

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7385356号
(P7385356)

(45)発行日 令和5年11月22日(2023.11.22)

(24)登録日 令和5年11月14日(2023.11.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	495/14 (2006.01)	C 0 7 D	495/14
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04

請求項の数 47 (全241頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-526853(P2018-526853)
 (86)(22)出願日 平成28年11月23日(2016.11.23)
 (65)公表番号 特表2018-538281(P2018-538281
 A)
 (43)公表日 平成30年12月27日(2018.12.27)
 (86)国際出願番号 PCT/US2016/063502
 (87)国際公開番号 WO2017/091673
 (87)国際公開日 平成29年6月1日(2017.6.1)
 審査請求日 令和1年11月25日(2019.11.25)
 審判番号 不服2021-16315(P2021-16315/J
 1)
 審判請求日 令和3年11月29日(2021.11.29)
 (31)優先権主張番号 62/261,703
 (32)優先日 平成27年12月1日(2015.12.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 511071555
 ダナ・ファーバー キャンサー インスティュート、インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02115-5450、ボストン、ブルックライン アヴェニュー 450
 (74)代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 チー, ジュン
 (72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02067、シャロン、パイン グローブ
 アヴェニュー 26
 田中 実
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02215、ボストン、ブルックライン
 最終頁に続く

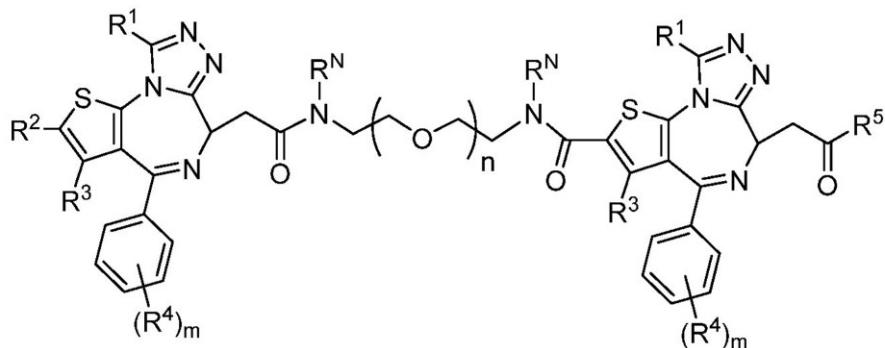
(54)【発明の名称】 二価プロモドメインインヒビターおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I-c) :

【化1】



(I-c)

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

どの場合のR¹、R²、R³、およびR⁴も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-N

O_2 、 $-N_3$ 、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または $-SR^c$ である；

どの場合のR^aも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR^bも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

どの場合のR^cも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、または任意置換C_{1~6}アシルである；

R⁵は、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、 $-OR^{5a}$ 、または $-N(R^{5b})_2$ である；

どの場合のR^{5a}も、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR^{5b}も、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、任意置換-C_{1~6}アルキル-ヘテロシクリル、または窒素保護基である；

どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である；

各R^Nは、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-N(R^b)₂、-SH、-SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^b)₂、-OC(=O)N(R^b)₂、-NR^bbC(=O)R^{aa}、-NR^bbCO₂R^{aa}、-NR^bbC(=O)N(R^b)₂、-SO₂N(R^b)₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{aa}も、独立して、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{bb}も、独立して、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{cc}も、独立して、水素、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(Boc)、ベンジルカルバマート(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホニアミド(Ts)から選択される；および

各酸素保護基は、独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエチルシリル(TESS)、トリメチルシリル(TMDS)、メトキシメチル(MOM)、テトラヒドロピラニル(THP)、t-ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルから選択される、

前記化合物。

【請求項 2】

化合物が、式(I-d)：

10

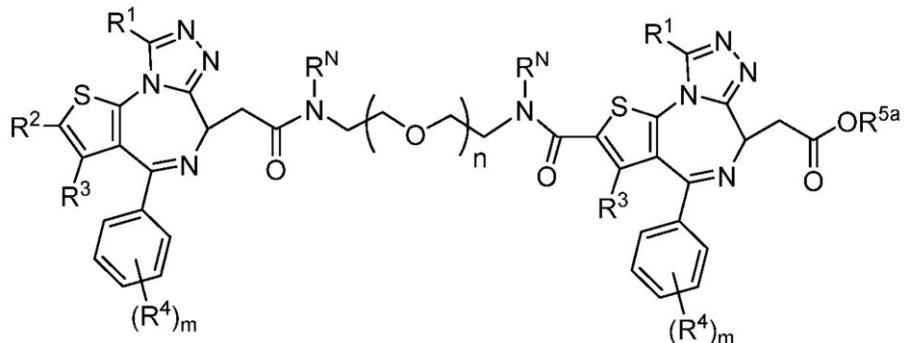
20

30

40

50

【化 2】



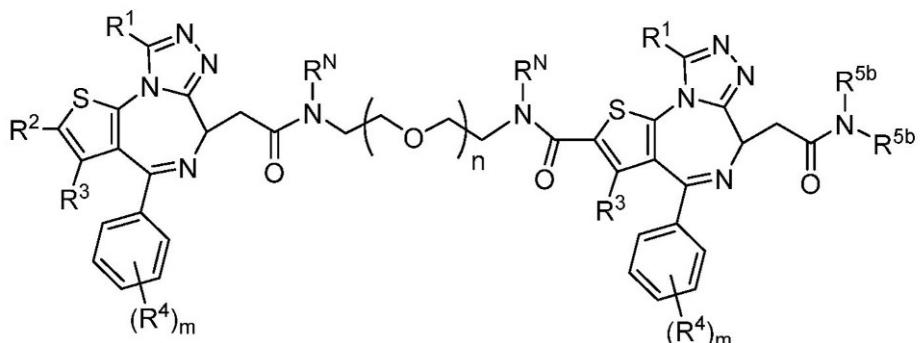
10

(I-d)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である
あるいは

化合物は、式 (I - f) :

【化 3】



20

(I-f)

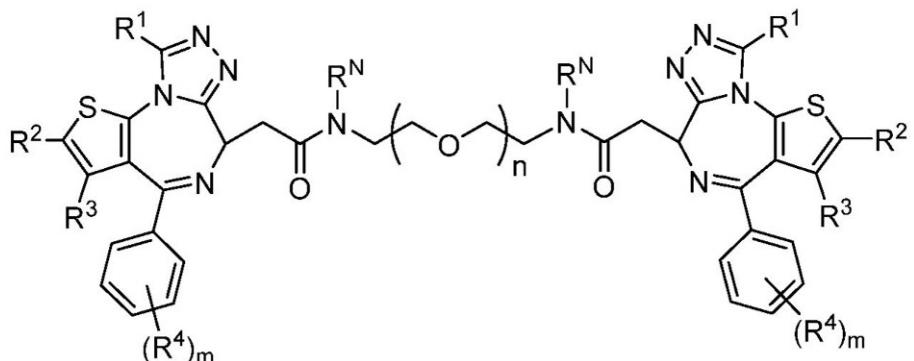
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である
請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

式 (I I - c) :

【化 4】



40

(II-c)

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体で
あって、式中：

どの場合の R¹、R²、R³、および R⁴ も、独立して、水素、ハロゲン、-C≡N、-N

50

O_2 、 $-N_3$ 、任意置換 $C_{1~6}$ アルキル、任意置換 $C_{1~6}$ アシル、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、または $-SR^c$ である；

どの場合の R^a も、独立して、水素、任意置換 $C_{1~6}$ アルキル、任意置換 $C_{1~6}$ アシル、または酸素保護基である；

どの場合の R^b も、独立して、水素、任意置換 $C_{1~6}$ アルキル、任意置換 $C_{1~6}$ アシル、または窒素保護基である；

どの場合の R^c も、独立して、水素、任意置換 $C_{1~6}$ アルキル、または任意置換 $C_{1~6}$ アシルである；

どの場合の m も、独立して、0、1、2、3、4、または5である；

各 R^N は、独立して、水素、任意置換 $C_{1~6}$ アルキル、任意置換 $C_{1~6}$ アシル、または窒素保護基である；

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $C_{1~10}$ アルキル、および $C_{1~10}$ ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{aa} も、独立して、 $C_{1~10}$ アルキル、および $C_{1~10}$ ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{bb} も、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1~10}$ アルキル、および $C_{1~10}$ ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{cc} も、独立して、水素、 $C_{1~10}$ アルキル、および $C_{1~10}$ ペルハロアルキルから選択される；

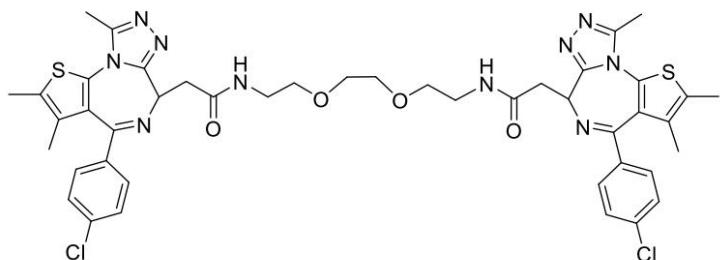
各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、 t -ブチルカーボナート(BOC)、ベンジルカルバマート(CBz)、9-フルオレニルメチルカーボナート($Fmoc$)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、または p -トルエンスルホニアミド(Ts)から選択される；および

各酸素保護基は、独立して、シリル、 t -ブチルジフェニルシリル($TBDPS$)、 t -ブチルジメチルシリル($TBDMS$)、トリイソプロピルシリル($TIPS$)、トリエチルシリル(TES)、トリメチルシリル(TMS)、メトキシメチル(MOM)、テトラヒドロピラニル(THP)、 t -ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルから選択される、

前記化合物；

ただし、該化合物は、式

【化5】



であらわされる化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性

10

20

30

40

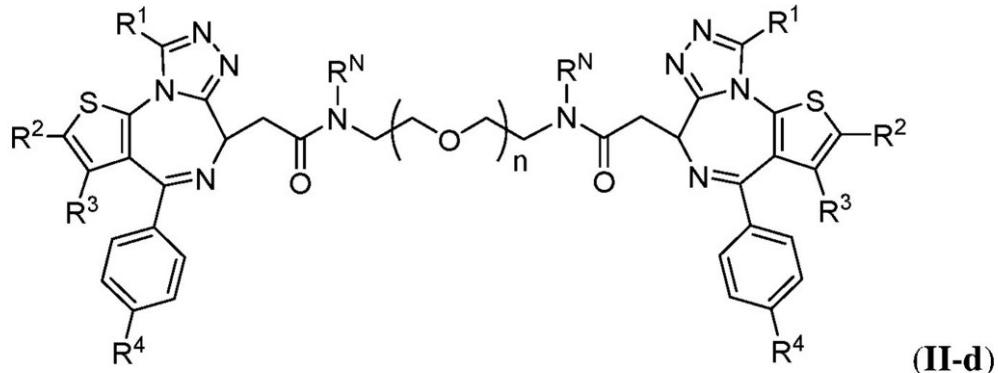
50

体ではない。

【請求項 4】

化合物が、式(II-d)：

【化6】

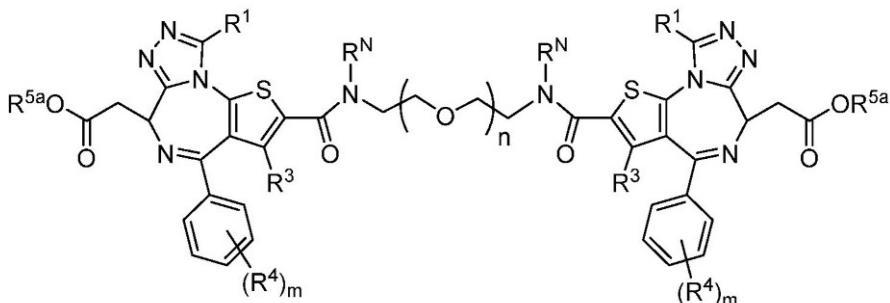


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である
、請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

式(III-b)：

【化7】



(III-b)

30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

どの場合のR¹、R³、およびR⁴も独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または-SR^cである；

どの場合のR^aも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR^bも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

どの場合のR^cも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、または任意置換C_{1~6}アシルである；

どの場合のR^{5a}も、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である；

各R^Nは、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃

40

50

H、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{b b})₂、-SH、-SR^{a a}、-C(=O)R^{a a}、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^{a a}、-OC(=O)R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=O)N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=O)R^{a a}、-NR^{b b}CO₂R^{a a}、-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})₂、-SO₂N(R^{b b})₂、-SO₂R^{a a}、-SO₂OR^{a a}、-OSO₂R^{a a}、-S(=O)R^{a a}、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{a a}も、独立して、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{b b}も、独立して、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)(N(R^{c c})₂)₂、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{c c}も、独立して、水素、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(Boc)、ベンジルカルバマート(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホニアミド(Ts)から選択される；および

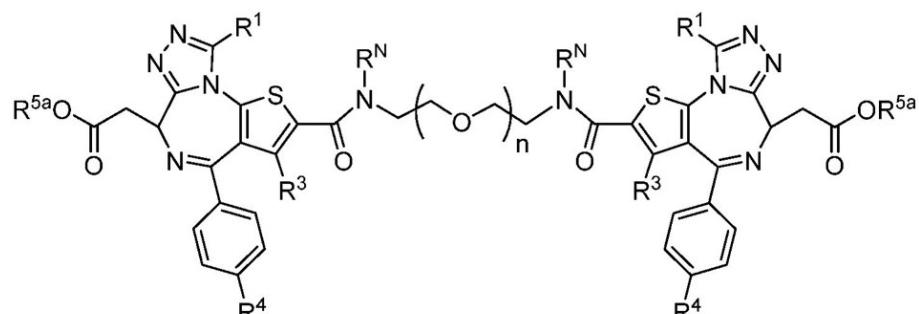
各酸素保護基は、独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエチルシリル(TESS)、トリメチルシリル(TMDS)、メトキシメチル(MOM)、テトラヒドロピラニル(THP)、t-ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ビバロイル、またはベンゾイルから選択される、

前記化合物。

【請求項6】

化合物が、式(I-II-c)：

【化8】



(III-c)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

式(I-IV-b)：

10

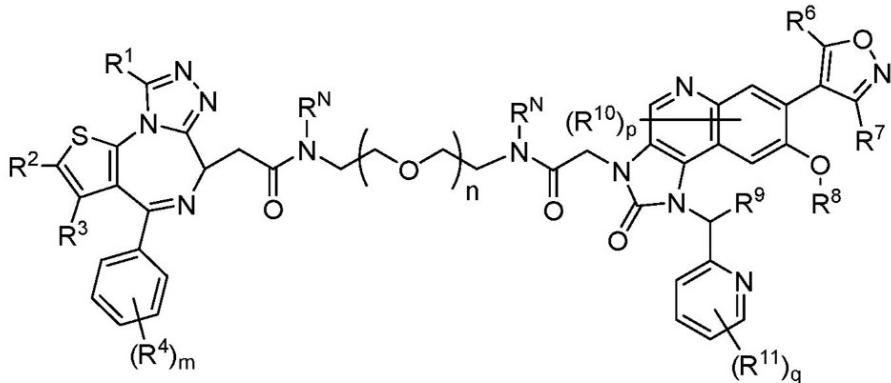
20

30

40

50

【化9】



(IV-b)

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

どの場合の R¹、R²、R³、および R⁴も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または -SR^cである；

どの場合の R^aも、独立して、水素、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合の R^bも、独立して、水素、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、または窒素保護基である；

どの場合の R^cも、独立して、水素、任意置換 C_{1～6}アルキル、または任意置換 C_{1～6}アシル；

どの場合の m も、独立して、0、1、2、3、4、または 5 である；

どの場合の R⁶、R⁷、R¹⁰、および R¹¹も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または -SR^cである；

R⁹は、水素、ハロゲン、または任意置換 C_{1～6}アルキルである；

R⁸は、水素、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、または酸素保護基である；

p は、0、1、2、または 3 である；

q は、0、1、2、3、または 4 である；

各 R^Nは、独立して、水素、任意置換 C_{1～6}アルキル、任意置換 C_{1～6}アシル、または窒素保護基である；および

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^a、-N(R^b)₂、-SH、-SR^a、-C(=O)R^a、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^a、-OC(=O)R^a、-OCO₂R^a、-C(=O)N(R^b)₂、-OC(=O)N(R^b)₂、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bCO₂R^a、-NR^bC(=O)N(R^b)₂、-SO₂N(R^b)₂、-SO₂R^a、-SO₂OR^a、-OSO₂R^a、-S(=O)R^a、C_{1～10}アルキル、および C_{1～10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^aも、独立して、C_{1～10}アルキル、および C_{1～10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^bも、独立して、水素、-OH、-OR^a、-N(R^c)₂、-C(=O)R^a、-C(=O)N(R^c)₂、-CO₂R^a、-SO₂R^a、-SO₂N(R^c)₂、-SO₂R^c、-SO₂OR^c、-SOR^a、-P(=O)(R^a)

2、-P(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)(NR^{c c})₂、C_{1~10}アルキル
、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{c c}も、独立して、水素、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロ
アルキルから選択される；

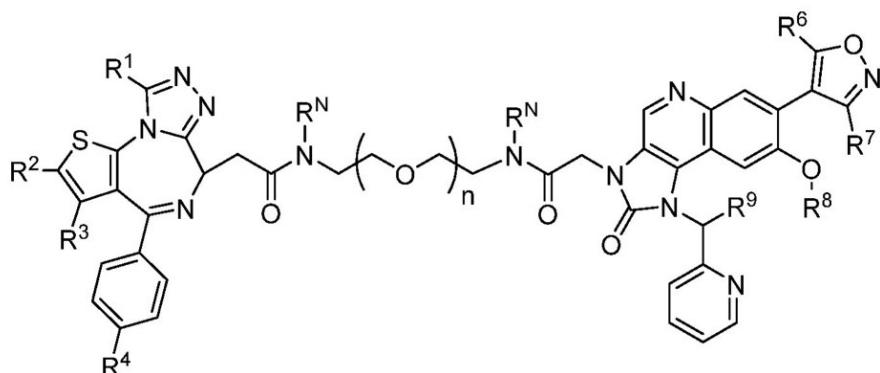
各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(Boc)、
ベンジルカルバマート(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、
トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホニア
ミド(Ts)から選択される；および

各酸素保護基は、独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、t
-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエ
チルシリル(TES)、トリメチルシリル(TMS)、メトキシメチル(MOM)、テトラ
ヒドロピラニル(THP)、t-ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ピバ
ロイル、またはベンゾイルから選択される。
前記化合物。

【請求項8】

化合物が、式(IV-c)：

【化10】



(IV-c)

10

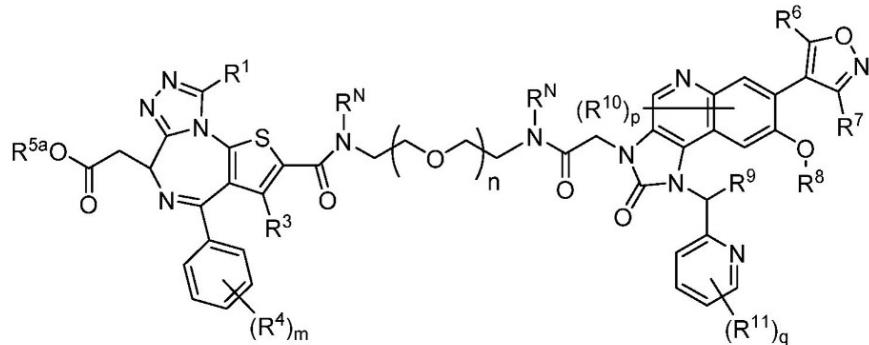
20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である
、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

式(V-c)：

【化11】



(V-c)

40

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体で
あって、式中：

50

どの場合の R¹、R³、および R⁴も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または-SR^cである；

どの場合の R^aも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合の R^bも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

どの場合の R^cも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、または任意置換C_{1~6}アシルである；

どの場合の R^{5a}も、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合の m も、独立して、0、1、2、3、4、または 5 である；

どの場合の R⁶、R⁷、R¹⁰、および R¹¹も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または-SR^cである；

R⁹は、水素、ハロゲン、または任意置換C_{1~6}アルキルである；

R⁸は、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

p は、0、1、2、または 3 である；

q は、0、1、2、3、または 4 である；

各 R^Nは、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；および

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-SH、-SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、C_{1~10}アルキル、および C_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{aa}も、独立して、C_{1~10}アルキル、および C_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{bb}も、独立して、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-SO₂(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C_{1~10}アルキル、および C_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合の R^{cc}も、独立して、水素、C_{1~10}アルキル、および C_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(Boc)、ベンジルカルバマート(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、または p-トルエンスルホニアミド(Ts)から選択される；および

各酸素保護基は、独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエチルシリル(TEG)、トリメチルシリル(TMDS)、メトキシメチル(MOM)、テトラヒドロピラニル(THP)、t-ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ビバロイル、またはベンゾイルから選択される。

前記化合物。

【請求項 10】

10

20

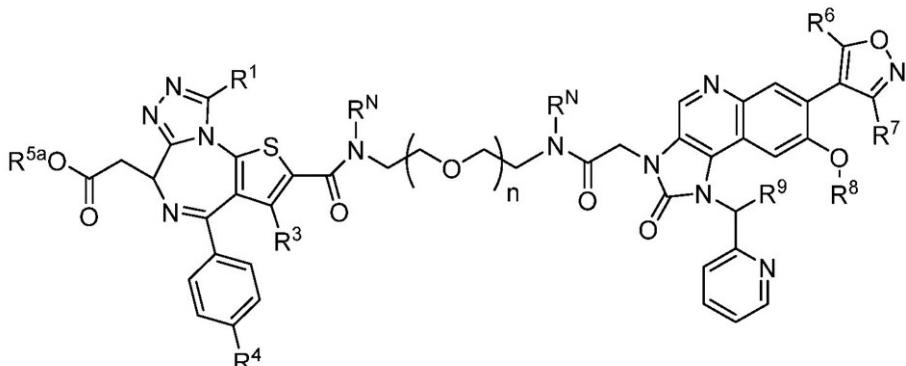
30

40

50

化合物が、式（V-d）：

【化12】



(V-d)

10

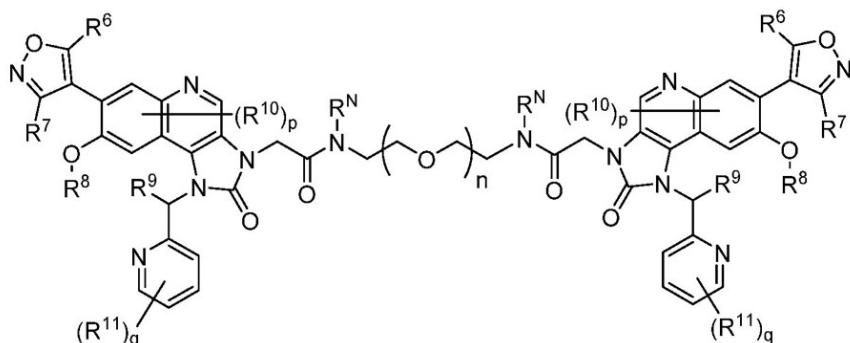
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

式（VI-b）：

【化13】

20



(VI-b)

30

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体であって、式中：

どの場合のR⁶、R⁷、R¹⁰、およびR¹¹も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、-OR^a、-N(R^b)₂、または-SR^cである；

R⁹は、水素、ハロゲン、または任意置換C_{1~6}アルキルである；

どの場合のR^aも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR^bも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；

どの場合のR^cも、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、または任意置換C_{1~6}アシルである；

どの場合のR⁸も、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または酸素保護基である；

pは、0、1、2、または3である；

qは、0、1、2、3、または4である；

各R^Nは、独立して、水素、任意置換C_{1~6}アルキル、任意置換C_{1~6}アシル、または窒素保護基である；および

40

50

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である；

各任意置換は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{b b})₂、-SH、-SR^{a a}、-C(=O)R^{a a}、-CO₂H、-CHO、-CO₂R^{a a}、-OC(=O)R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-C(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=O)N(R^{b b})₂、-NR^{b b}C(=O)R^{a a}、-NR^{b b}CO₂R^{a a}、-NR^{b b}C(=O)N(R^{b b})₂、-SO₂N(R^{b b})₂、-SO₂R^{a a}、-SO₂OR^{a a}、-OSO₂R^{a a}、-S(=O)R^{a a}、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{a a}も、独立して、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{b b}も、独立して、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)(N(R^{c c})₂)₂、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

どの場合のR^{c c}も、独立して、水素、C_{1~10}アルキル、およびC_{1~10}ペルハロアルキルから選択される；

各窒素保護基は、独立して、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(Boc)、ベンジルカルバマート(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホニアミド(Ts)から選択される；および

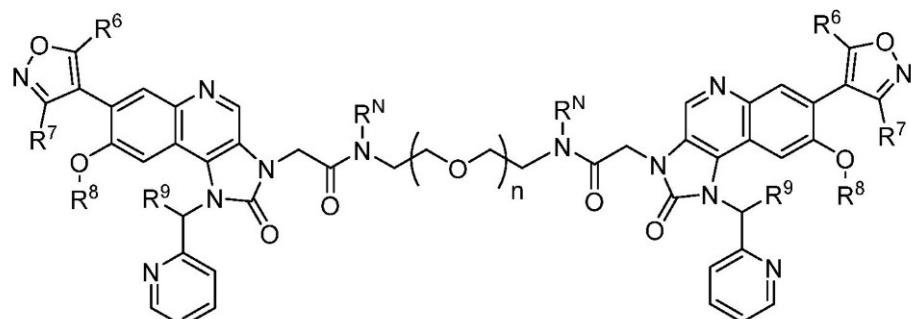
各酸素保護基は、独立して、シリル、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、トリエチルシリル(TES)、トリメチルシリル(TMS)、メトキシメチル(MOM)、テトラヒドロピラニル(THP)、t-ブチル、ベンジル(Bn)、アリル、アセチル、ビバロイル、またはベンゾイルから選択される、

前記化合物。

【請求項12】

化合物が、式(VI-c)：

【化14】



(VI-c)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R¹が、任意置換C_{1~6}アルキルであり；

任意に、R¹の少なくとも1つの場合は、独立して、任意置換C_{1~3}アルキルである；

任意に、R¹の少なくとも1つの場合は、独立して、非置換C_{1~3}アルキルである；または

任意に、R¹の少なくとも1つの場合は、メチルである、

10

20

30

40

50

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 14】

R² が、任意置換 C_{1~6} アルキルであり；

任意に、R² の少なくとも 1 つの場合は、独立して、任意置換 C_{1~3} アルキルである；

任意に、R² の少なくとも 1 つの場合は、独立して、非置換 C_{1~3} アルキルである；または

任意に、R² の少なくとも 1 つの場合は、メチルである、

請求項 1 ~ 4、7、8 および 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

10

【請求項 15】

少なくとも 1 つの場合の R³ が、任意置換 C_{1~6} アルキルであり；

任意に、R³ の少なくとも 1 つの場合は、任意置換 C_{1~3} アルキルである；

任意に、R³ の少なくとも 1 つの場合は、非置換 C_{1~3} アルキルである；または

任意に、R³ の少なくとも 1 つの場合は、メチルである、

請求項 1 ~ 10、13 および 14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 16】

R⁴ の少なくとも 1 つの場合が、独立して、ハロゲンであり；

任意に、R⁴ の少なくとも 1 つの場合は、-C₁ である；

任意に、R⁴ の少なくとも 1 つの場合は、-CN である；

任意に、m の少なくとも 1 つの場合が 1 である；

任意に、m の少なくとも 1 つの場合が 1 であり、かつ、R⁴ の 1,4-ジアゼピン環のベンゼノイド環に対する付着点がパラである、

20

請求項 1 ~ 10 および 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 17】

R⁵ が、-OR^{5a} であり；

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は独立して、-OR^{5a} であり、かつ、R^{5a} の少なくとも 1 つの場合が、独立して、任意置換 C_{1~6} アルキルである；

30

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は独立して、-OR^{5a} であり、かつ、R^{5a} の少なくとも 1 つの場合が、独立して、任意置換 C_{1~3} アルキルである；

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は独立して、-OR^{5a} であり、かつ、R^{5a} の少なくとも 1 つの場合が、独立して、非置換 C_{1~3} アルキルである；

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は独立して、-OCH₃ である；

あるいは、

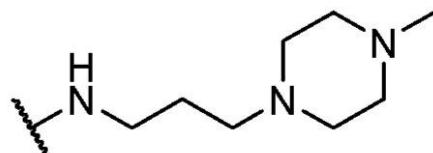
任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は、独立して、-N(R^{5b})₂ であり、かつ、R^{5b} の少なくとも 1 つの場合が、独立して、任意置換 -C_{1~6} アルキル - ヘテロシクリルである；

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は、独立して、-N(R^{5b})₂ であり、かつ、R^{5b} の少なくとも 1 つの場合が、独立して、任意置換 -C_{1~6} アルキル - ピペラジニルである；

40

任意に、R⁵ の少なくとも 1 つの場合は、式：

【化 15】



50

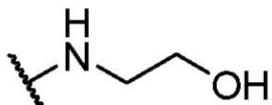
で表される；

任意に、R⁵の少なくとも1つの場合は、独立して、-N(R^{5b})₂であり、かつ、R^{5b}の少なくとも1つの場合が、独立して、任意置換C_{1~6}アルキルである；

任意に、R⁵の少なくとも1つの場合は、独立して、-N(R^{5b})₂であり、かつ、R^{5b}の少なくとも1つの場合が、独立して、置換C_{1~3}アルキル；または

任意に、R⁵の少なくとも1つの場合は、式：

【化16】



10

で表される、

請求項1および13~16のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項18】

R⁶の少なくとも1つの場合が、独立して、任意置換C_{1~6}アルキルであり；

任意に、R⁶の少なくとも1つの場合は、独立して、任意置換C_{1~3}アルキルである；

任意に、R⁶の少なくとも1つの場合は、独立して、非置換C_{1~3}アルキルである；または

任意に、R⁶の少なくとも1つの場合は、メチルである、

請求項7~17のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項19】

R⁷の少なくとも1つの場合が、独立して、任意置換C_{1~6}アルキルであり；

任意に、R⁷の少なくとも1つの場合は、独立して、任意置換C_{1~3}アルキルである；

任意に、R⁷の少なくとも1つの場合は、独立して、非置換C_{1~3}アルキルである；または

任意に、R⁷の少なくとも1つの場合は、メチルである、

請求項7~18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

20

【請求項20】

R⁸の少なくとも1つの場合が、独立して、任意置換C_{1~6}アルキルであり；

任意に、R⁸の少なくとも1つの場合は、独立して、任意置換C_{1~3}アルキルである；

任意に、R⁸の少なくとも1つの場合は、独立して、非置換C_{1~3}アルキルである；または

任意に、R⁸の少なくとも1つの場合は、メチルである、

請求項7~19のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

30

【請求項21】

R⁹の少なくとも1つの場合が、独立して、任意置換C_{1~6}アルキルであり；

任意に、R⁹の少なくとも1つの場合は、独立して、任意置換C_{1~3}アルキルである；

任意に、R⁹の少なくとも1つの場合は、独立して、非置換C_{1~3}アルキルである；または

任意に、R⁹の少なくとも1つの場合は、メチルである、

請求項7~20のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

40

【請求項22】

R^Nの少なくとも1つの場合が、水素であり；

任意に、どの場合のR^Nも、水素である、

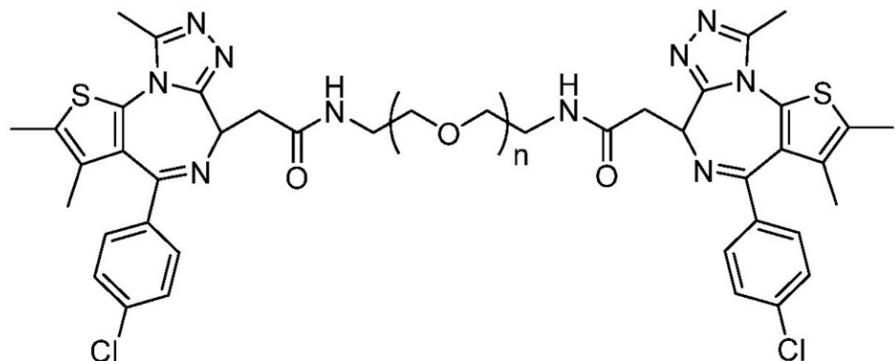
50

請求項 2、4、6、8、10 および 12～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 23】

化合物が、式 (II-h) :

【化 17】



(II-h)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である；
請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 24】

n が 6、7、または 8 である、

請求項 2、4、6、8、10 および 12～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 25】

n が、1 であるか；または、 n が、7 である、請求項 2、4、6、8、10、および 12～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 26】

以下の式：

10

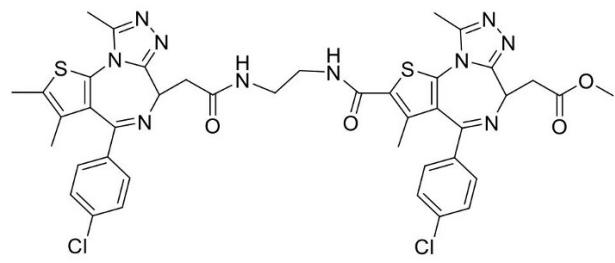
20

30

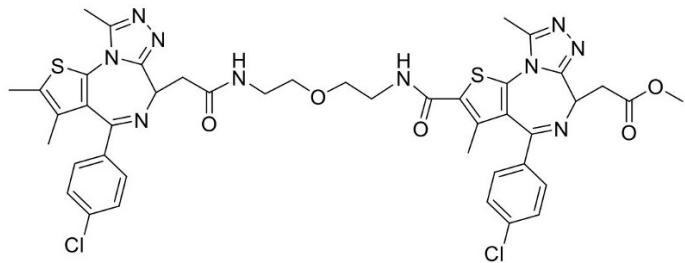
40

50

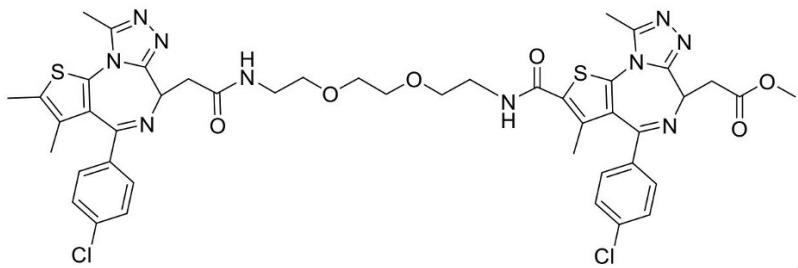
【化 18】



,

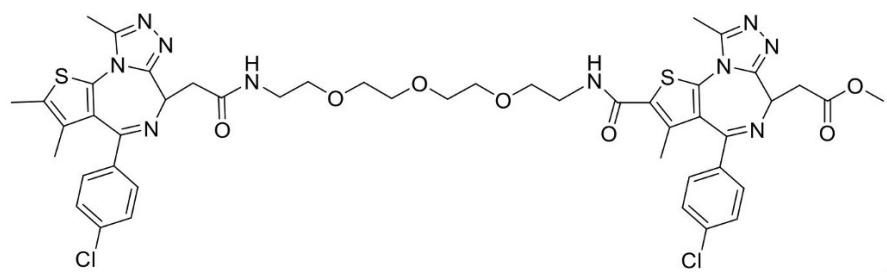


,

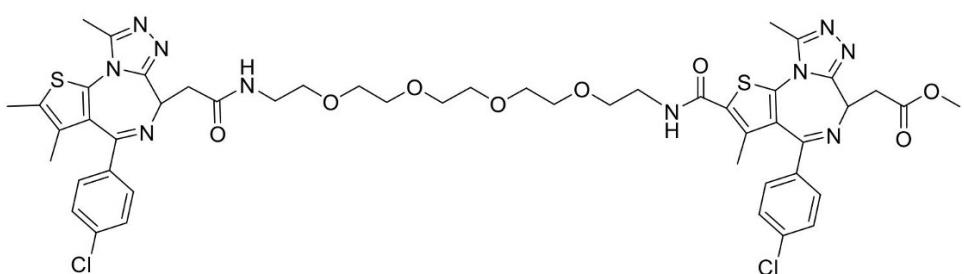


10

20



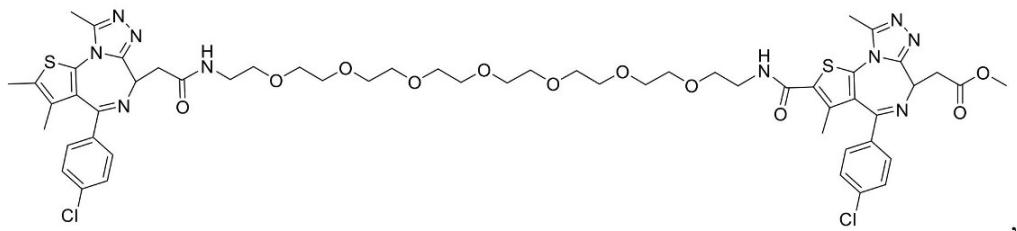
30



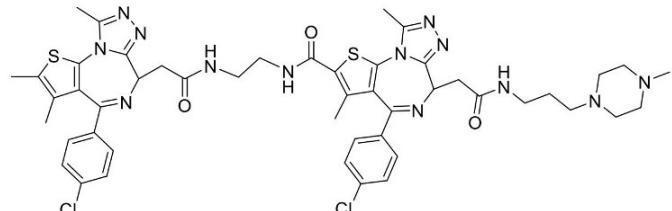
40

50

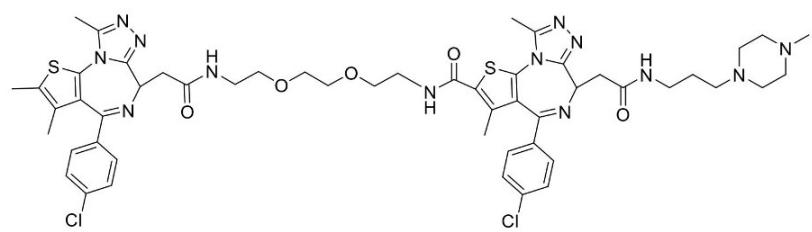
【化 19】



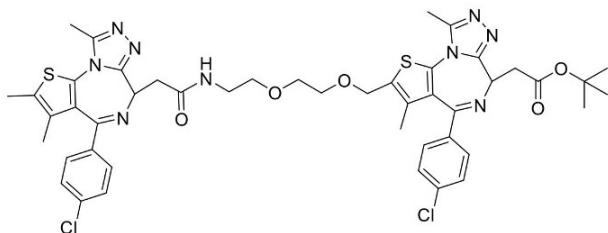
,



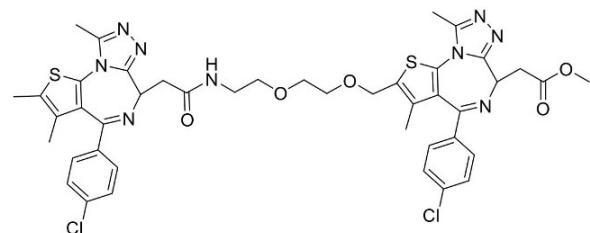
10



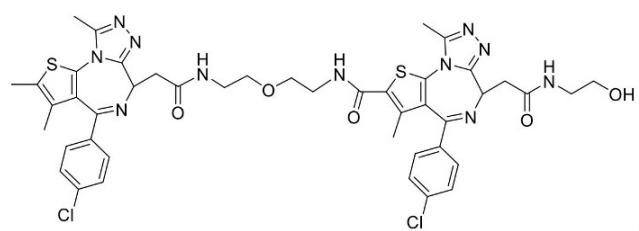
20



,



30

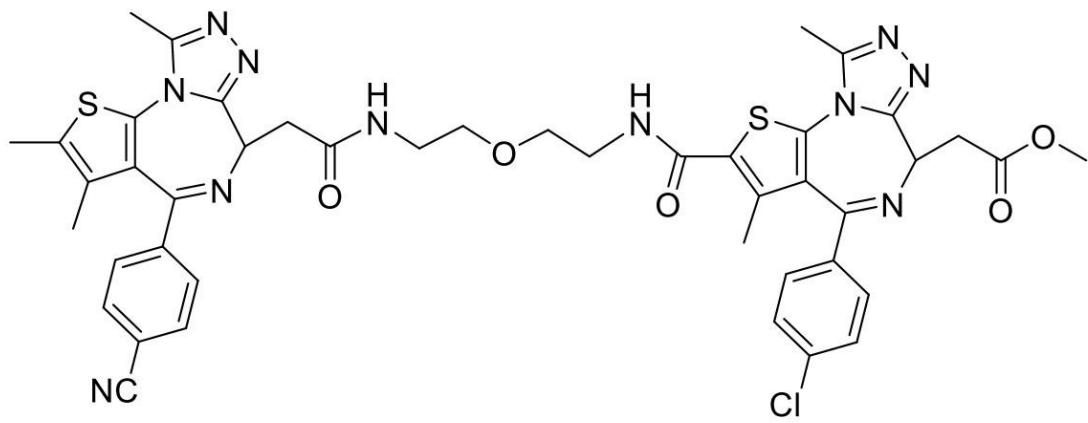


,

40

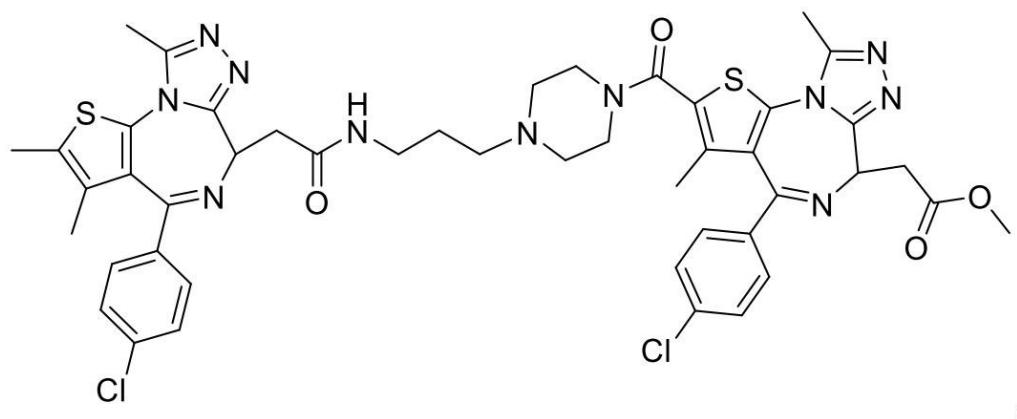
50

【化 2 0】



または

【化 2 1】



の 1 つで表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体。

【請求項 2 7】

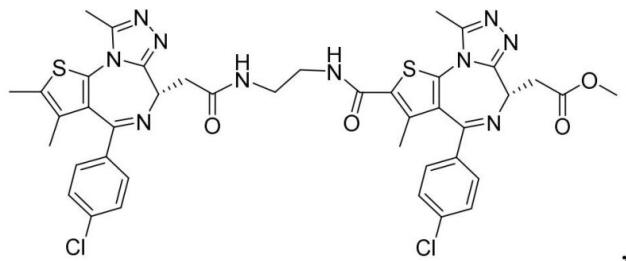
以下からなる群か：

30

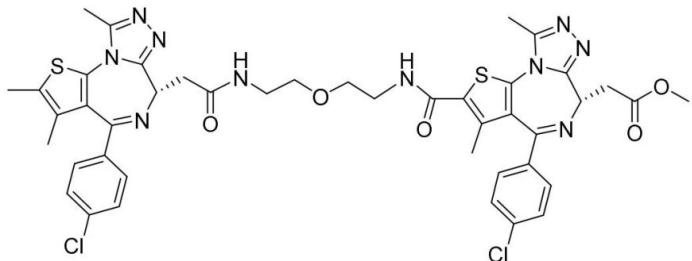
40

50

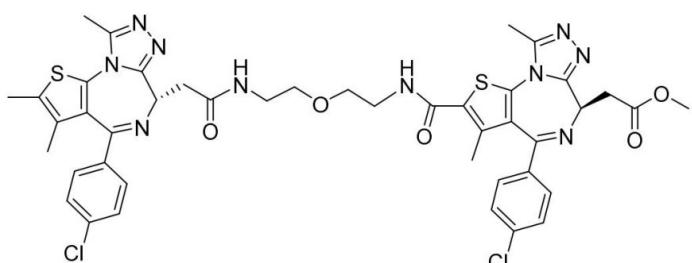
【化 2 2】



,



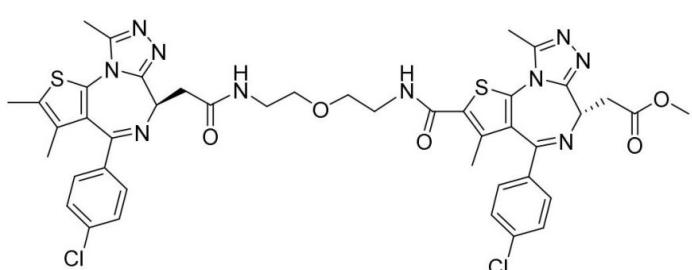
,



,

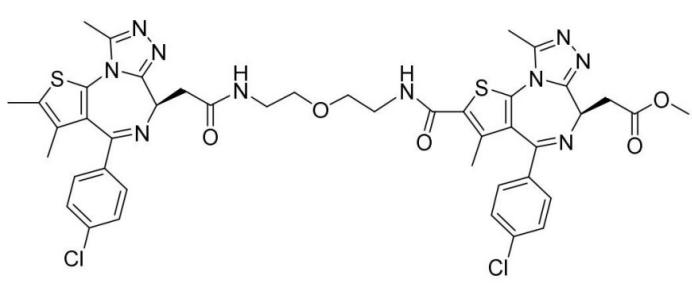
10

20



,

30

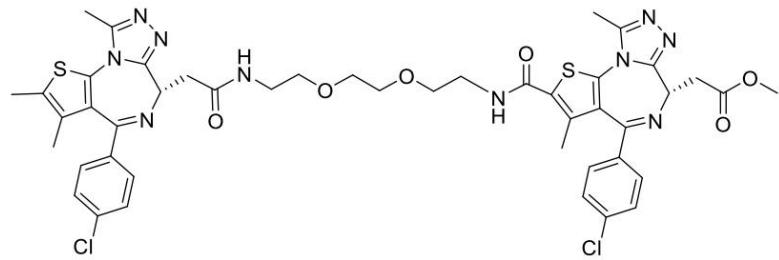


,

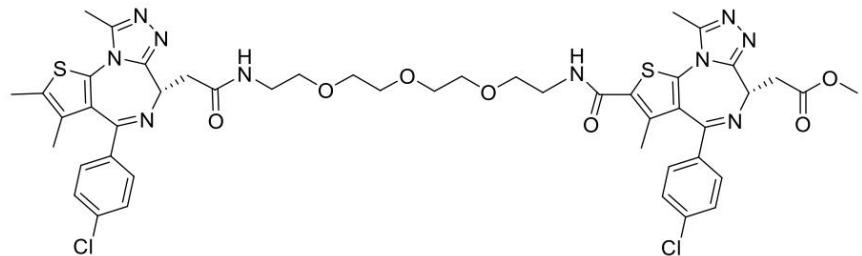
40

50

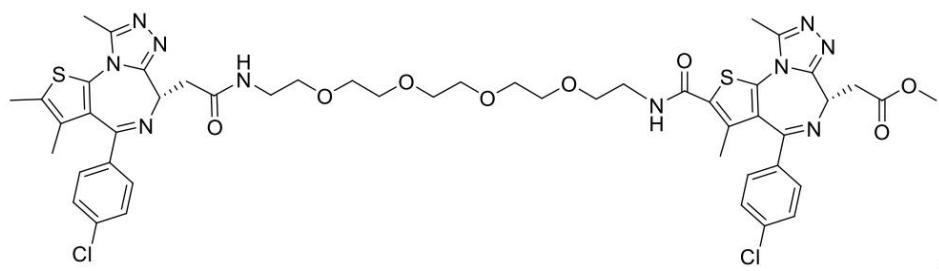
【化 2 3】



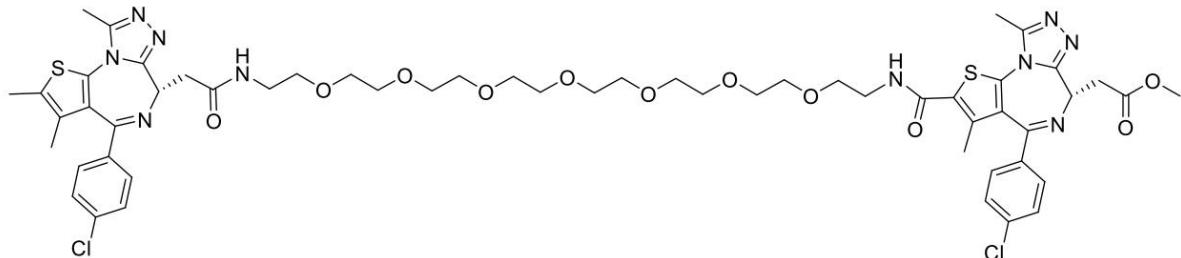
,



,



,



30

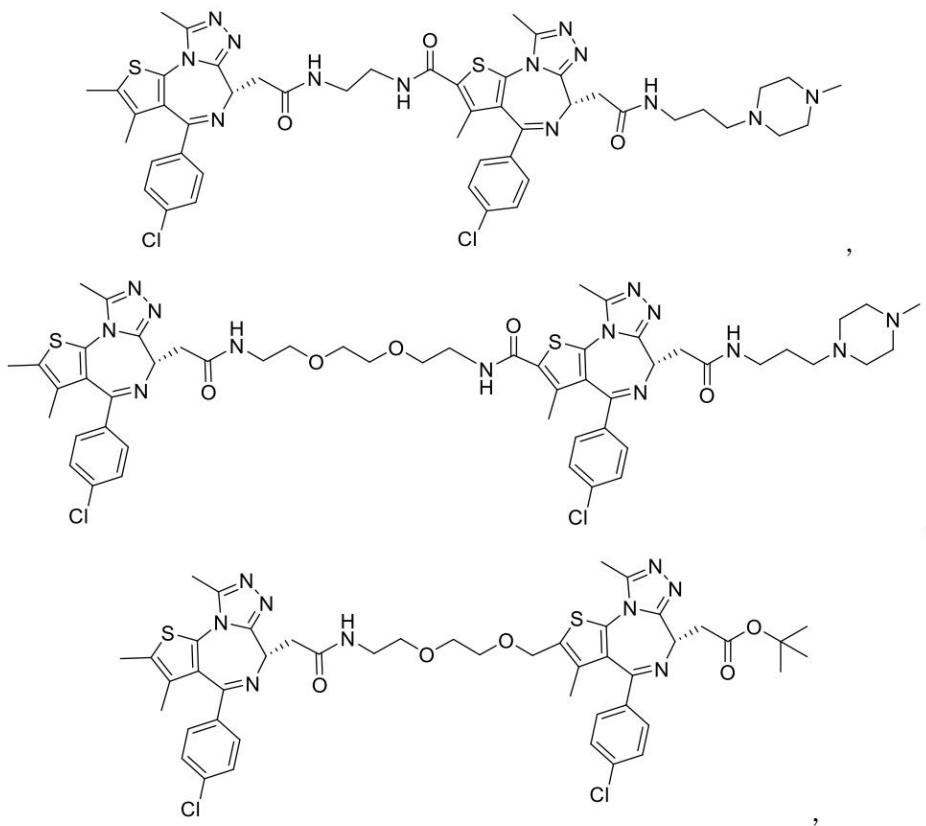
10

20

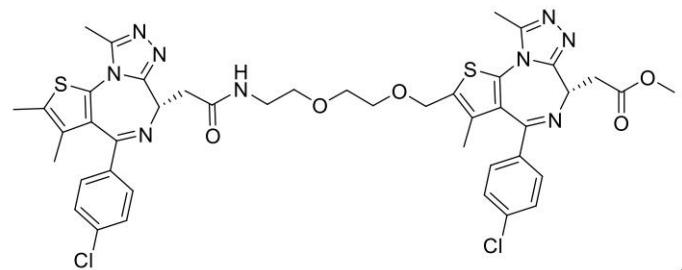
40

50

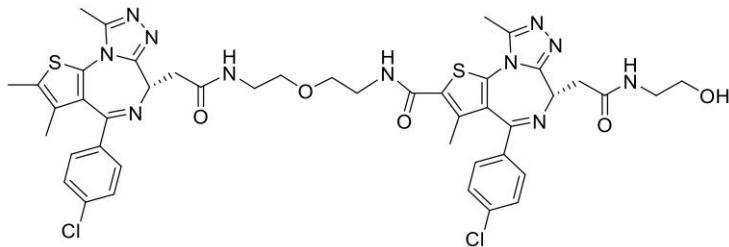
【化 2 4】



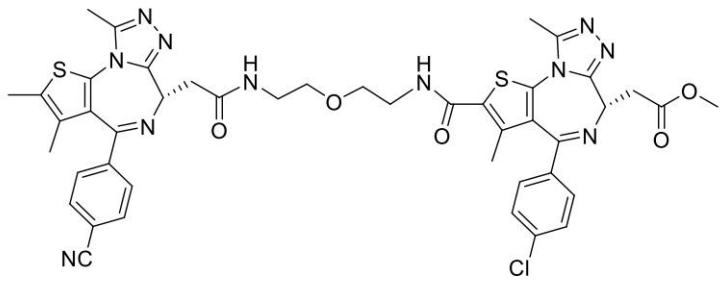
【化 25】



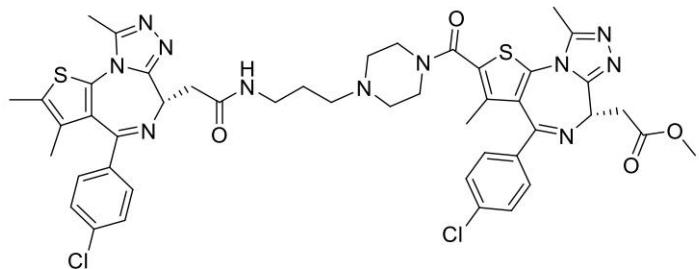
,



,



,



10

20

30

から選ばれる化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

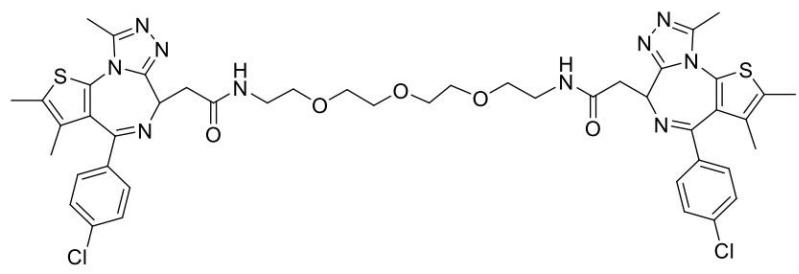
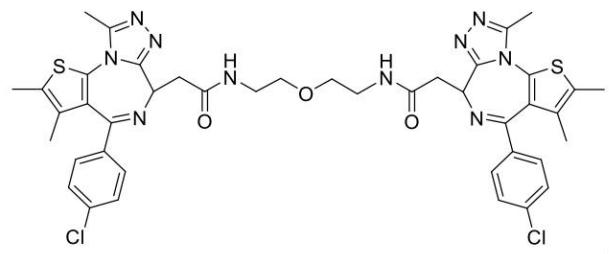
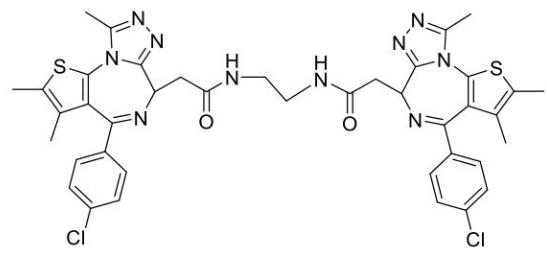
【請求項 28】

