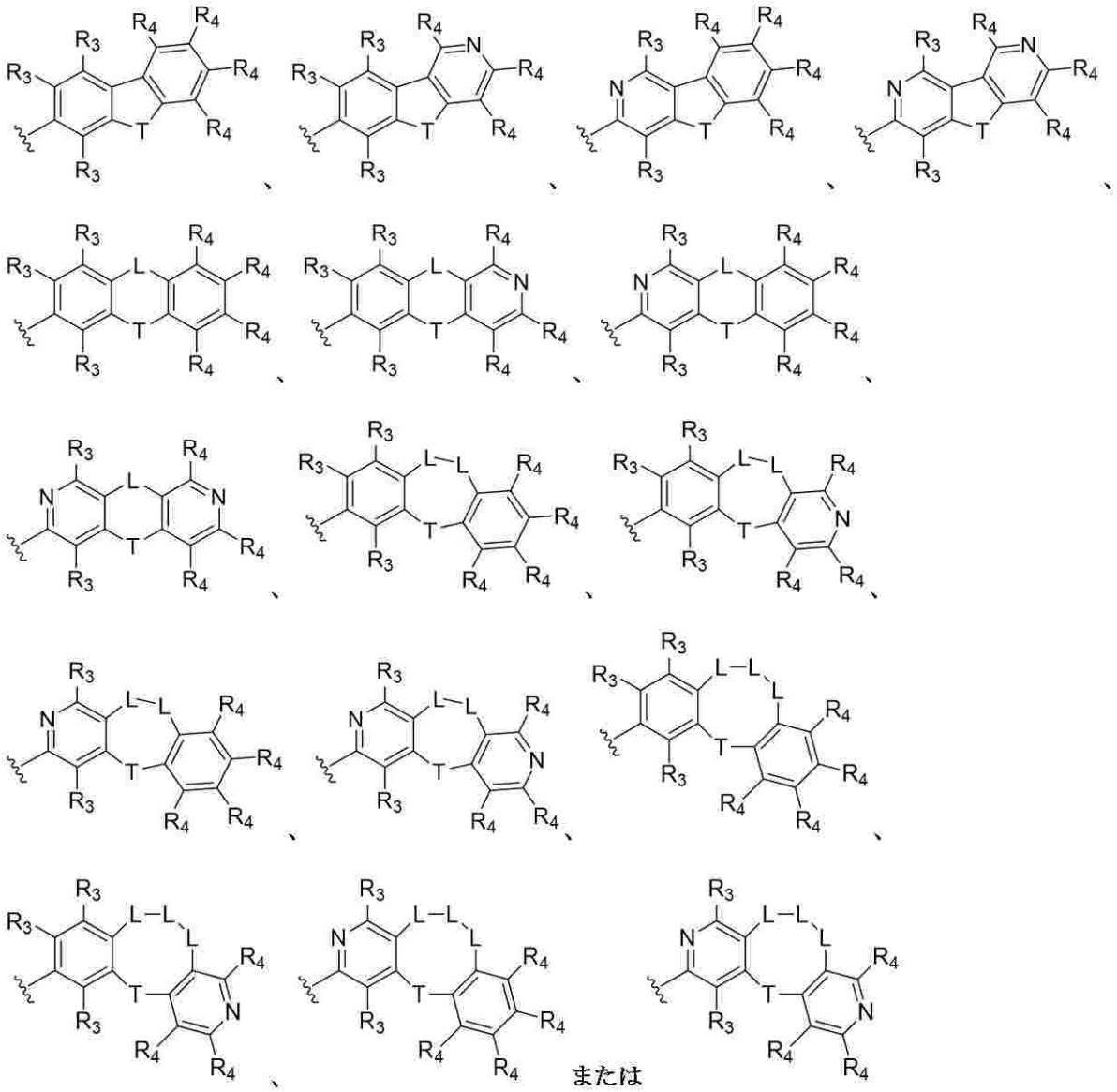
【化９２】



の構造を有し、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３およびＹ５は、それぞれ独立して、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＨ３またはＣＦである。

【００７３】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化９３】

は、
【化９４】

の構造を有する。
【００７４】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式Ｉａの構造を有する。
【００７５】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化９５】

は、

【化９６】

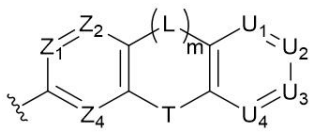


の構造を有し、R_3およびR_4の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルであり、ＴはＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮ((C_1～C_6)アルキル)であり、Ｌの各存在は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ((C_1～C_6)アルキル)またはＣ(R_a)$_2$であり、R_aの各存在は、独立して、Ｈ、ＯＨ、OCH_3、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルである。

【００７６】

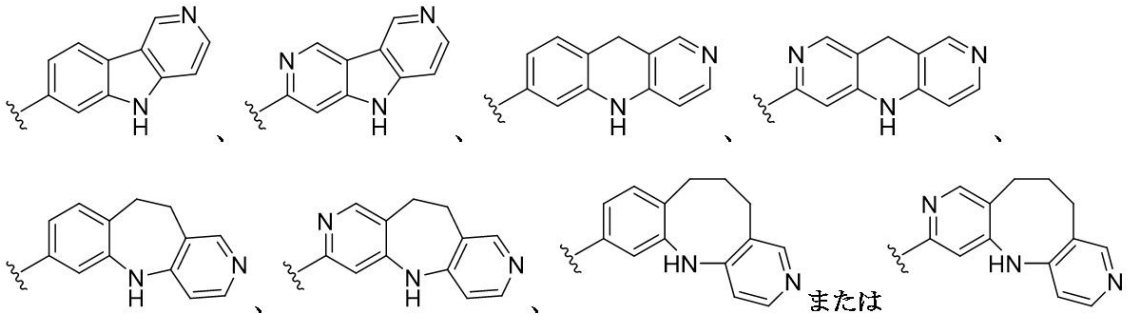
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９７】



は、

【化９８】



の構造を有する。

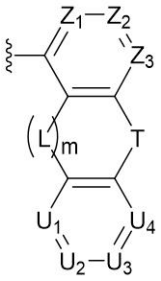
【００７７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式Ｉｂの構造を有する。

【００７８】

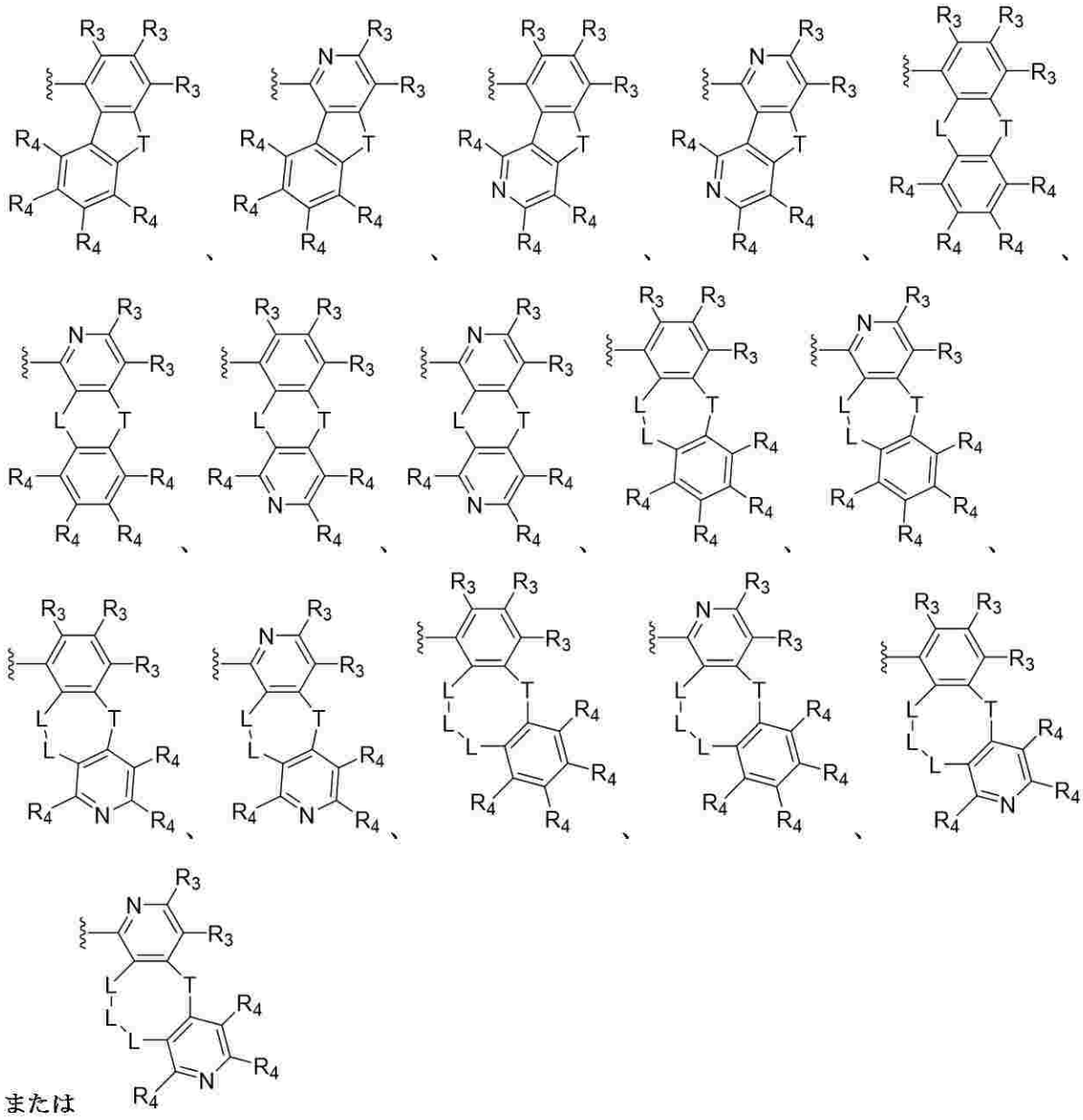
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９９】



は、

【化１００】

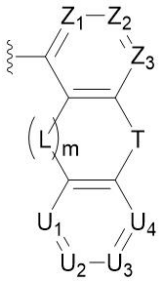


の構造を有し、R_3およびR_4の各存在は、独立して、H、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルであり、TはO、S、NHまたはN((C_1～C_6)アルキル)であり、Lの各存在は、独立して、O、S、NH、N((C_1～C_6)アルキル)または$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、H、OH、OCH_3、ハロゲンまたは(C_1～C_6)アルキルである。

【００７９】

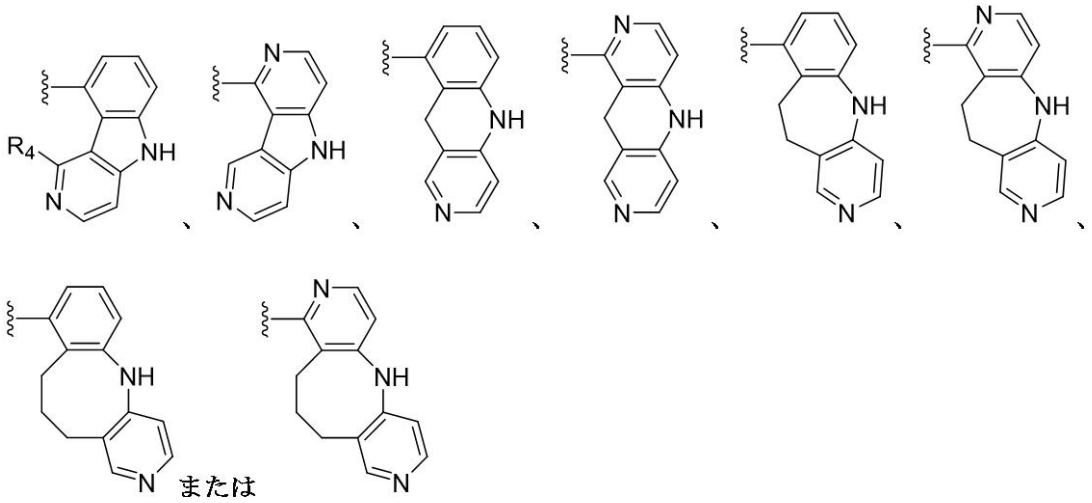
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１０１】



は、

【化１０２】

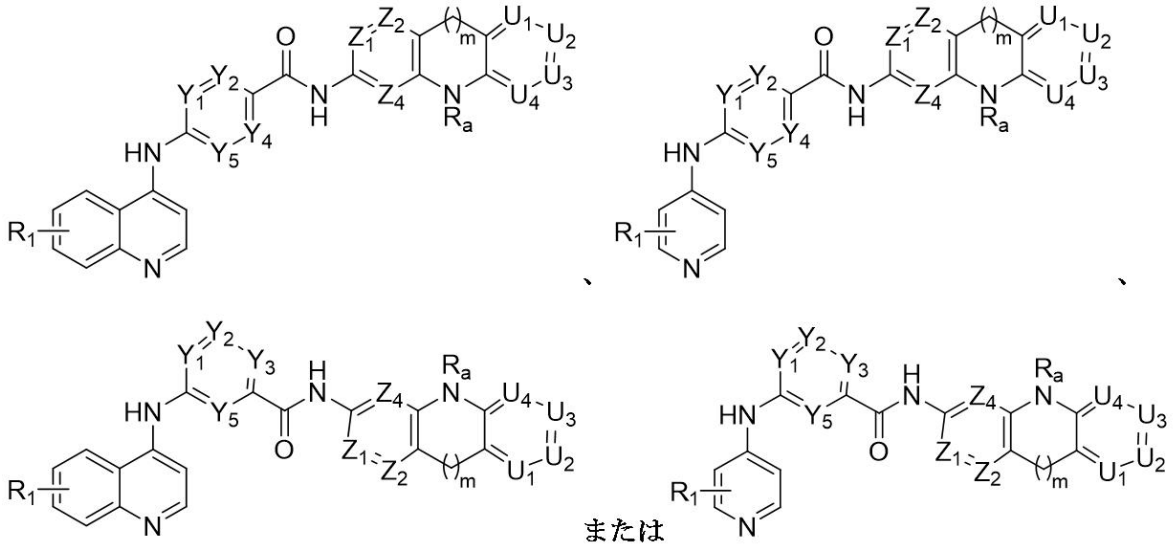


の構造を有する。

【００８０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

【化１０３】

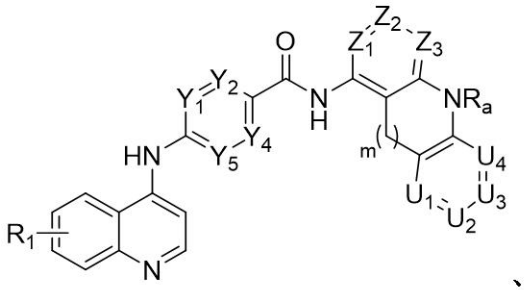
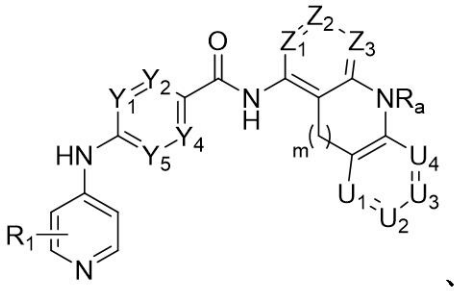
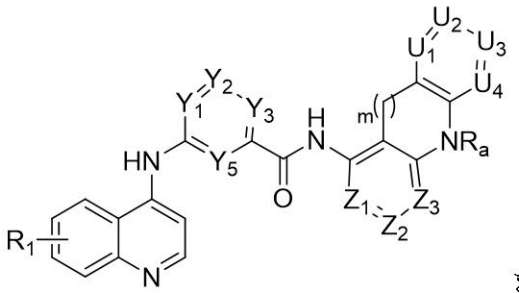
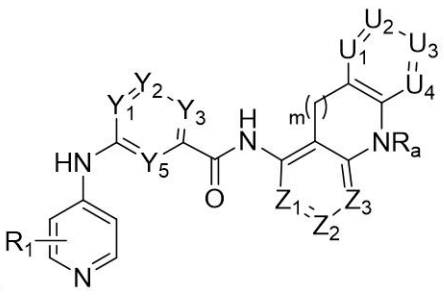


の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_4、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、ＣＦまたはＮであり、R_aはＨまたはＣＨ$_3$である。

【００８１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

【化１０４】

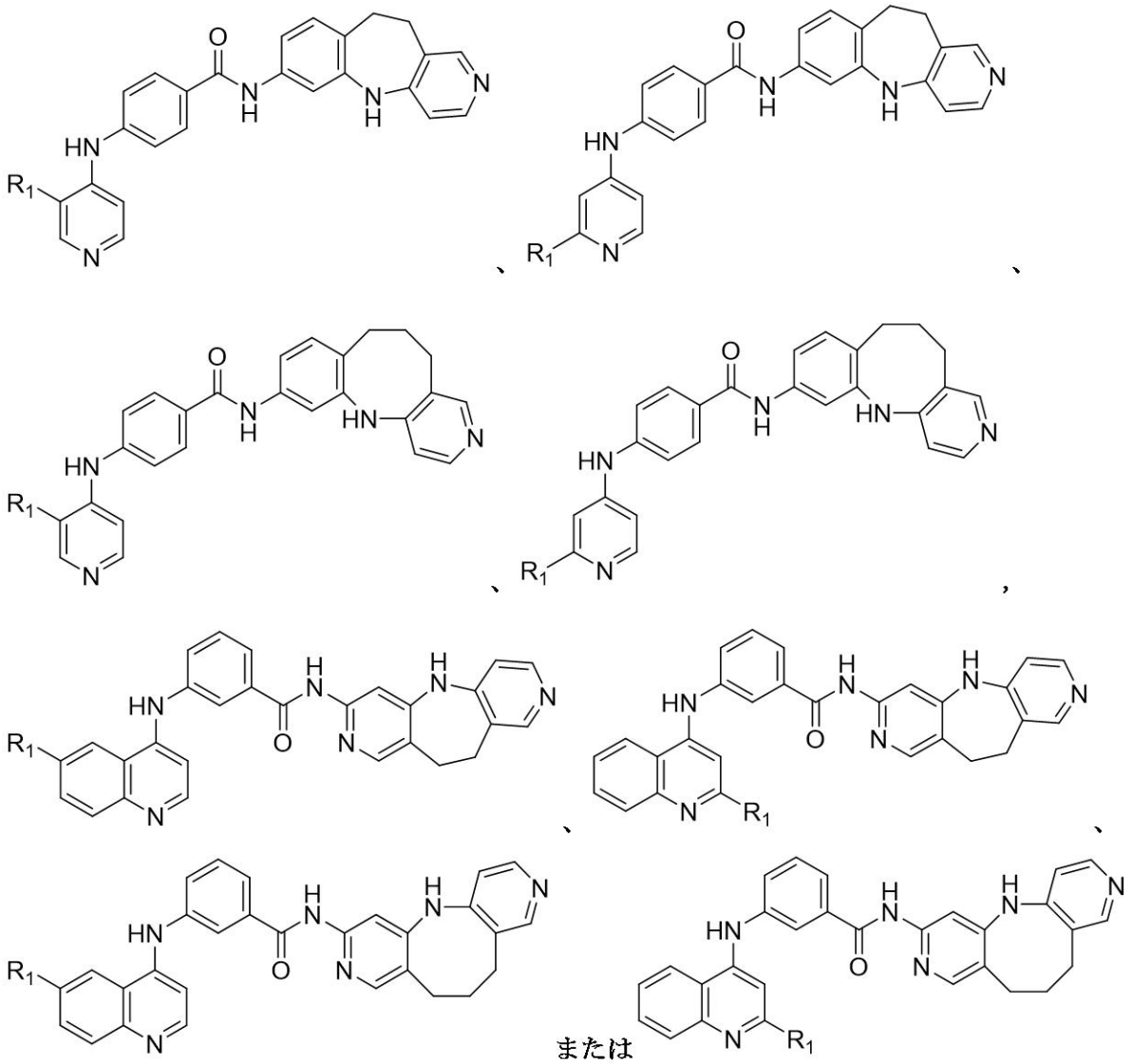

、

、

または


の構造を有し、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_3、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、ＣＦまたはＮであり、R_aはＨまたはＣＨ$_3$である。

【００８２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

【化１０５】

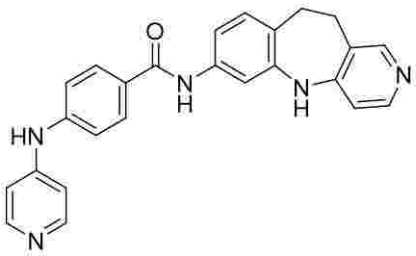
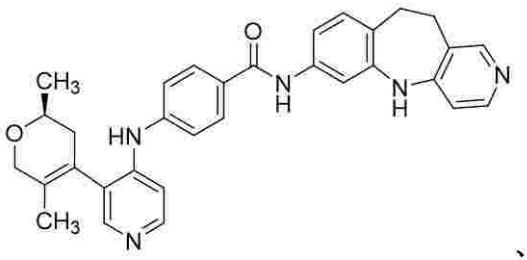
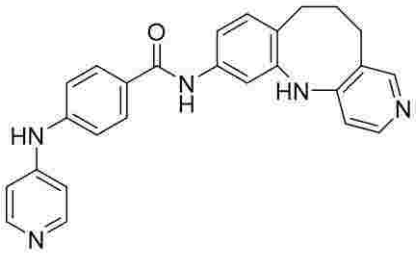


である。

【００８３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

【化１０６】

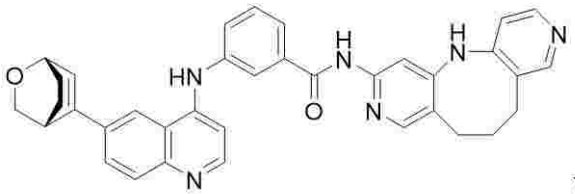
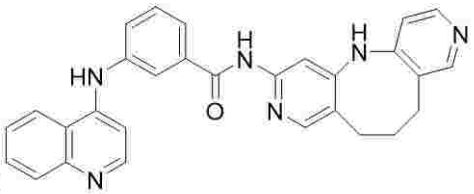

、

、

、

、

、

、

、

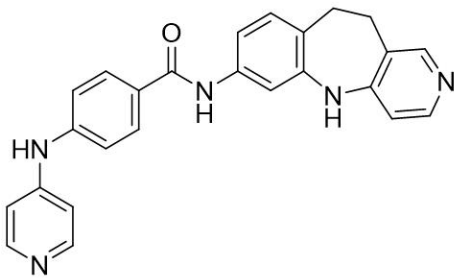
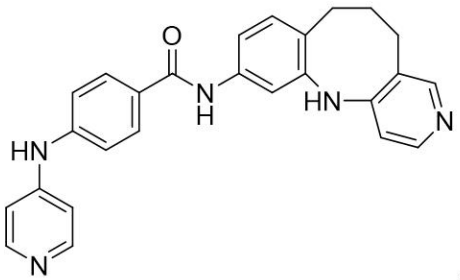
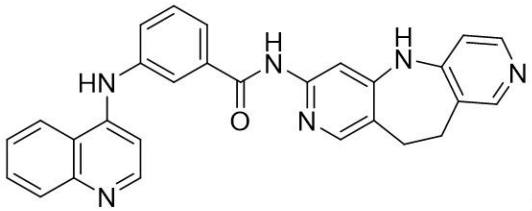
、

または


である。

【００８４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉａの化合物は、

【化１０７】

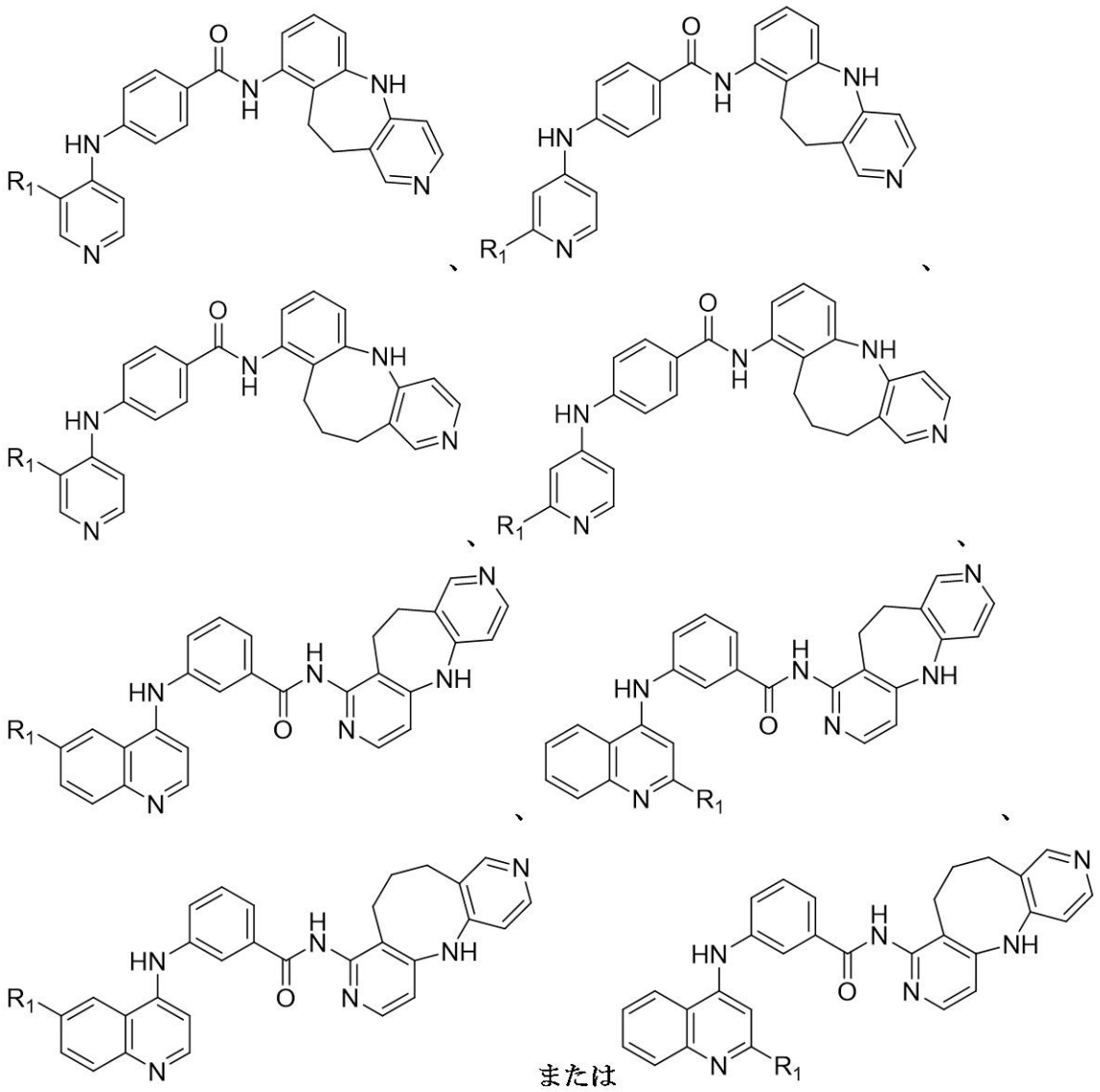

、

、

または


である。

【００８５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

【化１０８】

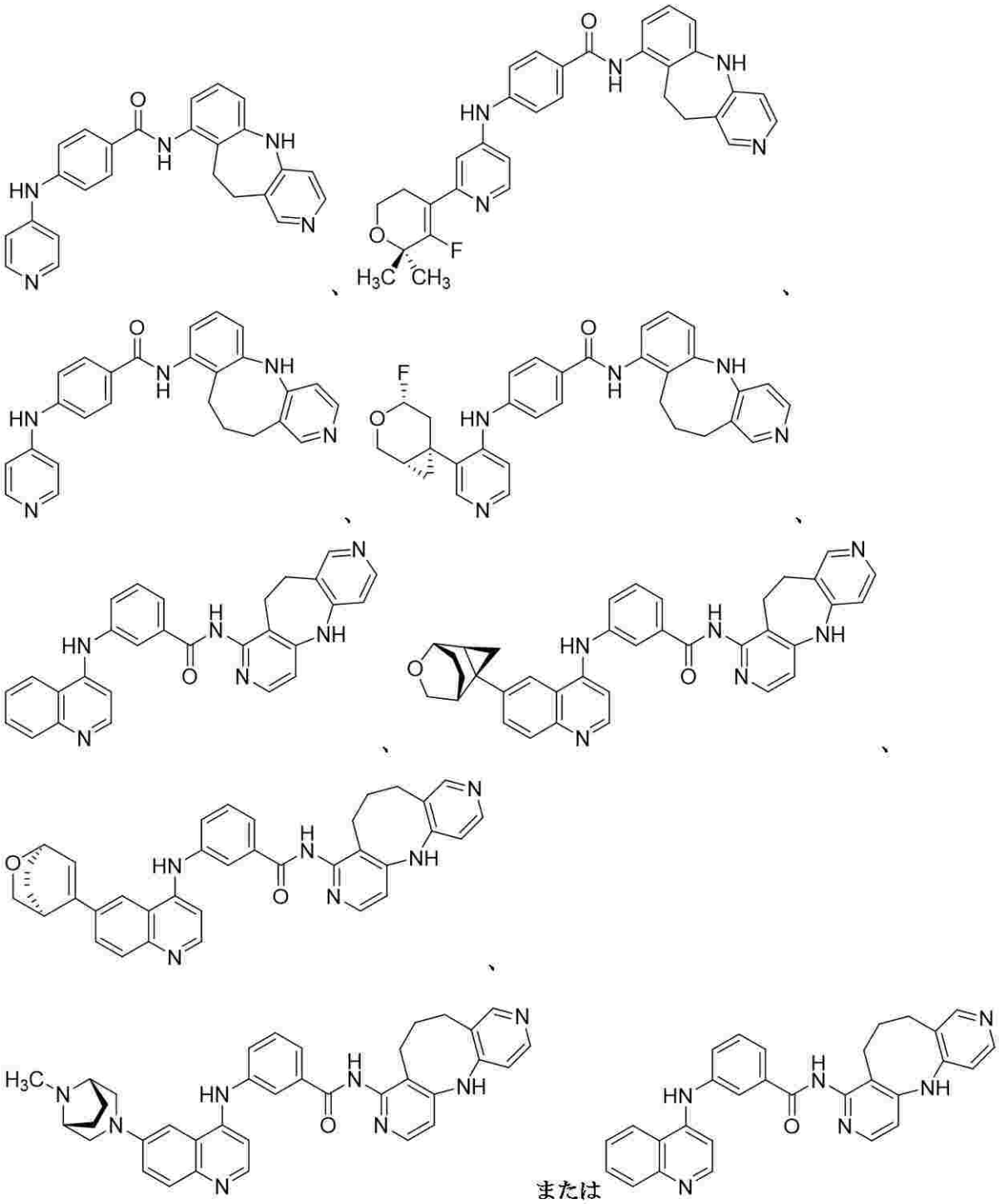


である。

【００８６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

【化１０９】

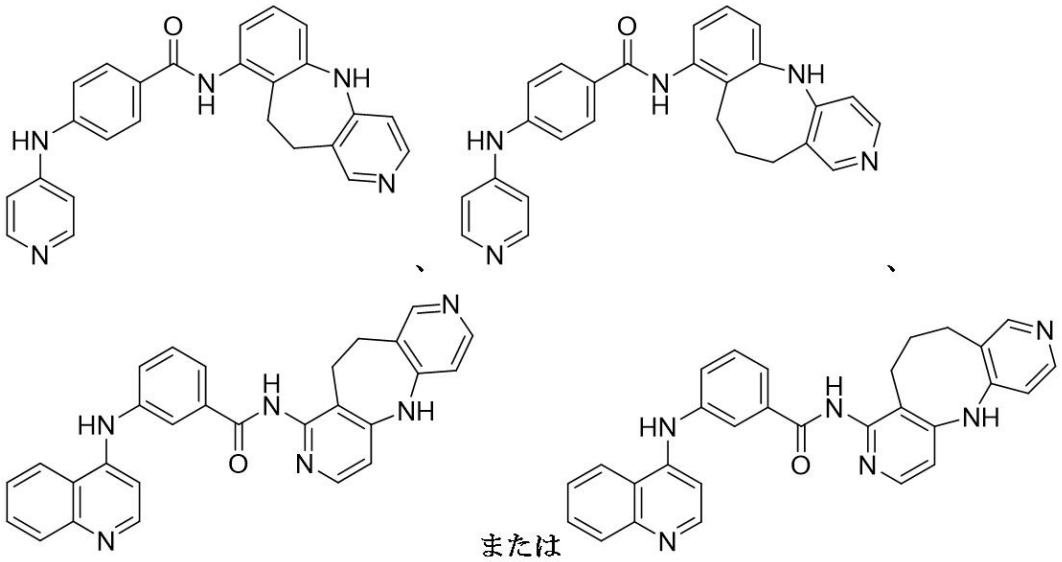


である。

【００８７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、式Ｉｂの化合物は、

【化１１０】



である。

【００８８】

別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、本明細書で開示されている実施形態のいずれか１つの化合物の有効量を対象に投与することを含む方法が記載されている。

【００８９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【００９０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は神経変性疾患である。

【００９１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【００９２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は悪液質または食欲不振症である。

【００９３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は肥満または肥満の合併症である。

【００９４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【００９５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は炎症性疾患である。

【００９６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、炎症性疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【００９７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はウイルス誘発性炎症反応である。

【００９８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ウイルス誘発性炎症反応はＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019)またはこれらの組合せである。

【００９９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は湾岸戦争症候群または結節性硬化症である。

【０１００】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は網膜色素変性症または移植片拒絶である。

【０１０１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。

【０１０２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はがんである。

【０１０３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される。

【０１０４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは白血病である。

【０１０５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、白血病は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である。

【０１０６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスにより引き起こされる。

【０１０７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は自己免疫疾患である。

【０１０８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、自己免疫疾患は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症(hypogammalglobulinemia)、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、

若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１０９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。

【０１１０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される。

【０１１１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、グリア細胞は、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである。

【０１１２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｔ細胞は制御性Ｔ細胞である。

【０１１３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。

【０１１４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害する。

【０１１５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる。

【０１１６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる。

【０１１７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、方法は、第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む。

【０１１８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、第２の治療剤は、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン(edavarone)、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯＢ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬

、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１１９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、本方法は、免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む。

【０１２０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つは、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態と適切に組み合わせることができる。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つと、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態との組合せは明示的に想定される。具体的には、１つの置換基に対する１以上の実施形態の選択は、他のいずれかの置換基に対する１以上の特定の実施形態の選択と適切に組み合わせることができる。このような組合せは、本明細書に記載されている出願のいずれか１つもしくは複数の実施形態または本明細書に記載されているいずれかの式で作ることができる。

【発明を実施するための形態】

【０１２１】

発明の詳細な記載

定義

本開示は、本明細書に記載されている組成物および方法ならびに記載されている実験条件に限定されず、よって変動し得ることを認識されたい。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって限定されるため、本明細書で使用されている用語は、ある特定の実施形態を記載する目的のためだけであり、限定することを意図しないことも理解されたい。

【０１２２】

他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等のあらゆる組成物、方法および材料は本発明の実施または試験において使用することができる。

【０１２３】

本発明により特許請求された発明を記載する文脈における(特に特許請求の範囲の文脈における)、単数表現および類似の記載の使用は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈が明確に矛盾しない限り、単数と複数の両方を網羅するように解釈されるものとする。

【０１２４】

本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で他に指摘されていない限り、その範囲内に含まれるそれぞれ別個の値を個々に指す簡単な方法として機能することを単に意図するだけであり、それぞれ別個の値は、まるでそれが個々に本明細書で列挙されているかのように、明細書に組み込まれている。

【０１２５】

「約」という用語の使用は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１０％の範囲の値について記載することを意図する。一部の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±５％の範囲であってよい。一部の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±２％範囲であってよい。他の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１％の範囲であってよい。先行する範囲は、文脈により明らかにされることが意図され、さらなる制限は暗に含まれない。本明細書に記載されているすべての方法は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈と明確に矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書に提供されている任意のおよびすべての例または例示的な言語(例えば、「例示的な」、「例えば、～など」、「例えば」、「～を含むが、これらに限定されない」)の

使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図するもので、他に指摘されていない限り、本発明の範囲に制限を課すものではない。

【０１２６】

以下は、本発明の明細書に使用されている用語の定義である。本明細書の群または用語に対して提供された最初の定義は、他に指摘されていない限り、本明細書を通して、その群または用語に個々にまたは別の群の一部として適用される。他に定義されない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。

【０１２７】

「アルキル」および「ａｌｋ」という用語は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基を指す。例示的な「アルキル」基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチルペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４,４－ジメチルペンチル、オクチル、２,２,４－トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。「(Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$)アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチルおよびイソブチルを指す。「置換アルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、ＣＦ$_{3}$基またはＣＣｌ$_{3}$を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、ＯＲ$_{a}$、ＳＲ$_{a}$、Ｓ(＝Ｏ)Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＯＲ$_{e}$、－Ｎ＝Ｓ(＝Ｏ)(Ｒ$_{a}$)、Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲ$_{a}$)(＝Ｎ(Ｒ$_{a}$)$_{2}$)(ＳまたはＮを介して分子に連結している)、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_{d}$、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{d}$Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$またはＮＲ$_{b}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$(式中、Ｒ$_{a}$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$およびＲ$_{d}$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記Ｒ$_{b}$およびＲ$_{c}$は、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、Ｒ$_{e}$の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。一部の実施形態では、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基はそれ自体適宜置換されていてもよい。

【０１２８】

「ヘテロアルキル」という用語は、好ましくは鎖の中に２～１２個の炭素、より好ましくは２～１０個の炭素を有し、これらの炭素のうちの１個または複数がＳ、Ｏ、ＰおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキルアミン、硫化アルキルなどを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。一部の実施形態では、ヘテロアルキルは適宜置換されている。

【０１２９】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、エテニルまたはアリルを含む。「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原

子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、(Ｅ)－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｅ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２,３－ジメチ－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ペンタ－２－エニル、(Ｅ)－ペンタ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ペンタ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－３－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－３－エニルおよび(Ｅ)－ヘキサ－１,３－ジエニルを指す。「置換アルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル(すなわち、単一のハロゲン置換基または複数のハロゲン置換基、例えばCF_3またはCCl_3を保持するアルキル基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３０】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的な基としてエチニルが挙げられる。「C_2～C_6アルキニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニルまたはヘキサ－３－イニルを指す。「置換アルキニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキニルを指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立

して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３１】

「シクロアルキル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和した環式炭化水素基を指す。「C_3～C_7シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３２】

「ビシクロアルキル」または「スピロアルキル」という用語は、１個または複数の環原子を、少なくとも１つの他のシクロアルキル環と共有する少なくとも１つのシクロアルキル環を含有する基を指す。「ヘテロビシクロアルキル」または「ヘテロスピロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中の少なくとも１個、好ましくは１～３個の炭素原子がN、S、OまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられているビシクロアルキル基を指す。ヘテロ原子は、末端の位置または架橋の位置(すなわち、２つの環の間の接続点)を占有することができる。例示的なビシクロアルキル基は、アダマンチル、ビシクロ[１.１.１]ペンチル、ビシクロ[２.２.１]ヘプチル、ビシクロ[３.１.１]ヘプチル、ビシクロ[２.１.１]ヘキシル、オクタヒドロペンタレニル、ビシクロ[３.２.１]オクチル、ビシクロ[３.３.３]ウンデカニル、デカヒドロナフタレニル、ビシクロ[３.２.０]ヘプチル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、ビシクロ[４.２.１]ノナニルなどを含む。例示的なスピロビシクロアルキル基は、スピロ[４.４]ノニル、スピロ[３.３]ヘプチル、スピロ[５.５]ウンデシル、スピロ[３.５]ノニル、スピロ[４.５]デシルなどを含む。「置換ビシクロアルキル」、「置換スピロアルキル」、「置換ヘテロビシクロアルキル」および「置換ヘテロスピロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換

基により、任意の利用可能な結合点において置換されているビシクロアルキル、スピロアルキル、ヘテロビシクロアルキルまたはヘテロスピロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３３】

「ヘテロシクロアルキル」または「シクロヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中に、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは、１～３個のヘテロ原子を含有する、飽和したまたは部分的に飽和した単環式、二環式または多環式の環を指す。各環は好ましくは３～１０員、より好ましくは４～７員である。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルは適宜置換されている。適切なヘテロシクロアルキル置換基の例は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、１,３－ジアゼパニル、１,４－ジアゼパニル、１,４－オキサゼパニルおよび１,４－オキサチアパニルを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。

【０１３４】

「シクロアルケニル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する、部分的に不飽和の環式炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを含む。「置換シクロアルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S($

＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、Ｐ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_d$、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_a$、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒ$_a$、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_b$Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_e$、ＮＲ$_d$Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_d$Ｓ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_d$Ｐ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_b$Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_a$またはＮＲ$_b$Ｐ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$(式中、Ｒ$_a$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、Ｒ$_b$、Ｒ$_c$およびＲ$_d$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記Ｒ$_b$およびＲ$_c$は、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、Ｒ$_e$の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３５】

「アリール」という用語は、１～５つの芳香族環、特に単環式または二環式の基を有する環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。２つまたはそれよりも多くの芳香族環(二環式など)を含有する場合、アリール基の芳香族環は、単一点において結合していても(例えば、ビフェニル)または縮合していてもよい(例えば、ナフチル、フェナントレニルなど)。「縮合芳香族環」という用語は、２つの隣接する芳香族環が２個の炭素原子を共通して有する２つまたはそれよりも多くの芳香族環を有する分子構造を指す。「置換アリール」とは、１以上の置換基、好ましくは１～３つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアリール基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、ＣＦ$_3$基またはＣＣｌ$_3$を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、ＣＦ$_3$、ＯＣＦ$_3$、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、ＯＲ$_a$、ＳＲ$_a$、Ｓ(＝Ｏ)Ｒ$_e$、Ｓ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$、－Ｎ＝Ｓ(＝Ｏ)(Ｒ$_a$)、－Ｒ$_a$Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲ$_a$)、Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲ$_a$)(＝Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$)(Ｒ$_a$またはＮを介して分子に連結している)、Ｐ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$、Ｓ(＝Ｏ)$_2$ＯＲ$_e$、Ｐ(＝Ｏ)$_2$ＯＲ$_e$、ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_b$Ｓ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$、ＮＲ$_b$Ｐ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$、Ｓ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、Ｐ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_d$、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_a$、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒ$_a$、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_b$Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_e$、ＮＲ$_d$Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_d$Ｓ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_d$Ｐ(＝Ｏ)$_2$ＮＲ$_b$Ｒ$_c$、ＮＲ$_b$Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_a$またはＮＲ$_b$Ｐ(＝Ｏ)$_2$Ｒ$_e$(式中、Ｒ$_a$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、Ｒ$_b$、Ｒ$_c$およびＲ$_d$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記Ｒ$_b$およびＲ$_c$は、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、Ｒ$_e$の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、縮合環式基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３６】

「ビアリール」という用語は、単結合で連結している２つのアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合で連結している２つのヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリール－アリール」という用語は、単結合で連結しているヘテロアリール基とアリール基を指し、「アリール－ヘテロアリール」という用語は、単結合で連結し

ているアリール基とヘテロアリール基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールおよび／またはアリール環の中の環原子の数は、置換基のアリールまたはヘテロアリール環のサイズを特定するために使用される。例えば、５,６－ヘテロアリール－アリールとは、５員ヘテロアリールが６員アリール基に連結している置換基を指す。他の組合せおよび環のサイズも同様に特定することができる。

【０１３７】

「炭素環」または「炭素サイクル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和したもしくは部分的に飽和した環式炭化水素基または１～５つの芳香族環を有する環式の、芳香族炭化水素基、特に単環式もしくは二環式の基、例えば、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。「炭素環」という用語は、本明細書において上で定義されたようなシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基は、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールに対して上記に記載されているものを含むが、これらに限定されない。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点におけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１３８】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも１つの炭素原子含有環の中に少なくとも１個のヘテロ原子を有する、芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む、完全に飽和したまたは部分的もしくは完全に不飽和の環式基(例えば、３～７員単環式、７～１１員二環式または８～１６員三環式の環系)を指す。複素環式基の各環は、独立して、飽和または部分的もしくは完全に不飽和であってよい。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を有することができ、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。(「ヘテロアリールイウム」という用語は、第四級窒素原子、よって正電荷を保持するヘテロアリール基を指す)複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子において分子の残りに結合していてもよい。例示的な単環式複素環式基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、４－ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１,３－ジオキソランおよびテトラヒドロ－１,１－ジオキソチエニルなどを含む。例示的な二環式複素環式基は、インドリル、インドリニル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソリル、ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン、２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[ｄ]オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えば、フロ[２,３－ｃ]ピリジニル、フロ[３,

２－ｂ]ピリジニル]またはフロ[２,３－ｂ]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、３,４－ジヒドロ－４－オキソキナゾリニル)、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。例示的な三環式複素環式基は、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。「部分的に飽和した二環式ヘテロアリール」という用語は、部分的に飽和した、例えば、飽和シクロアルキルまたは複素環式アルキル環を有する二環式ヘテロアリールを指す。

【０１３９】

「置換複素環」および「置換複素環式」(例えば、「置換ヘテロアリール」)とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点におけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４０】

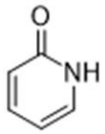
「オキソ」という用語は、

【化１１１】



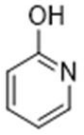
の置換基を指し、この置換基は炭素環または複素環上で炭素環原子に結合していてもよい。オキソ置換基が芳香族基、例えば、アリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香族環上の結合は、原子価の必要条件を満たすために再編成されてもよい。例えば、２－オキソ置換基を有するピリジンは、構造