化合物が、以下の式：

40

50

【化 2 6】

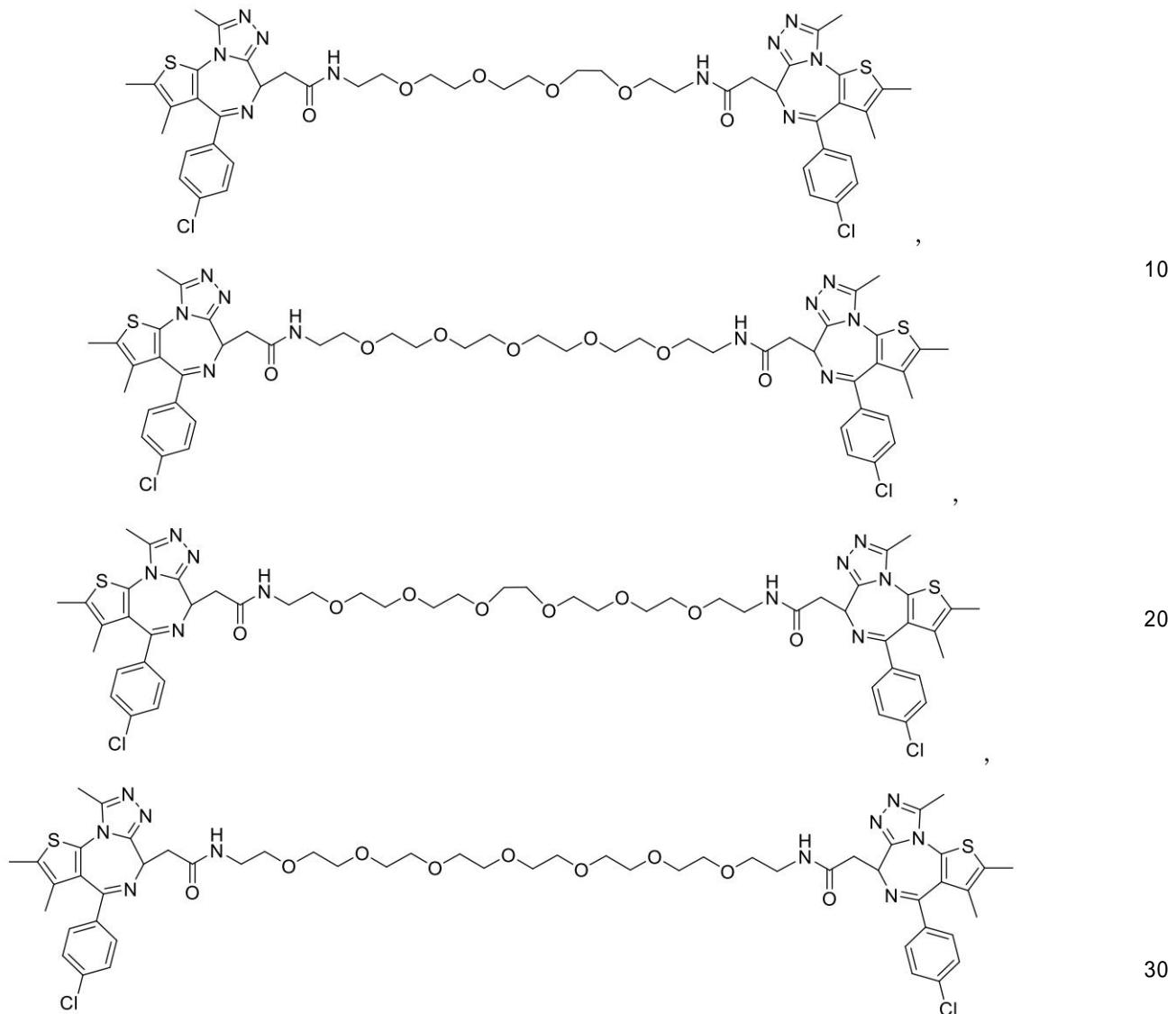


30

40

50

【化 2 7】



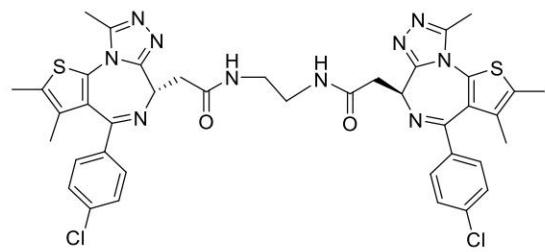
の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、

請求項 3 に記載の化合物。

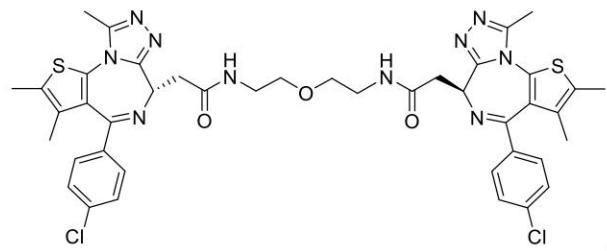
【請求項 2 9】

以下からなる群から選ばれる、請求項 2 8 に記載の化合物：

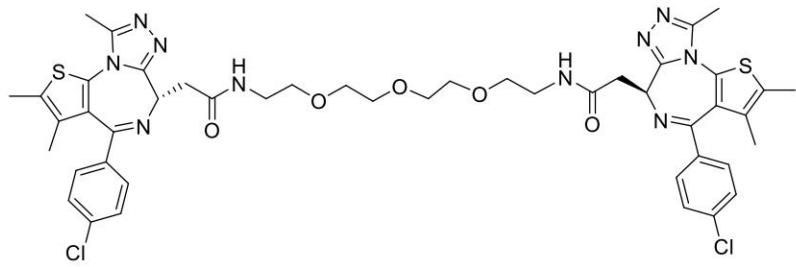
【化 2 8】



,



,



,

10

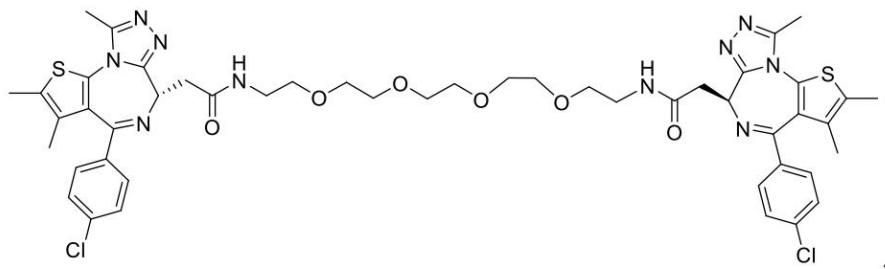
20

30

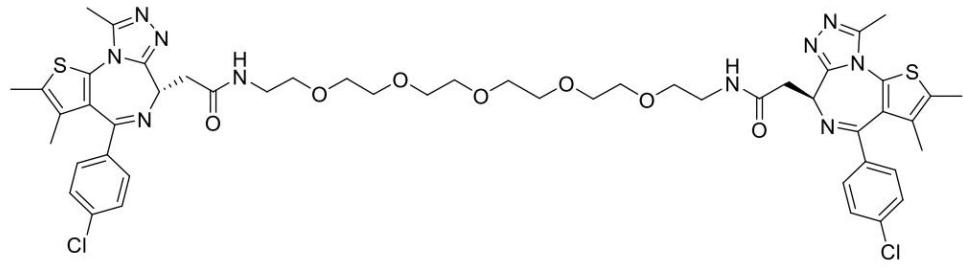
40

50

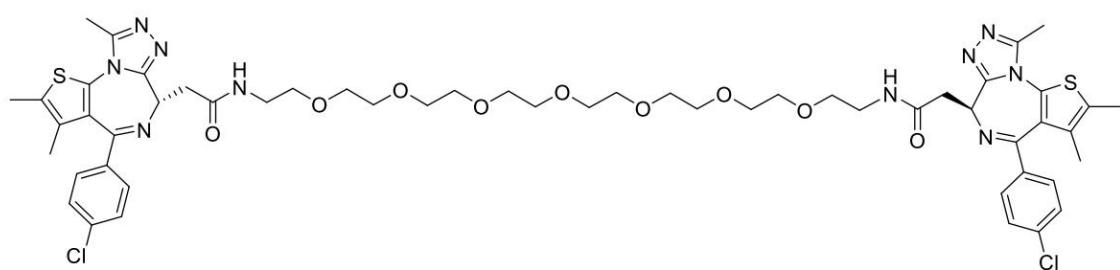
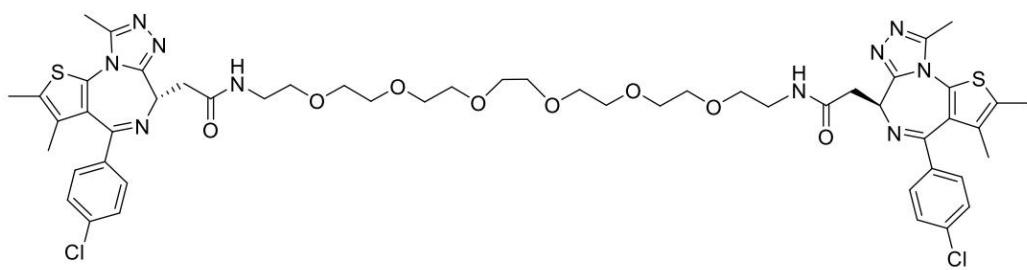
【化 2 9】



10



20



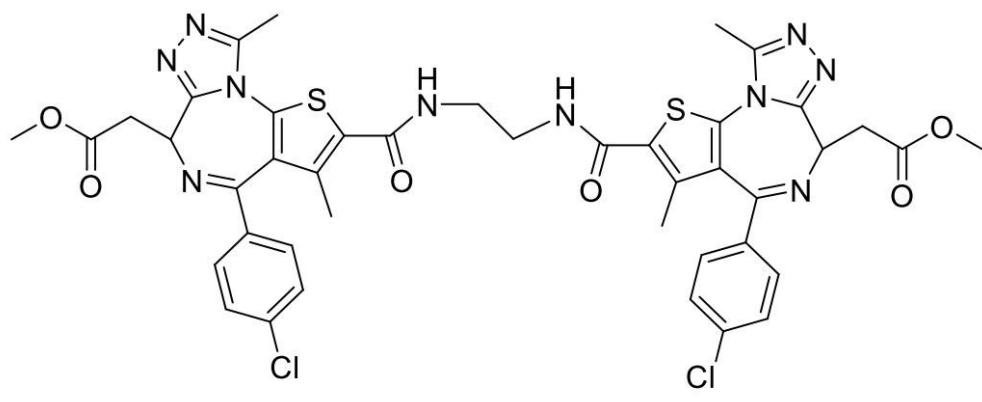
30

、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

【請求項 3 0】

化合物が、以下の式：

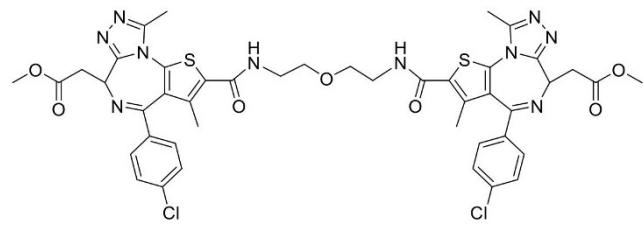
【化 3 0】



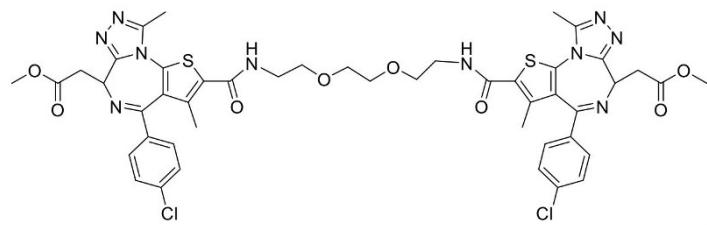
40

50

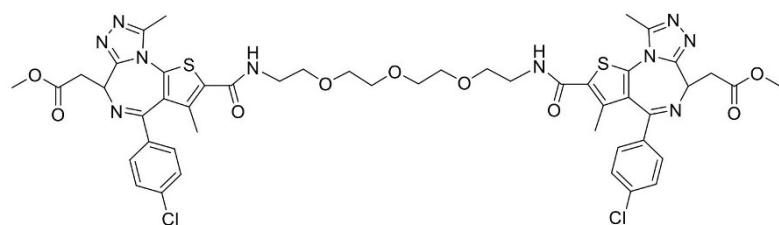
【化 3 1】



,

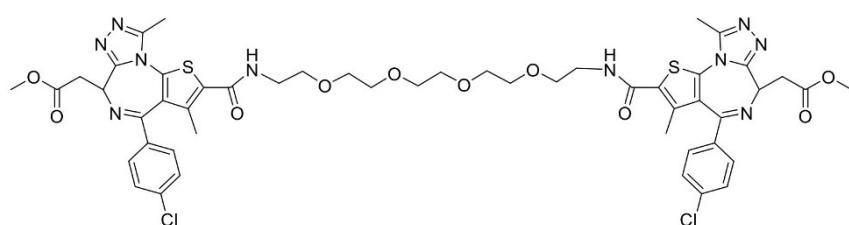


,



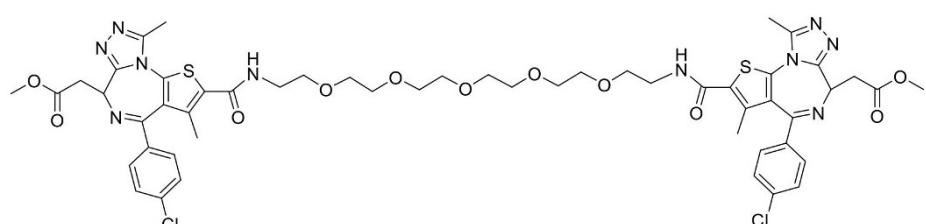
,

10



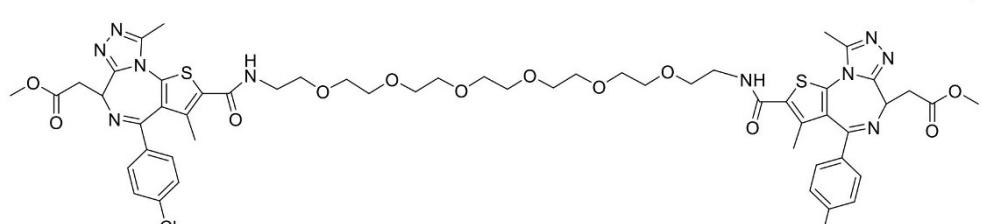
,

20



,

30



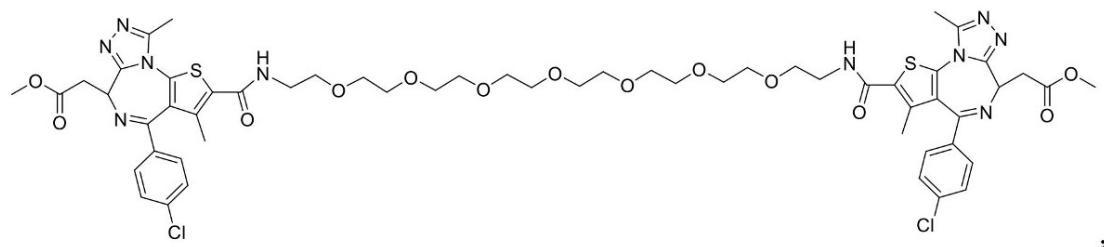
,

40

または

50

【化 3 2】



10

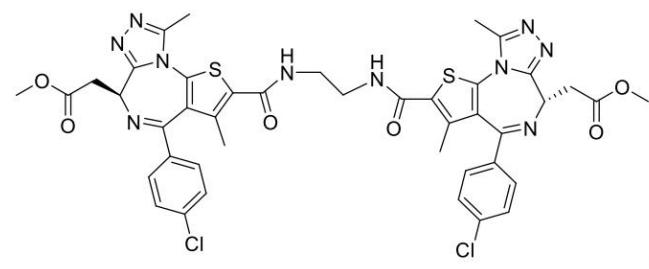
のいずれかで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体である、

請求項 5 に記載の化合物。

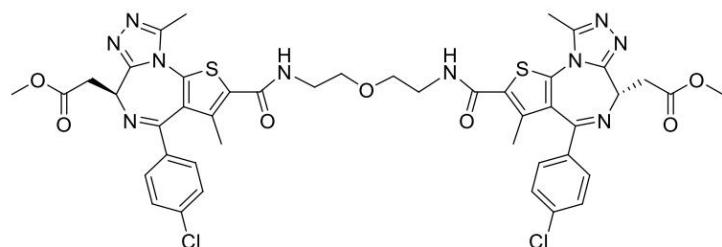
【請求項 3 1】

以下からなる群から選ばれる、請求項 3 0 に記載の化合物：

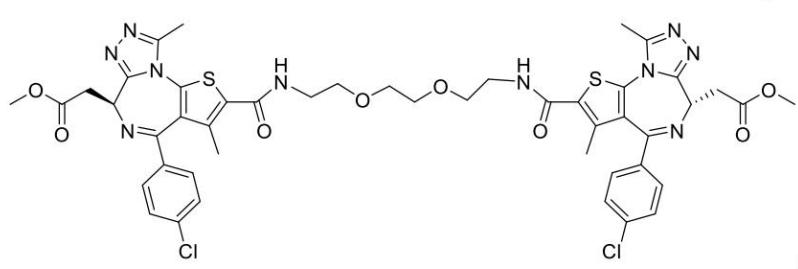
【化 3 3】



20



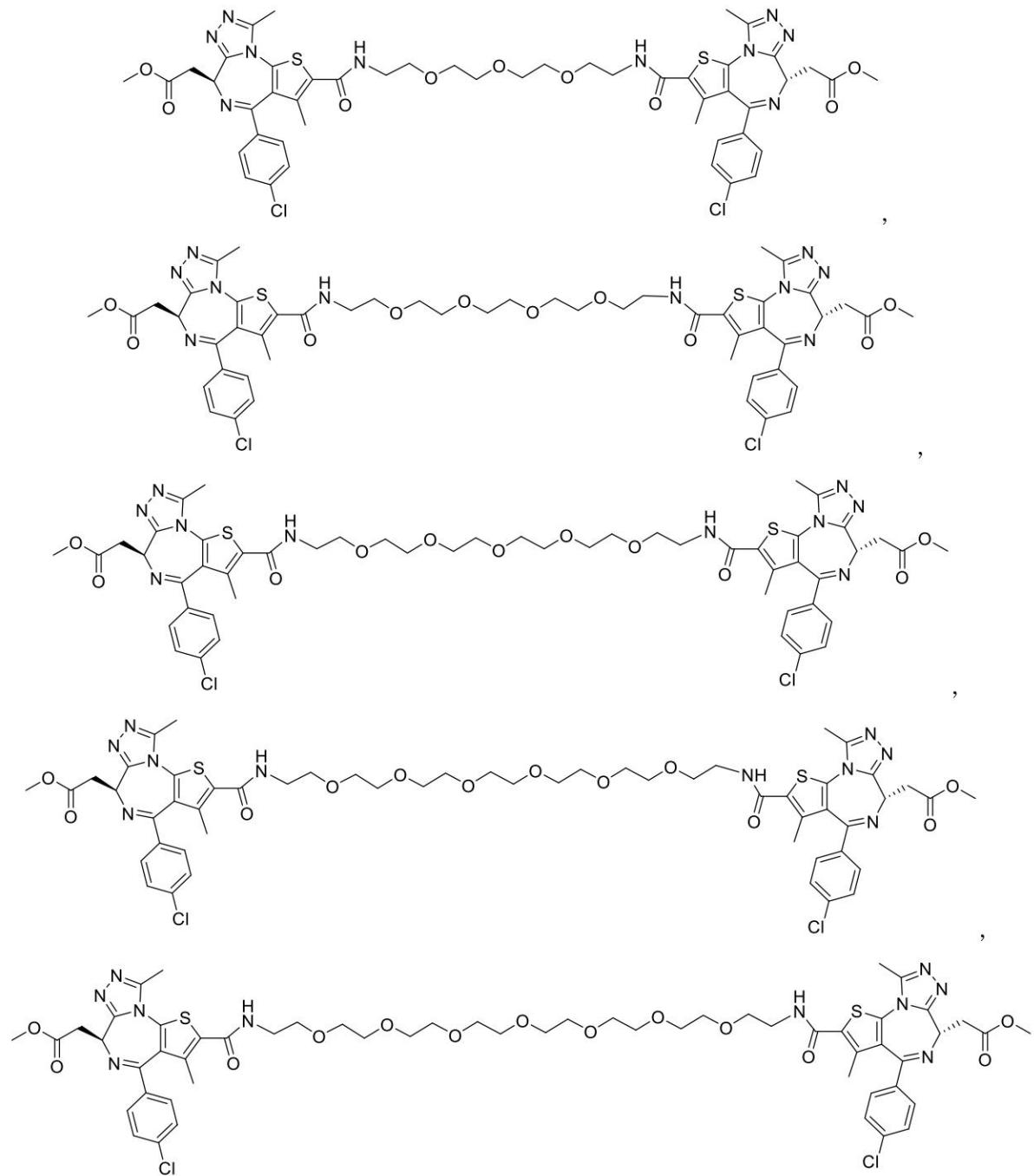
30



40

50

【化 3 4】



、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

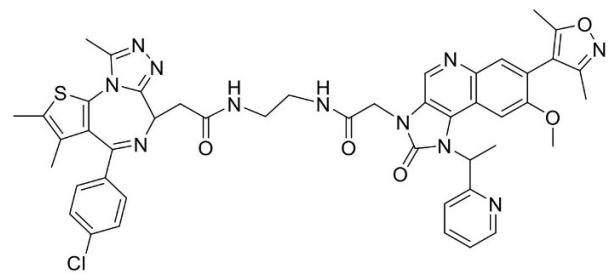
【請求項 3 2】

化合物が、以下の式：

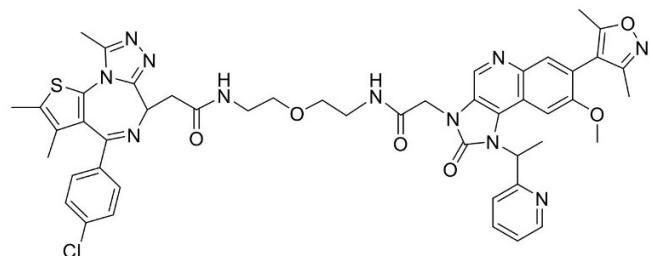
40

50

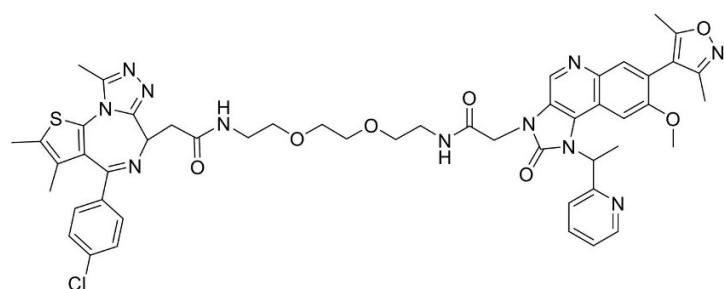
【化 3 5】



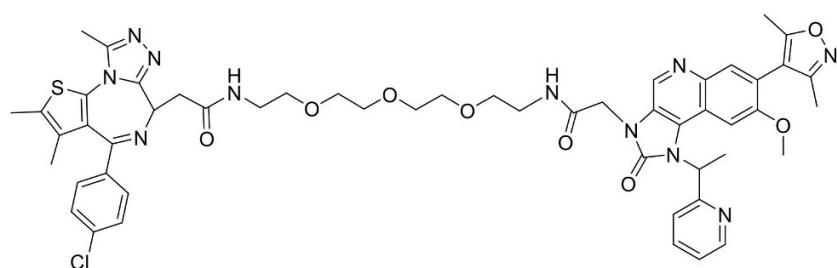
,



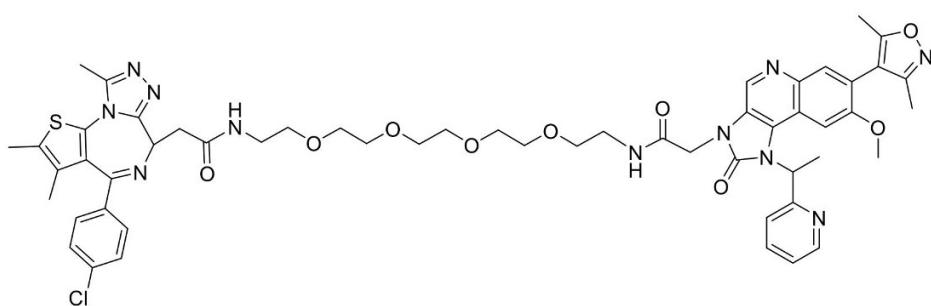
,



,



,



,

または

10

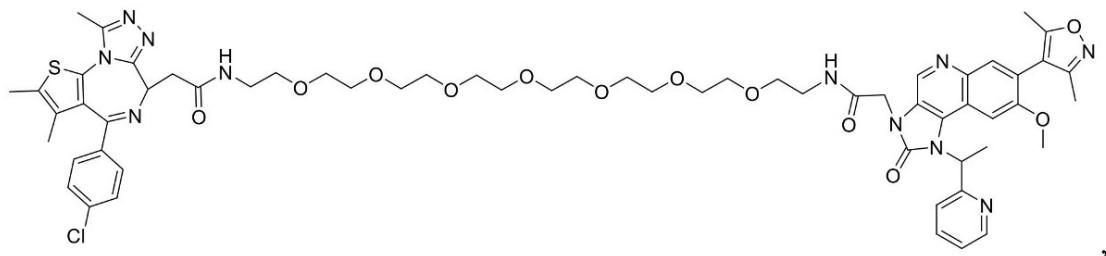
20

30

40

50

【化 3 6】



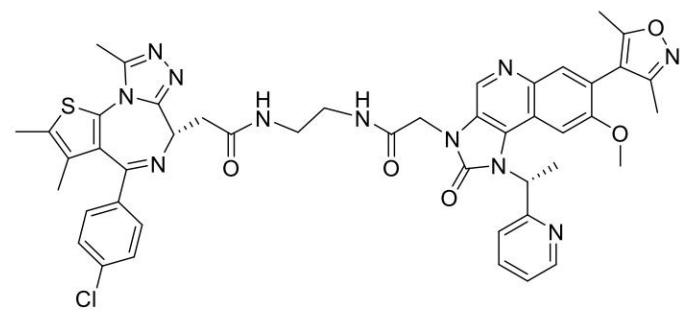
10

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 7 に記載の化合物。

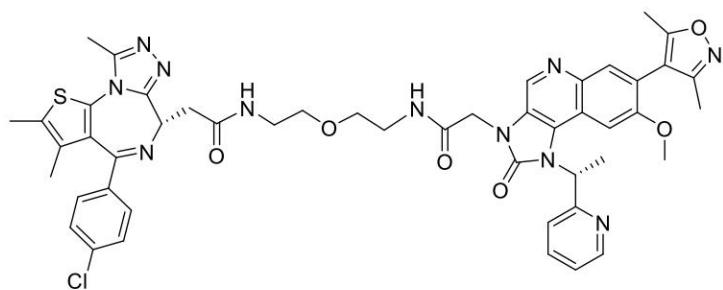
【請求項 3 3】

以下からなる群から選ばれる、請求項 3 2 に記載の化合物：

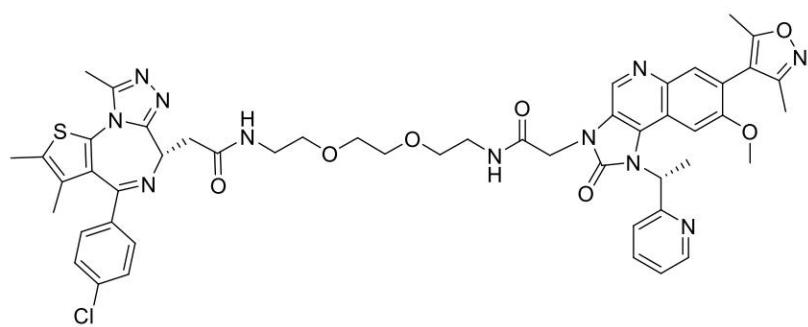
【化 3 7】



20



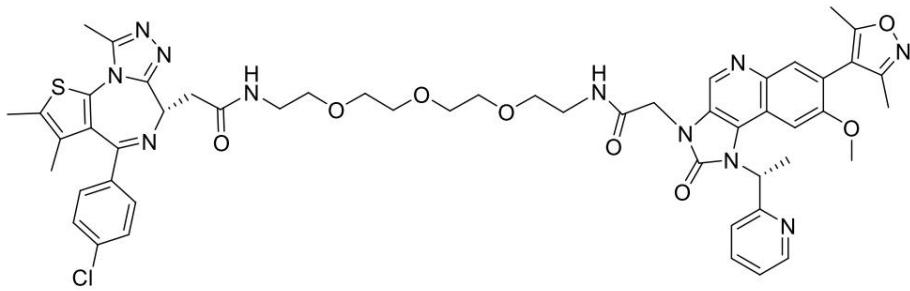
30



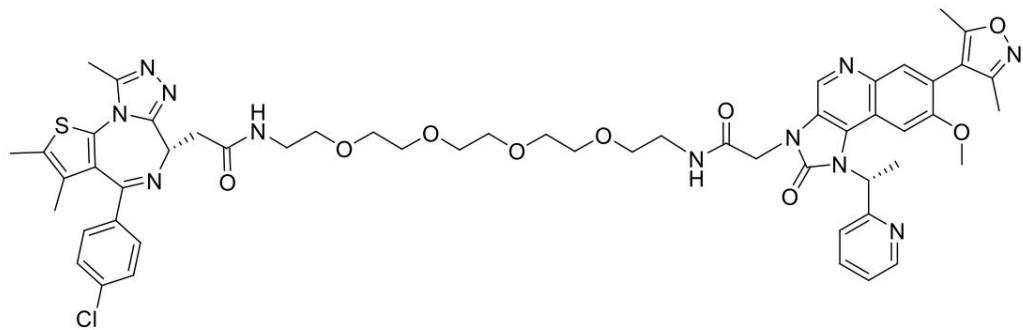
40

50

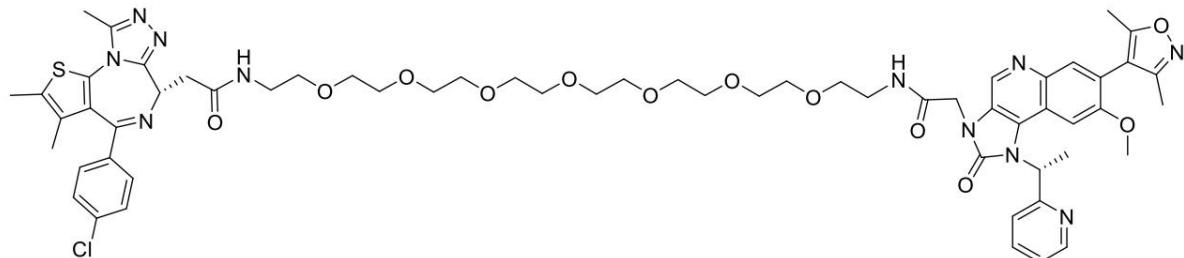
【化 3 8】



,



,



10

20

、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

【請求項 3 4】

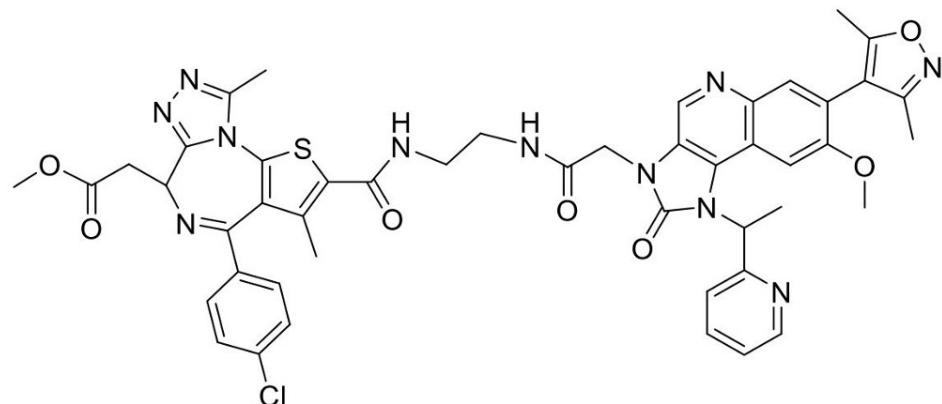
化合物が、以下の式：

30

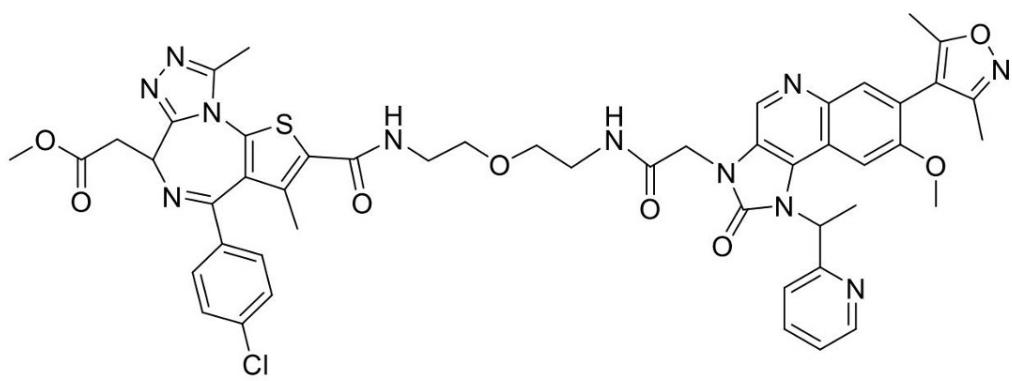
40

50

【化 3 9】



10



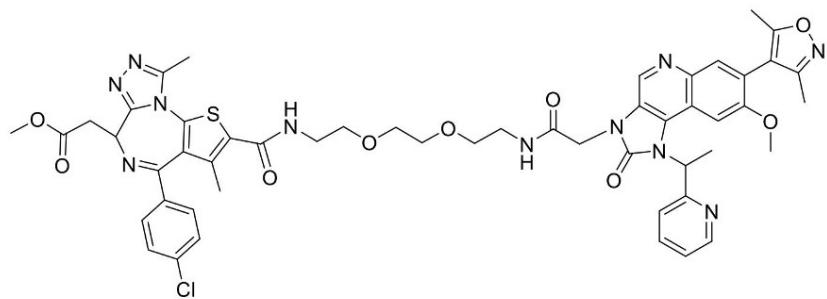
20

30

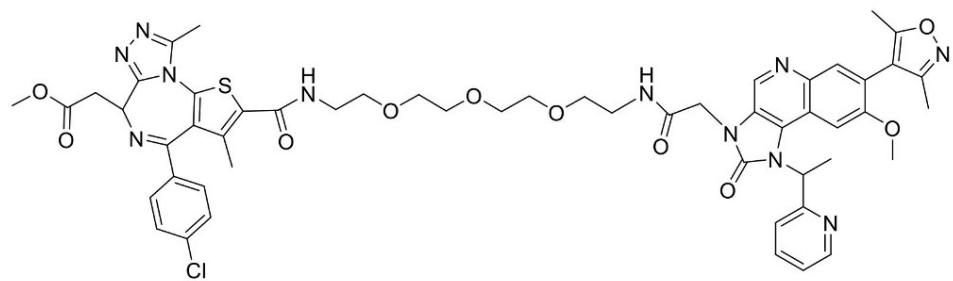
40

50

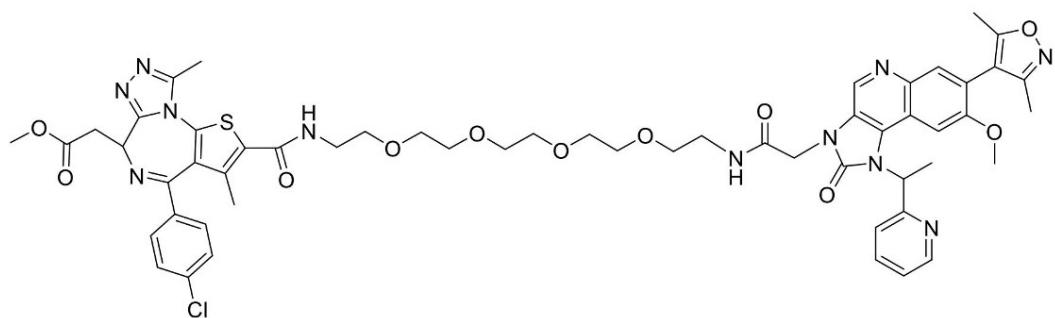
【化 4 0】



10



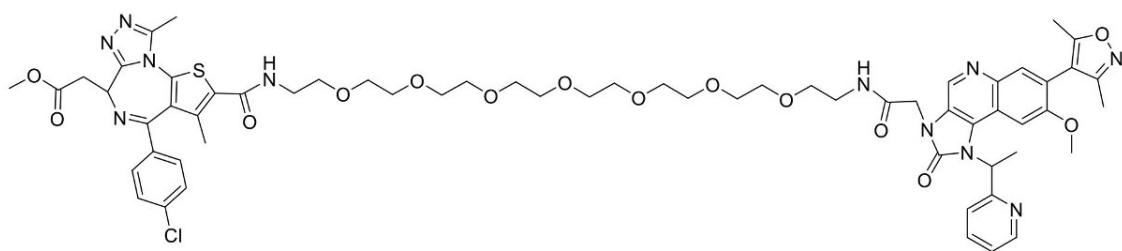
20



,

または

【化 4 1】



30

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、

40

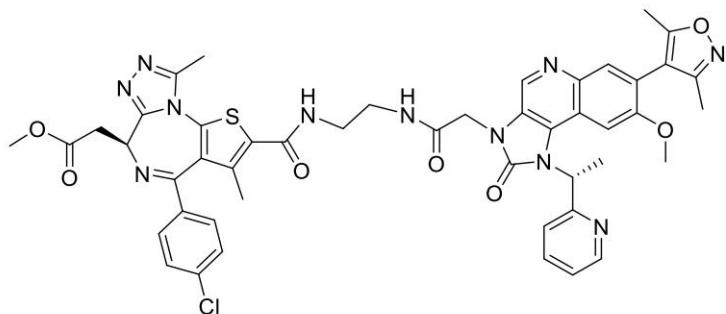
請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

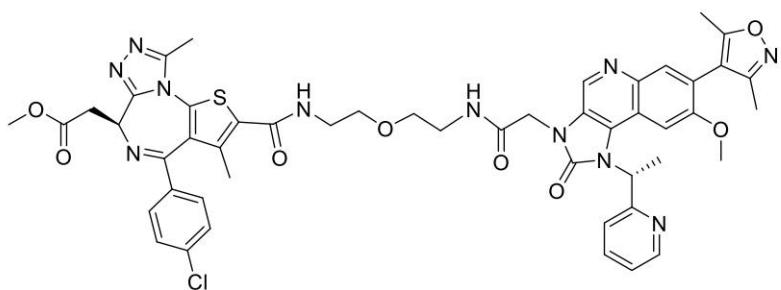
以下からなる群から選ばれる、請求項 3 4 に記載の化合物：

50

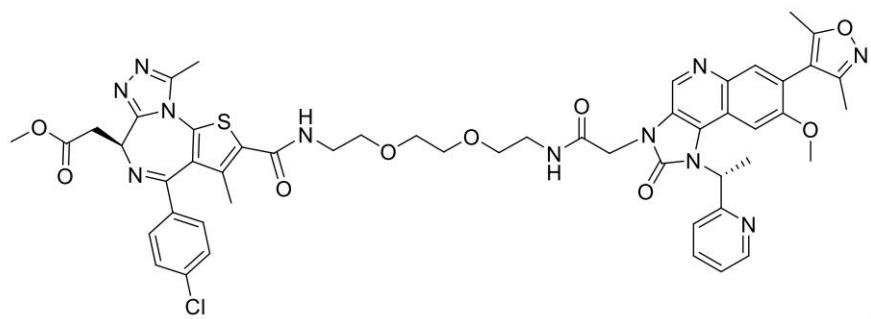
【化 4 2】



10



20

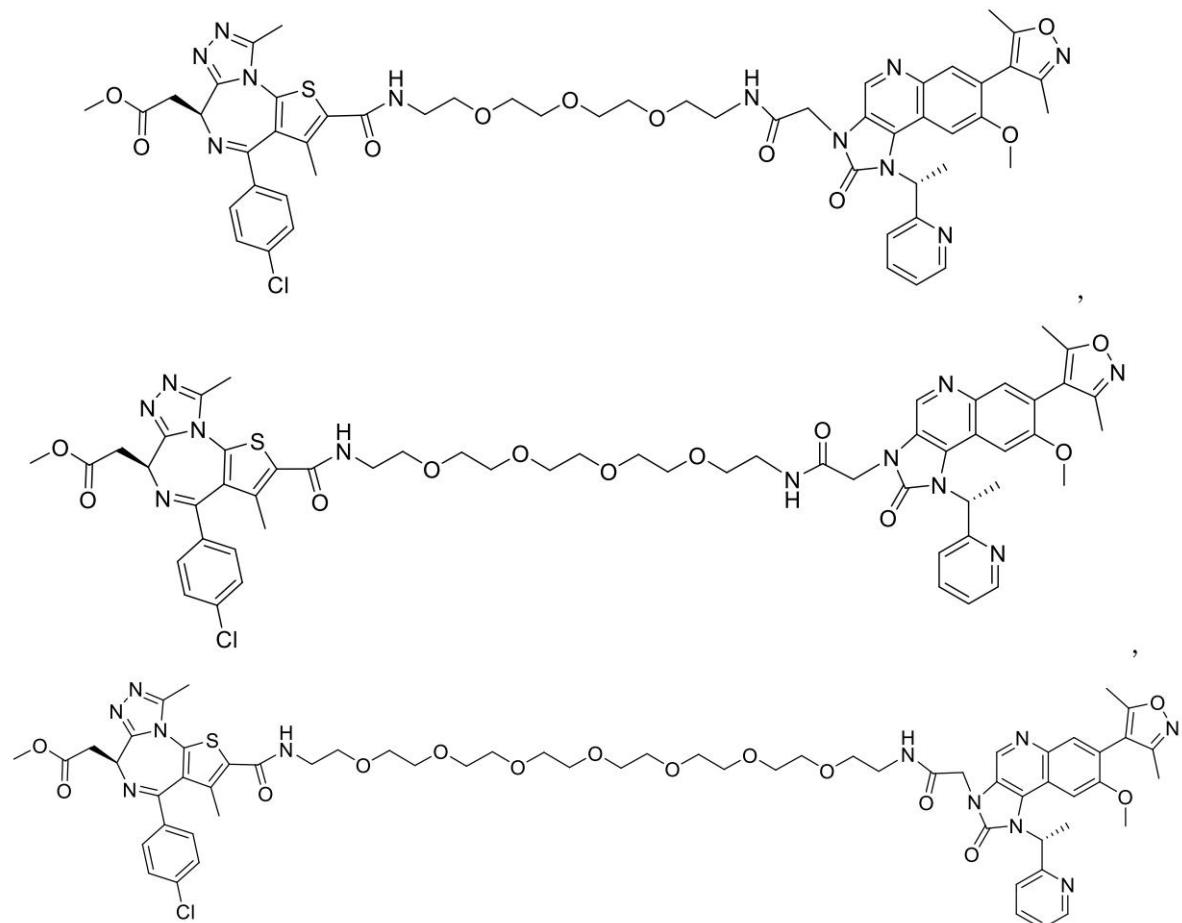


30

40

50

【化 4 3】



またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

【請求項 3 6】

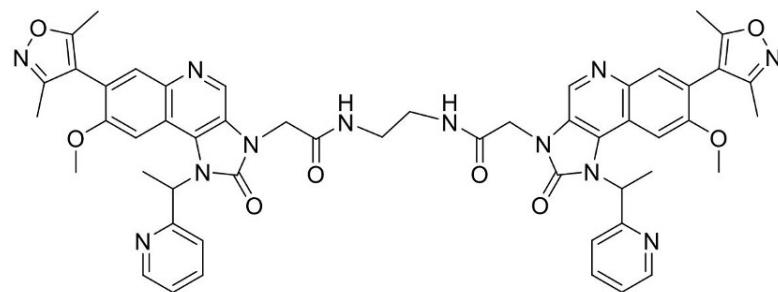
化合物が、以下の式：

30

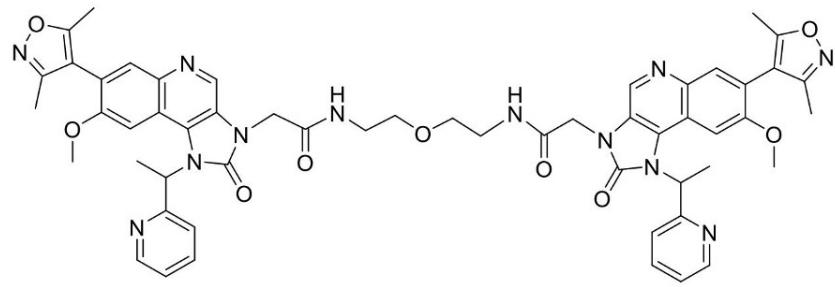
40

50

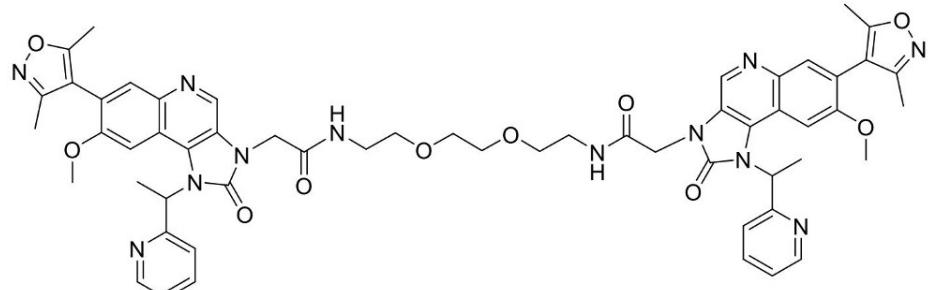
【化 4 4】



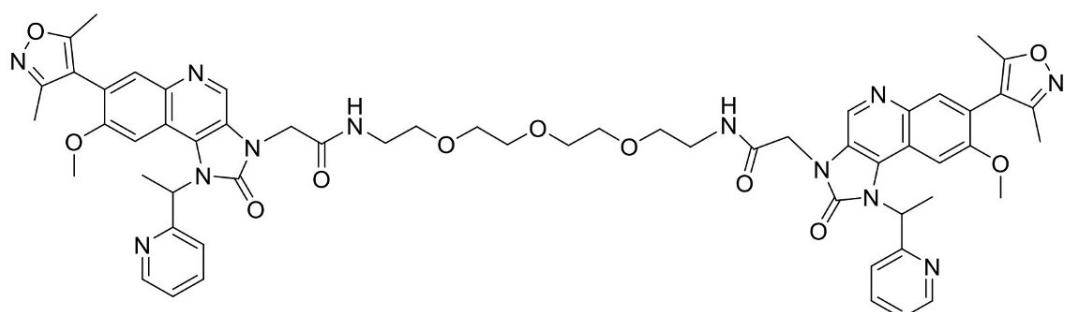
,



,

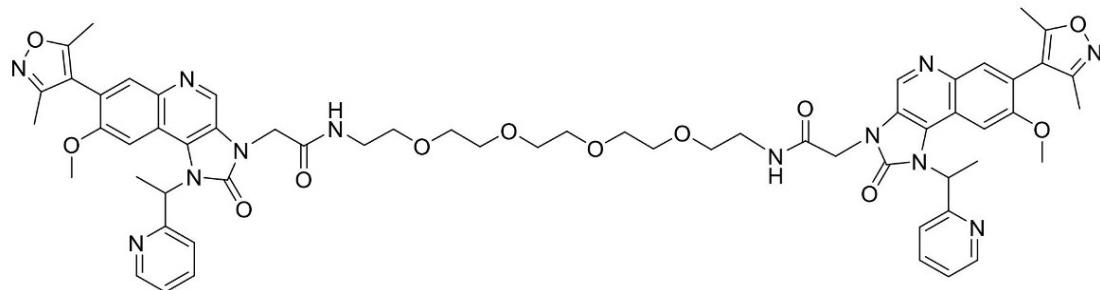


,



,

【化 4 5】



,

または

10

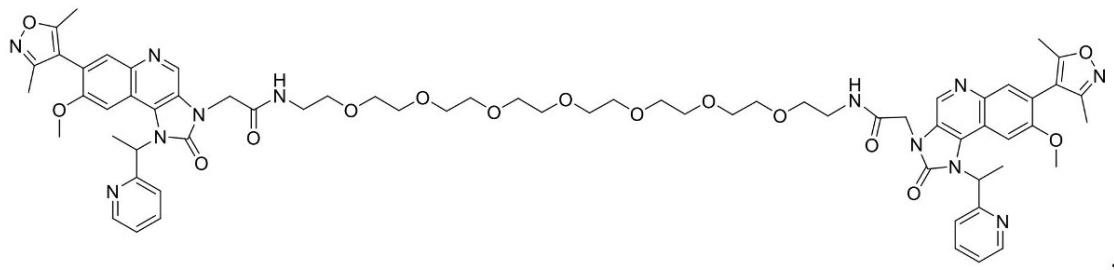
20

30

40

50

【化 4 6】



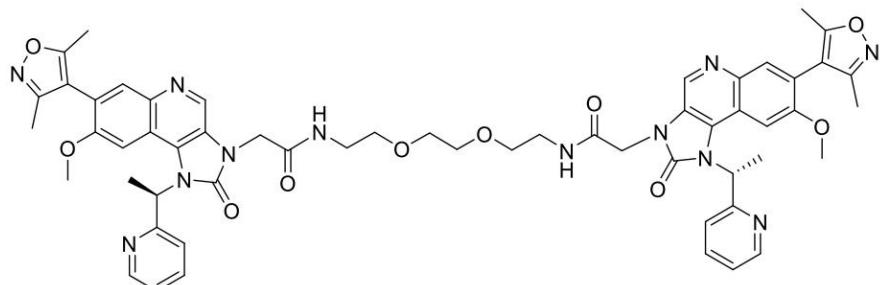
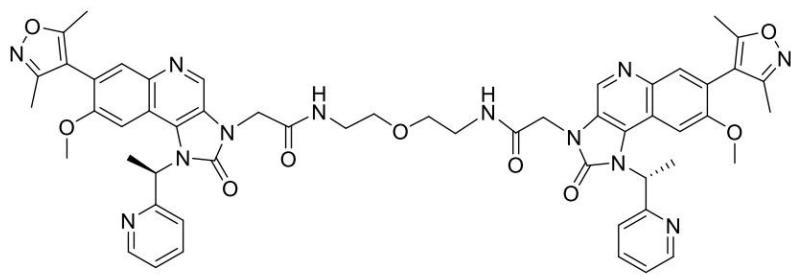
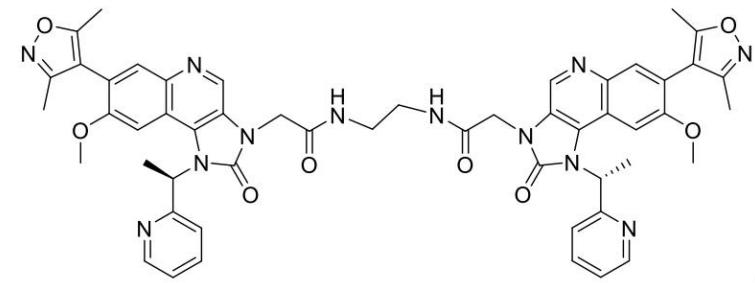
の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、

請求項 1 1 に記載の化合物。

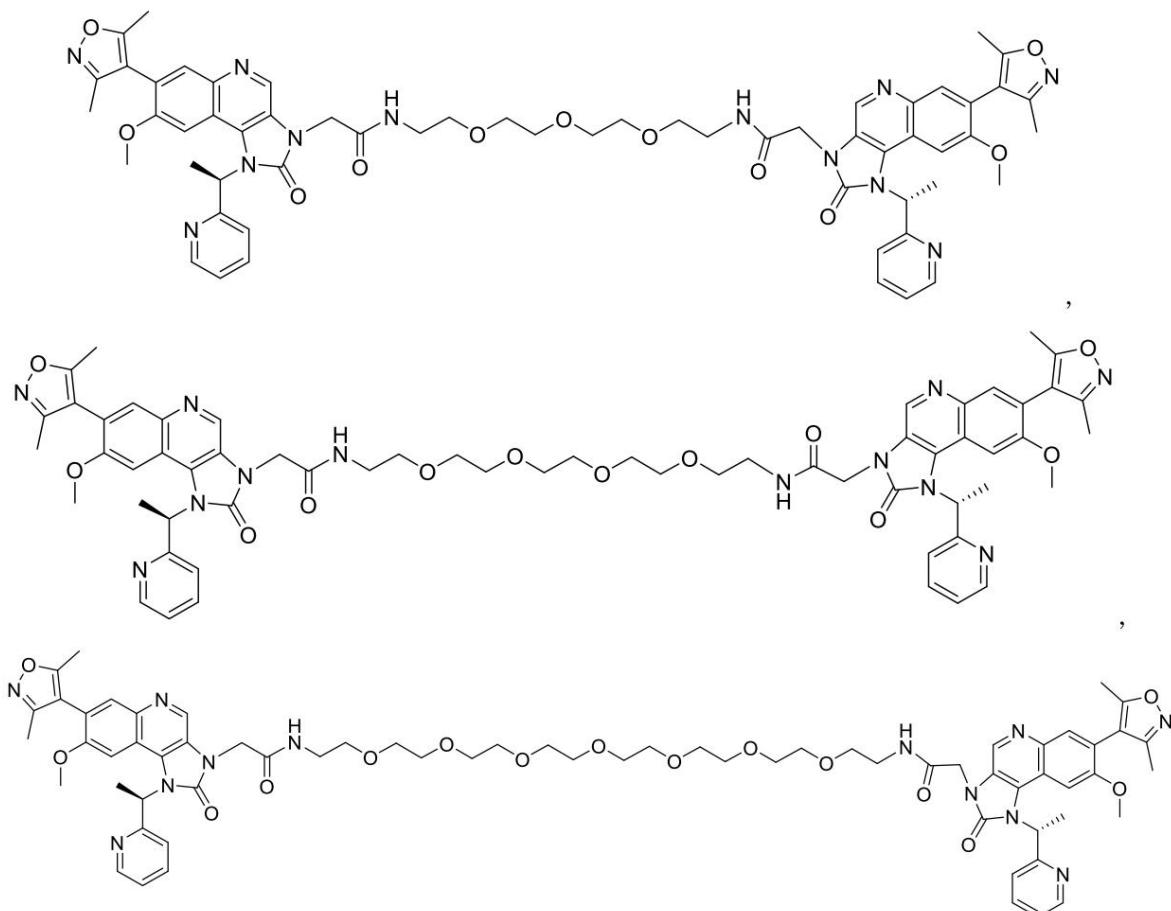
【請求項 3 7】

以下からなる群から選ばれる、請求項 3 6 に記載の化合物：

【化 4 7】



【化 4 8】

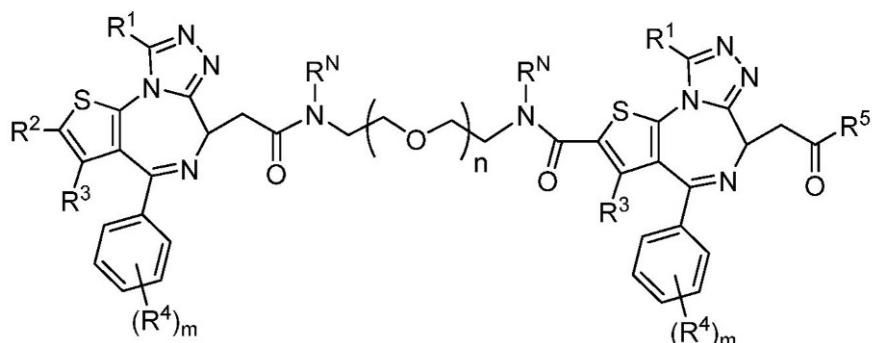


、またはその薬学的に許容し得る塩、または互変異性体。

【請求項 3 8】

化合物が、以下の式（I - c）：

【化 4 9】



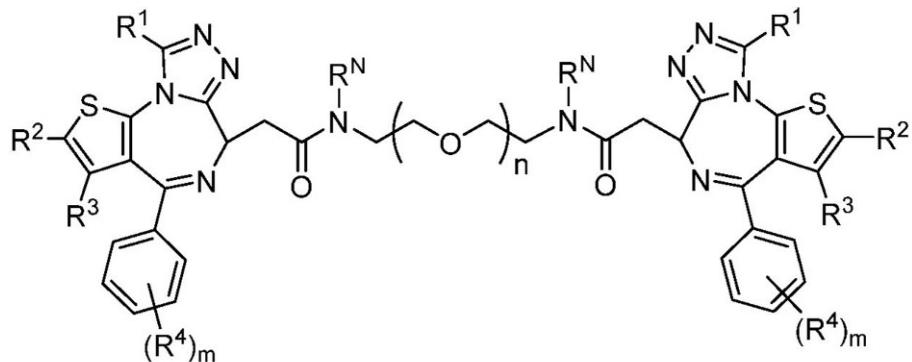
(I-c)

で表される請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3 9】

化合物が、以下の式（II - c）：

【化 5 0】



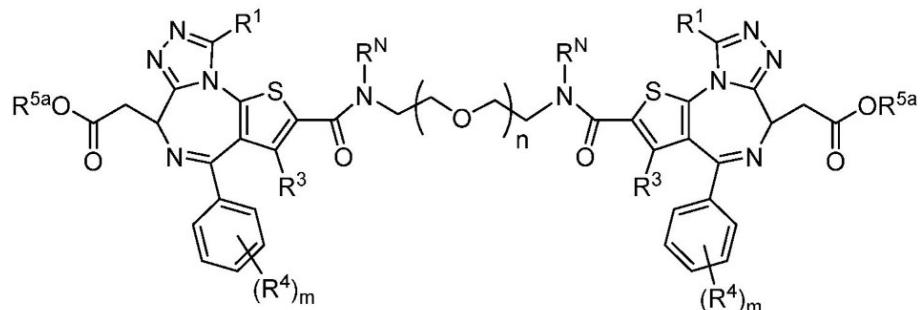
(II-c)

で表される請求項 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 0】

化合物が、以下の式 (I I I - b) :

【化 5 1】



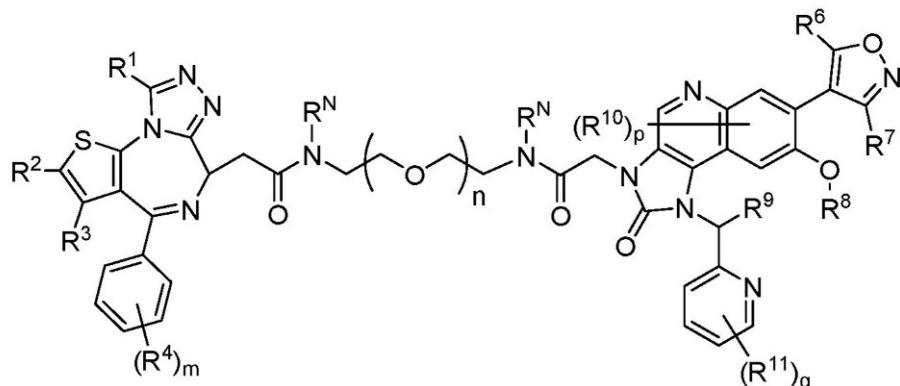
(III-b)

で表される請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 1】

化合物が、以下の式 (I V - b) :

【化 5 2】



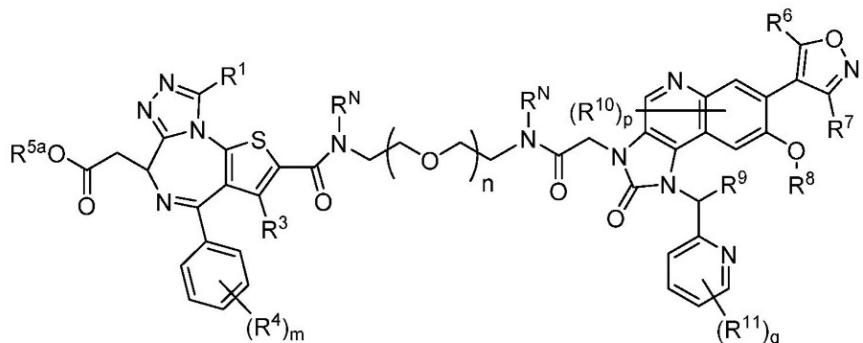
(IV-b)

で表される請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 2】

化合物が、以下の式 (V - c) :

【化 5 3】



(V-c)

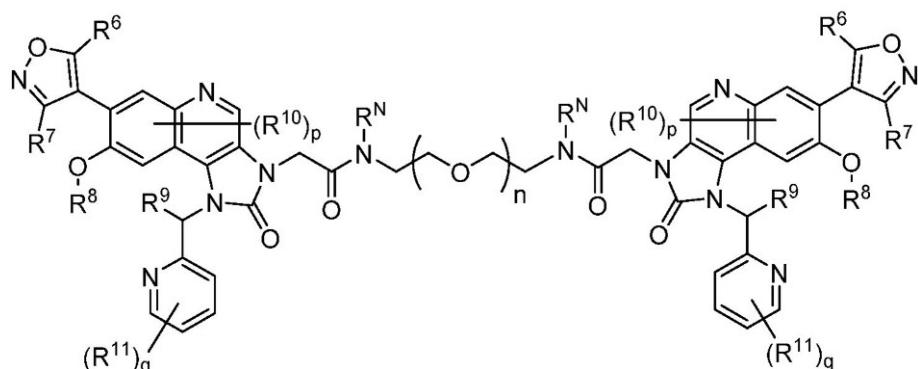
10

で表される請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 3】

化合物が、以下の式 (VI - b) :

【化 5 4】



(VI-b)

20

で表される請求項 1 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4 4】

請求項 1 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 4 5】

プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患の処置における使用のための、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

男性避妊のための方法における使用のための、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】

対象または生体試料におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法における使用のための、請求項 4 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下、2015年11月25日に出願されたU.S.S.N. 62/259,797、2016年12月1日に出願されたU.S.S.N. 62/261,703、および2016年5月19日に出願されたU.S.S.N. 62/338,968の優先権を主張するものであり、これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

50

【 0 0 0 2 】**政府の支援**

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金第U01 HD076508号の下、政府の支援によりなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】**【 0 0 0 3 】****本発明の背景**

細胞 - 細胞の相互作用およびシグナル伝達はしばしば、受容体とそれらの対応するリガンドとの間の多価相互作用に依存する（例として、Mammen et al. *Angewandte Chemie International Edition* 1998, 37, 2754-2794を参照）。炭水化物（例として、糖タンパク質、糖脂質、多糖、またはプロテオグリカン）の、数個の結合部位を有するレクチンへの結合の場合にはよくあることであるが、個々の弱い相互作用は、結合活性効果(avidity effect)として知られる現象の多価相互作用を通して、1,000倍より大きく増強される（例として、Monsigny et al. *Carbohydrate letters* 2000, 4, 35-52を参照）。ホモ - またはヘテロ - 結合モチーフのいずれかを有する多価リガンドは、オリゴマー型受容体(oligomeric receptors)との相互作用、単量体型受容体のオリゴマー化、または有効モル濃度(effective molarity)の結合リガンドの増大などの、数種のメカニズムによって、結合活性を示す（例として、Kiessling et al. *Current opinion in chemical biology* 2000, 4, 696-703を参照）。さらに、多価リガンドは、長時間の滞留時間を呈示し得る（例として、Illendula et al. *Science* 2015, 347, 779-784を参照）。自然界からのこれらの歴史的観測(historical observations)によって、多価リガンドの発見に対し強い論理的根拠が確立される（例として、Profit, et al. *Journal of the American Chemical Society* 1999, 121, 280-283を参照）。

10

20

30

40

【 0 0 0 4 】

転写複合体またはエピジェネティックな複合体によるクロマチンの分子認識はしばしば、単一のまたは複数の「リーダー」ドメインをもつタンパク質によって媒介され、これらは、翻訳後修飾の特定の段階においてヒストンタンパク質、DNA、または転写因子に結合する。転写活性化という状況の中で、ヒストンアセチルランスフェラーゼの動員によって、ヒストンタンパク質および転写因子上のリジン残基のN - アセチル化(K a c)がもたらされる。これに続き、局部的な高アセチル化によって、アセチル - リジン認識ドメイン、またはプロモドメインをもつコアクチベータータンパク質の動員がもたらされる。プロモドメインは、隣接する保存的アスパラギン残基をもつ疎水ポケットを介してモノ - またはジ - アセチル化ペプチドを認識する、逆平行のアルファヘリックスの束である（例として、Filippakopoulos, P. & Knapp, S. *Nature reviews. Drug discovery* 2014, 13, 337-356を参照）。B E T (プロモドメインおよび特異的末端領域(extra-terminal domain)) ファミリーのヒトプロモドメインは、細胞周期の進行、転写の活性化および伸長に関わる転写のコアクチベーターである（例として、Zeng, L. & Zhou, M. M. *FEBS Letters* 2002, 513, 124-128 ; Smith, S. G. & Zhou, M. M. *ACS Chem Biol* 2015, doi:10.1021/acschembio.5b00831を参照）。B E T プロモドメイン (B R D 2、B R D 3、B R D 4 および B R D T) は、支配的な(master)調節性転写因子(regulatory transcription factors)からRNAポリメラーゼI Iへのクロマチン依存性シグナル伝達の、重大な意味を持つ(critical)メディエーターである。B R D 4 はとりわけ、よく見られるがんタンパク質MYCに対するコアクチベータータンパク質としての、がんにおける治療標的として浮上した（例として、Zuber, J. et al. *Nature* 2011, 478, 524-528 ; Delmore, J. E. et al. *Cell* 2011, 146, 904-917を参照）。さらに、B R D 4 は、正の転写伸長因子(P - T E F b)の動員または活性化、および負のレギュレーター(H E X I M 1 および 7 S K s n R N A)の置換(displacement)を介して、転写伸長を促進する（例として、Yang, Z. et al. *Molecular cell* 2005, 19, 535-545 ; Krueger et al. *PLoS one* 2010, 5, e12335を参照）。

【 0 0 0 5 】

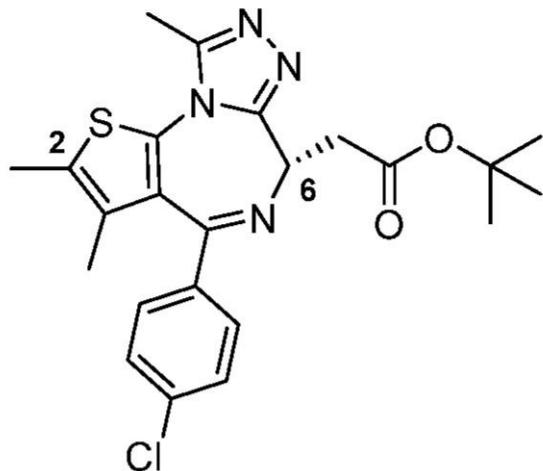
50

近年、プロモドメイン結合剤(binding agents)である化合物が、例として、国際PCT刊行物WO 2015/013635、WO 2015/117083、WO 2015/117055、WO 2015/117053、WO 2015/117087、WO 2014/159392、WO 2014/195951、WO 2012/075383、WO 2011/054553、WO 2011/054841、WO 2011/054844、WO 2011/054845、WO 2011/054846、WO 2011/054848、WO 2011/143669、およびWO 2011/161031に報告されており、これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。その上、日本国特許出願刊行物JP 2008/156311(参照により本明細書に組み込まれる)には、BRD2プロモドメイン結合剤であって、ウイルス感染症の処置およびウイルス複製の阻害に有用であることが見出されているベンズイミダゾール誘導体が開示されている。国際PCT刊行物WO 2009/084693(参照により本明細書に組み込まれる)には、抗がん剤として有用である、アセチル化ヒストンとプロモドメイン含有タンパク質との間の結合を阻害する、一連のチエノトリアゾロジアゼピン誘導体が開示されている。国際PCT刊行物WO 2011/054843(参照により本明細書に組み込まれる)には、プロモドメインの、その同族の(cognate)アセチル化タンパク質との結合を阻害する化合物は、自己免疫疾患および炎症性疾患の処置に有用な場合があることが示唆される。

【0006】

プロモドメインに直接作用する最初のアンタゴニスト(The first direct-acting bromo domain antagonist)、JQ1が、2010年に報告された(図1a)(例として、Filippakopoulou et al. Nature 2010, 468, 1067-1073; WO 2011/143669を参照)。JQ1は、強力かつBET選択性的なチエノ-1,4-ジアゼピンであり、メチル-チアゾロ部分を介して、重大な意味を持つ(critical)アスパラギンに結合する。JQ1は、固体腫瘍および血液病(hematological diseases)の予測モデルにおける薬理学的標的の確証を提供する、メカニズムに関するトランスレーショナル・リサーチ(mechanistic and translational research)にとって貴重な化学プローブであることを証明している。JQ1の構造は以下:

【化1】



(JQ1)

のとおりである。

【0007】

さらに近年には、イソキサゾールBETインヒビター、I-BET151が報告された(例として、Dawson, M. A. et al. Nature 2011, 478, 529-533を参照)。I-BET151は、生化学的アッセイおよび細胞アッセイにおいてJQ1に匹敵する性能を呈示する(例として、図6を参照)。I-BET151の構造は以下:

10

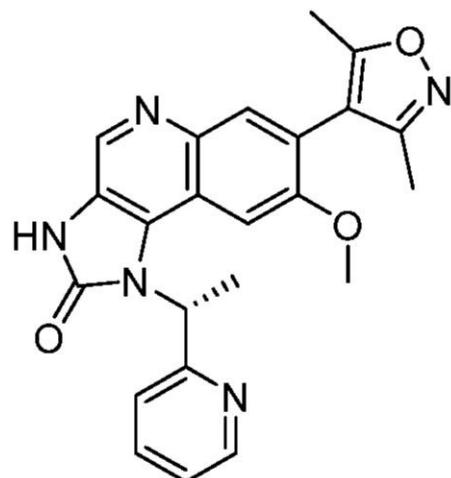
20

30

40

50

【化 2】



10

(I-BET151)

のとおりである。

20

【0008】

すでに、8種より多くのB R D 4アンタゴニストが、がん治療としてのヒト臨床研究にまで前進している（例として、Tanaka, M. et al. Pharmaceutical patent analyst 2015, 4, 261-284を参照）。今日までに確証されたすべてのB R D 4アンタゴニストは、選択的または非選択的なやり方でプロモドメイン1（B D 1）またはプロモドメイン2（B D 2）のいずれかと相互作用する一価インヒビターである。タンデムのB E Tプロモドメインの意義として、メカニズム的には解決されていない（例として、Schroder et al. The Journal of biological chemistry 2012, 287, 1090-1099を参照）。クロマチン結合は大抵、B D 1により影響を受けるが（例として、Baud, M. G. et al. Science 2014, 346, 638-641を参照）、遺伝学研究および遺伝生化学研究によって、転写の活性化における両ドメインへの役割が同定されている（例として、Picaud et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2013, 110, 19754-19759、doi:10.1073/pnas.1310658110を参照）。この領域の進展に関わらず、強力かつ安全なさらなるプロモドメインバインダー(binders)に対するニーズは依然として存在する。プロモドメイン含有タンパク質が、関心のある1より多くのリガンド結合部位を含むことを考慮すると、プロモドメイン含有タンパク質を標的にする多価リガンドは、治療的価値が大きいにある可能性を有する。

30

【発明の概要】

【0009】

本発明の概要

遺伝子調節は根本的に、高分子の可逆的な非共有結合の集合体によって支配される。RNAポリメラーゼへのシグナル伝達は、クロマチンの翻訳後修飾の段階を読み取ることが可能な集合体因子によって空間的に調節される、より高次のタンパク質複合体を要する。エピジェネティックなリーダーは、構造的に多様なタンパク質であり、エピジェネティックなリーダーの各々は、タンパク質（例として、ヒストン）またはDNAの共有結合的な修飾を認識する、進化的に保存された1以上のエフェクターモジュールを保有する。ヒストンテール上のリジン残基の-N-アセチル化（Kac）は、オープンなクロマチン構造(chromatin architecture)および転写活性化に関連する。アセチル-リジンの状況に特異的な分子認識は主に、プロモドメインによって媒介される。

40

【0010】

プロモドメイン含有タンパク質は、転写因子複合体の構成要素（例として、TBP（T

50

A T A ボックス結合タンパク質)関連因子1(T A F 1)、C R E B - 結合タンパク質(C B P またはC R E B B P)、P 3 0 0 / C B P 関連因子(P C A F)、およびG c n 5)として、およびエピジェネティックメモリー(epigenetic memory)の決定因子として、大きな生物学的関心を呼んでいる。総勢57種の多様なプロモドメインを含有する41種のヒトタンパク質が存在する。配列の大きな変動にも関わらず、すべてのプロモドメインは、基質特異性を決定する多様なループ領域(Z A ループおよびB C ループ)によって結び付けられる、左巻きの4つのアルファヘリックス(z、A、B、およびc)の束を含む、保存された折り畳み構造(fold)を共有する。ペプチド基質との共結晶構造から、アセチル-リジンが、中心の疎水性の空洞(a central hydrophobic cavity)によって認識され、ほとんどのプロモドメインに存在するアスパラギン残基との水素結合によって支えられる(anchored)ことが示された。プロモおよび特異的末端(bromo and extra terminal)(B E T)ファミリー(例として、B R D 2、B R D 3、B R D 4およびB R D T)は、高度な配列保存を呈示する2つのN末端プロモドメインと、より多岐にわたる(diver gent)C末端動員ドメインとを含む、共通のドメインアーキテクチャ(domain architecture)を共有する。

【0011】

近年の研究によって、がん中のB R D 4を標的にするための、説得力のある論理的根拠が確立されている。B R D 4は、細胞周期の進行を促進するよう機能し、培養がん細胞株中のノックダウンは、G 1期停止を促す。B R D 4は、転写伸長の重要なメディエーターであり、正の転写伸長因子複合体(P - T E F b)を動員するよう機能する。P - T E F bのコア構成要素であるサイクリン依存性キナーゼ9は、慢性リンパ球性白血病において確認された標的であり、近年c-Myc依存性の転写と結び付けられている。B R D 4に存在するプロモドメインは、P - T E F bを有糸分裂染色体へ動員することで、成長促進遺伝子の増大された発現をもたらす。B R D 4は、M/G 1期の間中、発現される遺伝子の転写開始部位へ結合したままであるが、細胞周期の後半に発現される開始部位には存在しないことが見出されている。増殖細胞中のB R D 4のノックダウンは、有糸分裂の進行および生存にとって重要な遺伝子の発現レベルを減少させることにより、G 1期停止およびアポトーシスに至ることが示されている。

【0012】

重要なことに、B R D 4は近年、攻撃的形態のヒト扁平上皮細胞癌における再発(15;19)染色体転座の構成要素として同定された。かかる転座は、B R D 4のタンデムN末端プロモドメインを、精巣中の核タンパク質(the nuclear protein in testis)(N U T)タンパク質とのインフレームキメラとして発現させる。これは遺伝子学上、N U T正中線癌(N M C)を定義する。患者由来のN M C細胞株における機能的研究によって、この悪性腫瘍(malignancy)に特徴的な増殖利点および分化遮断の維持における、B R D 4-N U Tがんタンパク質の本質的な役割が確認された。注目すべきことに、B R D 4-N U T遺伝子発現のRNAサイレンシングは、増殖を停止し、サイトケラチン発現の顕著な増大とともに扁平上皮分化を促す。プロモドメインはまた、Myc、およびインターロイキン7受容体(I L 7 R)などの他の転写因子をも下方調節することがある。これらの所見(observations)は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダーまたはインヒビターの有用性および治療可能性を浮き彫りにする。

【0013】

いくつかのプロモドメイン含有タンパク質(例として、B R D 4)は、1より多くのプロモドメインを包含するタンデムのプロモドメイン一次構造を有する(例として、B R D 4は、B D 1およびB D 2を含む)。本発明は、多価相互作用を通じてプロモドメイン含有タンパク質を標的にするB E Tプロモドメインの二価インヒビターに部分的に関する。本明細書に提供される二価インヒビターは、B E Tプロモドメインのとくに強力なインヒビターであり、したがって、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患または状態を処置するために使用され得る。

【0014】

10

20

30

40

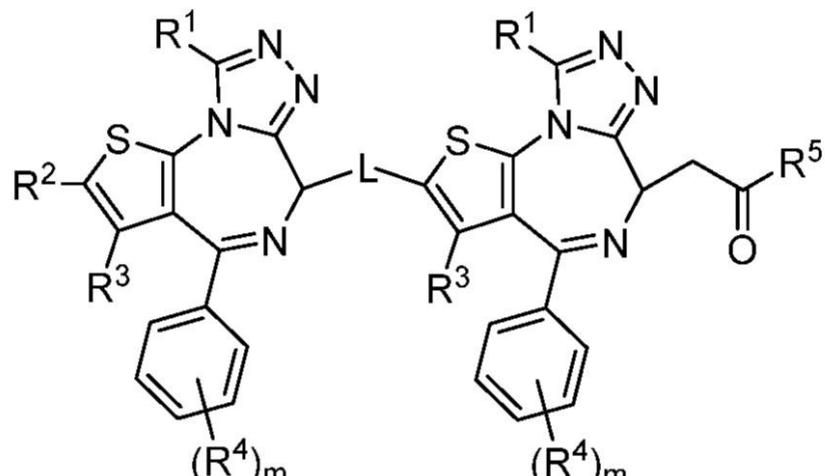
50

一側面において、本発明は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)で表される化合物を提供する。本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質(例として、BETタンパク質)などの、転写因子のバインダーである。化合物は、男性避妊において、および広範囲の疾患(例として、プロモドメインに関連する疾患、プロモドメインの活性(例として、異常な活性)に関連する疾患、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患、およびプロモドメイン含有タンパク質の活性(例として、異常な活性)に関連する疾患)を処置および/または予防することにおいて、有用であってもよい。本開示の方法によって処置および/または予防されてもよい疾患は、これらに限定されないが、増殖性疾患(例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患)、心血管疾患、ウイルス感染症、線維性疾患、神経疾患、代謝性疾患、内分泌疾患、および放射能中毒を包含する。本開示に提供されるものにはまた、本明細書に記載の化合物を包含するかまたはこれを使用する、医薬組成物、キット、方法、および使用もある。

【0015】

一側面において、本発明は、2つの単量体を含むホモ二量体を提供するが、ここで2つの単量体は独立して、JQ-1またはその類似体である(例として、Filippakopoulos et al. Nature 2010, 468, 1067-1073; WO 2011/143669を参照)。ある態様において、単量体(すなわち、JQ-1またはその類似体)は、単量体の2位および6位を通じて結び付けられている(本明細書中、(2+6)ホモ二量体と称される)。例えば、一側面において、本発明は、式(I):

【化3】



(I)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを提供するが、式中L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、およびmは、本明細書に記載のとおりである。

【0016】

ある態様において、JQ-1またはJQ-1様単量体は、単量体の6位を通して結び付けられている(本明細書中、(6+6)ホモ二量体と称される)。例えば、別の側面において、本発明は、式(II):

10

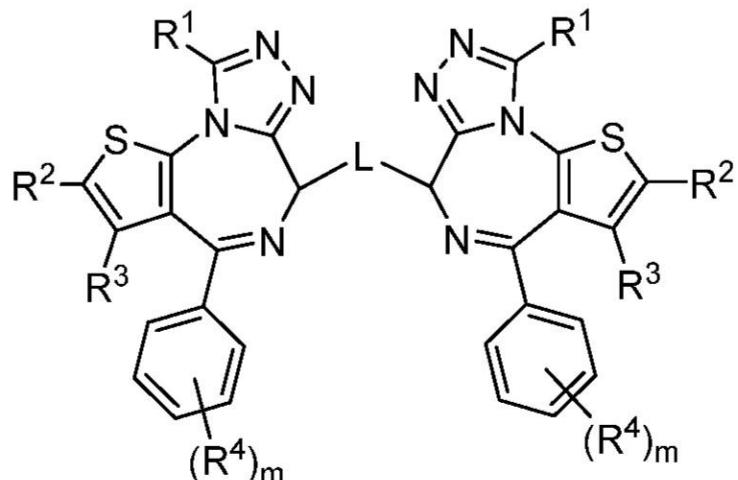
20

30

40

50

【化4】



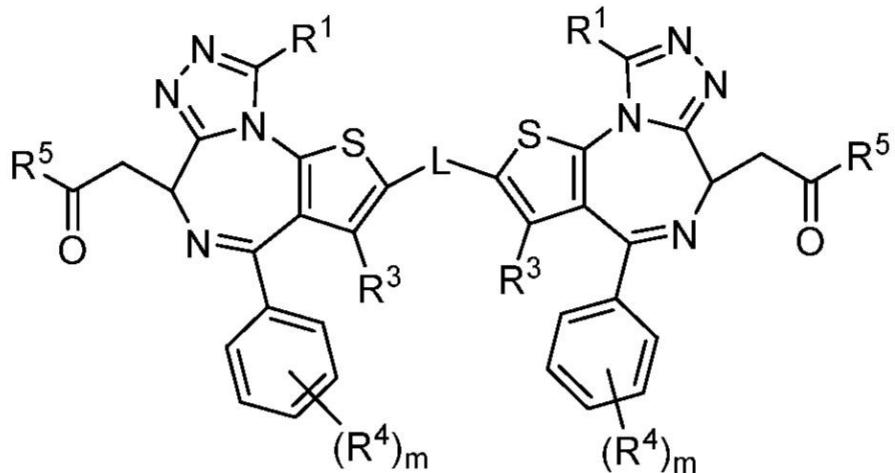
(II)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを提供するが、式中L、R¹、R²、R³、R⁴、およびmは、本明細書に記載のとおりである。

【0017】

ある態様において、JQ-1またはJQ-1様単量体は、単量体の2位を通して結び付けられている（本明細書中、（2+2）ホモ二量体と称される）。例えば、ある態様において、本発明は、式（III）：

【化5】



(III)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグ、式中L、R¹、R³、R⁴、R⁵、およびmは、本明細書に記載のとおりである。

【0018】

別の側面において、本発明は、2つの単量体を含むヘテロ二量体を提供するが、ここで一方の単量体は、JQ-1またはその類似体であり、他方の単量体は、I-BET151

10

20

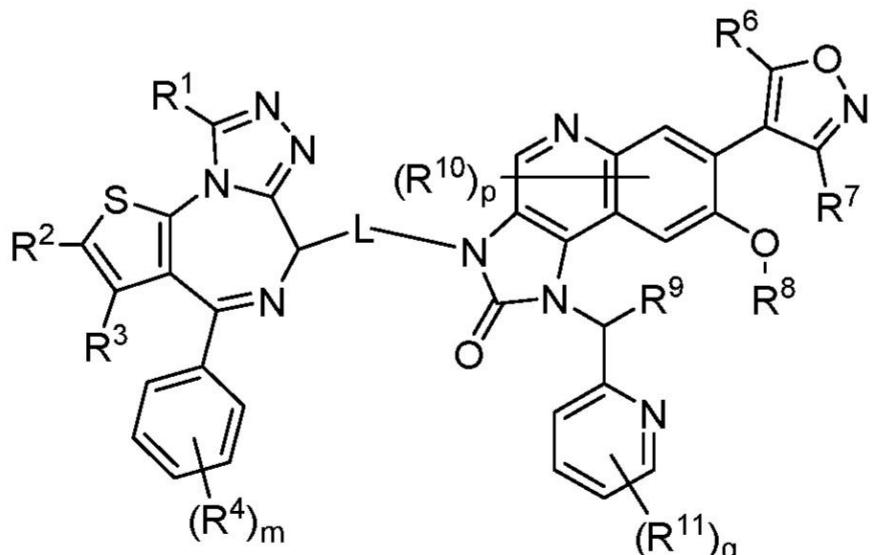
30

40

50

(例として、Dawson、M. A. et al. Nature 2011, 478, 529-533を参照)またはその類似体である。ある態様において、単量体は、J Q - 1 または J Q - 1 様单量体の 6 位を通して結び付けられている。例えば、ある態様において、本発明は、式(IV)：

【化6】



10

20

(IV)

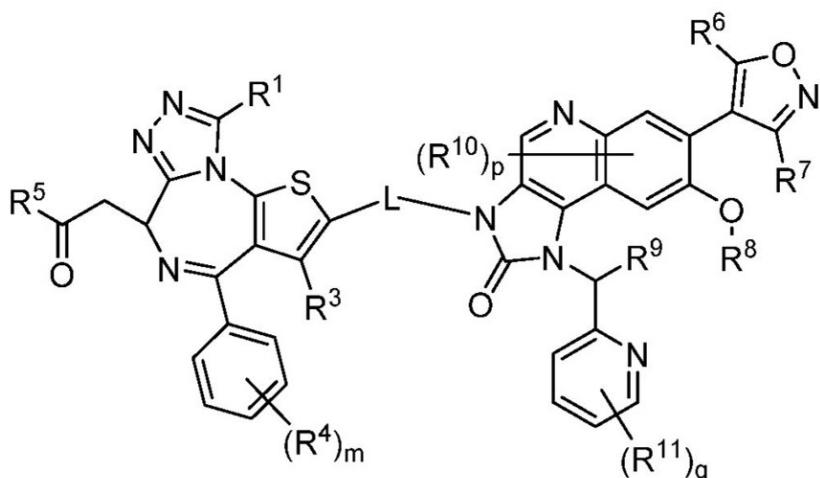
で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを提供するが、式中 L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、p、およびqは、本明細書に記載のとおりである。

【0019】

ある態様において、本発明のヘテロ二量体は、J Q - 1 または J Q - 1 様单量体の 2 位を通して結び付けられている单量体を含む。したがって、別の側面において、本発明は、式(V)：

30

【化7】



40

(V)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグ、式中 L、R¹

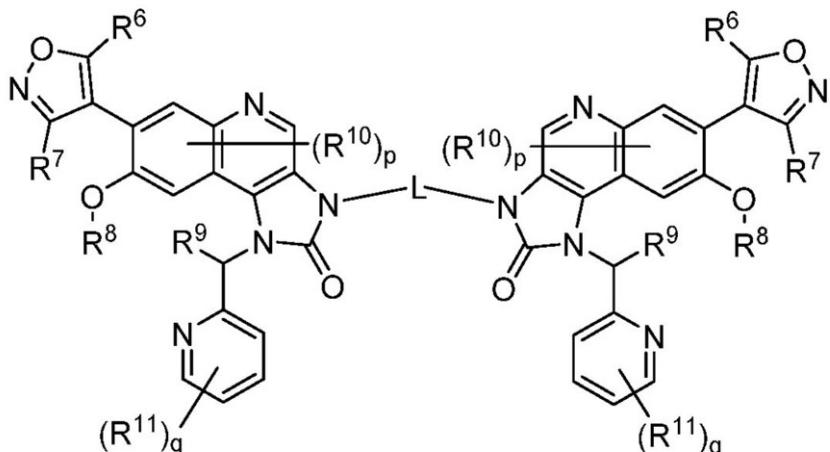
50

、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、p、およびqは、本明細書に記載のとおりである。

【0020】

本発明はまた、2つの単量体を含むホモ二量体をも提供するが、ここで単量体は、I-BET151またはその類似体である。例えば、別の側面において、本発明は、式(VI)：

【化8】



(VI)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグ、式中L、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、p、およびqは、本明細書に記載のとおりである。

【0021】

本明細書に提供される化合物は二価であり、したがって、唯一の標的（例として、タンパク質）の2つの異なる部位に同時に結合することが可能である。例えば、本明細書に提供される方法のいずれかにおいて、本発明の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の2つの異なる部位に同時に結合してもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の2つの異なるプロモドメインに同時に結合する。例えば、ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン1(BD1)およびプロモドメイン2(BD2)に同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、プロモドメイン含有タンパク質4(BRD4)の2つの異なるプロモドメインに同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物BRD2のBD1およびBD2に同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRD3のBD1およびBD2に同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRDTのBD1およびBD2に同時に結合する。特定の態様において、本明細書に提供される化合物は、BRD4のBD1およびBD2に同時に結合する。

【0022】

なお別の側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物（例として、式(I)で表される化合物、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグ）、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を包含する医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、治療的または予防的有効量の本明細書に記載の化合物を包含する。医薬組成物は、疾患の処置および/または予防を、これを必要とする対象において行うのに有用であってもよい。医薬組成物はまた、対象または細胞において、ウイルスの複製を阻害すること、ウイルスを

10

20

30

40

50

死滅させること、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害すること、プロモドメインの活性を阻害すること、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、ヒストンまたは他のタンパク質のアセチル化リジン残基への結合を阻害すること、転写伸長をモジュレートすること（例として、阻害すること）、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）をモジュレートすること（例として、下方調節すること、またはを阻害すること）、アポトーシスを誘導すること、および／またはG1期停止を誘導すること、にも有用であってもよい。

【0023】

ある態様において、本明細書に記載の疾患プロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、異常な活性、増大した活性）に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメイン含有タンパク質の機能（例として、機能不全）に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメインの活性（例として、異常な活性、増大した活性）に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメインの機能（例として、機能不全）に関連する。

10

【0024】

ある態様において、疾患は、増殖性疾患（例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、または自己免疫疾患）、心血管疾患、ウイルス感染症、線維性疾患、神経疾患、代謝性疾患、内分泌疾患、または放射能中毒である。

【0025】

本開示の別の側面は、本明細書に記載の疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法に関する。ある態様において、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法は、本明細書に提供される化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。

20

【0026】

別の側面において、本開示は、本明細書に記載の疾患の予防を、これを必要とする対象において行う方法を提供する。ある態様において、方法は、対象へ本明細書に提供される化合物、またはその塩、または医薬組成物を投与することを含む。

【0027】

本開示の別の側面は、疾患を発症するリスクの低減を、これを必要とする対象において行う方法に関する。疾患は、本明細書に記載のいずれの疾患であってもよい。ある態様において、方法は、本明細書に提供される化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。

30

【0028】

本開示の別の側面は、本明細書に記載の化合物を対象へ投与することによって、またはウイルスに感染した細胞を本明細書に記載の化合物に接触させることによって、ウイルス（例として、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、エボラウイルス、およびインフルエンザウイルス）の複製を阻害する方法に関する。

【0029】

本開示の別の側面は、本明細書に記載の化合物を対象へ投与すること、または生体試料を本明細書に記載の化合物に接触させることによって、対象または生体試料におけるウイルス（例として、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、エボラウイルス、およびインフルエンザウイルス）を死滅させる方法に関する。

40

【0030】

別の側面において、本開示は、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、プロモドメイン含有タンパク質の異常または不要な活性（例として、増大した活性）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、前記方法によって選択的に阻害される（例として、プロモドメイン含有タンパク質とは異なるキナーゼの活性と比較したとき）。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、または

50

その塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、細胞を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

【 0 0 3 1 】

さらにもう1つの側面において、本開示は、対象または生体試料におけるプロモドメインの活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、阻害されているプロモドメインの活性は、プロモドメインの異常または不要な活性（例として、増大した活性）である。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

10

【 0 0 3 2 】

さらにもう1つの側面において、本開示は、対象または生体試料において、プロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル化リジン残基への結合を阻害する方法を提供する。ある態様において、第2タンパク質は、少なくとも1つのアセチル化リジン残基を包含するタンパク質である。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

【 0 0 3 3 】

なおも別の側面において、本開示は、対象または生体試料におけるプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）をモジュレートする方法を提供する。ある態様において、遺伝子の発現（例として、転写）をモジュレートする方法は、遺伝子の発現（例として、転写）を下方調節するかまたはを阻害する方法である。方法は、細胞中、減少されたレベルの遺伝子産物（例として、RNA、タンパク質）をもたらしてもよい。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

20

【 0 0 3 4 】

なおも別の側面において、本開示は、対象の細胞または生体試料において、転写伸長をモジュレートする（例として、阻害する）方法を提供するが、前記方法は、本明細書に提供される化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与すること、または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

30

【 0 0 3 5 】

本開示の別の側面は、対象の細胞または生体試料において、アポトーシス（例として、がん細胞のアポトーシス）を誘導する方法に関し、前記方法は、本明細書に提供される化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与すること、または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

【 0 0 3 6 】

本開示の別の側面は、対象の細胞または生体試料において、G1期停止を誘導するための方法に関し、前記方法は、本明細書に提供される化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与すること、または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

40

【 0 0 3 7 】

本開示の方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物を対象へ投与することを含んでもよい。本開示の方法はまた、生体試料（例として、細胞）を、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物に接触させることをも包含してもよい。本開示の方法はまた、ウイルスに感染した細胞を、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物に接触させることをも包含してもよい。ある態様において、有効量は、治療的有効量

50

である。ある態様において、有効量は、予防的有効量である。ある態様において、本開示の方法はさらに、本明細書に記載の化合物または医薬組成物と組み合わせて追加の医薬剤を対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法はさらに、生体試料（例として、細胞）を、本明細書に記載の化合物または医薬組成物と組み合わせて追加の医薬剤に接触させることを包含する。ある態様において、本開示の方法はさらに、ウイルスを、本明細書に記載の化合物または医薬組成物と組み合わせて追加の医薬剤に接触させることを包含する。ある態様において、追加の医薬剤と本明細書に記載の化合物または医薬組成物との組み合わせは、相乗的である。

【0038】

本開示の別の側面は、本開示の方法に有用である化合物を同定するための、化合物のライブラリをスクリーニングする方法に関する。 10

【0039】

本開示の別の側面は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物をもつ容器を含むキットに関する。本明細書に記載のキットは、単回用量または複数回用量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物を包含してもよい。提供されるキットは、本開示の方法に有用であってもよい。ある態様において、キットはさらに、キットを使用するための指示を包含する。

【0040】

さらにもう1つの側面において、本開示は、本開示の方法における使用のための、本明細書に記載の化合物および医薬組成物を提供する。 20

【0041】

本発明はまた、本明細書に論じられる疾患の処置のための医薬の製造のための、本明細書に提供される化合物および医薬組成物の使用をも提供する。

【0042】

本出願は、様々の、発行された特許、公開特許出願、学術論文、および他の刊行物を参照するが、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。本開示の1以上の態様の詳細は、本明細書に明記される。本開示の他の特色、目的、および利点は、詳細な記載、図、例、およびクレームから明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0043】

定義

化学的な定義

具体的な官能基および化学用語の定義は、より詳細に下に記載される。化学元素は、CA S version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.の表紙内側の元素周期表に従って同定され、具体的な官能基は、本明細書に記載のとおり一般に定義される。加えて、有機化学の一般原理、ならびに具体的な官能部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999 ; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001 ; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989 ; およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987 40に記載されている。

【0044】

本明細書に記載の化合物は、1以上の不斉中心を含むことができ、よって、様々な立体異性体形態(stereoisomeric forms)、例として、鏡像異性体および／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得るか、またはラセミ混合物または1以上の立体異性体に富む混合物を包含する、立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)およびキラル塩の形成および結晶化を包含する、当業者に知られている方法によって、混合物から単離され得る；または好

10

20

30

40

50

ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981) ; Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977) ; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962) ; およびWilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照。本発明は加えて、化合物を、実質的に他の異性体がない個々の異性体として、および代替的に、様々な異性体の混合物として、網羅する。