【化１１２】



を有することができ、この構造はまたその互変異性形態

【化１１３】



も含む。

【０１４１】

「アルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＨＲ’(式中、Ｒ’は本明細書で定義された水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである)を有する基を指す。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソ－プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどを含むが、これらに限定されない。

【０１４２】

「ジアルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＲＲ’(式中、ＲおよびＲ’は、それぞれ独立して、本明細書で定義されたアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である)を有する基を指す。ＲおよびＲ’は、ジアルキルアミノ部分が同じでも異なっていてもよい。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(ｎ－プロピル)アミノ、ジ(イソ－プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(ｎ－ブチル)アミノ、ジ(ｔｅｒｔ－ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(ｎ－ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどを含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、ＲおよびＲ’は連結して、環式構造を形成する。得られる環式構造は芳香族であってもまたは非芳香族であってもよい。得られる環式構造の例は、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、１,２,４－トリアゾリルおよびテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。

【０１４３】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。

【０１４４】

「置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が、原子価により許容される１以上の置換基、好ましくは１～６つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている実施形態を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロア

ルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。上述の例示的な置換基において、例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基は、それら自体適宜置換されていてもよい。「適宜置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が上述の１以上の置換基で置換されていてもいなくてもよい実施形態を指す。

【０１４５】

他に指摘されていない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると想定される。

【０１４６】

本発明の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成することができる。本発明の化合物についての言及は、他に指摘されていない限り、その塩についての言及を含むと考えられている。「塩」という用語は、本明細書で利用する場合、無機および／または有機の酸および塩基と共に形成される酸性塩および／または塩基性塩を表す。加えて、本発明の化合物が、例えば、限定されないが、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、例えば、限定されないが、カルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合、両性イオン(「分子内塩」)が形成されてもよく、これらは本明細書で使用される場合、「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される(すなわち、無毒性で、生理学的に許容される)塩が好ましいが、ただし、調製中に利用することができる他の塩もまた、例えば、単離または精製工程において有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載の化合物を、ある量の酸または塩基、例えば、当量の酸または塩基と、媒体中、例えば、塩が沈殿する媒体または水性媒体中で反応させ、これに続いて凍結乾燥することによって形成することができる。

【０１４７】

塩基性部分、例えば、限定されないが、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸と共に塩を形成することができる。例示的な酸付加塩は、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸と形成されるもの；例えば、トリフルオロ酢酸)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩(例えば、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩(例えば、３－フェニルプロピオン酸塩)、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えば、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【０１４８】

酸性部分、例えば、限定されないが、カルボン酸を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基と共に塩を形成することができる。例示的な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩、有機塩基との塩(例えば、有機アミン)、例えば、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン(Ｎ,Ｎ－ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと形成される)、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グリカミド、ｔ－ブチルアミンとの塩およびアミノ酸、例えば、ア

ルギニン、リシンとの塩などを含む。塩基性の窒素含有基は、薬剤、例えば、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルのハロゲン化物(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)およびその他の薬剤を用いて四級化することができる。

【０１４９】

本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた本明細書で想定されている。「プロドラッグ」という用語は、本明細書中で利用する場合、対象へ投与されると、代謝または化学的プロセスによる化学変換を受けることによって、本発明の化合物またはその塩および／もしくは溶媒和物を生成する化合物を表す。本発明の化合物の溶媒和物は、例えば、水和物を含む。

【０１５０】

本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、これらの互変異性形態(例えば、アミドまたはイミノール)として存在することができる。すべてのこのような互変異性形態は、本明細書では本発明の一部として想定される。本明細書で使用される場合、化合物の任意の示された構造はその互変異性形態を含む。

【０１５１】

エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本明細書に記載されている化合物のすべての立体異性体(例えば、様々な置換基上の不斉炭素により存在することができるもの)は、本発明の範囲内で想定されている。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよいし(例えば、特定された活性を有する純粋なまたは実質的に純粋な光学異性体として)または、例えば、ラセミ体として、もしくは他のすべての立体異性体、もしくは他の選択された立体異性体と混和されていてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正応用化学連合(International Union of Pure and Applied Chemistry)(ＩＵＰＡＣ)の１９７４年勧告により定義されているＳまたはＲ配置を有することができる。ラセミ体は、物理的方法、例えば、ジアステレオマーの誘導体の分別結晶化、分離、もしくは結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離によって分割することができる。個々の光学異性体は、限定しないが、従来の方法、例えば、光学活性酸との塩の形成、これに続く結晶化を含めた任意の適切な方法によりラセミ体から得ることができる。

【０１５２】

本発明の化合物は、９０重量％と等しいまたはそれよりも大きい、例えば、９５重量％と等しいまたはそれよりも大きい、９９重量％と等しいまたはそれよりも大きい量の化合物(「実質的に純粋な」化合物)を含有する組成物を得るためにこれらの調製後、好ましくは単離および精製され、次いで本明細書に記載されているように使用または製剤化される。このような「実質的に純粋な」本発明の化合物もまた本明細書で本発明の一部として想定されている。

【０１５３】

本発明の化合物のすべての立体配置の異性体は、混和物の形態または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで想定されている。本発明の化合物の定義は、ｃｉｓ(Ｚ)とｔｒａｎｓ(Ｅ)アルケン異性体の両方、ならびに環式炭化水素または複素環式環のｃｉｓとｔｒａｎｓ異性体を包含する。

【０１５４】

明細書全体にわたり、その基および置換基は、安定した部分および化合物をもたらすように選択することができる。

【０１５５】

特定の官能基および化学的用語の定義が本明細書でさらに詳細に記載されている。本発明の目的のため、化学元素は元素周期表、ＣＡＳバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.、内表紙に従い特定され、特定の官能基は一般的にその中

に記載されている通り定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能基部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載されている。

【０１５６】

本発明のある化合物は、特に幾何学的形態または立体異性形態で存在することができる。本発明は、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－およびＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、(Ｄ)－異性体、(Ｌ)－異性体、そのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含むすべてのこのような化合物が本発明の範囲内に含まれると想定している。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。すべてのこのような異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【０１５７】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体の混合物を、本発明に従い利用することができる。例えば、２種の異性体のみを組み合わせる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１または１００：０異性体比を含有する混合物がすべて本発明により想定される。当業者であれば、さらに複雑な異性体混合物に対して類似の比が想定されることを容易に認識することになる。

【０１５８】

本発明はまた、１個または複数の原子が、通常自然界に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて、本明細書で開示されている化合物と同一である同位体標識した化合物を含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ(またはＤ)、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌを含む。上述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内にある。ある特定の同位体標識した本発明の化合物、例えば、放射性同位体、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃが組み込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識した同位体、すなわち、^{3}Ｈおよび炭素１４同位体、すなわち、^{14}Ｃは、これらの調製の容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば、重水素、すなわち、^{2}Ｈによる置換は、より大きな代謝安定性がもたらすある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少を得ることができ、したがって一部の状況では好ましいこともある。同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を用いて、以下のスキームおよび／または実施例で開示された手順を実行することにより、一般的に調製することができる。

【０１５９】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは、不斉合成によりまたはキラル補助剤を用いた誘導により調製することができ、ここでは、生成したジアステレオマーの混合物を分離し、補助基を開裂して、所望の純粋なエナンチオマーを得る。代わりに、分子が塩基性官能基、例えば、アミノまたは酸性官能基、例えば、カルボキシルを含有する場合、適当な光学的に活性のある酸または塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、これに続いて、こうして形成されたジアステレオマーを当技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィーの手段により分割し、その後純粋なエナンチオマーを回収する。

【０１６０】

本明細書に記載されている化合物は、任意の数の置換基または官能基部分で置換されていてもよいことを認識されたい。一般的に、「置換されている」という用語は、「適宜」という用語が先行するかまたはしないかに関わらずおよび置換基が本発明の式に含有されているかいないかに関わらず、所与の構造において、水素基を、特定された置換基の基で

置き換えることを指す。任意の所与の構造において１つより多くの位置が、特定された群から選択される１つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、置換基はすべての位置において同じまたは異なってもよい。本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定している。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分枝および非分枝の、炭素環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。本発明の目的のため、ヘテロ原子、例えば、窒素は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。さらに、本発明は、有機化合物の許容できる置換基を任意の方法で限定することを意図するものではない。本発明で想定される置換基および可変要素の組合せは、好ましくは治療において、例えば、増殖性障害の治療において有用な、安定した化合物の形成をもたらすものである。「安定した」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは製造を可能にするのに十分な安定性を保有し、化合物が検出されるのに十分な期間の間、好ましくは本明細書で詳述された目的に対して有用であるのに十分な期間の間、その完全性を維持する化合物を指す。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「がん」および同等に、「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常に複製している細胞が対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは悪性または非悪性のがんであってよい。がんまたは腫瘍は、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされるものを含む)、胆管がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃体(gastric)(胃(stomach))がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん(例えば、小細胞および非小細胞)；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎(腎臓)がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；ならびに他の癌および肉腫を含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、リンパ球から発症するリンパ系または血液がんのがんを指す。がんは、原発性または転移性であってよい。がん以外の疾患がＲａｓシグナル伝達経路の構成成分の変異性変化に関連していることもあり、本明細書で開示されている化合物を使用して、これらの非がん疾患を治療することができる。このような非がん疾患は、以下を含み得る：神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レジウス症候群；コステロ症候群；心臓顔皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症１型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形－脳動静脈奇形(arterovenous malformation)。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、所望の結果を達成するまたは促進するために必要なまたは十分な任意の量を指す。ある場合には、有効量は治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するために必要または十分な任意の量である。任意の特定の用途に対する有効量は、治療を受けている疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズまたは疾患もしくは状態の重症度のような要因に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。

【０１６３】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は脊椎動物を指す。一実施形態では、対象は哺乳動物または哺乳動物の種である。一実施形態では、対象はヒトである。他の実施形態では、対象はヒト以外の脊椎動物、限定しないが、ヒト以外の霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼育動物および非飼育物を含む。

【０１６４】

「免疫細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、先天性および後天性免疫系の細胞を指し、限定されないが、好中球、好酸球、好塩基球、グリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイト)、単球、マクロファージ、樹状細胞、Ｂ細胞、Ｔ細胞およびＮＫ細胞を含むリンパ球を含む。

【０１６５】
本明細書で使用される場合、「従来のＴ細胞」とは、αβＴ細胞受容体(「ＴＣＲ」)ならびに共同受容体ＣＤ４またはＣＤ８を発現するＴリンパ球である。従来のＴ細胞は、末梢血、リンパ節および組織に存在する。Roberts and Girardi, “Conventional and Unconventional T Cells”, Clinical and Basic Immunodermatology, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008)を参照されたい。本明細書で使用される場合、「従来にないＴ細胞」とは、γδ　ＴＣＲを発現するリンパ球であり、上皮の環境、例えば、皮膚、消化管または泌尿生殖器に一般的に宿ることができる。従来にないＴ細胞の別のサブセットは不変異型ナチュラルキラーＴ(「ＮＫＴ」)細胞であり、この細胞は、従来のＴ細胞の表現型および機能的能力、ならびにナチュラルキラー細胞の特徴(例えば、細胞傷害性活性)を有する。同文献を参照されたい。本明細書で使用される場合、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」)とは、免疫系をモジュレートし、自己抗原に対する耐性を維持し、自己免疫疾患を取り消し、他の点では免疫の刺激を抑制するまたは他の細胞の応答を活性化するＴ細胞の亜集団である。Ｔｒｅｇは多くの形態を取るが、最もよく理解されているのが、ＣＤ４、ＣＤ２５およびＦｏｘｐ３を発現するものである。本明細書で使用される場合、「天然Ｔｒｅｇ」または「ｎＴｒｅｇ」とは、胸腺において発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。本明細書で使用される場合、「誘発性Ｔｒｅｇ」または「ｉＴｒｅｇ」とは、胸腺の外側の成熟したＣＤ４＋の従来のＴ細胞から発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。

【０１６６】
Ａｋｔ３の「活性」とは、Ａｋｔ３タンパク質の生物学的機能を指す。生体活性は、タンパク質の基底レベルの活性を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の基底レベルのアビディティー、タンパク質の量、Ａｋｔタンパク質の１種または複数の他のアイソフォーム(例えば、Ａｋｔ１またはＡｋｔ２)に対するＡｋｔ３の比を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の発現レベルを増加もしくは減少させる(Ａｋｔ３のｍＲＮＡ発現を増加または低減させることを含む)ことによりまたはこれらの組合せにより、増加または減少させることができる。例えば、生物学的に利用可能Ａｋｔ３タンパク質は、キナーゼ活性を有し、Ａｋｔ３の基質に結合し、リン酸化することができるタンパク質である。生物学的に利用可能ではないＡｋｔ３タンパク質は、誤局在化するまたはＡｋｔ基質に結合して、リン酸化することができないＡｋｔ３タンパク質を含む。

【０１６７】
一部の実施形態では、本開示化合物は、Ａｋｔ１およびＡｋｔ２と比較して、Ａｋｔ３を選択的にモジュレートする。一部の実施形態では、開示化合物のいずれか１つは、統計学的に有意な程度までＡｋｔ１およびＡｋｔ２をモジュレートしない。他の実施形態では、本開示化合物によるＡｋｔ３のモジュレーションは、これらのＡｋｔ１および／またはＡｋｔ２のモジュレーションより約５倍、約１０倍、約１５倍、約５０倍、約１００倍、約１０００倍または約５０００倍大きい。

【０１６８】
本明細書で使用される場合、「ペプチド」または「ポリペプチド」という用語は、修飾に関わらず(例えば、リン酸化またはグリコシル化)、任意の長さのアミノ酸の鎖を指す。この用語はタンパク質およびその断片を含む。ポリペプチドは「外因性」であり得、これは、ポリペプチドが「異種性である」、すなわち、利用される宿主細胞に対して外来性である、例えば、細菌性細胞により生成されたヒトポリペプチドであることを意味する。ポリペプチドはアミノ酸残基配列として本明細書で開示されている。それらの配列は、アミノからカルボキシ末端へと左から右の方向で書かれている。標準的な命名法に従い、アミノ酸残基配列は、以下の通りに示される３文字または１文字のコードのいずれかにより命名されている：アラニン(Ａｌａ、Ａ)、アルギニン(Ａｒｇ、Ｒ)、アスパラギン(Ａｓｎ、Ｎ)、アスパラギン酸(Ａｓｐ、Ｄ)、システイン(Ｃｙｓ、Ｃ)、グルタミン(Ｇｌｎ、Ｑ)、グルタミン酸(Ｇｌｕ、Ｅ)、グリシン(Ｇｌｙ、Ｇ)、ヒスチジン(Ｈｉｓ、Ｈ)、イソロイシン(Ｉｌｅ、Ｉ)、ロイシン(Ｌｅｕ、Ｌ)、リシン(Ｌｙｓ、Ｋ)、メチオニン(Ｍｅ

ｔ、Ｍ)、フェニルアラニン(Ｐｈｅ、Ｆ)、プロリン(Ｐｒｏ、Ｐ)、セリン(Ｓｅｒ、Ｓ)、スレオニン(Ｔｈｒ、Ｔ)、トリプトファン(Ｔｒｐ、Ｗ)、チロシン(Ｔｙｒ、Ｙ)およびバリン(Ｖａｌ、Ｖ)。

【０１６９】

「～の発現を刺激する」という用語は、～の発現に影響を与えること、例えば、発現もしくは活性を誘発するまたは正常な、健康な対照と比べて増加した／より大きな発現または活性を誘発することを意味する。

【０１７０】

「免疫を活性化する応答」、「免疫応答を活性化する」および「免疫を刺激する応答」という用語は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を開始する、誘発する、増強するまたは増加させる応答を指す。このような免疫応答は、例えば、レシピエント患者において、ペプチドに対抗して誘導される有益な体液性(抗体媒介性)および／または細胞の(抗原特異的Ｔ細胞またはこれらの分泌物により媒介される)応答の発生を含む。このような応答は、免疫原の投与により誘発される能動的応答または抗体もしくは初回刺激を受けたＴ細胞の投与により誘発される受動的応答であり得る。細胞の免疫応答は、抗原特異的ＣＤ４＋Ｔヘルパー細胞および／またはＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を活性化するために、ポリペプチドエピトープを、クラスＩまたはクラスIIの主要組織適合遺伝子複合体(「ＭＨＣ」)分子と共同で提示することにより誘発される。応答はまた、単球、マクロファージ、ＮＫ細胞、好塩基球、樹状細胞、アストロサイト、ミクログリア細胞、好酸球の活性化、好中球または先天性免疫の他の構成成分の活性化または動員を含むことができる。細胞媒介性免疫学的応答の存在は増殖アッセイ(ＣＤ４＋Ｔ細胞)または細胞傷害性Ｔリンパ球(「ＣＴＬ」)アッセイにより決定することができる。免疫原の保護効果または治療効果に対する体液性および細胞応答の相対的寄与率は、抗体およびＴ細胞を、免疫された同系動物から別々に単離し、第２の対象における保護効果または治療効果を測定することにより区別することができる。

【０１７１】

「抑制的免疫応答」および「免疫を抑制する応答」は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を減少させるまたは予防する応答を指す。

【０１７２】

「免疫寛容」という用語は、潜在的に有害な免疫応答を予防し、抑制しまたは非有害な免疫応答へとシフトさせる任意の機序を指す(Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)を参照されたい)。

【０１７３】

「免疫原性薬剤」または「免疫原」という用語とは、アジュバントと適宜併せて、それ自体哺乳動物への投与に対する免疫学的応答を誘発することが可能な薬剤を指す。

【０１７４】

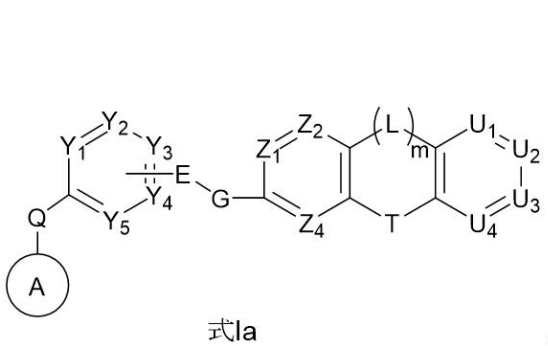
化合物

一態様では、Ａｋｔ３モジュレーターとして式ＩａまたはＩｂの化合物が記載されている。出願人らは驚くことに、本明細書で開示されている化合物が、その構造および置換に応じて、Ａｋｔ３活性をモジュレートする、例えば、Ａｋｔ３活性および／または下流の事象を活性化するまたは阻害することを発見した。

【０１７５】

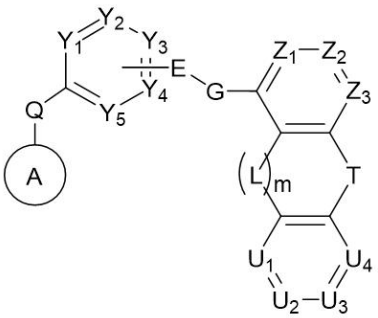
一態様では、式ＩａまたはＩｂ：

【化１１４】



式Ia

；または



式Ib

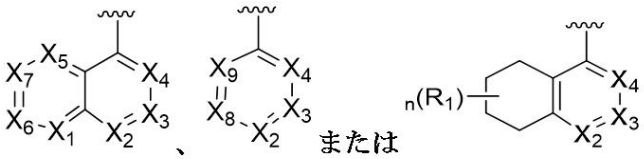
〔式中、

【化１１５】



は、

【化１１６】

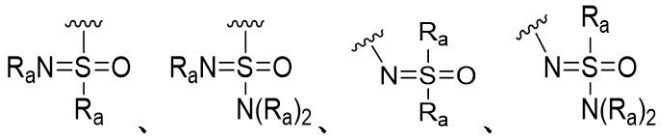


であり、ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6、X_7、X_8およびX_9の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、

R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１１７】



および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

R_1の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロ

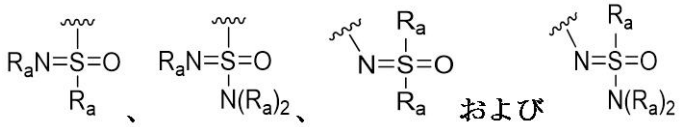
シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、

Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、

Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ２であるが、ただし、Ｙ３またはＹ４が－Ｅ－Ｇ－に接続している場合、Ｙ３またはＹ４はそれぞれＣであり、

Ｒ２は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

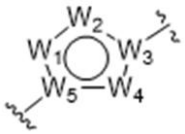
【化１１８】



からなる群から選択され、

－Ｅ－Ｇ－はＹ３またはＹ４に接続しており、－(Ｃ＝Ｏ)ＮＲｘ－、－ＮＲｘ(Ｃ＝Ｏ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｏ(Ｃ＝Ｏ)Ｎ(Ｒｘ)－、－Ｎ(Ｒｘ)(Ｃ＝Ｏ)Ｏ－、－ＳＯ２ＮＲｘ－、－ＮＲｘＳＯ２－または

【化１１９】



であり、Ｒｘの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはＲｘとＹ３、ＲｘとＹ４、ＲｘとＺ１、もしくはＲｘとＺ４が一緒になって、１つもしくは複数のＲｙで適宜置換されている５～６員複素環を形成し、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよく、

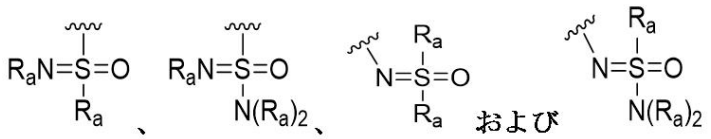
Ｗ１、Ｗ２、Ｗ３、Ｗ４およびＷ５は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＣＲ６、ＮまたはＮＲ６であり、

Ｒ６の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルおよび(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３およびＺ４は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ３であり、

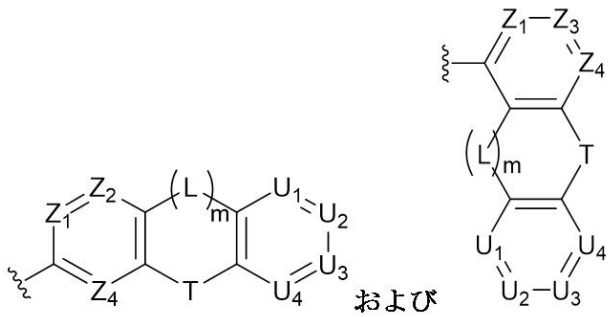
Ｒ３は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１２０】



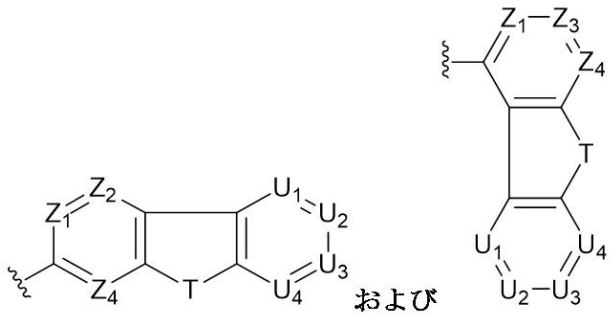
からなる群から選択され、
Ｔは、Ｏ、ＳまたはＮＲａであり、
Ｌの各存在は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＲａまたは Ｃ(Ｒａ)２であり、
ｍは０～３の整数であり、ｍが０の場合、構造部分

【化１２１】



は、

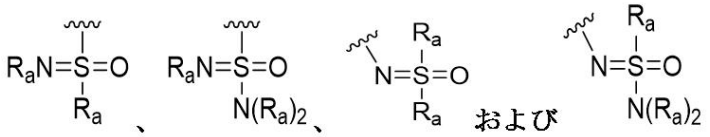
【化１２２】



の構造をそれぞれ有し、
Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４は、それぞれ独立して、原子価により許容されるＮまたはＣＲ４であり、
Ｒ４は、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～

Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１２３】



からなる群から選択され、
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩が記載されている。

【０１７６】

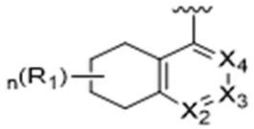
一部の実施形態では、

【化１２４】



は

【化１２５】



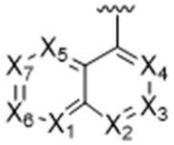
である。一部の実施形態では、

【化１２６】



は

【化１２７】



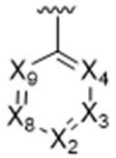
である。一部の実施形態では、

【化１２８】



は

【化１２９】



である。

【０１７７】

一部の実施形態では、ＱはＣ(Ｒａ)２、ＯまたはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ３またはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２ＣＨ３またはＮＳＯ２ＣＨ２ＣＨ３である。

【０１７８】

一部の実施形態では、ｎは０、１、２、３または４である。一部の実施形態では、ｎは０である。一部の実施形態では、ｎは１である。一部の実施形態では、ｎは２である。一部の実施形態では、ｎは３である。一部の実施形態では、ｎは４である。

【０１７９】

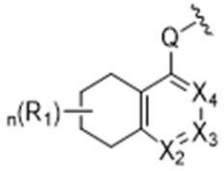
一部の実施形態では、

【化１３０】



は

【化１３１】

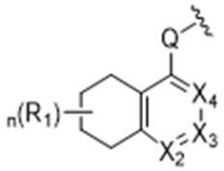


である。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４は、それぞれ独立して、ＣＲ１またはＮである。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４はＣＲ１である。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４はＣＨである。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４のうちの１つはＮであり、残りはＣＲ１である。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４のうちの１つはＮであり、残りはＣＨである。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４のうちの２つはＮであり、残りはＣＲ１である。一部の実施形態では、Ｘ２、Ｘ３およびＸ４のうちの２つはＮであり、残りはＣＨである。

【０１８０】

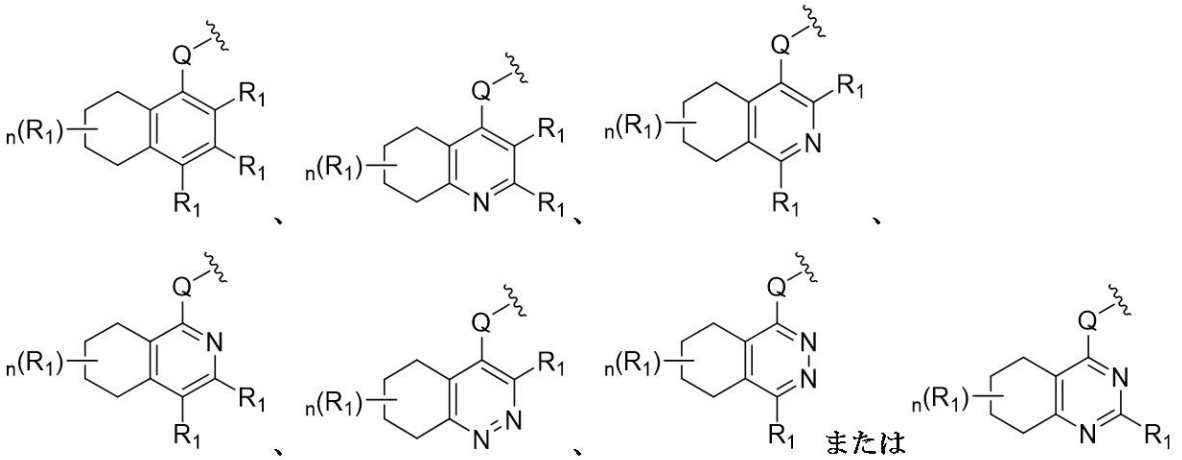
一部の実施形態では、構造部分

【化１３２】



は、

【化１３３】

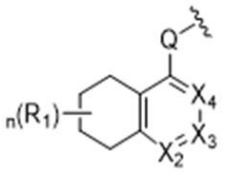


の構造を有する。

【０１８１】

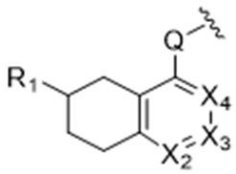
一部の実施形態では、構造部分

【化１３４】



は、

【化１３５】

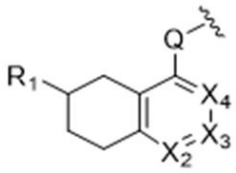


の構造を有する。

【０１８２】

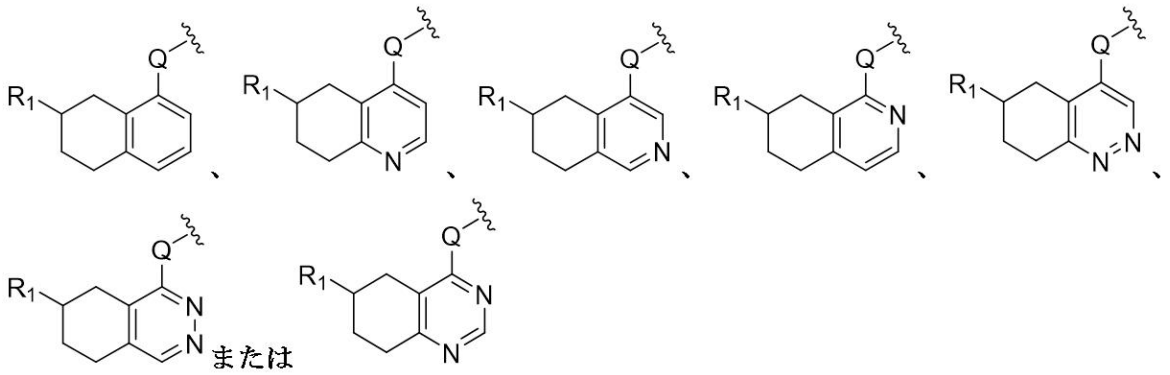
一部の実施形態では、構造部分

【化１３６】



は、

【化１３７】



の構造を有する。

【０１８３】

一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7はCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはそれぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2はＮであり、X_7はＣＲであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2はＮであり、X_7はCR_1であり、X_3はCCH_3であり、X_1、X_4、X_5およびX_6はＣＨである。一部の実施形態では、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6はCR_1である。一部の実施形態では、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。

【０１８４】

一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立してＣＨ、Ｃ(ハロゲン)、Ｃ(C_1～C_6(アルキル))またはＮである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つはＣＨである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つはＣ(ハロゲン)である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つは、独立して、ＣＦ、ＣＣｌ、ＣＢｒまたはＣＩである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つはＣ(C_1～C_6(アルキル))である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つは、独立して、CCH_3またはCCH_2CH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つはＮである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの少なくとも１つは、独立して、ＣＨ、ＣＦ、CCH_3またはＮである。

【０１８５】

一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9はCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはＮであり、１つはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはＮであり、１つはＣＨまたはCCH_3である。

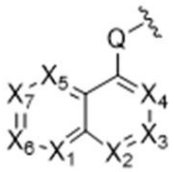
【０１８６】

一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、ＣＨ、Ｃ(ハロゲン)、$C(C_1\sim C_6$(アルキル))またはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つはＣＨである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つはＣ(ハロゲン)である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つは、独立して、ＣＦ、ＣＣｌ、ＣＢｒまたはＣＩである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つは$C(C_1\sim C_6$(アルキル))である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つは、独立して、CCH_3またはCCH_2CH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの少なくとも１つは、独立して、ＣＨ、ＣＦ、CCH_3またはＮである。

【０１８７】

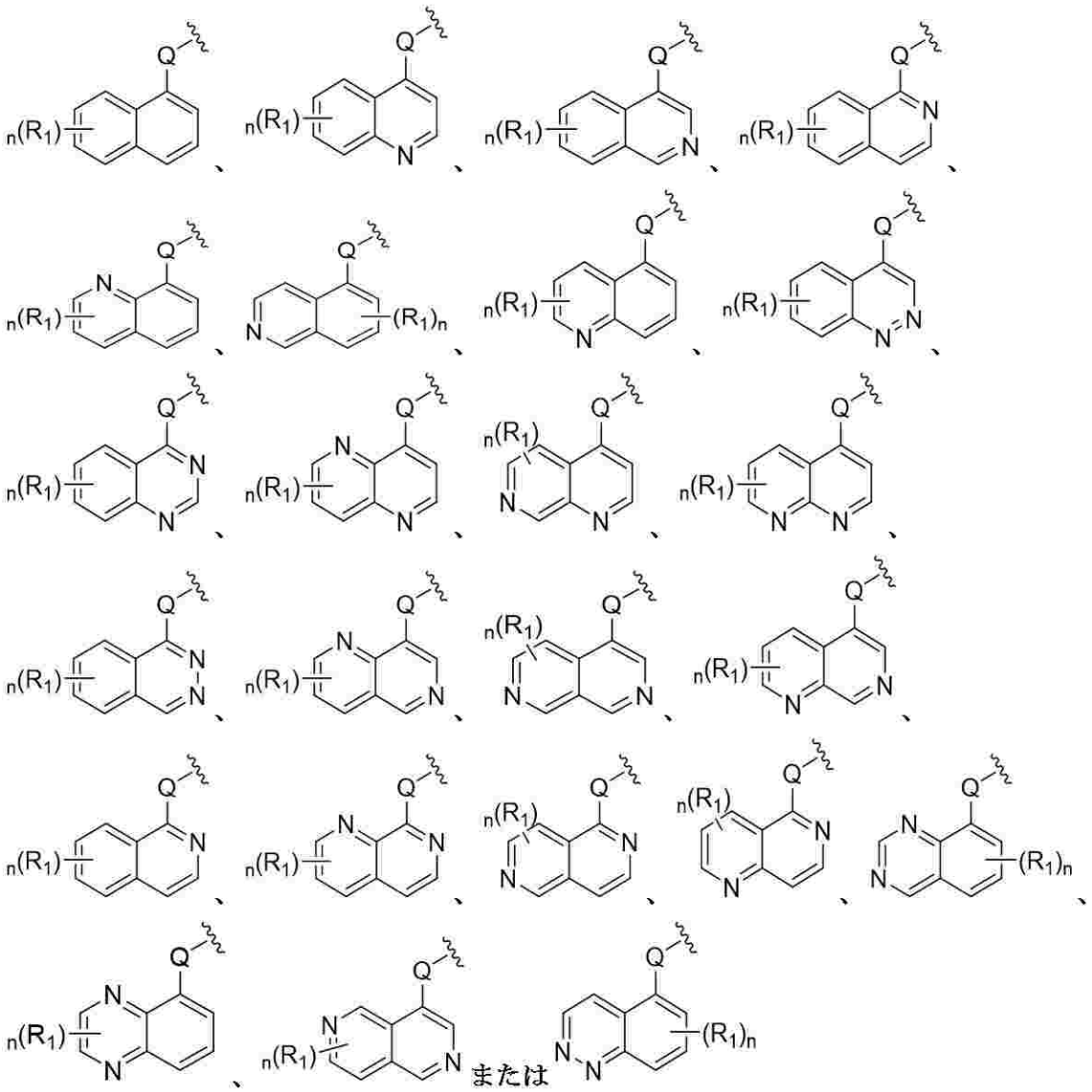
一部の実施形態では、構造部分

【化１３８】



は、

【化１３９】

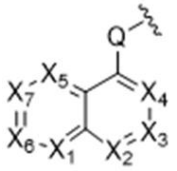


の構造を有する。

【０１８８】

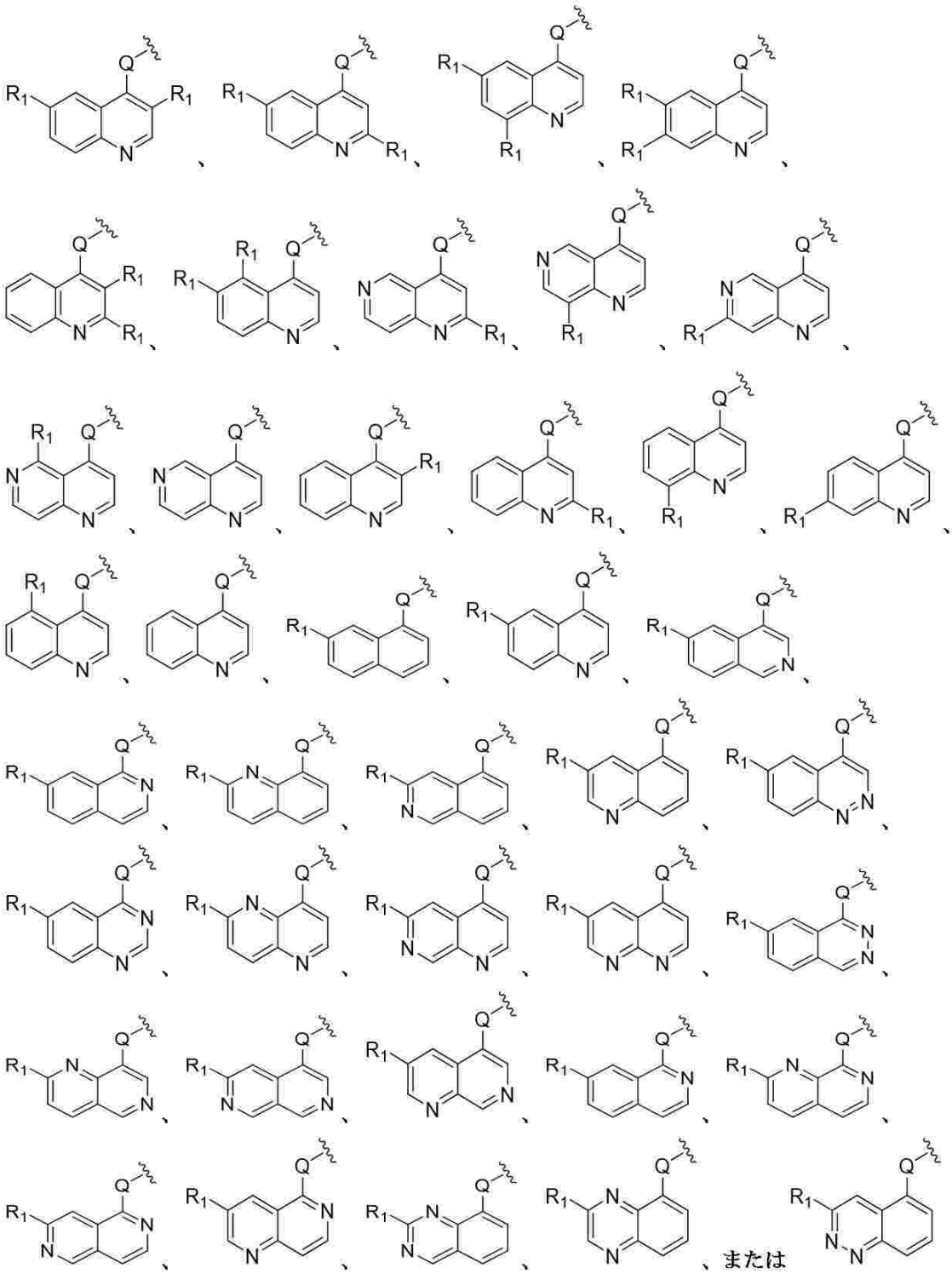
一部の実施形態では、構造部分

【化１４０】



は、

【化１４１】

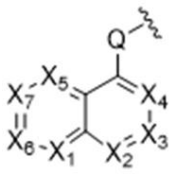


の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはNR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０１８９】

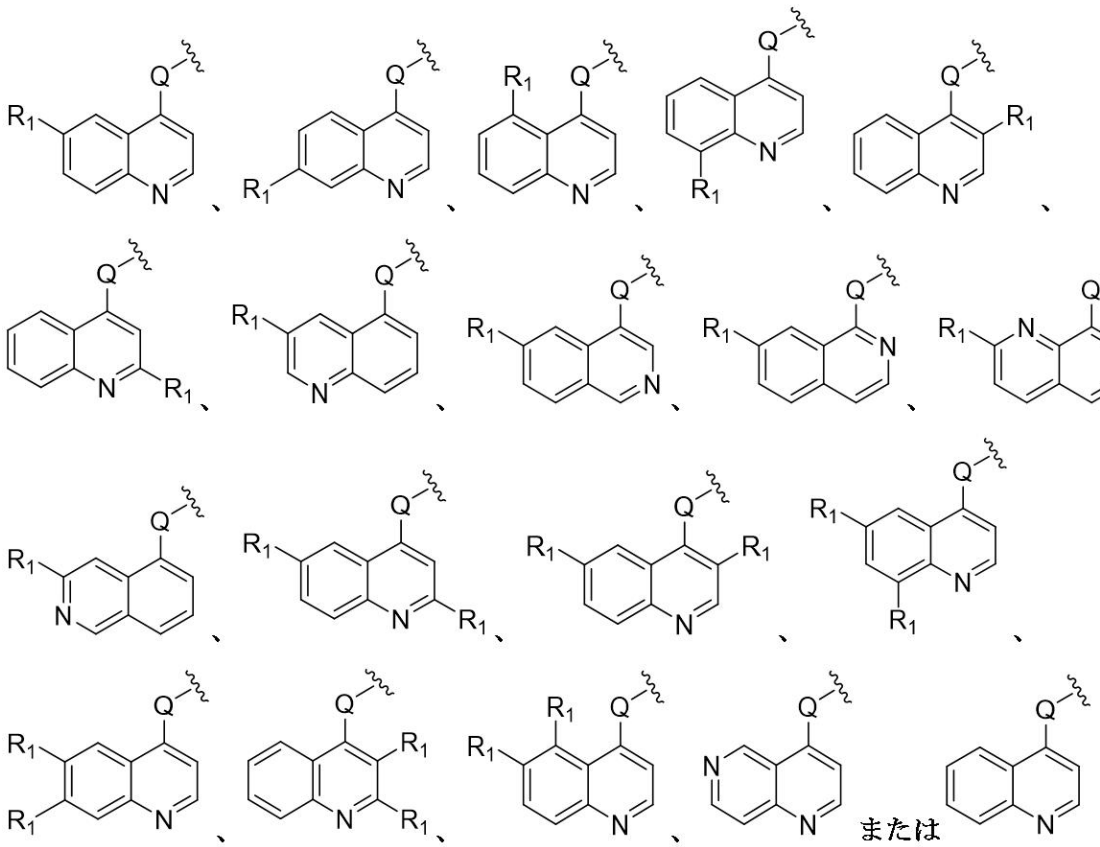
一部の実施形態では、構造部分

【化１４２】



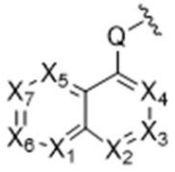
は、

【化１４３】



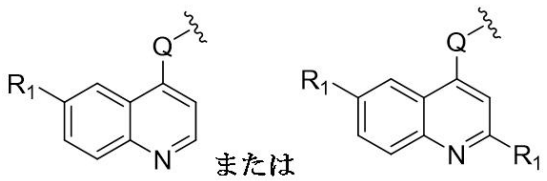
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１４４】



は、

【化１４５】



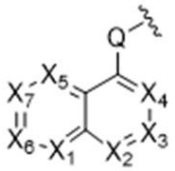
の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはNR_a、$N(C=O)R_a$またはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一

部の実施形態では、ＱはＮＣＨ$_3$またはＮＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【０１９０】

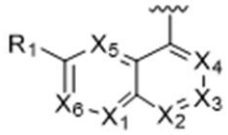
一部の実施形態では、構造部分

【化１４６】



は、

【化１４７】

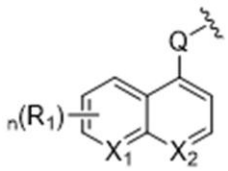


の構造を有する。

【０１９１】

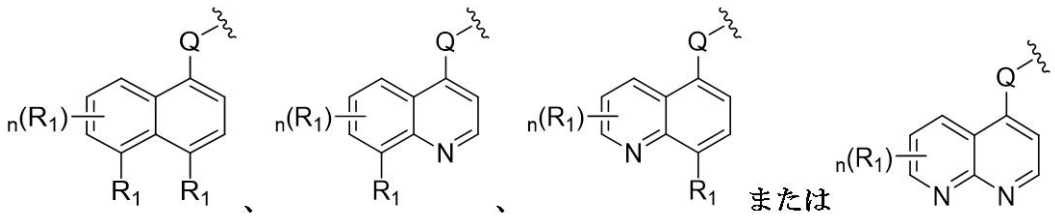
一部の実施形態では、構造部分

【化１４８】



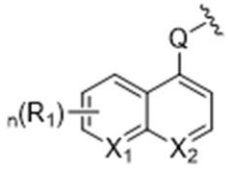
は、

【化１４９】



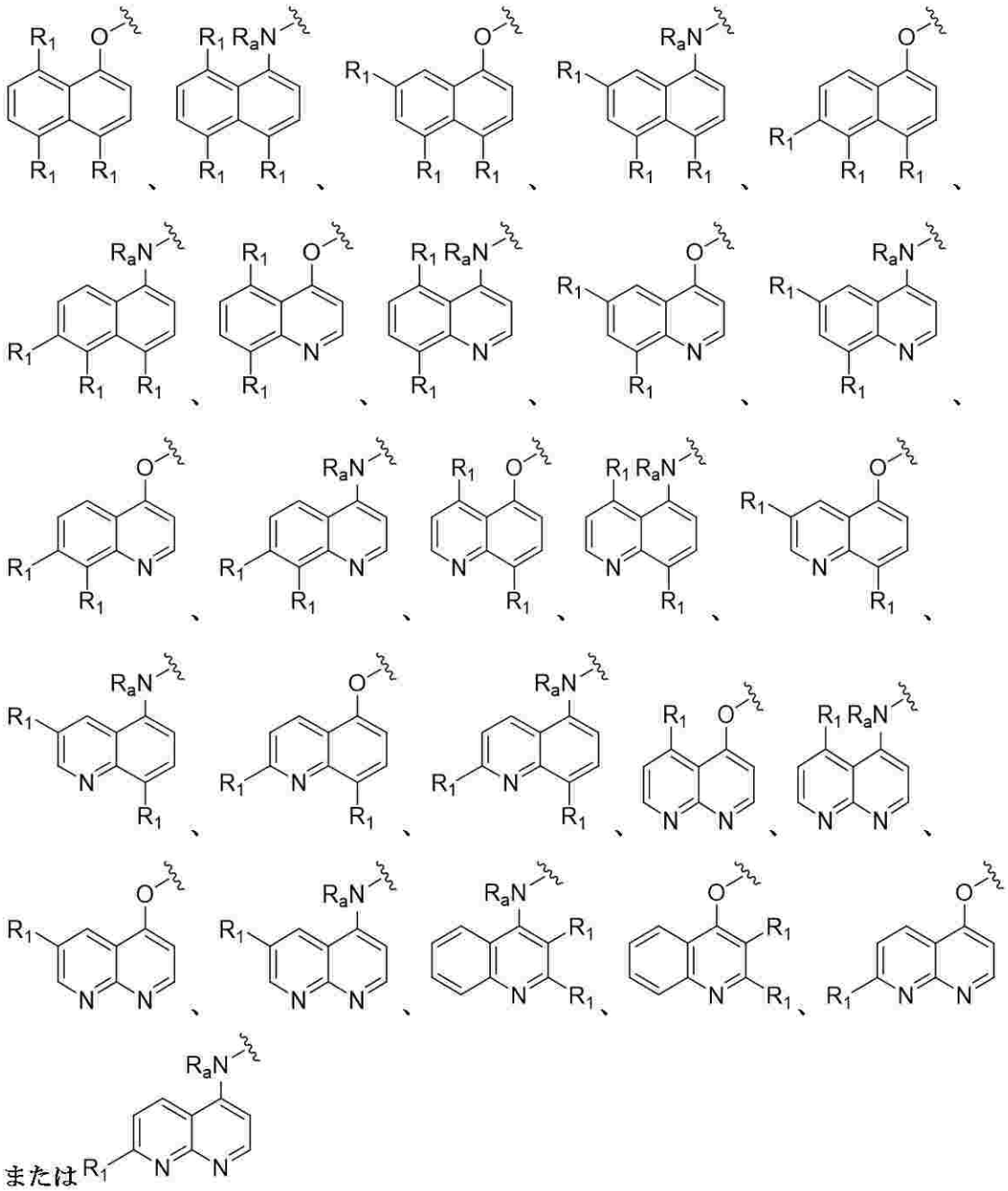
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５０】



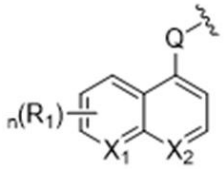
は、

【化１５１】



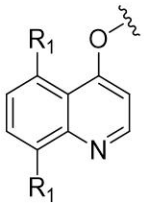
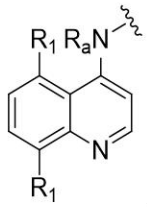
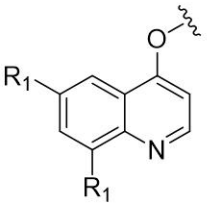
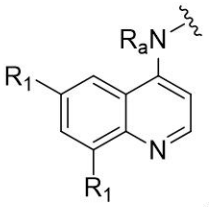
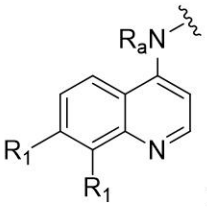
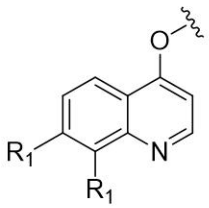
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５２】



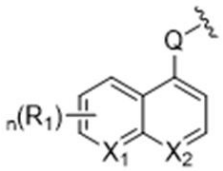
は、

【化１５３】


、

、

、

、

または


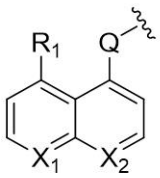
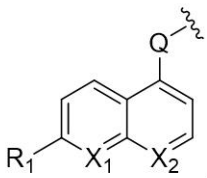
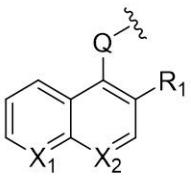
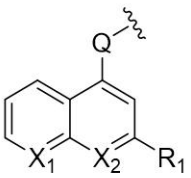
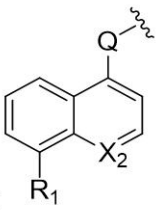
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５４】



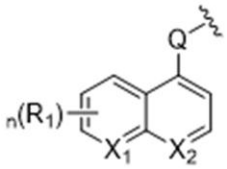
は、

【化１５５】


、

、

、

または


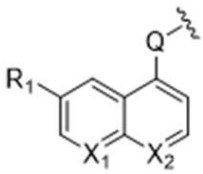
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５６】



は、

【化１５７】

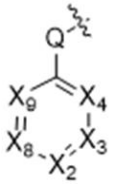


の構造を有する。

【０１９２】

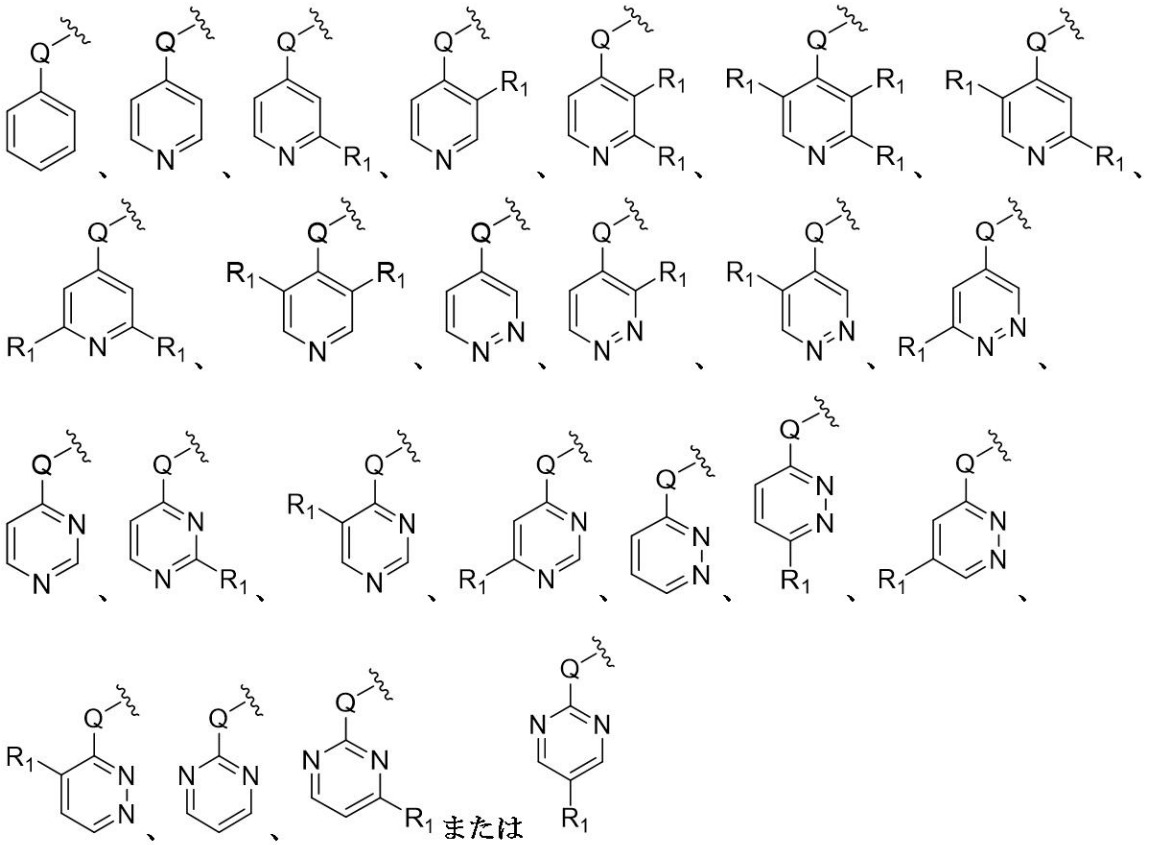
一部の実施形態では、構造部分

【化１５８】



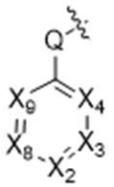
は、

【化１５９】



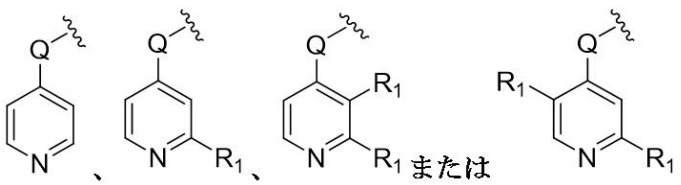
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１６０】



は、

【化１６１】



の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ

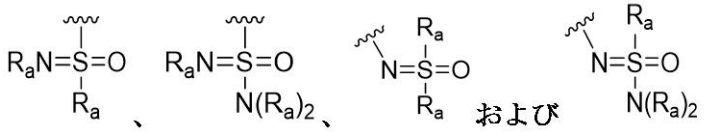
、N(C＝O)RaまたはNSO2Raである。一部の実施形態では、QはNHである。一部の実施形態では、QはNCH3またはNCH2CH3である。

【0193】

一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、ORa、N(Ra)2、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、(C2～C6)アルケニル、(C2～C6)ハロアルケニル、(C2～C6)アルキニル、(C2～C6)ハロアルキニル、(C3～C7)シクロアルキル、(C4～C10)ビシクロアルキル、(C4～C14)トリシクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルキル、(C4～C14)ヘテロトリシクロアルキル、(C4～C10)ヘテロスピロアルキル、(C3～C7)シクロアルケニル、(C3～C7)ヘテロシクロアルケニル、(C4～C10)ビシクロアルケニル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルケニル、(C4～C14)トリシクロアルケニル、(C4～C14)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、－CN、N3、NO2、CORa、CO2Ra、CON(Ra)2、－SO2Raまたは－SO2N(Ra)2であり、(C3～C7)シクロアルキル、(C4～C10)ビシクロアルキル、(C4～C14)トリシクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルキル、(C4～C14)ヘテロトリシクロアルキル、(C4～C10)ヘテロスピロアルキル、(C3～C7)シクロアルケニル、(C3～C7)ヘテロシクロアルケニル、(C4～C10)ビシクロアルケニル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルケニル、(C4～C14)トリシクロアルケニル、(C4～C14)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、1以上の(C1～C6)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、(C1～C6)アルキル、(C3～C7)シクロアルケニル、(C3～C7)ヘテロシクロアルケニル、(C4～C10)ビシクロアルケニル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルケニル、(C4～C10)トリシクロアルケニルおよび(C4～C10)ヘテロトリシクロアルケニルからなる群から選択され、(C1～C6)アルキル、(C3～C7)シクロアルケニル、(C3～C7)ヘテロシクロアルケニル、(C4～C10)ビシクロアルケニル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルケニル、(C4～C10)トリシクロアルケニルおよび(C4～C10)ヘテロトリシクロアルケニルは、1以上の(C1～C6)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、(C2～C6)アルケニル、(C2～C6)ハロアルケニル、(C2～C6)アルキニル、(C2～C6)ハロアルキニル、(C3～C7)シクロアルキル、(C4～C10)ビシクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキルおよび(C4～C10)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択され、(C3～C7)シクロアルキル、(C4～C10)ビシクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキルおよび(C4～C10)ヘテロビシクロアルキルは、1以上の(C1～C6)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、(C4～C10)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、(C4～C10)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、1以上の(C1～C6)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、(C3～C7)シクロアルケニル、(C3～C7)ヘテロシクロアルケニル、(C4～C10)ビシクロアルケニル、(C4～C10)ヘテロビシクロアルケニル、(C4～C14)トリシクロアルケニル、(C4～C14)トリシクロアルキル、(C4～C14)ヘテロトリシクロアルキルまたは(C4～C14)ヘテロトリシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、－ORa、－SRa、－N(Ra)2、－CORa、－CO2Ra、CON(Ra)2、－CN、－NC、NO2、N3、－SO2Ra、－SO2N(Ra)2および－N(Ra)SO2Raからなる群から選択される。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、適宜置換されている(C3～C7)シクロアルケニルまたは適宜置換されている(C3～C7)ヘテロシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R1の各存在は、独立して、適宜置換されている

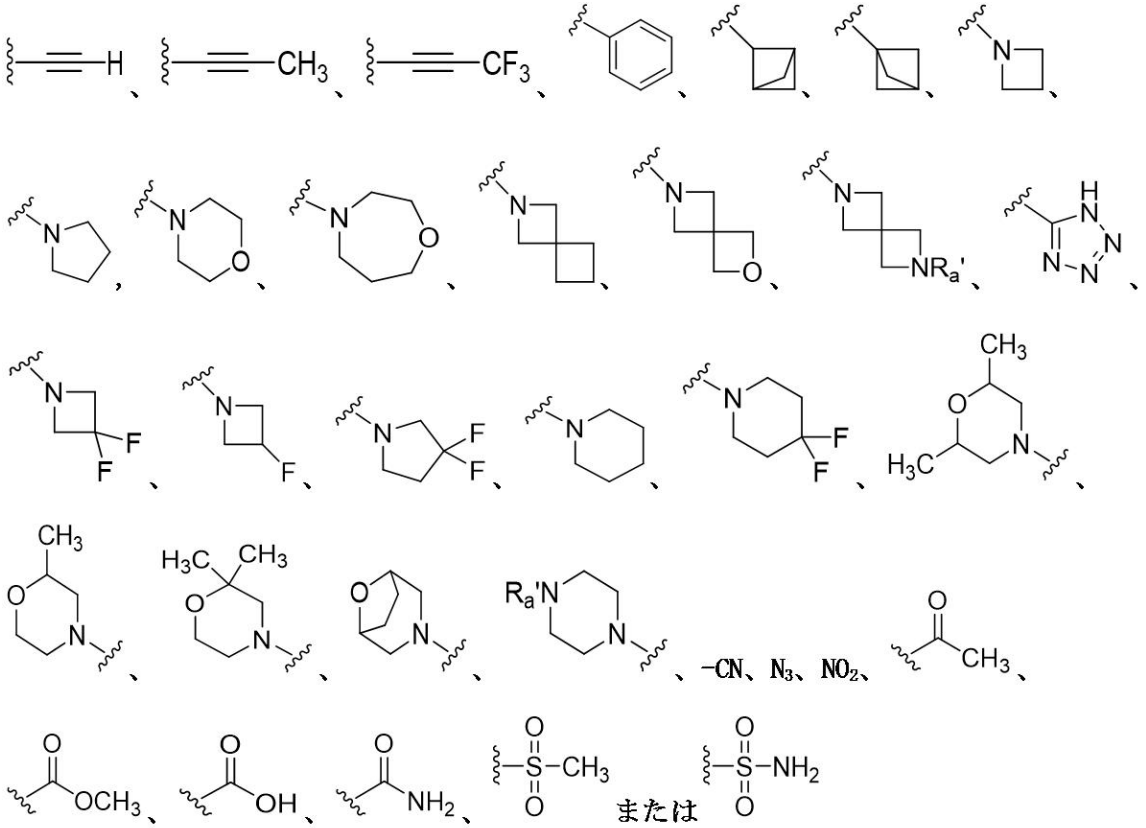
(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、

【化１６２】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮであり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり、アリールおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンで適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンで適宜置換されているハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化１６３】

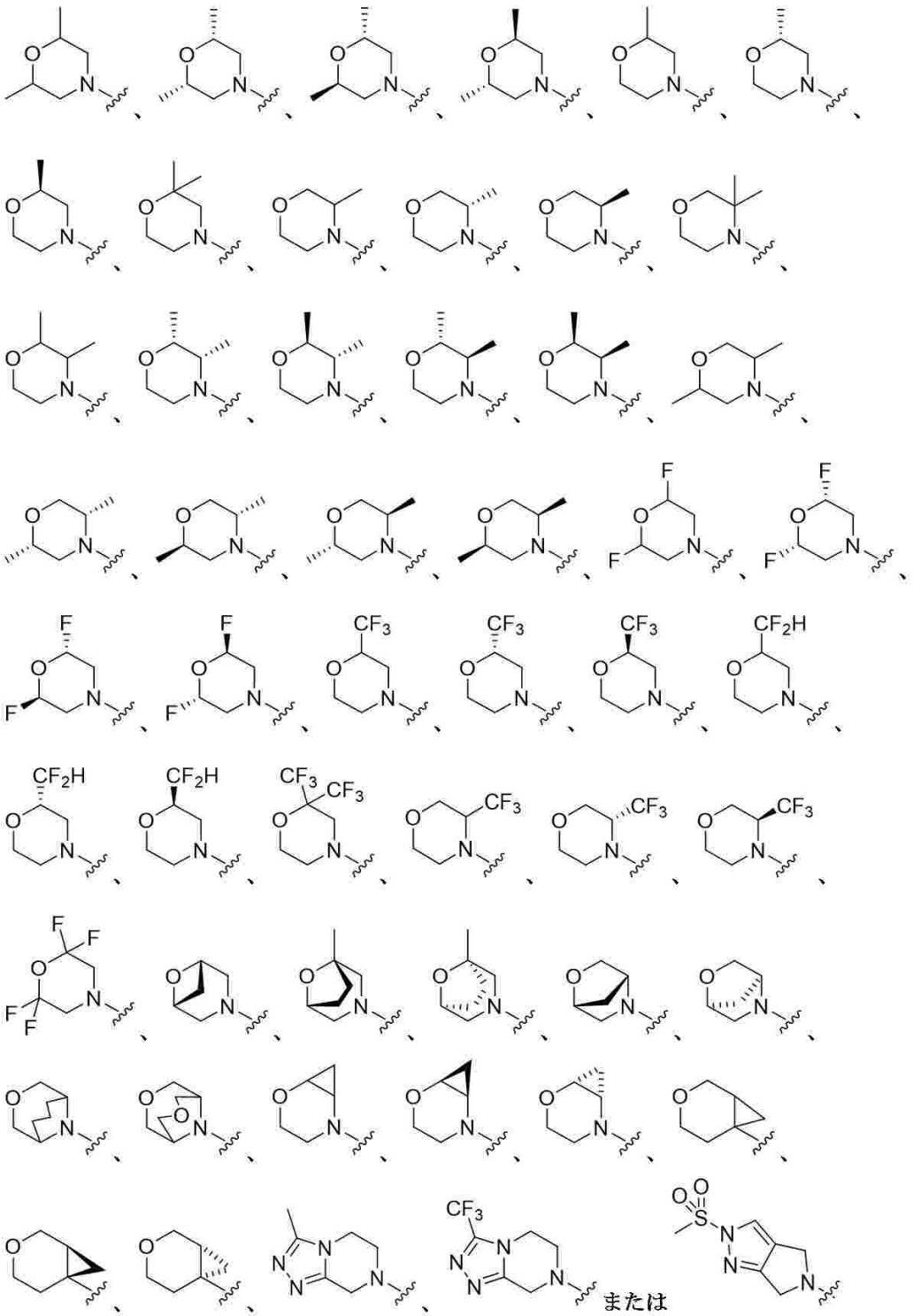

、、、、、、、
、、、、、、、
、、、、、、、

キル、アリールおよびヘテロアリールは１以上のハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、－ＯＲ$_a$、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$でそれぞれ適宜置換されている。

【０１９５】

一部の実施形態では、Ｒ$_1$の少なくとも１つの存在は、

【化１６６】



である。一部の実施形態では、

【化１６７】

Ⓐ

は、

【化１６８】

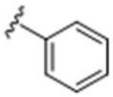


である。

【０１９６】

一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、－SO_2R_aまたは－$SO_2N(R_a)_2$で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はH、Dまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はHである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はDである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はFである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$NHCH_3$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１６９】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７０】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７１】



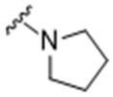
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７２】



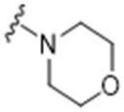
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７３】



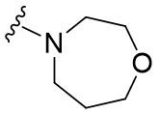
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７４】



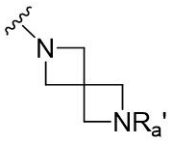
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７５】



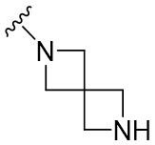
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７６】



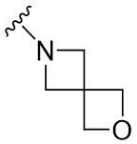
(式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７７】



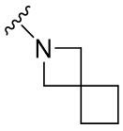
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７８】



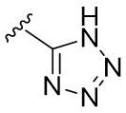
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７９】



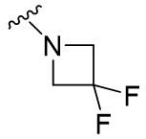
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８０】



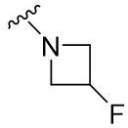
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８１】



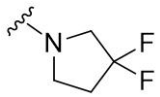
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８２】



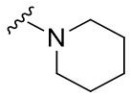
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８３】



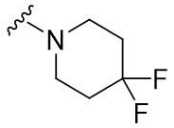
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８４】



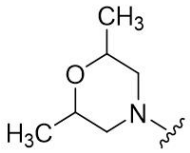
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８５】



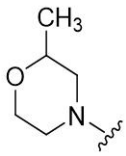
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８６】



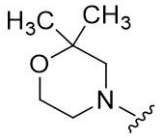
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８７】

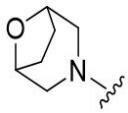


である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

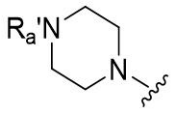
【化１８８】



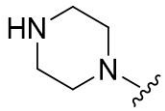
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１８９】



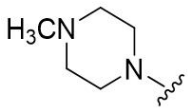
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９０】



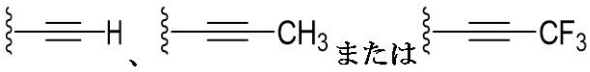
(式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９１】



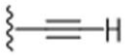
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９２】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９３】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９４】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９５】

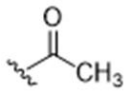


である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、
【化１９６】



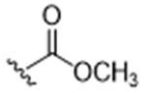
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１９７】



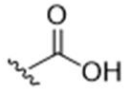
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１９８】



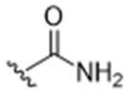
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１９９】



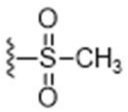
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２００】



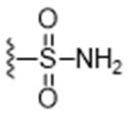
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０１】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０２】

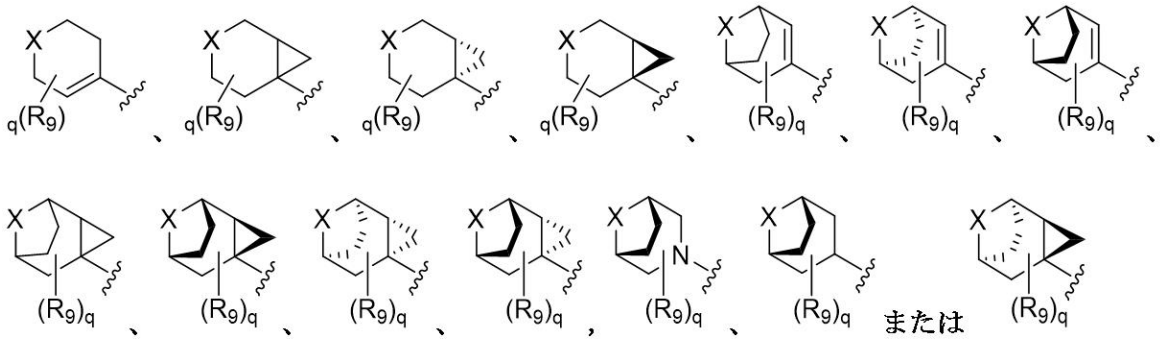


である。

【０１９７】

一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０３】



であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【０１９８】

一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施形態では、ＸはＣＲ１５である。一部の実施形態では、ＸはＮＲ１４である。

【０１９９】

一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。一部の実施形態では、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【０２００】

一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。一部の実施形態では、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【０２０１】

一部の実施形態では、ｑは０である。一部の実施形態では、ｑは１である。一部の実施形態では、ｑは２である。一部の実施形態では、ｑは３である。

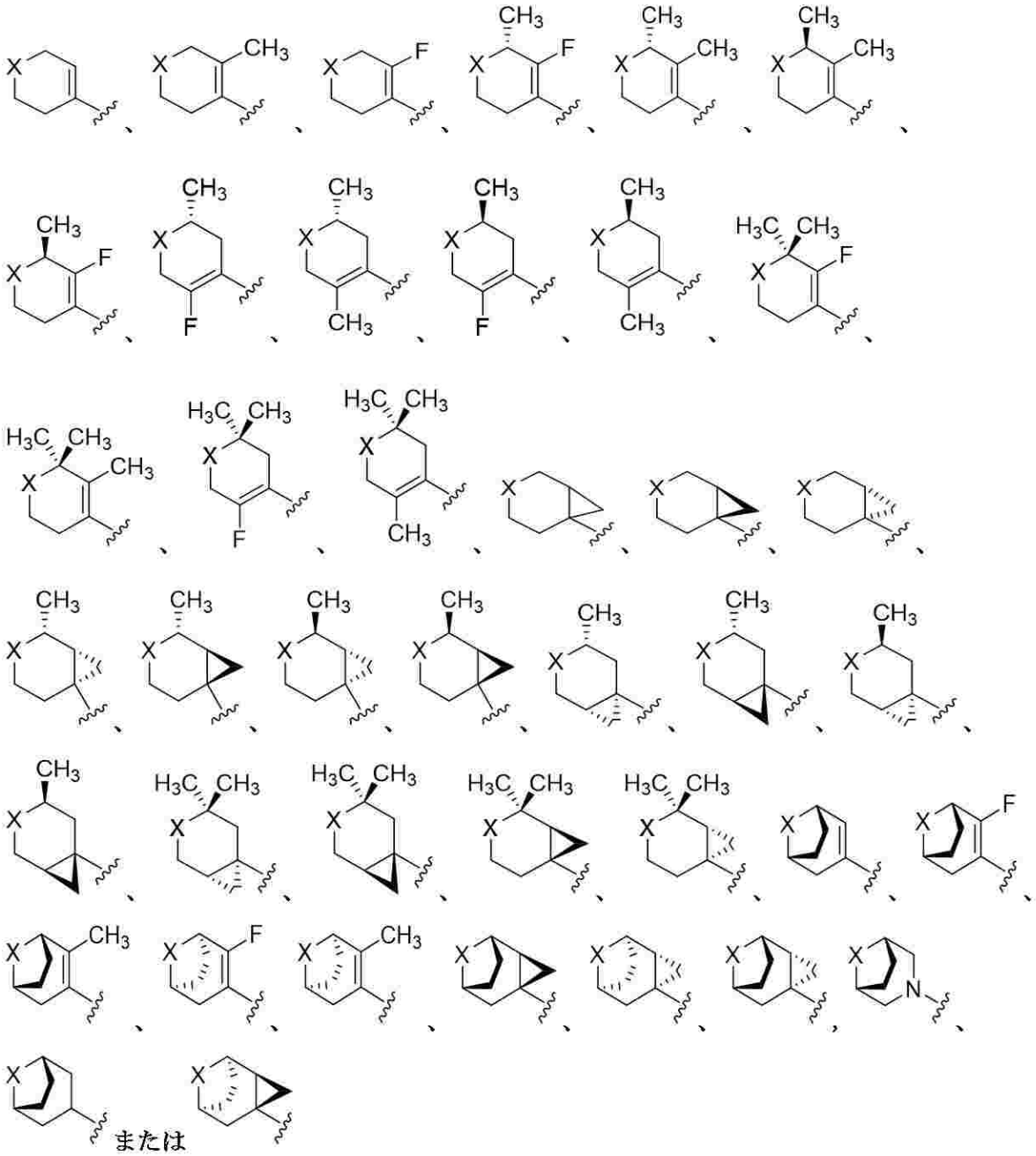
【０２０２】

一部の実施形態では、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたは(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１４はＨまたはＣＨ３である。

【０２０３】

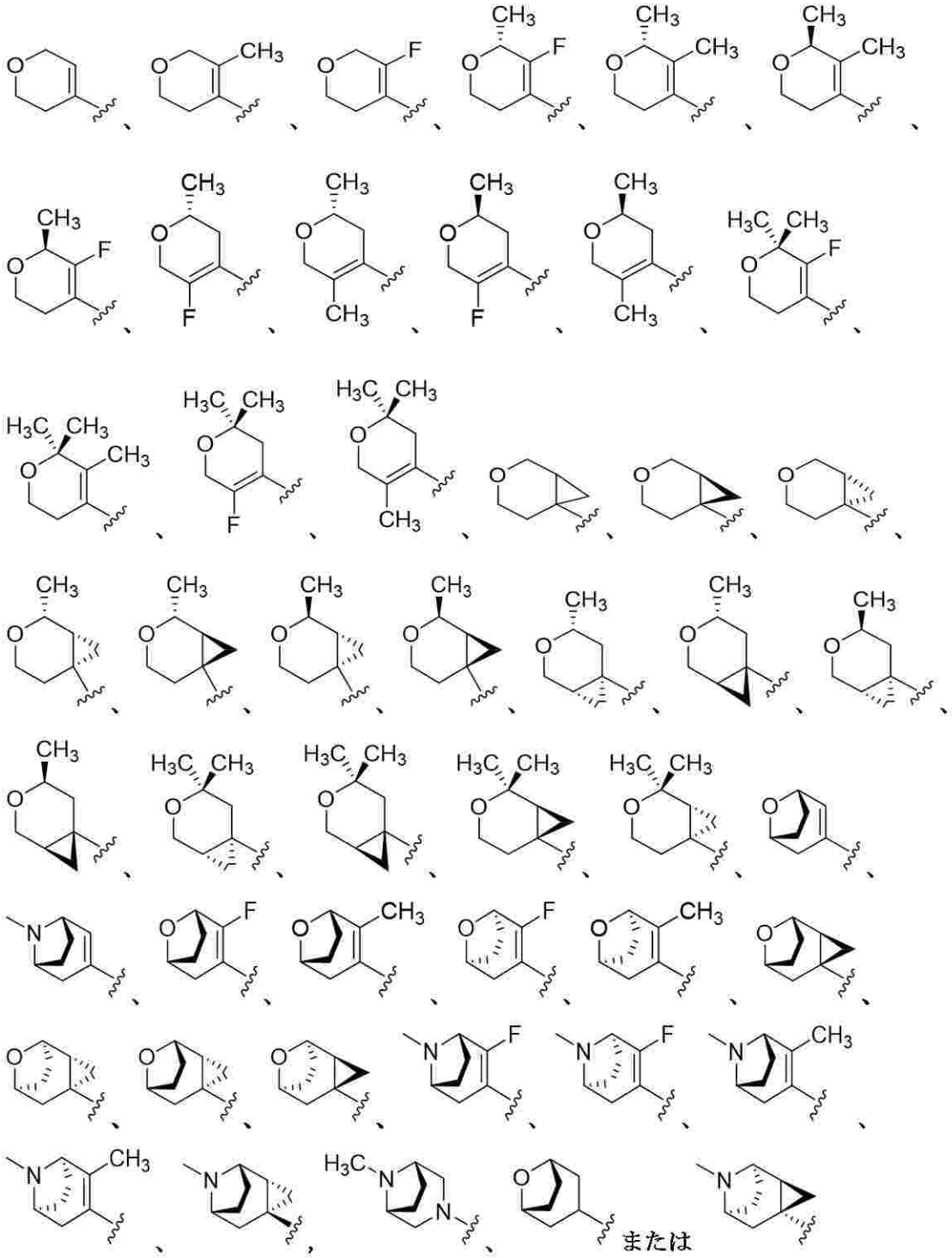
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化２０４】



であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化２０５】



である。

【０２０４】

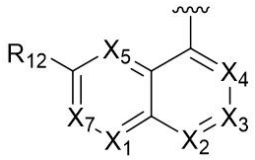
一部の実施形態では、

【化２０６】

Ⓐ

は、

【化２０７】



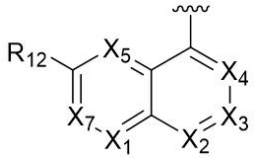
であり、Ｒ１２は、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている。一部の実施形態では、

【化２０８】

Ⓐ

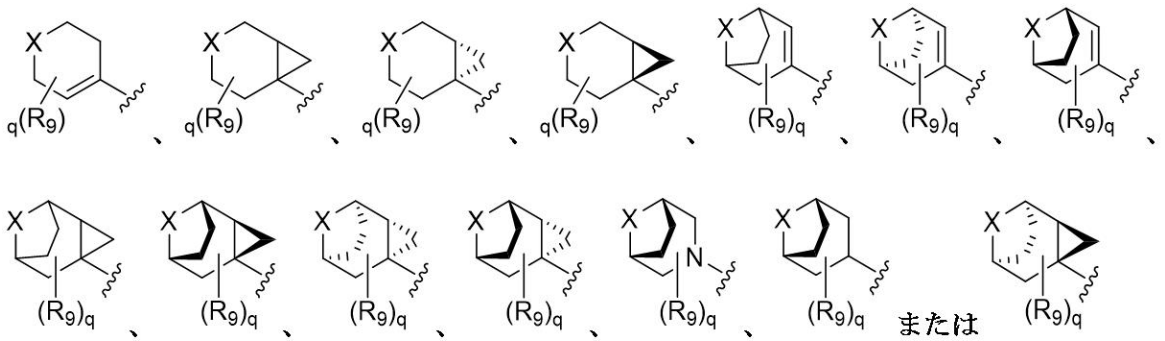
は、

【化２０９】



[式中、Ｘ２はＮであり、Ｘ３はＣＨまたはＣＭｅであり、Ｒ１２は、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている]である。一部の実施形態では、Ｒ１２は、

【化２１０】



または

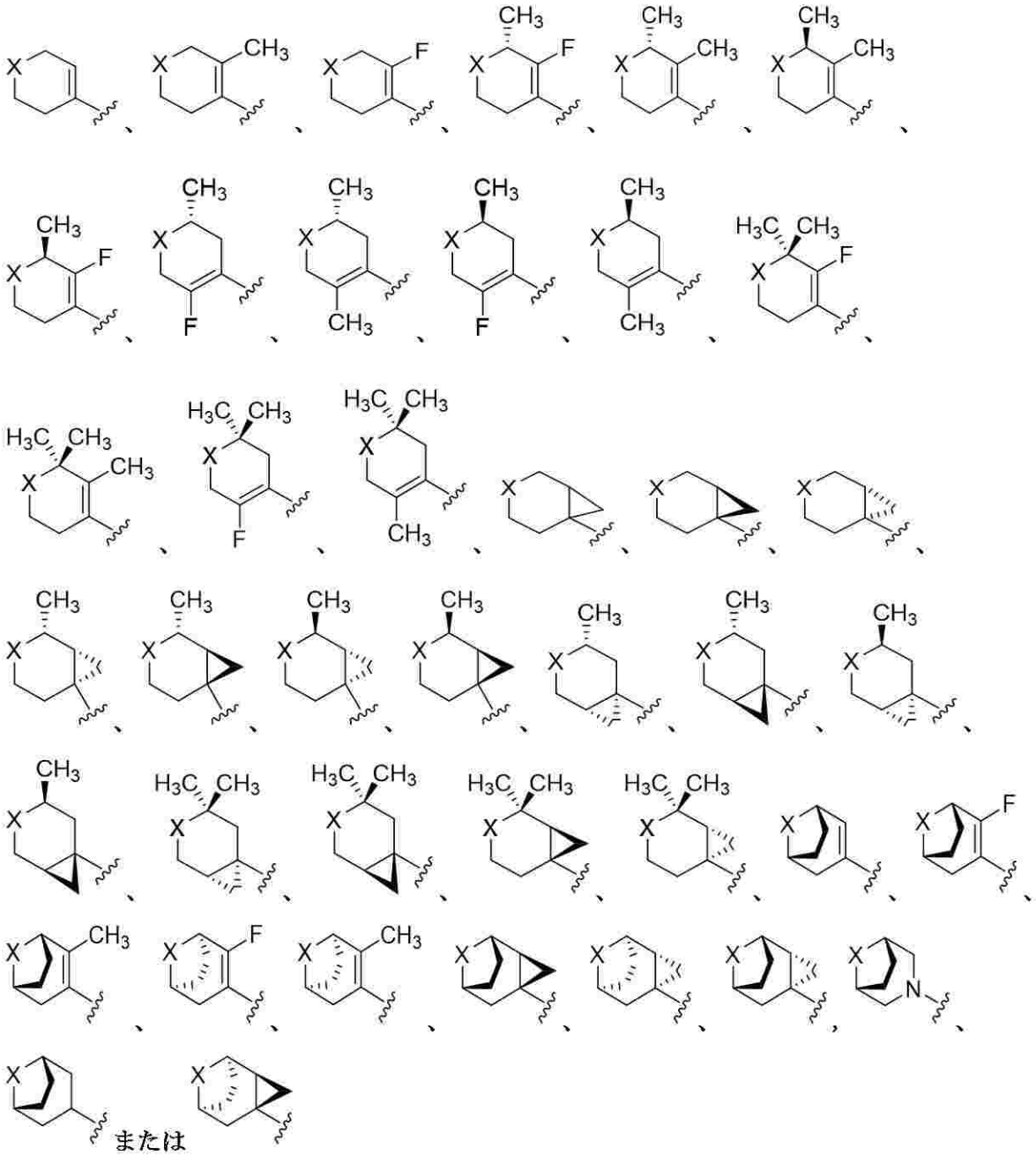
であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【０２０５】

一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施

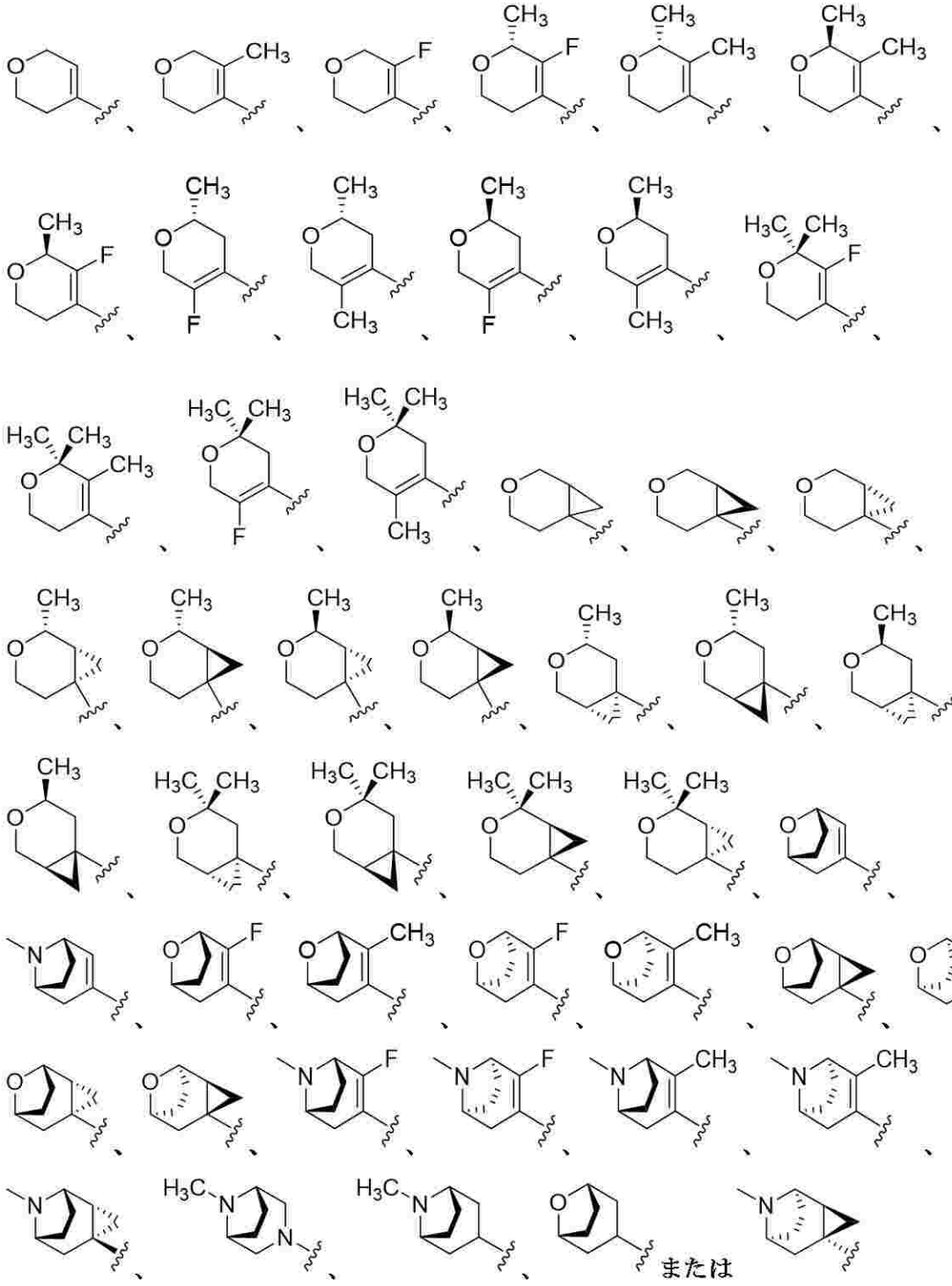
形態では、XはCR15である。一部の実施形態では、XはNR14である。
【0206】
一部の実施形態では、R9の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキル、ハロゲン、－ORa、－CNまたは－N(Ra)2である。一部の実施形態では、R9の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R9の各存在は、独立して、H、F、Cl、Br、CH3、CF3、OH、NH2、－NHCH3または－N(CH3)2である。一部の実施形態では、R9の各存在は、独立して、H、F、Cl、BrまたはCH3である。
【0207】
一部の実施形態では、R15の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキル、ハロゲン、－ORa、－CNまたは－N(Ra)2である。一部の実施形態では、R15の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R15の各存在は、独立して、H、F、Cl、Br、CH3、CF3、OH、NH2、－NHCH3または－N(CH3)2である。一部の実施形態では、R15の各存在は、独立して、H、F、Cl、BrまたはCH3である。
【0208】
一部の実施形態では、qは0である。一部の実施形態では、qは1である。一部の実施形態では、qは2である。一部の実施形態では、qは3である。
【0209】
一部の実施形態では、R14はH、(C1～C6)アルキル、(C3～C7)シクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R14はH、(C1～C6)アルキルまたは(C3～C7)シクロアルキルである。一部の実施形態では、R14はHまたは(C1～C6)アルキルである。一部の実施形態では、R14はHまたはCH3である。
【0210】
一部の実施形態では、R12の少なくとも1つの存在は、

【化２１１】



であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。
一部の実施形態では、Ｒ１２の少なくとも１つの存在は、