【0045】

式において、

【化9】

~~~

10

は、そこへ直接付着されている部分の立体化学が特定されない単結合であり、

**【化10】**

---

は、ないかまたは単結合であり、および

**【化11】**

20

---または---

は、単結合または二重結合である。

**【0046】**

別段の定めがなされない限り、本明細書中に描かれる構造体はまた、同位体が濃縮された1以上の原子の存在でしか相違しない化合物をも包含することが意味される。例えば、水素が重水素または三重水素により置き換えられている場合、<sup>19</sup>Fが<sup>18</sup>Fで置き換えられている場合、または<sup>12</sup>Cが<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>Cで置き換えられている場合を除いて本構造体を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析用のツールまたはプローブとして、有用である。

30

**【0047】**

値の範囲が列挙されているとき、範囲内の各値および部分範囲を網羅することが意図される。例えば、「C<sub>1～6</sub>アルキル」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1～6</sub>、C<sub>1～5</sub>、C<sub>1～4</sub>、C<sub>1～3</sub>、C<sub>1～2</sub>、C<sub>2～6</sub>、C<sub>2～5</sub>、C<sub>2～4</sub>、C<sub>2～3</sub>、C<sub>3～6</sub>、C<sub>3～5</sub>、C<sub>3～4</sub>、C<sub>4～6</sub>、C<sub>4～5</sub>、およびC<sub>5～6</sub>を網羅することが意図される。

**【0048】**

用語「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環基を指す。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」は、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、およびヘテロ環基を指す。

40

**【0049】**

用語「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「C<sub>1～10</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「C<sub>1～9</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「C<sub>1～8</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「C<sub>1～7</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「C<sub>1～6</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「C<sub>1～5</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「C<sub>1～4</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「

50

C<sub>1～3</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する(「C<sub>1～2</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する(「C<sub>2～6</sub>アルキル」)。C<sub>1～6</sub>アルキル基の例は、メチル(C<sub>1</sub>)、エチル(C<sub>2</sub>)、プロピル(C<sub>3</sub>) (例として、n-プロピル、イソプロピル)、ブチル(C<sub>4</sub>) (例として、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル)、ペンチル(C<sub>5</sub>) (例として、n-ペンチル、3-ペントニル、アミル、ネオペンチル)、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル、およびヘキシリ(C<sub>6</sub>) (例として、n-ヘキシリ)を包含する。アルキル基の追加の例は、n-ヘプチル(C<sub>7</sub>)、n-オクチル(C<sub>8</sub>)等を包含する。別段の規定がなされない限り、アルキル基の各々は、独立して、非置換であるか(「非置換アルキル」)、または1以上の置換基(例として、Fなどのハロゲン)で置換されている(「置換アルキル」)である。ある態様において、アルキル基は、非置換C<sub>1～10</sub>アルキル(非置換C<sub>1～6</sub>アルキルなど、例として、-CH<sub>3</sub>(Me)、非置換エチル(Et)、非置換プロピル(Pr、例として、非置換n-プロピル(n-Pr)、非置換イソプロピル(i-Pr))、非置換ブチル(Bu、例として、非置換n-ブチル(n-Bu)、非置換tert-ブチル(tert-Buまたはt-Bu)、非置換sec-ブチル(sec-Bu)、非置換イソブチル(i-Bu))である。ある態様において、アルキル基は、置換C<sub>1～10</sub>アルキルである(置換C<sub>1～6</sub>アルキルなど、例として、-CF<sub>3</sub>、Bn)。

#### 【0050】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の1以上が、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられている、置換アルキル基である。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する(「C<sub>1～8</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する(「C<sub>1～6</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する(「C<sub>1～4</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する(「C<sub>1～3</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する(「C<sub>1～2</sub>ハロアルキル」)。ハロアルキル基の例は、-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFCl<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Cl等を包含する。

#### 【0051】

用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のヘテロ原子)を、親鎖(the parent chain)の内に(すなわち、親鎖の隣り合う炭素原子間に挿入されて)および/または親鎖の1以上の末端位置(单数または複数)に置かれて、さらに包含する、アルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1から10個までの炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～10</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～9</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～8</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～7</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～6</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～5</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～4</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す(「ヘテロC<sub>1～3</sub>アルキル」)

10

20

30

40

50

。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC<sub>1～2</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC<sub>1</sub>アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC<sub>2～6</sub>アルキル」）。別段の規定がなされない限り、ヘテロアルキル基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロアルキル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC<sub>1～10</sub>アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC<sub>1～10</sub>アルキルである。

10

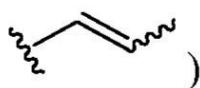
## 【0052】

用語「アルケニル」は、2から20個までの炭素原子および1個以上の炭素-炭素二重結合（例として、1、2、3、または4個の二重結合）を有する、直鎖または分枝の炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2～9</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2～8</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2～7</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2～6</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2～5</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2～4</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2～3</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルケニル」）。1個以上の炭素-炭素二重結合は、内部（2～ブテン中など）または末端（1～ブテン中など）にあり得る。C<sub>2～4</sub>アルケニル基の例は、エテニル（C<sub>2</sub>）、1～プロペニル（C<sub>3</sub>）、2～プロペニル（C<sub>3</sub>）、1～ブテン（C<sub>4</sub>）、2～ブテン（C<sub>4</sub>）、ブタジエニル（C<sub>4</sub>）等を包含する。C<sub>2～6</sub>アルケニル基の例は、前述のC<sub>2～4</sub>アルケニル基ならびにペンテニル（C<sub>5</sub>）、ペンタジエニル（C<sub>5</sub>）、ヘキセニル（C<sub>6</sub>）等を包含する。アルケニル基の追加の例は、ヘブテン（C<sub>7</sub>）、オクテニル（C<sub>8</sub>）、オクタトリエニル（C<sub>8</sub>）等を包含する。別段の規定がなされない限り、アルケニル基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換アルケニル」）、または1または個以上の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、非置換C<sub>2～10</sub>アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換C<sub>2～10</sub>アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていないC=C二重結合（例として、-CH=CHCH<sub>3</sub>または

20

30

## 【化12】



は、(E)-または(Z)-二重結合であってもよい。

40

## 【0053】

用語「ヘテロアルケニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例として、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を、親鎖の内に（すなわち、親鎖の隣り合う炭素原子間に挿入されて）および/または親鎖の1以上の末端位置（単数または複数）に置かれて、さらに包含する、アルケニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2から10個までの炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロC<sub>2～10</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～9個の炭素原子、少なくとも1個の二重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロC<sub>2～9</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2～8個の炭素

50

原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~8</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~7</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~6</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 5 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 または 2 個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~5</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 4 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 または 2 個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~4</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 3 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~3</sub> アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 または 2 個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~6</sub> アルケニル」）。別段の規定がなされない限り、ヘテロアルケニル基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロアルケニル」）、または 1 以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、非置換のヘテロ C<sub>2~10</sub> アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロ C<sub>2~10</sub> アルケニルである。

## 【0054】

用語「アルキニル」は、2 ~ 10 個の炭素原子、および 1 以上の炭素 - 炭素三重結合（例として、1、2、3、または 4 個の三重結合）を有する、直鎖または分枝の炭化水素基のラジカルを指す（「C<sub>2~10</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~9</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 8 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~8</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~7</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~6</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 5 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~5</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 4 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~4</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 3 個の炭素原子を有する（「C<sub>2~3</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub> アルキニル」）。1 以上の炭素 - 炭素三重結合は、内部（2 - ブチニル中など）または末端（1 - ブチニル中など）にあり得る。C<sub>2~4</sub> アルキニル基の例は、限定せずに、エチニル（C<sub>2</sub>）、1 - プロピニル（C<sub>3</sub>）、2 - プロピニル（C<sub>3</sub>）、1 - ブチニル（C<sub>4</sub>）、2 - ブチニル（C<sub>4</sub>）等を包含する。C<sub>2~6</sub> アルケニル基の例は、前述の C<sub>2~4</sub> アルキニル基ならびにペンチニル（C<sub>5</sub>）、ヘキシニル（C<sub>6</sub>）等を包含する。アルキニル基の追加の例は、ヘプチニル（C<sub>7</sub>）、オクチニル（C<sub>8</sub>）等を包含する。別段の規定がなされない限り、アルキニル基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換アルキニル」）、または、1 または以上の置換基で置換されている（「置換アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は、非置換 C<sub>2~10</sub> アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換 C<sub>2~10</sub> アルキニルである。

## 【0055】

用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子（例として、1、2、3、または 4 個のヘテロ原子）を、親鎖の内に（すなわち、親鎖の隣り合う炭素原子間に挿入されて）および / または親鎖の 1 以上の末端位置（単数または複数）に置かれて、さらに包含する、アルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2 から 10 個までの炭素原子、少なくとも 1 個の三重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2~10</sub> アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子、少なくとも 1 個の三重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

～9アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～8アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～7アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～6アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～5アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～4アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～3アルキニル」)。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、2～6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する基を指す(「ヘテロC<sub>2</sub>～6アルキニル」)。別段の規定がなされない限り、ヘテロアルキニル基の各々は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアルキニル」)、または1以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアルキニル」)。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロC<sub>2</sub>～10アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロC<sub>2</sub>～10アルキニルである。

#### 【0056】

用語「カルボシクリル」または「炭素環」は、3から14個までの環炭素原子および非芳香族環系中に0個のヘテロ原子を有する、非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す(「C<sub>3</sub>～14カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>～10カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>～8カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>～7カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>3</sub>～6カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、4～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>4</sub>～6カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「C<sub>5</sub>～6カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C<sub>5</sub>～10カルボシクリル」)。例示のC<sub>3</sub>～6カルボシクリル基は、限定せずに、シクロプロピル(C<sub>3</sub>)、シクロプロペニル(C<sub>3</sub>)、シクロブチル(C<sub>4</sub>)、シクロブテニル(C<sub>4</sub>)、シクロペンチル(C<sub>5</sub>)、シクロペンテニル(C<sub>5</sub>)、シクロヘキシリ(C<sub>6</sub>)、シクロヘキセニル(C<sub>6</sub>)、シクロヘキサジエニル(C<sub>6</sub>)等を包含する。例示のC<sub>3</sub>～8カルボシクリル基は、限定せずに、前述のC<sub>3</sub>～6カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプテニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタジエニル(C<sub>7</sub>)、シクロヘプタトリエニル(C<sub>7</sub>)、シクロオクチル(C<sub>8</sub>)、シクロオクテニル(C<sub>8</sub>)、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C<sub>7</sub>)、ビシクロ[2.2.2]オクタニル(C<sub>8</sub>)等を包含する。例示のC<sub>3</sub>～10カルボシクリル基は、限定せずに、前述のC<sub>3</sub>～8カルボシクリル基ならびにシクロノニル(C<sub>9</sub>)、シクロノネニル(C<sub>9</sub>)、シクロデシル(C<sub>10</sub>)、シクロデセニル(C<sub>10</sub>)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C<sub>9</sub>)、デカヒドロナフタレン(C<sub>10</sub>)、スピロ[4.5]デカニル(C<sub>10</sub>)等を包含する。前述の例が説明するところ、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式(「単環式カルボシクリル」)または多環式(例として、二環式(「二環式カルボシクリル」)または三環式(「三環式カルボシクリル」)などの、融合環式、架橋環式またはスピロ環式を含有する)のいずれかであり、飽和され得るか、または1以上の炭素-炭素の二重結合または三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」はまた、炭素環が、上に定義されるとおり、1以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環式(ここで付着点が、炭素環上にある)をも包

10

20

30

40

50

含する。かかる場合においても、炭素数は、引き続き、炭素環系中の炭素数が指定される。別段の規定がなされない限り、炭素環基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または、1または以上の置換基で置換されている（「置換カルボシクリル」）。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換C<sub>3～14</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換C<sub>3～14</sub>カルボシクリルである。

#### 【0057】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3から14個までの環炭素原子を有する、単環式の、飽和カルボシクリル基である（「C<sub>3～14</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C<sub>3～10</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C<sub>3～8</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>3～6</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、4～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>4～6</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C<sub>5～6</sub>シクロアルキル」）。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C<sub>5～10</sub>シクロアルキル」）。C<sub>5～6</sub>シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）を包含する。C<sub>3～6</sub>シクロアルキル基の例は、前述のC<sub>5～6</sub>シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（C<sub>3</sub>）およびシクロブチル（C<sub>4</sub>）を包含する。C<sub>3～8</sub>シクロアルキル基の例は、前述のC<sub>3～6</sub>シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）およびシクロオクチル（C<sub>8</sub>）を包含する。  
別段の規定がなされない限り、シクロアルキル基の各々は、独立して、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）または1以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換C<sub>3～14</sub>シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換C<sub>3～14</sub>シクロアルキルである。

#### 【0058】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、3～14員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（3～14員ヘテロシクリル」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、付着点は、結合価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「单環式ヘテロシクリル」）または多環式（例として、二環式（「二環式ヘテロシクリル」）または三環式（「三環式ヘテロシクリル」）などの、融合環系、架橋環系またはスピロ環系）のいずれかであり得、飽和され得るか、または1以上の炭素-炭素の二重結合または三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環系は、1個以上のヘテロ原子を、一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」はまた、複素環が、上に定義されるとおり、1以上のカルボシクリル基に縮合した環系（ここで付着点が、炭素環上または複素環上のいずれかにある）、または、複素環が、上に定義されるとおり、1以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合した環系（ここで付着点が、複素環上である）をも包含する。かかる場合においても、環員数は、引き続き、複素環系中の環員数が指定される。別段の規定がなされない限り、ヘテロシクリルの各々は、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロシクリル」）、または、1または以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換3～14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換3～14員ヘテロシクリルである。

#### 【0059】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～10員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロシクリル」）。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～8員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～8員ヘテロシクリル」）。いくつかの態様において、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する、5～6員の非芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～6員ヘテロシクリル」）。いくつかの態様において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。1個のヘテロ原子を含有する例示の3員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アジリジニル、オキシラニル、およびチイラニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の4員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼチジニル、オキセタニルおよびチエタニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ジオキソラニル、オキサチオラニル、およびジチオラニルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル(oxadiazolinyl)、およびチアジアゾリニル(thiadiazolinyl)を包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、およびジオキサンニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアジナニル(triazinanyl)を包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼパニル、オキセパニルおよびチエパニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の8員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゾカニル、オキセカニル(oxecanyl)およびチオカニル(thiocanyl)を包含する。例示の二環式ヘテロシクリル基は、限定せずに、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1,8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロ口[3,2-b]ピロール、インドリニル、フタリミジル、ナフタリミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1,4]ジアゼピニル、1,4,5,7-テトラヒドロピラノ[3,4-b]ピロリル、5,6-ジヒドロ-4H-フロ[3,2-b]ピロリル、6,7-ジヒドロ-5H-フロ[3,2-b]ピラニル、5,7-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピラニル、2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロ口[2,3-b]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-b]ピリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジニル等を包含する。

#### 【0060】

用語「アリール」は、芳香環系中に提供される6～14個の環炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式（例として、二環式または三環式）の、4n+2芳香族環系（例として、環状配列(a cyclic array)中に共有される6、10、または14個の電子を有する）のラジカルを指す（「C<sub>6</sub>～<sub>14</sub>アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する（「C<sub>6</sub>アリール」；例として、フェニル）。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する（「C<sub>10</sub>アリール」；例として、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する（「C<sub>14</sub>アリール」；例として、アントラシル）。「アリール」はまた、アリール環が、上に定義されるとおり、1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系（ここでラジカルまたは

10

20

30

40

50

付着点が、アリール環上にある)をも包含する。かかる場合においても、炭素原子数は、引き続き、アリール環系中の炭素原子数が指定される。別段の規定がなされない限り、アリール基の各々は、独立して、非置換であるか(「非置換アリール」)または1または以上の置換基で置換されている(「置換アリール」)。ある態様において、アリール基は、非置換C<sub>6</sub>~14アリールである。ある態様において、アリール基は、置換C<sub>6</sub>~14アリールである。

#### 【0061】

用語「ヘテロアリール」は、芳香環系中に提供される環炭素原子および芳香族環系に1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~14員の単環式または多環式(例として、二環式、三環式)の、4n+2芳香族環系(例として、環状配列に共有される6、10または14個の電子を有する)のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~10員ヘテロアリール」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、結合価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環系は、一方または両方の環中に1個以上のヘテロ原子を包含し得る。「ヘテロアリール」は、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合した環系(ここで付着点が、ヘテロアリール環上にある)を包含する。かかる場合においても、環員数は、引き続き、ヘテロアリール環系中の環員数が指定される。「ヘテロアリール」はまた、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1以上のアリール基と縮合した環系(ここで付着点が、アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかにある)をも包含する。かかる場合においても、環員数は、引き続き、縮合多環(アリール/ヘテロアリール)環系中の環員数が指定される。1つの環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基(例として、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等)において、付着点は、いずれかの環上にあり得、すなわち、ヘテロ原子を持つ環(例として、2-インドリル)か、またはヘテロ原子を含有しない環(例として、5-インドリル)のいずれかである。

#### 【0062】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~10員の芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(5~10員ヘテロアリール)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~8員の芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(5~8員ヘテロアリール)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有する、5~6員の芳香族環系であり、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(5~6員ヘテロアリール)。いくつかの態様において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別段の規定がなされない限り、ヘテロアリール基の各々は、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアリール」)または1または以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアリール」)。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換5~14員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換5~14員ヘテロアリールである。1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピロリル、フラニル、チオフェニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、限定せずに、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、限定せずに、トリアゾリル、オキサジアゾリルおよびチアジアゾリルを包含する。4個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリール基は、限定せずに、テトラゾリルを包含する。1個のヘテロ原

10

20

30

40

50

子を含有する例示の 6 員環ヘテロアリール基は、限定せずに、ピリジニルを包含する。2 個のヘテロ原子を含有する例示の 6 員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3 個または 4 個のヘテロ原子を含有する例示の 6 員ヘテロアリール基は、限定せずに、夫々、トリアジニルおよびテトラジニルを包含する。1 個のヘテロ原子を含有する例示の 7 員ヘテロアリール基は、限定せずに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示の 5 , 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定せずに、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル(benzoxazolyl)、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびブリニルを包含する。例示の 6 , 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定せずに、ナフチリジニル、ブテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを包含する。例示の三環式ヘテロアリール基は、限定せずに、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルおよびフェナジニルを包含する。

#### 【 0 0 6 3 】

「アラルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、およびアリール基によって置換されたアルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分（すなわち、- アルキル - アリール）上にある。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~10</sub> アルキル - アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~6</sub> アルキル - アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~3</sub> アルキル - アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> - アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub></sub> - アリールである。ある態様において、アラルキルは、- アルキル - C<sub>6~14</sub> アリールである。ある態様において、アラルキルは、- アルキル - C<sub>6</sub> アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~10</sub> アルキル - C<sub>6</sub> アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~6</sub> アルキル - C<sub>6</sub> アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>1~3</sub> アルキル - C<sub>6</sub> アリールである。例えば、ある態様において、アラルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub></sub> - C<sub>6</sub> アリールである。ある態様において、アラルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub></sub> - C<sub>6</sub> アリール（例として、- C<sub>H<sub>2</sub></sub> - フェニル）である。

#### 【 0 0 6 4 】

「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、およびヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分（すなわち、- アルキル - ヘテロアリール）上にある。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~10</sub> アルキル - ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~6</sub> アルキル - ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~3</sub> アルキル - ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub></sub> - ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 14 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~10</sub> アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~6</sub> アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>1~3</sub> アルキル - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリールアルキルは、- C<sub>H<sub>2</sub></sub> - ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール基は、5 ~ 6 員ヘテロアリールである。

10

20

30

40

50

**【0065】**

「カルボシクリルアルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、およびカルボシクリル基によって置換されたアルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分（すなわち、-アルキル-カルボシクリル）上にある。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~10</sub>アルキル-カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~6</sub>アルキル-カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~3</sub>アルキル-カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>-カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-アルキル-C<sub>3~14</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-アルキル-C<sub>3~6</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~10</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~6</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-C<sub>1~3</sub>アルキル-C<sub>3~6</sub>カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>-C<sub>3~6</sub>カルボシクリルである。

10

**【0066】**

「ヘテロシクリルアルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、およびカルボシクリル基によって置換されたアルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分（すなわち、-アルキル-ヘテロシクリル）上にある。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~10</sub>アルキル-ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~3</sub>アルキル-ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>-ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、5~10員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、5~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、5員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~10</sub>アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~6</sub>アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-C<sub>1~3</sub>アルキル-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルアルキルは、-CH<sub>2</sub>-ヘテロシクリルであるが、ここでヘテロシクリル基は、3~6員ヘテロシクリルである。