【化２１２】

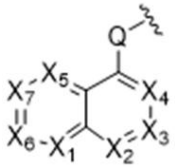


である。

【０２１１】

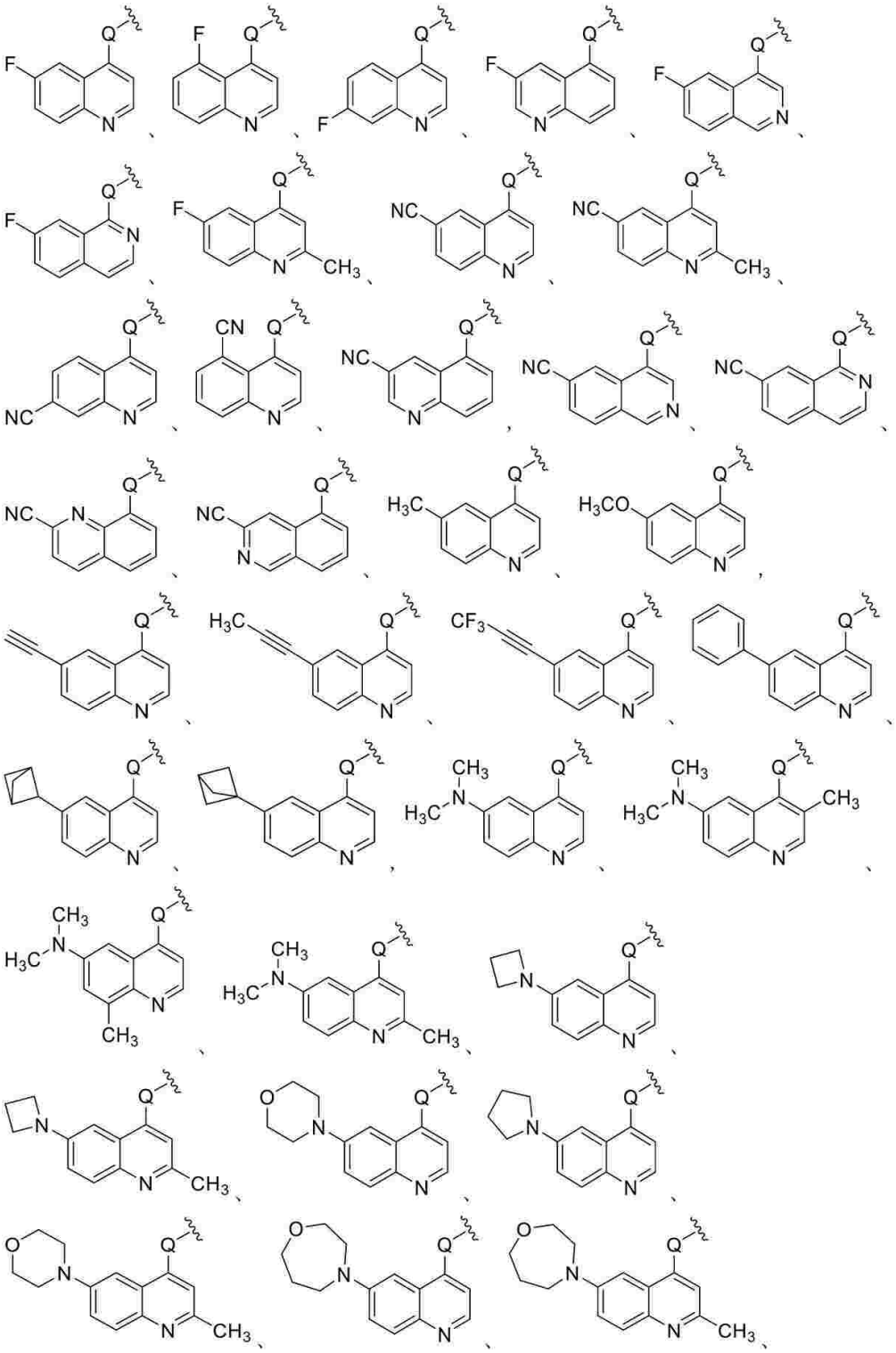
一部の実施形態では、構造部分

【化２１３】

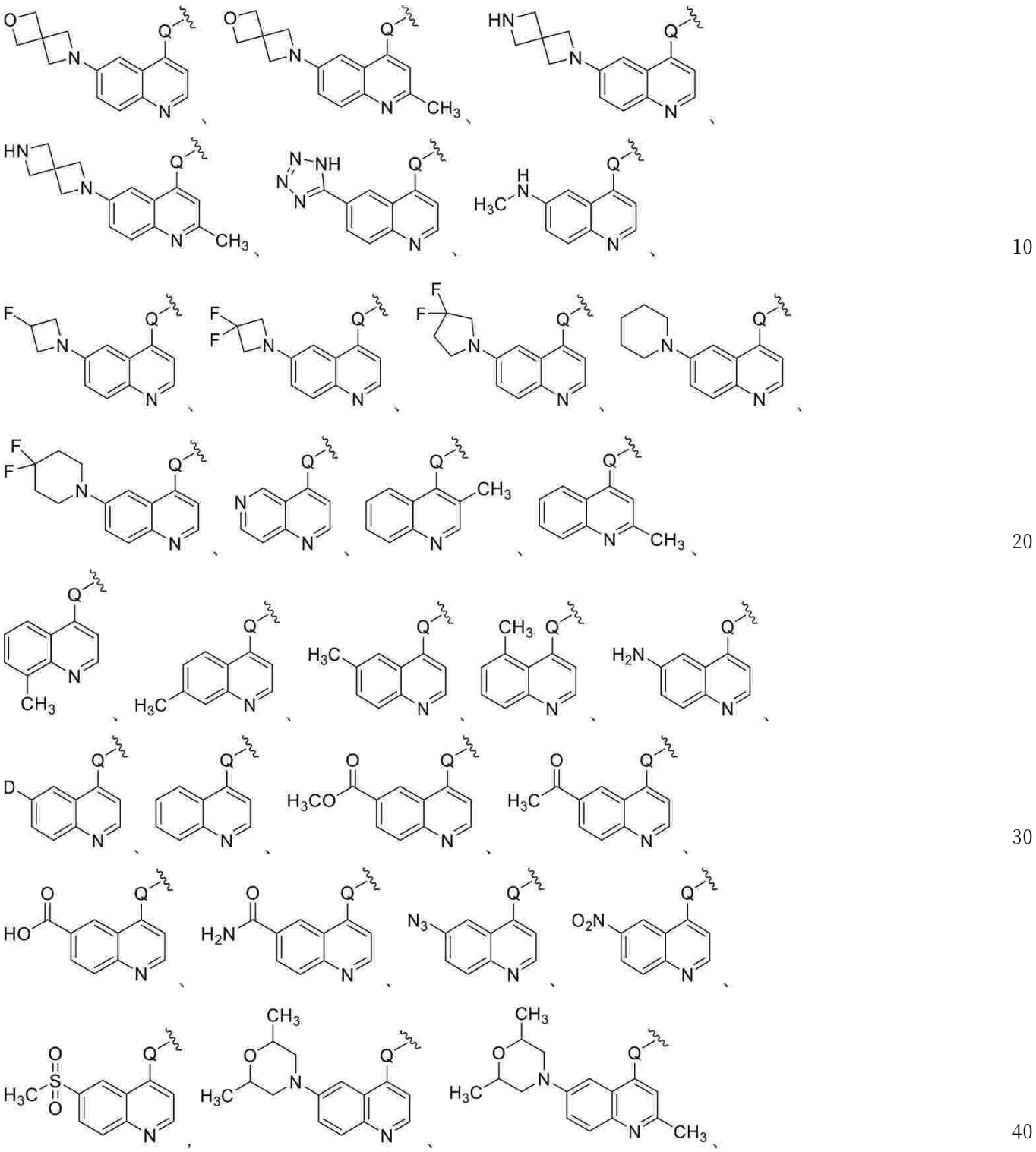


は、

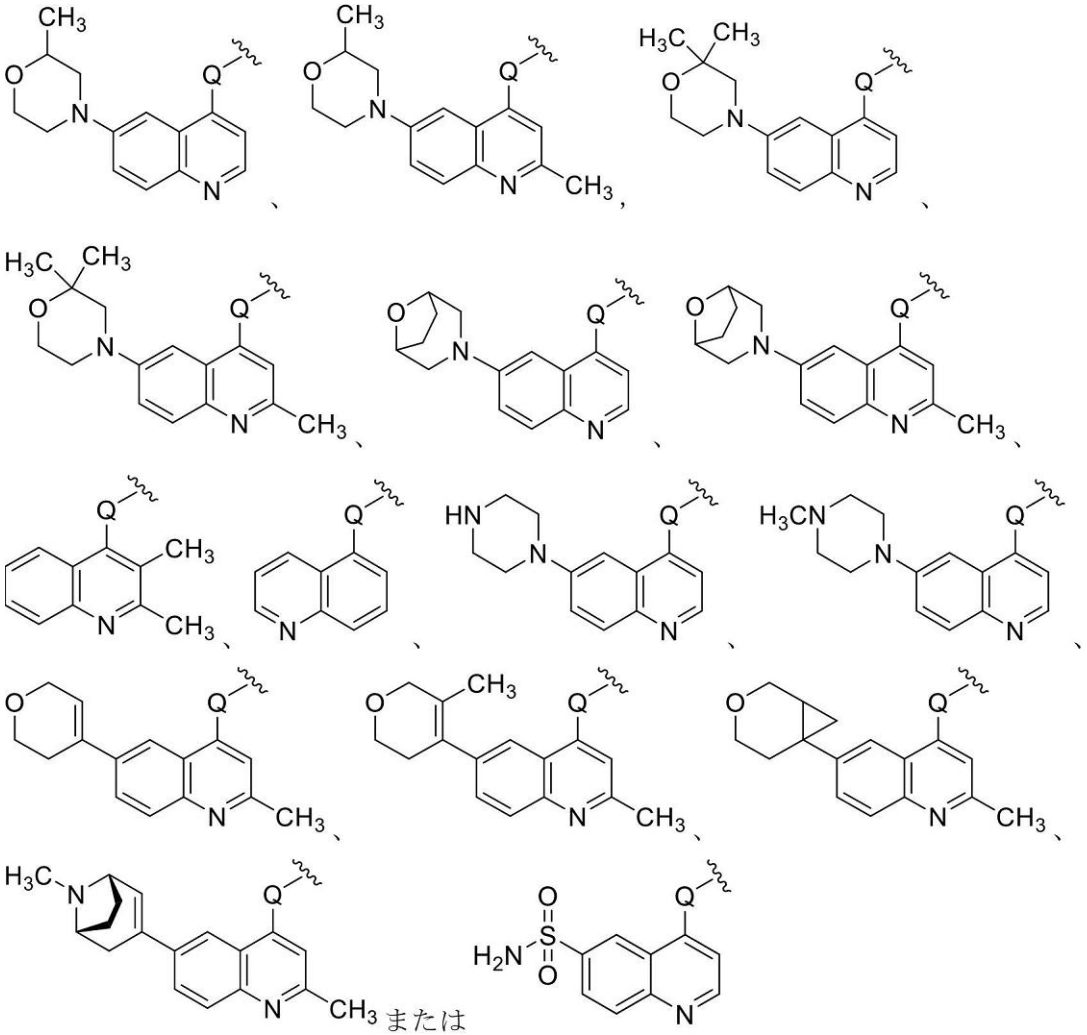
【化２１４】



【化２１５】

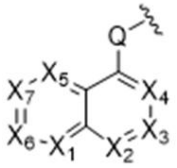


【化２１６】



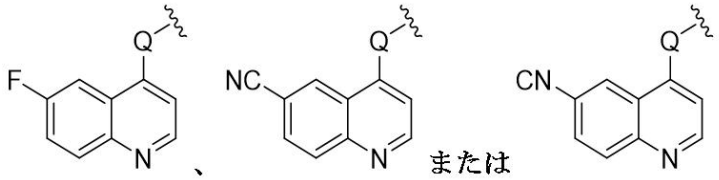
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２１７】



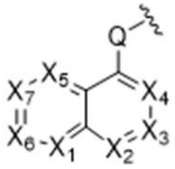
は、

【化２１８】



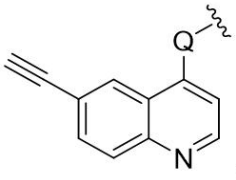
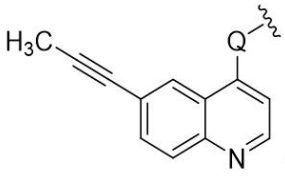
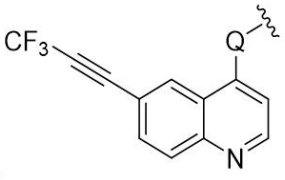
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２１９】



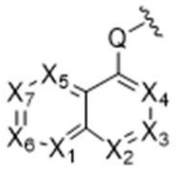
は、

【化２２０】


、

または


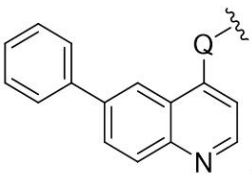
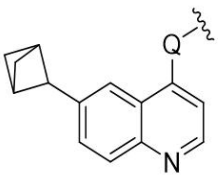
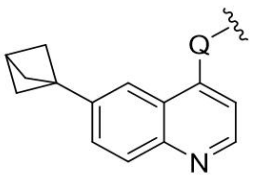
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２１】



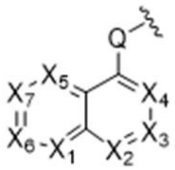
は、

【化２２２】


、

または


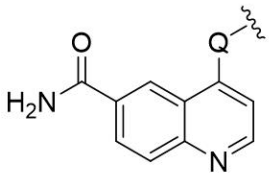
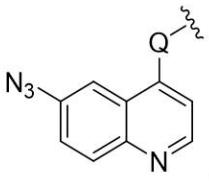
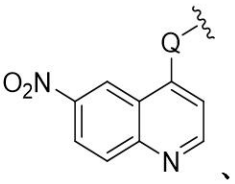
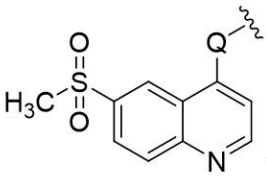
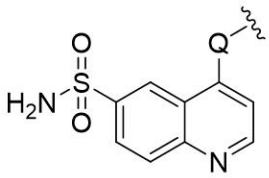
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２３】



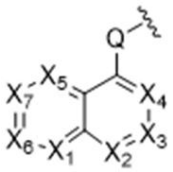
は、

【化２２４】


、

、

、

または


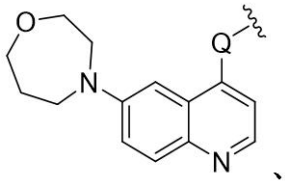
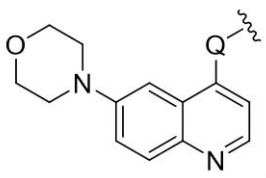
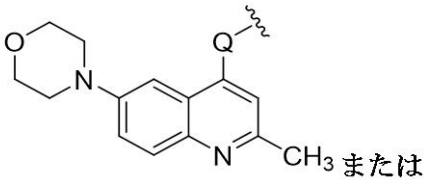
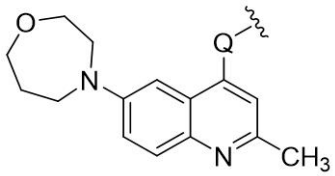
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２５】



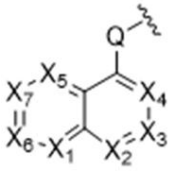
は、

【化２２６】


、

、

または


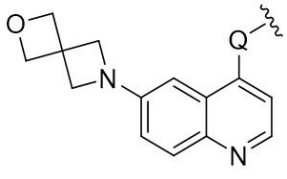
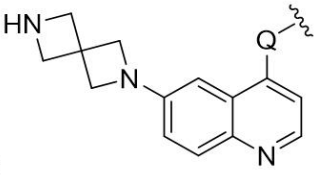
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２７】



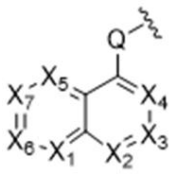
は、

【化２２８】


または


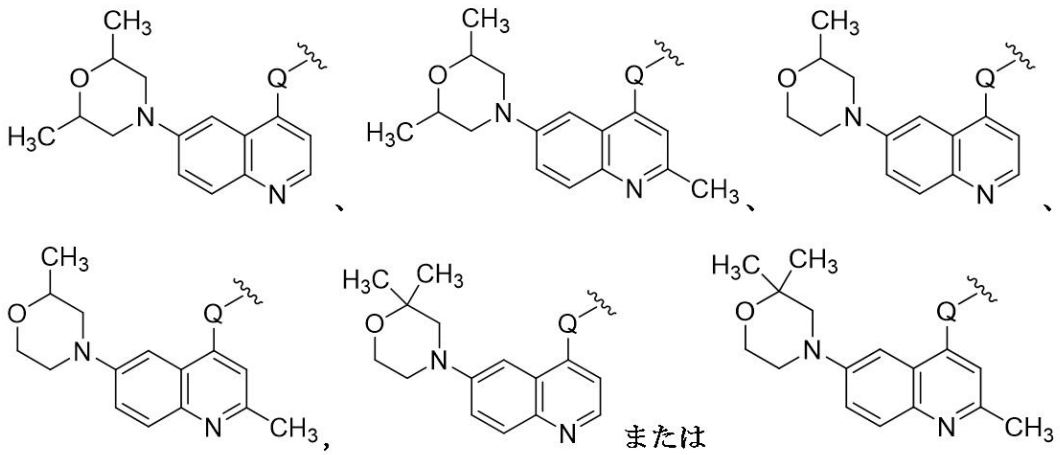
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２９】



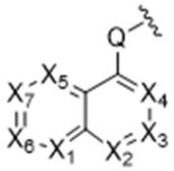
は、

【化２３０】



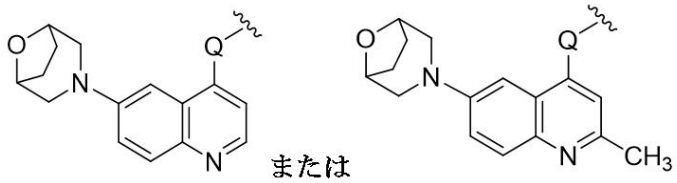
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３１】



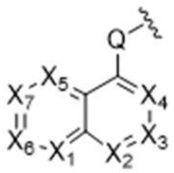
は、

【化２３２】



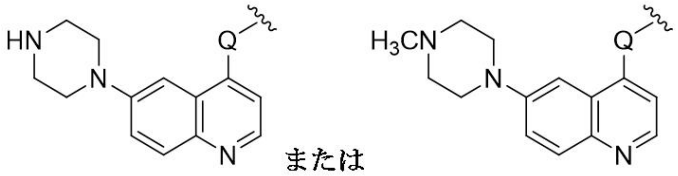
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３３】



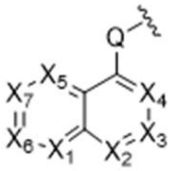
は、

【化２３４】



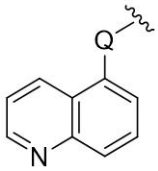
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３５】



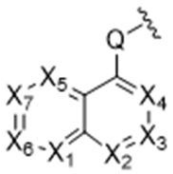
は、

【化２３６】



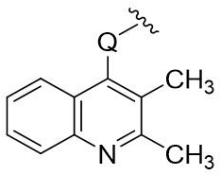
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３７】



は、

【化２３８】

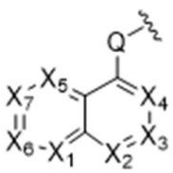


の構造を有する。

【０２１２】

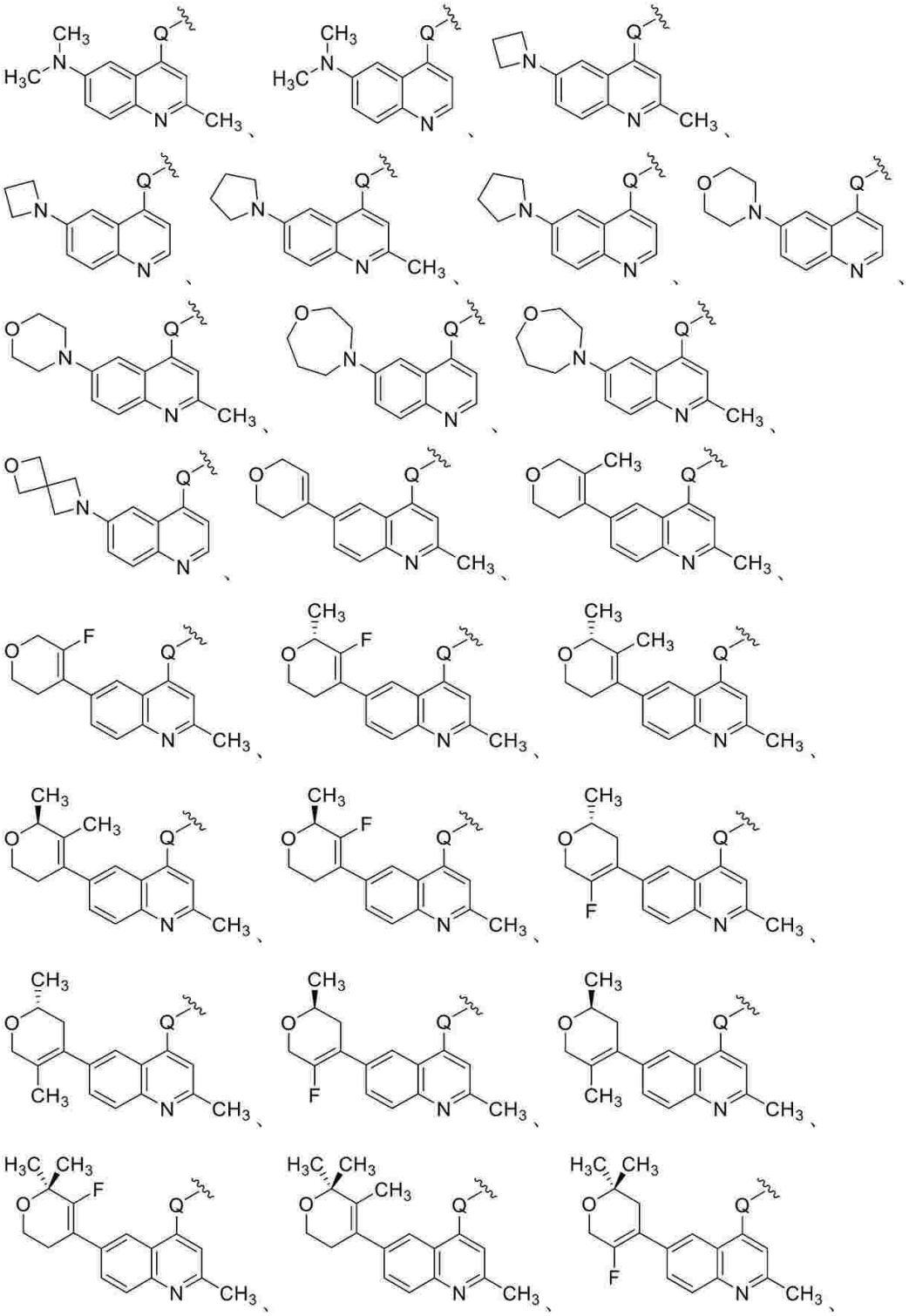
一部の実施形態では、構造部分

【化２３９】

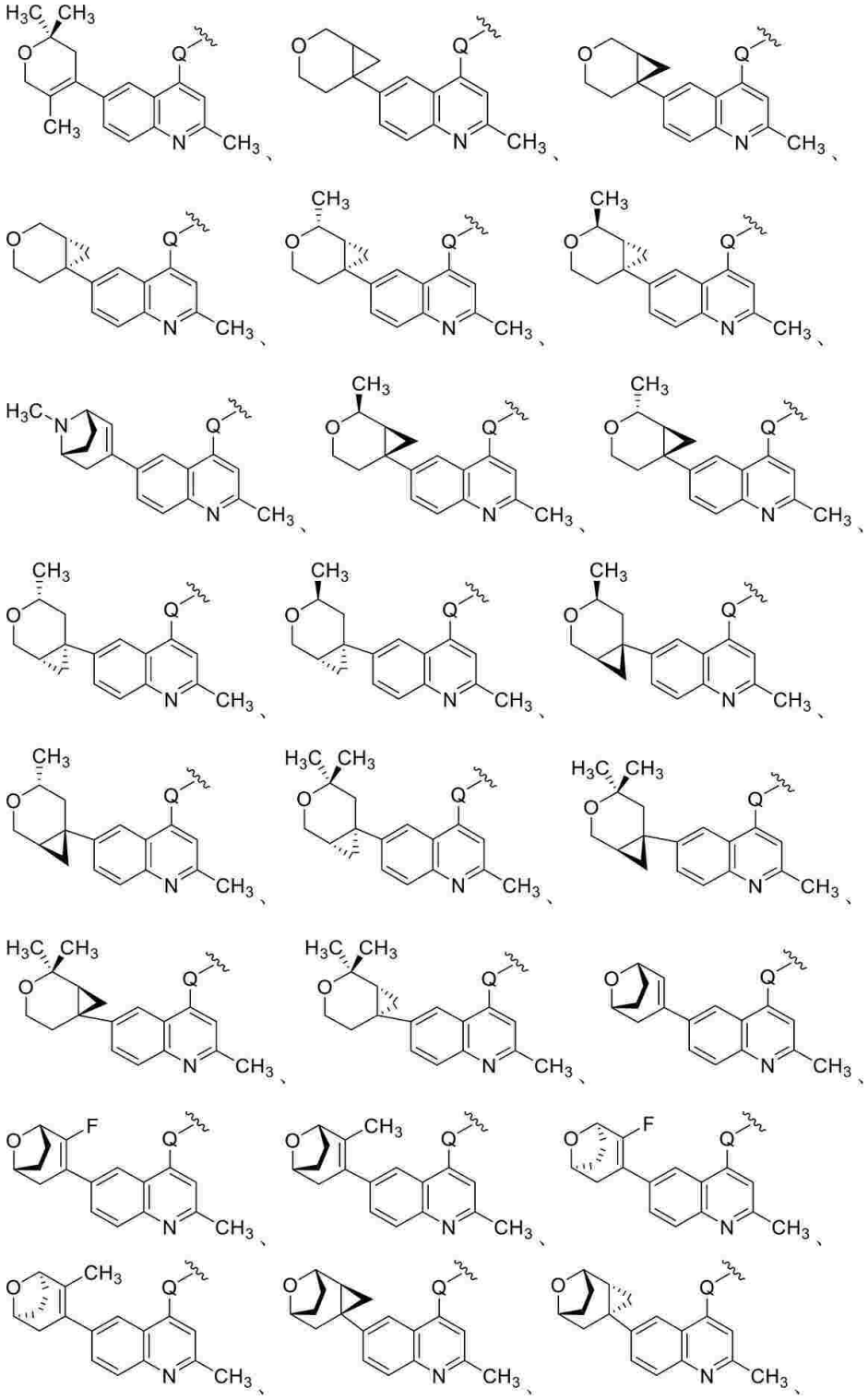


は、

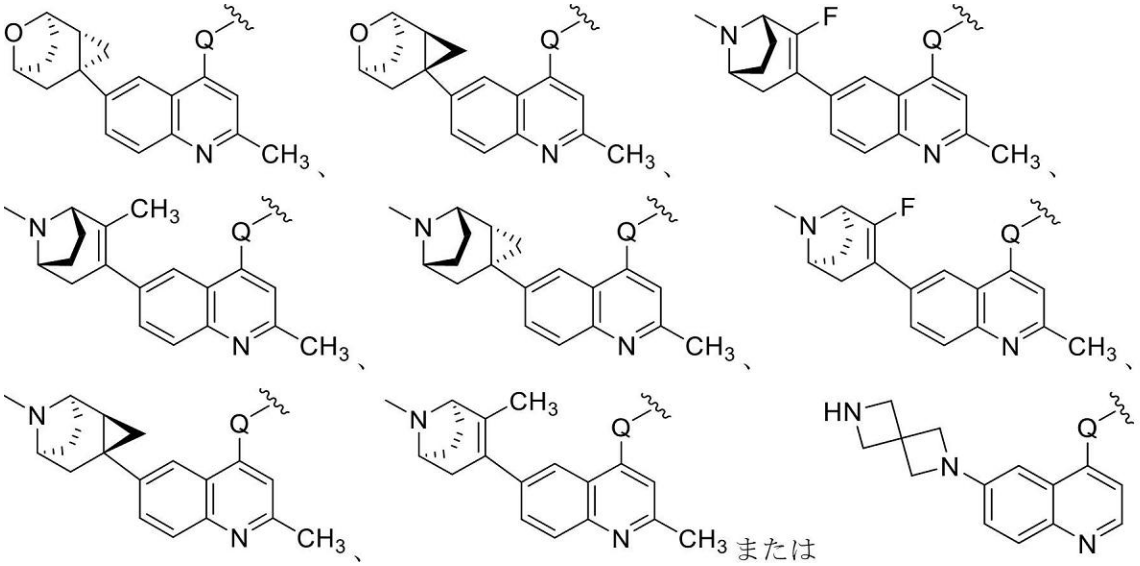
【化２４０】



【化２４１】

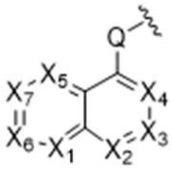


【化２４２】



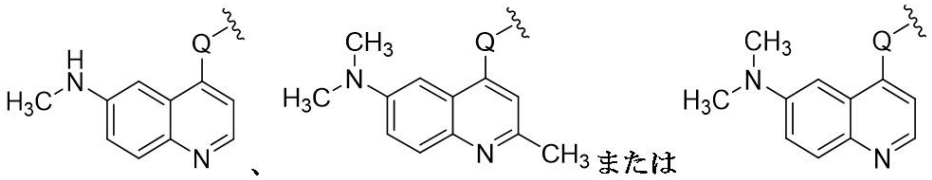
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４３】



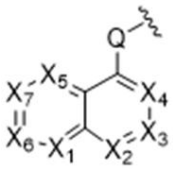
は、

【化２４４】



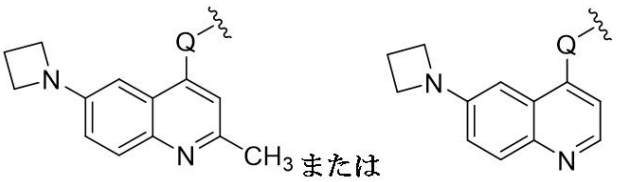
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４５】



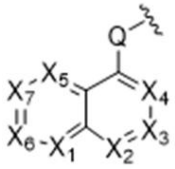
は、

【化２４６】



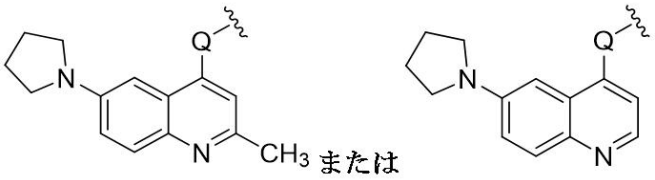
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４７】



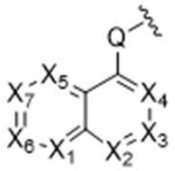
は、

【化２４８】



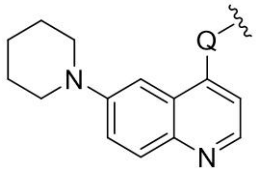
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４９】



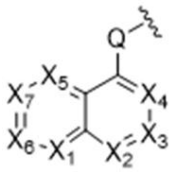
は、

【化２５０】



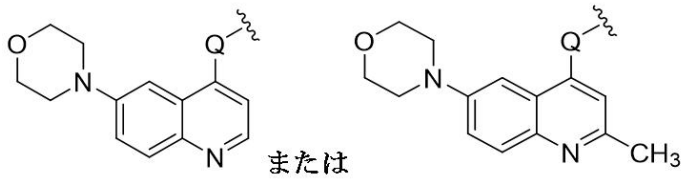
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５１】



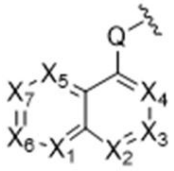
は、

【化２５２】



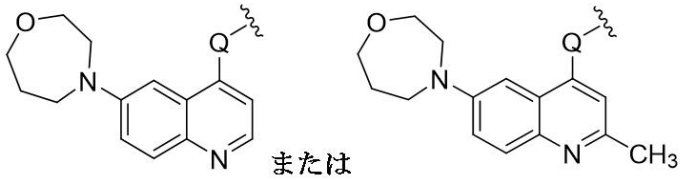
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５３】



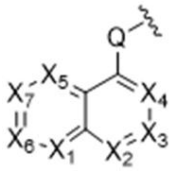
は、

【化２５４】



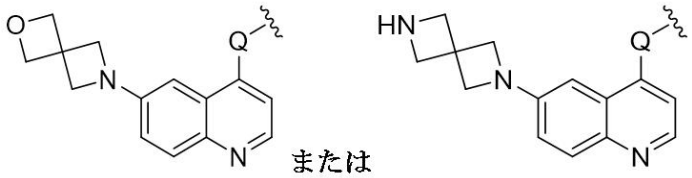
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５５】



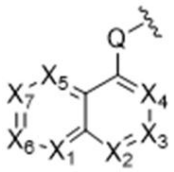
は、

【化２５６】



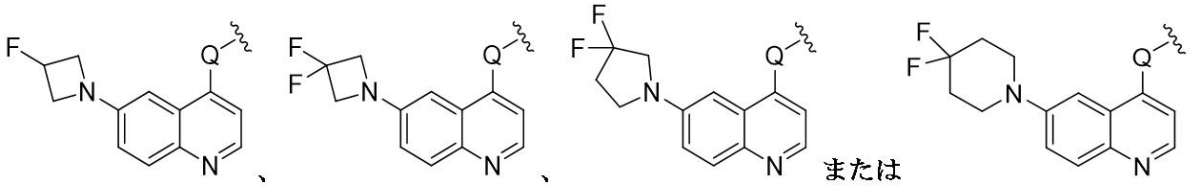
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５７】



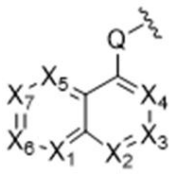
は、

【化２５８】



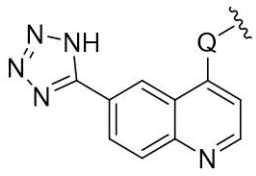
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５９】



は、

【化２６０】

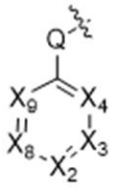


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２１３】

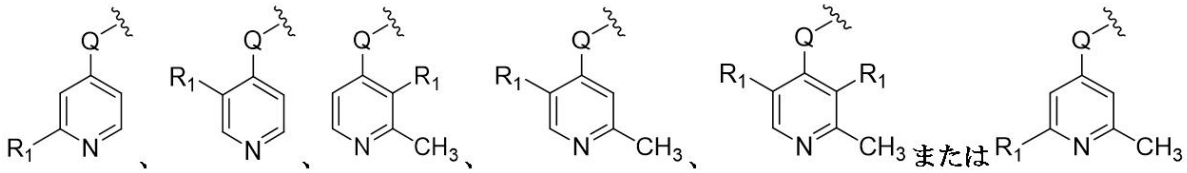
一部の実施形態では、構造部分

【化２６１】



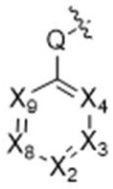
は、

【化２６２】



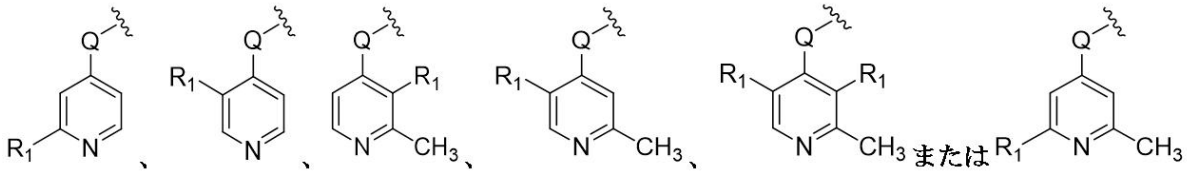
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６３】



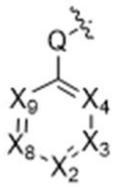
は、

【化２６４】



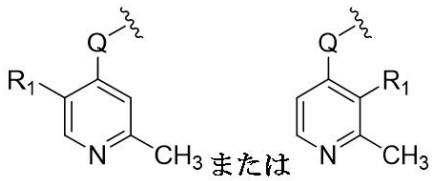
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、Ｄ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、Ｆ、Ｃｌまたは Ｂｒである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６５】



は、

【化２６６】

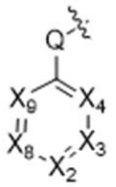


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はメチルまたはＣｌである。

【０２１４】

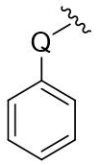
一部の実施形態では、構造部分

【化２６７】



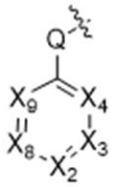
は、

【化２６８】



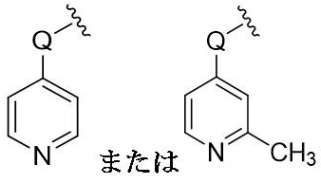
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６９】



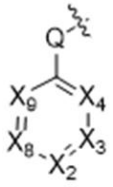
は、

【化２７０】



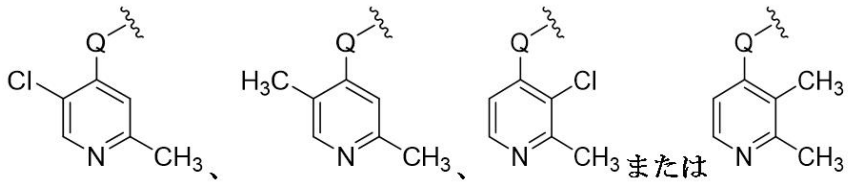
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７１】



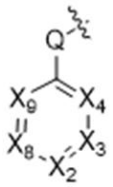
は、

【化２７２】



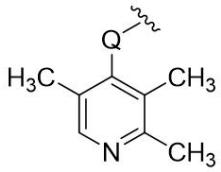
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７３】



は、

【化２７４】

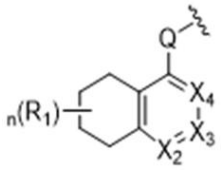


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２１５】

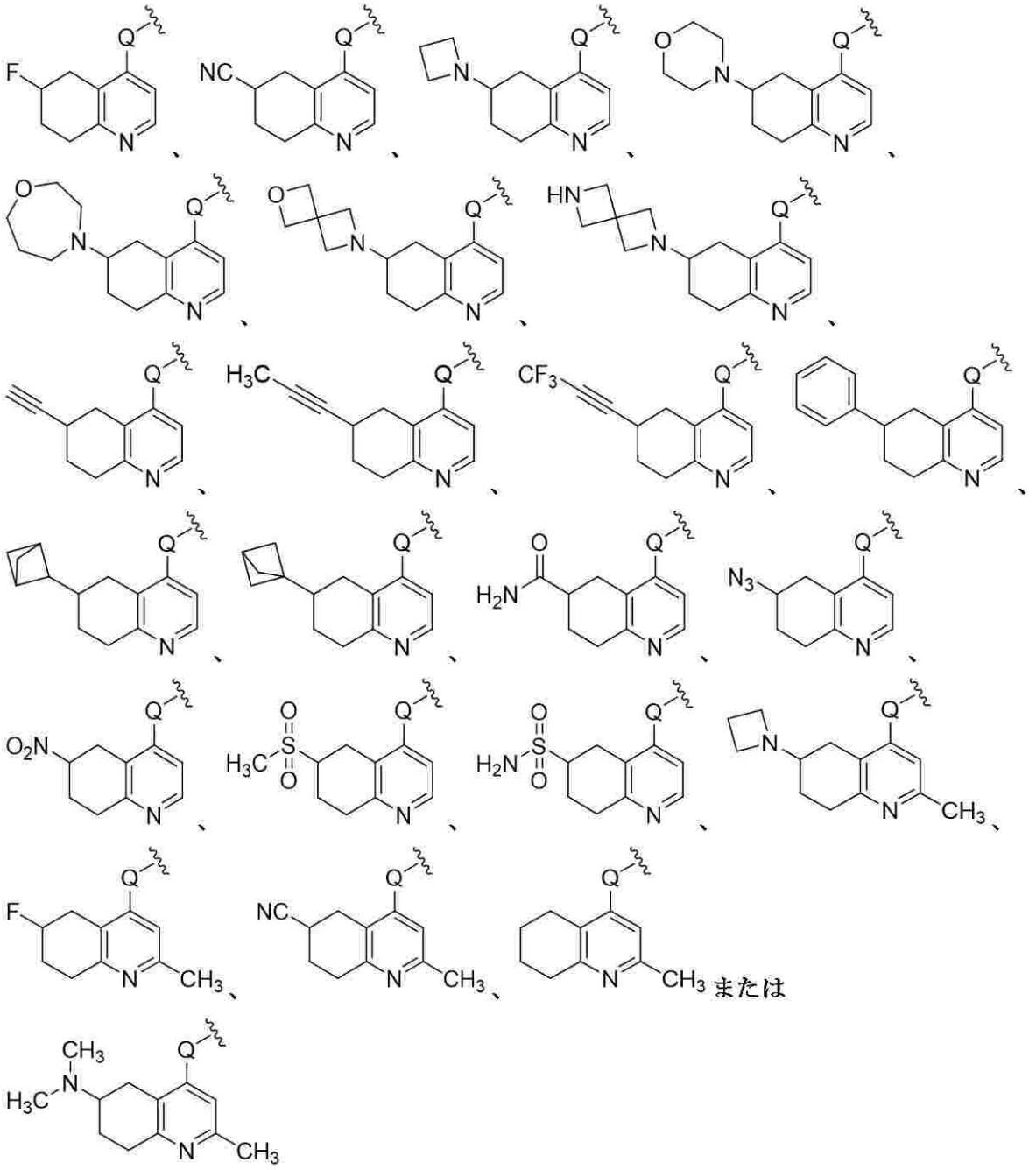
一部の実施形態では、構造部分

【化２７５】



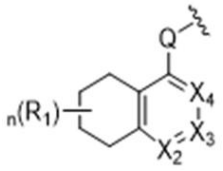
は、

【化２７６】



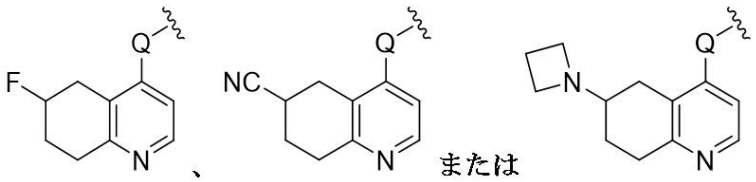
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７７】



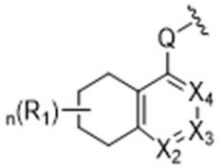
は、

【化２７８】



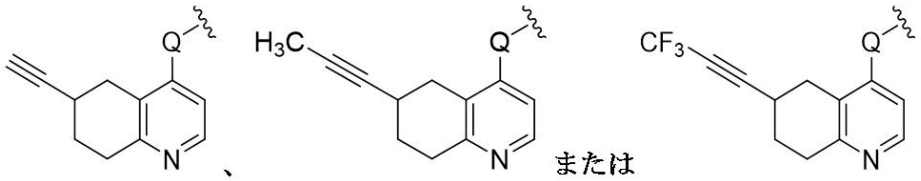
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２７９】



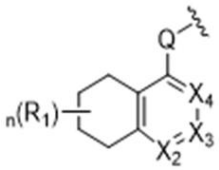
は、

【化２８０】



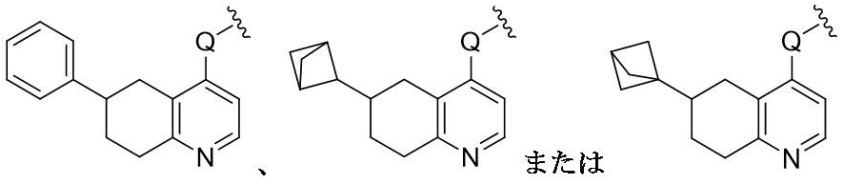
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８１】



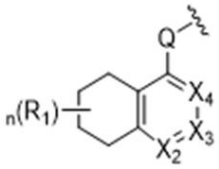
は、

【化２８２】



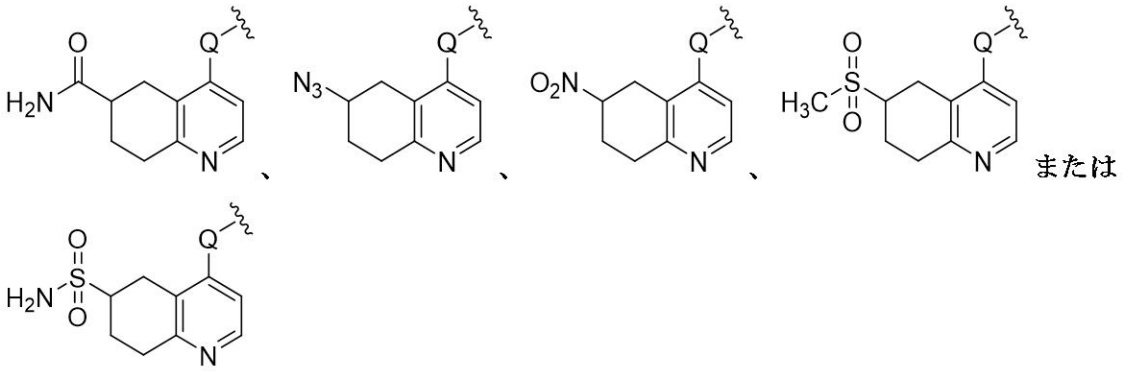
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８３】



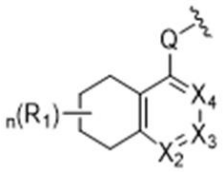
は、

【化２８４】



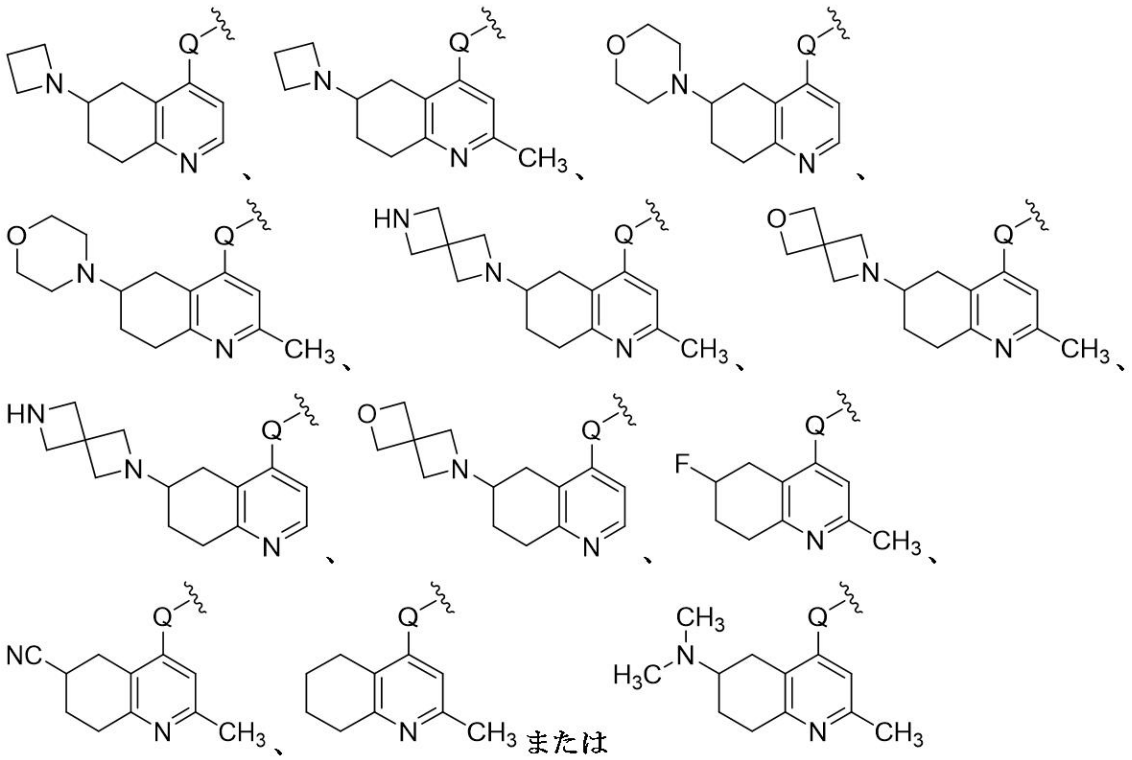
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８５】



は、

【化２８６】



の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２１６】

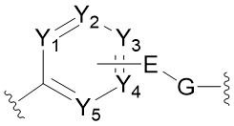
一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、CR_2またはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5はそれぞれCR_2である。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＦまたはCCH_3である。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4および

Ｙ５のうちの１つはＣＲ２であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの１つはＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの２つはＣＲ２であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの２つはＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの３つはＣＲ２であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの２つはＮである。一部の実施形態では、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの３つは、ＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５のうちの２つはＮである。

【０２１７】

一部の実施形態では、構造部分

【化２８７】



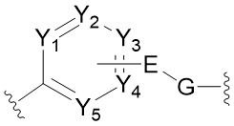
は、

【化２８８】



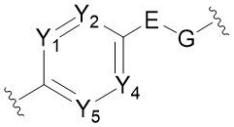
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８９】



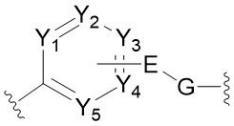
は、

【化２９０】



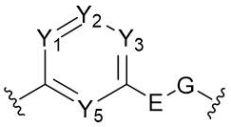
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９１】



は、

【化２９２】

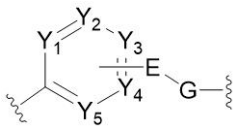


の構造を有する。

【０２１８】

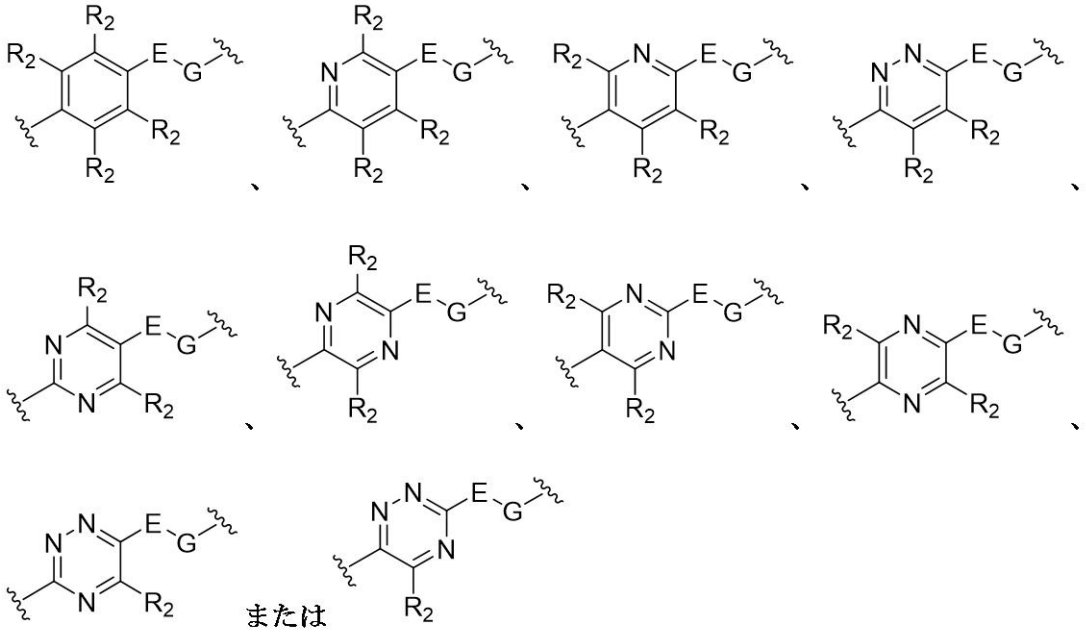
一部の実施形態では、構造部分

【化２９３】



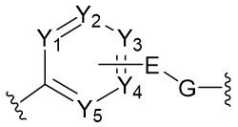
は、

【化２９４】



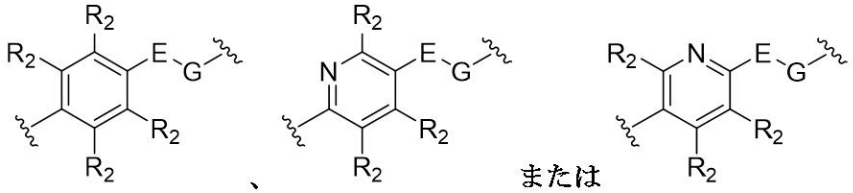
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９５】



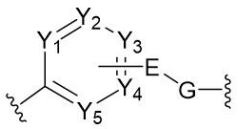
は、

【化２９６】



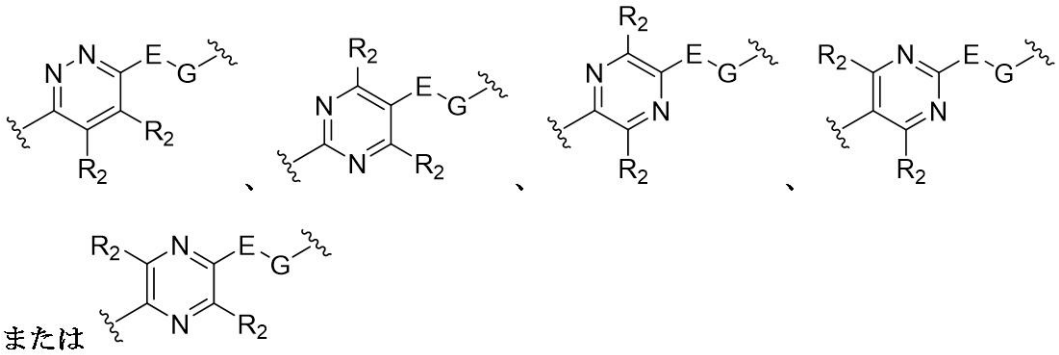
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９７】



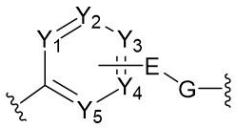
は、

【化２９８】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９９】



は、

【化３００】

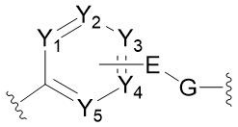


の構造を有する。

【０２１９】

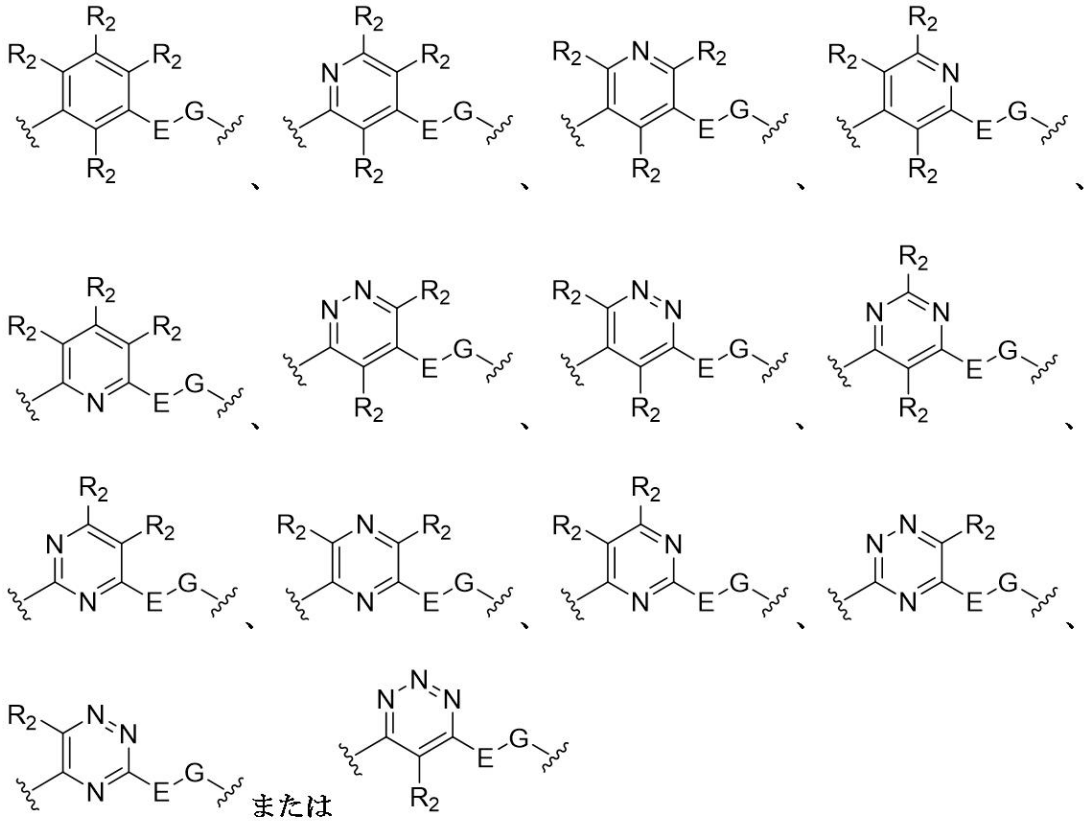
一部の実施形態では、構造部分

【化３０１】



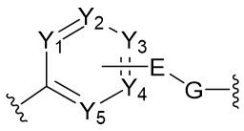
は、

【化３０２】



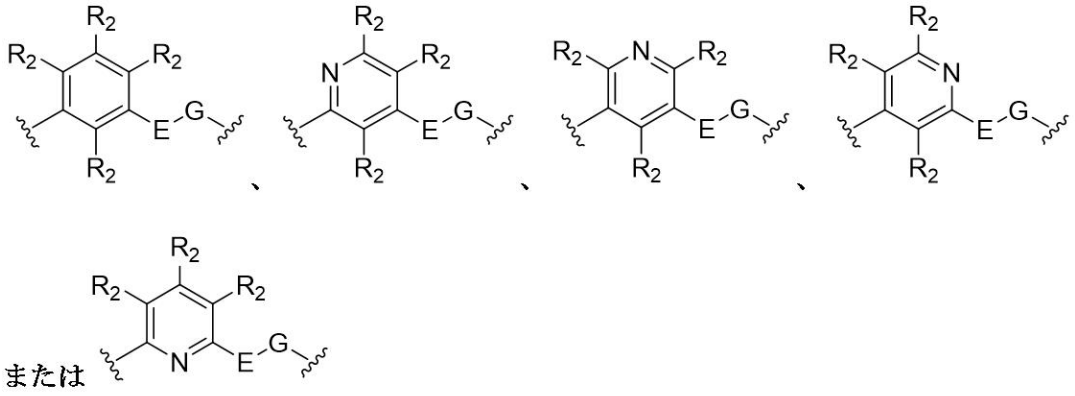
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３０３】



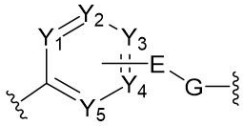
は、

【化３０４】



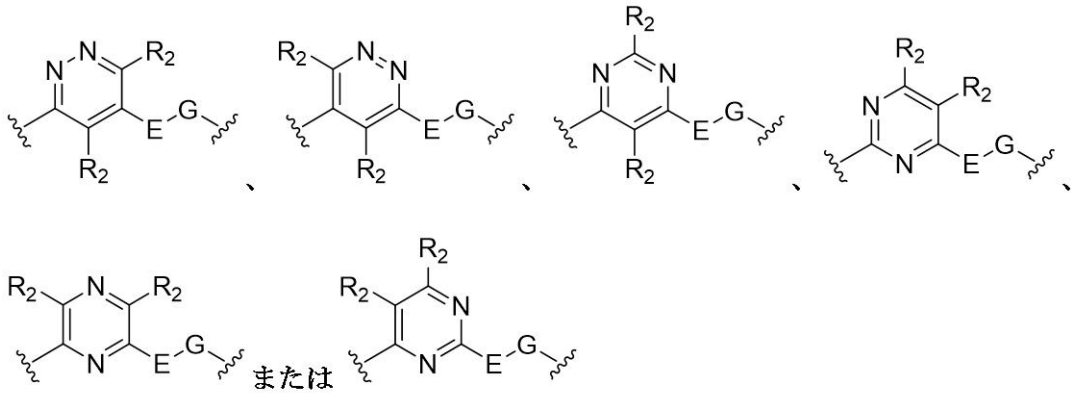
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３０５】



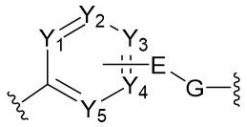
は、

【化３０６】



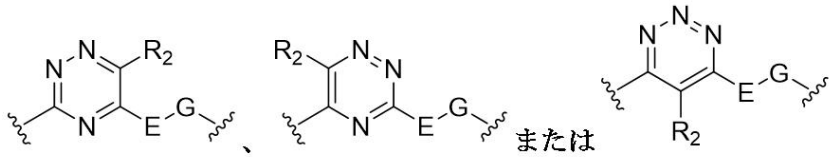
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３０７】



は、

【化３０８】



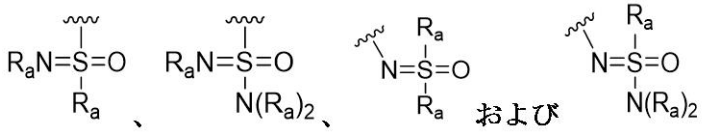
の構造を有する。

【０２２０】

一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-CN$、$-NC$、NO_2、N_3、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$および$-N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルケニル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ヘテロビシクロアルケニル、$(C_4～C_{10})$ヘテロスピロアルキル、$(C_4～C_{10})$トリシクロアルキルおよび$(C_4～C_{10})$トリシクロアルケニルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_4～C_{10})$ビシクロアルキル、$(C_3～C_7)$

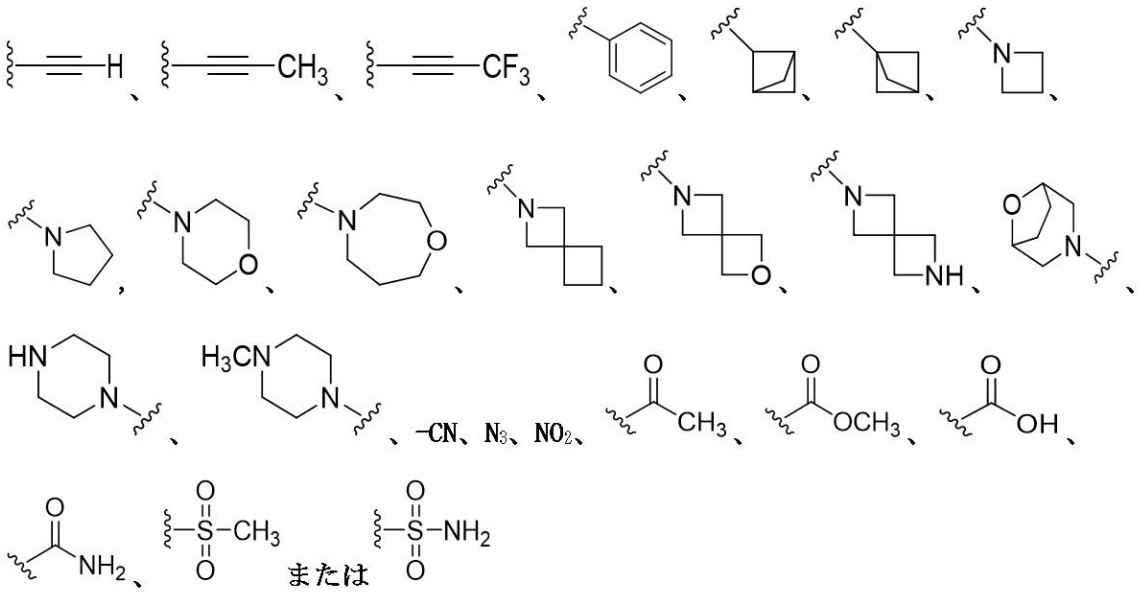
ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、

【化３０９】



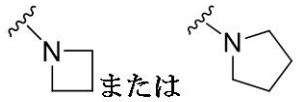
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化３１０】



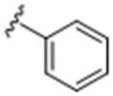
である。一部の実施形態では、Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化３１１】



である。

【０２２１】
一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨ、Ｄまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１２】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１３】



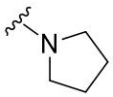
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１４】



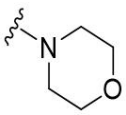
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１５】



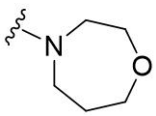
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１６】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１７】

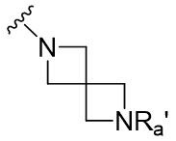


である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、
【化３１８】



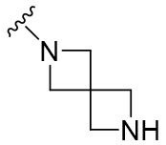
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１９】



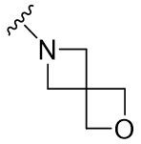
[式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである]である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２０】



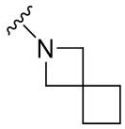
である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２１】



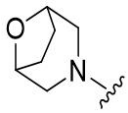
である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２２】



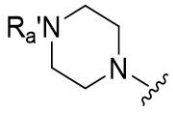
である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２３】



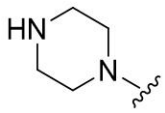
である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２４】



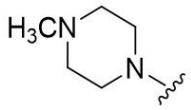
[式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである]である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２５】



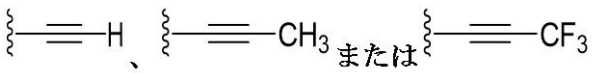
である。一部の実施形態では、Ｒ２の少なくとも１つの存在は、

【化３２６】



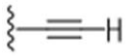
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２７】



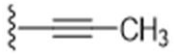
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２８】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２９】



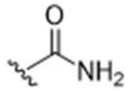
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３０】



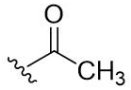
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３１】



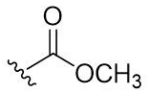
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３２】



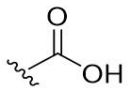
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３３】



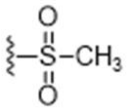
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３４】



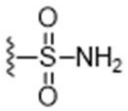
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３５】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３３６】



である。

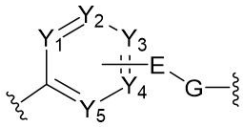
【０２２２】

一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は$(C_1～C_6)$アルキルである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は$-N(R_a)_2$、NO_2または$-OR_a$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_2はＨまたはCH_3である。

【０２２３】

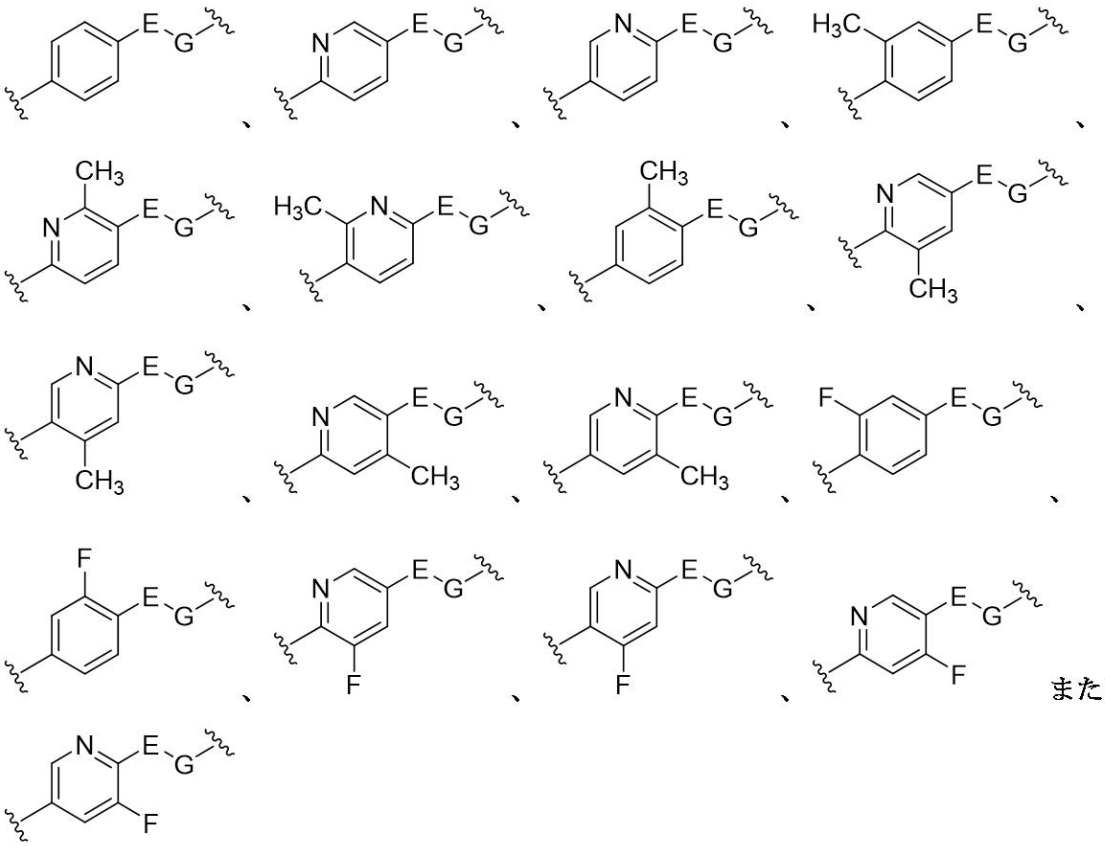
一部の実施形態では、構造部分

【化３３７】



は、

【化３３８】

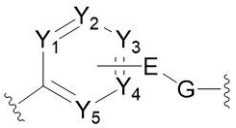


の構造を有する。

【０２２４】

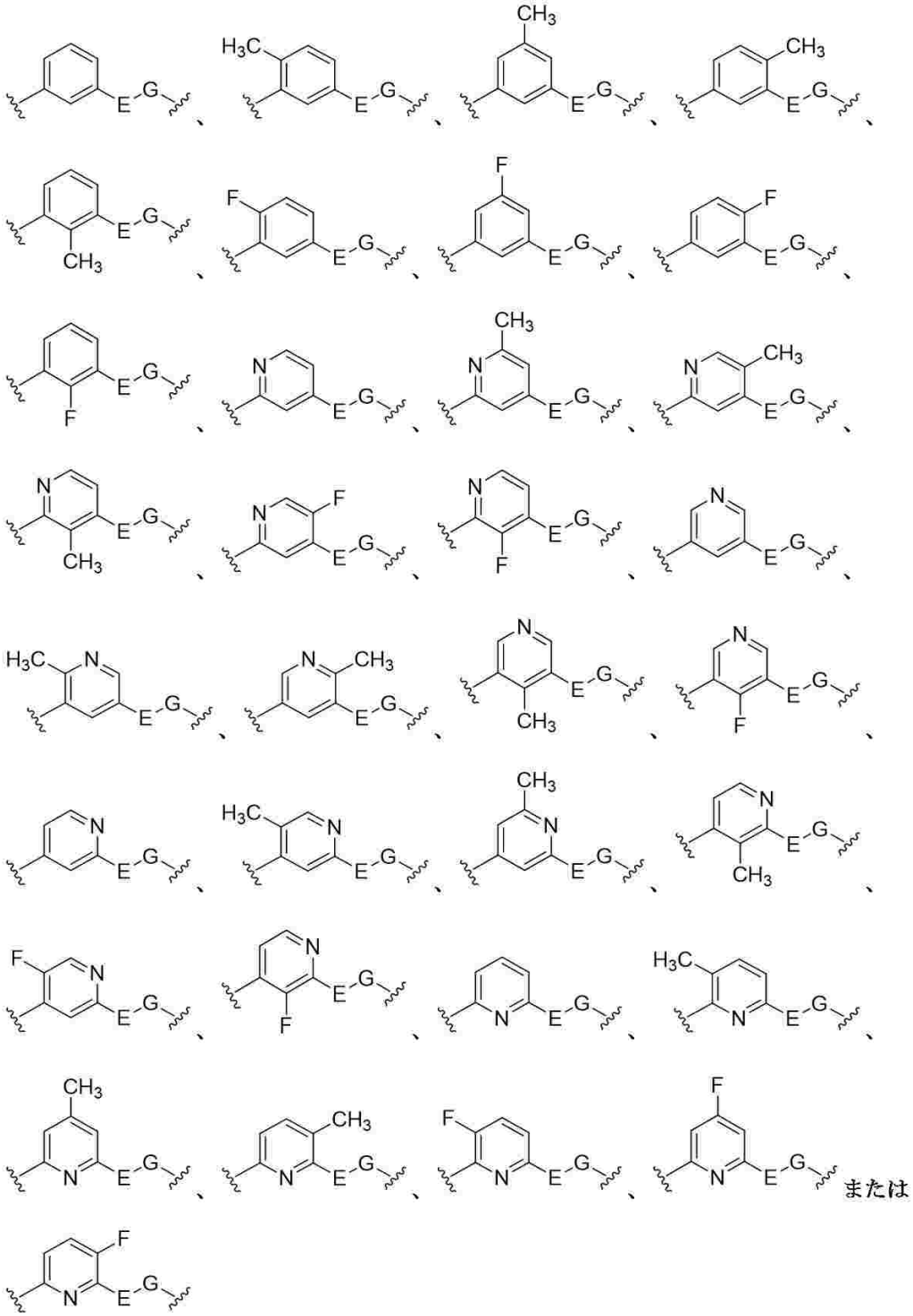
一部の実施形態では、構造部分

【化３３９】



は、

【化３４０】

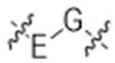


の構造を有する。

【０２２５】

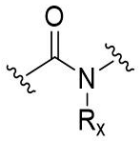
一部の実施形態では、構造部分

【化３４１】



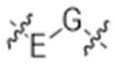
は、

【化３４２】



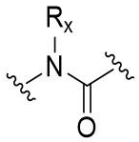
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４３】



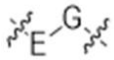
は、

【化３４４】



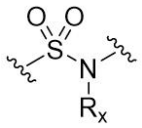
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４５】



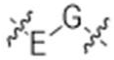
は、

【化３４６】



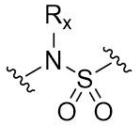
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４７】



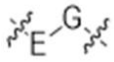
は、

【化３４８】



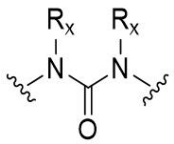
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３４９】



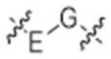
は、

【化３５０】



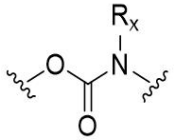
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５１】



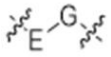
は、

【化３５２】



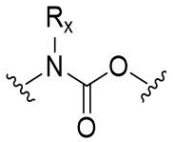
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５３】



は、

【化３５４】



の構造を有する。

【０２２６】

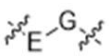
一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたはR_xとY_3、R_xとY_4、R_xとZ_1、もしくはR_xとZ_4が一緒になって、１つもしくは複数のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成し、R_yの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、OH、O(C_1～C_6)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのR_yが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_xの各存在は、独立して、H、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、R_xおよびY_3が一緒になって、１以上のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびY_4が一緒になって、１以上のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびZ_1が一緒になって、１以上のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_xおよびZ_4が一緒になって、１以上のR_yで適宜置換されている５～６員複素環を形成する。一部の実施形態では、R_yの各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、OH、O(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_yの各存在は、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施

形態では、R_yの各存在は、独立して、CH_3またはCH_2CH_3である。一部の実施形態では、２つのR_yが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、２つのR_yが一緒に結合して、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル環を形成してもよい。一部の実施形態では、２つのR_yが一緒に結合して、シクロプロピル環を形成してもよい。

【０２２７】

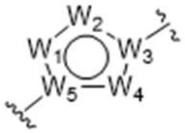
一部の実施形態では、構造部分

【化３５５】



は、

【化３５６】



の構造を有する。

【０２２８】

一部の実施形態では、W_1、W_2、W_3、W_4およびW_5は、それぞれ独立して、原子価により許容されるCR_6、NまたはNR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの１つはNまたはNR_6であり、残りはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの２つはNまたはNR_6であり、残りはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの３つはNまたはNR_6であり、２つはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの１つはNであり、残りはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの２つはNであり、残りはCまたはCR_6である。一部の実施形態では、原子価により許容されるW_1、W_2、W_3、W_4およびW_5のうちの３つはNであり、２つはCまたはCR_6である。

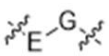
【０２２９】

一部の実施形態では、R_6の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキルおよび(C_1～C_6)ハロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_6の各存在は、独立して、H、F、CH_3およびCH_2CH_3からなる群から選択される。

【０２３０】

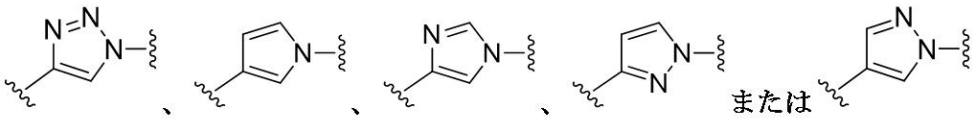
一部の実施形態では、構造部分

【化３５７】



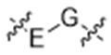
は、

【化３５８】



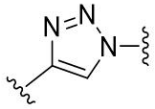
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３５９】



は、

【化３６０】

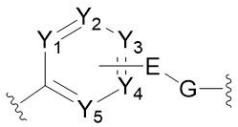


の構造を有する。

【０２３１】

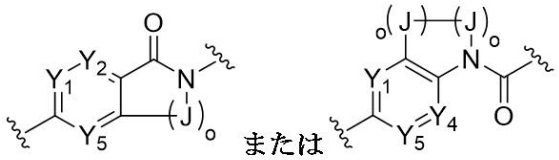
一部の実施形態では、構造部分

【化３６１】



は、

【化３６２】

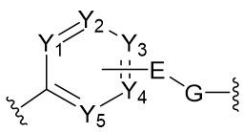


の構造を有する。一部の実施形態では、ｏの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、ｏは１である。一部の実施形態では、ｏは２である。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在は、独立して、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在はＣＨ３である。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル環を形成する。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【０２３２】

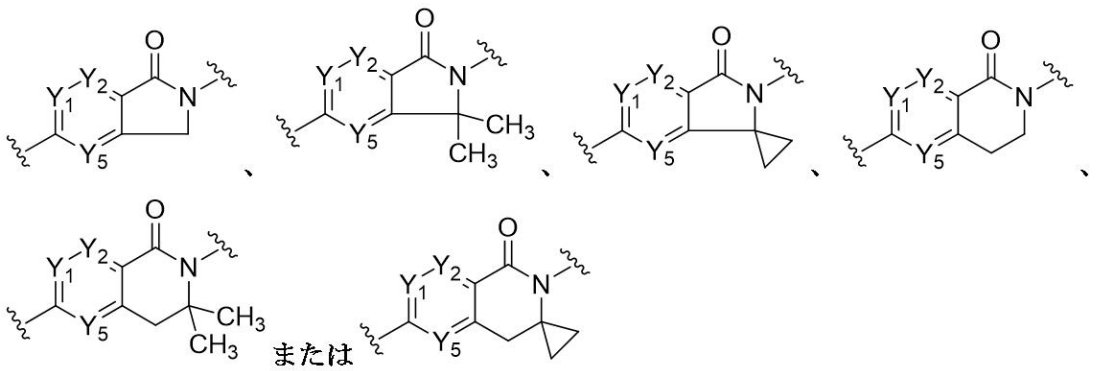
一部の実施形態では、構造部分

【化３６３】



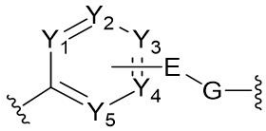
は、

【化３６４】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３６５】



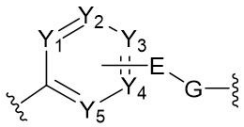
は、

【化３６６】



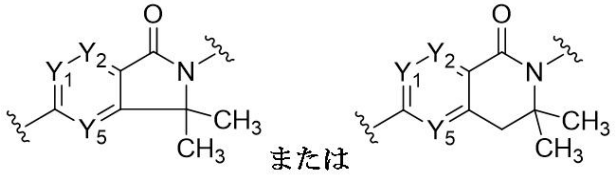
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３６７】



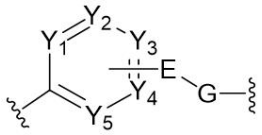
は、

【化３６８】



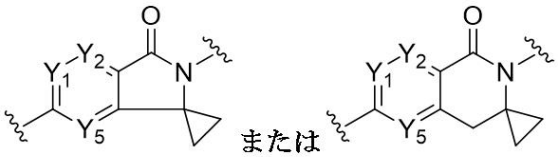
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３６９】



は、

【化３７０】

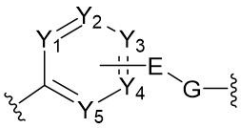


の構造を有する。一部の実施形態では、Y_1、Y_2およびY_5は、それぞれ独立して、N、CH、CCH_3またはCFである。

【０２３３】

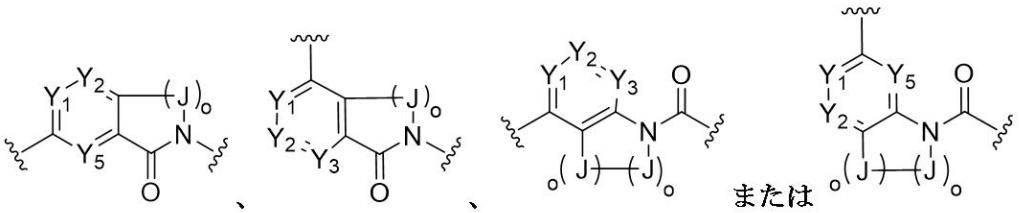
一部の実施形態では、構造部分

【化３７１】



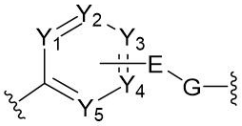
は、

【化３７２】



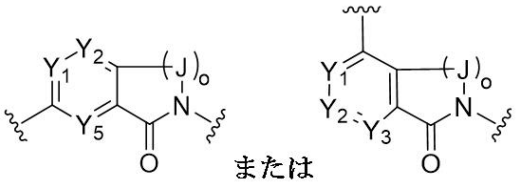
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７３】



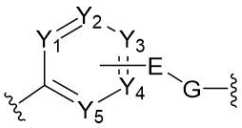
は、

【化３７４】



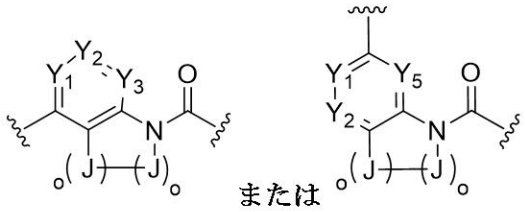
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７５】



は、

【化３７６】

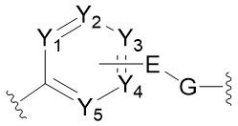


の構造を有する。一部の実施形態では、ｏの各存在は、独立して、１または２であり、ＪはＣ(Ｒｙ)２であり、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、もしくはハロゲンであるかまたは２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、ｏは１である。一部の実施形態では、ｏは２である。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在は、独立して、Ｈまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在は、独立して、ＯＨ、Ｏ(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒｙの各存在はＣＨ３である。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、３～６員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチル環を形成する。一部の実施形態では、２つのＲｙが一緒に結合して、シクロプロピル環を形成する。

【０２３４】

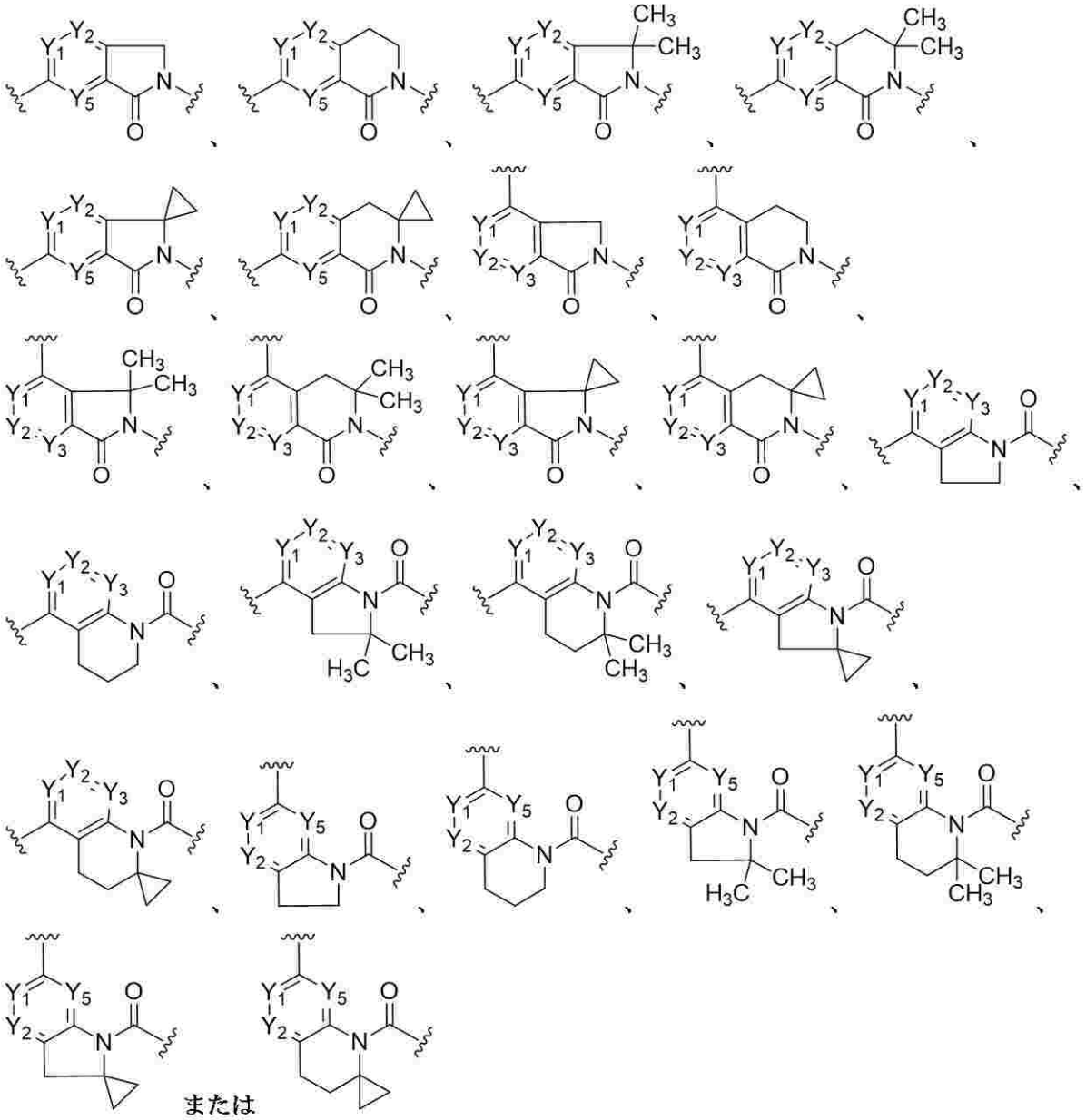
一部の実施形態では、構造部分

【化３７７】



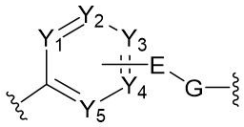
は、

【化３７８】



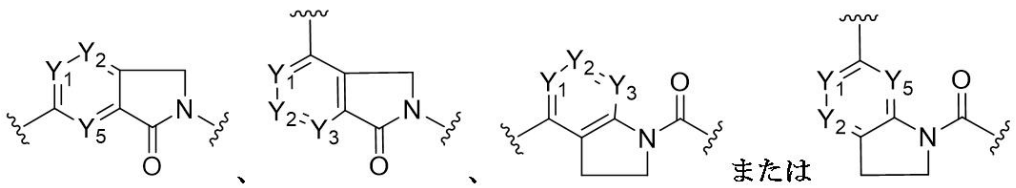
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７９】



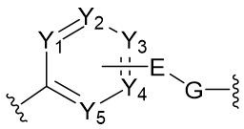
は、

【化３８０】



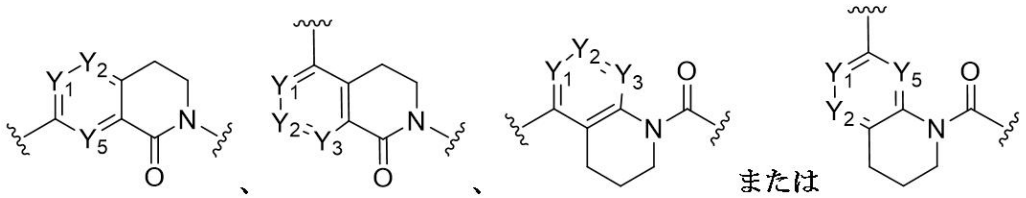
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８１】



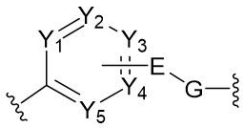
は、

【化３８２】



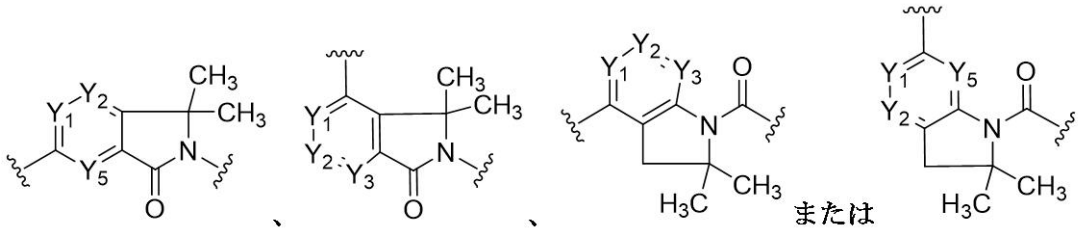
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８３】



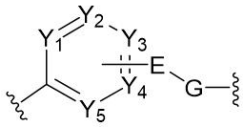
は、

【化３８４】



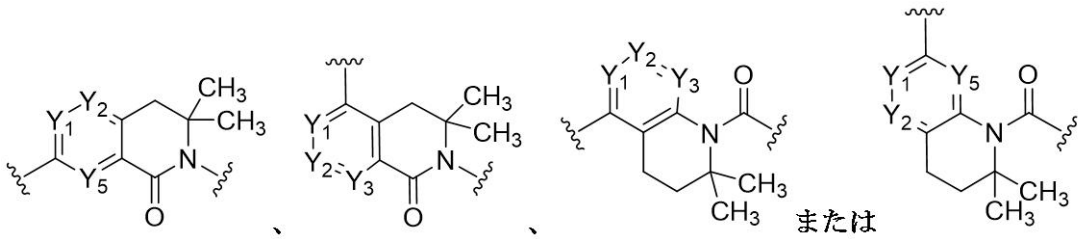
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８５】



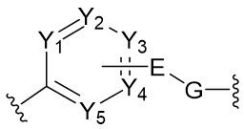
は、

【化３８６】



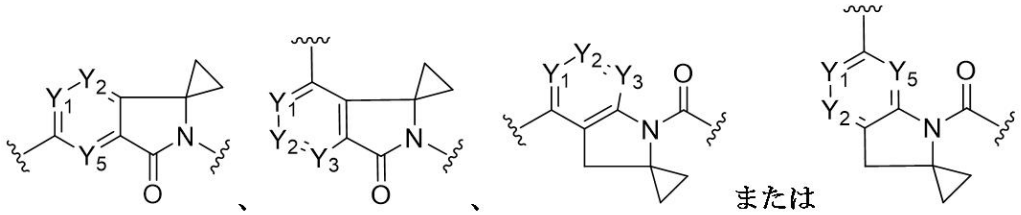
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８７】



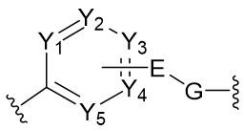
は、

【化３８８】



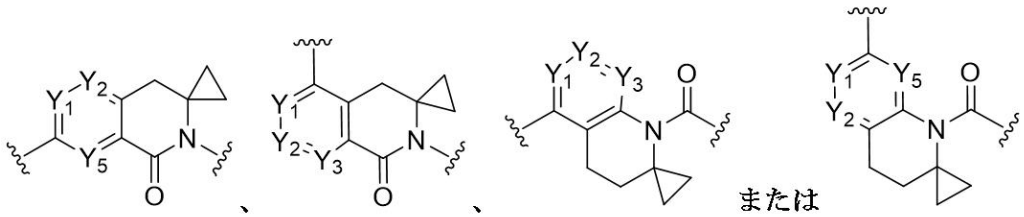
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８９】



は、

【化３９０】

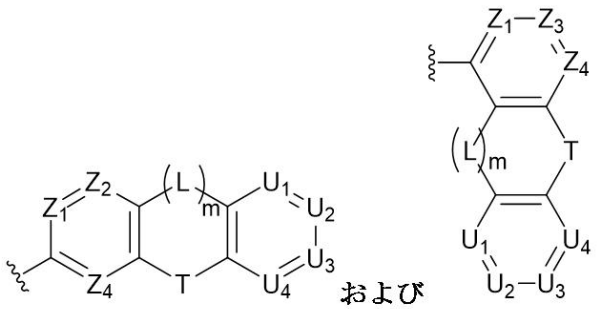


の構造を有する。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3およびY_5は、それぞれ独立して、N、CH、CCH_3またはCFである。

【０２３５】

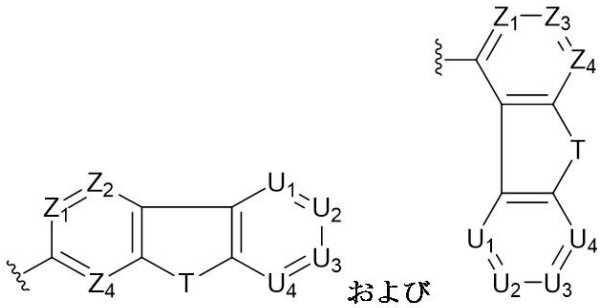
一部の実施形態では、mは０～３の整数である。一部の実施形態では、mは０であり、構造部分

【化３９１】



は、

【化３９２】



の構造をそれぞれ有する。一部の実施形態では、ｍは１である。一部の実施形態では、ｍは２である。一部の実施形態では、ｍは３である。

【０２３６】

一部の実施形態では、ＴはＯ、ＳまたはＮＲａである。一部の実施形態では、ＴはＯである。一部の実施形態では、ＴはＳである。一部の実施形態では、ＴはＮＲａである。一部の実施形態では、ＲａはＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、ＴはＮＨである。一部の実施形態では、ＴはＮＣＨ３である。