20

**【0067】**

用語「不飽和結合」は、二重結合または三重結合を指す。

**【0068】**

用語「不飽和（の）」または「部分的に不飽和の」は、少なくとも1つの二重結合または三重結合を包含する部分を指す。

**【0069】**

用語「飽和（の）」は、二重結合または三重結合を含有しない部分、すなわち単結合しか含有しない部分を指す。

**【0070】**

30

40

50

接尾語「 - エン」を基へ添えることは、その基が二価部分であることを示し、例として、アルキレンは、アルキルの二価部分であり、アルケニレンは、アルケニルの二価部分であり、アルキニレンは、アルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンは、ヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンは、ヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンは、ヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンは、カルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンは、アリールの二価部分であり、およびヘテロアリーレンは、ヘテロアリールの二価部分である。

### 【 0 0 7 1 】

基は、別段の明示的な規定がなされない限り、任意に置換されている。用語「任意置換(の)(optionally substituted)」は、置換されているかまたは置換されていないことを指す。ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意に置換されている。「任意置換(の)」は、置換されていても、置換されていなくてもよい基を指す(例として、「置換」または「非置換」アルキル、「置換」または「非置換」アルケニル、「置換」または「非置換」アルキニル、「置換」または「非置換」カルボシクリル、「置換」または「非置換」ヘテロシクリル、「置換」または「非置換」アリール、または「置換」または「非置換」ヘテロアリール基)。一般に、用語「置換(の/されている)」は、基上に存在する少なくとも1個の水素が、許容し得る置換基で、例として、置換により安定した化合物(例として、転位(rearrangement)、環化、脱離、または他の反応による、などの変換を自然に受けない化合物)をもたらす置換基で、置き換えられていることを意味する。別段の指示がなされない限り、「置換(されている)」基は、置換基を、基の1以上の置換可能な位置にて有し、あらゆる所与の構造における2以上の位置が置換されているとき、置換基は、各位置にて同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換(されている)」は、有機化合物のすべての許容し得る置換基での置換を包含することを企図し、安定な化合物の形成をもたらす、本明細書に記載の置換基のいずれも包含する。本発明は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載のとおりのいずれの好適な置換基を有していてもよく、安定な部分の形成をもたらす。本発明は、本明細書に記載の例示の置換によって限定されることを決して意図してはいない。

### 【 0 0 7 2 】

例示の炭素原子置換基は、これらに限定はされないが、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>a a</sup>、-ON(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>b b</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>c c</sup>)R<sup>b b</sup>、-SH、-SR<sup>a a</sup>、-SSR<sup>c</sup>、-C(=O)R<sup>a a</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-OC(=O)R<sup>a a</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>C(=O)R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>C(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>b b</sup>)OR<sup>a a</sup>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)OR<sup>a a</sup>、-C(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>C(=NR<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>a a</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-S(=O)R<sup>a a</sup>、-OS(=O)R<sup>a a</sup>、-Si(R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>C(=S)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>a a</sup>、-C(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=S)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)SR<sup>a a</sup>、-OC(=O)SR<sup>a a</sup>、-SC(=O)OR<sup>a a</sup>、-SC(=O)R<sup>a a</sup>、-P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>b b</sup>P(=O)(N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>

10

20

30

40

50

、 - P ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup> X <sup>-</sup> 、 - P ( R <sup>c c</sup> ) <sub>4</sub> 、 - P ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>4</sub> 、 - O P ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - O P ( R <sup>c c</sup> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup> X <sup>-</sup> 、 - O P ( R <sup>c c</sup> ) <sub>4</sub> 、 - O P ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - O P ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup> X <sup>-</sup> 、 - O P ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>4</sub> 、 - B ( R <sup>a a</sup> ) <sub>2</sub> 、 - B ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - B R <sup>a a</sup> ( O R <sup>c c</sup> ) 、 C <sub>1~10</sub> アルキル、 C <sub>1~10</sub> ペルハロアルキル、 C <sub>2~10</sub> アルケニル、 C <sub>2~10</sub> アルキニル、 ヘテロ C <sub>1~10</sub> アルキル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルケニル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルキニル、 C <sub>3~10</sub> カルボシクリル、 3~14 員ヘテロシクリル、 C <sub>6~14</sub> アリール、 および 5~14 員ヘテロアリールを包含し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アリール、 および ヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4 または 5 個の R <sup>d d</sup> 基で置換されている； ここで X <sup>-</sup> は、 対イオンである；

または炭素原子上の 2 個のジェミナル水素は、 基 = O 、 = S 、 = N N ( R <sup>b b</sup> ) <sub>2</sub> 、 = N N R <sup>b b</sup> C ( = O ) R <sup>a a</sup> 、 = N N R <sup>b b</sup> C ( = O ) O R <sup>a a</sup> 、 = N N R <sup>b b</sup> S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>a a</sup> 、 = N R <sup>b b</sup> 、 または = N O R <sup>c c</sup> で置き換えられている；

どの場合の R <sup>a a</sup> も、 独立して、 C <sub>1~10</sub> アルキル、 C <sub>1~10</sub> ペルハロアルキル、 C <sub>2~10</sub> アルケニル、 C <sub>2~10</sub> アルキニル、 ヘテロ C <sub>1~10</sub> アルキル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルケニル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルキニル、 C <sub>3~10</sub> カルボシクリル、 3~14 員ヘテロシクリル、 C <sub>6~14</sub> アリール、 および 5~14 員ヘテロアリールから選択されるか、 または、 2 つの R <sup>a a</sup> 基が、 結び合って、 3~14 員ヘテロシクリルまたは 5~14 員ヘテロアリール環を形成し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アリール、 および ヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4 または 5 個の R <sup>d d</sup> 基で置換されている；

どの場合の R <sup>b b</sup> も、 独立して、 水素、 - O H 、 - O R <sup>a a</sup> 、 - N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - C N 、 - C ( = O ) R <sup>a a</sup> 、 - C ( = O ) N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - C O <sub>2</sub> R <sup>a a</sup> 、 - S O <sub>2</sub> R <sup>a a</sup> 、 - C ( = N R <sup>c c</sup> ) O R <sup>a a</sup> 、 - C ( = N R <sup>c c</sup> ) N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - S O <sub>2</sub> N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - S O <sub>2</sub> R <sup>c c</sup> 、 - S O <sub>2</sub> O R <sup>c c</sup> 、 - S O R <sup>a a</sup> 、 - C ( = S ) N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - C ( = O ) S R <sup>c c</sup> 、 - C ( = S ) S R <sup>c c</sup> 、 - P ( = O ) ( R <sup>a a</sup> ) <sub>2</sub> 、 - P ( = O ) ( O R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> 、 - P ( = O ) ( N ( R <sup>c c</sup> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> 、 C <sub>1~10</sub> アルキル、 C <sub>1~10</sub> ペルハロアルキル、 C <sub>2~10</sub> アルケニル、 C <sub>2~10</sub> アルキニル、 ヘテロ C <sub>1~10</sub> アルキル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルケニル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルキニル、 C <sub>3~10</sub> カルボシクリル、 3~14 員ヘテロシクリル、 C <sub>6~14</sub> アリール、 および 5~14 員ヘテロアリールから選択されるか、 または、 2 つの R <sup>b b</sup> 基が、 結び合って、 3~14 員ヘテロシクリルまたは 5~14 員ヘテロアリール環を形成し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アリール、 および ヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4 または 5 個の R <sup>d d</sup> 基で置換されている； ここで X <sup>-</sup> は、 対イオンである；

どの場合の R <sup>c c</sup> も、 独立して、 水素、 C <sub>1~10</sub> アルキル、 C <sub>1~10</sub> ペルハロアルキル、 C <sub>2~10</sub> アルケニル、 C <sub>2~10</sub> アルキニル、 ヘテロ C <sub>1~10</sub> アルキル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルケニル、 ヘテロ C <sub>2~10</sub> アルキニル、 C <sub>3~10</sub> カルボシクリル、 3~14 員ヘテロシクリル、 C <sub>6~14</sub> アリール、 および 5~14 員ヘテロアリールから選択されるか、 または、 2 つの R <sup>c c</sup> 基が、 結び合って、 3~14 員ヘテロシクリルまたは 5~14 員ヘテロアリール環を形成し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アリール、 および ヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4 または 5 個の R <sup>d d</sup> 基で置換されている；

どの場合の R <sup>d d</sup> も、 独立して、 ハロゲン、 - C N 、 - N O <sub>2</sub> 、 - N <sub>3</sub> 、 - S O <sub>2</sub> H 、 - S O <sub>3</sub> H 、 - O H 、 - O R <sup>e e</sup> 、 - O N ( R <sup>f f</sup> ) <sub>2</sub> 、 - N ( R <sup>f f</sup> ) <sub>2</sub> 、 - N ( R <sup>f f</sup> ) <sub>3</sub> <sup>+</sup> X <sup>-</sup> 、 - N ( O R <sup>e e</sup> ) R <sup>f f</sup> 、 - S H 、 - S R <sup>e e</sup> 、 - S S R <sup>e e</sup> 、 - C ( = O ) R <sup>e e</sup> 、 - C O <sub>2</sub> H 、 - C O <sub>2</sub> R <sup>e e</sup> 、 - O C ( = O ) R <sup>e e</sup> 、 - O C O <sub>2</sub> R <sup>e e</sup> 、 - C ( = O ) N ( R <sup>f f</sup> ) <sub>2</sub> 、 - O C ( = O ) N ( R <sup>f f</sup> ) <sub>2</sub> 、 - N R <sup>f f</sup> C ( = O ) R <sup>e e</sup> 、 - N R <sup>f f</sup>

10

20

30

40

50

C O<sub>2</sub> R<sup>ee</sup>、- N R<sup>ff</sup> C (= O) N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、- C (= N R<sup>ff</sup>) O R<sup>ee</sup>、- O C  
 (= N R<sup>ff</sup>) R<sup>ee</sup>、- O C (= N R<sup>ff</sup>) O R<sup>ee</sup>、- C (= N R<sup>ff</sup>) N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>  
 、- O C (= N R<sup>ff</sup>) N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、- N R<sup>ff</sup> C (= N R<sup>ff</sup>) N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、- N  
 R<sup>ff</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>ee</sup>、- S O<sub>2</sub> N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、- S O<sub>2</sub> R<sup>ee</sup>、- S O<sub>2</sub> O R<sup>ee</sup>、- O S  
 O<sub>2</sub> R<sup>ee</sup>、- S (= O) R<sup>ee</sup>、- S i (R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、- O S i (R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、- C (= S  
 ) N (R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、- C (= O) S R<sup>ee</sup>、- C (= S) S R<sup>ee</sup>、- S C (= S) S R<sup>ee</sup>  
 、- P (= O) (O R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、- P (= O) (R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、- O P (= O) (R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>  
 、- O P (= O) (O R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2~6</sub>  
 アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1~6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2~6</sub>アルケニル、  
 ヘテロC<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~10</sub>カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6</sub>  
 ~10アリール、5~10員ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル  
 、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル  
 、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4  
 または5個のR<sup>gg</sup>基で置換されているか、または、2つのジェミナルR<sup>dd</sup>置換基が結び  
 合って、=Oまたは=Sを形成し得る；ここでX<sup>-</sup>は、対イオンである；

どの場合の  $R^{e\ e}$  も、独立して、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1~6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2~6</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~10</sub>カルボシクリル、C<sub>6~10</sub>アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個の  $R^{g\ g}$  基で置換されている；

どの場合の  $R^{ff}$  基、独立して、水素、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>1~6</sub>ペルハロアルキル、C<sub>2~6</sub>アルケニル、C<sub>2~6</sub>アルキニル、ヘテロC<sub>1~6</sub>アルキル、ヘテロC<sub>2~6</sub>アルケニル、ヘテロC<sub>2~6</sub>アルキニル、C<sub>3~10</sub>カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C<sub>6~10</sub>アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択されるか、または、2つのR<sub>ff</sub>基が結び合って、3~10員ヘテロシクリルまたは5~10員ヘテロアリール環を形成し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4または5個のR<sub>gg</sub>基で置換されている；および

1 ~ 6 アルキル) C (=O) (C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-NHC(=O)CO<sub>2</sub>(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-NHC(=O)N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-OC(=NH)(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-OC(=NH)OC<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、-C(=NH)N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、-SOC<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、-Si(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル)<sub>2</sub>、C(

= S ) NH ( C<sub>1~6</sub> アルキル )、C ( = S ) NH<sub>2</sub>、- C ( = O ) S ( C<sub>1~6</sub> アルキル )、- C ( = S ) SC<sub>1~6</sub> アルキル、- SC ( = S ) SC<sub>1~6</sub> アルキル、- P ( = O ) ( OC<sub>1~6</sub> アルキル )<sub>2</sub>、- P ( = O ) ( C<sub>1~6</sub> アルキル )<sub>2</sub>、- OP ( = O ) ( C<sub>1~6</sub> アルキル )<sub>2</sub>、- OP ( = O ) ( OC<sub>1~6</sub> アルキル )<sub>2</sub>、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>1~6</sub> ペルハロアルキル、C<sub>2~6</sub> アルケニル、C<sub>2~6</sub> アルキニル、ヘテロC<sub>1~6</sub> アルキル、ヘテロC<sub>2~6</sub> アルケニル、ヘテロC<sub>2~6</sub> アルキニル、ヘテロC<sub>2~10</sub> アルキニル、C<sub>3~10</sub> カルボシクリル、C<sub>6~10</sub> アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールであるか；または、2つのジェミナルR<sup>g g</sup>置換基が結び合って、=Oまたは=Sを形成し得る；ここでX<sup>-</sup>は、対イオンである。

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、-F)、塩素(クロロ、-Cl)、臭素(ブロモ、-Br)、またはヨウ素(ヨード、-I)を指す。 10

#### 【0073】

用語「ヒドロキシリ」または「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。用語「置換ヒドロキシリ」または「置換ヒドロキシ」は、延長線上で考えると(by extension)、親分子(the parent molecule)に直接付着されている酸素原子が、水素以外の基で置換されているヒドロキシリ基を指し、- OR<sup>a a</sup>、- ON ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- OC ( = O ) SR<sup>a a</sup>、- OC ( = O ) R<sup>a a</sup>、- OCO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- OC ( = O ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- OC ( = NR<sup>b b</sup> ) R<sup>a a</sup>、- OC ( = NR<sup>b b</sup> ) OR<sup>a a</sup>、- OC ( = NR<sup>b b</sup> ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- OS ( = O ) R<sup>a a</sup>、- OSO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- OSi ( R<sup>a a</sup> )<sub>3</sub>、- OP ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、- OP ( R<sup>c c</sup> )<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- OP ( OR<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、- OP ( OR<sup>c c</sup> )<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、- OP ( = O ) ( R<sup>a a</sup> )<sub>2</sub>、- OP ( = O ) ( OR<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、および- OP ( = O ) ( N ( R<sup>b b</sup> ) )<sub>2</sub>(ここでX<sup>-</sup>、R<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、およびR<sup>c c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである)から選択される基を包含する。 20

#### 【0074】

用語「アミノ」は、基-NH<sub>2</sub>を指す。用語「置換アミノ」は、延長線上で考えると、単置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある態様において、「置換アミノ」は、単置換アミノまたは二置換アミノ基である。

#### 【0075】

用語「単置換アミノ」は、親分子に直接付着されている窒素原子が、1個の水素および水素以外の1個の基で置換されているアミノ基を指し、- NH ( R<sup>b b</sup> )、- NH C ( = O ) R<sup>a a</sup>、- NHCO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- NH C ( = O ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- NH C ( = NR<sup>b b</sup> ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- NH SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- NHP ( = O ) ( OR<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、および- NH P ( = O ) ( N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub> )<sub>2</sub>(ここでR<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>およびR<sup>c c</sup>は、本明細書に定義されるとおりであり、および基-NH ( R<sup>b b</sup> )のR<sup>b b</sup>は、水素ではない)から選択される基を包含する。 30

#### 【0076】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接付着されている窒素原子が、水素以外の2個の基で置換されているアミノ基を指し、- N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- NR<sup>b b</sup>C ( = O ) R<sup>a a</sup>、- NR<sup>b b</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- NR<sup>b b</sup>C ( = O ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- NR<sup>b b</sup>C ( = NR<sup>b b</sup> ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、- NR<sup>b b</sup>P ( = O ) ( OR<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、および- NR<sup>b b</sup>P ( = O ) ( N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub> )<sub>2</sub>(ここでR<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、およびR<sup>c c</sup>は、本明細書に定義されるとおりであるが、ただし親分子に直接付着されている窒素原子は、水素で置換されていない)から選択される基を包含する。 40

#### 【0077】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接付着されている窒素原子が、3個の基で置換されているアミノ基を指し、- N ( R<sup>b b</sup> )<sub>3</sub>および- N ( R<sup>b b</sup> )<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>(ここでR<sup>b b</sup>およびX<sup>-</sup>は、本明細書に定義されるとおりである)から選択される基を包含する。

#### 【0078】

用語「スルホニル」は、- SO<sub>2</sub>N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、および- SO<sub>2</sub>OR<sup>a a</sup>(ここでR<sup>a a</sup>およびR<sup>b b</sup>は、本明細書に定義されるとおりである)から選択される

10

20

30

40

50

基を指す。

( 0 0 7 9 )

用語「スルフィニル」は、基 - S ( = O ) R<sup>a a</sup> を指すが、ここで R<sup>a a</sup> は、本明細書に定義されるとおりである

〔 0 0 8 0 〕

用語「アシル」は、一般式 - C (= O) R<sup>X 1</sup>、- C (= O) OR<sup>X 1</sup>、- C (= O) O - C (= O) R<sup>X 1</sup>、- C (= O) SR<sup>X 1</sup>、- C (= O) N (R<sup>X 1</sup>)<sub>2</sub>、- C (= S) R<sup>X 1</sup>、- C (= S) N (R<sup>X 1</sup>)<sub>2</sub>、および - C (= S) S (R<sup>X 1</sup>)、- C (= NR<sup>X 1</sup>) R<sup>X 1</sup>、- C (= NR<sup>X 1</sup>) OR<sup>X 1</sup>、- C (= NR<sup>X 1</sup>) SR<sup>X 1</sup>、および - C (= NR<sup>X 1</sup>) N (R<sup>X 1</sup>)<sub>2</sub>、を有する基を指し、ここで R<sup>X 1</sup> は、水素；ハロゲン；置換または非置換のヒドロキシリル；置換または非置換のチオール；置換または非置換のアミノ；置換または非置換のアシル、環式または非環式の、置換または非置換の、分枝または非分子の脂肪族；環式または非環式の、置換または非置換の、分枝または非分子のヘテロ脂肪族；環式または非環式の、置換または非置換の、分枝または非分子のアルキル；環式または非環式の、置換または非置換の、分枝または非分子のアルケニル；置換または非置換のアルキニル；置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ - またはジ - 脂肪族アミノ、モノ - またはジ - ヘテロ脂肪族アミノ、モノ - またはジ - アルキルアミノ、モノ - またはジ - ヘテロアルキルアミノ、モノ - またはジ - アリールアミノ、またはモノ - またはジ - ヘテロアリールアミノであるか；または 2 個の R<sup>X 1</sup> 基は一緒になって、5 ~ 6 員の複素環を形成する。例示のアシル基は、アルデヒド (- CHO)、カルボン酸 (- CO<sub>2</sub>H)、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボナート、カルバマート、および尿素を包含する。アシル置換基は、これらに限定されないが、安定な部分の形成をもたらす、本明細書に記載の置換基のいずれをも包含する（例として、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシリル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシ等、これらの各々は、さらに置換されていても、されなくともよい）。

10

20

30

( 0 0 8 1 )

用語「カルボニル」は、親分子に直接付着されている炭素が、 $s p^2$ 混成軌道にある( $sp^2$ hybridized)基を指し、酸素、窒素または硫黄原子、例として、ケトン(-C(=O)R<sup>a a</sup>)、カルボン酸(-CO<sub>2</sub>H)、アルデヒド(-CHO)、エステル(-CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>)、-C(=O)SR<sup>a a</sup>、-C(=S)SR<sup>a a</sup>)、アミド(-C(=O)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)、-C(=O)NR<sup>b b</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、-C(=S)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)、およびイミン(-C(=N)R<sup>b b</sup>)R<sup>a a</sup>、-C(=N)R<sup>b b</sup>)OR<sup>a a</sup>)、-C(=N)R<sup>b b</sup>)N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)（ここでR<sup>a a</sup>およびR<sup>b b</sup>は、本明細書に定義されるとおりである）から選択される基で置換されている。

40

【 0 0 8 2 】

用語「オキソ」は、基 = Oを指し、用語「チオオキソ」は、基 = Sを指す。

【 0 0 8 3 】

窒素原子は、結合価が許す限り、置換され得るかまたは非置換であり得、一級、二級、三級、四級窒素原子を包含する。例示の窒素原子置換基は、これらに限定はされないが、水素、-O H、-O R<sup>a</sup><sup>a</sup>、-N(R<sup>c</sup><sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-C N、-C(=O)R<sup>a</sup><sup>a</sup>、-C(=O)

50

) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、 - SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>b b</sup> ) R<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>c c</sup> ) OR<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>c c</sup> ) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、 - SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、 - SOR<sup>a a</sup>、 - C ( = S ) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - C ( = O ) SR<sup>c c</sup>、 - C ( = S ) SR<sup>c c</sup>、 - P ( = O ) ( OR<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - P ( = O ) ( R<sup>a a</sup> )<sub>2</sub>、 - P ( = O ) ( N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub> )<sub>2</sub>、 C<sub>1 ~ 10</sub>アルキル、 C<sub>1 ~ 10</sub>ペルハロアルキル、 C<sub>2 ~ 10</sub>アルケニル、 C<sub>2 ~ 10</sub>アルキニル、 ヘテロC<sub>1 ~ 10</sub>アルキル、 ヘテロC<sub>2 ~ 10</sub>アルケニル、 ヘテロC<sub>2 ~ 10</sub>アルキニル、 C<sub>3 ~ 10</sub>カルボシクリル、 3 ~ 14員ヘテロシクリル、 C<sub>6 ~ 14</sub>アリール、 および5 ~ 14員ヘテロアリールを包含し、 または、 N原子に付着されている2個のR<sup>c c</sup>基が結び合って、 3 ~ 14員ヘテロシクリルまたは5 ~ 14員ヘテロアリール環を形成し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アリール、 およびヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており、 およびここで、 R<sup>a a</sup>、 R<sup>b b</sup>、 R<sup>c c</sup>、 およびR<sup>d d</sup>は、 上に定義されるとおりである。 10

#### 【0084】

ある態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（また本明細書中「アミノ保護基」とも言及される）。窒素保護基は、これらに限定はされないが、 - OH、 - OR<sup>a a</sup>、 - N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - C ( = O ) R<sup>a a</sup>、 - C ( = O ) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - CO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、 - SO<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>c c</sup> ) R<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>c c</sup> ) OR<sup>a a</sup>、 - C ( = NR<sup>c c</sup> ) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub>N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - SO<sub>2</sub>R<sup>c c</sup>、 - SO<sub>2</sub>OR<sup>c c</sup>、 - SOR<sup>a a</sup>、 - C ( = S ) N ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub>、 - C ( = O ) SR<sup>c c</sup>、 - C ( = S ) SR<sup>c c</sup>、 C<sub>1 ~ 10</sub>アルキル（例として、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 C<sub>2 ~ 10</sub>アルケニル、 C<sub>2 ~ 10</sub>アルキニル、 ヘテロC<sub>1 ~ 10</sub>アルキル、 ヘテロC<sub>2 ~ 10</sub>アルケニル、 ヘテロC<sub>2 ~ 10</sub>アルキニル、 C<sub>3 ~ 10</sub>カルボシクリル、 3 ~ 14員ヘテロシクリル、 C<sub>6 ~ 14</sub>アリール、 および5 ~ 14員ヘテロアリール基を包含し、 ここで各アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアルケニル、 ヘテロアルキニル、 カルボシクリル、 ヘテロシクリル、 アラルキル、 アリール、 およびヘテロアリールは、 独立して、 0、 1、 2、 3、 4または5個のR<sup>d d</sup>基で置換されており、 およびここで、 R<sup>a a</sup>、 R<sup>b b</sup>、 R<sup>c c</sup>、 およびR<sup>d d</sup>は、 本明細書に定義されるとおりである。窒素保護基は当該技術分野において周知であり、 Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されたものを包含する；これは、 参照により本明細書に組み込まれる。 20

#### 【0085】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例として、 C ( = O ) R<sup>a a</sup>）は、これらに限定はされないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3 - フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3 - ピリジルカルボキサミド、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p - フェニルベンズアミド、o - ニトロフェニルアセトアミド、o - ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、( N' - ジチオベンジルオキシアクリルアミド)アセトアミド、3 - ( p - ヒドロキシフェニル )プロパンアミド、3 - ( o - ニトロフェニル )プロパンアミド、2 - メチル - 2 - ( o - ニトロフェノキシ )プロパンアミド、2 - メチル - 2 - ( o - フェニルアゾフェノキシ )プロパンアミド、4 - クロロブタンアミド、3 - メチル - 3 - ニトロブタンアミド、o - ニトロシンアミド(nitrocinnamide)、N - アセチルメチオニン誘導体、o - ニトロベンズアミド、およびo - ( ベンゾイルオキシメチル )ベンズアミドを包含する。 40

#### 【0086】

カルバマート基などの窒素保護基（例として、 - C ( = O ) OR<sup>a a</sup>）は、これらに限定はされないが、メチルカルバマート、エチルカルバマート、9 - フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9 - ( 2 - スルホ )フルオレニルメチルカルバマート、9 - ( 2 , 7 - ジブロモ )フルオレニルメチルカルバマート、2 , 7 -ジ - t - ブチル - [ 9 -

10

20

30

40

50

(10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサンチル) ] メチルカルバマート (D B D - T m o c )、4 - メトキシフェナシルカルバマート (P h e n o c )、2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバマート (T r o c )、2 - トリメチルシリルエチルカルバマート (T e o c )、2 - フェニルエチルカルバマート (h Z )、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチルカルバマート (A d p o c )、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチルカルバマート、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブロモエチルカルバマート (D B - t - B O C )、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチルカルバマート (T C B O C )、1 - メチル - 1 - (4 - ビフェニルイル) エチルカルバマート (B p o c )、1 - (3, 5 - ジ - t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチルカルバマート (t - B u m e o c )、2 - (2' - および 4' - ピリジル) エチルカルバマート (P y o c )、2 - (N, N - ジシクロヘキシルカルボキサミド) エチルカルバマート、t - ブチルカルバマート (B O C または B o c )、1 - アダマンチルカルバマート (A d o c )、ビニルカルバマート (V o c )、アリルカルバマート (A l l o c )、1 - イソプロピルアリルカルバマート (I p a o c )、シンナミルカルバマート (C o c )、4 - ニトロシンナミルカルバマート (N o c )、8 - キノリルカルバマート、N - ヒドロキシビペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート (C b z )、p - メトキシベンジルカルバマート (M o z )、p - ニトロベンジルカルバマート、p - ブロモベンジルカルバマート、p - クロロベンジルカルバマート、2, 4 - ジクロロベンジルカルバマート、4 - メチルスルフィニルベンジルカルバマート (M s z )、9 - アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2 - メチルチオエチルカルバマート、2 - メチルスルホニルエチルカルバマート、2 - (p - トルエンスルホニル) エチルカルバマート、[2 - (1, 3 - ジチアニル) ] メチルカルバマート (D m o c )、4 - メチルチオフェニルカルバマート (M t p c )、2, 4 - ジメチルチオフェニルカルバマート (B m p c )、2 - ホスホニオエチルカルバマート (P e o c )、2 - トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート (P p o c )、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチルカルバマート、m - クロロ - p - アシルオキシベンジルカルバマート、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジルカルバマート、5 - ベンズイソキサゾリルメチルカルバマート、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチルカルバマート (T c r o c )、m - ニトロフェニルカルバマート、3, 5 - ジメトキシベンジルカルバマート、o - ニトロベンジルカルバマート、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジルカルバマート、フェニル (o - ニトロフェニル) メチルカルバマート、t - アミルカルバマート、S - ベンジルチオカルバマート、p - シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p - デシルオキシベンジルカルバマート、2, 2 - ジメトキシアシルビニルカルバマート、o - (N, N - ジメチルカルボキサミド) ベンジルカルバマート、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N - ジメチルカルボキサミド) プロピルカルバマート、1, 1 - ジメチルプロピニルカルバマート、ジ (2 - ピリジル) メチルカルバマート、2 - フラニルメチルカルバマート、2 - ヨードエチルカルバマート、イソボルニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p - (p' - メトキシフェニルアゾ) ベンジルカルバマート、1 - メチルシクロブチルカルバマート、1 - メチルシクロヘキシルカルバマート、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチルカルバマート、1 - メチル - 1 - フェニルエチルカルバマート、1 - メチル - 1 - (4 - ピリジル) エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p - (フェニルアゾ) ベンジルカルバマート、2, 4, 6 - トリ - t - ブチルフェニルカルバマート、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジルカルバマート、および 2, 4, 6 - トリメチルベンジルカルバマートを包含する。

### 【0087】

スルホンアミド基などの窒素保護基（例として、-S(=O)₂OR<sup>aa</sup>）は、これらに限定はされないが、p - トルエンスルホンアミド (T s )、ベンゼンスルホンアミド、2

10

20

30

40

50

, 3 , 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ( M t r ) 、 2 , 4 , 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド ( M t b ) 、 2 , 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ( P m e ) 、 2 , 3 , 5 , 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ( M t e ) 、 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド ( M b s ) 、 2 , 4 , 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド ( M t s ) 、 2 , 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド ( i M d s ) 、 2 , 2 , 5 , 7 , 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド ( P m c ) 、 メタンスルホンアミド ( M s ) 、 - トリメチルシリルエタンスルホンアミド ( S E S ) 、 9 - アントラセンスルホンアミド、 4 - ( 4 ' , 8 ' - ジメトキシナフチルメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( D N M B S ) 、 ベンジルスルホンアミド、 トリフルオロメチルスルホンアミド、 およびフェナシルスルホンアミドを包含する。 10

他の窒素保護基は、これらに限定はされないが、フェノチアジニル ( 10 ) - アシル誘導体、 N ' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、 N ' - フェニルアミノチオアシル誘導体、 N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、 N - アセチルメチオニン誘導体、 4 , 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、 N - フタルイミド、 N - ジチアスクシンイミド ( D t s ) 、 N - 2 , 3 - ジフェニルマレイイミド、 N - 2 , 5 - ジメチルピロール、 N - 1 , 1 , 4 , 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペニタン付加物 ( S T A B A S E ) 、 5 - 置換 1 , 3 - ジメチル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、 5 - 置換 1 , 3 - ジベンジル - 1 , 3 , 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、 1 - 置換 3 , 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、 N - メチルアミン、 N - アリルアミン、 N - [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチルアミン ( S E M ) 、 N - 3 - アセトキシプロピルアミン、 N - ( 1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル ) アミン、四級アンモニウム塩、 N - ベンジルアミン、 N - ジ ( 4 - メトキシフェニル ) メチルアミン、 N - 5 - ジベンゾスペリルアミン、 N - トリフェニルメチルアミン ( T r ) 、 N - [ ( 4 - メトキシフェニル ) ジフェニルメチル ] アミン ( M M T r ) 、 N - 9 - フェニルフルオレニルアミン ( P h F ) 、 N - 2 , 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、 N - フェロセニルメチルアミノ ( F c m ) 、 N - 2 - ピコリルアミノ N ' - オキシド、 N - 1 , 1 - ジメチルチオメチレンアミン、 N - ベンジリデンアミン、 N - p - メトキシベンジリデンアミン、 N - ジフェニルメチレンアミン、 N - [ ( 2 - ピリジル ) メシチル ] メチレンアミン、 N - ( N ' , N ' - ジメチルアミノメチレン ) アミン、 N , N ' - イソプロピリデンジアミン、 N - p - ニトロベンジリデンアミン、 N - サリシリデンアミン、 N - 5 - クロロサリシリデンアミン、 N - ( 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル ) フェニルメチレンアミン、 N - シクロヘキシリデンアミン、 N - ( 5 , 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 1 - シクロヘキセニル ) アミン、 N - ボラン誘導体、 N - ジフェニルボリン酸誘導体、 N - [ フェニル ( ペンタアシルクロミウム - またはタングステン ) アシル ] アミン、 N - 銅キレート、 N - 亜鉛キレート、 N - ニトロアミン、 N - ニトロソアミン、アミン N - 酸化物、ジフェニルホスフィニアミド ( D p p ) 、ジメチルチオホスフィニアミド ( M p t ) 、ジフェニルチオホスフィニアミド ( P p t ) 、ジアルキルホスホルアミダート、ジベンジルホスホルアミダート、ジフェニルホスホルアミダート、ベンゼンスルフェンアミド、 o - ニトロベンゼンスルフェンアミド ( N p s ) 、 2 , 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、 2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、 および 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド ( N p y s ) を包含する。 30

### 【 0088 】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（また本明細書中「ヒドロキシル保護基」とも言及される）である。酸素保護基は、これらに限定はされないが、 - R<sup>a a</sup> 、 - N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub> 、 - C ( = O ) S R<sup>a a</sup> 、 - C ( = O ) R<sup>a a</sup> 、 - C O<sub>2</sub> R<sup>a</sup><sub>a</sub> 、 - C ( = O ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub> 、 - C ( = N R<sup>b b</sup> ) R<sup>a a</sup> 、 - C ( = N R<sup>b b</sup> ) O R<sup>a a</sup> 、 - C ( = N R<sup>b b</sup> ) N ( R<sup>b b</sup> )<sub>2</sub> 、 - S ( = O ) R<sup>a a</sup> 、 - S O<sub>2</sub> R<sup>a a</sup> 、 - S i ( R<sup>a</sup><sub>a</sub> )<sub>3</sub> 、 - P ( R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub> 、 - P ( R<sup>c c</sup> )<sub>3</sub> + X<sup>-</sup> 、 - P ( O R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub> 、 - P ( O R<sup>c c</sup> )<sub>3</sub> + X<sup>-</sup> 、 - P ( = O ) ( R<sup>a a</sup> )<sub>2</sub> 、 - P ( = O ) ( O R<sup>c c</sup> )<sub>2</sub> 、 および - P ( = O )<sub>50</sub>

) (N(R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>を包含し、ここでX<sup>-</sup>、R<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、およびR<sup>c c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。酸素保護基は当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されたものを包含する；これは、参考により本明細書に組み込まれる。

## 【0089】

例示の酸素保護基は、これらに限定はされないが、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(p-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシリ、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキシド、1-[ (2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、p,p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスペリル、トリフェニルメチル、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4'''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4'''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',4'''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS,S-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEG)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルテキシリシリル、t-ブチルジメチルシリル(TBDMs)、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-p-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMs)、t-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPs)、ホルマート、ベンゾイルホルマート、アセタート、クロロアセタート、ジクロロアセタート、トリクロロアセタート、トリフルオロアセタート、メトキシアセタート、トリフェニルメトキシアセタート、フェノキシアセタート、p-クロロフェノキシアセタート、3-フェニルブロピオナート、4-オキソペンタノアート(レブリナート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバロアート、アダマントアート、クロトナート、4-メトキシクロトナート、ベンゾアート、p-フェニルベンゾアート、2,4,6-トリメチルベンゾアート(メシトアート)、メチルカーボナート、9-フ

10

20

30

40

50

ルオレニルメチルカーボナート (F m o c) 、エチルカーボナート、2 , 2 , 2 - トリクロロエチルカーボナート (T r o c) 、2 - (トリメチルシリル) エチルカーボナート (T M S E C) 、2 - (フェニルスルホニル) エチルカーボナート (P s e c) 、2 - (トリフェニルホスホニオ) エチルカーボナート (P e o c) 、イソブチルカーボナート、ビニルカーボナート、アリルカーボナート、t - プチルカーボナート (B O C またはB o c) 、p - ニトロフェニルカーボナート、ベンジルカーボナート、p - メトキシベンジルカーボナート、3 , 4 - ジメトキシベンジルカーボナート、o - ニトロベンジルカーボナート、p - ニトロベンジルカーボナート、S - ベンジルチオカーボナート、4 - エトキシ - 1 - ナフチルカーボナート、メチルジチオカーボナート、2 - ヨードベンゾアート、4 - アジドブチラート、4 - ニトロ - 4 - メチルペンタノアート、o - (ジプロモメチル) ベンゾアート、2 - ホルミルベンゼンスルホナート、2 - (メチルチオメトキシ) エチル、4 - (メチルチオメトキシ) ブチラート、2 - (メチルチオメトキシメチル) ベンゾアート、2 , 6 - ジクロロ - 4 - メチルフェノキシアセタート、2 , 6 - ジクロロ - 4 - (1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチル) フェノキシアセタート、2 , 4 - ビス (1 , 1 - ジメチルプロピル) フェノキシアセタート、クロロジフェニルアセタート、イソブチラート、モノスクシノアート、(E) - 2 - メチル - 2 - ブテノアート、o - (メトキシアシル) ベンゾアート、- ナフトアート、ニトラート、アルキルN , N , N' , N' - テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN - フェニルカルバマート、ボラート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2 , 4 - ジニトロフェニルスルフェナート、スルファート、メタンスルホナート (メシラート) 、ベンジルスルホナート、およびトシラート (T s)。

## 【0090】

ある態様において、硫黄原子上に存在する硫黄原子置換基は、硫黄保護基である（また本明細書中「チオール保護基」とも言及される）。硫黄保護基は、これらに限定はされないが、- R<sup>a a</sup>、- N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、- C (= O) SR<sup>a a</sup>、- C (= O) R<sup>a a</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>a a</sup>、- C (= O) N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、- C (= NR<sup>b b</sup>) R<sup>a a</sup>、- C (= NR<sup>b b</sup>) OR<sup>a a</sup>、- C (= NR<sup>b b</sup>) N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>、- S (= O) R<sup>a a</sup>、- SO<sub>2</sub> R<sup>a a</sup>、- Si (R<sup>a a</sup>)<sub>3</sub>、- P (R<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、- P (R<sup>c c</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup> X<sup>-</sup>、- P (OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、- P (OR<sup>c c</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup> X<sup>-</sup>、- P (= O) (R<sup>a a</sup>)<sub>2</sub>、- P (= O) (OR<sup>c c</sup>)<sub>2</sub>、および- P (= O) (N (R<sup>b b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>を包含し、ここでR<sup>a a</sup>、R<sup>b b</sup>、およびR<sup>c c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。硫黄保護基は当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されたものを包含する；これは、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0091】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性(electronic neutraliy)を維持するために、正に荷電している基と結び付いている負に荷電している基である。アニオン性対イオンは、一価（すなわち、1の負の形式電荷を包含する）であってもよい。アニオン性対イオンはまた、二価または三価などの多価（すなわち、1より多くの負の形式電荷を包含する）であってもよい。例示の対イオンは、ハロゲン化物イオン（例として、F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>）、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、スルホン酸イオン（例として、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10 - カンファースルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1 - スルホン酸 - 5 - スルホン酸、エタン - 1 - スルホン酸 - 2 - スルホン酸等）、カルボン酸イオン（例として、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グルコン酸等）、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B [3 , 5 - (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OOC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、およびカルボランアニオン（例として、CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>または(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>）を包含する。多価であってもよい例示の対イオンは、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>、カルボン酸アニオン（例として、酒石酸、クエン酸、フマ

10

20

30

40

50

ル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スペリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等)、およびカルボランを包含する。

#### 【0092】

本明細書に使用されるとき、「脱離基」(L G)は、不均等結合開裂において電子対とともに離れる分子フラグメントを指す当該技術分野において理解される用語であり、ここで分子フラグメントは、アニオン性または中性の分子である。本明細書に使用されるとき、脱離基は、求核剤によって置き換えられることが可能な原子または基であり得る。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502) を参照。例示の脱離基は、これらに限定はされないが、ハロゲン(例として、クロロ、ブロモ、ヨード)および活性化された置換ヒドロキシル基(例として、 $-O C(=O) S R^{a a}$ 、 $-O C(=O) R^{a a}$ 、 $-O C O_2 R^{a a}$ 、 $-O C(=O) N(R^{b b})_2$ 、 $-O C(=N R^{b b}) R^{a a}$ 、 $-O C(=N R^{b b}) O R^{a a}$ 、 $-O C(=N R^{b b}) N(R^{b b})_2$ 、 $-O S(=O) R^{a a}$ 、 $-O SO_2 R^{a a}$ 、 $-O P(R^{c c})_2$ 、 $-O P(R^{c c})_3$ 、 $-O P(=O)_2 R^{a a}$ 、 $-O P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-O P(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-O P(=O)_2 N(R^{b b})_2$ 、および $-O P(=O)(NR^{b b})_2$ 、ここで $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ 、および $R^{c c}$ は、本明細書に定義されるとおりである)を包含する。例として例として

10

#### 【0093】

本明細書に使用されるとき、句「少なくとも1つの場合」の使用は、1、2、3、4、またはそれ以上のものを指すが、例として、例えば1から4まで、1から3まで、1から2まで、2から4まで、2から3まで、または3から4までの範囲(両端を含む)もまた網羅する。

20

#### 【0094】

「非水素基」は、水素ではない特定の可変のものによって定義されるいづれかの基を指す。

#### 【0095】

「非水素原子」は、水素以外のいづれかの原子を指す。

#### 【0096】

これらのおよび他の例示の置換基は、詳細な記載、例、およびクレームにおいてより詳細に記載される。本発明は、上に例示の置換基の列挙によって限定されることを決して意図するものではない。

30

#### 【0097】

##### 他の定義

以下の定義は、本出願の全体にわたり使用されるより一般的な用語である。

#### 【0098】

本明細書に使用されるとき、用語「塩」は、ありとあらゆる塩を指し、薬学的に許容し得る塩を網羅する。

#### 【0099】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答等なしに、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに好適な塩であって、妥当な便益/リスク比と釣り合うものを指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Berge et al.は、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において薬学的に許容し得る塩を詳細に記載しており、この文献は参考により本明細書に組み込まれる。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものを包含する。薬学的に許容し得る、非毒性酸付加塩の例は、アミノ基の塩であって、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と形成される、あるいはイオン交換などの当該技術分野において知られている他の方法を使用して形成される、前記アミノ基の塩である。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギ

40

50

ン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、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、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、およびN<sup>+</sup>(C<sub>1~4</sub>アルキル)<sup>4-</sup>の塩を包含する。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容し得る塩としては、適切な場合には、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、および、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されたアミンカチオンを包含する。

#### 【0100】

用語「溶媒和物」は、通常加溶媒分解反応によって、溶媒と結び付かれている化合物またはその塩の形態を指す。この物理的結び付きは、水素結合を包含してもよい。従来の溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテル等を包含する。本明細書に記載の化合物は、例として、結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されていてもよい。好適な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物を包含し、さらに化学量論的溶媒和物および非化学量論的溶媒和物の両方を包含する。ある実例において、溶媒和物は、例えば、1以上の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に組み込まれているとき、単離することが可能であろう。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を網羅する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート、およびメタノラートを包含する。

#### 【0101】

用語「水和物」は、水と結び付いている化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子の数は、水和物中の化合物分子の数に対して一定割合となる。したがって、化合物の水和物は、例えば一般式R·xH<sub>2</sub>O(式中Rは、化合物であり、xは、0より大きい数である)により表現されてもよい。所与の化合物は、1より多いタイプの水和物を形成してもよく、例として、一水和物(xは1である)、より低い水和物(xは0より大きく1より小さい、例として、半水和物(R·0.5H<sub>2</sub>O))、および多水和物(xは1より大きい数であり、例として、二水和物(R·2H<sub>2</sub>O)および六水和物(R·6H<sub>2</sub>O))を包含する。

#### 【0102】

用語「互変異性体」または「互変異性体の」は、水素原子の少なくとも1つの形式移行および原子価内の少なくとも1の変化(例として、単結合から二重結合へ、三重結合から单結合へ、またはそれらの逆)から生じる、2以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、およびpHを包含する、数種の因子に依存する。互変異性体化(すなわち、互変異性体の対を提供する反応)は、酸または塩基によって触媒されてもよい。例示の互変異性化は、ケトからエノールへ、アミドからイミドへ、ラクタムからラクチムへ、エナミンからイミンへ、およびエナミンから異なるエナミンへの互変異性化を包含する。

同じ分子式を有するが、それら原子の結合の性質または配列、または空間におけるそれら原子の配置の点で異なる化合物が、「異性体」と称されることもまた理解されるべきである。空間におけるそれら原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と称される。

#### 【0103】

10

20

30

40

50

互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と称され、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と称される。化合物が、不斉中心を有する、例えば、それが、4つの異なる基へ結合されているとき、一対の鏡像異性体が存在し得る。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置により特徴付けられ得、CahnおよびP relogのR-およびS-配列規則によって、または分子の偏光面に対する回転のし方によって、記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、夫々(+))または(-)異性体として)指定される。キラル化合物は、個別の鏡像異性体またはそれらの混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

#### 【0104】

用語「多形」は、化合物(またはその塩、水和物、または溶媒和物)の結晶形態を指す。すべての多形は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的および電気的特性、安定性、および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、およびその他の因子によって、1つの結晶形態が支配的となり得る。化合物の様々な多形は、異なる条件下での結晶化によって調製され得る。

#### 【0105】

用語「プロドラッグ」は、開裂可能な基を有し、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下で、本明細書に記載の化合物となる化合物を指し、これは、*in vivo*で薬学的に活性である。かかる例は、これらに限定はされないが、コリンエステル誘導体等、N-アルキルモルホリンエ斯特尔等、を包含する。本明細書に記載の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体の形態の両方において活性を有するが、酸感受性形態ではしばしば、哺乳類生物での溶解度、組織適合性、または遅延放出の利点を提示する(例として、Bundgaard, H., *Design of Prodrugs*, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照)。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体を包含し、例えば、親の酸(the parent acid)と好適なアルコールとの反応により調製されるエ斯特尔、または親の酸化合物と置換または非置換のアミンとの反応により調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物などである。本明細書に記載の化合物上に吊り下げられている(pendant)酸性基に由来する、単純な脂肪族または芳香族エ斯特尔、アミド、および無水物は、特定のプロドラッグである。いくつかの場合において、(アシルオキシ)アルキルエ斯特尔または((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエ斯特尔などの二重重エ斯特尔型プロドラッグを調製することが望ましい。本明細書に記載の化合物の、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、アリール、C<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>置換アリール、およびC<sub>7</sub>~C<sub>12</sub>アリールアルキルのエ斯特尔が、好ましいこともある。

#### 【0106】

用語「組成物」および「製剤(formulation)」は、互換的に使用される。

#### 【0107】

用語「遺伝子」は、コード配列に先行する調節配列(5'非コード配列)またはコード配列に続く調節配列(3'非コード配列)を包含する、具体的なタンパク質を発現する核酸断片を指す。「生来の(native)遺伝子」は、それ自身の調節配列とともに天然に見出されるとおりの遺伝子を指す。「キメラ遺伝子」または「キメラ構築物」は、生来の遺伝子ではない、天然には一緒に見出されない調節配列およびコード配列を含む、あらゆる遺伝子または構築物を指す。その結果、キメラ遺伝子またはキメラ構築物は、異なる供給源に由来する調節配列およびコード配列、または同じ供給源に由来する調節配列およびコード配列であるが、天然に見出されるものとは異なるやり方で配置されているものを含んでよい。「内因性遺伝子」は、生物のゲノム中その天然の位置にある生来の遺伝子を指す。「外来」遺伝子は、通常は宿主生物から見出されないが、遺伝子移入によって宿主生物中へ導入される遺伝子を指す。外来遺伝子は、生来ではない生物中へ挿入される生来の遺伝子、またはキメラ遺伝子を含み得る。「導入遺伝子」は、形質転換手順によってゲノム中へ導入される遺伝子である。

10

20

30

40

50

## 【0108】

用語「ヒストン」は、真核細胞の核から見出される高アルカリ性タンパク質であって、DNAをパッケージして、ヌクレオソームと呼ばれる構造単位に整えるものを指す。これらは、クロマチンの主要なタンパク質構成要素であり、DNAがその周りに巻き付くスプールとして作用し、遺伝子調節において役割を果たす。ある態様において、ヒストンは、ヒストンH1である（例として、ヒストンH1F、ヒストンH1H1）。ある態様において、ヒストンは、ヒストンH2Aである（例として、ヒストンH2AF、ヒストンH2A1、ヒストンH2A2）。ある態様において、ヒストンは、ヒストンH2Bである（例として、ヒストンH2BF、ヒストンH2B1、ヒストンH2B2）。ある態様において、ヒストンは、ヒストンH3である（例として、ヒストンH3A1、ヒストンH3A2、ヒストンH3A3）。ある態様において、ヒストンは、ヒストンH4である（例として、ヒストンH4A1、ヒストンH4A4）。

## 【0109】

用語「プロモドメイン」は、アセチル化リシン残基、例えばヒストンのN末端尾部上のものなどを認識する、タンパク質ドメインを指す。ある態様において、BETタンパク質のプロモドメインは、約110個のアミノ酸を含み、クロマチンと相互作用する多岐にわたるループ領域によって繋がれた4つのアルファヘリックスの左利きのバンドルを含む保存された折り畳み(fold)を共有する。ある態様において、プロモドメインは、ASH1L (GenBank ID: gi | 8922081)、ATAD2 (GenBank ID: gi | 24497618)、BAZ2B (GenBank ID: gi | 7304923)、BRD1 (GenBank ID: gi | 11321642)、BRD2(1) (GenBank ID: gi | 4826806)、BRD2(2) (GenBank ID: gi | 4826806)、BRD3(1) (GenBank ID: gi | 11067749)、BRD3(2) (GenBank ID: gi | 11067749)、BRD4(1) (GenBank ID: gi | 19718731)、BRD4(2) (GenBank ID: gi | 19718731)、BRD9 (GenBank ID: gi | 57770383)、BRDT(1) (GenBank ID: gi | 46399198)、BRPF1 (GenBank ID: gi | 51173720)、CECR2 (GenBank ID: gi | 148612882)、CREBBP (GenBank ID: gi | 4758056)、EP300 (GenBank ID: gi | 50345997)、FALZ (GenBank ID: gi | 38788274)、GCN5L2 (GenBank ID: gi | 10835101)、KIAA1240 (GenBank ID: gi | 51460532)、LOC93349 (GenBank ID: gi | 134133279)、PB1(1) (GenBank ID: gi | 30794372)、PB1(2) (GenBank ID: gi | 30794372)、PB1(3) (GenBank ID: gi | 30794372)、PB1(5) (GenBank ID: gi | 30794372)、PB1(6) (GenBank ID: gi | 30794372)、PCAF (GenBank ID: gi | 40805843)、PHIP(2) (GenBank ID: gi | 34996489)、SMARCA2 (GenBank ID: gi | 48255900)、SMARCA4 (GenBank ID: gi | 21071056)、SP140 (GenBank ID: gi | 52487219)、TAF1(1) (GenBank ID: gi | 20357585)、TAF1(2) (GenBank ID: gi | 20357585)、TAF1L(1) (GenBank ID: gi | 24429572)、TAF1L(2) (GenBank ID: gi | 24429572)、TIF1 (GenBank ID: gi | 14971415)、トリM28 (GenBank ID: gi | 5032179)、またはWDR9(2) (GenBank ID: gi | 16445436)である。

## 【0110】

用語「プロモドメイン含有タンパク質」または「プロモドメインタンパク質は、野生型または突然変異体の、天然または合成の、トランケートされたかまたは完全な、タンパク質またはそのバリエントであって、ヒストンの尾部上などの第2タンパク質（例として、ヒストン）上の、アセチル化リシン残基のアセチル-リシンの分子認識を媒介することが可能な機能性プロモドメインに充分な、最小のアミノ酸配列を保有する、前記タンパク質またはそのバリエントを指す。プロモドメイン含有タンパク質は、例えば、プロモドメインおよび所望の機能性を有する追加の部分（例として、レポーター部分）を含む、融合タンパク質を包含する。

## 【0111】

「キナーゼ」は、リン酸基を、ATPなどの高エネルギー分子から特定の基質へ転移させる（リン酸化と称される）ある種の酵素である。キナーゼは、ホスホトランスフェラーゼのより大きなファミリーの一部である。キナーゼの最大の群の1つは、タンパク質キナーゼであり、これは特定のタンパク質に作用し、その活性を修飾する。キナーゼは

10

20

30

40

50

、細胞中、シグナルを伝達して、複雑なプロセスを制御するために、広範囲にわたって使用されている。他の様々なキナーゼは、脂質、炭水化物、アミノ酸、およびヌクレオチドなどの小分子に対し、シグナリングまたはそれらに代謝経路へ入る準備をさせるかのいずれかのために(either for signaling or to prime them for metabolic pathways)、作用する。キナーゼはしばしば、それらの基質にちなんで命名されている。500より多くの種々のタンパク質キナーゼが、ヒトにおいて同定されている。これら例示のヒトタンパク質キナーゼは、これらに限定されないが、AAK1、ABL、ACK、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、caMLCK、CASK、CCK4、CRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1 - rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、DRAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Haspin、HCK、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、JAK1、JAK12、JAK2、JAK22、JAK3、JAK32、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCps、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MAP2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRa、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTA

10

20

30

40

50

IRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg2、PIK3R  
 4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb、PKACg、PKCa、PK  
 Cb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、P  
 KD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK1ps1、PLK1ps2、P  
 LK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PS  
 KH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK1、RIPK  
 2、RIPK3、RNaseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12  
 、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、  
 SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、SgK050ps、SgK069、Sg  
 K071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、  
 SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK495、SgK496、  
 SIK、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1  
 、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6p  
 s1、STLK6 - rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、  
 TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、  
 TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TR  
 KC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK  
 、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYRO3、TYRO3ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、  
 VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps  
 1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YE  
 Sps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK、ZC4/NRKを包含  
 する。  
 10  
 20

#### 【0112】

用語「組成物」および「製剤」は、交換可能に使用される。

#### 【0113】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、いずれの年齢群の男性または女性、例として、小児対象（例として、幼児、子ども、未成年）または成人対象（例として、若年成人、中年成人、または高齢成人））または非ヒト動物を指す。ある態様において、非ヒト動物は、哺乳動物（例として、霊長類（例として、カニクイザルまたはアカゲザル）、商業的に関連する哺乳動物（例として、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ）、またはトリ（例として、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、またはシチメンチョウなどの商業的に関連するトリ）をである。ある態様において、非ヒト動物は、魚類、爬虫類、または両生類の動物である。非ヒト動物は、発生のいずれのステージでの雄または雌であってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子組み換え動物であってもよい。  
 30

#### 【0114】

用語「疾患」、「障害」、および「状態」は、交換可能に使用される。

#### 【0115】

用語「生体試料」は、組織試料（組織切片および組織の針生検など）；細胞試料（例として、細胞学的スメア（Papまたは血液スメアなど）または顕微解剖によって得られた細胞の試料）；その生物全体の試料（酵母または細菌の試料など）；または細胞画分、フラグメントまたはオルガネラ（細胞を溶解し、そのコンポーネントを遠心分離または別のやり方によって分離することによって得られた、など）を包含するいずれの試料を指す。生体試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿汁、生検組織（例として、外科生検または針生検によって得られた）、乳頭吸引液、母乳、膣液、唾液、スワブ（口腔内スワブなど）、または第一の生体試料に由来する生体分子を含有するいずれの材料を包含する。  
 40

#### 【0116】

用語「投与する（施す）」、「投与すること（施すこと）」、または「投与（施し）」は、対象中へ、対象において、または対象上、本明細書に記載の化合物またはその組成物

10

20

30

40

50

をインプラントすること、吸収させること、摂取させること、注射すること、吸入させること、または別のやり方で導入することを指す。

【0117】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は、交換可能に使用される。

【0118】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載の疾患を食い止めるここと、緩和すること、その発病を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、疾患の1以上の兆候または症状が発症したかまたは観察された後に、施されてもよい。他の態様において、処置は、疾患の兆候または症状の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、症状の発病に先立って（例として、症状の既往に照らして、および／または病原体への曝露に照らして）、罹患しやすい(susceptible)対象に施されてもよい。処置はまた、例えば、再発を遅延させるかまたは予防するために、症状が消散した後でも継続されてもよい。