【０２３７】

一部の実施形態では、Ｌの各存在は、独立して、Ｏ、Ｓ、ＮＲａまたは$C(R_a)_2$である。一部の実施形態では、Ｌの少なくとも１つの存在はＯ、ＳまたはＮＲａである。一部の実施形態では、Ｌの少なくとも１つの存在はＯ、ＳまたはＮＲａであり、残りは$C(R_a)_2$である。一部の実施形態では、ＲａはＨ、ハロゲン、ＣＦ３または(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、Ｌの少なくとも１つの存在はＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｌの少なくとも１つの存在はＯ、Ｓ、ＮＨまたはＮＣＨ３であり、残りはCH_2、$CHCH_3$または$C(CH_3)_2$、ＣＨＦまたはＣＣＦ３である。

【０２３８】

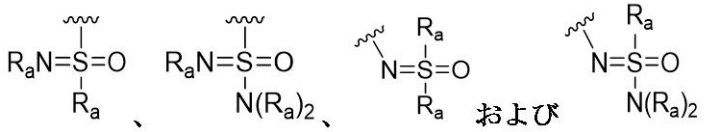
一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、ＣＲ３またはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、ＣＲ３である。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５は、それぞれ独立して、ＣＨである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの１つはＣＲ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの１つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの２つはＣＲ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの２つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの３つはＣＲ３であり、２つはＮである。一部の実施形態では、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４およびＺ５のうちの３つはＣＨであり、２つはＮである。一部の実施形態では、Ｚ４はＮであり、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３およびＺ５はＣＲ３である。

【０２３９】

一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－$N(R_a)_2$、－ＣＯＲａ、－CO_2R_a、ＣＯＮ(

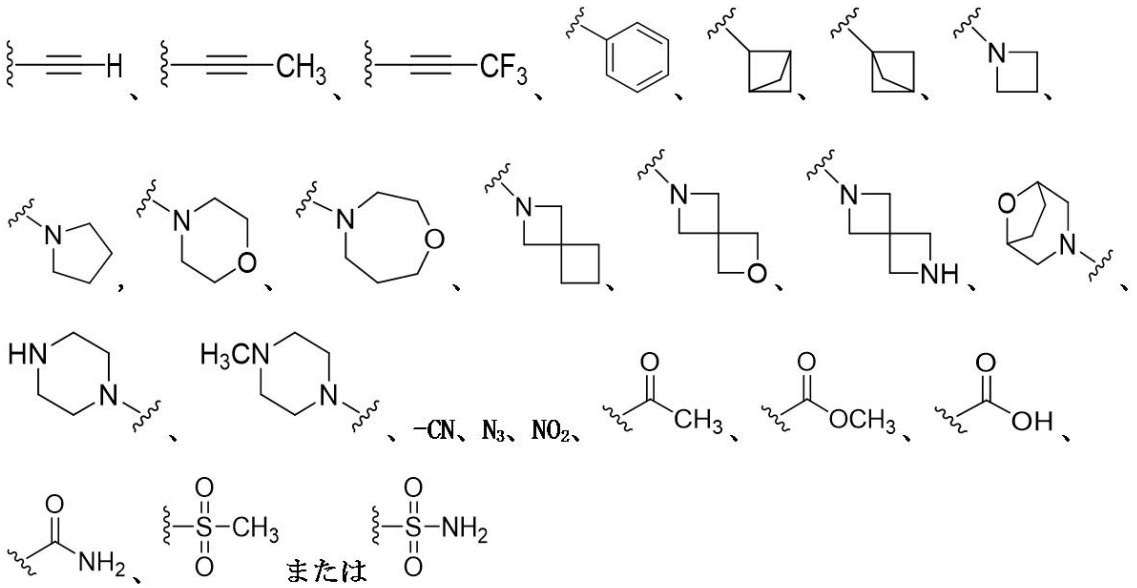
Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、

【化３９３】



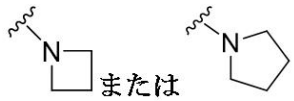
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化３９４】



である。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、H、D、F、CH_3、$N(CH_3)_2$、

【化３９５】

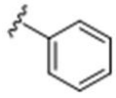


である。

【０２４０】

一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、H、Dまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はHである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はDである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はFである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９６】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９７】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９８】



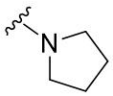
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９９】



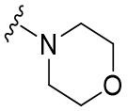
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４００】



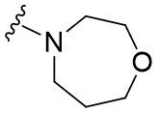
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０１】



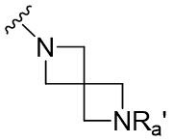
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０２】



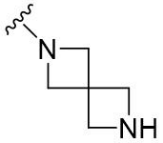
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０３】



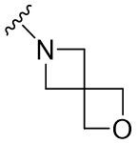
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０４】



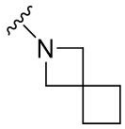
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０５】



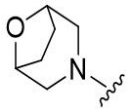
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化４０６】



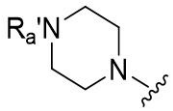
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０７】



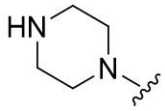
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０８】



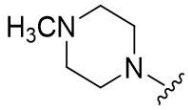
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４０９】



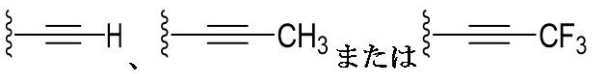
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１０】



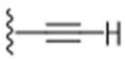
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１１】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１２】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１３】



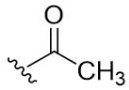
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１４】



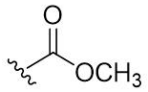
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化４１５】



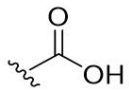
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化４１６】



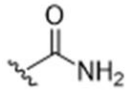
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１７】



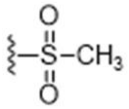
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１８】



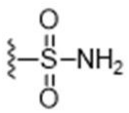
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４１９】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４２０】



である。

【０２４１】

一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨまたは

ＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＯＨまたはＮＨ２である。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒ３の少なくとも１つの存在はＣＦ３である。一部の実施形態では、Ｒ３はＨまたはＣＨ３である。

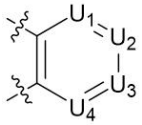
【０２４２】

一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４は、それぞれ独立して、ＣＲ４またはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４はそれぞれＣＲ４である。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４は、それぞれ独立して、ＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３である。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの１つはＣＲ４であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの１つはＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの２つはＣＲ４であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの２つはＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの３つはＣＲ４であり、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの２つはＮである。一部の実施形態では、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの３つはＣＨ、ＣＦまたはＣＣＨ３であり、Ｕ１、Ｕ２、Ｕ３およびＵ４のうちの２つはＮである。

【０２４３】

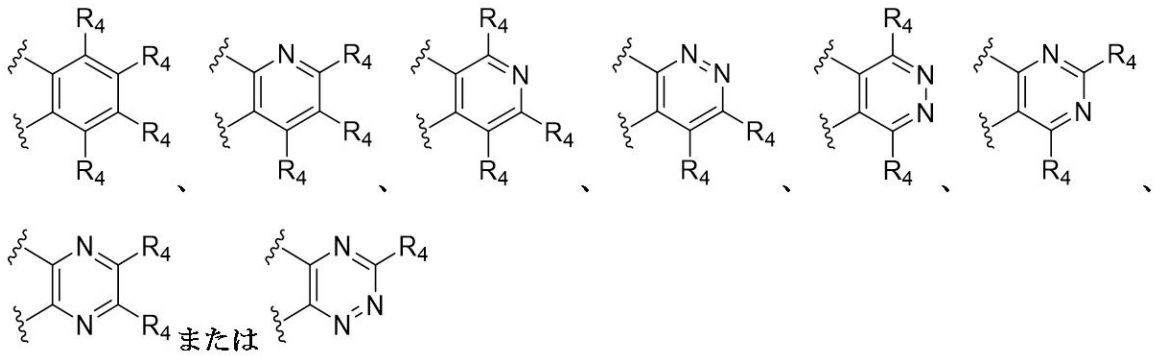
一部の実施形態では、構造部分

【化４２１】



は、

【化４２２】



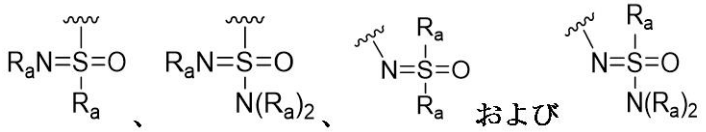
の構造を有する。

【０２４４】

一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(

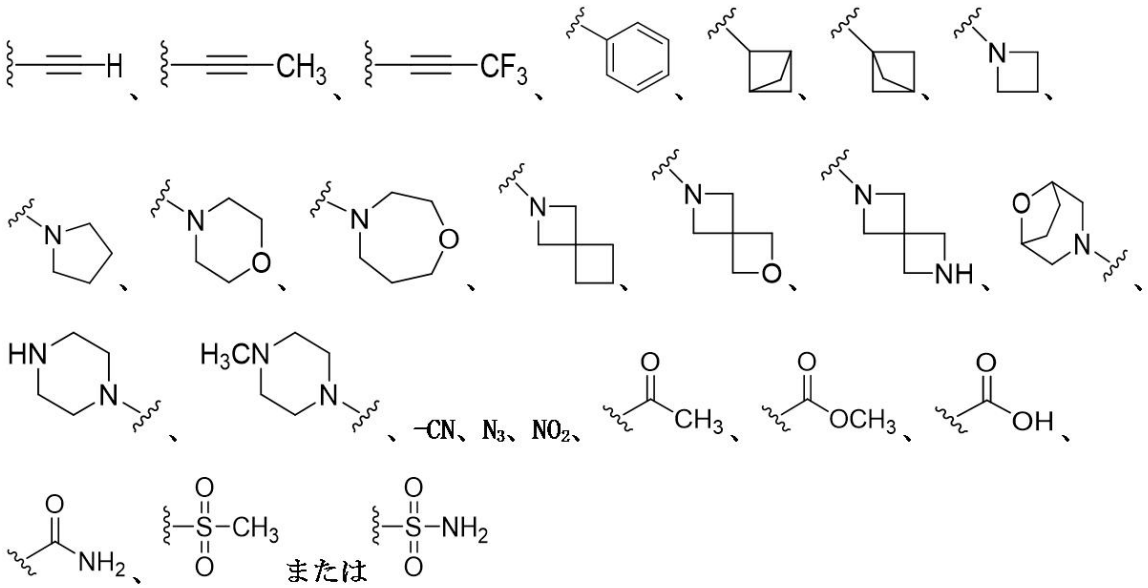
Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)トリシクロアルケニルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、

【化４２３】



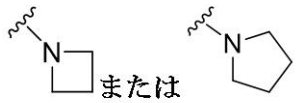
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化４２４】



である。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、H、D、F、CH_3、$N(CH_3)_2$、

【化４２５】

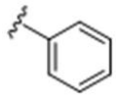


である。

【０２４５】

一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、H、Dまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はHである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はDである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はFである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４２６】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４２７】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４２８】



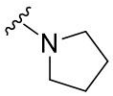
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４２９】



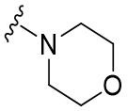
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４３０】



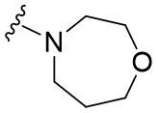
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４３１】



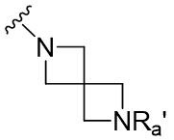
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４３２】



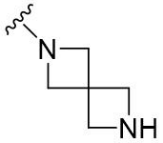
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４３３】



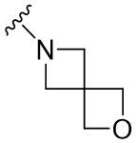
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４３４】

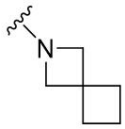


である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

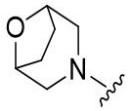
【化４３５】



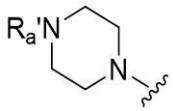
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４３６】



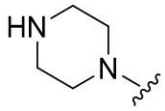
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４３７】



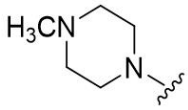
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４３８】



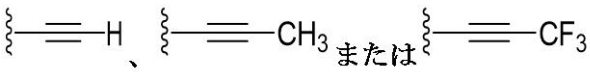
[式中、R_a’はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４３９】



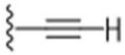
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４４０】



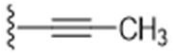
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４４１】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４４２】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化４４３】



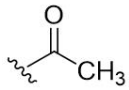
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４４】



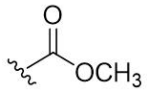
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４５】



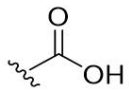
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４６】



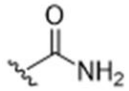
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４７】



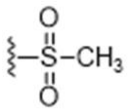
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４８】



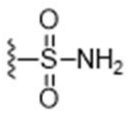
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４４９】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化４５０】



である。

【０２４６】

一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、Ｈ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＨまた

はＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_4$の少なくとも１つの存在はＯＨまたはＮＨ$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_4$の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ$_4$の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒ$_4$の少なくとも１つの存在はＣＦ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_4$はＨまたはＣＨ$_3$である。

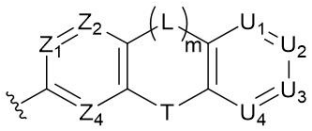
【０２４７】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉａの構造を有する。

【０２４８】

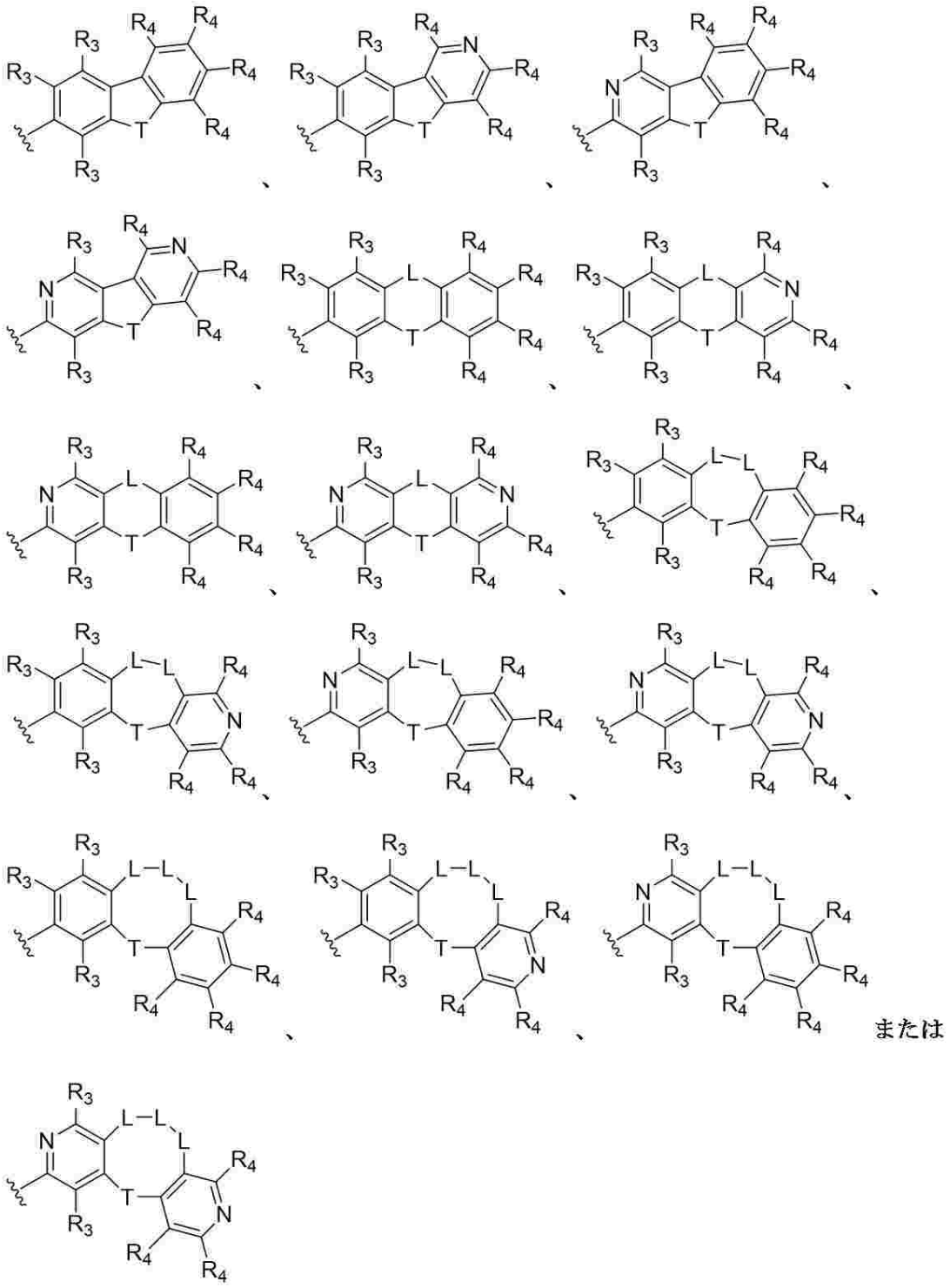
一部の実施形態では、構造部分

【化４５１】



は、

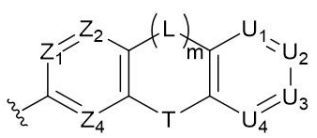
【化４５２】



または

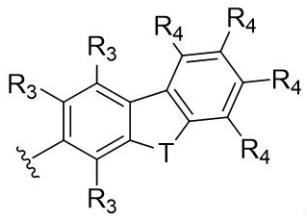
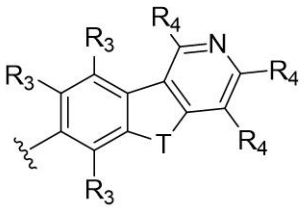
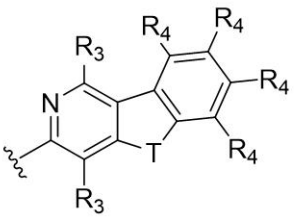
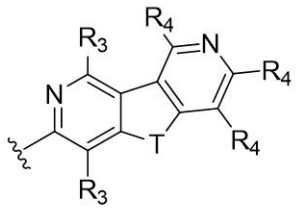
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５３】



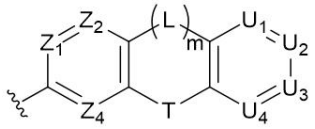
は、

【化４５４】


、

、

または


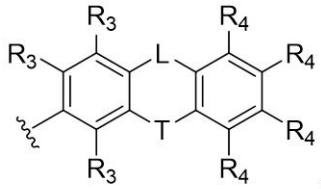
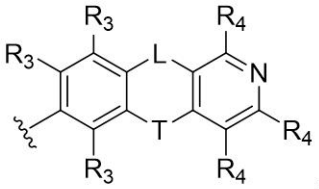
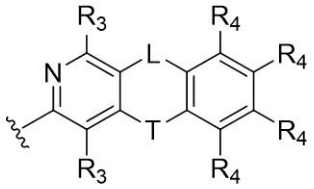
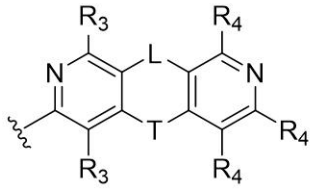
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５５】



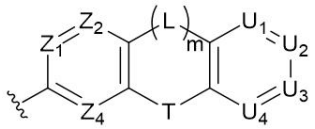
は、

【化４５６】


、

、

または


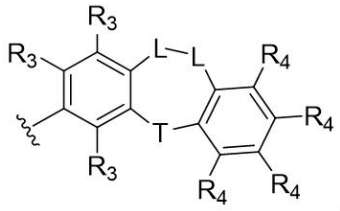
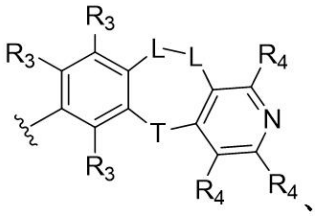
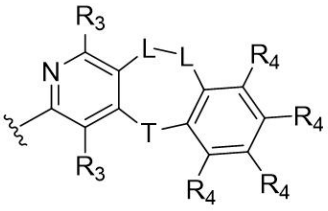
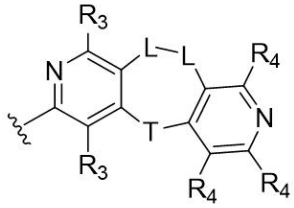
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５７】



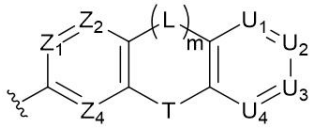
は、

【化４５８】


、

、

または


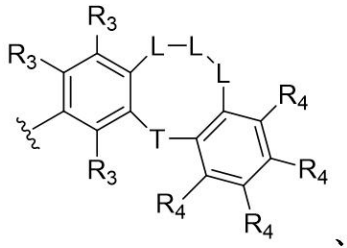
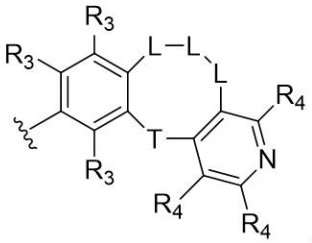
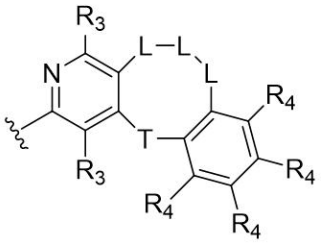
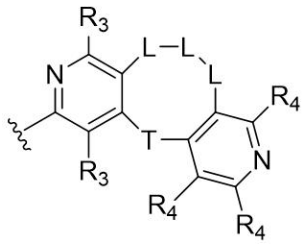
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４５９】



は、

【化４６０】


、

、

または


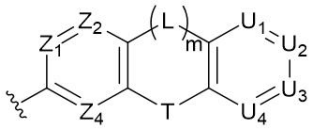
の構造を有する。一部の実施形態では、R_3およびR_4の各存在は、独立して、H、ハロゲンまたは$(C_1～C_6)$アルキルであり、TはO、S、NHまたはN$((C_1～C_6)$アルキル$)$であり、Lの各存在は、独立して、O、S、NH、N$((C_1～C_6)$アルキル$)$または$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、H、OH、OCH_3、ハロゲンまたは$(C_1～C_6)$アルキルである。一部の実施形態では、R_3およびR_4の各存在は、独立して、H、FまたはCH_3である。一部の実施形態では、TはOまたはSである。一部の実施形態では、TはNHまたはN$((C_1～C_6)$アルキル$)$である。一部の実施形態では、TはNHである。一部の実施形態では、TはN$((C_1～C_6)$アルキル$)$である。一部の実施形態では、T はNCH_3である。一部の実施形態では、LはOまたはSである。一部の実施形態では、LはNHまたはN$((C_1～C_6)$アルキル$)$である。一部の実施形態では、LはNHである。一部の実施形態では、LはN$((C_1～C_6)$アルキル$)$である。一部の実施形態では、L はNCH_3である。一部の実施形態では、L は$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在

は、独立して、Hまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、LはC(R_a)$_2$であり、R_aの各存在は、独立して、Hである。一部の実施形態では、LはC(R_a)$_2$であり、R_aの各存在は、独立して、CH_3である。

【0249】

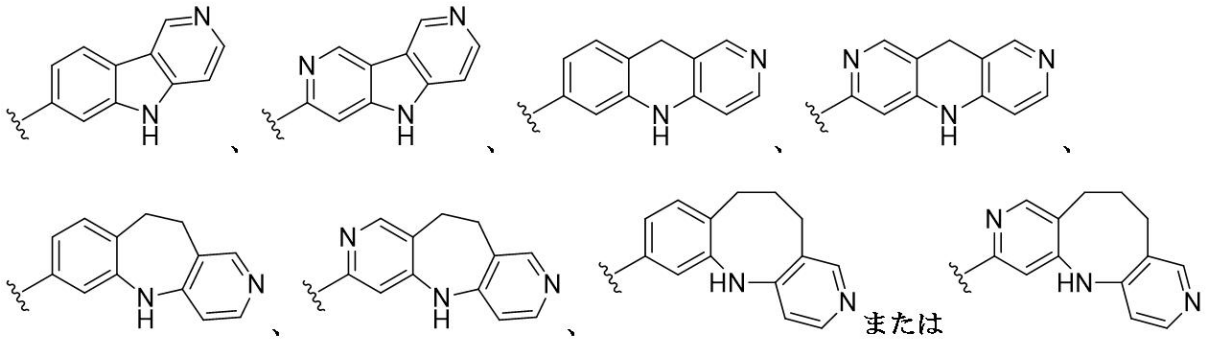
一部の実施形態では、構造部分

【化461】



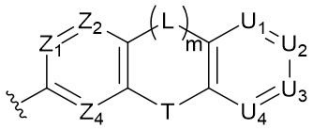
は、

【化462】



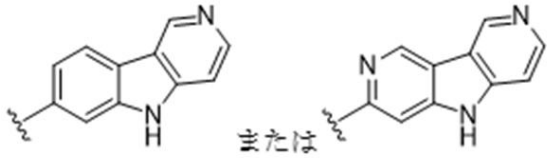
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化463】



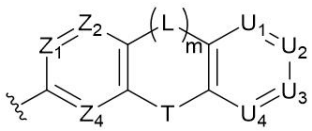
は、

【化464】



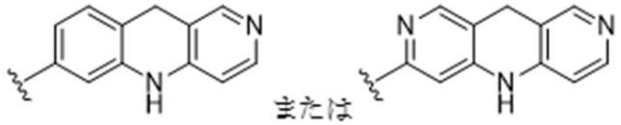
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化465】



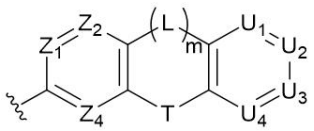
は、

【化466】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６７】



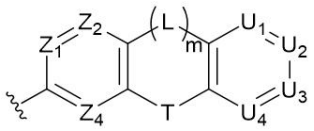
は、

【化４６８】



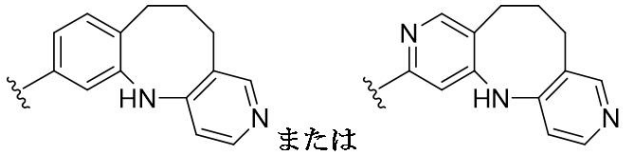
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４６９】



は、

【化４７０】



の構造を有する。

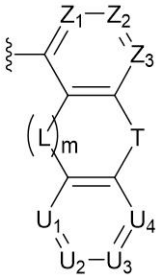
【０２５０】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉｂの構造を有する。

【０２５１】

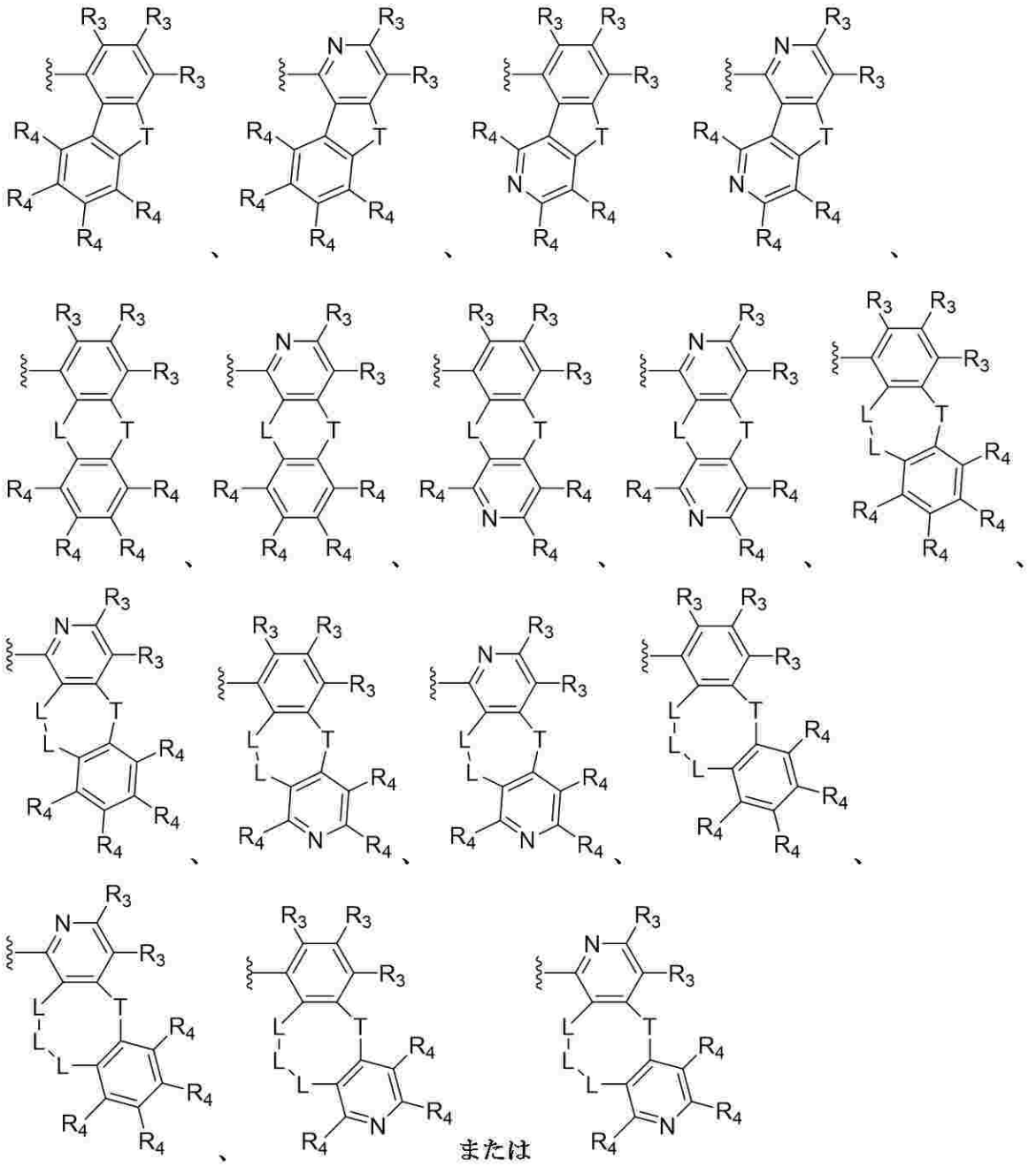
一部の実施形態では、構造部分

【化４７１】



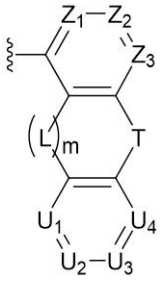
は、

【化４７２】



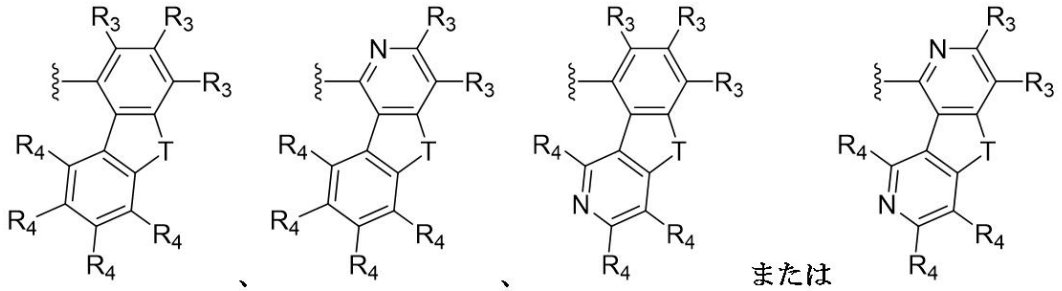
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７３】



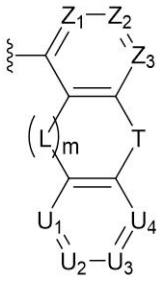
は、

【化４７４】



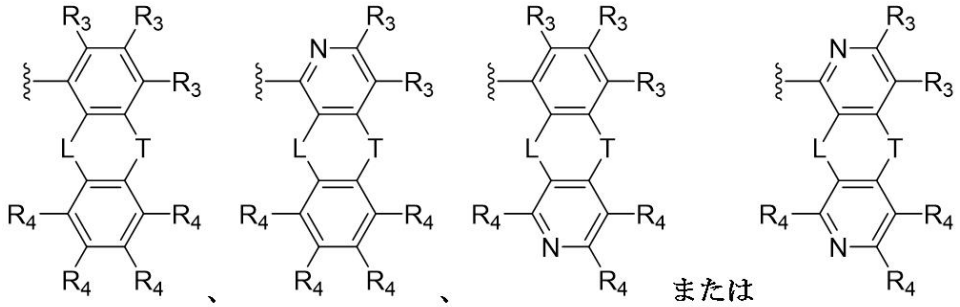
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７５】



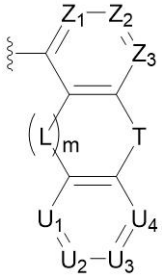
は、

【化４７６】



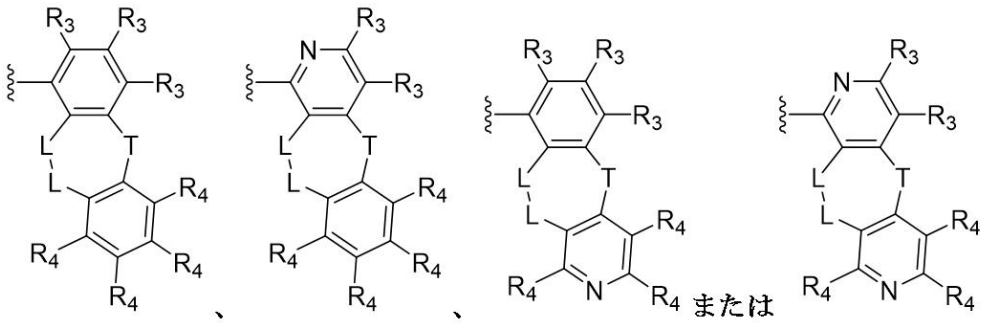
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７７】



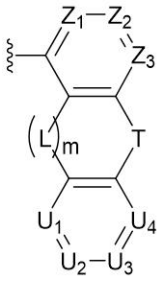
は、

【化４７８】



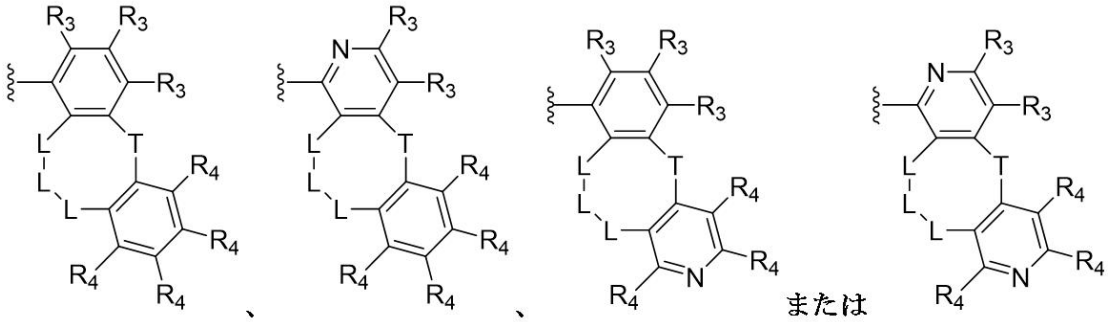
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４７９】



は、

【化４８０】

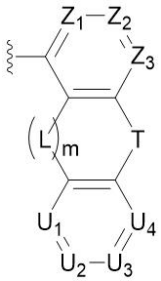


の構造を有する。一部の実施形態では、R_3およびR_4の各存在は、独立して、H、ハロゲンまたは(C$_1$～C$_6$)アルキルであり、TはO、S、NHまたはN((C$_1$～C$_6$)アルキル)であり、Lの各存在は、独立して、O、S、NH、N((C$_1$～C$_6$)アルキル)または$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、H、OH、OCH_3、ハロゲンまたは(C$_1$～C$_6$)アルキルである。一部の実施形態では、R_3およびR_4の各存在は、独立して、H、FまたはCH_3である。一部の実施形態では、TはOまたはSである。一部の実施形態では、TはNHまたはN((C$_1$～C$_6$)アルキル)である。一部の実施形態では、TはNHである。一部の実施形態では、TはN((C$_1$～C$_6$)アルキル)である。一部の実施形態では、T はNCH_3である。一部の実施形態では、LはOまたはSである。一部の実施形態では、LはNHまたはN((C$_1$～C$_6$)アルキル)である。一部の実施形態では、LはNHである。一部の実施形態では、LはN((C$_1$～C$_6$)アルキル)である。一部の実施形態では、L はNCH_3である。一部の実施形態では、L は$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、Hまたは(C$_1$～C$_6$)アルキルである。一部の実施形態では、L は$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、Hである。一部の実施形態では、L は$C(R_a)_2$であり、R_aの各存在は、独立して、CH_3である。

【０２５２】

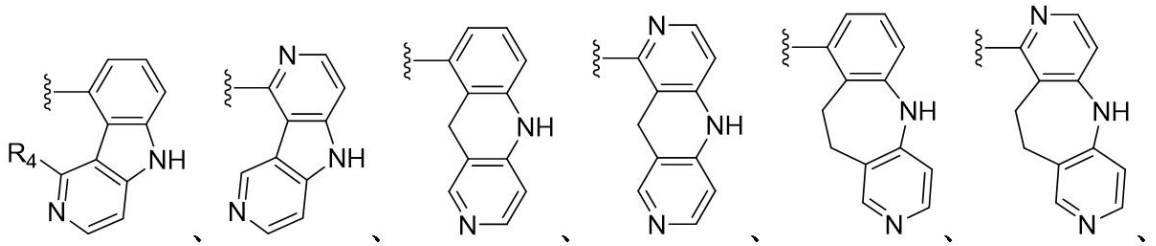
一部の実施形態では、構造部分

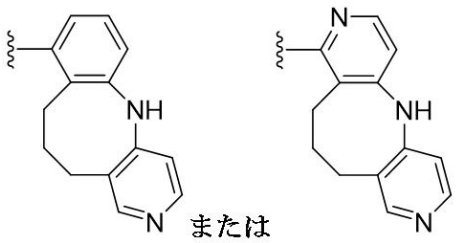
【化４８１】



は、

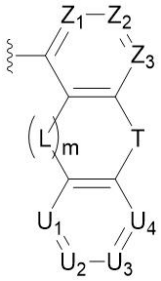
【化４８２】





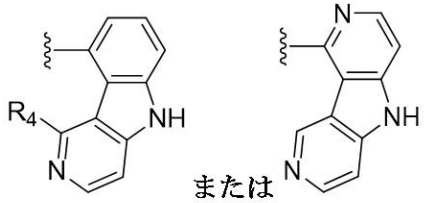
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８３】



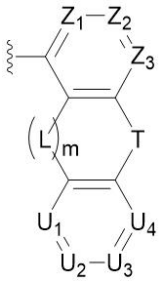
は、

【化４８４】



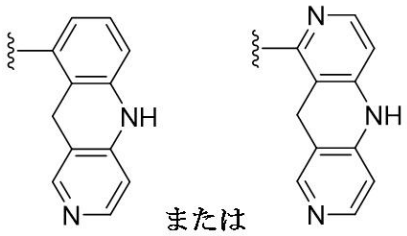
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８５】



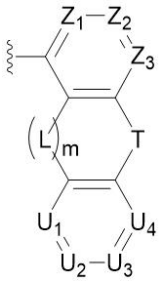
は、

【化４８６】



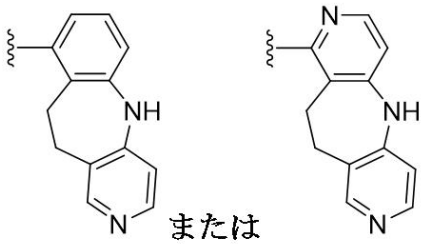
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８７】



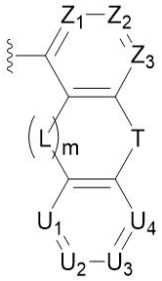
は、

【化４８８】



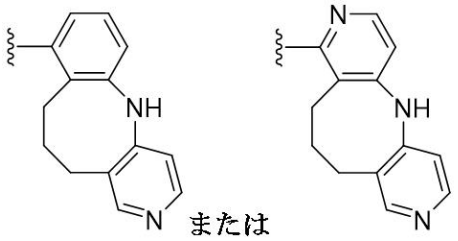
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化４８９】



は、

【化４９０】



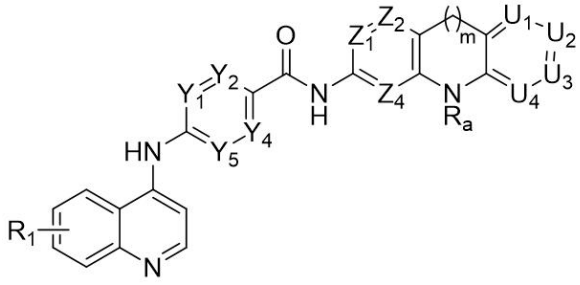
または

の構造を有する。

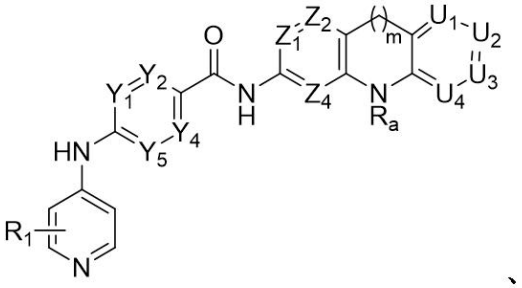
【０２５３】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

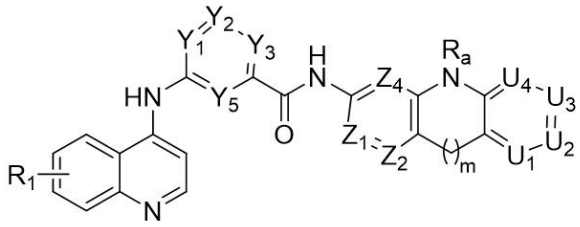
【化４９１】



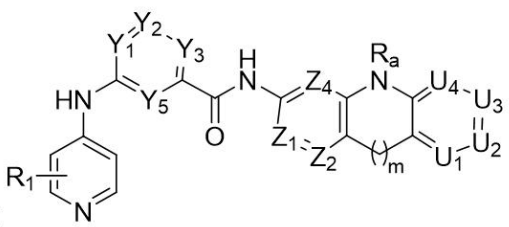
、



、

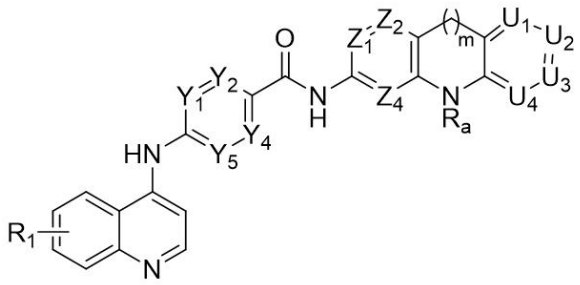


または

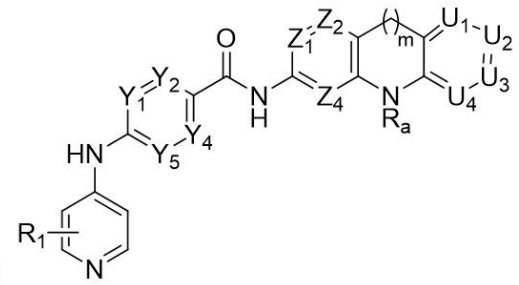


の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化４９２】

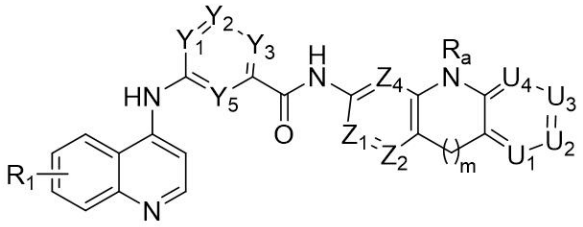
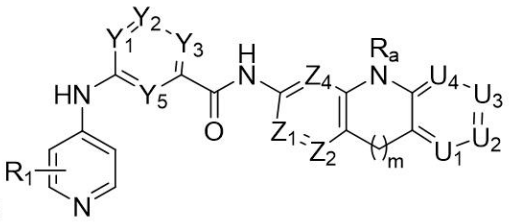


または



の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化４９３】

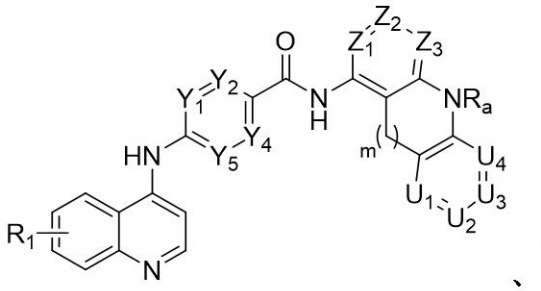
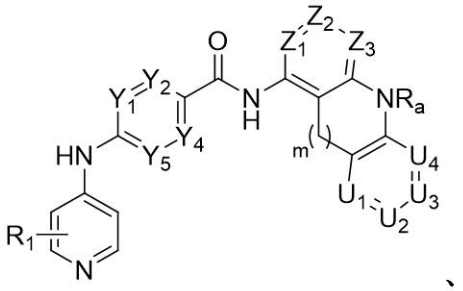
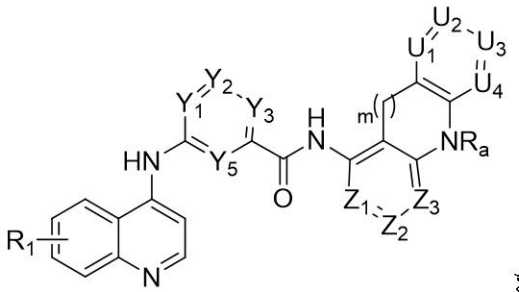
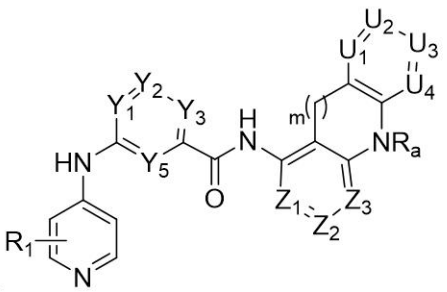