10

【0119】

本明細書に記載の化合物の「有効量」は、望ましい生体応答を誘発するのに、すなわち状態を処置するのに、充分な量を指す。当業者には正しく理解されるであろうが、本明細書に記載の化合物の有効量は、望ましい生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されようとする状態、投与モード、および対象の年齢および健康などの因子に依存して変動し得る。有効量は、治療的処置および予防的処置を網羅する。

20

【0120】

本明細書に記載の化合物の「治療的有効量」は、状態の処置において治療的利益を提供するのに、または状態に関連する1以上の症状を遅延または最小化するのに、充分な量である。化合物の治療有効量は、状態の処置における治療的利益を提供する治療剤の、単独でのまたは他の治療との組み合わせでの量を意味する。用語「治療的有効量」は、全体的な治療を改善し、状態の症状、徵候または原因を低減または回避し、および／または他の治療剤の治療的有効性を増強する量を網羅し得る。ある態様において、治療的有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに有効である。ある態様において、治療的有効量は、本明細書に記載の疾患を処置するのに有効である。ある態様において、治療的有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに、および本明細書に記載の疾患を処置するのに、有効である。

30

【0121】

本明細書に記載の化合物の「予防的有効量」は、状態、または状態に関連する1以上の症状を予防するのに、またはその再発を予防するのに、充分な量である。化合物の予防的有効量は、状態の予防における予防的利益を提供する治療剤の、単独でのまたは他の剤との組み合わせでの量を意味する。ある態様において、予防的有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに有効である。用語「予防的有効量」は、全体的な予防法を改善するか、または別の予防剤の予防的有効性を増強する量を網羅し得る。ある態様において、予防的有効量は、本明細書に記載の疾患を予防するのに有効である。ある態様において、予防的有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに、および本明細書に記載の疾患を予防するのに、有効である。

40

【0122】

用語「相乗的」または「相乗効果」は、一緒に効いている2以上の異なる剤が、単独で効いている剤のいずれか1つの効果と比較した場合に増強された結果を生成するときの現象を指す。例えば「相乗的」効果は、2つの化合物の共投与が、個々の各化合物が他方の不在下で投与されたときに観察される生物学的効果と比較した場合に増強された生物学的効果をもたらすときに達成される。

【0123】

用語「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」、または「インヒビター」は、ビヒクルと比べて、細胞中の具体的な生物学的プロセスの活性（例として、プロモドメインおよび／またはプロモドメイン含有タンパク質の活性）を低減、遅延、休止または予防する化

50

合物の能力を指す。いくつかの態様において、前記用語は、酵素活性、例として（プロモドメイン活性、プロモドメイン含有タンパク質活性）のレベルが、当初のレベル（これは、例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよい）より統計学的に有意に低いレベルまで低減することを指す。いくつかの態様において、前記用語は、酵素活性、例として（プロモドメイン、プロモドメイン含有タンパク質）活性のレベルが、当初レベル（これは、例えば酵素活性のベースラインレベルであってもよい）の 75 % 未満、50 % 未満、40 % 未満、30 % 未満、25 % 未満、20 % 未満、10 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満、0.5 % 未満、0.1 % 未満、0.01 % 未満、0.001 % 未満、または 0.0001 % 未満まで低減することを指す。

10

#### 【0124】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが、「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」、第1タンパク質または第1クロマチンに結合すると見なされるとき、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、第1タンパク質および第1クロマチンとは異なる第2タンパク質または第2クロマチンとの結合より高い結合親和性（例として、約2倍以上、約5倍以上、約10倍以上、約30倍以上、約100倍以上、約1,000倍以上、または約10,000倍以上）で、第1タンパク質または第1クロマチンに結合する。化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが、「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」、プロモドメイン含有タンパク質の活性をモジュレートする（例として、増大または阻害する）と見なされるとき、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、プロモドメイン含有タンパク質とは異なる少なくとも1つのタンパク質の活性より大きな程度（例として、約2倍以上、約5倍以上、約10倍以上、約30倍以上、約100倍以上、約1,000倍以上、または約10,000倍以上）でプロモドメイン含有タンパク質の活性をモジュレートする。

20

#### 【0125】

用語「異常な活性」は、正常な活性から逸脱した活性を指す。用語「増大した活性」は、正常な活性より高い活性を指す。

#### 【0126】

「増殖性疾患」は、細胞の倍増による正常でない成長または伸展が原因で生起する疾患を指す（Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990）。増殖性疾患は、1) 正常には静止期の細胞の病的な増殖；2) それらの正常な所在からの細胞の病的な移動（例として、新生物性細胞の転移）；3) マトリックスメタロプロテイナーゼなどのタンパク質分解酵素（例として、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターーゼ）の病的な発現；または4) 増殖性網膜症および腫瘍転移に見られるような病的な血管新生、と関連し得る。例示的な増殖性疾患は、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、および自己免疫疾患を包含する。

30

#### 【0127】

用語「血管新生」は、新たな血管が既存の管から形成される生理プロセスを指す。血管新生は、中胚葉細胞前駆体からの内皮細胞のde novo形成である血管発生とは別物である。発生している胚中の最初の管は、血管発生を通して形成され、その後、血管新生は、正常なまたは正常でない発生の間、ほとんどの血管成長を担う。血管新生は、成長および発生において、ならびに創傷治癒において、および肉芽組織の形成において、命にかかるプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、良性の段階から悪性のものへ腫瘍の移行における根本的なステップでもあり、がんの処置における血管新生阻害剤の使用に繋がる。血管新生は、成長因子（例として、VEGF）などの血管新生タンパク質によって化学的に刺激され得る。「病的な血管新生」は、結局疾患になってしまう、および／または疾患と関連する、正常でない（例として、過剰なまたは不充分な）血管新生を指す。

40

#### 【0128】

用語「新生物」および「腫瘍」は交換可能に使用され、組織の正常でない塊を指し、こ

50

ここで塊の成長は、正常な組織の成長を上回り、正常な組織の成長に見られるような調和をしない。新生物または腫瘍は、以下の特徴：細胞分化の程度（モルホロジーおよび機能性を包含する）、成長の速度、局所浸潤、および転移、に依存して「良性」であっても、または「悪性」であってもよい。「良性新生物」は、一般に十分に分化しており、特徴として悪性新生物よりも低速の成長を有し、元の部位に局在したままである。加えて、良性新生物は、浸潤、侵襲、または遠隔部位へ転移する性質を有さない。例示的な良性新生物は、これらに限定されないが、脂肪腫、軟骨腫、アデノーマ、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺増殖症を包含する。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は、後に、悪性新生物を生じさせ得、これは、腫瘍の新生物性細胞の部分集団中の追加の遺伝子変化からもたらされ得、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と言及される。例示的な前悪性新生物は、テラトーマである。対照的に、「悪性新生物」は、一般に不十分に分化しており（退形成）、特徴として進行性の浸潤、侵襲、および周辺組織の破壊を伴う急速な成長を有する。しかも、悪性新生物は一般に、遠隔部位へ転移する性質を有する。用語「転移」、「転移性（の）」、または「転移する」は、原発性のまたは元の腫瘍から別の臓器または組織へのがん性細胞の拡散または移動を指し、典型的には、二次性（転移性）腫瘍が在る臓器または組織のものではなく、原発性のまたは元の腫瘍の組織型の「二次性腫瘍」または「二次性細胞塊」の存在によって同定可能である。例えば、骨へ移動した前立腺がんは、転移性の前立腺がんであると言われ、骨組織中で成長するがん性の前立腺がん細胞を包含する。

#### 【 0 1 2 9 】

用語「がん」は、悪性新生物を指す（Stedman's Medical Dictionary, 25th ed. ; Hensyl ed. ; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990）。例示的ながんは、これらに限定されないが、聴神経腫；腺癌；副腎のがん；肛門がん；血管肉腫（例として、リンパ管肉腫、リンパ管内皮性肉腫、血管肉腫）；虫垂がん；良性単一クローン性免疫グロブリン血症；胆管がん（例として、胆管癌）；膀胱がん；乳房がん（breast cancer）（例として、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん（mammary cancer）、乳房の髄様癌）；脳がん（例として、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例として、星状細胞腫、乏突起神経膠腫）、髄芽腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん（例として、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；大腸がん（colorectal cancer）（例として、結腸（colon）がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌）；結合組織のがん；上皮癌；上衣腫；内皮性肉腫（例として、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例として、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例として、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーリング肉腫；眼のがん（例として、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例として、胃腺癌）；消化管間質腫瘍（GIST）；胚細胞がん；頭頸部がん（例として、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例として、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例として、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん））；造血系のがん（例として、急性リンパ性白血病（ALL）（例として、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髓性白血病（AML）（例として、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髓性白血病（CML）（例として、B細胞CML、T細胞CML）、および慢性リンパ性白血病（CLL）（例として、B細胞CLL、T細胞CLL）などの白血病）；ホジキンリンパ腫（HL）（例として、B細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例として、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例として、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ性リンパ腫（CLL／SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例として、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、結節性周縁帯B細胞リンパ腫、脾臓周縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、免疫大細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫および一次中枢神経系（CNS）リンパ腫などのB細胞NHL；および前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）（例として、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例として、菌状息肉腫、セザリ

10

20

30

40

50

一症候群)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪組織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞リンパ腫)などのT細胞NHL;上に記載のとおりの1以上の白血病/リンパ腫の混合型;および多発性骨髄腫(MM))などのリンパ腫、重鎖病(例として、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病);血管芽腫;下咽頭がん;炎症性筋線維芽細胞腫瘍;免疫球性アミロイドーシス;腎臓がん(例として、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌);肝臓がん(例として、肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌);肺がん(例として、気管支癌、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺の腺癌)平滑筋肉腫(LMS);肥満細胞症(例として、全身性肥満細胞症);筋肉のがん;骨髄異形成症候群(MDS);中皮腫;骨髄増殖性疾患(MPD)(例として、真性多血症(PV)、本態性血小板增加症(ET)、特発性骨髄様化生(AMM)、別名骨髄線維症(MF)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球增多症候群(HES));神経芽細胞腫;神経線維腫(例として、神経線維腫症(NF)1または2型、神経鞘腫症);神経内分泌癌(例として、胃腸すい管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍);骨肉腫(例として、骨のがん);卵巣がん(例として、囊胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌);乳頭腺癌;腋窩がん(例として、腋窩腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、腋窩細胞腫瘍);陰茎がん(例として、陰茎と陰嚢のパジェット病);松果体腫;原始神経外胚葉性腫瘍(PNT);形質細胞新生物;腫瘍随伴症候群;上皮内新生物;前立腺がん(例として、前立腺腺癌);直腸がん;横紋筋肉腫;唾液腺のがん;皮膚がん(例として、扁平上皮癌(SCC)、角化棘細胞腫(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC));小腸がん(例として、虫垂がん);軟部組織肉腫(例として、悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫);皮脂腺癌;小腸がん;汗腺癌;滑膜腫;精巣がん(例として、精上皮腫、精巣胚性癌腫);甲状腺がん(例として、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髓様がん);尿道がん;腫瘍のがん;および外陰がん(例として、外陰部パジェット病)を包含する。

### 【0130】

用語「炎症性疾患」は、炎症によって引き起こされる疾患、炎症から生じる疾患、または炎症をもたらす疾患を指す。用語「炎症性疾患」はまた、マクロファージ、顆粒球、および/またはTリンパ球による過剰応答を引き起こすことで、正常でない組織の損傷および/または細胞死に繋がる、調節不全の炎症反応をも指し得る。炎症性疾患は、急性または慢性の炎症状態のいずれかであり得、感染性または非感染性の原因から生じ得る。炎症性疾患は、限定せずに、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛(PMR)、痛風性関節炎、変形性関節症、腱炎、滑液包炎、乾癬、囊胞性線維症、骨関節炎、リウマチ性関節炎、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨細胞性動脈炎、進行性全身性硬化症(強皮症)、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、天疱瘡、類天疱瘡、糖尿病(例えば、I型)、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、グッドパスチャー病、混合性結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚疾患、通常の間質性肺炎(UIP)、石綿肺、珪肺、気管支拡張症、ベリリウム中毒症、滑石肺、塵肺、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ間質性肺炎、巨細胞間質性肺炎、細胞間質性肺炎、外因性アレルギー性肺胞炎、ウェゲナー肉芽腫症および関連形態の血管炎(側頭動脈炎および結節性多発動脈炎)、炎症性皮膚病、遅延型過敏反応(例えば、ツタウルシ皮膚炎)、肺炎、気道の炎症、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、脳炎、即時型過敏反応、喘息、花粉症、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎孟腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、虚血(虚血性傷害)、再灌流障害、同種移植片拒絶反応、宿主対移植片拒絶、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、結膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髓炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、脾炎、耳下腺炎、

10

20

30

40

50

心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ブドウ膜炎、膿炎、血管炎、外陰炎、外陰膿炎、血管炎、慢性気管支炎、骨髄炎、視神経炎、側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎、および壊死性全腸炎を包含する。眼の炎症性疾患は、これに限定はされないが、術後炎症を包含する。

#### 【0131】

「自己免疫疾患」は、対象の身体の、身体内に通常存在する物質および組織に対する、不適切な免疫応答に起因する疾患を指す。言い換えれば、免疫系は、身体の一部を病原体と誤って、それ自身の細胞を攻撃する。これは、（例として、自己免疫性甲状腺炎における）ある臓器に制限さてもよく、または（例として、肺および腎臓の両方における基底膜に影響を与えるグッドパスチャーブ病における）異なる場所における特定の組織が関与してもよい。自己免疫疾患の処置は典型的には、免疫抑制、例として、免疫応答を減少させる薬剤による。例示的な自己免疫疾患は、これらに限定はされないが、糸球体腎炎、グッドパスチャーブ症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎／多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連血管炎（例えば、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋症を包含する。

10

#### 【0132】

用語「神経疾患」は、あらゆる神経系の疾患を指し、中枢神経系（脳、脳幹および小脳）、末梢神経系（脳神経を包含する）、および自律神経系（その一部は、中枢および末梢神経系の両方に位置付けられる）が関与する疾患を包含する。神経変性疾患は、神経細胞の喪失によって特徴付けられるタイプの神経疾患を指し、これらに限定はされないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、タウオパチー（前頭側頭型認知症を包含する）、およびハンチントン病を包含する。神経疾患の例は、これらに限定はされないが、頭痛、昏迷および昏睡、認知症、発作、睡眠障害、外傷、感染症、新生物、神経眼科(neuro-ophthalmology)、運動障害、脱髓性疾患、脊髄障害、および末梢神経、筋肉および神経筋接合部の障害を包含する。依存症(addiction)および精神疾患は、これらに限定はされないが、双極性障害および統合失調症を包含し、これらもまた、神経疾患の定義に包含される。神経疾患のさらなる例は、後天性てんかん性失語症；急性散在性脳髄膜炎；副腎白質ジストロフィー；脳梁欠損症；失認；アイカルディ症候群；アレキサンダー病；アルパース病；交代性片麻痺；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；無脳症；アンジェルマン症候群；血管腫症；無酸素症；失語症；失行症；くも膜囊胞；くも膜炎；アーノルド・キアリ奇形；動静脈奇形；アスペルガー症候群；毛細血管拡張性運動失調症；注意欠陥多動障害；自閉症；自律神経障害；背部痛；バッテン病；ベーチェット病；ベル麻痺；良性本態性眼瞼けいれん；良性局在性(benign focal)筋委縮症；良性頭蓋内圧亢進；ビンスワンガー病；眼瞼痙攣；プロッホ・ズルツベルガー症候群；腕神経囊損傷；脳膿瘍；脳損傷；脳腫瘍（多形神経膠芽腫を含む）；脊髄腫瘍；ブラウン・セカール症候群；カナバン病；手根管症候群（CTS）；灼熱痛；中枢性疼痛症候群；橋中心髄鞘崩壊症；頭部障害(cephalic disorder)；脳動脈瘤；脳動脈硬化症；大脳委縮症；脳性巨人症；脳性麻痺；シャルコー・マリー・トゥース病；化学療法誘発性神経障害および神経障害性疼痛；キアリ奇形；コレラ；慢性炎症性脱髓性多発神経障害（CIDP）；慢性疼痛；慢性局所疼痛症候群(chronic regional pain syndrome)；コフィン・ローリー症候群；持続的植物状態を含む昏睡；先天性両側顔面神経麻痺(congenital facial diplegia)；皮質基底核変性症；頭部動脈炎；頭蓋縫合早期癒合症；クロイツフェルト・ヤコブ病；累積外傷性障害；クッシング症候群；巨細胞性封入体病（CIDB）；サイトメガロウイルス感染症；ダンシングアイズ・ダンシングフィート症候群；ダンディ・ウォーカー症候群；ドーソン病；ドモルシア症候群；デジェリン・クルンプケ麻痺；認知症；皮膚筋炎；糖尿病性神経障害；びまん性硬化症；自律神経障害；書字障害；失読症；ジストニア；早期乳

20

30

40

50

児てんかん性脳症；トルコ鞍空洞症候群；脳炎；脳瘤；脳三叉神経領域血管腫症；てんかん；エルブ麻痺；本態性振戦；ファブリー病；ファール病；失神；家族性痙攣性対麻痺；熱性痙攣；フィッシュナー症候群；フリートライヒ運動失調症；前頭側頭型認知症および他の「タウオパチー」；ゴーシュ病；ゲルストマン症候群；巨細胞性動脈炎；巨細胞性封入体病；グロボイド細胞白質ジストロフィー；ギラン・バレー症候群；H T L V - 1 関連脊髄症；ハラー・ホルデン・スパツツ症候群；頭部外傷；頭痛；片側顔面痙攣；遺伝性痙攣性対麻痺；多発神経炎型遺伝性運動失調症；耳帯状疱疹；帯状疱疹；平山病；H I V 関連認知症および神経障害；( A I D S の神経症状もまた参照)；全前脳症；ハンチントン病および他のポリグルタミンリピート病(polyglutamine repeat diseases)；水無脳症；水頭症；副腎皮質モルモン過剰症；低酸素症；免疫介在性脳脊髄炎(immune-mediated encephalomyelitis)；封入体筋炎；色素失調症；乳児型フィタン酸蓄積症；乳児レフスム病；点頭てんかん；炎症性筋疾患；頭蓋内囊胞(intracranial cyst)；頭蓋内圧亢進；ジュベール症候群；カーンズ・セイヤー症候群；ケネディ病；キンスボーン症候群；クリッペル・ファイル症候群；クラッペ病；クーゲルベルク・ヴェランダー病；クールー病；ラフォラ病；ランパート・イートン筋無力症候群；ランドウ・クレフナー症候群；延髄外側(ワレンベルグ)症候群；学習障害；リー症候群；レノックス・ガストー症候群；レッシュ・ナイハン症候群；白質ジストロフィー；レビー小体型認知症；脳回欠損；閉じ込め症候群；ルー・ゲーリック病(別名、運動ニューロン病または筋委縮性側索硬化症)；腰部椎間板症；ライム病 - 神経学的後遺症(neurological sequelae)；マシャド・ジョセフ病；大脳症(m acrencephaly)；巨脳症(megalencephaly)；メルカーソン・ローゼンタール症候群；メニエール病；髄膜炎；メンケス病；異染性白質ジストロフィー；小頭症；片頭痛；ミラー・フィッシュナー症候群；軽度の脳卒中(mini-strokes)；ミトコンドリア筋症；メビウス症候群；一側筋萎縮症(monomelic amyotrophy)；運動ニューロン疾患；もやもや病；ムコ多糖症；多発脳梗塞性認知症；多巣性運動ニューロパチー；多発性硬化症および他の脱髓障害；起立性低血圧を伴う多系統萎縮症(multiple system atrophy with postural hypotension)；筋ジストロフィー；重症筋無力症；ミエリン分解性びまん性硬化症(myelinoclastic diffuse sclerosis)；乳児のミオクロニー脳症(myoclonic encephalopathy of infants)；ミオクローナス；ミオパチー；先天性筋強直症(myotonia congenital)；ナルコレプシー；神経線維腫症；悪性症候群；A I D S の神経症状；ループスの神経学的後遺症(neurological sequelae of lupus)；神経性筋強直症；神経セロイドリポフスチン症；神経細胞移動障害；ニーマン・ピック病；オサリバン・マクラウド症候群(O ' Sullivan-McLeod syndrome)；後頭神経痛；潜在性脊椎癒合不全(occult spinal dysraphism sequence)；太田原症候群；オリーブ橋小脳萎縮症；眼球クローナス・ミオクローナス(o psoclonus myoclonus)；視神経炎；起立性低血圧；使いすぎ症候群(overuse syndrome)；錯覚；パーキンソン病；先天性パラミオトニー；腫瘍隨伴症候群(paraneoplastic diseases)；発作(paroxysmal attacks)；パリー・ロンベルグ症候群(Parry Romberg syndrome)；ペリツェウス・メルツバッヘル病；周期性四肢麻痺；末梢神経障害；有痛性神経障害および神経障害性疼痛；持続的植物状態；広汎性発達障害；光くしゃみ反射；フィタン酸蓄積症；ピック病；神経圧迫(pinched nerve)；下垂体腫瘍；多発性筋炎；孔脳症；ボリオ後症候群；帯状疱疹後神経痛(P H N)；麻疹後脳脊髄炎；体位性低血圧；プラダード・ウイリー症候群；原発性側索硬化症；プリオン病；進行性顔面半側萎縮症；進行性多巣性白質脳症；進行性硬化性多発性灰白質ジストロフィー(progressive sclerosing poliodystrophy)；進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy)；偽脳腫瘍；ラムゼイ・ハント症候群(I型およびII型)；ラスマッセン脳症；反射性交感神経性ジストロフィー；レフサム病；反復性運動障害(repetitive motion disorders)；反復性緊張外傷(repetitive stress injuries)；下肢静止不能症候群；レトロウイルス関連脊髄症；レット症候群；ライ症候群；セント・ヴィツス舞踏病(Saint Vitus Dance)；サンドホフ病；シルダー病；裂脳症；中隔視神経異形成症；搖さぶられ子症候群(shaken baby syndrome)；帯状疱疹(shingles)；シャイ・ドレーガー症候群；シェーグレン症候群；睡眠時無呼吸；ソトス症候群；痙攣(spasticity)；二分脊椎；脊髄損傷；脊髄腫瘍；脊髄性 10  
20  
30  
40  
50

筋委縮症；全身硬直症候群；脳卒中；ステージ・ウェーバー症候群；亜急性硬化症全脳炎；くも膜下出血；皮質下動脈硬化症脳症；シデナム舞蹈病；失神；脊髄空洞症；遅発性ジスキネジア；ティ・サックス病；側頭動脈炎；脊髄係留症候群；トムゼン病；胸郭出口症候群；三叉神経痛；トッド麻痺；トゥレット症候群；一過性脳虚血発作；伝達性海綿状脳症；横断性脊髄炎；脳外傷；振戦；三叉神経痛；熱帯性痙攣不全対麻痺症；結節性硬化症；血管性認知症（多発脳梗塞性認知症）；側頭動脈炎を含む血管炎；フォンヒッペル・リンダウ病（VHL）；ワレンベルグ症候群；ウェルドニッヒ・ホフマン病；ウエスト症候群；むち打ち症；ウィリアムズ症候群；ウィルソン病；およびツェルウェーガー症候群を包含する。

## 【0133】

10

用語「代謝障害」は、炭水化物、脂質、タンパク質、核酸の正常な代謝における変化が関与するあらゆる障害、またはそれらの組み合わせを指す。代謝障害は、核酸、タンパク質、脂質、および／または炭水化物の代謝における不均衡を生じる代謝経路における欠乏または過剰のいずれかに関連する。代謝に影響する因子は、これらに限定はされないが、内分泌（ホルモン）制御系（例として、インスリン経路、GLP-1、PYYなどを包含する腸内分泌ホルモン）、神経制御系（例として、脳中のGLP-1）等を包含する。代謝障害の例は、これらに限定はされないが、糖尿病（例として、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病）、高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性、および肥満を包含する。

## 【図面の簡単な説明】

20

## 【0134】

## 図面の簡単な記載

添付の図面は、この明細書の一部を構成するが、記載と一緒に、本発明の数種の態様を説明し、本発明の原理を解説するのに役立つものである。

## 【0135】

【図1a - b】図1a～1d。二価BETファミリープロモドメインインヒビターの合理的設計。図1aは、プロトタイプBETファミリープロモドメインインヒビターJQ1の構造および活性を示す。図1bは、JQ1とともにBRD4(1)の結晶構造を示す(pdb 3MXF)。JQ1は、BRD4(1)へ、そのアセチル-リジンを模倣したトリアゾール部分を介して結合し、およびチオフェンの2位およびジアゼピンの6位にて溶媒曝露領域(solvent exposed regions)を有するが、これらは化学修飾に適している（矢印で表示される）。

30

【図1c - d】図1cは、ヒトBRD4の一次構造を示す。ドメイン構造は、C6位およびC2位を通して結び付けられて、分子内および／または分子間において2つのプロモドメインが架橋された、可能性のある二量体JQ1類似体を説明するものである。図1dは、二量体JQ1分子の一般的な化学構造および設計を示す。ジアゼピンの6位およびチオフェンの2位での連結部位が表示される。

## 【0136】

【図2a】図2a～2b。ホモ二量体二価インヒビター。図2aは、(6+6)ホモ二量体が、生物学的活性または細胞活性を増大させなかつことを示す。

40

【図2b】図2bは、(2+2)ホモ二量体が、BRD4(1)に対する20倍に改善された阻害活性を示したが、これは細胞活性には転換されなかつことを示す。AlphaScreen（商標）および細胞データのポイントは夫々、少なくとも2回または4回の再現±SDを表す。

## 【0137】

【図3a - b】図3a～3e。ヘテロ二量体二価インヒビターおよび活性の最適化。図3aおよび3bは、(a)リンカー長と(b)立体化学との両方において変化のあるヘテロ二量体二価インヒビターの一般的な化学構造を示す。

【図3c】図3cは、生化学(BRD4(1)FP、BRD4(1)AlphaScreen（商標）、BRDT(1)AlphaScreen（商標）)アッセイおよび細胞(MV4;11、NMC

50

797) アッセイにおいて、プロトタイプの B R D 4 インヒビター J Q 1 または I - B E T 151 (太字の) と比較された二量体化合物活性 (I C<sub>50</sub>) のヒートマップを示す。すべての生化学および細胞データは夫々、少なくとも 2 回または 4 回の再現を表す。

【図 3 d】図 3 d は、異なる (6 + 2) - PEG 1 ジアステレオマー間の強さの差異を説明する I C<sub>50</sub> 曲線を示す。

【図 3 e】図 3 e は、ヘテロ二量体化合物の効力が、Bromoscanによって確認され、プロモドメイン 1、2、タンデムプロモドメイン構築物、および全長 B R D 4 に対して増大した活性を示したことを示す。生化学および細胞データのポイントは夫々、少なくとも 2 回または 4 回の再現 ± S D を表す。

#### 【0138】

【図 4 a】図 4 a ~ 4 d。二価インヒビターの生化学的特性および物理化学的特性。図 4 a は、ヘテロ二量体型化合物 (6 S + 2 S) - PEG 1 が、B R D 4 (1) を、1 : 2 の比率で加えられたとき二量体型状態へ完全にシフトさせたが、過剰な (6 R + 2 R) - PEG 1 または J Q 1 は、モノマーピークをシフトし損ねたことをサイズ排除クロマトグラフィーが示したことを示す。

【図 4 b】図 4 b は、(6 S + 2 S) - PEG 1 が B R D 4 (1) へ 1 : 2 の比率で結合したことを、そしてこのことが二量体化を示すが、J Q 1 は 1 : 1 の比率で結合したことを示す等温滴定熱量測定データを示す。

【図 4 c - d】図 4 c は、表示された濃度での (6 S + 2 S) - PEG 1 または J Q 1 による M V 4 ; 11 細胞の 2 時間処置後の、B R D 4、M Y C、およびアクチンについてのイムノプロットを示す。図 4 d は、10 nM での (6 S + 2 S) - PEG 1 または J Q 1 による M V 4 ; 11 細胞の、表示された時点での処置後の、B R D 4、M Y C、H E X I M 1、およびアクチンについてのイムノプロットを示す。

#### 【0139】

【図 5 a】図 5 a ~ 5 g。二重の B E T プロモドメイン阻害の動力学的かつ抗腫瘍的な利点 (Kinetic and anti-tumor advantage)。図 5 a は、M T 1 の化学構造を示す。

【図 5 b】図 5 b は、M T 1 の、B R D 4 (1) 生化学的および M V ; 411 および N M C 797 細胞活性を示す。生化学および細胞データは夫々、少なくとも 2 回または 4 回の再現 ± S D を表す。

【図 5 c - e】図 5 c は、M T 1 が、AlphaScreen (商標) によって組み換え B R D 4 (1) の二量体化を誘導したことを示す；3通りの平均 ± S D；ジメチルスルホキシドビヒクリルに対して正規化された。図 5 d は、2つの B R D 4 (2) 単量体へ結合した M T 1 の共結晶構造を示す。図 5 e は、共結晶構造を示し、これは、M T 1 が 2つのプロモドメイン単量体間に結合する疎水ポケットを説明する。

【図 5 f - g】図 5 f は、100 nm の M T 1 により表示された時間処置された M V 4 ; 11 細胞からの B R D 4、P A R P - 切断、切断されたカスパーゼ 3、M Y C、H E X I M 1 およびアクチンについてのイムノプロットを示す。図 5 g は、アネキシン V およびヨウ化プロピジウム染色およびフローサイトメトリー分析によって分析されたとおり、M T 1、J Q 1、または D M S O のいずれかによる 24 時間処置後の初期および後期アポトーシスのおよび健常な M V 4 ; 11 細胞 (パーセント) を示す。エラーバーは、3つの生物学的再現の S D を表す。

#### 【図 5 h】図 5 h。

#### 【図 5 i】図 5 i。

#### 【0140】

【図 6 a】図 6 a ~ 6 b。(S) - および (R) - J Q 1 および I - B E T 151 の活性。図 6 a は、J Q 1 および I - B E T 151 の S および R 鏡像異性体の化学的表現を示す。

【図 6 b】図 6 b は、J Q 1 および I - B E T 151 の S および R 鏡像異性体の生化学的活性および細胞活性を示す。生化学データおよび細胞データのポイントは夫々、少なくとも 2 または 4 つの再現 ± S D を表す。

#### 【0141】

10

20

30

40

50

【図7 a】図7 a～7 b。(6+2)-PEG類似体のSAR。図7 aは、異なるリンカー長( $n$ )をもつ(6+2)-PEG類似体の化学的表現を示す。

【図7 b】図7 bは、分子量(MW)、分配係数の対数(c Log P)、総極性表面積(tPSA)、および生化学的および細胞の効力(biochemical and cellular potencies)を包含する、(6+2)-PEG類似体のSAR特性を示す。

#### 【0142】

【図8 a】図8 a～8 f。I-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体のSAR。図8 a、8 c、および8 eは、異なるリンカー長( $n$ )をもつI-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体の化学的表現を示す。

【図8 b】図8 b、8 d、および8 fは、分子量(MW)、分配係数の対数(c Log P)、総極性表面積(tPSA)、および生化学的および細胞の効力を包含する、I-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体のSAR特性を示す。10

【図8 c】図8 a、8 c、および8 eは、異なるリンカー長( $n$ )をもつI-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体の化学的表現を示す。

【図8 d】図8 b、8 d、および8 fは、分子量(MW)、分配係数の対数(c Log P)、総極性表面積(tPSA)、および生化学的および細胞の効力を包含する、I-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体のSAR特性を示す。

【図8 e】図8 a、8 c、および8 eは、異なるリンカー長( $n$ )をもつI-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体の化学的表現を示す。

【図8 f】図8 b、8 d、および8 fは、分子量(MW)、分配係数の対数(c Log P)、総極性表面積(tPSA)、および生化学的および細胞の効力を包含する、I-BET151およびJQ1のヘテロ-およびホモ二量体のSAR特性を示す。20

#### 【0143】

【図9 a】図9 a～9 b。二価インヒビターのカセット(Cassette)PK特性。図9 aおよび9 bは、1カセットPK中5つの、マウスのPKパラメータ(PK parameters of mice 5-in-1 cassette PK)を示す。5つの化合物(1 mg/kg)が、CD1マウスへ静脈内投与された( $n = 3$ )。

【図9 b】図9 aおよび9 bは、1カセットPK中5つの、マウスのPKパラメータを示す。5つの化合物(1 mg/kg)が、CD1マウスへ静脈内投与された( $n = 3$ )。

#### 【0144】

【図10 a】図10 a～10 b。二価インヒビターの個々のPK特性。図10 aは、単一のPKの、マウスのPKパラメータ(PK parameters of mice single PK)を示す。(6S+2S)-PEG0(50 mg/kg)が、CD1マウスへ静脈内投与された( $n = 3$ )。30

【図10 b】図10 bは、単一のPKの、マウスのPKパラメータを示す。(6S+6S)-PEG7(50 mg/kg)が、CD1マウスへ静脈内投与された( $n = 3$ )。

#### 【0145】

【図11】図11は、フローサイトメトリーによる、JQ1に対するMT1のアポトーシスの利点を示す。アネキシンVとヨウ化プロピジウムの染色およびフローサイトメトリー分析によって分析されるとおりの、および生の等高線図として掲示されるとおりの、MT1、JQ1、またはDMSOのいずれかによる24時間の処置後の初期および後期アポトーシスおよび健常なMV4;11細胞(パーセント)。ここで、および図5 g 中で使用されたゲーティングが示される。パーセンテージは、3つの生物学的再現の平均±SDとして示される。40

#### 【0146】

【図12】図12は、BETファミリープロモドメインについてのヘテロ二量体型化合物の増大した効力を示す。

#### 【0147】

【図13 a - b】図13 a～13 e。二重BETプロモドメイン阻害のin vivoでの有効性。図13 aは、播種性異種移植片(disseminated xenograft)のモデルにおける、MV450

; 11細胞の白血病細胞の当初注射後、第7日から第21日までの、 $44.2 \mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $n = 8$ )、 $22.1 \mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $n = 9$ )でのMT1、 $44.2 \mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $n = 8$ )でのJQ1、またはビヒクル ( $n = 8$ )のいずれかにより処置されたマウスの内腔での放射輝度(luminal radiance) (平均  $\pm$  SEM) を示す。図13bは、図13a中のマウスからのフラッシュされた(flushed)骨髄におけるmCherry<sup>+</sup>白血病細胞のパーセンテージ (平均  $\pm$  SEM) を示す。

【図13c】図13cは、処置の前(第11日)および後(第45日)の、3つの代表的なケージの内腔での放射輝度のイメージを示す。MT1 ( $n = 11$ )、JQ1 ( $n = 11$ )、またはビヒクル ( $n = 11$ )が、播種性異種移植片のモデルにおいて、MV4;11細胞の白血病細胞の当初注射後、第17～28日および第31～35日に、 $44.2 \mu\text{mol}/\text{kg}$  10にて1日1回投与された。

【図13d-e】図13dは、MT1、JQ1またはビヒクルで処置された図13cからのマウスの内腔での放射輝度 (平均  $\pm$  SEM) を示す。図13eは、MT1、JQ1またはビヒクルで処置された図13cからのマウスについてのカプラン・マイヤー生存の略式プロットを示す。ns = 有意ではない、\*P = 0.01 ~ 0.05、\*\*P = 0.001 ~ 0.01、\*\*\*P = 0.0001 ~ 0.001、\*\*\*\*P < 0.0001。(カプラン・マイヤー：マンテル・コックス検定。他のすべての比較：ウェルチの独立t検定(unpaired two-tailed Welch's t test)、複数の比較については補正なし)。

#### 【0148】

【図14】図14は、ヘテロ二量体型二価インヒビター (6S + 2S) - PEG1 - エーテルについての生物学的データを示す。 20

#### 【0149】

【図15】図15は、MT1が、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対する限定された活性を示すことを示す。MT1 ( $1 \mu\text{M}$ )は、55種のリガンド受容体、イオンチャネルおよび輸送タンパク質の一団に対し、確立されかつ広く利用されている商業用アッセイ (ExpressProfile ; CEREP, Paris, France) を使用して、スクリーニングされた。表示される受容体、イオンチャネルおよび輸送タンパク質のアゴニスト (灰色バー) およびアンタゴニスト (黒色バー) に対するMT1の競合的結合が描かれている。ジアゼパムの、中枢ベンゾジアゼピン受容体の競合的結合は、符号「ベンゾジアゼピン (中枢)」と表示される。エラーバーは、平均からの、2つの独立した測定値の範囲を表す。完全なデータは、図20に提供される。 30

#### 【0150】

【図16】図16は、BRD4 (1) 二量体化Alphaを示す。異なるタグが付された (His およびGST) BRD4 (1) 構築物が薬物の存在下でインキュベートされ、次いでグルタチオンドナーおよびニッケルアクセプターAlphaScreen (商標) ビーズがその溶液へ加えられ、ルミネセンスがモニターされることで化合物を媒介する二量体化が決定された。データのポイントは、3通り行われたものであり、平均  $\pm$  SDを表す。

#### 【0151】

【図17】図17a～17c。BRD4 (2) をもつMT1の共結晶構造。図17aは、MT1周辺の偏りのない電子密度マップを示す。図17bおよび17cは、JQ1 / BRD4 (1) の単一の結合モード (PDB : 3MXF、灰色) と、2つのBRD4 (2) の各結合ポケット中のMT1の2つの結合モード (黄色) との、結晶化した単位の重ね合わせを示す。 40

#### 【0152】

【図18】図18は、JQ1およびMT1のCETSAを示す。細胞が、JQ1、MT1、またはDMSOで処置され、次いでヒートショックに供されることでタンパク質が変性され凝集した。細胞が溶解されて(lysed)、遠心分離によって清澄され、上清中の安定化されたタンパク質は、技術的に3通り行われるSDS-PAGEおよび免疫プロッティングによって分析された。

#### 【0153】

【図19】図19は、MT1の忍容性および毒性を示す。播種性白血病(MV4; 11)の異種移植片のモデルにおいて、マウスが、表示された日数の間、 $44 \mu\text{mol/kg}$ にてビヒクリル( $n = 11$ )、JQ1( $n = 11$ )、またはMT1( $n = 11$ )により処置された。マウスは、表示された時点にて秤量された。データのポイントは、平均±SDを表す。

#### 【0154】

【図20】図20は、精製されたタンパク質のゲルを示す。この研究に使用された $2 \mu\text{g}$ の各組み換えタンパク質は、SDS-PAGEゲル上で走らされて、次いでクマシーカラー染料で染色された。矢印は、所望する主要なタンパク質バンドを表示する。

#### 【0155】

【図21-1】図21は、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対して実施されたMT1結合研究(ExpressProfile; CEREP, Paris, France)の概要を示す。

10

【図21-2】図21は、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対して実施されたMT1結合研究(ExpressProfile; CEREP, Paris, France)の概要を示す。

【図21-3】図21は、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対して実施されたMT1結合研究(ExpressProfile; CEREP, Paris, France)の概要を示す。

【図21-4】図21は、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対して実施されたMT1結合研究(ExpressProfile; CEREP, Paris, France)の概要を示す。

【図21-5】図21は、ヒト組み換えリガンドおよびイオン受容体の一団に対して実施されたMT1結合研究(ExpressProfile; CEREP, Paris, France)の概要を示す。

20

#### 【0156】

【図22】図22は、データ収集および精緻化の統計値(refinement statistics)(分子置換(molecular replacement))を示す。

#### 【0157】

【図23】図23は、MT1の調製のための例示の合成スキームを示す。

#### 【0158】

ある態様の詳細な記載