または


の構造を有する。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_4、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、CH、CCH_3、CFまたはNであり、R_aはHまたはCH_3である。

【０２５４】

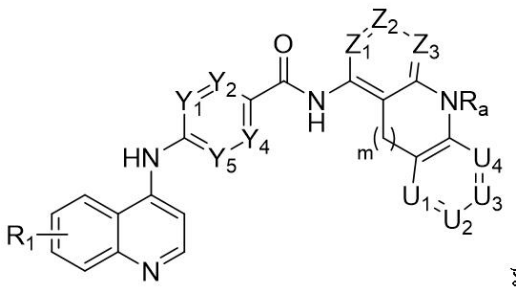
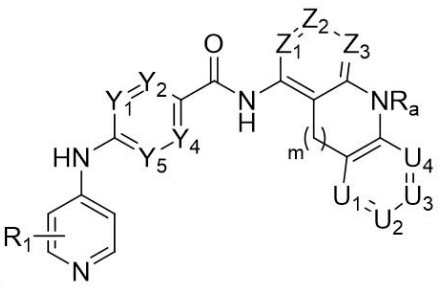
一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化４９４】


、

、

または


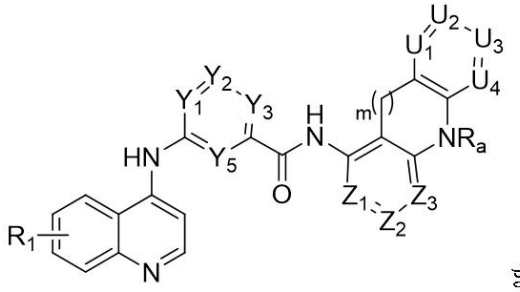
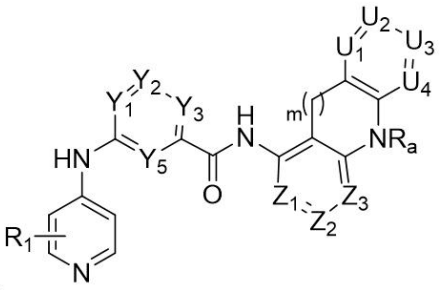
の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化４９５】


または


の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化４９６】

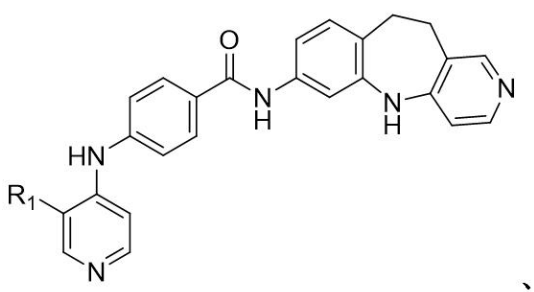
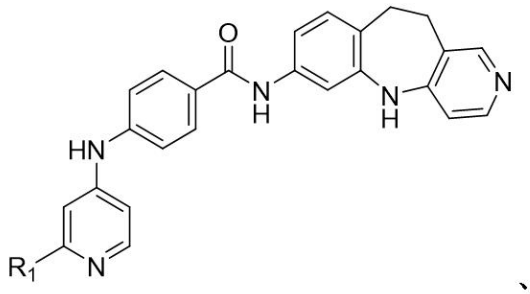
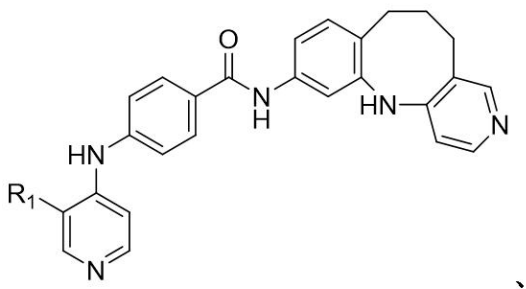
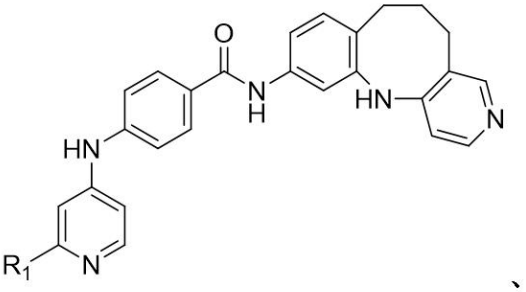
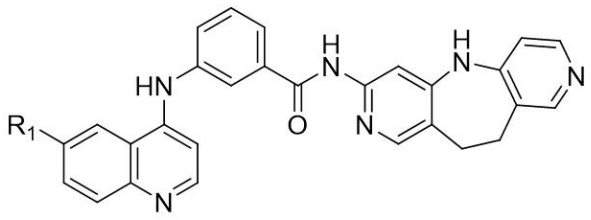
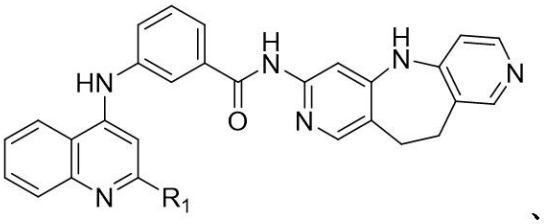
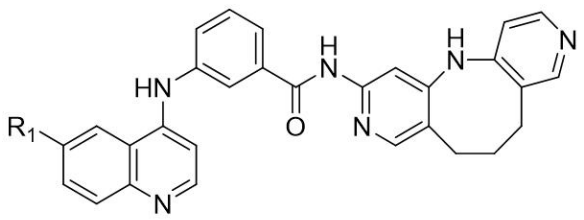
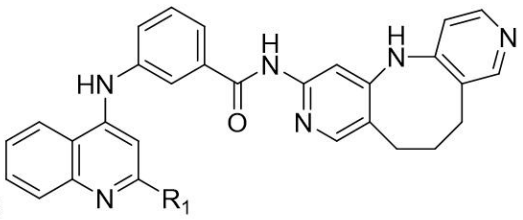
または

の構造を有する。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4、Y_5、Z_1、Z_2、Z_3、U_1、U_2、U_3およびU_4は、それぞれ独立して、CH、CCH_3、CFまたはNであり、R_aはHまたはCH_3である。

【０２５５】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化４９７】


、

、

、

、

、

、



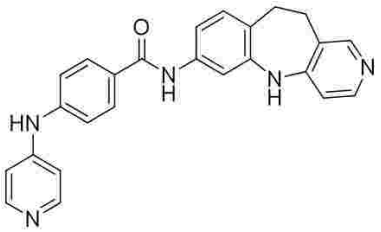
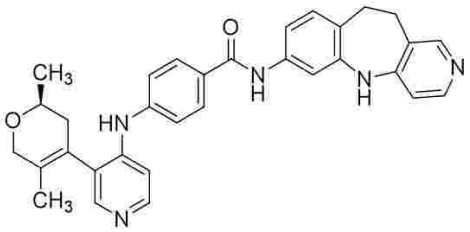
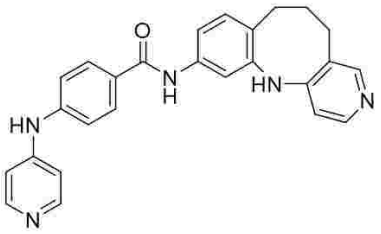
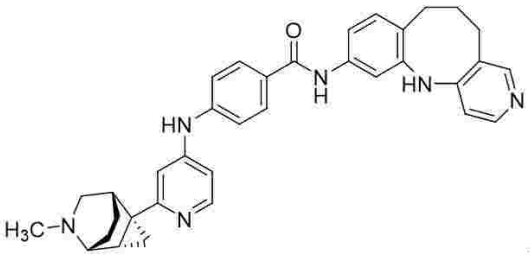
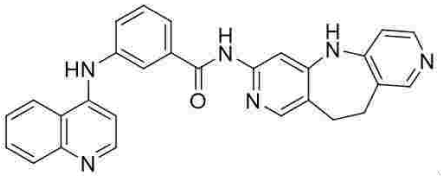
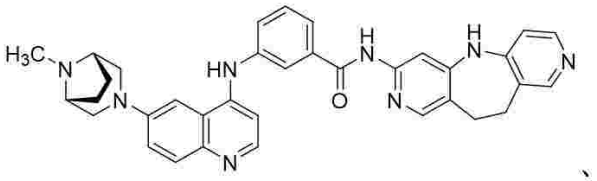
または

である。

【０２５６】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

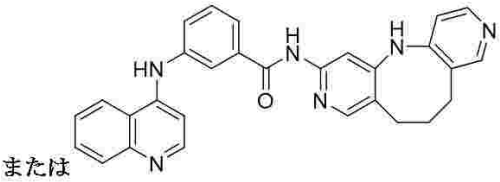
【化４９８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

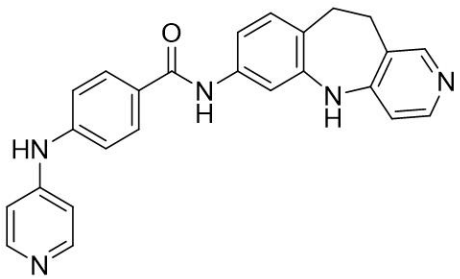
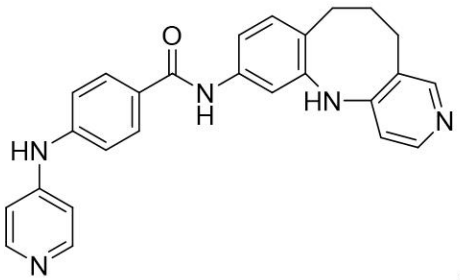
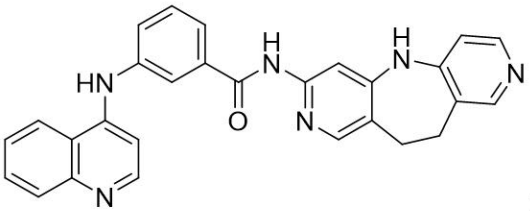
、

または

である。

【０２５７】

一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化４９９】

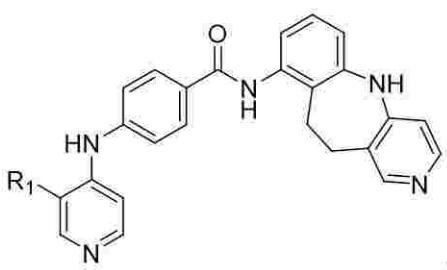
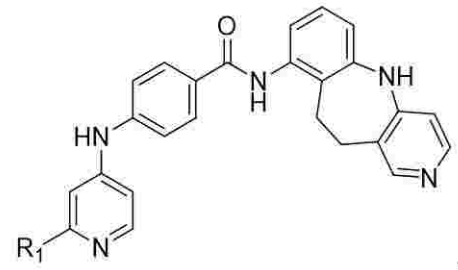
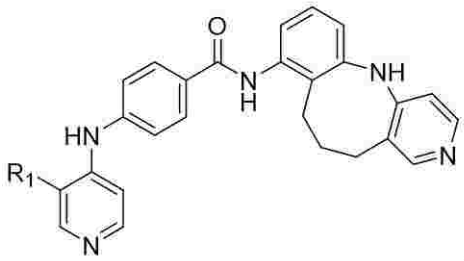
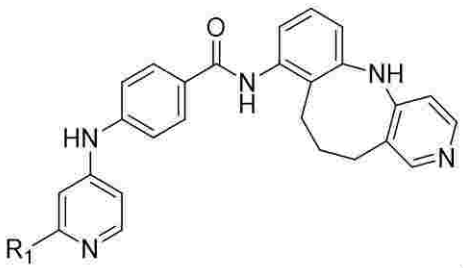
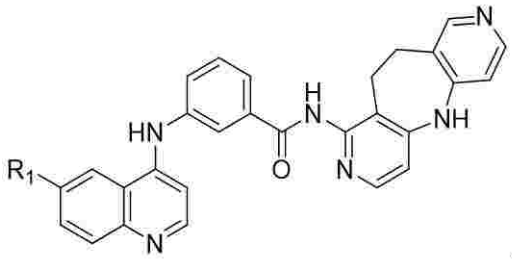
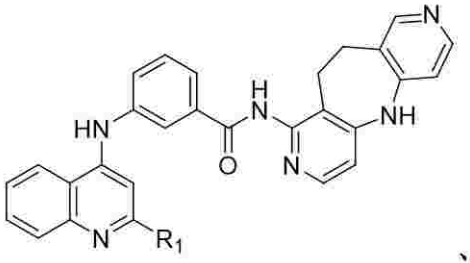

、

、

または


である。

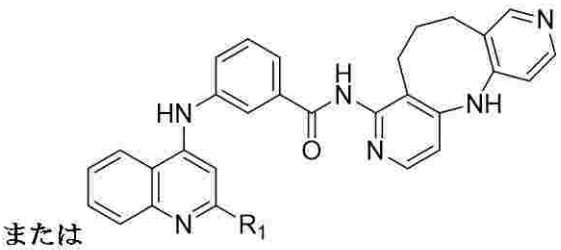
【０２５８】

一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化５００】


、

、

、

、

、

、

、

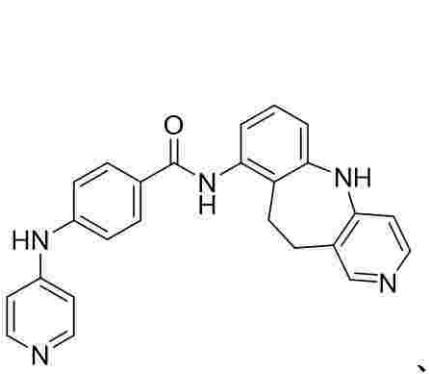
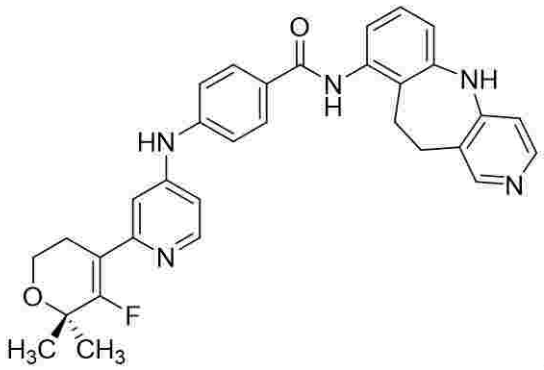
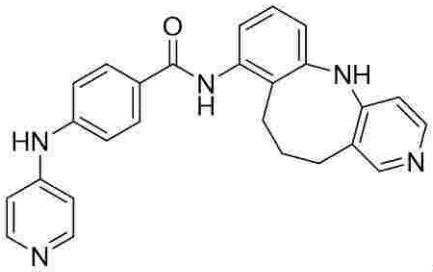
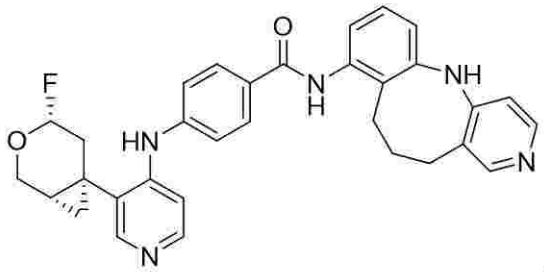
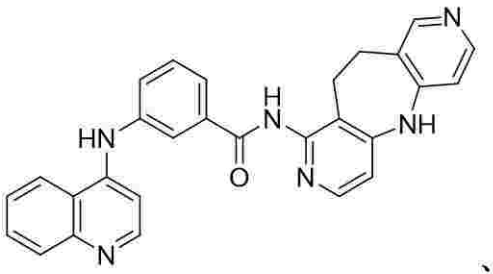
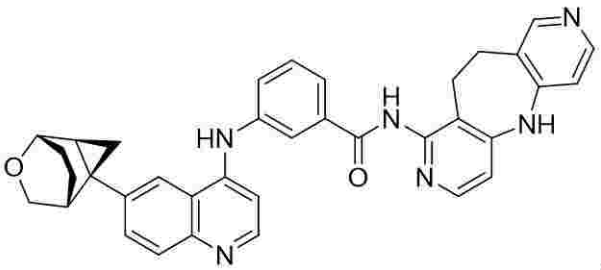
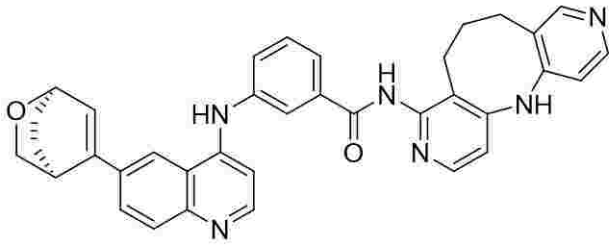
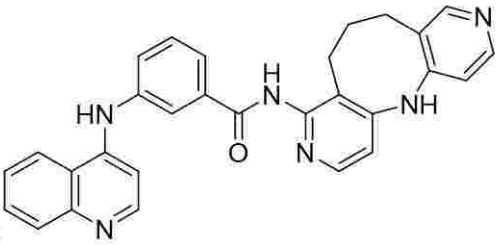
、

または

である。

【０２５９】

一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化５０１】

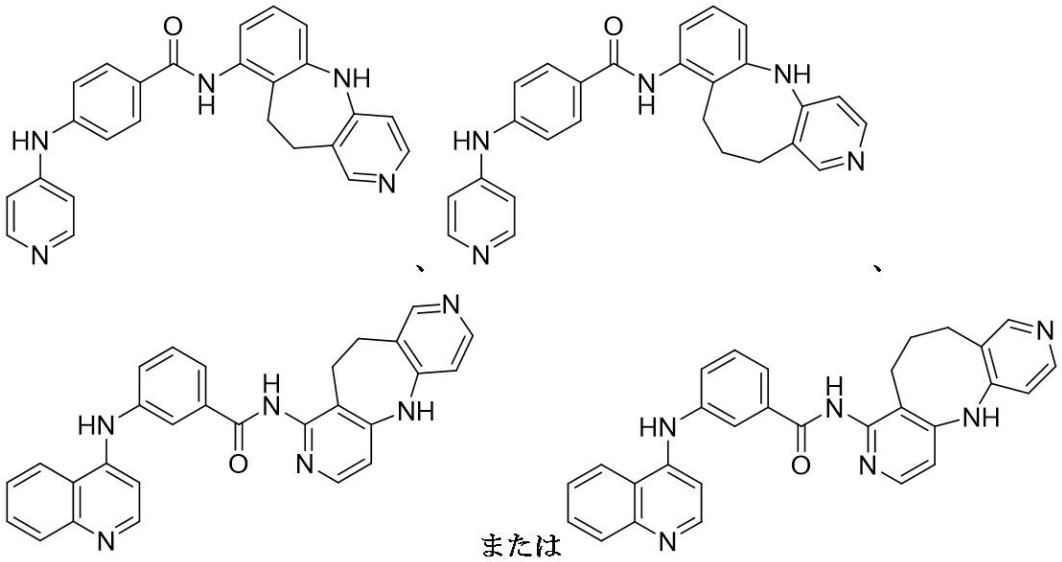

、

、

、

、

、

、

、

または

である。

【０２６０】

一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化５０２】



である。

【０２６１】

Ａｋｔ３をモジュレートする方法

Ａｋｔ３は、ＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼとも呼ばれ、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされている酵素である。Ａｋｔキナーゼは、インスリンおよび成長因子に応答する細胞シグナル伝達のレギュレーターであることが公知であり、限定されないが、細胞増殖、分化、アポトーシスおよび腫瘍形成、ならびにグリコーゲン合成およびグルコース摂取を含む広範囲の生物学的プロセスに関連している。Ａｋｔ３は、血小板由来増殖因子(「ＰＤＧＦ」)、インスリンおよびインスリン様成長因子１(「ＩＧＦ１」)により刺激されることが示されている。

【０２６２】

Ａｋｔ３キナーゼ活性は、一連の下流基質のセリンおよび／またはスレオニンのリン酸化を媒介する。Ａｋｔ３に対する核酸配列は当技術分野で公知である。例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＡＦ１２４１４１.１：ホモサピエンスタンパク質キナーゼＢガンマｍＲＮＡ(完全なｃｄｓ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下の核酸配列を提供する：

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA

GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA

GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTCAGTG

GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT

CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA

GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA

ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT

ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGGTAAA

GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGC

TATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAAC
TGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTT
CCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTT
CCAT
TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAAT
TGTC
TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGA
GAAT
CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGA
AGGG
ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACC
AGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGT
CATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTT
TGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATC
ATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGA
TGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGA
TAAA
AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTT
TGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGA
TGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGC
AAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACT
GAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCG
ACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACA
CATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTC
TCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA
(配列番号１)。

【０２６３】

ＡＫＴ３に対するアミノ酸配列もまた当技術分野で公知である。例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９Ｙ２４３(ＡＫＴ３＿ＨＵＭＡＮ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下のアミノ酸配列を提供する：

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSV
AKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERM
NCS

PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE
(配列番号２)。

【０２６４】

Ａｋｔ３のドメイン構造はRomano, Scientifica, Volume 2013 (2013), Article ID 317186, 12 pagesにおいて概説されており、Ｎ末端プレクストリン相同ドメイン(「ＰＨ」)、これに続く触媒キナーゼドメイン(「ＫＤ」)およびＣ末端調節疎水性領域を含む。ＫＤおよび調節ドメインは、Ａｋｔタンパク質キナーゼにより媒介される生物学的作用に対して重要であり、３種のＡｋｔアイソフォーム中でも最大限の相同性を示す。ＰＨドメインは、脂質基質、例えば、ホスファチジルイノシトール(３,４)ジホスフェート(「ＰＩＰ２」)およびホスファチジルイノシトール(３,４,５)三リン酸塩(「ＰＩＰ３」)を結合する。ＡＴＰ結合部位は触媒キナーゼドメインのおよそ中央に位置し、触媒キナーゼドメインは、ＡＧＣキナーゼファミリー、例えば、ｐ７０Ｓ６キナーゼ(「Ｓ６Ｋ」)およびｐ９０リボソームのＳ６キナーゼ(「ＲＳＫ」)、プロテインキナーゼＡ(「ＰＫＡ」)およびタンパク質キナーゼＢ(「ＰＫＢ」)の他の構成成分とかなりの程度の相同性を有する。疎水性調節部分はＡＧＣキナーゼファミリーの典型的な特徴である。配列番号２に関して、Ａｋｔ３は一般的に、以下の通り概説されている分子プロセシングおよびドメイン構造を有すると考えられる。

【０２６５】

分子プロセシング：

主な特長	位置(複数可)	長さ	種類
開始剤メチオニン	１	１	除去
鎖	２－４７９	４７８	Ａｋｔ３

領域：

主な特長	位置(複数可)	長さ	種類
ドメイン	５～１０７	１０３	ＰＨ
ドメイン	１４８～４０５	２５８	タンパク質キナーゼ
ドメイン	４０６～４７９	７４	ＡＧＣ－キナーゼ、Ｃ末端
ヌクレオチド結合	１５４～１６２	９	ＡＴＰ

部位：

主な特長	位置(複数可)	長さ	種類
活性部位	２７１	１	プロトン受容体
結合部位	１７７	１	ＡＴＰ

配列番号２の開始剤メチオニンは、Ａｋｔ３機能に対してディスポーザブルである。したがって、一部の実施形態では、化合物は、以下のアミノ酸配列を有するＡｋｔ３の発現またはバイオアベイラビリティーを直接的または間接的にモジュレートする：
SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS

PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMK
ILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLS
RE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGIT
DA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKL
FELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKK
LVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASG
RE
(配列番号３)。

【０２６６】

一方はキナーゼドメイン内にあり(Ｔｈｒ－３０５、配列番号２に関して)、他方はＣ末端の調節領域内にある(Ｓｅｒ－４７２、配列番号２に関して)、２つの特異的な部位は、Ａｋｔ３の完全な活性化のためにリン酸化されなければならない。Ａｋｔ３のＰＨドメインと、ＴＣＬ１Ａとの間の相互作用はＡｋｔ３リン酸化および活性化を増強させる。ＩＧＦ－１はＡｋｔ３の活性化をもたらし、これが細胞生存の調節においてある役割を果たすことができる。

【０２６７】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物はＡｋｔ３の阻害剤である。他の実施形態では、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物はＡｋｔ３の活性化剤である。

【０２６８】

医薬組成物

本発明の一部の態様は、有効量の組成物を対象に投与して、特定の結果を達成することを含む。よって、本発明の方法に従い、有用な小分子組成物を、医薬品の使用に適した任意の方法で製剤化することができる。

【０２６９】

本発明の製剤は薬学的に許容される溶液中で投与され、この溶液は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、相容性の担体、アジュバントおよび適宜他の治療用成分を慣習的に含有することができる。

【０２７０】

療法における使用のため、有効量の化合物は、適当な標的細胞による化合物の吸収を可能にする任意のモードで対象に投与することができる。本発明の医薬組成物を「投与する」ことは、当業者に公知の任意の手段により達成することができる。投与の特定の経路は、経口、経皮(例えば、パッチを介して)、非経口注射(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内など)または粘膜(鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内など)を含むが、これらに限定されない。注射は、ボーラスまたは連続注入であり得る。

【０２７１】

例えば、本発明による医薬組成物は、多くの場合、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により投与される。これらはまた、鼻腔内への適用、吸入、局所的、経口的またはインプラントとして投与することもでき、直腸または膣への使用さえ可能である。適切な液体または固体の薬学的調製物の形態は、例えば、注射または吸入用の水溶液または生理食塩水、マイクロカプセル化、渦巻の形成、微細な金粒子上へのコーティング、リポソームへの含有、噴霧化、エアロゾル、皮膚へのインプランテーション用ペレットまたは皮膚を傷つける鋭い物体上で乾燥させたものなどである。医薬組成物はまた、粒剤、粉末剤、錠剤、コーティング錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、クリーム剤、ドロップ剤または活性化合物の遅延性放出を有する調製物も含み、この調製物には

、上に記載されているように、賦形剤および添加剤および／または助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑沢剤、香味剤、甘味剤または可溶化剤が通常使用されている。医薬組成物は、様々なドラッグデリバリーシステムに使用するのに適している。ドラッグデリバリーに対する現在の方法の簡潔な概説については、Langer R (1990) Science 249:1527-33を参照されたい。

【０２７２】

本発明の方法に使用されている組成物に含まれる化合物の濃度は、約１ｎＭ～約１００μＭの範囲であり得る。有効用量は約１０ピコモル／ｋｇ～約１００マイクロモル／ｋｇの範囲であると考えられている。

【０２７３】

医薬組成物は用量単位で好ましくは調製され、投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与のためのバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は錠剤、カプセル剤、粉末剤および坐剤である。患者の治療のため、化合物の活性、投与方式、投与目的(すなわち、予防用または治療用)、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となり得る。所与の用量の投与は、個々の用量単位の形態での単回投与でもまたはいくつかのさらに少ない用量単位の形態でも行うことができる。特定の日、週または月間隔で、用量の投与を繰り返しおよび多数回行うこともまた本発明により想定されている。

【０２７４】

組成物は、それ自体(純粋)または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。薬に使用される場合、塩は薬学的に許容されているべきであるが、その薬学的に許容される塩を調製するために、非薬学的に許容されていない塩を好都合に使用することもできる。このような塩は、以下の酸から調製されるものを含むが、これらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ＴｓＯＨ(ｐ－トルエンスルホン酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類塩、例えば、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩として調製することもできる。

【０２７５】

適切な緩衝剤は、酢酸および塩(１～２％ｗ／ｖ)；クエン酸および塩(１～３％ｗ／ｖ)；ホウ酸および塩(０.５～２.５％ｗ／ｖ)；ならびにリン酸および塩(０.８～２％ｗ／ｖ)を含む。適切な保存剤は、塩化ベンズアルコニウム(０.００３～０.０３％ｗ／ｖ)；クロロブタノール(０.３～０.９％ｗ／ｖ)；パラベン(０.０１～０.２５％ｗ／ｖ)；およびチメロサール(０.００４～０.０２％ｗ／ｖ)を含む。

【０２７６】

非経口投与に適した組成物には、レシピエントの血液と等張であり得る滅菌水性調製物が好都合に含まれる。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル溶液、リン酸緩衝生理食塩水および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として慣例的に利用されている。この目的のために、合成モノ－またはジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性鉱油または非鉱油が利用されてもよい。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸は、注射用調製物においての使用が見出される。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内などの投与に適した担体製剤が、Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

【０２７７】

本発明に有用な化合物は、このような化合物の２種よりも多くの混合物として送達することができる。混合物は、化合物の組合せに加えて、１種または複数のアジュバントをさらに含むことができる。

【０２７８】

様々な投与経路が利用可能である。選択される特定のモードは、当然、選択される特定

の化合物、対象の年齢および全般的な健康状態、治療を受けている特定の状態、ならびに治療効果に対して必要とされる用量に依存する。本発明の方法は、医学的に許容される任意の投与モードを使用して実施することができ、この任意の投与モードとは、臨床的に許容不可能な有害作用を引き起こすことなく、有効な応答レベルをもたらす任意のモードを意味する。好ましい投与モードは上記で論じられている。

【０２７９】

組成物は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。すべての方法は、化合物を、１種または複数の副成分を構成する担体と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、化合物を、液体担体、微細に分割された固体担体またはこれら両方と均一におよび密に合わせ、次いで、必要であれば、生成物を成形することにより調製される。

【０２８０】

他のデリバリーシステムは、徐放性、遅延放出性または持続放出性デリバリーシステムを含むことができる。このようなシステムは、化合物の投与の繰り返しを回避して、対象および医師に対して利便性を増加させることができる。多くの種類の放出デリバリーシステムが利用可能であり、当業者には公知である。これらは、ポリマーベースのシステム、例えば、ポリ(ラクチド－グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ酸無水物を含む。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第５,０７５,１０９号に記載されている。デリバリーシステムはまた以下を含む：コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸などのステロールを含む脂質または中性脂肪、例えば、モノ－、ジ－およびトリ－グリセリドなどである非ポリマー系；ヒドロゲル放出系；シラスティック系；ペプチドベース系；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠；部分的に縮合したインプラントなど。具体例は、以下を含むが、これらに限定されない：(ａ)侵食系、例えば、米国特許第４,４５２,７７５号、第４,６７５,１８９号および第５,７３６,１５２号に記載されているような、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含有されているものおよび(ｂ)拡散系、例えば、米国特許第３,８５４,４８０号、第５,１３３,９７４号および第５,４０７,６８６号に記載されているような、ポリマーから制御された速度で活性成分が透過するもの。加えて、ポンプベースのハードウエアデリバリーシステムを使用することができ、これらの一部はインプランテーションに適応している。

【０２８１】

疾患を治療する方法

別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法は、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【０２８２】

一部の実施形態では、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０２８３】

一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物は、免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。免疫細胞の非限定的例は、Ｔ細胞(例えば、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」))、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイト)を含む。一部の実施形態では、免疫細胞はＴｒｅｇである。一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。他の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する。一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物はＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３をモジュレートする。発明者らは驚くことに、一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物はＴｒｅｇ活性または産生を増加させる一方、他の実施形態では、化合物はＴｒｅｇ活性または

産生を低減させることを見出した。発明者らはまた驚くことに、一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する一方、他の実施形態では、化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害することを見出した。

【０２８４】

神経変性疾患

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療するまたは予防する方法であって、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物の有効量を対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０２８５】

神経変性疾患は、脳内または末梢神経系内の神経細胞が時間の経過と共に機能を失い、最終的には消滅する場合に生じる。神経変性疾患の多くにおいて、慢性神経炎症が疾患進行の原因となる。現在の治療は、神経変性疾患に伴う肉体的または精神的症状の一部を緩和するのを助けることはできるが、現在疾患の進行を遅らせるいかなる方式も、いかなる公知の治癒も存在しない。

【０２８６】

神経変性プロセスを引き起こす機序は不明であるが、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性アミロイド多発ニューロパシーおよびＡＬＳなどの神経変性疾患の病気発生における免疫および免疫系の決定的役割を示唆するエビデンスが増えている。Ｔｒｅｇは、免疫応答を抑制し、自己耐性および免疫ホメオスタシスの主要な伝達物質であるＣＤ４$^+$Ｔ細胞のサブセットである(Sakaguchi, et al., Cell, 133, 775-787 (2008)を参照されたい)。エビデンスは、Ｔｒｅｇが神経変性疾患の進行に重要な役割を果たしていることを示唆している。例えば、Ａｋｔ３は、天然Ｔｒｅｇの抑制機能および誘発性Ｔｒｅｇの分極化をモジュレートすることができ、したがって、免疫細胞内のＡｋｔ３をモジュレートすることによって、免疫応答をモジュレートすることができる。さらに具体的には、免疫細胞におけるＡｋｔ３の活性化は免疫抑制応答の増加をもたらすことができ、その一方で免疫細胞におけるＡｋｔ３の阻害は免疫抑制応答の低減をもたらすことができる。いずれか１つの理論に拘束されることなく、免疫細胞においてＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることは、神経変性疾患の治療および予防のために使用可能であると考えられている。

【０２８７】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を誘発し、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物のＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、免疫抑制細胞の抑制機能を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に活性化される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤を使用して、Ｔｒｅｇの活性または産生を増加または促進させる、Ｔｒｅｇからのサイトカイン、例えば、ＩＬ－１０の産生を増加させる、Ｔｒｅｇの分化を増加させる、Ｔｒｅｇの数を増加させるまたはＴｒｅｇの生存時間を増加させることもできる。

【０２８８】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を阻害し、疾患を治療するまたは疾患の進行を予防する

のに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物のＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物のＡｋｔ３阻害剤は、免疫抑制応答を低減させるまたは免疫刺激応答を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に阻害される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて阻害される。

【０２８９】

一実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物は、ＡＬＳを治療または予防することができる。ＡＬＳはルーゲーリック病とも呼ばれ、脳内および脊髄内の運動ニューロンに影響を与える進行性の神経変性疾患である。ＡＬＳの症状は、発語、嚥下、歩行、移動および呼吸における困難を含むが、これらに限定されない。ＡＬＳは通常、年齢４０～７０才の男性および女性に影響を与える。２つの異なる種類のＡＬＳ、散発性および家族性がある。散発性は米国において最も一般的な疾患の形態であり、すべての症例の９０～９５パーセントの割合を占める。家族性ＡＬＳは、Ｃｕ／Ｚｎスーパーオキシドジスムターゼ(ＳＯＤ１)における突然変異に伴う。酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、興奮毒性、タンパク質凝集、小胞体ストレス、軸索輸送の機能障害、ニューロン－神経膠の相互作用の異常調節およびアポトーシスはすべて突然変異体ＳＯＤ１の存在下で運動ニューロン損傷に寄与することが実証されている。いずれか１つの理論に拘束されることなく、Ｔｒｅｇ機能障害はＡＬＳの発症にある役割を果たし、Ａｋｔ３モジュレーターの投与はＡＬＳの進行を治療または予防することができると考えられている。急速に進行するＡＬＳを有する一部の対象は、Ｔｒｅｇ抑制機能の機能障害につながるＴｒｅｇマスター転写因子ＦＯＸＰ３の欠損症を有する。一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、治療を必要とする対象においてＡＬＳを治療する方法を提供する。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。

【０２９０】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂのＡｋｔ３活性化剤の、ＡＬＳを有する対象への投与は、疾患進行を遅らせ、対象の生存時間を延ばす。

【０２９１】

例えば、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症およびポリオ後症候群を含めた他の運動ニューロン疾患は、開示されたＡｋｔ３モジュレーターを使用して、治療または予防することができる。

【０２９２】

パーキンソン病は、黒質と呼ばれる脳の特定領域において主にドーパミン産生ニューロンに影響を与える神経変性障害である。パーキンソン病は、ニューロンが損なわれるまたは消滅するにつれて時間の経過と共に悪化する進行性の疾患である。パーキンソン病におけるニューロン死の原因は公知ではない。パーキンソン病の症状は、手、腕、脚、下顎または頭部における振戦、四肢および胴部の硬直、動作の緩慢さおよびバランスおよび協調の障害を含むが、これらに限定されない。

【０２９３】

一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、パーキンソン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、パーキンソン病を有する対象へのＡｋｔ３活性化剤の投与は、脳の影響を受けていない領域への疾患進行を遅らせるまたは停止させる。

【０２９４】

一部の実施形態では、開示された本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂのＡｋｔ３活性化剤は、対象がパーキンソン病または他の神経変性疾患の家族歴を有する場合、対

象に予防的に投与することができる。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、疾患の誘発からニューロンを保護するまたは疾患の誘発を遅らせることができる。

【０２９５】

ハンチントン病は進行性の神経変性疾患である。疾患は、脳内の神経細胞の進行性の分解を特徴とする。ハンチントン病の症状は、不随意運動の問題および随意運動における機能障害、例えば、不随意痙攣、筋強剛、遅いまたは異常な眼球運動、歩行運動、体位およびバランスの喪失、発話能力または嚥下の物理的障害；認知機能障害、例えば、任務について整理する、優先順位をつけるまたは集中することにおける困難さ、柔軟性の欠如または思考、挙動、もしくは行為が行き詰る傾向にある、インパルス制御の欠如、自身の挙動および能力に対する自覚の欠如、思考の処理または言葉の特定の遅さおよび新規情報の学習における困難さ、ならびに精神医学的障害、例えば、うつ病を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、開示されたＡｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病の症状を減少させるまたは症状の進行を遅らせることができる。

【０２９６】

一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量でＡｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象においてハンチントン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病を有する対象において、疾患症状の進行を遅らせるまたは停止することができる。別の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは Ｔｒｅｇ／Ｔｈ１７のバランスを変化させることができる。

【０２９７】

ハンチントン病は主として遺伝性である。ハンチントン病を有する親のすべての子供が疾患を受け継ぐ確率は５０／５０である。一実施形態では、ハンチントン病の家族性病歴のある対象は、疾患の症状が出現する前に開示されたＡｋｔ３モジュレーターの１つを予防的に投与することによって、疾患症状の所見を予防するまたは遅らせることができる。

【０２９８】

アルツハイマー病は、脳細胞の縮退を引き起こし、最終的に消滅させる進行性の障害である。アルツハイマー病は認知症の最も一般的な原因であり、独立して機能する人間の能力を分断させる、思考、挙動および社会的技能の連続的低下を顕著な特徴とする。アルツハイマー病の症状は、記憶喪失、思考および推論能力における機能障害、判断および決定を行う上での困難さ、ならびに人格および挙動の変化を含むが、これらに限定されない。アルツハイマー病の正確な原因は完全に理解されていないが、中核となる問題は、ニューロンの機能を分断させ、一連の有毒性事象を引き出す脳タンパク質における機能不全であると考えられている。損傷は、最も多くの場合、記憶を制御する脳の領域において始まるが、このプロセスは最初の症状から数年前に開始している。ニューロンの喪失は、いくらか予想可能なパターンで、脳の他の領域へと拡散する。疾患後期までには、脳は有意に収縮している。ベータアミロイドプラークおよびタウタンパク質のもつれが、最も多くの場合、アルツハイマー病における大量のニューロンの損傷および機能不全の原因である。

【０２９９】

一実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を活性化し、脳内の下流神経防護作用経路を活性化するのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病を治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、アルツハイマー病の症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３活性化剤の有効量の投与を受ける。

【０３００】

別の実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を阻害し、免疫応答を誘発するまたは免疫抑制応答を低減させるのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂのＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病の進行を治療または予防する方法で提供する。一部の実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、ベータアミロイドプラークのクリアランス、神経炎症の応答の軽減および認知機

能低下の逆転をもたらす。

【０３０１】

脊髄性筋萎縮症(「ＳＭＡ」)は、運動ニューロンの進行性消失および筋肉疲労を特徴とする慢性神経筋障害の１つのグループである。ＳＭＡは一般的に、疾患が現れている間の重症度およびライフステージにおいて異なる４つの種類に分類される。これらの種類は以下の通りである：

ＳＭＡ１またはウェルドニッヒホフマン病、月齢０～６カ月の間に現れる(「乳児型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ２またはデュボビッツ病、月齢６～１８カ月の間に現れる(「中間型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ３またはクーゲルベルクウェランダー病、１歳以降に現れる(「若年型」ＳＭＡ)；および

ＳＭＡ４、成人期の間に現れる(「成人発症型」ＳＭＡ)。

【０３０２】

最も重篤な形態のＳＭＡ１は時にはＳＭＡ０(「乳児重症型」ＳＭＡ)と呼ばれる。ＳＭＡの兆しおよび症状は種類に従い変動するが、最も一般的なものは、弛緩であるまたは倒れる傾向にあること、座っている、立っているまたは歩行するのが困難であること、呼吸器筋肉の強度の喪失、単収縮、ならびに食べることおよび嚥下が困難であることを含むが、これらに限定されない。すべての種類のＳＭＡは、ＳＭＮタンパク質の発現を妨げる、ＳＭＮ１遺伝子におけるエクソン欠損および／または点突然変異に連結している。種類に応じて、ＳＭＡは、様々な遺伝子療法、栄養分および呼吸の補助、整形外科およびこれらの組合せを用いて治療することができる。神経防護作用薬物は、運動ニューロン喪失を安定化させるやり方として有望ではあるが、現在利用可能な候補は未だ臨床試験を成功裏に進めている途中である。したがって、神経防護作用薬物のさらなる候補がＳＭＡの治療のために必要とされる。

【０３０３】

一実施形態は、運動ニューロンの生存時間を可能にするのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象においてＳＭＡを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＳＭＡの症状を減少させるもしくは排除するためまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０３０４】

多発性硬化症(「ＭＳ」)は、脳および脊髄の神経細胞が脱髄化し、神経細胞損傷をもたらし、神経系全体にわたるシグナルの伝達を分断させる疾患である。ＭＳに罹患した人間は、ほとんどあらゆる神経系の徴候／症状を経験する可能性があり、自律神経、視力、運動および感覚の機能障害が最も一般的である。ＭＳの正確な原因は不明であるが、主要組織適合遺伝子複合体の染色体異常などの遺伝的因子と、感染物質および毒素への曝露などの環境因子との組合せと考えられる。ＭＳのための治療には、限定されないが、薬物および物理的療法、急性発作後の患部において機能を回復させ、新規発作が起こらないように予防する試みなどが含まれる。ＭＳに対する公知の治癒は存在せず、現在の多くの薬物はある程度有効ではあるが、重篤な副作用を有し、耐性が乏しい可能性がある。したがって、新規薬物が、ＭＳの安全で有効な、回復性のあるおよび予防的治療のために必要とされる。

【０３０５】

一実施形態は、発作後の機能喪失を回復させるおよび／または発作が生じるのを予防するのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象においてＭＳを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＭＳの症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるためのＡｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０３０６】

体重減少

一部の実施形態では、治療を必要とする対象に本明細書で開示された化合物を投与することを含む、極端な体重減少を治療するまたは予防するための方法が本明細書で開示されている。体重減少障害の非限定的例は、悪液質、食欲不振症および神経性無食欲症を含む。例示的方法は、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物を投与することにより、治療を必要とする対象においてＡｋｔ３を阻害することを含む。任意の１つの理論に拘束されることなく、Ａｋｔ３は、脂質生成において重要な役割を果たすと考えられている。白色脂質生成は、限定されないが、ＦＯＸＯ１、Ｃ／ＥＢＰファミリーの一部のメンバーおよびＰＰＡＲγを含むいくつかの転写因子の逐次誘導が関与する転写カスケードの活性化を必要とする。ＦＯＸＯ１は、脂質生成の主な負のレギュレーターであり、Ａｋｔを含む酵素による多数の残基上でのリン酸化／アセチル化を介して、主に制御される。ＦＯＸＯ１はセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＳＧＫ１によっても制御され得る。ＳＧＫ１はＰＩ３Ｋの下流であり、リン酸化によりＦＯＸＯ１を阻害することができる。ＳＧＫ１は、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１により調節され、このセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１はまたＡｋｔおよびＳＧＫ１で調節され得る。Ａｋｔ３はＷＮＫ１のリン酸化を介して脂質生成を抑制し、ＳＧＫ１活性の下方調節およびＦＯＸＯ１のＳＧＫ－１媒介性阻害をもたらす。一実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、脂質生成を促進し、疾患誘発性体重減少を逆転させることができる。

【０３０７】

悪液質または消耗症候群は、従来の栄養補給では完全に逆転させることができず、進行性の機能的な機能障害をもたらす骨格筋の継続的な喪失を特徴とする多因子性症候群である。悪液質は、とても破壊性があるので、身体が栄養分の欠如を感知した場合、エネルギーの他の供給源、すなわち骨格筋および脂肪組織に入り込む。悪液質は、進行がんを有する患者の大部分に影響を与え、感染症と戦う能力、治療に対する耐性、療法への応答、生活の質および生存期間における減少を伴う。一実施形態では、悪液質は、慢性疾患、例えば、限定されないが、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症、うっ血性心不全およびこれらの組合せにより引き起こされる。一実施形態は、悪液質の症状を減少させるのに有効な量で本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において悪液質を治療する方法を提供する。別の実施形態は、対象において脂質生成を促進するのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において体重増加を促進する方法を提供する。一実施形態では、悪液質に罹りやすい疑いがある対象(例えば、がんまたは他の疾患と診断されている対象)は、Ａｋｔ３阻害剤を予防的に投与して、悪液質症候群を予防するまたは悪液質症候群の所見を遅らせることができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることによって、悪液質を治療するために使用される。

【０３０８】

神経性無食欲症は、体重減少または成長期の子供における体重増加の欠如、身長、年齢および身丈に対して適当な体重を維持することが困難であること、ならびに多くの場合、身体イメージの歪みを特徴とする摂食障害である。食欲不振症に対する治療の第１のゴールの１つが、正常な体重の回復である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式ＩａまたはＩｂの化合物は、エストラジオールにより過剰活性化され、そのレベルが食欲不振症を有する対象において増加しているＡｋｔ３を阻害する。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式ＩａまたはＩｂの化合物は食欲不振症を治療するために使用することができる。一実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物の開示されたＡｋｔ３阻害剤は、脂質生成を促進させ、極端な体重減少を逆転させるのに有効な量で、食欲不振症と診断された対象に投与することができる。

【０３０９】

肥満および肥満の合併症

体重増加(例えば、肥満)を顕著な特徴とする疾患は、米国単独で、成人の４０％ならびに小児および青年の２０％において生じると推定され、これらの数は上向きに傾いている。“Overweight & Obesity: Data & Statistics”, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020を参照されたい。肥満は、ボディマス指数＞３０ｋｇ／ｍ^{2}を特徴とし、様々な疾患(例えば、心血管疾患および２型糖尿病)の可能性を増加させる。Ａｋｔ３活性化は、肥満に対する防御を示している。一実施形態では、肥満を治療する方法は、Ａｋｔ３活性化剤を疾患の作用を逆転させるまたは予防するのに有効な量で、肥満を有するまたは肥満を発症するリスクがある対象に投与することを含む。

【０３１０】

一部の実施形態では、Ａｋｔ３をモジュレートする本明細書で開示されている化合物は、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。一部の実施形態では、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。

【０３１１】

炎症性疾患

Ａｋｔ３シグナル伝達は、炎症性疾患の原因となる慢性または急性炎症に連結している。一実施形態は、治療を必要とする対象において炎症性疾患を治療するまたは予防する方法であって、Ａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートし、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅延させるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを含む組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化しおよび／またはＴｒｅｇの活性もしくは産生を増加させ、免疫抑制効果をもたらす。

【０３１２】

炎症性疾患の非限定的例は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せを含む。

【０３１３】

ウイルス誘発性炎症反応

Ａｋｔ３シグナル伝達は、ウイルス誘発性炎症性疾患、例えば、重症急性呼吸器症候群(「ＳＡＲＳ」)および新型コロナウイルス感染症(「ＣＯＶＩＤ－１９」)の原因となる急性免疫応答に連結している。したがって、一実施形態では、治療を必要とする対象においてウイルス誘発性炎症性疾患を治療する方法は、疾患を逆転させるまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを対象に投与することを含む。

【０３１４】

がん

一部の実施形態では、治療を必要とする対象においてがんを治療または予防する方法であって、本明細書に記載されている式ＩａまたはＩｂの化合物の有効量で対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が提供される。一部の実施形態では、式ＩａまたはＩｂの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害しおよび／またはＴｒｅｇ活性もしくは産生を低減し、免疫応答活性化効果をもたらす。

【０３１５】

一部の実施形態では、がんは、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、直腸結腸がん、食道がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚がん、胃がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０３１６】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されて

いる化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。これらの実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫応答を刺激する治療剤としてインビボおよびエクスビボで有用である。Ａｋｔ３を阻害し、よって、Ｔｒｅｇ媒介性免疫抑制を阻害するまたは減少させる能力はより強力な免疫応答を可能にする。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はまた、Ｔ細胞が関与している、免疫を刺激または活性化する応答を刺激または増強するのに有用である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、Ａｋｔ３を選択的に阻害することによって、白血病を治療するため、宿主において免疫応答を刺激または増強するのに有用である。これらの実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、対象においてＴ細胞を刺激するのに有効な量で、対象に投与することができる。本明細書で開示されている化合物および組成物で治療することができる白血病の種類は、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ＡＴＬＬ)および慢性の骨髄単球性白血病(ＣＭＭＬ)を含むが、これらに限定されない。

【０３１７】

一部の実施形態では、ＡＴＬＬは平均年齢６０代半ばの成人においてほとんど独占的に診断されている。一部の実施形態では、４つの種類のＡＴＬＬがある：(１)急性、(２)慢性、(３)くすぶりおよび(４)リンパ腫性。一部の実施形態では、急性ＡＴＬＬは最も一般的な形態であり、高い白血球カウント数、高カルシウム血症、臓器腫大および高いラクトースデヒドロゲナーゼを特徴とする。一部の実施形態では、リンパ腫性ＡＴＬＬは、リンパ節に現れ、１％未満が循環リンパ球である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶりＡＴＬＬは、侵攻性の低い臨床経過を特徴とし、長期の生存時間を可能にする。一部の実施形態では、急性およびリンパ腫性ＡＴＬＬに対する４年の生存率は５％未満である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶり形態のＡＴＬＬの４年の生存率は、それぞれ２６.９％および６２％である。一部の実施形態では、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされる。

【０３１８】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、ＣＤ２５およびＦｏｘＰ３を発現するＴｒｅｇは、ＡＴＬＬ細胞へと変換し得る。一部の実施形態では、ＡＴＬＬ細胞は活性化したヘルパー／インデューサーＴ細胞表現型を示すが、強い免疫抑制活性を示す。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の免疫抑制応答を減少させる。他の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の強い免疫抑制活性に打ち勝つために免疫刺激応答を増加させる。

【０３１９】

一部の実施形態では、白血病またはＡＴＬＬを治療するのに有用な、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫抑制応答、例えば、限定されないが、天然Ｔｒｅｇ(ｎＴｒｅｇ)細胞の免疫抑制機能および従来のＴ細胞の誘導性Ｔｒｅｇ(ｉＴｒｅｇ)への誘導を減少させるまたは阻害する。これらの実施形態では、減少したまたは阻害されたｎＴｒｅｇ細胞の免疫抑制機能は、１種または複数の抗炎症性サイトカイン、例えば、限定されないが、ＩＬ１０、ＴＧＦβまたはこれらの組合せの分泌である。一部の実施形態では、白血病または成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫を治療するための方法は、第２の活性剤、例えば、限定されないが、制吐薬、化学療法薬または増強剤(例えば、シクロホスファミド)を対象に投与することを含む。

【０３２０】

自己免疫疾患

一部の実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的例は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイ

ドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑およびフォークト小柳原田病を含む。

【０３２１】

他の適応症

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、移植片拒絶は移植片対宿主病である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、網膜色素変性症を治療するために使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害は、脳の虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。

【０３２２】

併用療法の方法

一部の実施形態では、本開示化合物は、治療を必要とする対象に単独でまたは１種もしくは複数の追加の治療剤と併用して投与することができる。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は別々に、ただし同時に投与される。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は同じ組成物の一部として投与される。他の実施形態では、化合物およ

び第２の治療剤は、別々におよび異なる時間に、ただし同じ治療体制の一部として投与される。

【０３２３】

一部の実施形態では、対象は、第１の治療剤の投与を、第２の治療剤の投与の１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間前、もしくはもっと前または１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日前、もしくはもっと前に受けることができる。一部の実施形態では、対象は、１以上の用量の第１の薬剤の投与を、第２の薬剤の最初の投与前、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日または４８日ごとに受けることができる。本明細書で開示されている化合物は、第１または第２の治療剤であり得る。

【０３２４】

一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は、治療レジメンの一部として投与することができる。例えば、第１の治療剤は対象に４日ごとに投与することができ、第２の治療剤は、１日目、２日目、３日目または４日目またはこれらの組合せに投与することができる。第１の治療剤または第２の治療剤は全治療レジメンにわたり繰り返し投与することができる。

【０３２５】

例示的な追加の治療剤は、サイトカイン、化学療法剤、放射性核種、他の免疫療法、酵素、抗生剤、抗ウイルス剤(例えば、プロテアーゼ阻害剤を単独でまたはＨＩＶもしくはＢ型肝炎もしくはＣ型肝炎の治療のためのヌクレオシドと併用して)、抗寄生生物剤(例えば、蠕虫または原虫)、成長因子、成長阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、抗体およびそのバイオアクティブフラグメント(ヒト化、単鎖およびキメラ抗体を含む)、抗原およびワクチン製剤(アジュバントを含む)、ペプチド薬物、抗炎症薬、先天免疫系を活性化するためのＴｏｌｌ様受容体に結合するリガンド(これらに限定されないが、ＣｐＧオリゴヌクレオチドを含む)、適応性免疫系を動員し、最適化する分子、細胞傷害性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞およびヘルパーＴ細胞の作用を活性化または上方調節する他の分子、ならびにサプレッサーまたは制御性Ｔ細胞を失活させるまたは下方調節する他の分子を含むが、これらに限定されない。

【０３２６】

追加の治療剤は、治療すべき状態、障害または疾患に基づき選択される。例えば、本発明の化合物は、免疫応答を増強もしくは促進させるかまたは免疫応答を減少させるもしくは阻害するように機能する１種または複数の追加の薬剤と共投与することができる。

【０３２７】

化学療法剤

一部の実施形態では、本発明の化合物は、１種または複数の化学療法剤またはプロアポトーシス剤と組み合わせることができる。代表的な化学療法剤は、アムサクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、サトラプラチン、ストレプトゾシン、テガフール－ウラシル、テモゾロミド、テニポシド、チオテパ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビンまたはこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。代表的なプロアポトーシス剤は、フルダラビン、スタウロスポリン、シクロヘキシミド、アクチノマイシンＤ、ラクトシルセラミド、１５ｄ－ＰＧＪ(２)およびこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

【０３２８】
抗炎症薬
他の適切な追加の治療剤は、抗炎症剤を含むが、これに限定されない。一部の実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド系、ステロイド系またはこれらの組合せであり得る。一実施形態は、約１％(ｗ／ｗ)～約５％(ｗ／ｗ)、通常約２.５％(ｗ／ｗ)の抗炎症剤を含有する経口組成物を提供する。非ステロイド系抗炎症剤の代表的な例は、限定しないが、オキシカム系、例えば、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム；サリチル酸塩系、例えば、アスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリセート、サファプリン、ソルプリン、ジフルニサルおよびフェンドサル；酢酸誘導体系、例えば、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン(acemetacin)、フェンチアザク、ゾメピラック、クリンダナク、オキセピナク、フェルビナクおよびケトロラク；フェナム酸系、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸；プロピオン酸誘導体系、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェン酸；ピラゾール系、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロパゾンおよびトリメタゾンを含む。一部の実施形態では、これら非ステロイド系抗炎症剤の混合物も利用することができる。
【０３２９】
ステロイド系抗炎症薬の代表的な例は、限定しないが、コルチコステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシルトリアムシノロン、アルファ－メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン類、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、フルプレドニデン(フルプレドニリデン)アセテート、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロン、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルの均衡物、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンおよびこれらの混合物を含む。
【０３３０】
免疫抑制剤
一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＴｒｅｇ活性または産生を低減させる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、がんに対する導入療法に使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、他のサイトカインおよびケモカインおよび因子、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、細胞療法、小分子および標的療法、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３を含む。一部の実施形態では、共刺激活性化アゴニストは抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲなどを含む。一部の実施形態では、細胞療法は、遺伝子操作したＴ細胞、ＣＡＲ－Ｔ、Ｔ

ＣＲ－Ｔ細胞およびその他を含む。

【０３３１】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、生物製剤(例えば、抗体)、ワクチン、小分子および標的療法、抗炎症薬、細胞療法(例えば、遺伝子操作したＴｒｅｇおよび他の種類の細胞)、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。

【０３３２】

一部の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により、インビボで患者に投与される。これら化合物はまた、鼻腔内の適用、吸入、経直腸、経膣により、局所的に、経口的にまたはインプラントとして投与することもできる。他の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、天然ｔｒｅｇ、誘発性Ｔｒｅｇ、遺伝子操作したＴｒｅｇを含む抑制性Ｔｒｅｇおよび他の種類の抑制性Ｔ細胞の機能を増強させるためにエクスビボで適用され、次いでこれを適宜使用して、患者を治療することができる。

【０３３３】

一部の実施形態では、追加の治療剤は免疫抑制薬である。免疫抑制剤は、他のリンパ球表面マーカー(例えば、ＣＤ４０、アルファ－４インテグリン)に対するまたはサイトカインに対する抗体、融合タンパク質(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(Ｏｒｅｎｃｉａ(登録商標))、ＴＮＦＲ－Ｉｇ(Ｅｎｂｒｅｌ(登録商標)))、ＴＮＦ－α遮断剤、例えば、Ｅｎｂｒｅｌ、Ｒｅｍｉｃａｄｅ、ＣｉｍｚｉａおよびＨｕｍｉｒａ、シクロホスファミド(「ＣＴＸ」)(例えば、Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標))、メトトレキセート(「ＭＴＸ」)(例えば、Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ(登録商標)およびＴｒｅｘａｌｌ(登録商標))、ベリムマブ(例えば、Ｂｅｎｌｙｓｔａ(登録商標))、他の免疫抑制薬物(例えば、シクロスポリンＡ、ＦＫ５０６様化合物、ラパマイシン化合物およびステロイド)、抗増殖剤、細胞毒性剤、ならびに免疫抑制を助けることができる他の化合物を含むが、これらに限定されない。

【０３３４】

一部の実施形態では、追加の治療剤はチェックポイント阻害剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(アバタセプト)であり得る。ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質は、Ｔ細胞上で、抗原提供細胞上のＣＤ８０／ＣＤ８６(Ｂ７－１／Ｂ７－２)への結合に対して、共刺激性受容体、ＣＤ２８と競合し、よってＴ細胞活性化を阻害するように機能することができる。別の実施形態では、追加の治療剤は、ベラタセプトとして公知のＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質である。ベラタセプトは、インビボでＣＤ８６とのアビディティーを著しく増加させることができる２つのアミノ酸置換(Ｌ１０４ＥおよびＡ２９Ｙ)を含有する。別の実施形態では、追加の治療剤はＭａｘｙ－４である。

【０３３５】

別の実施形態では、追加の治療剤はＣＴＸである。ＣＴＸ(Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標)に対する一般名)は、サイトホスファンとしても公知であり、オキサゾホリン類から得られるナイトロジェンマスタードアルキル化剤である。これは、様々な種類のがんおよび一部の自己免疫障害を治療するために使用することができる。ＣＴＸはループス腎炎を有する患者のびまん性増殖性糸球体腎炎に使用される第１次薬物である。

【０３３６】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗二本鎖ＤＮＡ(「抗ｄｓＤＮＡ」)自己抗体の血中または血清レベルを減少させるためおよび／またはそれを必要とする患者においてタンパク質尿を減少させるために有効量を投与することができる。

【０３３７】
別の実施形態では、追加の治療剤は、血清中のアデノシンの量を増加させることができる(例えば、ＷＯ０８／１４７４８２を参照されたい)。例えば、第２の治療剤は、ＣＤ７３－Ｉｇ、組換えＣＤ７３またはＣＤ７３の発現を増加させる別の薬剤(例えば、サイトカイン、モノクローナル抗体または小分子)であり得る(例えばＷＯ０４／０８４９３３を参照されたい)。別の実施形態では、追加の治療剤はインターフェロン－ベータである。
【０３３８】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－ベータ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８ＩＬ－１７、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２、ＩＬ－２１およびＭＭＰを含む炎症性分子を分泌する、もしくは他の細胞に分泌させる、Ｔｈ１、Ｔｈ１７、Ｔｈ２２および／または他の細胞による分化、増殖、活性、サイトカイン産生および／またはサイトカイン分泌を阻害するまたは減少させる小分子であり得る。別の実施形態では、追加の治療剤は、Ｔｒｅｇと相互作用する、Ｔｒｅｇ活性を増強させる、ＴｒｅｇによるＩＬ－１０分泌を促進させるまたは増強する、Ｔｒｅｇの数を増加させる、Ｔｒｅｇの抑制能力を増加させる小分子またはこれらの組合せである。
【０３３９】
一部の実施形態では、組成物はＴｒｅｇの活性または産生を増加させる。例示的なＴｒｅｇ増強剤は、グルココルチコイドフルチカゾン、サルメテロール(salmeteroal)、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γおよびＩＬ－４に対する抗体；ビタミンＤ３およびデキサメタゾン、ならびにこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。
【０３４０】
一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗体、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２またはＩＬ－２１などの炎症促進性分子に対する機能遮断抗体である。
【０３４１】
一部の実施形態では、追加の治療剤は核酸を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤はリボ核酸を含む。
【０３４２】
神経変性疾患に対する併用治療
一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、対象の病態に基づき選択される第２の治療剤と共に投与することができる。一部の実施形態では、第２の治療剤はアルツハイマー病に対する治療であり得る。アルツハイマー病に対する現在の治療は、コリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミン；メマンチン；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリンおよびトラゾドン(trazadone)；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびオキサゼパム；ならびに抗精神病薬、例えば、アリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンを含むが、これらに限定されない。
【０３４３】
別の実施形態では、追加の治療剤はＡＬＳに対する治療であり得る。現在ＡＬＳに対して２種の米国ＦＤＡ認可済み治療：リルゾールおよびエダラボン(edavarone)が存在する。両方の薬物ともＡＬＳの進行を遅らせることが示されている。リルゾールおよびエダラボンに加えて、ＡＬＳを有する対象はまた、疾患の特定の症状を標的とする薬物で治療することができる。例示的なこのような薬物は、痙直を減少させる薬物、例えば、鎮痙薬(例えば、バクロフェン、ダントロレンおよびジアゼパム)；神経疼痛の制御を助ける薬物、例えば、アミトリプチリン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ガバペンチン、ラモトリジン、ミルナシプラン、ノルトリプチリン、プレガバリンおよびベンラファキシン；ならびに患者の嚥下を助ける薬物、例えば、トリヘキシフェニジルまたはアミトリプチリンを含むが、これらに限定されない。
【０３４４】
一実施形態では、追加の治療剤はパーキンソン病に対する治療であり得る。パーキンソ

ン病に対する現在の治療は、カルビドパ－レボドパ；ドーパミンアゴニスト、例えば、プラミペキソール、ロピニロールおよびロチゴチン；ＭＡＯＢ阻害剤、例えば、セレギリン、ラサギリンおよびサフィナミド；カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、エンタカポンおよびトルカポン；抗コリン作用薬、例えば、ベンズトロピン(bentztropine)およびトリヘキシフェニジル；ならびにアマンタジンを含むが、これらに限定されない。

【０３４５】

一部の実施形態では、第２の治療剤は、ハンチントン病に対する治療であり得る。ハンチントン病に対する現在の治療は、テトラベナジン；抗精神病薬、例えば、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンおよびクエチアピン；アマンタジン；レベチラセタム；クロナゼパム；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチンおよびセルトラリン；ならびに抗痙攣薬、例えば、バルプロエート、カルバマゼピンおよびラモトリジンを含むが、これらに限定されない。

【０３４６】

体重減少に対する併用治療

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、悪液質または極端な体重減少を治療するために使用されている追加の治療剤と共に対象に投与することができる。悪液質および極端な体重減少を治療するための現在の戦略は、栄養素の十分な摂取を確実にするため、食欲刺激薬を使用することによって食欲を改善することである。食欲刺激薬、栄養素補給、５－ＨＴ３アンタゴニストおよびＣｏｘ－２阻害剤を用いた薬理学的治療介入が、がん悪液質を治療するために使用されている。

【０３４７】

一部の実施形態では、食欲刺激薬は、例えば、限定されないが、亜鉛、チアミンまたは魚油を含めたビタミン、鉱物または薬草である。別の実施形態では、食欲刺激薬は、限定されないが、ドロナビノール、メゲストロールおよびオキサンドロロンを含む薬物療法である。

【０３４８】

均等物

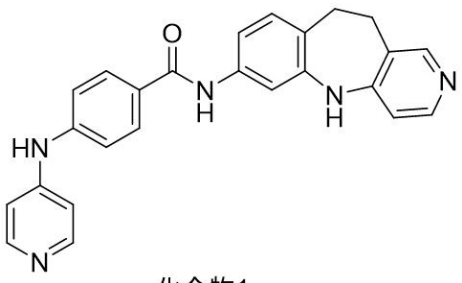
以下の代表的な例は、本発明を例示するのを助けることを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものでも、そのように解釈すべきものでもない。実際に、本明細書に示されているおよび記載されている実施形態に加えて、以下の実施例、ならびに本明細書で引用されている科学文献および特許文献への参照を含む本文献の完全な内容から、本発明の様々な変化形およびその多くのさらなる実施形態が当業者には明らかである。引用されたこれらの参考文献の内容は、最新技術を例示するのを助けるために参照により本明細書に組み込まれていることをさらに認識されたい。以下の実施例は、その様々な実施形態およびその均等物において本発明の実施に適合させることができる重要な追加の情報、例証および手引きを含有する。

【実施例】

【０３４９】

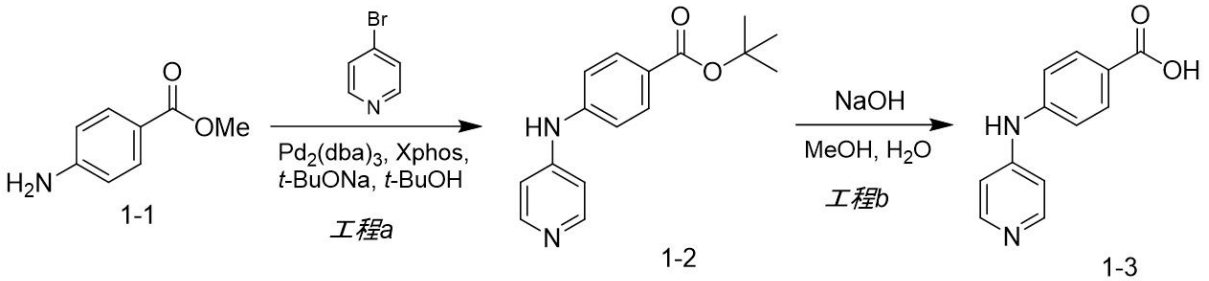
実施例１：化合物１(Ｎ－(１０,１１－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ[ｂ]ピリド[３,４－ｆ]アゼピン－７－イル)－４－(ピリジン－４－イルアミノ)ベンズアミド)

【化５０３】



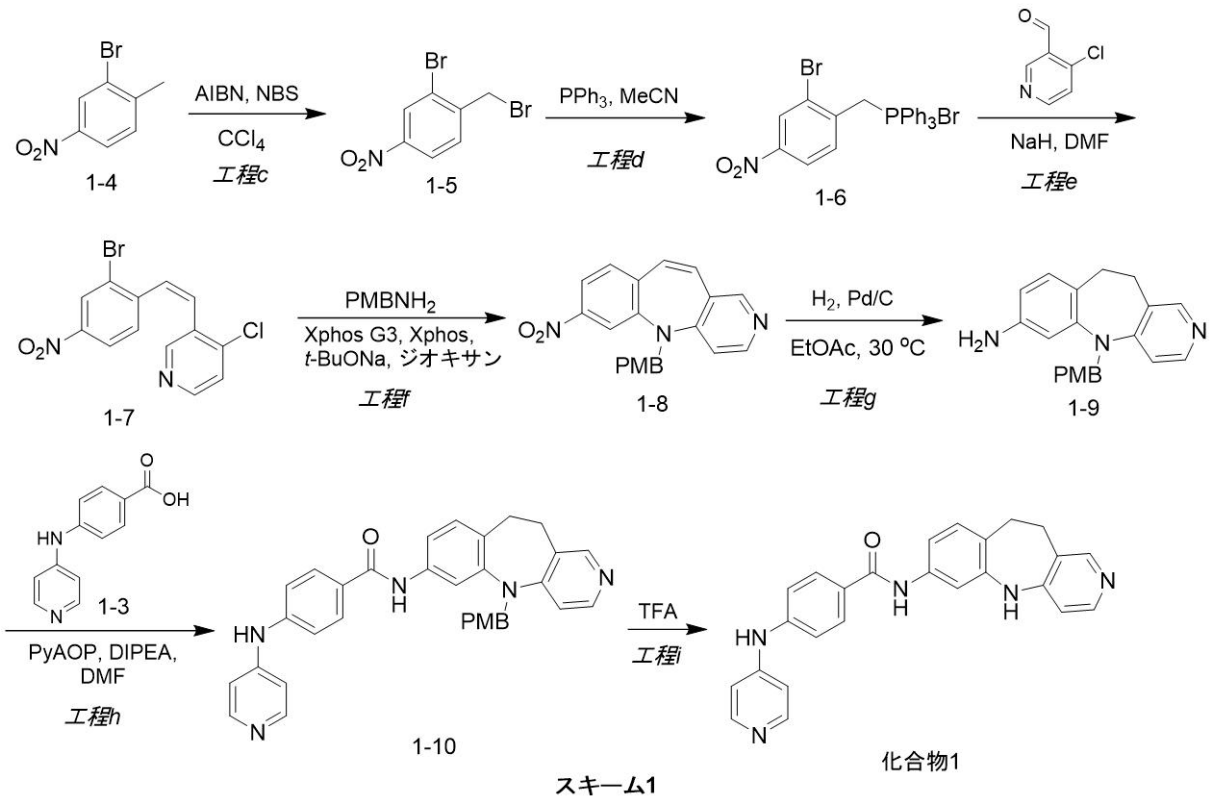
化合物1

【化５０４】



スキーム1a

【化５０５】



スキーム1

基質および試薬は市販のものであり、これらをさらに精製せずに使用した。プレコートしたガラスプレートを使用して、反応を液体クロマトグラフィー質量分析法(「ＬＣ－ＭＳ」)または薄層クロマトグラフィー(「ＴＬＣ」)でモニターした。シリカゲル(２００～３００メッシュ)またはバイオタージ機器(順相ＨＰＬＣ)を使用して、カラムクロマトグラフィーを実施した。分取高速液体クロマトグラフィー([ＨＰＬＣ])法は、Ｇｉｌｓｏｎ ２８１(ＰＨＧ０１２)装置、Ｗｅｌｃｈ １０μｍ １５０Ａ ２１.２＊２５０ｍｍカラム、Ａ：水(１２ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$)、Ｂ：アセトニトリル、流速３０.００ｍＬ／分からなる

移動相および２１４／２５４ｎｍでの検出を使用した。５００または４００ＭＨｚ Bruker NMR分光器でＣＤＣｌ$_3$／ＭｅＯＤ／ＤＭＳＯ－$_{d6}$において、^{1}Ｈ 核磁気共鳴(「ＮＭＲ」)スペクトルを記録した。共鳴は、テトラメチルシランに対する百万分率で付与される。データは以下の通り報告される：化学シフト、多重度(ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｍ＝多重線)、結合定数(Ｈｚ)および積分。エレクトロスプレー供給源を備えたＬＣ－ＭＳ機器で質量分析法(「ＭＳ」)データを得た。

【０３５０】

工程ａ：

化合物１－１(５.００ｇ、３３.１ｍｍｏｌ、１.００当量)および４－ブロモピリジン(６.２７ｇ、３９.７ｍｍｏｌ、１.２０当量)のｔ－ＢｕＯＨ(２００ｍＬ)中溶液に、Ｐｄ$_2$(ｄｂａ)$_3$(６.０６ｇ、６.６２ｍｍｏｌ、０.２００当量)、ＸＰｈｏｓ(３.１５ｇ、６.６２ｍｍｏｌ、０.２００当量)およびｔ－ＢｕＯＮａ(９.５４ｇ、９９.２ｍｍｏｌ、３.００当量)を１５℃で加えた。混合物をＮ$_2$下、８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１－１が完全に消費され、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ(１００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２×１００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機層をブライン(２×１００ｍＬ)で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物１－２(１１.２ｇ、粗生成物)を褐色の固体として得た。

【０３５１】

工程ｂ：

化合物１－２(１０.７ｇ、３９.６ｍｍｏｌ、１.００当量)のＭｅＯＨ(１２０ｍＬ)およびＨ$_2$Ｏ(４０ｍＬ)中溶液に、ＮａＯＨ(３.１７ｇ、７９.２ｍｍｏｌ、２.００当量)を１５℃で加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１－２が残留し、所望の質量を検出したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣をＨ$_2$Ｏ(５０ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃ(２×５０ｍＬ)で洗浄した。水層をＨＣｌ(２Ｍ)でｐＨ５に調整し、ＥｔＯＡｃ(２×５０ｍＬ)で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相中圧液体クロマトグラフィー(「ＭＰＬＣ」)(ギ酸条件)で精製した。化合物１－３(３.１０ｇ、１４.５ｍｍｏｌ、収率３６.６％)を白色の固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

【０３５２】

工程ｃ：

化合物１－４(５.００ｇ、２３.１ｍｍｏｌ、１.００当量)およびＮ－ブロモスクシンイミド(「ＮＢＳ」)(４.１２ｇ、２３.２ｍｍｏｌ、１.００当量)のＣＣｌ$_4$(６０ｍＬ)中溶液に、アゾビスイソブチロニトリル(「ＡＩＢＮ」)(３８０ｍｇ、２.３１ｍｍｏｌ、０.１００当量)を２０℃、Ｎ$_2$下で加えた。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ(ＳｉＯ$_2$、石油エーテル(「ＰＥ」)／ＥｔＯＡｃ＝１０／１)は、化合物１－４が残留し、２つの新規スポットが形成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ＳｉＯ$_2$、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／０ｔｏ１０／１)で精製して、化合物１－５(２.８０ｇ、９.４９ｍｍｏｌ、収率４１.０％)を褐色の油として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H).

【０３５３】

工程ｄ：

化合物１－５(２.８０ｇ、９.４９ｍｍｏｌ、１.００当量)のＭｅＣＮ(５０ｍＬ)中溶液に、ＰＰｈ$_3$(２.４９ｇ、９.４９ｍｍｏｌ、１.００当量)を２０℃で加えた。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１－５が完全に消費され、所望の質量を有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物１－６(５.４０ｇ、粗生成物)を黄色のガムとして得た。

【０３５４】

工程ｅ：

化合物１－６(３.８０ｇ、６.８２ｍｍｏｌ、１.００当量)のＤＭＦ(４０ｍＬ)中溶液に、ＮａＨ(３５５ｍｇ、８.８８ｍｍｏｌ、６０％純度、１.３０当量)を２０℃で加えた。混合物を２０℃で０.５時間撹拌した。４－クロロピリジン－３－カルボアルデヒド(１.０６ｇ、７.５２ｍｍｏｌ、１.１０当量)を混合物に０℃で加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１－６が完全に消費され、所望の質量を有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。水(１５０ｍＬ)を混合物に加え、次いでこれを濾過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させて、化合物１－７(１.９３ｇ、粗生成物)を褐色の固体として得た。

【０３５５】

工程ｆ：

反応物を１０の並行したバッチに配置した。化合物１－７(１００ｍｇ、２９５μｍｏｌ、１.００当量)および(４－メトキシフェニル)メタンアミン(４８.６ｍｇ、３５４μｍｏｌ、４５.９μＬ、１.２０当量)のジオキサン(５ｍＬ)中溶液に、ｔ－ＢｕＯＮａ(５６.６ｍｇ、５８９μｍｏｌ、２.００当量)、ジシクロヘキシル－[２－(２,４,６－トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(２８.２ｍｇ、５９.２μｍｏｌ、０.２００当量)および[２－(２－アミノフェニル)フェニル]パラジウム(１＋)；ジシクロヘキシル－[２－(２,４,６－トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン；メタンスルホン酸塩(４９.８ｍｇ、５８.８μｍｏｌ、０.２００当量)を２０℃、N_2下で加えた。混合物を１００℃で１２時間、N_2下で撹拌した。ＴＬＣ(SiO_2、ＰＥ／ＴＨＦ＝１／２)は、化合物１－７が完全に消費され、４つの新規スポットが形成されたことを示した。４つのバッチを組み合わせ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2、ＰＥ／ＴＨＦ＝１／２)で精製して、化合物１－８(２４０ｍｇ、６６８μｍｏｌ、収率２２.７％)を黄色の油として得た。

【０３５６】

工程ｇ：

１０％Ｐｄ／Ｃ(６０.０ｍｇ、５０％水)のＥｔＯＡｃ(１０ｍＬ)中混合物に、化合物１－８(１５０ｍｇ、４１７μｍｏｌ、１.００当量)を２０℃で、N_2雰囲気下で加えた。懸濁液を脱気し、H_2で５回パージした。混合物をH_2(５０Ｐｓｉ)下、３０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が不完全であることを示した。混合物をH_2(５０Ｐｓｉ)下、３０℃でもう１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは反応が依然として不完全であることを示した。混合物をH_2(５０Ｐｓｉ)下、５０℃でもう１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、化合物１－９(１２０ｍｇ、粗生成物)を黄色の油として得た。

【０３５７】

工程ｈ：

化合物１－９(５０.０ｍｇ、１５１μｍｏｌ、１.００当量)のＤＭＦ(４ｍＬ)中溶液に、化合物１－３(３５.６ｍｇ、１６６μｍｏｌ、１.１０当量)、(７－アザベンゾトリアゾール－１－イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(「ＰｙＡＯＰ」)(８６.５ｍｇ、１６６μｍｏｌ、１.１０当量)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(「ＤＩＰＥＡ」)(４８.８ｍｇ、３７８μｍｏｌ、６５.８μＬ、２.５０当量)を２０℃で加えた。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物Ｉ－９が残留し、所望の質量を有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。水(１０ｍＬ)を混合物に加え、次いでこれを濾過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させた。化合物Ｉ－１０(５３.０ｍｇ、粗生成物)を黄色の油として得た。

【０３５８】

工程ｉ：

化合物Ｉ－１０(５０.０ｍｇ、９４.８μｍｏｌ、１.００当量)のトリフルオロ酢酸(「ＴＦＡ」)(２ｍＬ)中溶液を、４０℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物Ｉ－１０が完全に消費され、所望の質量を有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濃縮した。残渣をＭｅＯＨ(２ｍＬ)に溶解した。懸濁液を濾過し、濾液を分取

ＨＰＬＣ(カラム：Welch Xtimate C18　１００×２５mm×３μm；移動相：[水(０.０４％ＨＣｌ)－ＭｅＣＮ]；Ｂ％：５％～３０％、８分)で精製した。画分を減圧下で濃縮して、ＭｅＣＮの大部分を３０℃で除去し、水相を凍結乾燥した。化合物１(１１.７mg、２５.２μmol、収率２６.６％、純度９９.７％、１.５ＨＣｌ)を褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.93 (br s, 1.5H), 11.04 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.10 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 3H), 7.19 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.02 (s, 4H). LC-MS (ESI+): m/z 204.5/408.1 (M/2+H)/(M+H).

[実施例２]

【０３５９】

生物学的アッセイ

Ｆｏｘｐ３誘導アッセイ

ＣＤ４＋／ＣＤ２５＋Ｔ細胞(Ｔｒｅｇ)の誘導

５)培養した。
【０３６３】
２.段階希釈範囲１～６０,０００ｎＭの薬物を生成し、１０μＬの薬物を加え、これにより１～３０,０００ｎＭの範囲が生じ、穏やかにサッキングしながらこれを混合する。一部の実験では範囲は１０～２０,０００ｎＭである。薬物の存在下および非存在下、５％CO_2を用いて、細胞を３７℃で１２時間培養した。
【０３６４】
３.プロトコールに従い、ＯＮＥ－Ｓｔｅｐ(商標)Luciferase Assay System(BPS Bioscience, Cat.#60690)を各ウェルに加える。等容量のルシフェラーゼアッセイ作業用溶液(構成成分Ａ＋構成成分Ｂ)を各ウェルの培地に加える。一例として、２０μｌの培地を有する３８４ウェルプレートは、１ウェル当たり２０μｌのルシフェラーゼアッセイ作業用溶液を必要とする。
【０３６５】
４.プレートを室温で≧１５分間穏やかに振動させる。照度計を使用してホタル発光を測定する。
【０３６６】
本明細書で開示されている、選択された化合物のＡｋｔ３阻害および活性化の活性が表１および２にそれぞれ示されている。
【０３６７】
ホスホ－Ａｋｔアイソフォーム特異性アッセイ
ヒトのＣＤ４＋／ＣＤ４５ＲＡ＋／ＣＤ２５－未刺激のＴ細胞を、誘導条件下(ＩＬ－２／抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)、化合物の非存在下または存在下で７２時間プレーティングした。各ホスホ－ＡＫＴアイソフォームに対する化合物の特異性を決定するため、ホスホ－ＡＫＴ細胞のＨＴＲＦキット(Cisbioカタログ番号63ADK078PEG(ｐＡＫＴ１)、63ADK080PEG(ｐ－ＡＫＴ２)および63ADK082PEG(ｐＡＫＴ３))を製造業者の仕様に従い使用した。簡単に説明すると、上清の除去後、細胞を溶解し、全タンパク質濃度を測定し、すべての試料に対して正規化した。細胞溶解物を３８４ウェルプレートに移し、Ｅｕクリプテート抗体＋ｄ２抗体混合物を加えた。このプロセスは各アイソフォームに対して同じであったが、各キットからそれぞれ対応するアイソフォーム抗体を利用した。陽性および陰性対照(キットで供給)を各実験に組み込んだ。プレートを終夜インキュベートした。ＴＲＦ蛍光プロトコールに対する設定を利用して、Varioskan Luxリーダーでデータ収集を実施した。データは、ＤＭＳＯで処理した対照に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。
【０３６８】
ＩＬ－１０　ＥＬＩＳＡアッセイ
刺激条件(ＩＬ－２／抗－ＣＤ３／抗－ＣＤ２８)下、化合物の非存在下または存在下で、ヒトＣＤ４＋／ＣＤ２５＋天然Ｔｒｅｇ細胞をプレーティングした。インキュベーションから２４および４８時間後、上清を収集し、製造業者の仕様(Invitrogen BMS215-2)に従い、ヒトＩＬ－１０ＥＬＩＳＡキットを使用して、ＩＬ－１０濃度を決定した。簡単に説明すると、上清を、プレコートした９６－ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、これに続いてビオチン－コンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰを加えた。インキュベーション後、基質を加え、酸の添加により反応を停止した。Varioskan Luxリーダーを使用して吸光度を４５０ｎｍで測定した。公知の濃度のＩＬ－１０(キットで提供)を使用して、標準曲線を作成し、上清中のＩＬ－１０の濃度を計算した。データは、未処理の刺激した細胞対照に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を３連で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。
【０３６９】
ＦｏｘＰ３　ＥＬＩＳＡアッセイ
ヒトＣＤ４＋／ＣＤ４５ＲＡ＋／ＣＤ２５－未刺激のＴ細胞を、誘導条件(ＩＬ－２／

抗ＣＤ３／抗ＣＤ２８＋ＴＧＦβ)下、化合物の非存在下または存在下で７２時間プレーティングした。インキュベーション後、細胞を溶解し、製造業者の仕様(LSBio、LS-F5047)に従い、Human FoxP3 ELISAキットを使用して、ＦｏｘＰ３タンパク質を溶解物中で測定した。簡単に説明すると、溶解物を、プレコートした９６－ウェルＥＬＩＳＡプレートに加え、インキュベートし、これに続いてビオチン－コンジュゲート検出抗体およびストレプトアビジン－ＨＲＰと共にインキュベートした。インキュベーション後、基質を加え、酸の添加により反応を停止した。Varioskan Luxリーダーを使用して、吸光度を４５０ｎｍで測定した。公知の濃度のＦｏｘＰ３(キットで提供)を使用して、標準曲線を作成し、溶解物中のＦｏｘＰ３の濃度を計算した。データは、化合物の非存在下で誘導された細胞に対する変化のパーセントとして提示された。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０３７０】

ｉＴｒｅｇ誘導アッセイ

ソートしたヒトＣＤ４Ｔ細胞をｉＴｒｅｇの誘導のために使用した。異なる濃度の薬物の非存在下または存在下で、ヒトＴ細胞活性化ビーズ(Gibco Dynabeads CD3/CD28)、１００ＩＵ／ｍＬのＩＬ２および５ｎｇ／ｍＬのＴＧＦ－βを使用した。誘導に対する陰性対照として、ＴＧＦ－βを有さない試料を使用した。ＴＧＦ－βおよび薬物による刺激の存在下で、３日間の培養後、ゲーティングおよび有毒性用量の排除のため、細胞を固定可能な生存／死滅細胞染色(Life Technologies)で染色し、製造業者の仕様(BD Bioscience)に従い、Ｆｏｘｐ３緩衝液キットを使用して、固定し、透過性にし、抗Ｆｏｘｐ３抗体で染色した。染色後、フローサイトメーターを使用して、細胞を取得した。各試験条件を２回反復で実行し、アッセイを少なくとも２回実施した。

【０３７１】

示された用量の小分子の強制経口投与を介して、ＴＣ－１腫瘍保持マウスを処置した。単回の治療から２日後、脾臓を単離し、フローサイトメトリーを使用して、Ｔｒｅｇの％を評価した。％Ｔｒｅｇを未処理の対照に対して正規化した。

【０３７２】

Ｆｏｘｐ３誘導アッセイで測定した場合、化合物１に対するＩＣ$_{50}$値は＜１μＭであった。

【配列表】

2024541975000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 497/12 (2023.01)
ADD. - A61P 25/14; A61P 35/02; A61P 37/00 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 497/12 (2023.05)

ADD. - A61P 35/02; A61P 37/00; A61P 25/14 (2023.05)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUBCHEM, SID 275751080, Modify Date: 21 November 2016 [retrieved on 14 March 2023].,Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/275751080> entire document	1-3, 9
A	US 2010/0222321 A1 (ARMSTRONG et al.) 02 September 2010 (02.09.2010) entire document	1-3, 9
P, A	WO 2021/226517 A1 (GEORGIAMUNE LLC) 11 November 2021 (11.11.2021) entire document	1-3, 9

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2023	JUL 03 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079290

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

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

   a. ☐ forming part of the international application as filed.

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

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

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

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079290

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-8, 10-14, 16-38, 43-71, 76, 79-111
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 9

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/079290

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-4, 9, 15, 38-42, 72-75, 77, and 78 are drawn to compounds of Formula Ia or Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that when Y3 or Y4 is connected to -E-G, Y3 or Y4 is C, and is restricted to a compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is the first shown moiety; each occurrence of X1, X2, X3, X4, X5, X6, and X7 is independently CR1; each occurrence of R1 is independently H; Q is C(Ra)2 where each Ra is independently H; Y1, Y2, Y4, and Y5 are each independently N; Y3 is connected to E of –E-G- and is C; -E-G- is –C(=O)NRx- wherein Rx is H; Z1, Z2, and Z4 are each independently N; T is O; L is absent; m is 0; and U1, U2, U3, and U4 are each independently N. It is believed that claims 1-3 and 9 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula Ia, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is the first shown moiety; X1 is N; each occurrence of X2, X3, X4, X5, X6, and X7 is independently CR1; each occurrence of R1 is independently H; Q is C(Ra)2 where each Ra is independently H; Y1, Y2, Y4, and Y5 are each independently N; Y3 is connected to E of –E-G- and is C; -E-G- is –C(=O)NRx- wherein Rx is H; Z1, Z2, and Z4 are each independently N; T is O; L is absent; m is 0; and U1, U2, U3, and U4 are each independently N. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables A, Q, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, E, G, Z1, Z2, Z3, Z4, L, m, T, U1, U2, U3, U4, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula Ia or Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by Substance Record for SID 275751080 to PubChem (hereinafter, "PubChem").

PubChem teaches a compound having the core structure of Formula Ia or Ib, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K	*31/4709(2006.01)*	A61K	31/444	
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	31/4709	
A61P	*25/00 (2006.01)*	A61K	45/00	
A61P	*3/04 (2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*29/00 (2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*31/12 (2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*27/02 (2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*37/06 (2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*35/00 (2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*9/10 (2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*17/00 (2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*25/16 (2006.01)*	A61P	17/00	
A61P	*25/14 (2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*31/18 (2006.01)*	A61P	25/14	
A61P	*25/28 (2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*25/02 (2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*3/08 (2006.01)*	A61P	25/02	
A61P	*3/06 (2006.01)*	A61P	3/08	
A61P	*1/16 (2006.01)*	A61P	3/06	
A61P	*37/08 (2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*11/06 (2006.01)*	A61P	37/08	
A61P	*35/02 (2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*37/02 (2006.01)*	A61P	35/02	
A61P	*17/14 (2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*13/12 (2006.01)*	A61P	17/14	
A61P	*15/00 (2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*1/18 (2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*7/00 (2006.01)*	A61P	1/18	
A61P	*1/04 (2006.01)*	A61P	7/00	
A61P	*7/06 (2006.01)*	A61P	1/04	
A61P	*7/04 (2006.01)*	A61P	7/06	
A61P	*9/00 (2006.01)*	A61P	7/04	
A61P	*31/04 (2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*19/02 (2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*21/00 (2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P	*17/06 (2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*43/00 (2006.01)*	A61P	21/00	
A61P	*17/04 (2006.01)*	A61P	17/06	
		A61P	43/00	１０５
		A61P	43/00	１２１
		A61P	17/04	

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

(72)発明者　ムクルティチャン，ミカエル
アメリカ合衆国９１０４２カリフォルニア州タジャンガ、タジャンガ・キャニオン・ブールバード９４５０
(72)発明者　マッコス，マルコム
アメリカ合衆国２９４５５サウスカロライナ州シーブルック・アイランド、シーブルック・アイランド・ロード２５５６

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA022 ZA052 ZA062

Fターム（参考） ZA122 ZA151 ZA152 ZA161 ZA182 ZA201 ZA221 ZA222 ZA292 ZA331 ZA341 ZA361 ZA511 ZA551 ZA591 ZA661 ZA681 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891 ZA921 ZA941 ZA961 ZB071 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB151 ZB211 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331 ZC061 ZC202 ZC331 ZC351 ZC541 ZC551 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 CB14 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB05 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06 ZC33 ZC35 ZC54 ZC55 ZC75