本開示は、プロモドメインおよび/またはプロモドメイン含有タンパク質に結合する、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)で表される化合物を提供する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、JQ-1のホモ二量体またはJQ-1の類似体(例として、式(I)、(II)、および(III)で表される化合物)である。ある態様において、化合物は、I-BET151のホモ二量体またはその類似体(例として、式(VI)で表される化合物)である。他の態様において、本明細書に記載の化合物は、JQ-1またはJQ-1様単量体、およびI-BET151またはI-BET151様単量体を含むヘテロ二量体(式(IV)および(V)で表される化合物)である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン(例として、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン)に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメインのポケット中に結合してもよく、プロモドメインと第2タンパク質(例として、ヒストン)のアセチル化リジン残基との間の相互作用を分断(disrupt)させてもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、单一のタンパク質の2つの異なる部位に同時に結合する。例えば、本明細書に記載の化合物は、BRD4のBD1およびBD2に同時に結合してもよい。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRD2のBD1およびBD2に同時に結合してもよい。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRD3のBD1およびBD2に同時に結合してもよい。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRDTのBD1およびBD2に同時に結合してもよい。

30

#### 【0159】

本明細書に記載の化合物はまた、プロモドメインおよび/またはプロモドメイン含有タンパク質の活性をもモジュレート(例として、阻害)してもよい。本開示に提供されるものにはまた、プロモドメイン含有タンパク質(例として、転写因子)の活性をモジュレー

40

50

トする（例として、阻害する）のに有用な、医薬組成物、方法、使用、およびキットもある。

#### 【0160】

化合物、医薬組成物、方法、使用、およびキットは、プロモドメインに関連する疾患、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患、プロモドメインの活性（例として、異常な活性）に関連する疾患、およびプロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、異常な活性）に関連する疾患を処置および／または予防するのに有用であってもよい。本明細書に記載の化合物で予防および／または処置されてもよい例示の疾患は、増殖性疾患（例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患）、自己免疫疾患、心血管疾患、ウイルス感染症、線維性疾患、神経疾患、代謝性疾患、内分泌疾患、および放射能中毒を包含する。

10

#### 【0161】

化合物、医薬組成物、方法、使用、およびキットはまた、男性避妊にとっても、および（例として、ウイルスの複製を阻害することによって、ウイルスを死滅させることによって）ウイルス感染症を予防および／または処置するのにとっても、有用であってもよい。

#### 【0162】

化合物

一側面において、本発明は、プロモドメインインヒビターとして有用な新規化合物を提供する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、J Q - 1 のホモ二量体またはそれらの類似体（例として、式（I）、（II）、および（III）で表される化合物）である。ある態様において、化合物は、I - B E T 1 5 1 のホモ二量体またはそれらの類似体（例として、式（VI）で表される化合物）である。他の態様において、本明細書に記載の化合物は、J Q - 1 またはJ Q - 1 様単量体、およびI - B E T 1 5 1 またはI - B E T 1 5 1 様単量体を含むヘテロ二量体（例として、式（IV）および（V）で表される化合物）である。本明細書に提供される化合物のいずれも、2つの単量体を結び合わせるリンカーが、1～40個の炭素原子を含む、いずれの連結基でもあり得る。リンカーは、置換または非置換であっても、分岐または非分岐であってもよい。ある態様において、リンカーは、アルキレンリンカーである。ある態様において、リンカーは、ヘテロアルキレンリンカー（例として、ポリエチレングリコールリンカーなどのポリエーテルリンカー）である。ある態様において、リンカーは、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレン、またはいずれかそれらの組み合せを含む。

20

#### 【0163】

式（I）で表される化合物

本明細書に一般に記載されるとき、式（I）で表される化合物は、J Q - 1 またはそれらの類似体である2つの単量体から構成されるホモ二量体である。式（I）で表される化合物の単量体は、単量体の2位および6位を通して一緒に連結される（本明細書中、（2+6）ホモ二量体と称される）。

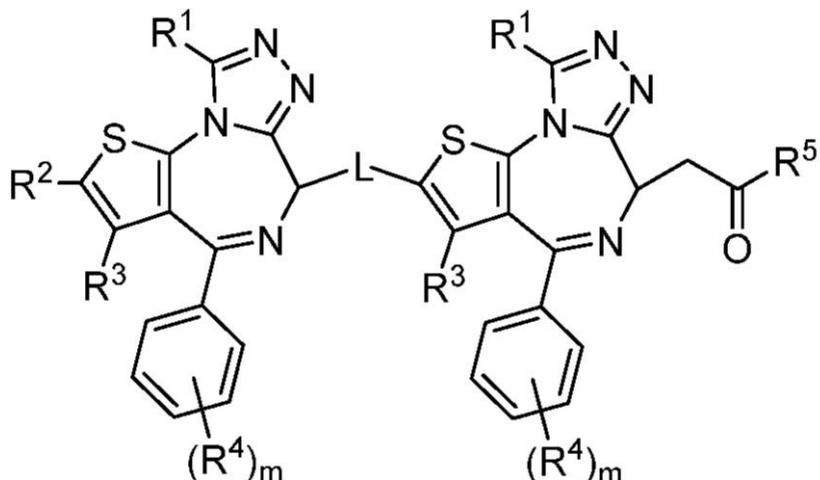
30

一側面において、本発明は、式（I）：

40

50

【化13】



(I)

で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを提供し、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または硫黄保護基である；

R<sup>5</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、-OR<sup>5a</sup>、または-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；

どの場合のR<sup>5a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、ま

10

20

30

40

50

たは酸素保護基である；

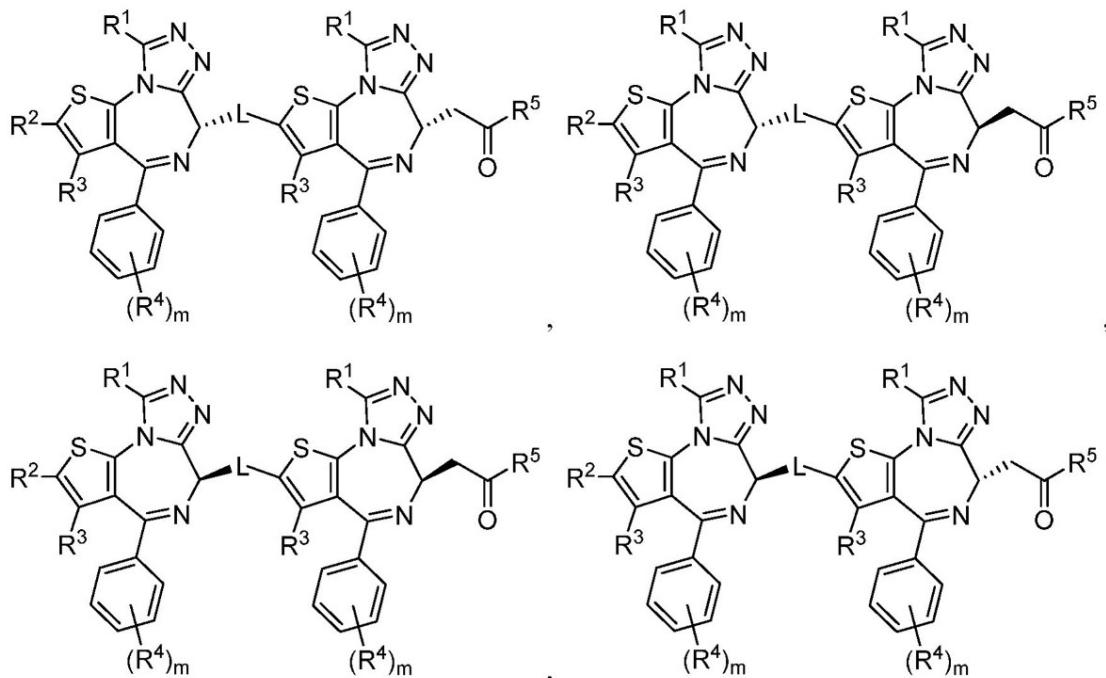
どの場合の R<sup>5b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に 2 つの R<sup>5b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合つて、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；および

どの場合の m も、独立して、0、1、2、3、4、または 5 である。

**【0164】**

ある態様において、式(I)で表される化合物は、以下の式：

**【化14】**



10

20

30

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

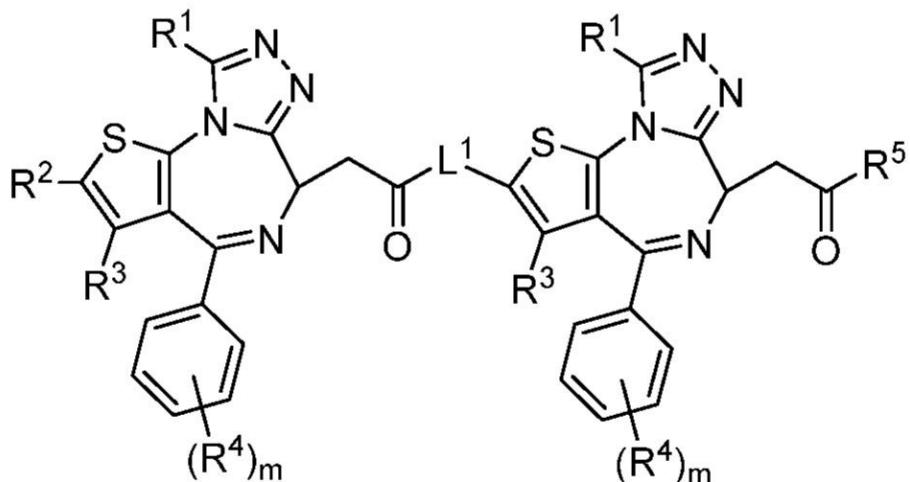
**【0165】**

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-a)：

40

50

【化15】



(I-a)

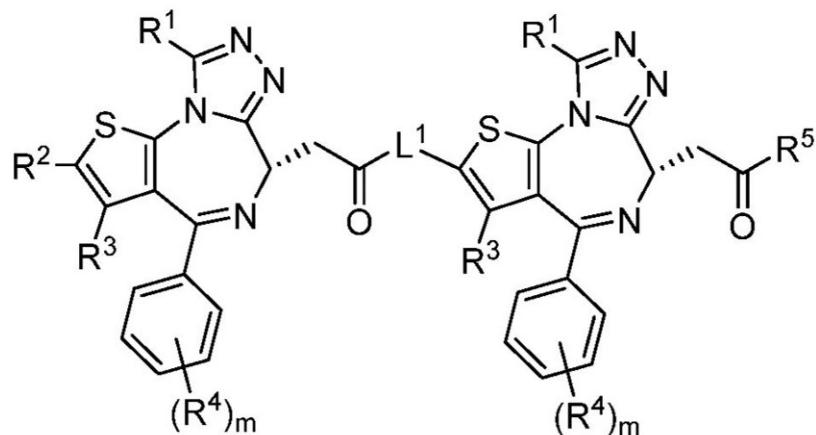
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

L<sup>1</sup>は、1～36個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである。

【0166】

ある態様において、式(I-a)で表される化合物は、以下の式：

【化16】



で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0167】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-b)：

10

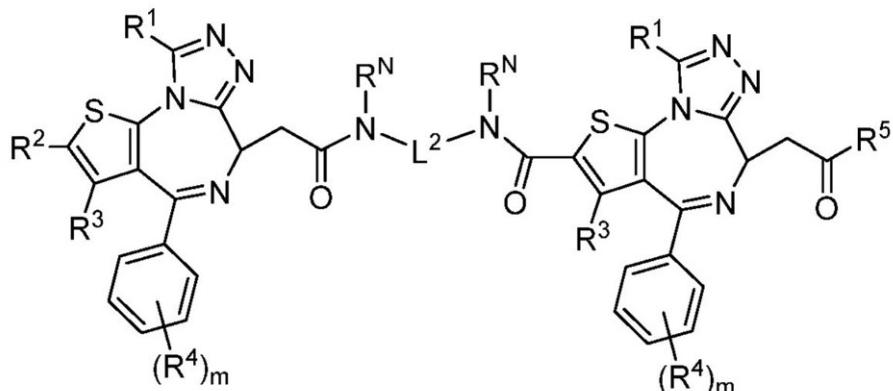
20

30

40

50

## 【化17】



(I-b)

10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$L^2$  は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

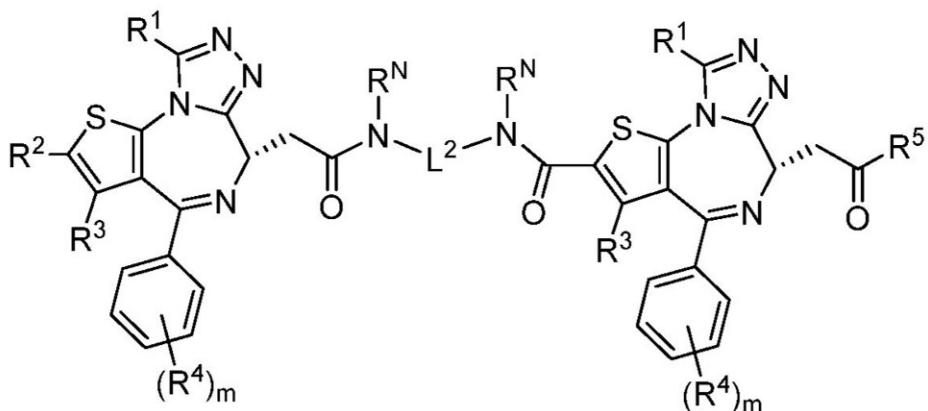
20

各  $R^N$  は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または窒素保護基である。

## 【0168】

ある態様において、式(I-b)で表される化合物は、以下の式：

## 【化18】



30

40

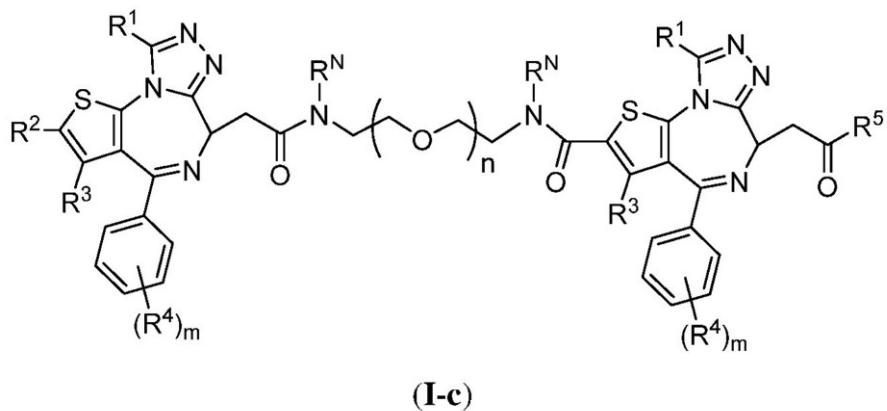
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0169】

ある態様において、式(I-b)で表される化合物は、式(I-c)：

50

【化 1 9】



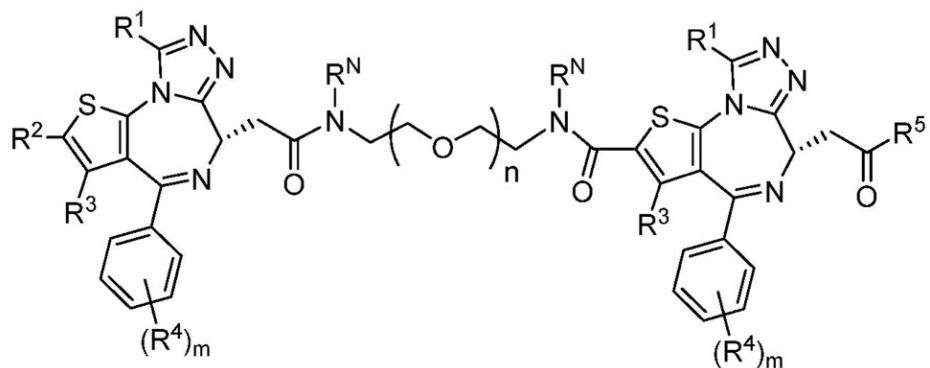
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$n$  は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0 1 7 0】

ある態様において、式(I-c)で表される化合物は、以下の式：

【化 2 0】

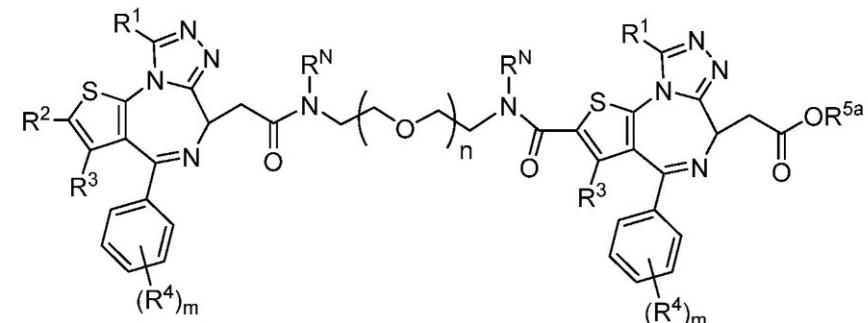


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 7 1】

ある態様において、式(I-c)で表される化合物は、式(I-d)：

【化 2 1】



(I-d)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互

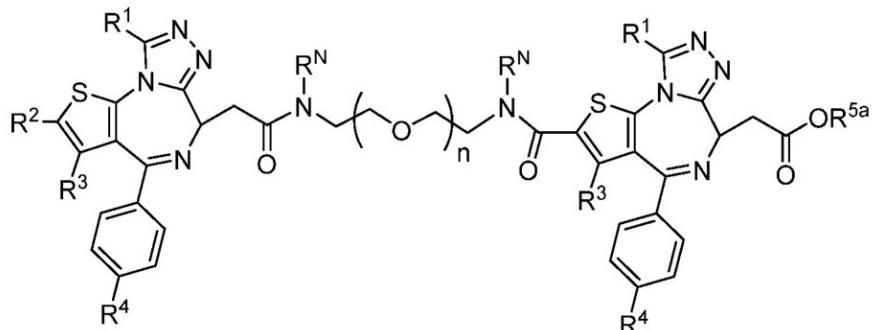
40  
50

変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0172】**

ある態様において、式(I-c)で表される化合物は、式(I-e)：

**【化22】**



(I-e)

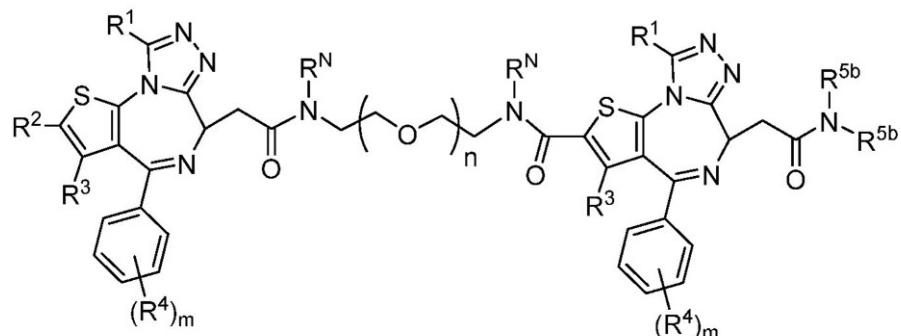
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0173】**

ある態様において、式(I-b)で表される化合物は、式(I-f)：

**【化23】**



20

30

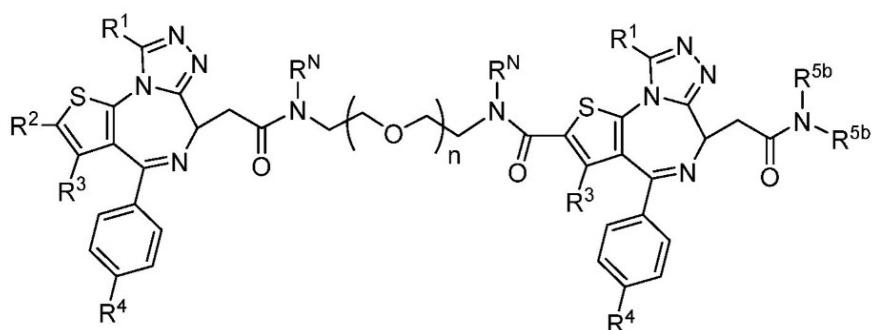
(I-f)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0174】**

ある態様において、式(I-f)で表される化合物は、式(I-g)：

**【化24】**



40

(I-g)

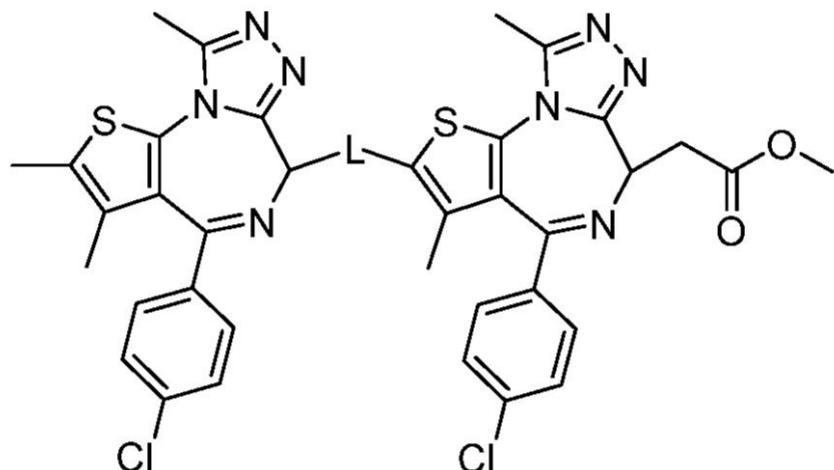
50

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0175】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-h)：

## 【化25】



(I-h)

10

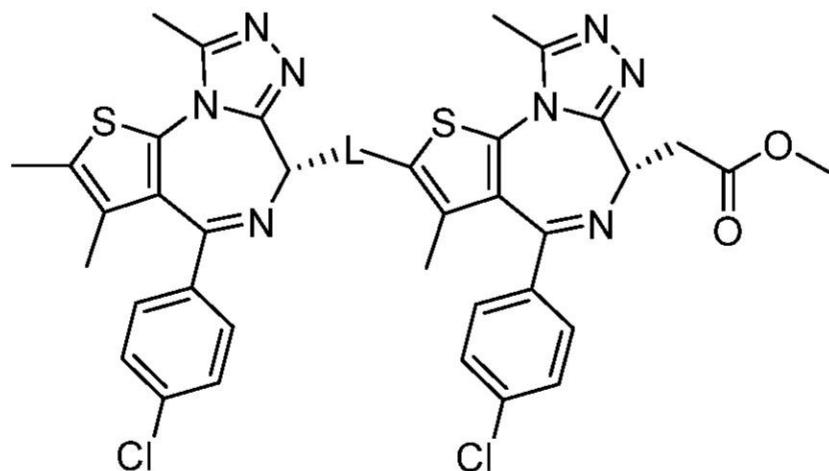
20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0176】

ある態様において、式(I-h)で表される化合物は、以下の式：

## 【化26】



30

40

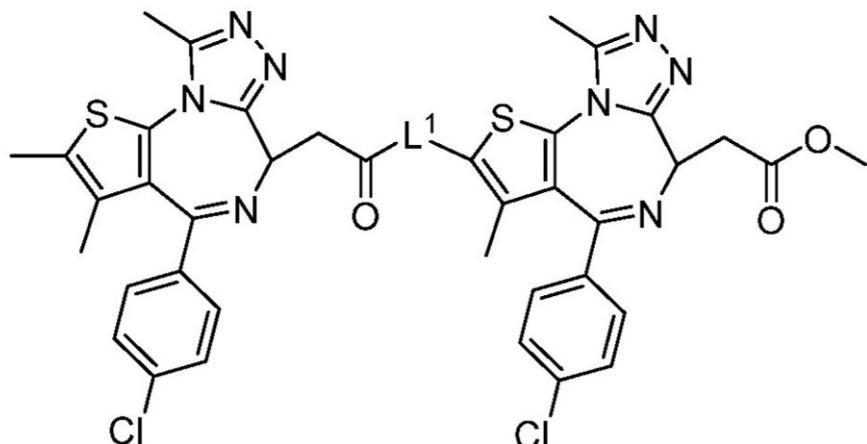
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0177】

ある態様において、式(I-a)で表される化合物は、式(I-i)：

50

【化27】



(I-i)

10

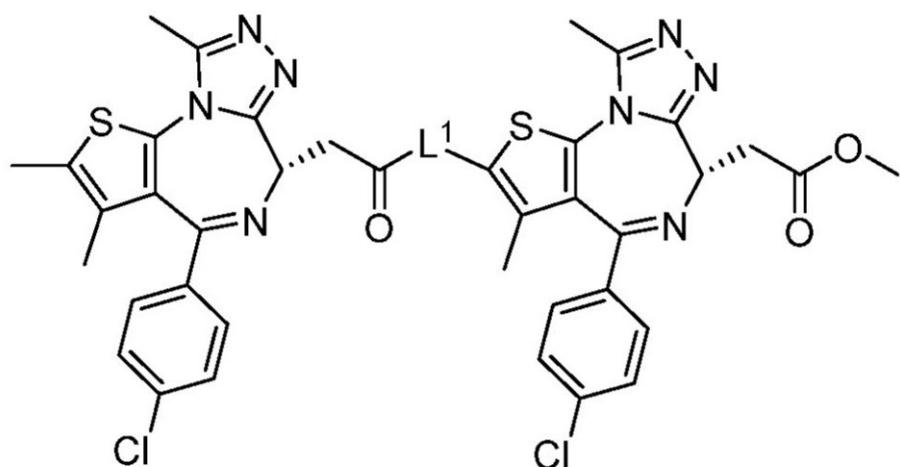
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0178】

20

ある態様において、式(I-i)で表される化合物は、以下の式：

【化28】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

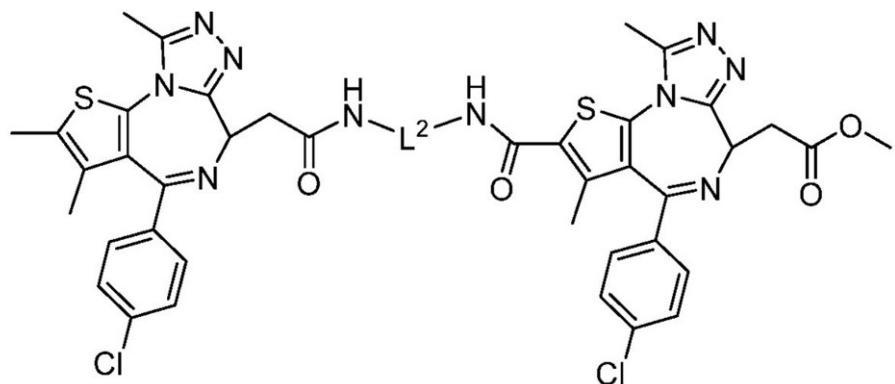
【0179】

40

ある態様において、式(I-b)で表される化合物は、式(I-j)：

50

【化 2 9】



10

(I-j)

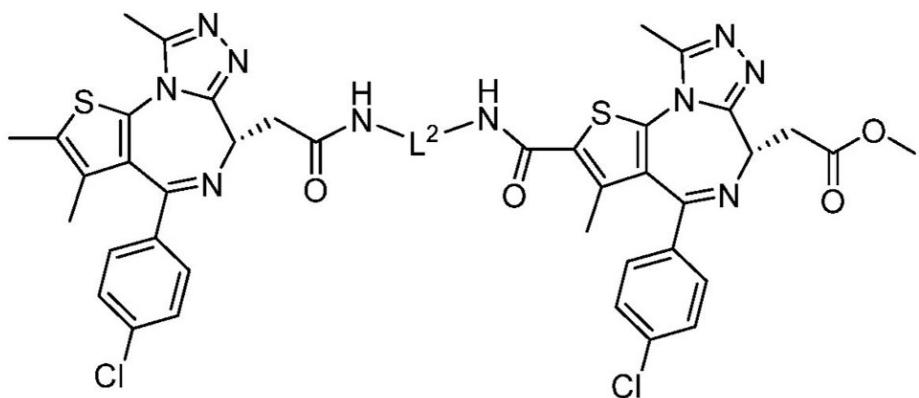
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 8 0】

ある態様において、式(I-j)で表される化合物は、以下の式：

【化 3 0】

20



30

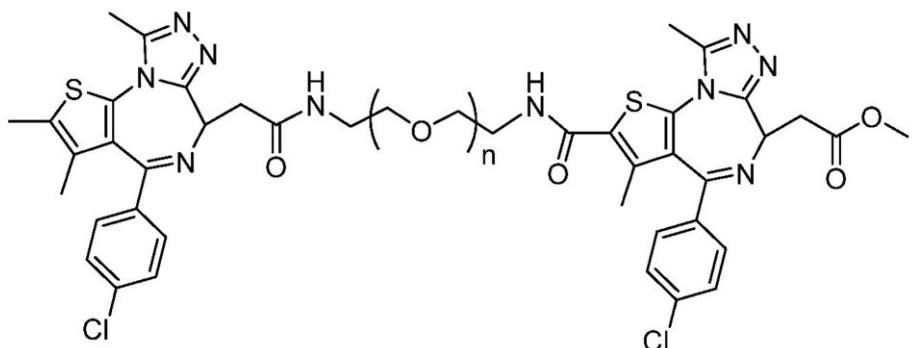
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 8 1】

ある態様において、式(I-c)で表される化合物は、式(I-k)：

【化 3 1】

40



(I-k)

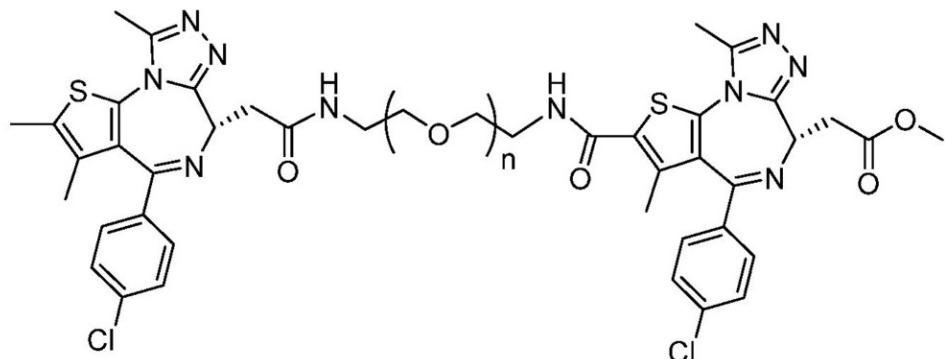
50

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0182】**

ある態様において、式(I-k)で表される化合物は、以下の式：

**【化32】**



10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0183】**

ある態様において、式(I)で表される化合物は、以下の式：

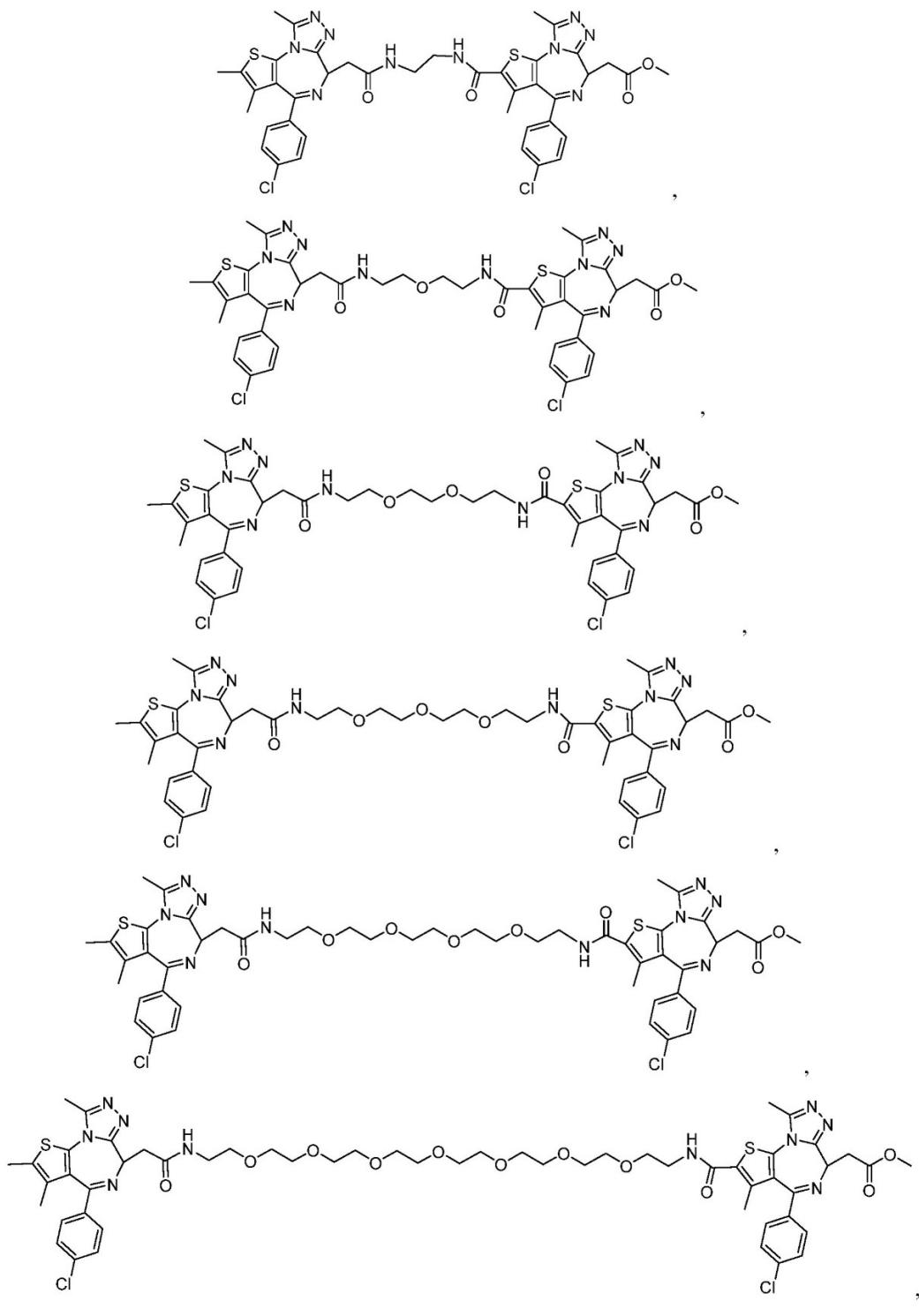
20

30

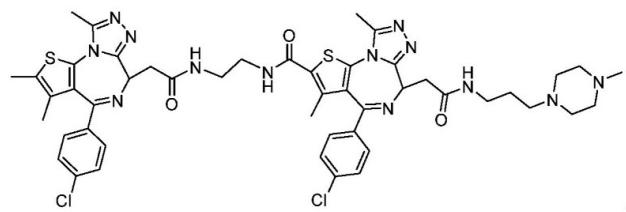
40

50

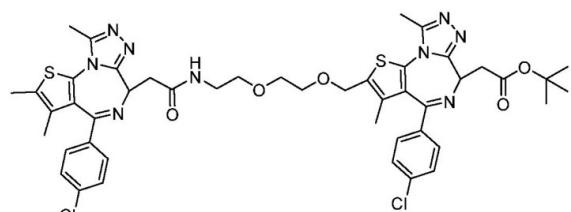
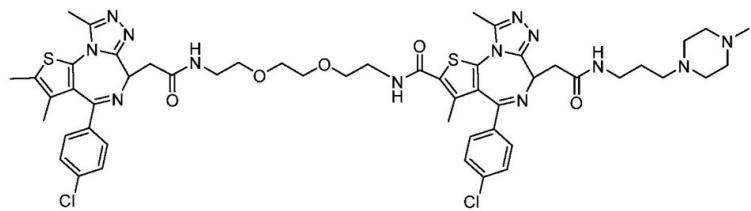
【化 3 3】



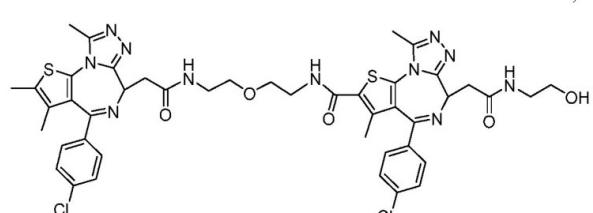
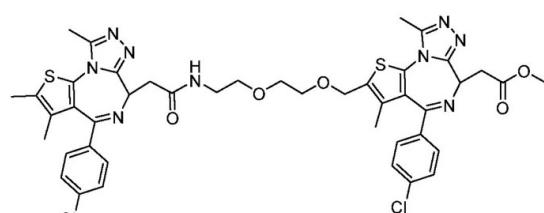
【化 3 4】



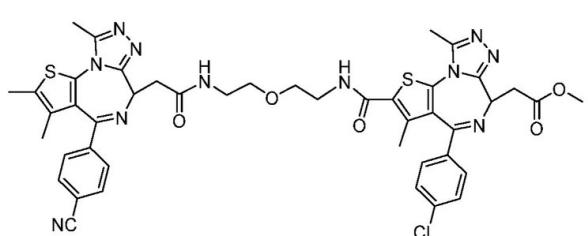
10



20



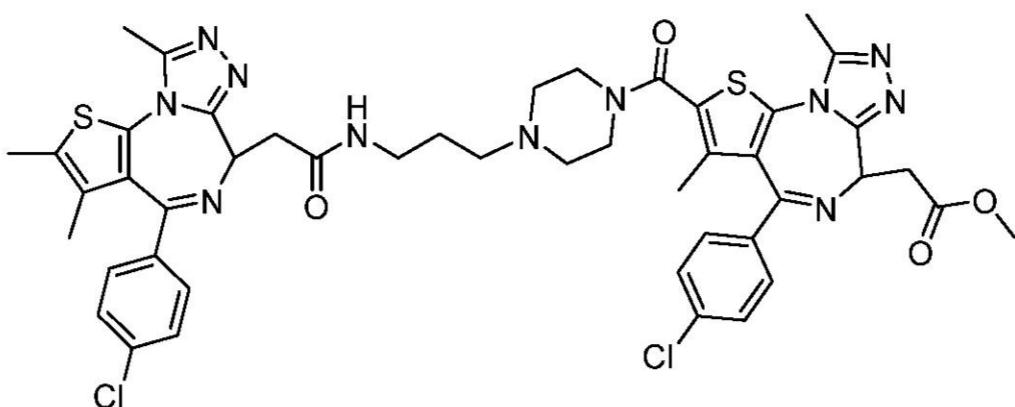
30



40

50

【化 3 5】



10

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0184】

式(I)で表される化合物の例は、これらに限定されないが、以下：

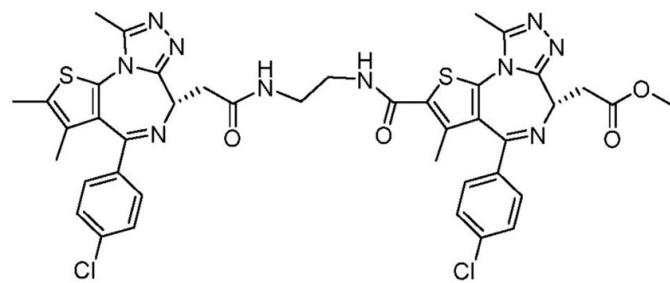
20

30

40

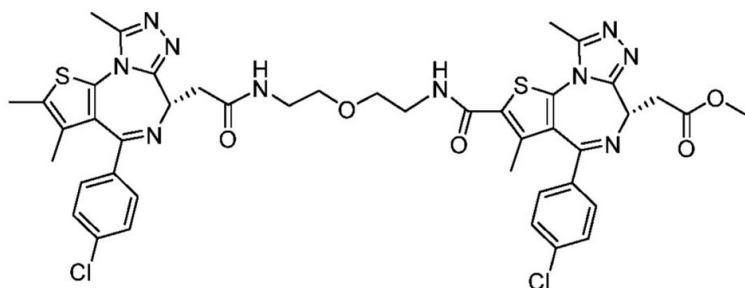
50

【化 3 6】



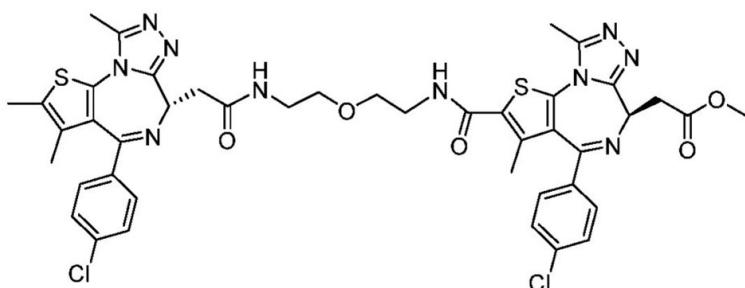
(6S+2S)-PEG0,

10



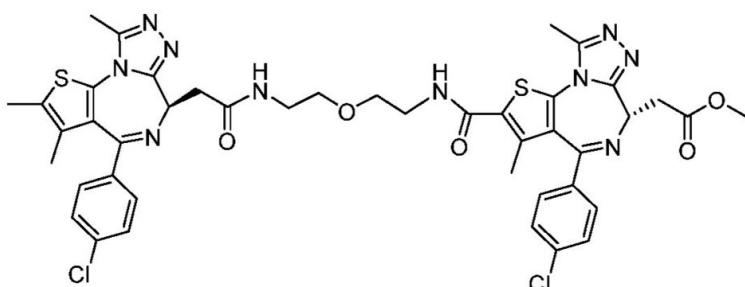
(6S+2S)-PEG1,

20



(6S+2R)-PEG1,

30

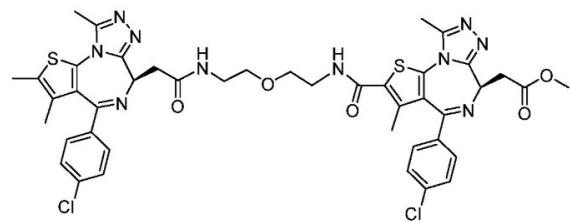


(6R+2S)-PEG1,

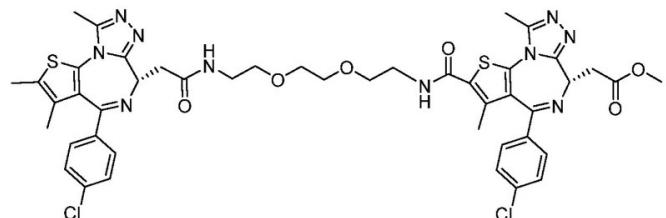
40

50

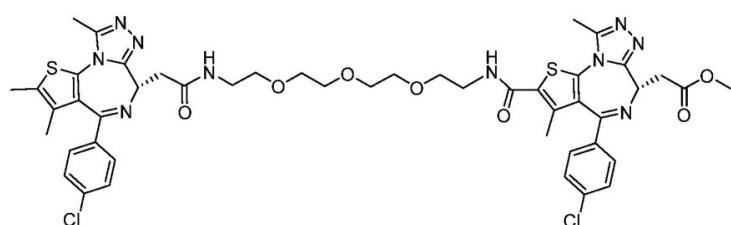
【化 3 7】



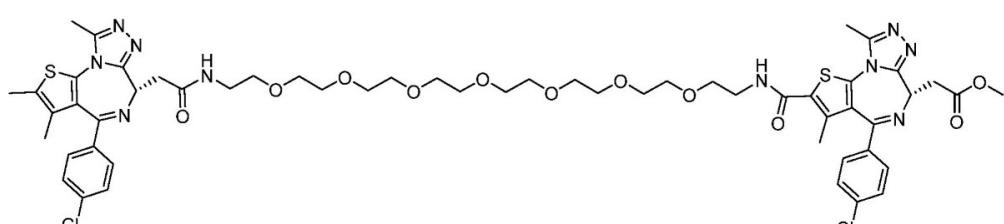
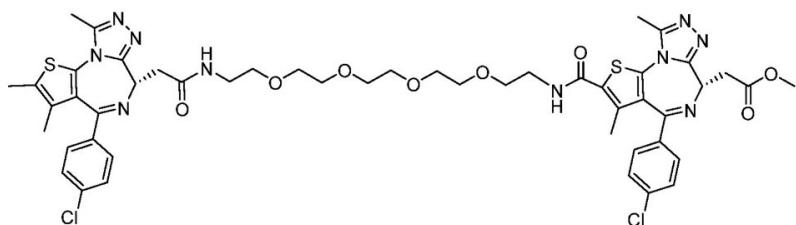
10



20



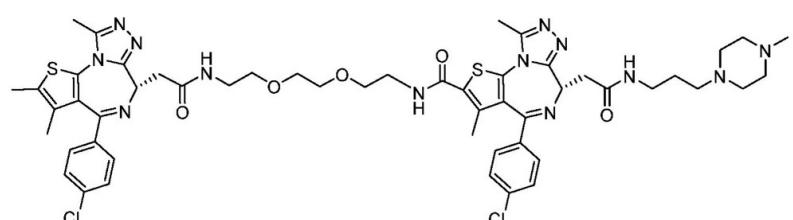
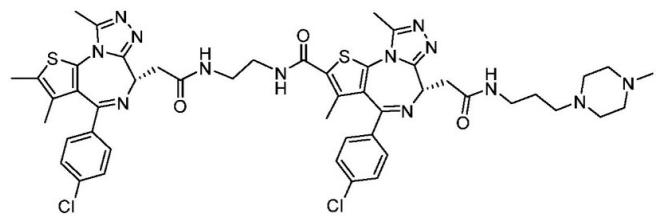
30



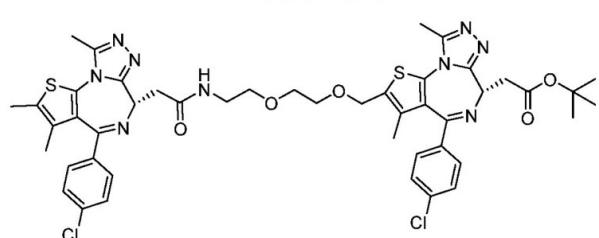
40

50

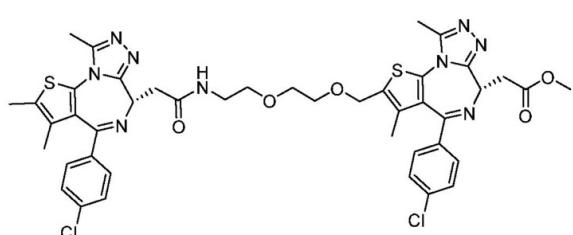
【化 3 8】



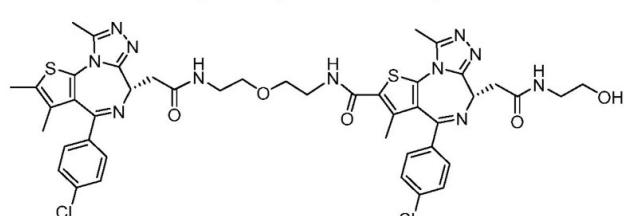
10



20



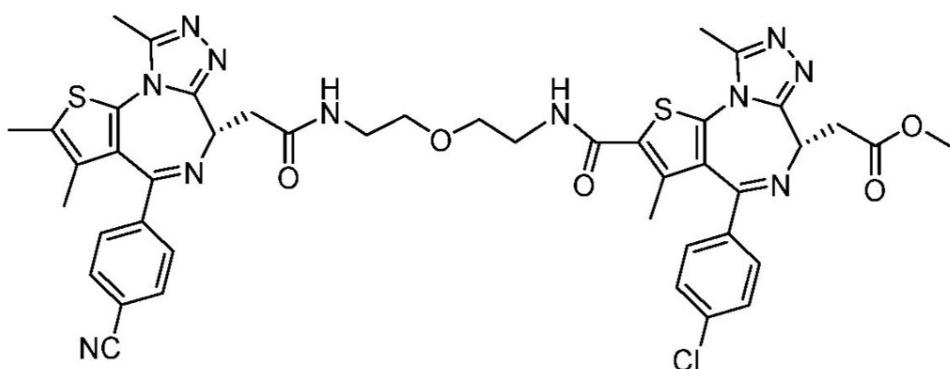
30



40

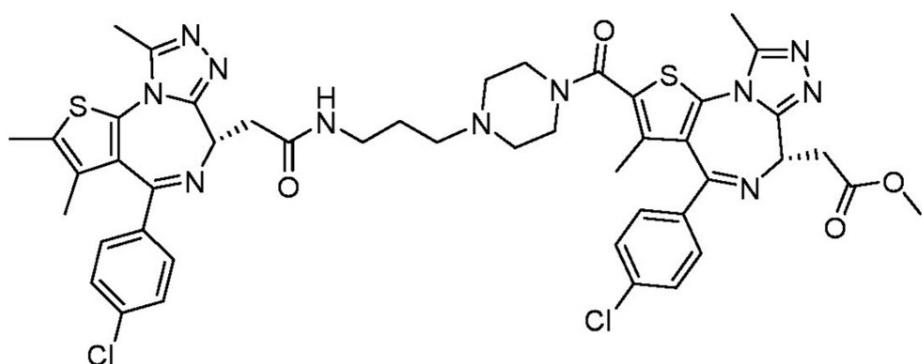
50

【化39】



10

(6S+2S)-PEG1-pCN (MT\_5\_212\_1),



20

MT\_5\_168\_1

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを包含する。

【0185】

30

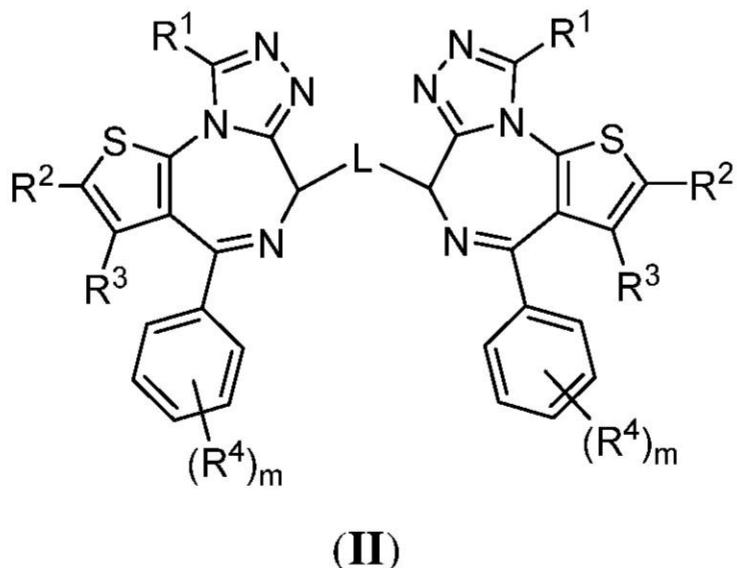
式(I I)で表される化合物

本明細書に一般に記載されるとき、式(I I)で表される化合物は、2つの単量体から構成されるホモ二量体であるが、ここで単量体は、JQ-1またはそれらの類似体である。式(I I)で表される化合物の単量体は、単量体の6位を通して一緒に連結されている(本明細書中、(6+6)ホモ二量体と称される)。本明細書に提供されるのには、式(I I)：

40

50

## 【化 4 0】



で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグがあり、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または硫黄保護基である；

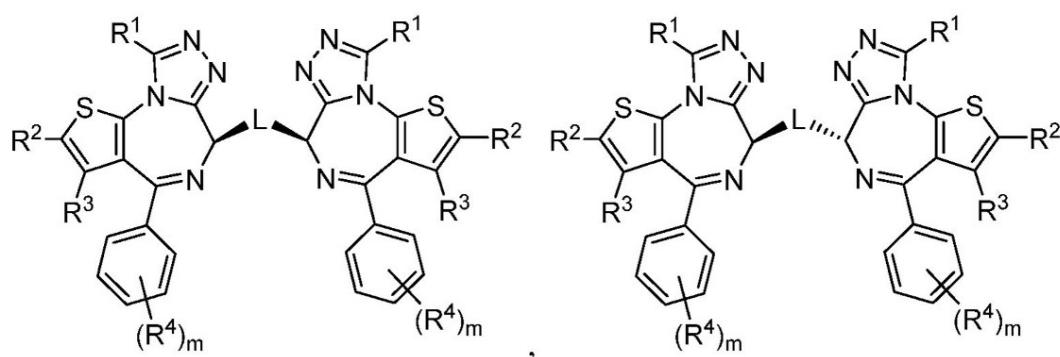
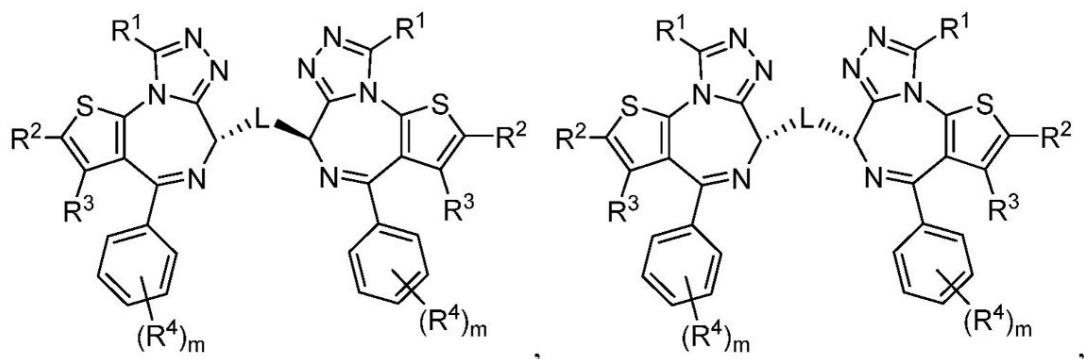
R<sup>5</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または酸素保護基である；および

どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である。

## 【0186】

ある態様において、式(II)で表される化合物は、以下の式：

【化41】

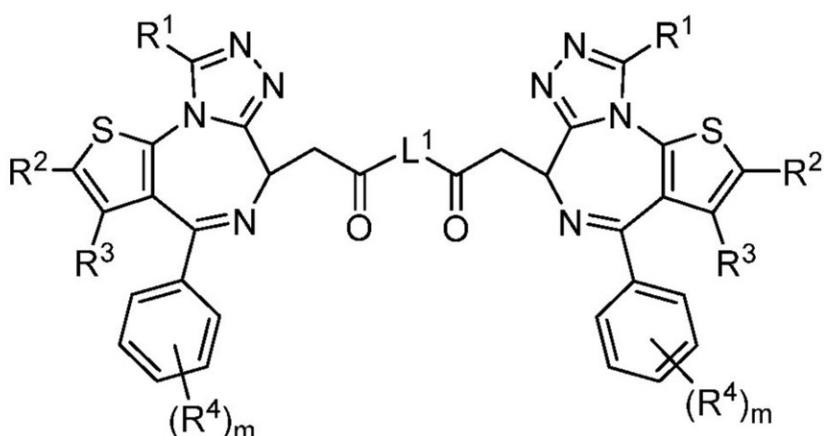


の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0187】

ある態様において、式(II-I)で表される化合物は、式(II-a)：

【化42】



(II-a)

40

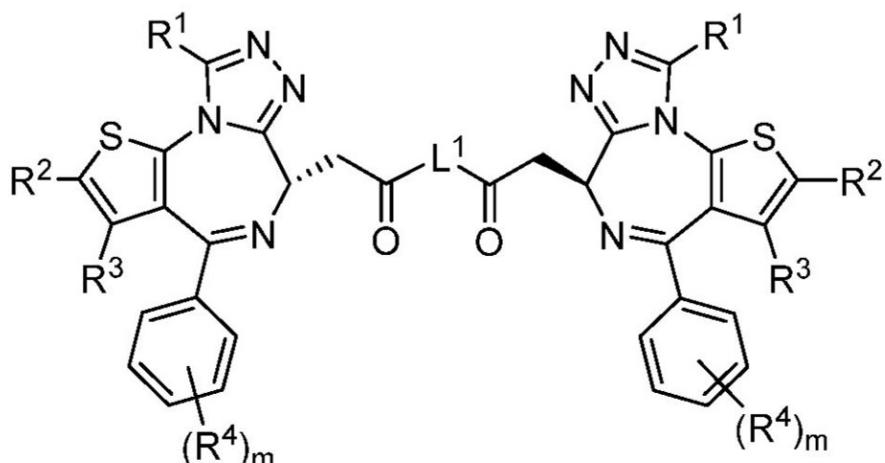
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$L^1$ は、1～36個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである。

【0188】

50

ある態様において、式（II-a）で表される化合物は、以下の式：  
【化43】



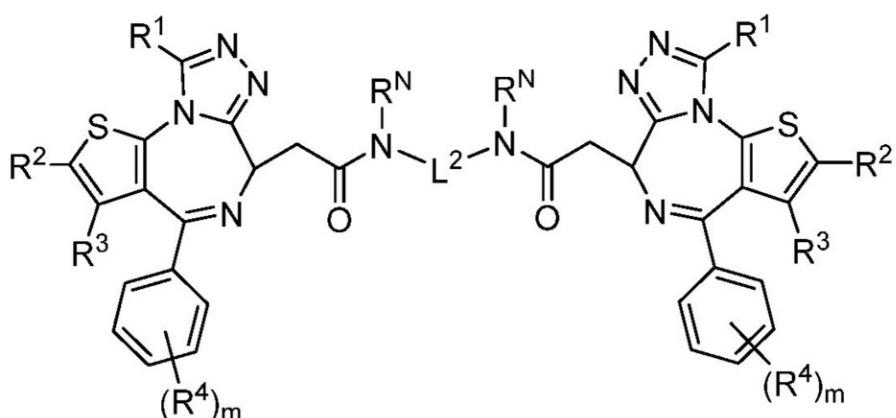
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0189】

20

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-b）：  
【化44】



30

(II-b)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$L^2$  は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

各  $R^N$  は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または窒素保護基である。

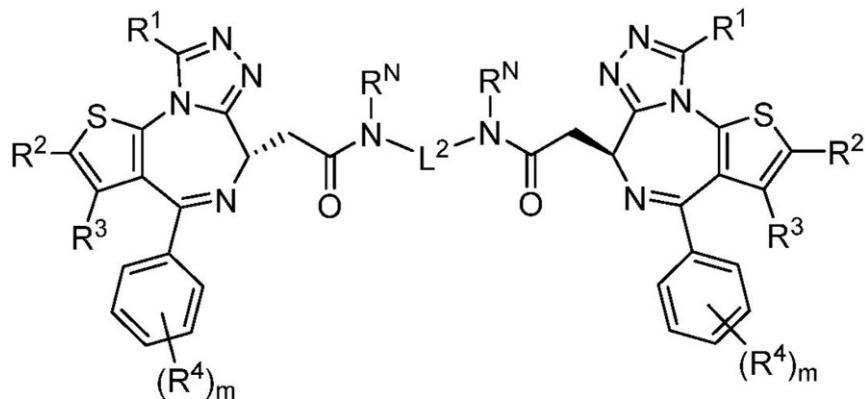
【0190】

40

ある態様において、式（II-b）で表される化合物は、以下の式：

50

【化45】



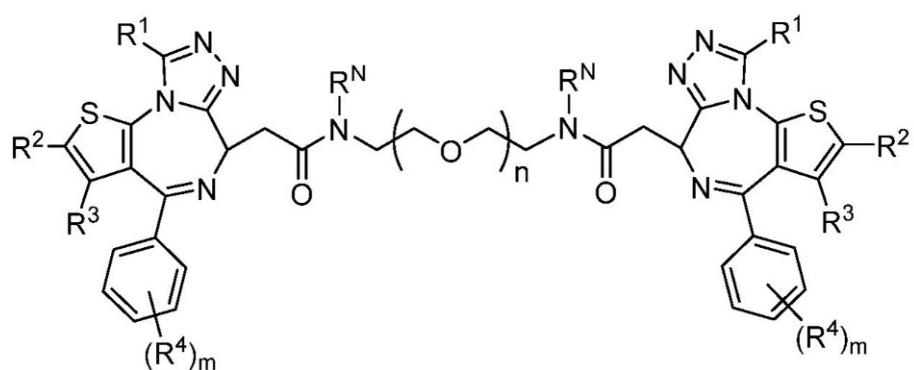
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0191】

ある態様において、式（II-b）で表される化合物は、式（II-c）：

【化46】



20

(II-c)

30

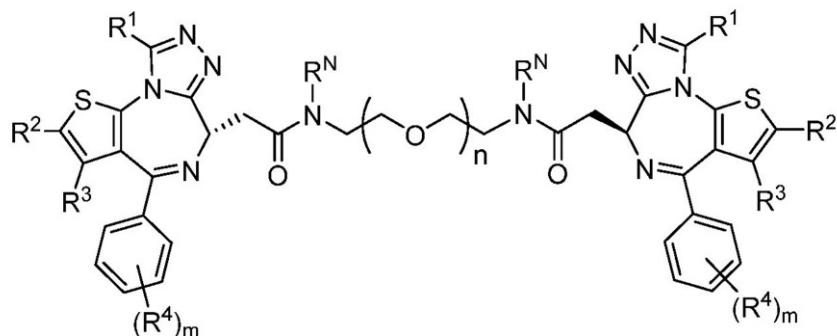
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0192】

ある態様において、式（II-c）で表される化合物は、以下の式：

【化47】



40

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互

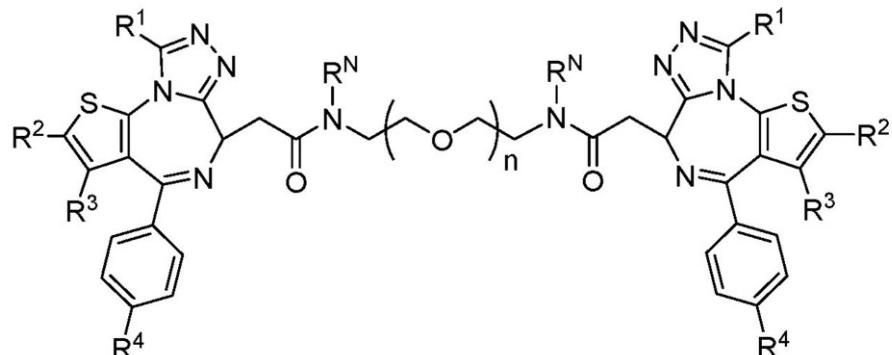
50

変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0193】**

ある態様において、式(II-b)で表される化合物は、式(II-d)：

**【化48】**



10

(II-d)

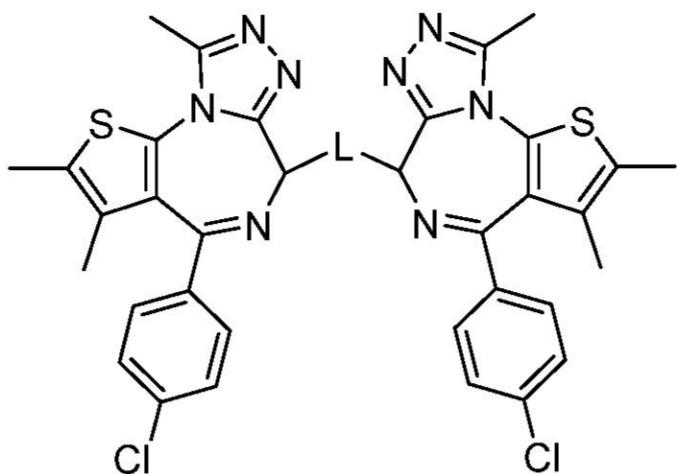
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0194】**

20

ある態様において、式(II)で表される化合物は、式(II-e)：

**【化49】**



30

(II-e)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

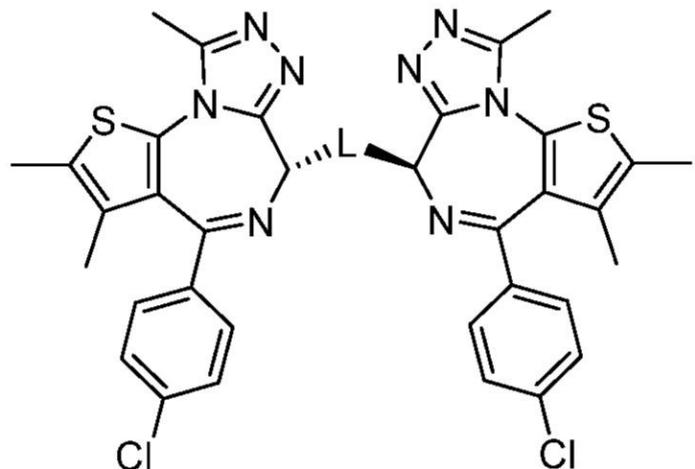
40

**【0195】**

ある態様において、式(II-e)で表される化合物は、以下の式：

50

【化 5 0】



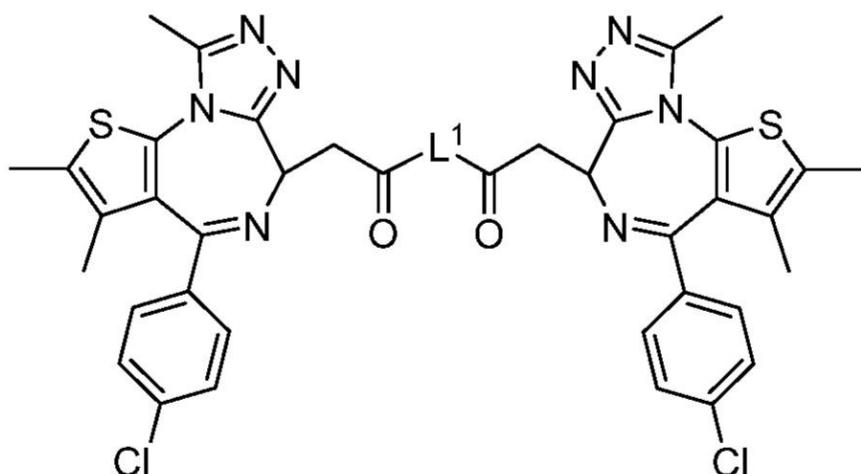
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 9 6】

ある態様において、式（II-a）で表される化合物は、式（II-f）：

【化 5 1】



20

30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

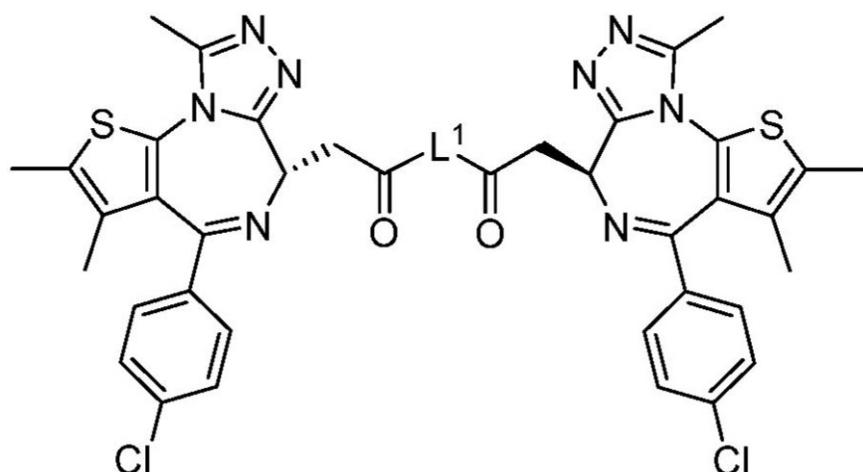
40

【0 1 9 7】

ある態様において、式（II-f）で表される化合物は、以下の式：

50

【化 5 2】

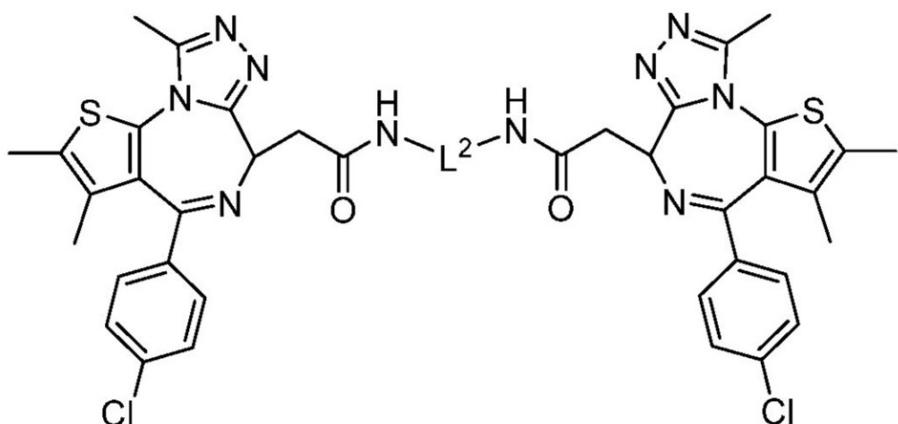


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0198】

ある態様において、式（II-b）で表される化合物は、式（II-g）：

【化 5 3】



(II-g)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

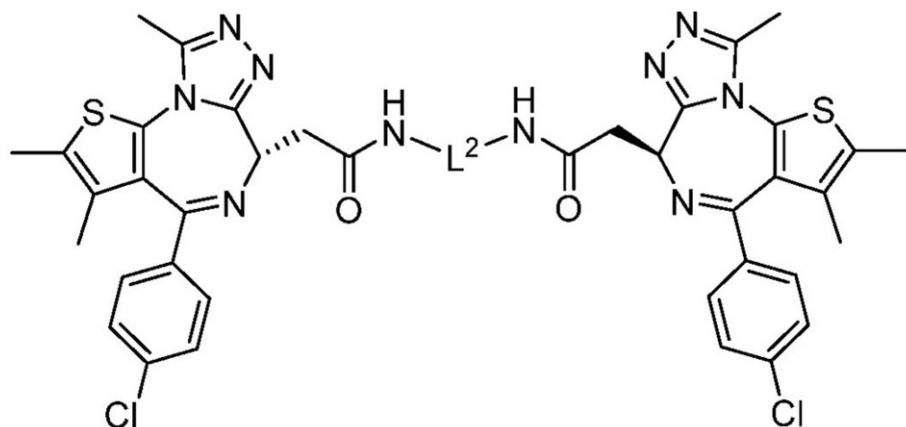
【0199】

ある態様において、式（II-g）で表される化合物は、以下の式：

40

50

【化 5 4】



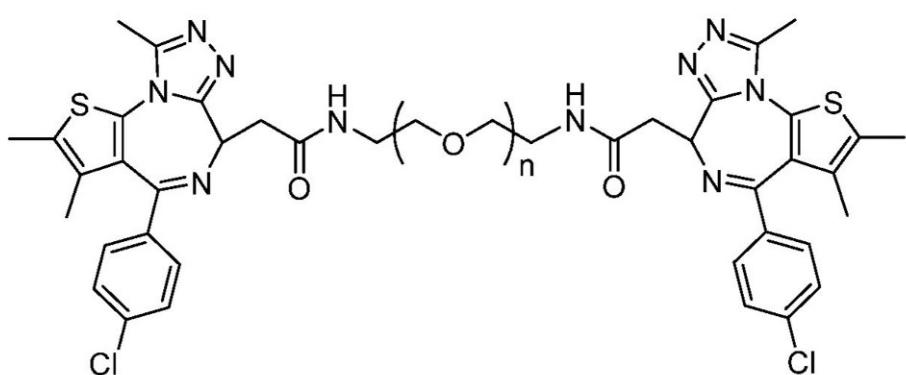
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0200】

ある態様において、式（II-c）で表される化合物は、式（II-h）：

【化 5 5】



20

(II-h)

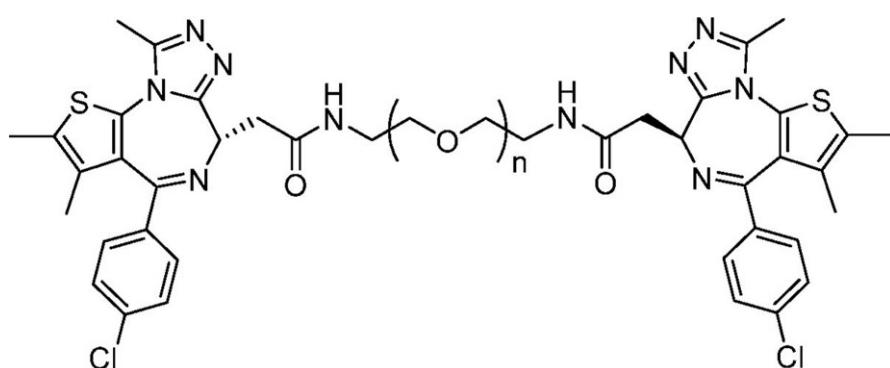
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0201】

ある態様において、式（II-h）で表される化合物は、以下の式：

【化 5 6】



40

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互

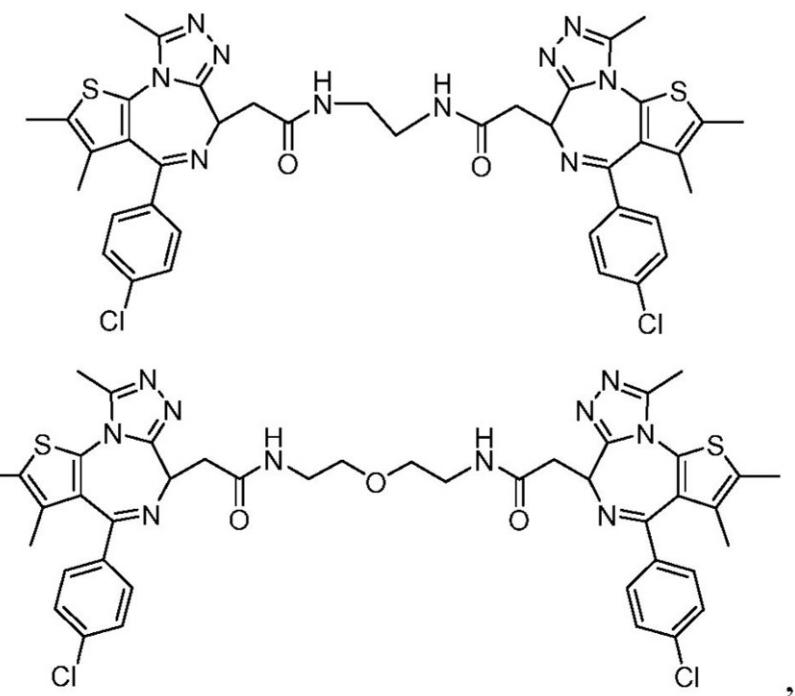
50

変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0202】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、以下の式：

【化57】

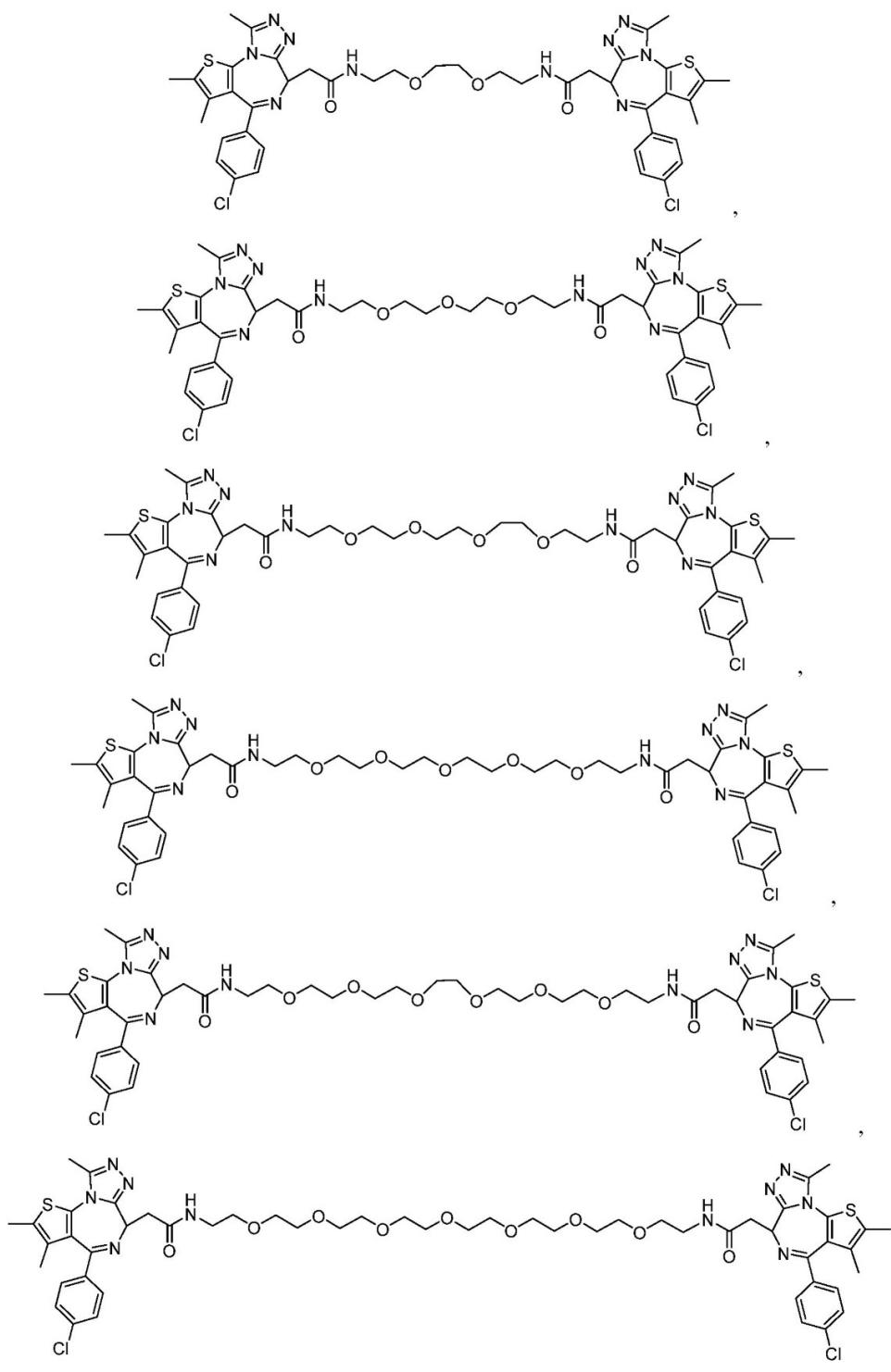


30

40

50

【化 5 8】

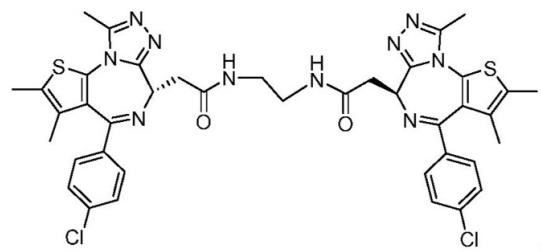


の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

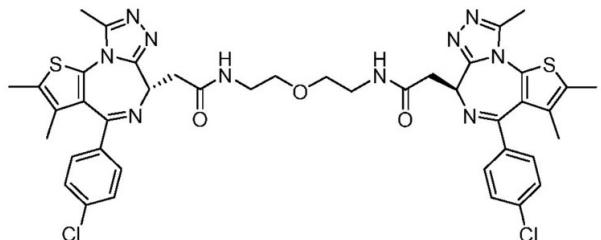
【0203】

式 (I I ) で表される化合物の例は、これらに限定されないが、以下：

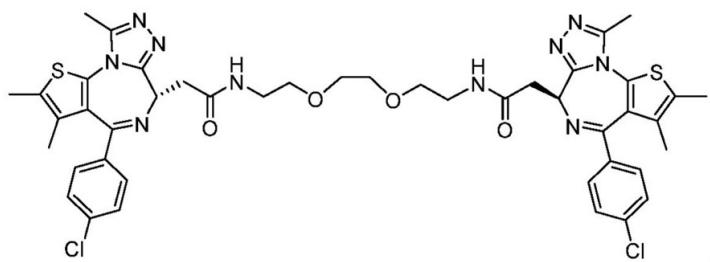
【化 5 9】



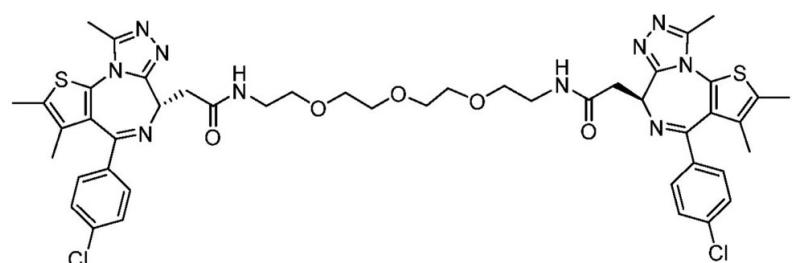
10



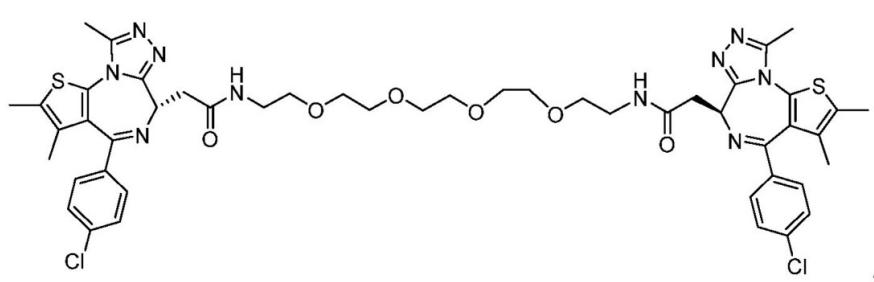
(6S+6S)-PEG1,



20



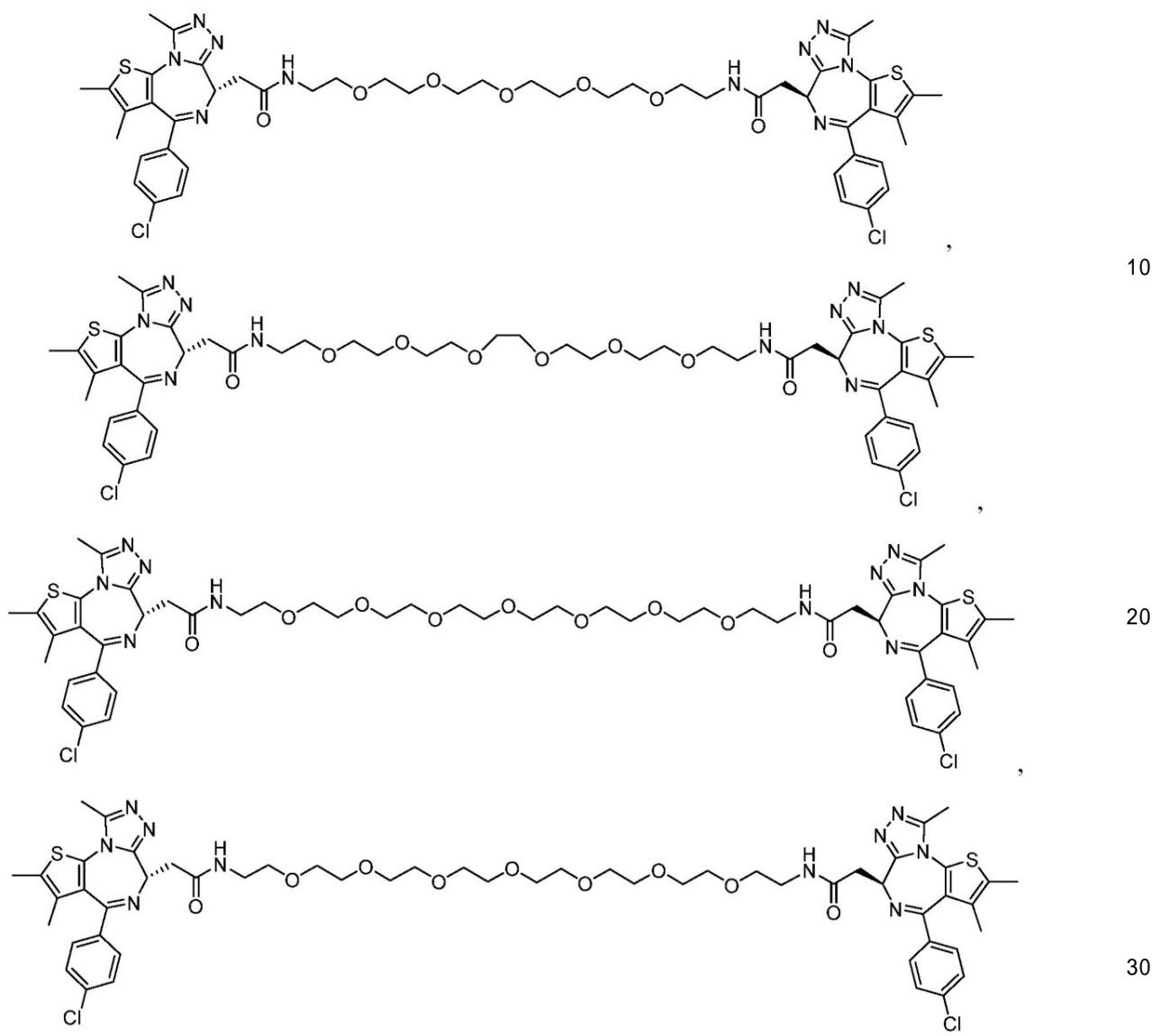
30



40

50

## 【化 6 0】



およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを包含する。

## 【0204】

式(III)で表される化合物

本明細書に一般に記載されるとき、式(III)で表される化合物は、2つの単量体から構成されるホモ二量体であるが、ここで単量体は、JQ-1またはそれらの類似体である。式(III)で表される化合物の単量体は、単量体の2位を通して一緒に連結されている(本明細書中、(2+2)ホモ二量体と称される)。本明細書に提供されるのには、式(III)：

10

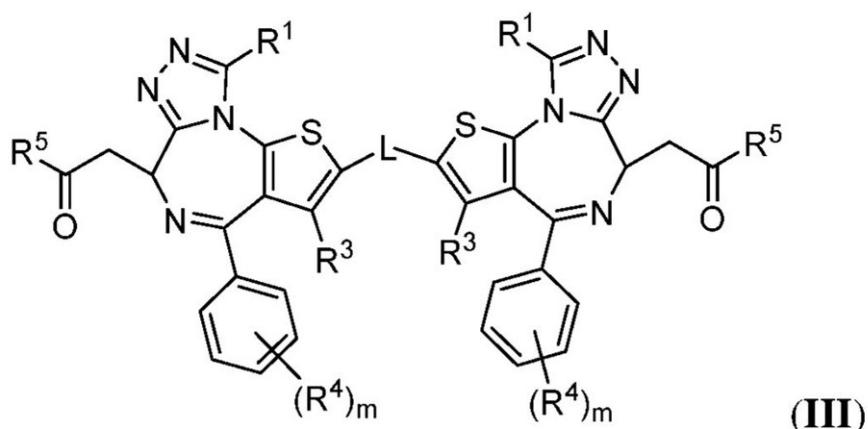
20

30

40

50

## 【化 1】



で表される化合物、およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグがあり、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>も、独立して、どの場合のR<sup>4</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または硫黄保護基である；

R<sup>5</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、-OR<sup>5a</sup>、または-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；

どの場合のR<sup>5a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>5b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール

10

20

30

40

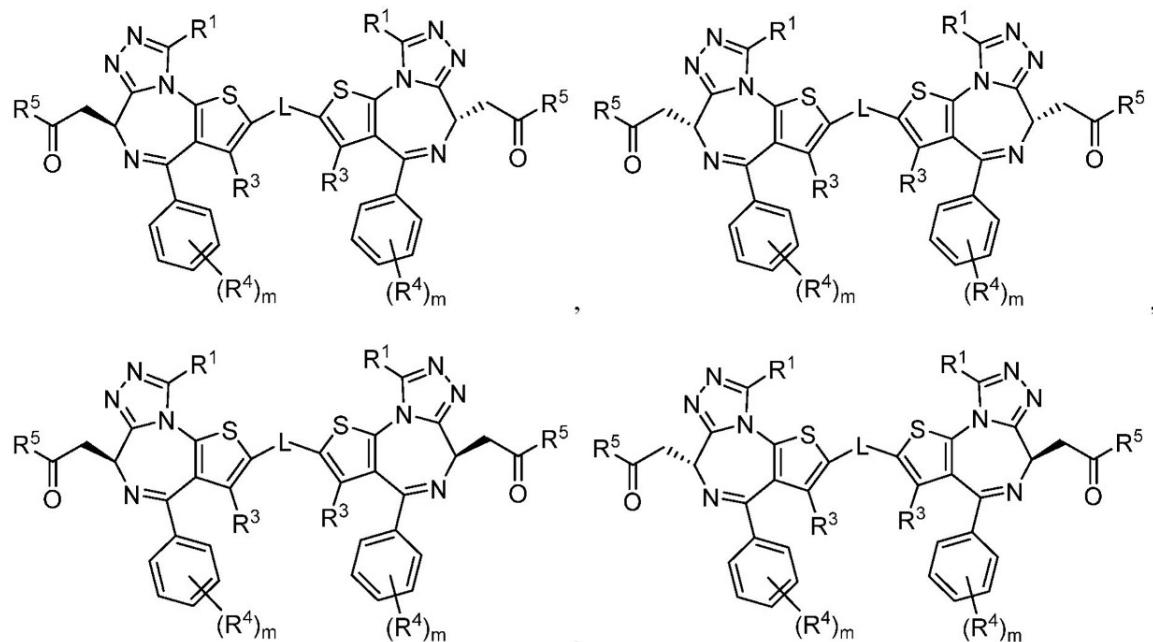
50

、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシリル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3</sup><sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合つて、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；および  
どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である。

## 【0205】

ある態様において、式(III)で表される化合物は、以下の式：

## 【化62】



10

20

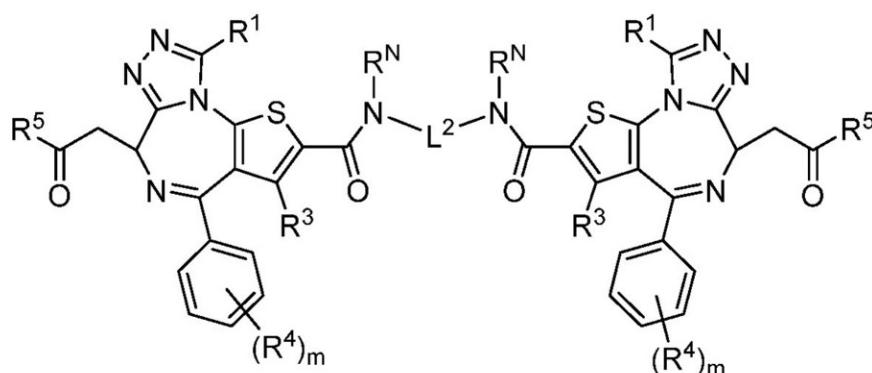
の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0206】

30

ある態様において、式(III)で表される化合物は、式(III-a)：

## 【化63】



40

(III-a)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

L<sup>2</sup>は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロ

50

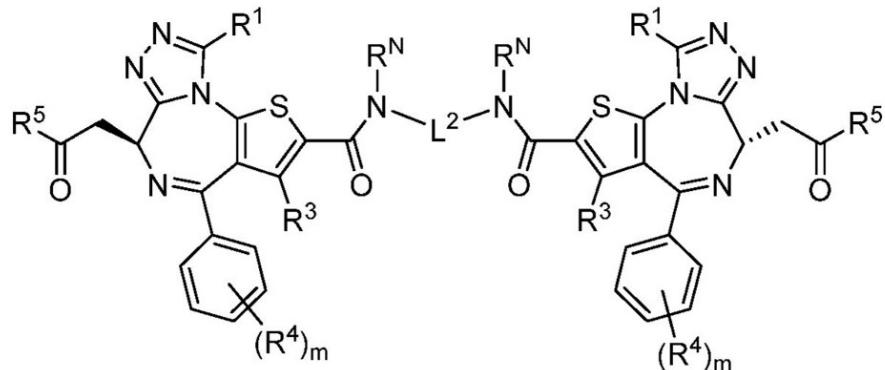
シクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

各 R<sup>N</sup>は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または窒素保護基である。

**【0207】**

ある態様において、式（III-a）で表される化合物は、以下の式：

**【化64】**



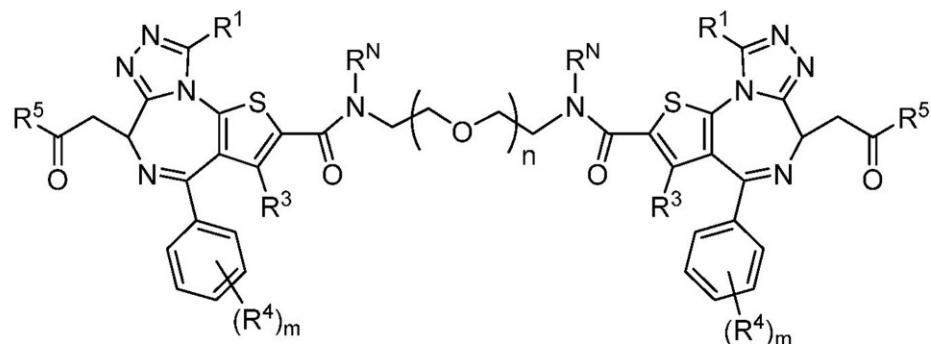
10

で表される。

**【0208】**

ある態様において、式（III-a）で表される化合物は、式（III-a-1）：

**【化65】**



30

(III-a-1)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

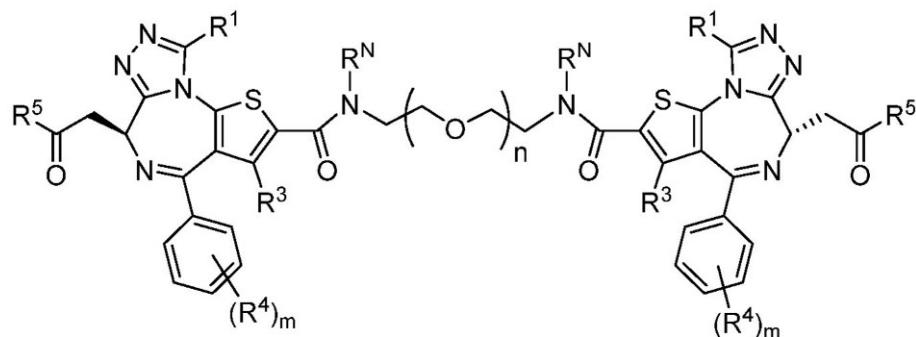
**【0209】**

ある態様において、式（III-a-1）で表される化合物は、以下の式：

40

50

## 【化66】



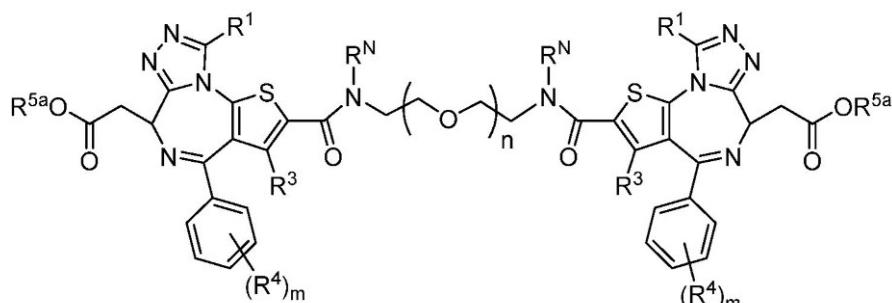
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0210】

ある態様において、式(I II - a)で表される化合物は、式(I II - b)：

## 【化67】



20

(III-b)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

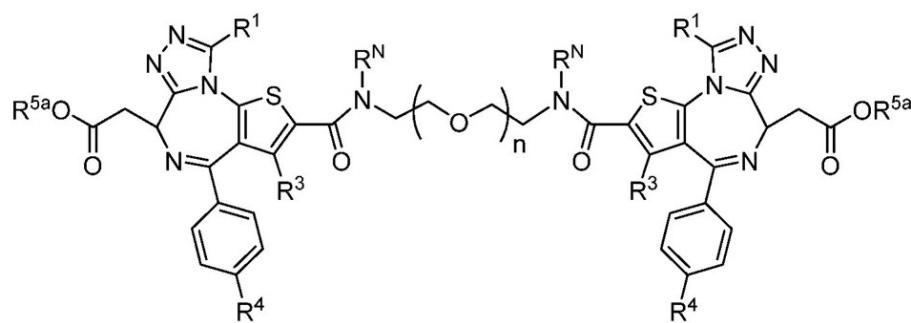
30

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

## 【0211】

ある態様において、式(I II - b)で表される化合物は、式(I II - c)：

## 【化68】



40

(III-c)

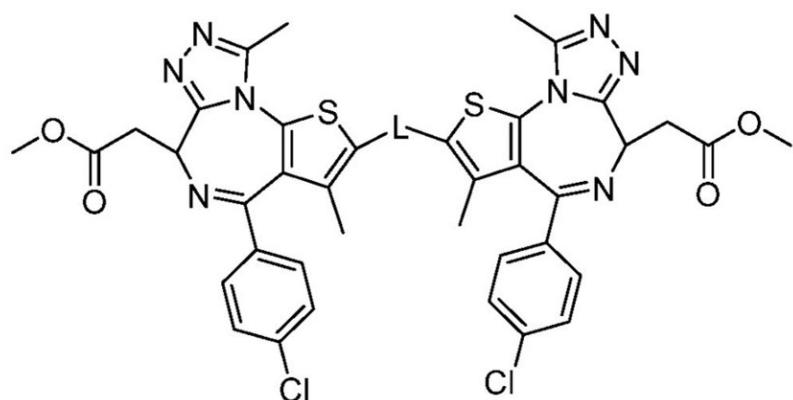
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0212】

ある態様において、式(I II)で表される化合物は、式(I II - d)：

50

【化 6 9】



10

(III-d)

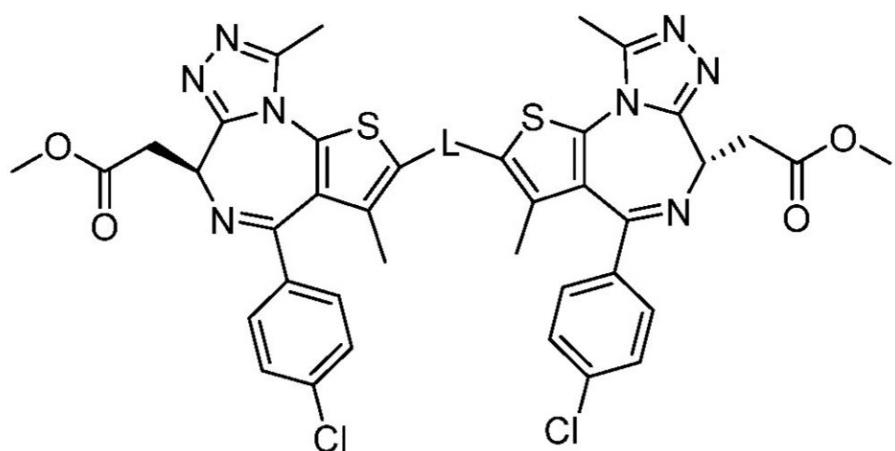
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 1 3】

ある態様において、式(III-d)で表される化合物は、以下の式：

【化 7 0】

20



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

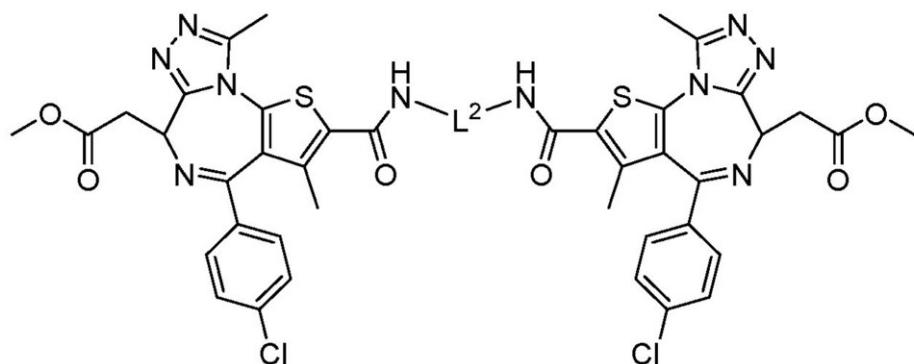
【0 2 1 4】

ある態様において、式(III-a)で表される化合物は、式(III-e)：

40

50

【化71】



10

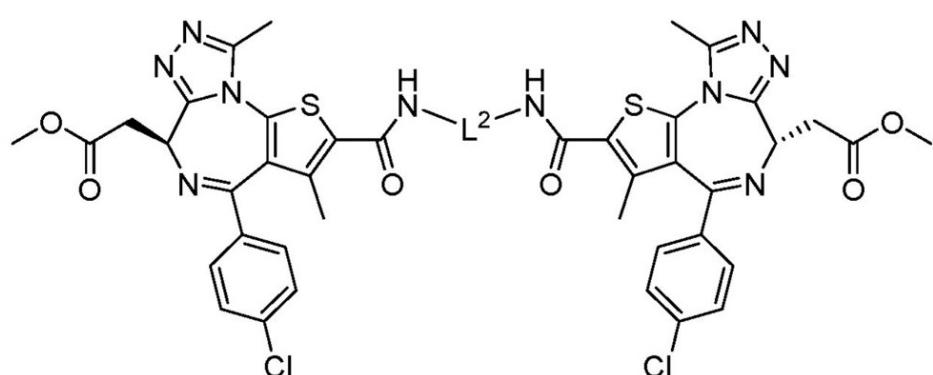
(III-e)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0215】

ある態様において、式(III-e)で表される化合物は、以下の式：

【化72】



20

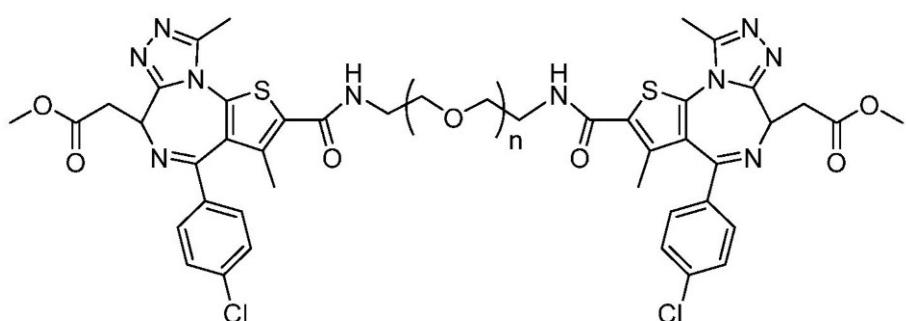
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0216】

ある態様において、式(III-b)で表される化合物は、式(III-f)：

【化73】



40

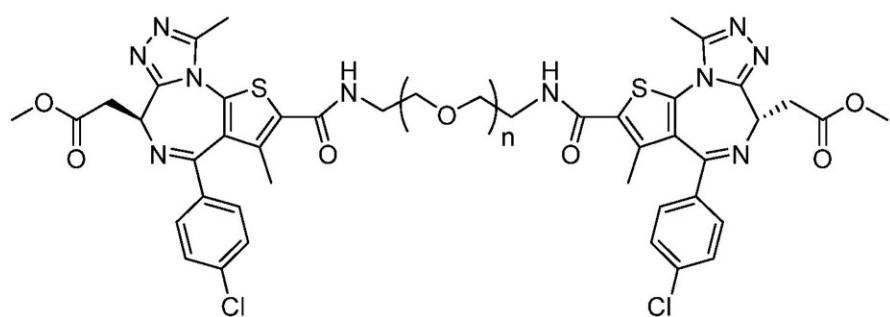
(III-f)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0217】

50

ある態様において、式(I II - f)で表される化合物は、以下の式：  
【化74】

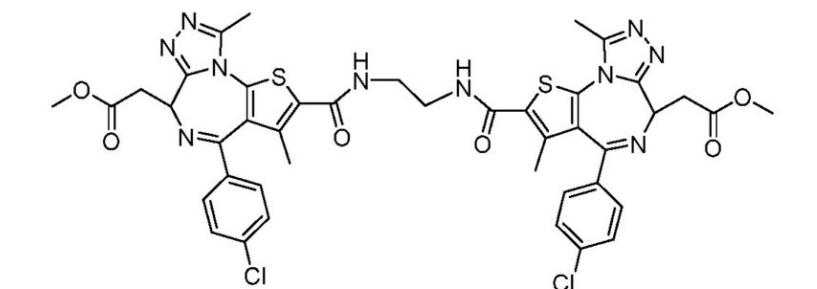


10

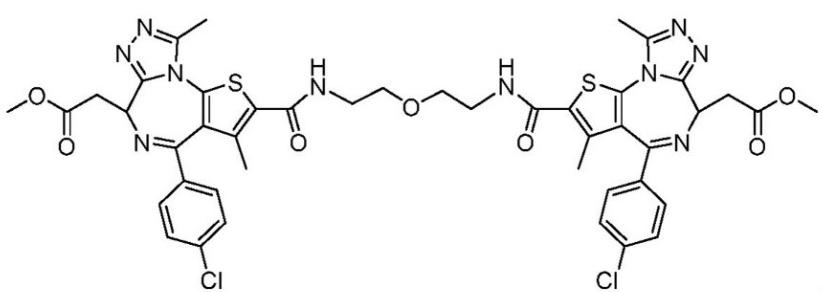
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0218】

ある態様において、式(I II)で表される化合物は、以下の式：  
【化75】



20

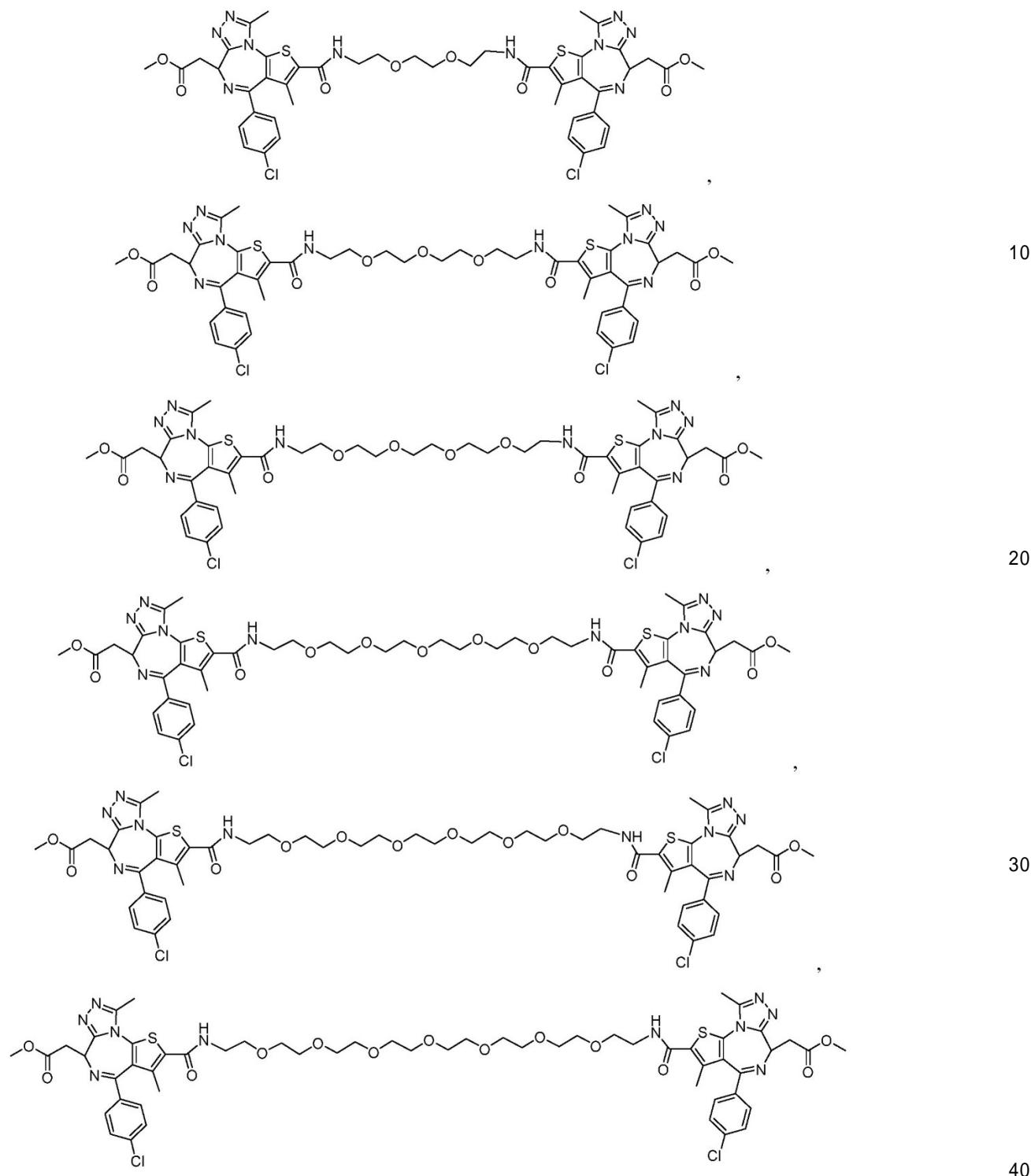


30

40

50

## 【化 7 6】

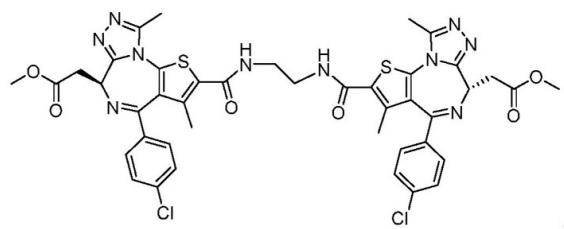


の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

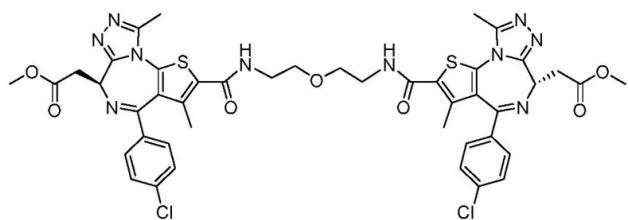
## 【0219】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、以下：

【化 7 7】

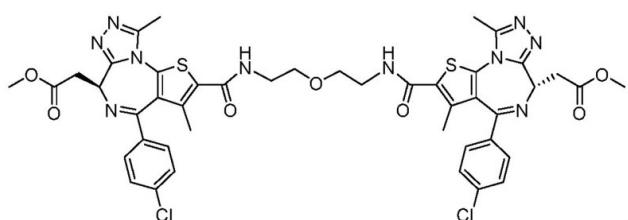


,

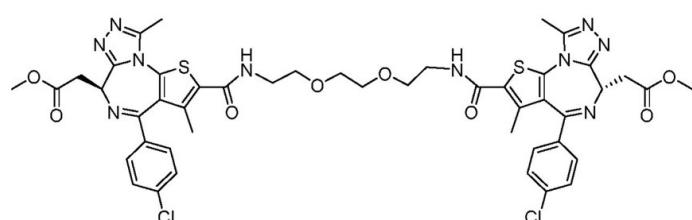


10

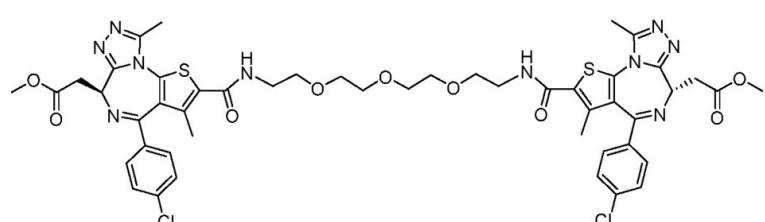
(2S+2S)-PEG1,



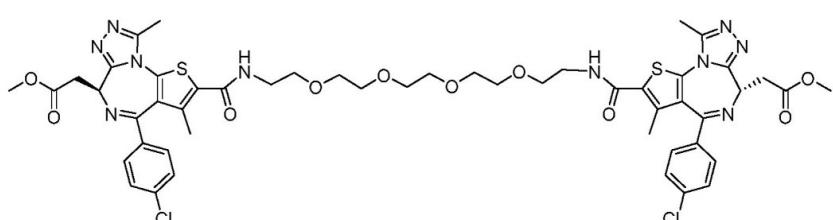
20



30



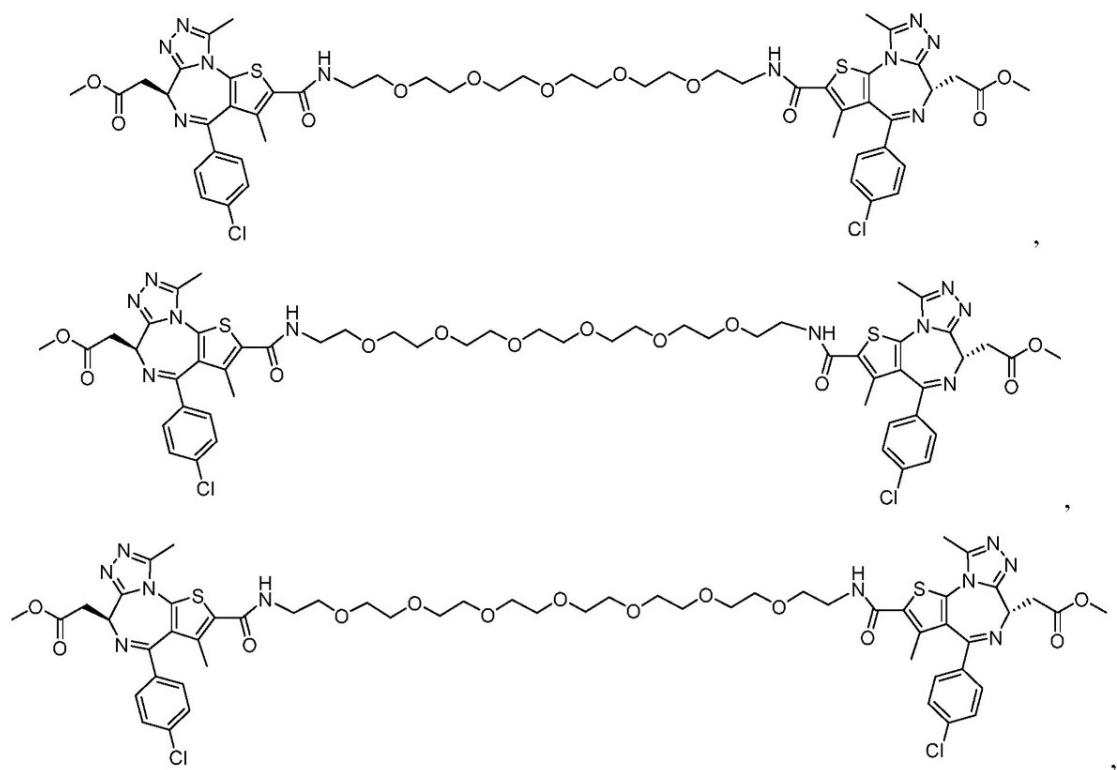
,



40

50

## 【化 7 8】



およびそれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグからなる群から選択される。

## 【0220】

式(IV)で表される化合物

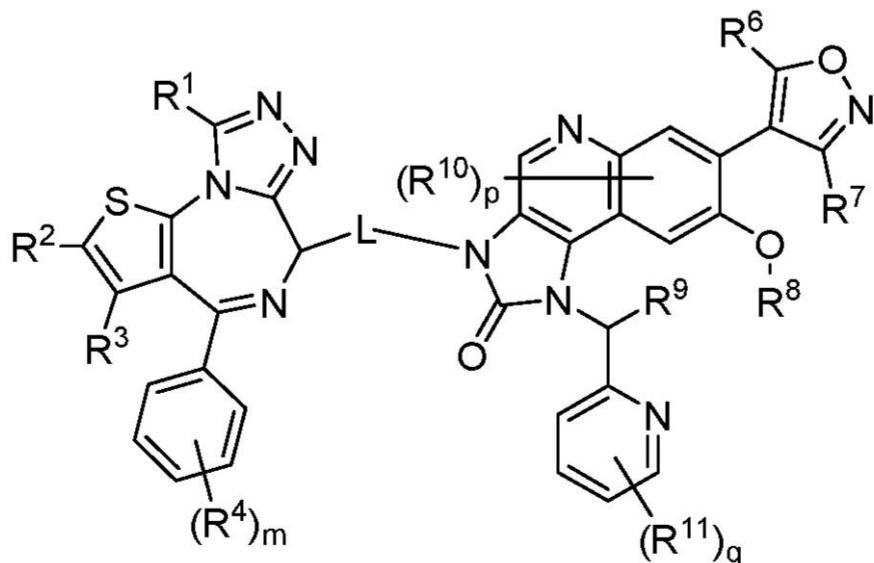
本明細書に一般に記載されるとき、式(IV)で表される化合物は、2つの単量体から構成されるヘテロ二量体であるが、ここで一方の単量体は、JQ-1またはこれらの類似体であり、および他方の単量体は、I-BET151またはこれらの類似体である。式(IV)で表される化合物の単量体は、JQ-1またはJQ-1様単量体の6位を通して連結されている。本明細書に提供されるのには、式(IV)：

30

40

50

【化79】



(IV)

10

20

で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグがあり、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または硫黄保護基である；

どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である；

どの場合のR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

R<sup>9</sup>は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘ

30

40

50

テロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup><sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

R<sup>8</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または酸素保護基である；

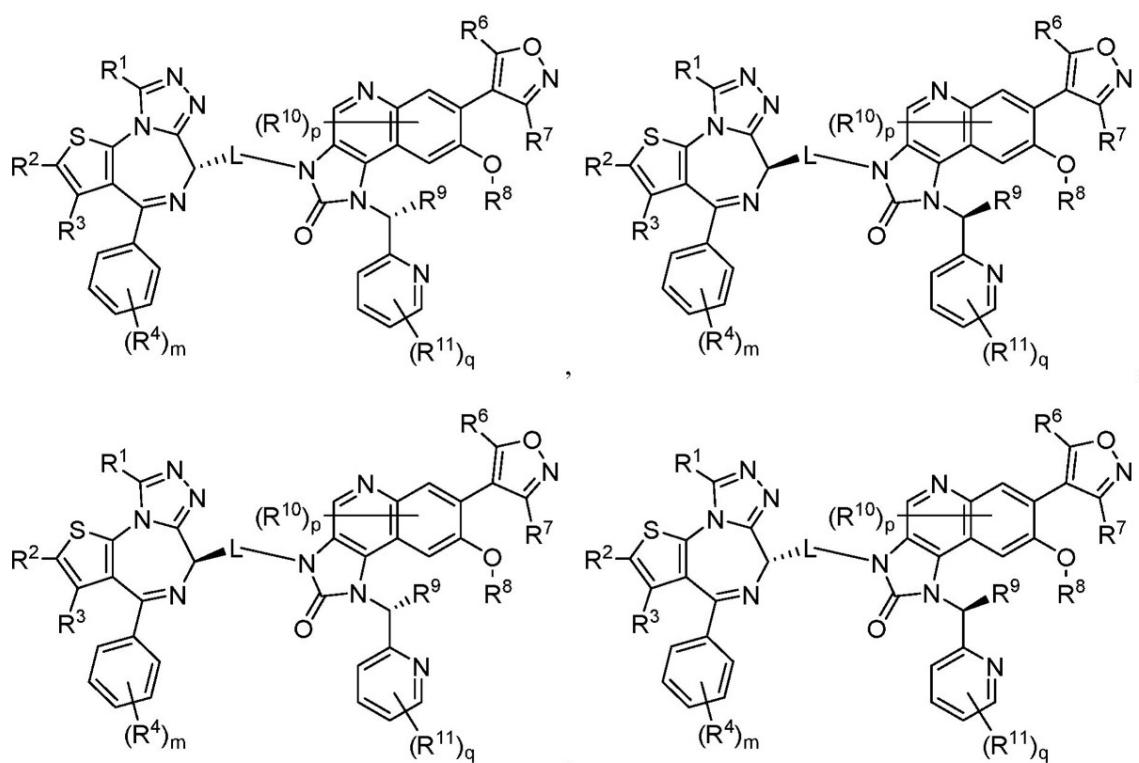
pは、0、1、2、または3である；および

qは、0、1、2、3、または4である。

【0221】

ある態様において、式(IV)で表される化合物は、以下の式：

【化80】



10

20

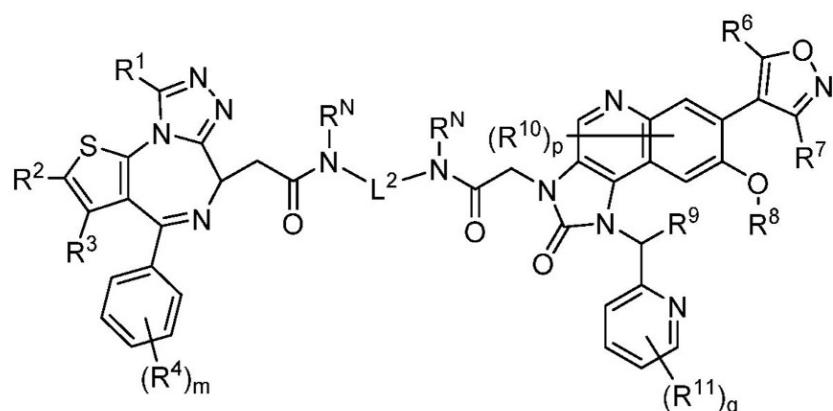
30

の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0222】

ある態様において、式(IV)で表される化合物は、式(IV-a)：

【化81】



40

(IV-a)

50

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

L<sup>2</sup>は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

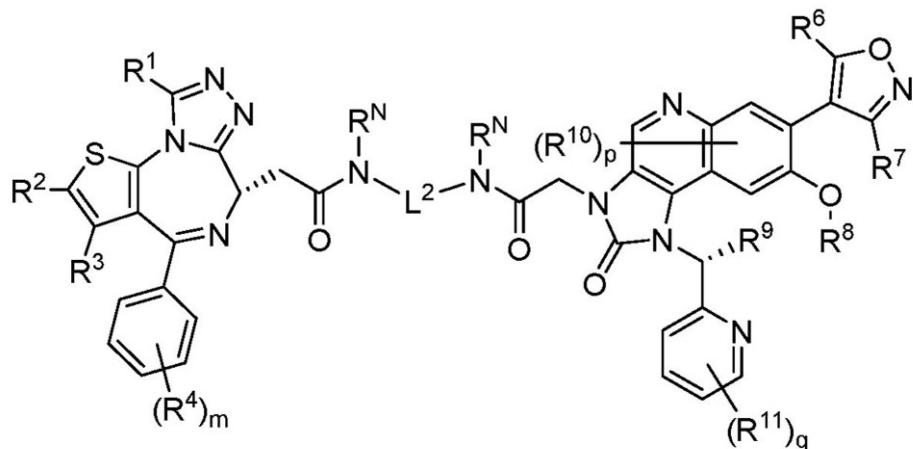
各R<sup>N</sup>は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である。

10

## 【0223】

ある態様において、式(IV-a)で表される化合物は、以下の式：

## 【化82】



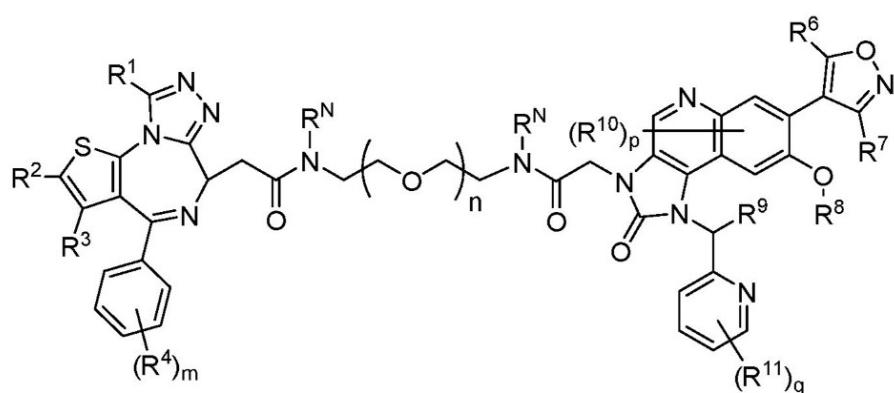
20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0224】

ある態様において、式(IV-a)で表される化合物は、式(IV-b)：

## 【化83】



40

(IV-b)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

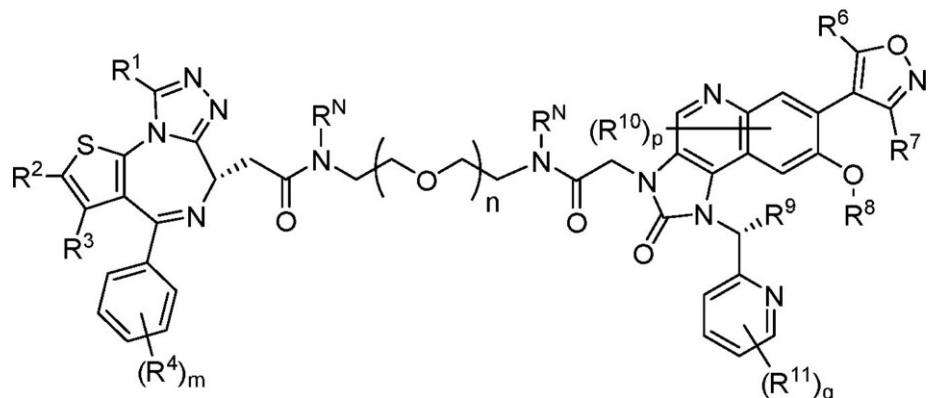
nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

## 【0225】

ある態様において、式(IV-b)で表される化合物は、以下の式：

50

【化 8 4】



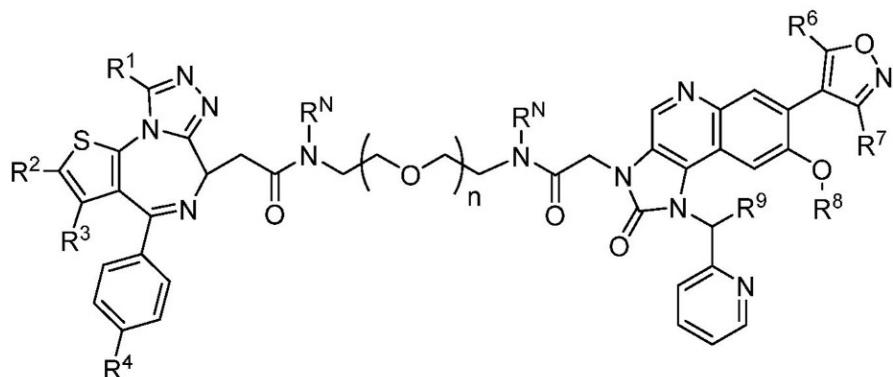
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 2 6】

ある態様において、式（IV-b）で表される化合物は、式（IV-c）：

【化 8 5】



20

(IV-c)

30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

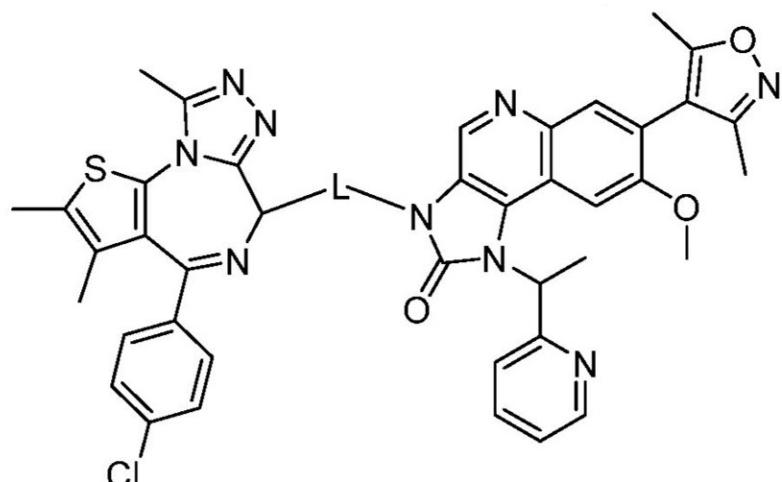
【0 2 2 7】

ある態様において、式（IV）で表される化合物は、式（IV-d）：

40

50

【化 8 6】



(IV-d)

10

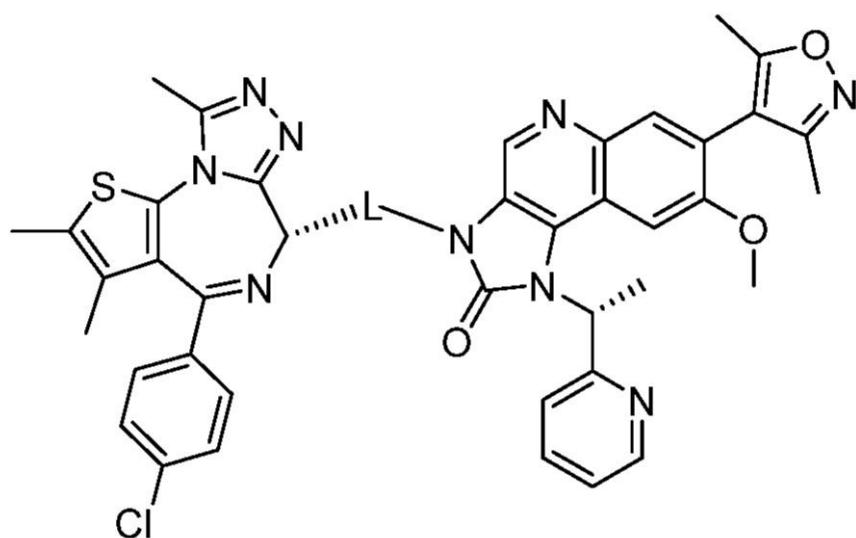
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

20

【0228】

ある態様において、式(IV-d)で表される化合物は、以下の式：

【化 8 7】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

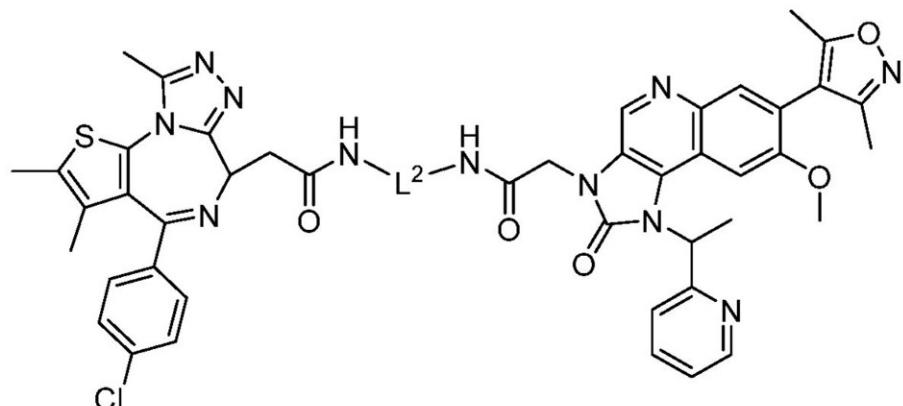
40

【0229】

ある態様において、式(IV-a)で表される化合物は、式(IV-e)：

50

【化 8 8】



10

(IV-e)

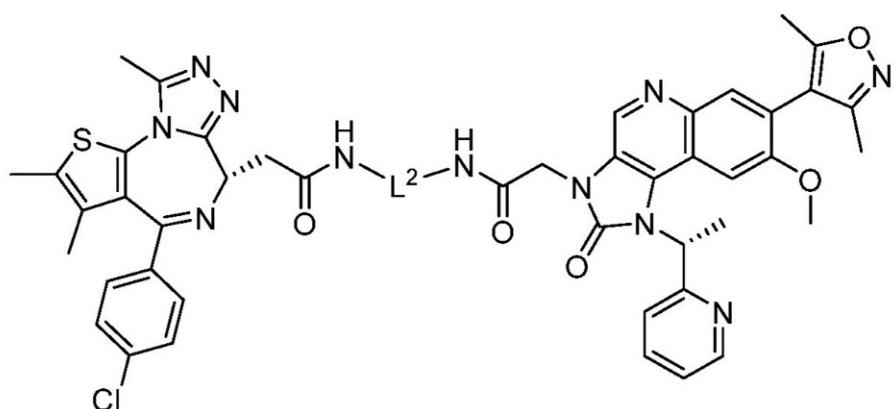
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0230】

ある態様において、式(IV-e)で表される化合物は、以下の式：

【化 8 9】

20



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

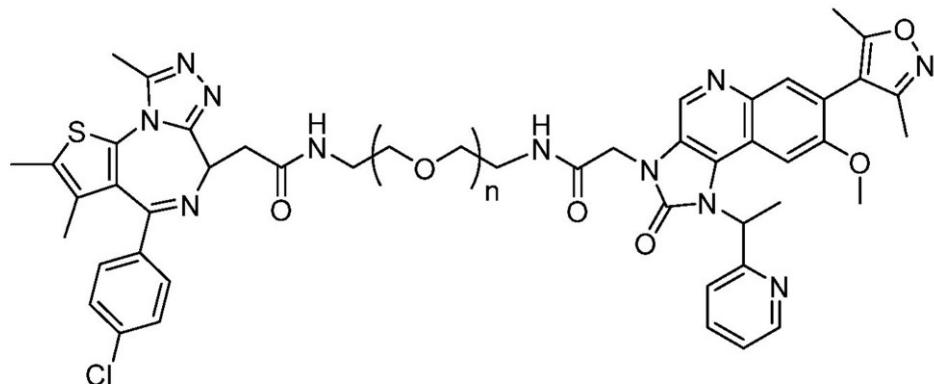
【0231】

ある態様において、式(IV-b)で表される化合物は、式(IV-f)：

40

50

【化90】



10

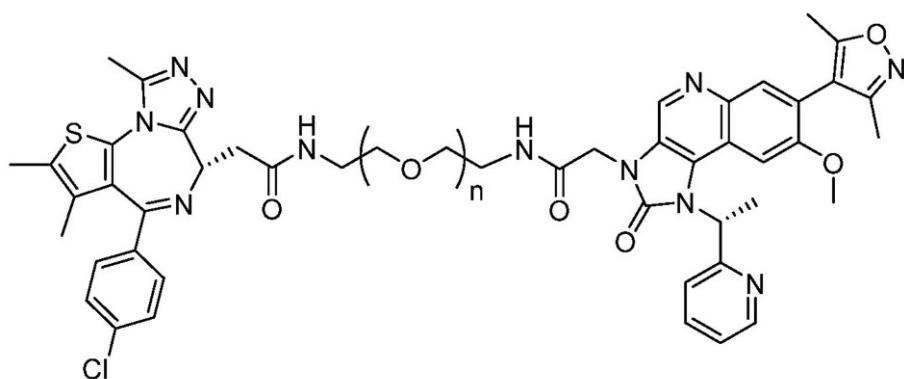
(IV-f)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0232】

ある態様において、式(IV-f)で表される化合物は、以下の式：

【化91】



20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0233】

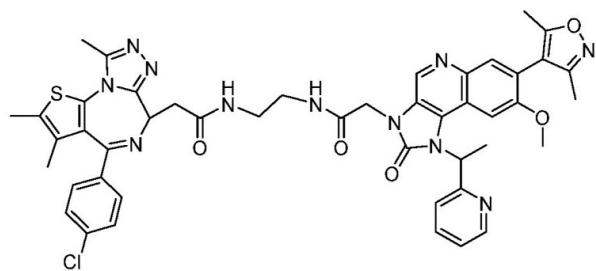
ある態様において、式(IV)で表される化合物は、以下の式：

30

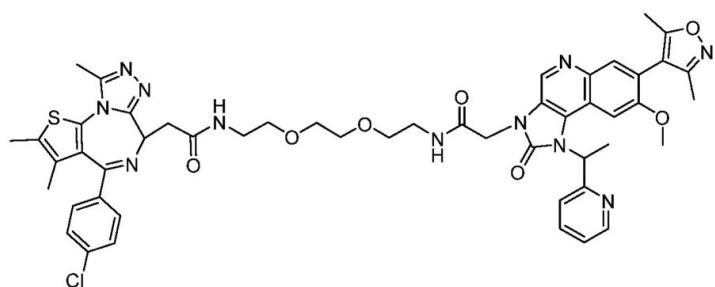
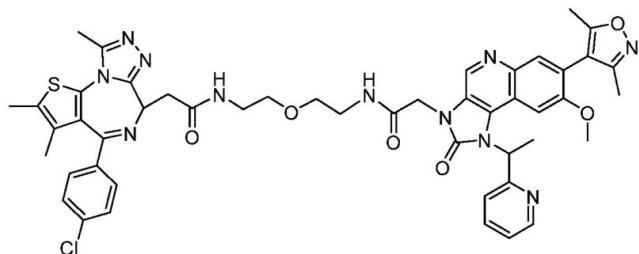
40

50

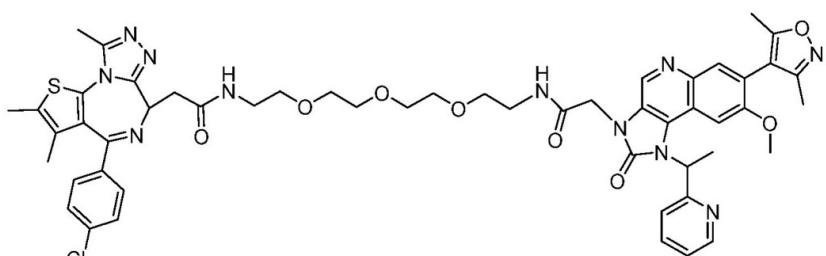
【化 9 2】



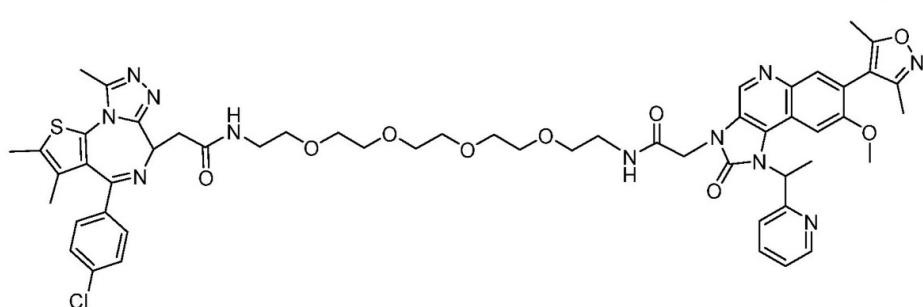
10



20



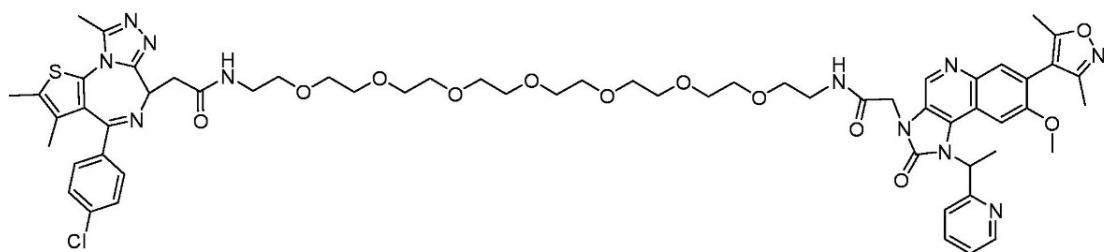
30



40

50

【化93】



10

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0234】

式(IV)で表される化合物の例は、これらに限定されないが、以下：

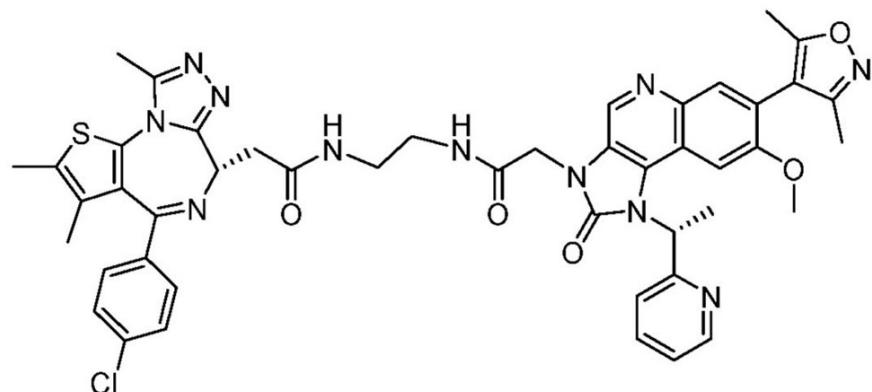
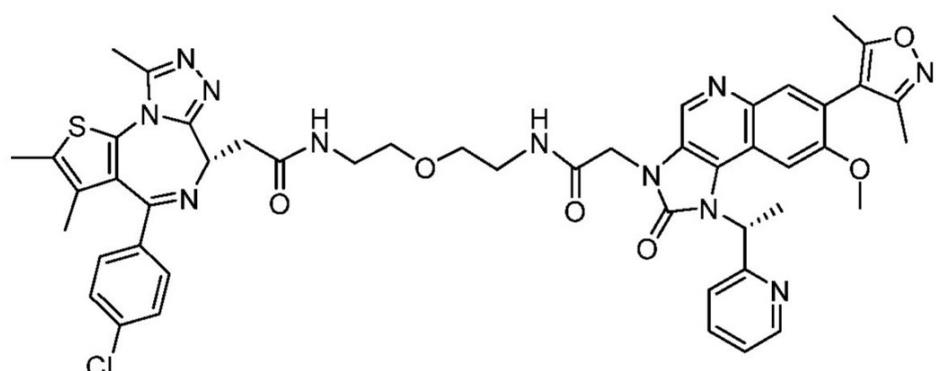
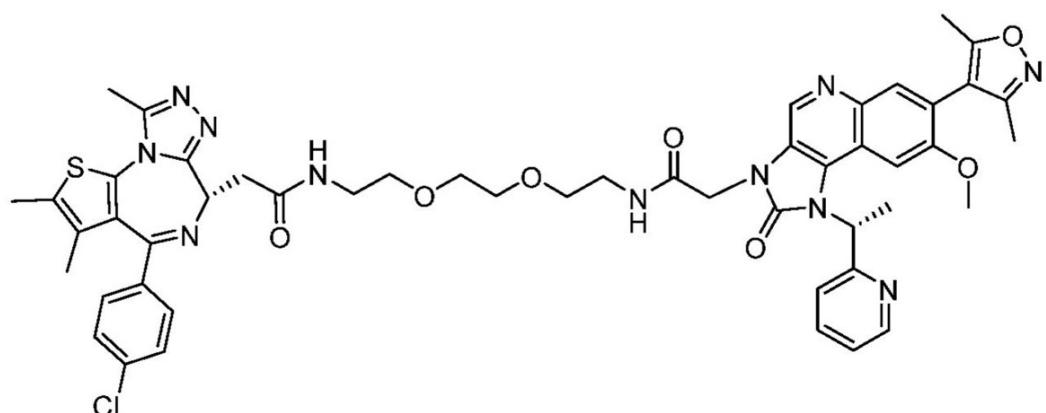
20

30

40

50

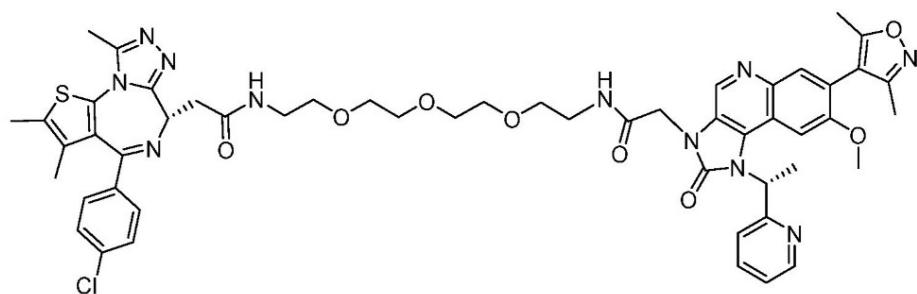
【化 9 4】

**6S+IBET-PEG0,****6S+IBET-PEG1,****6S+IBET-PEG2,**

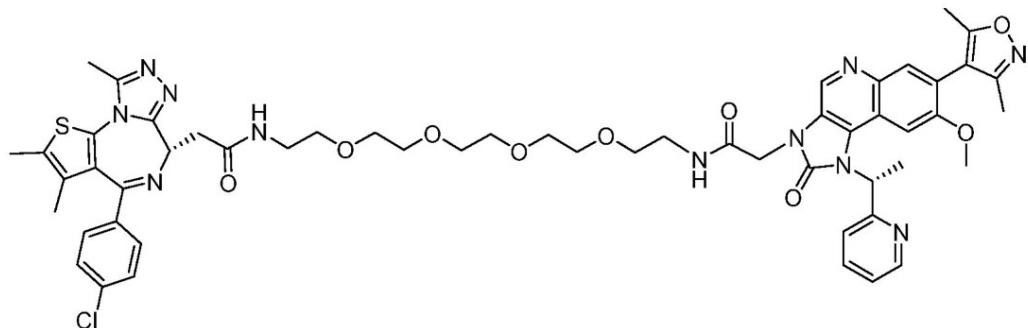
40

50

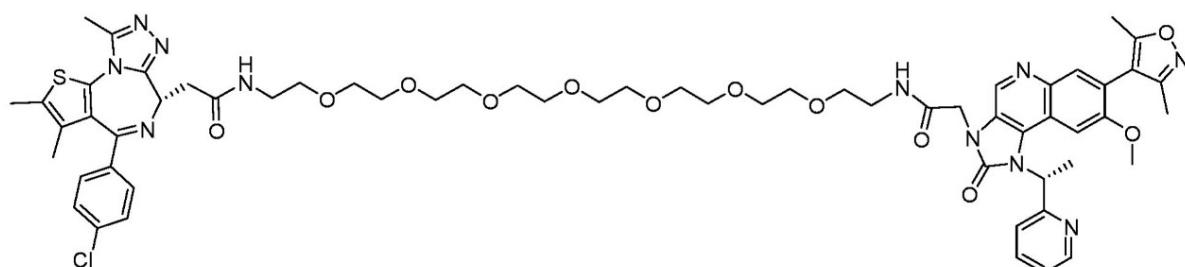
【化95】



10

**6S+IBET-PEG3,**

20

**6S+IBET-PEG4,**

30

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを包含する。

【0235】

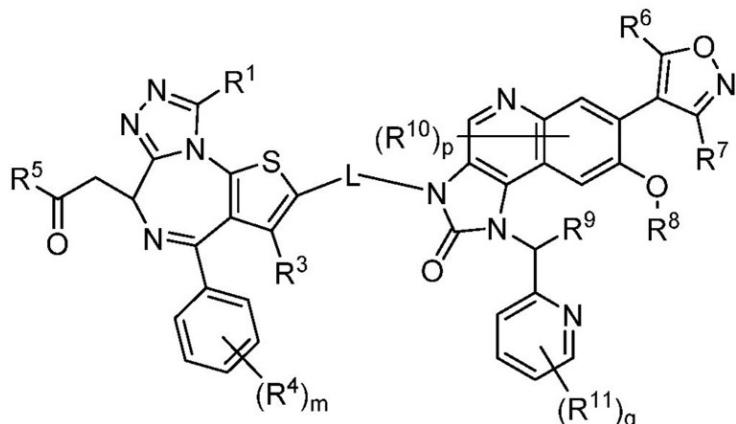
式(V)で表される化合物

本明細書に一般に記載されるとき、式(V)で表される化合物は、2つの単量体から構成されるヘテロ二量体であるが、ここで一方の単量体は、JQ-1またはこれらの類似体であり、および他方の単量体は、IBET151またはこれらの類似体である。式(V)で表される化合物の単量体は、JQ-1またはJQ-1様単量体の2位を通して連結されている。本明細書に提供されるのには、式(V)：

40

50

## 【化96】



(V)

で表される化合物およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグがあり、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または硫黄保護基である；

R<sup>5</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、-OR<sup>5a</sup>、または-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；

どの場合のR<sup>5a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>5b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任

10

20

30

40

50

意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシリル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3</sup><sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である；

どの場合のR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-C≡N、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

R<sup>9</sup>は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

R<sup>8</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または酸素保護基である；

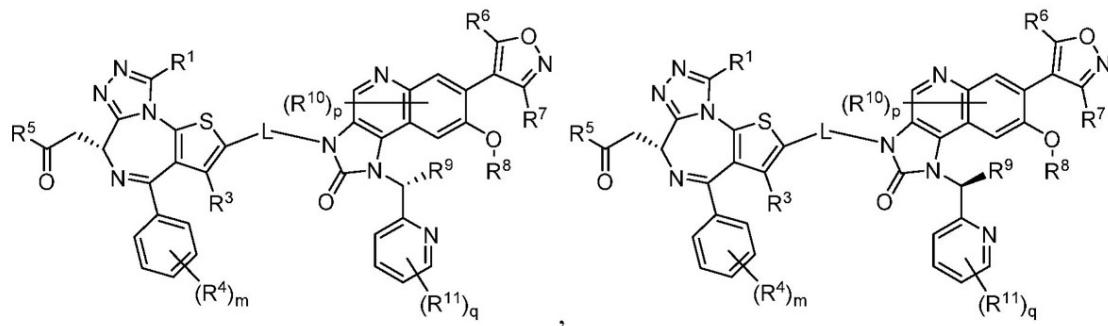
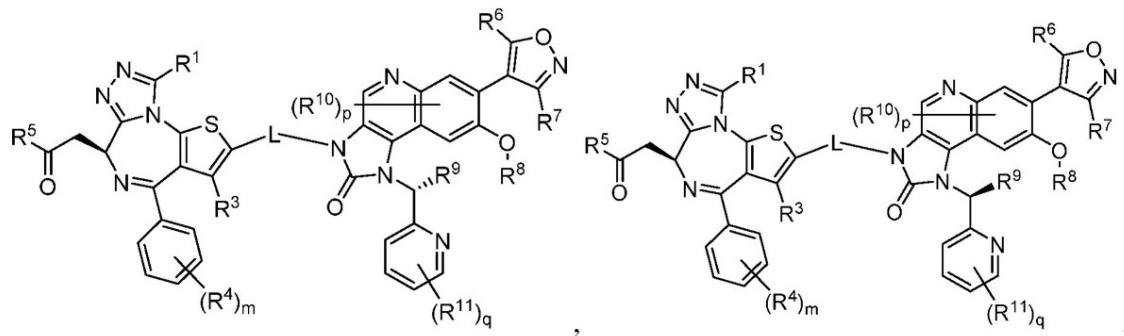
pは、0、1、2、または3である；および

qは、0、1、2、3、または4である。

### 【0236】

ある態様において、式(V)で表される化合物は、以下の式：

### 【化97】



の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

### 【0237】

ある態様において、式(V)で表される化合物は、式(V-a)：

10

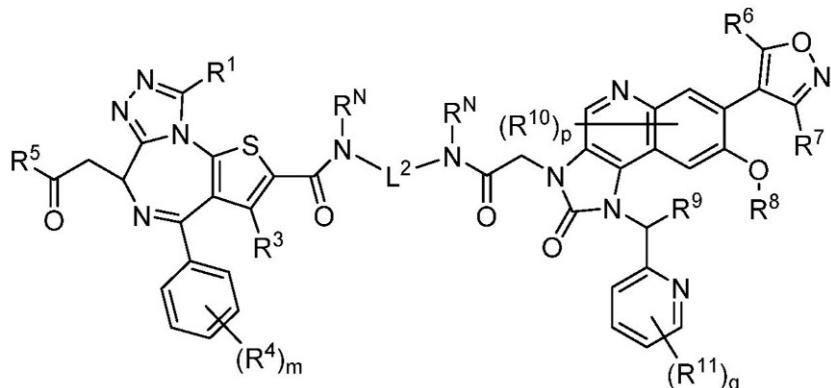
20

30

40

50

## 【化98】



(V-a)

10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$L^2$  は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

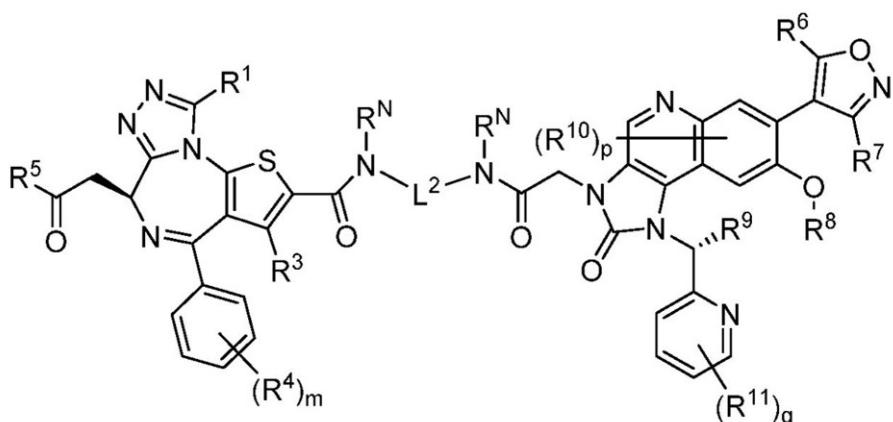
20

各  $R^N$  は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、または窒素保護基である。

## 【0238】

ある態様において、式(V-a)で表される化合物は、以下の式：

## 【化99】



30

40

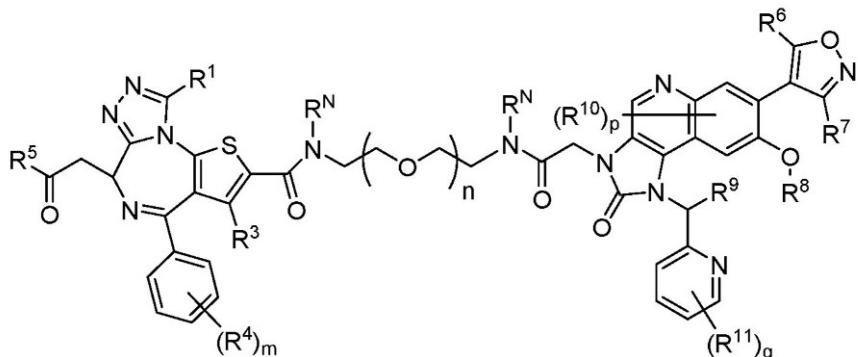
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0239】

ある態様において、式(V-a)で表される化合物は、式(V-b)：

50

【化100】



(V-b)

10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

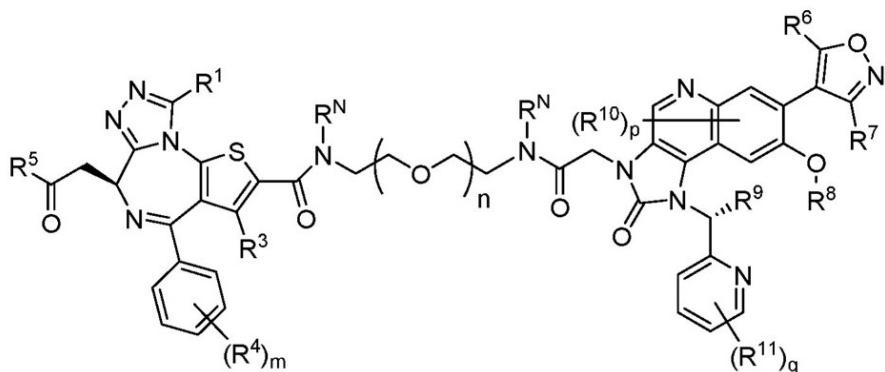
nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0240】

ある態様において、式(V-b)で表される化合物は、以下の式：

【化101】

20



30

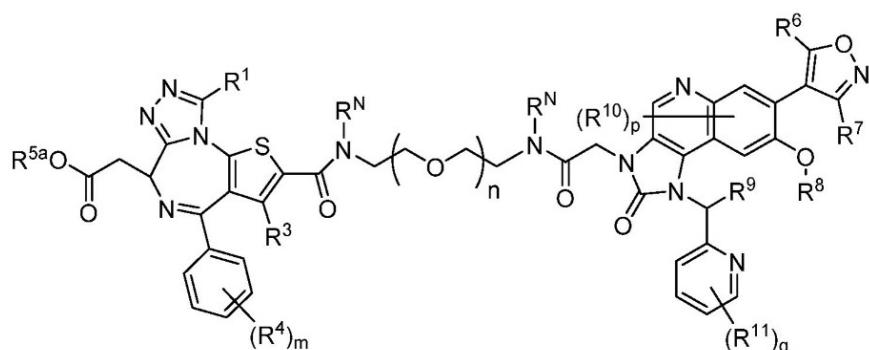
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0241】

ある態様において、式(V-b)で表される化合物は、式(V-c)：

【化102】

40



(V-c)

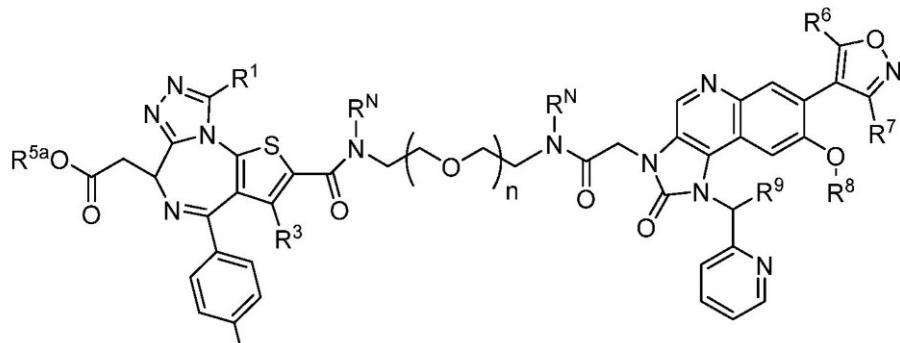
50

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0242】

ある態様において、式(V-b)で表される化合物は、式(V-d)：

## 【化103】



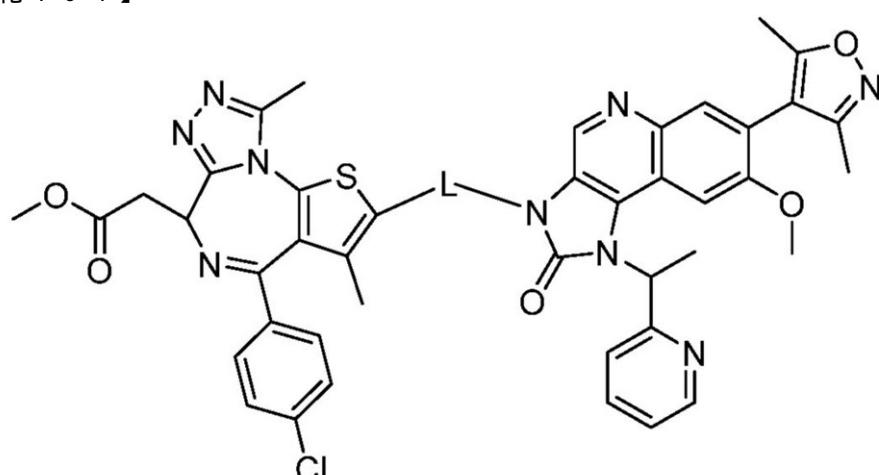
(V-d)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0243】

ある態様において、式(V)で表される化合物は、式(V-e)：

## 【化104】



(V-e)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0244】

ある態様において、式(V-e)で表される化合物は、以下の式：

10

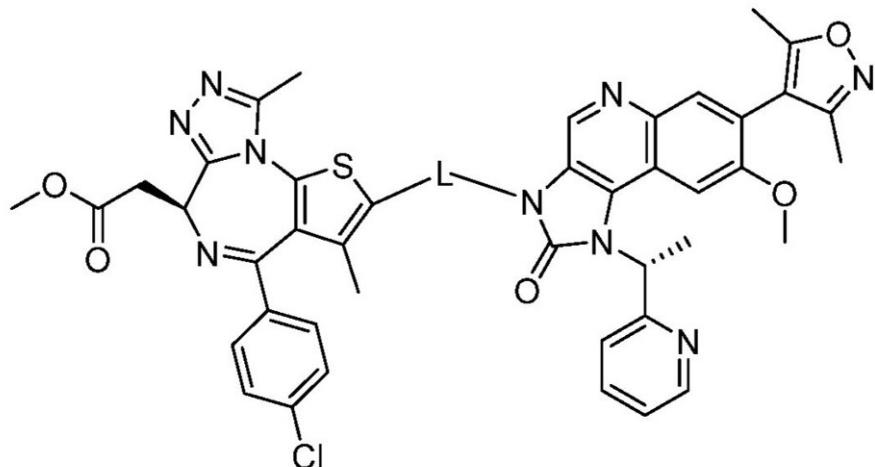
20

30

40

50

【化105】



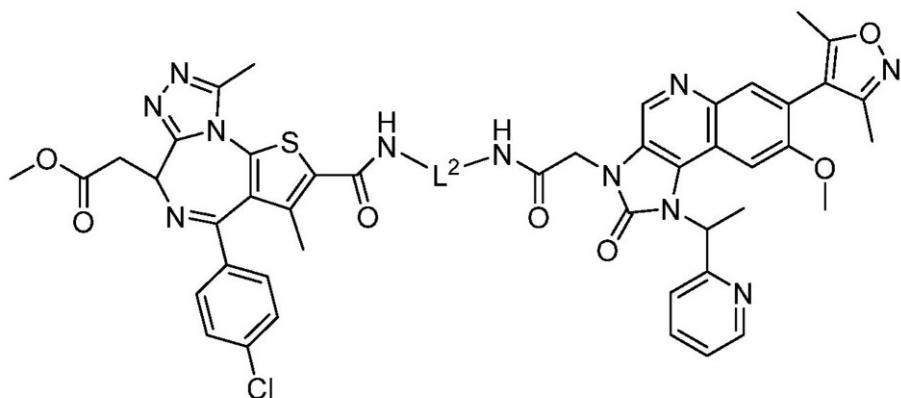
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0245】

ある態様において、式(V-a)で表される化合物は、式(V-f)：

【化106】



20

30

(V-f)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

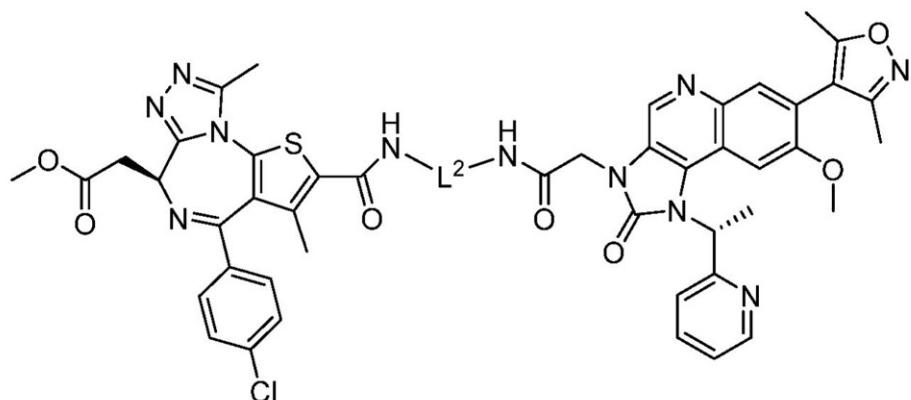
【0246】

ある態様において、式(V-f)で表される化合物は、以下の式：

40

50

【化107】



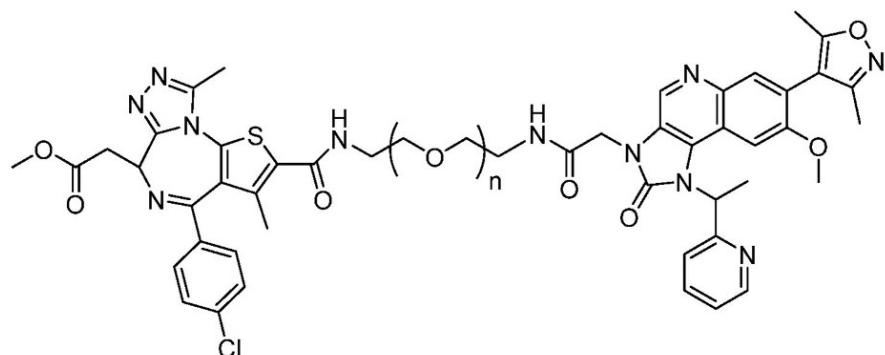
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0247】

ある態様において、式(V-b)で表される化合物は、式(V-g)：

【化108】



20

(V-g)

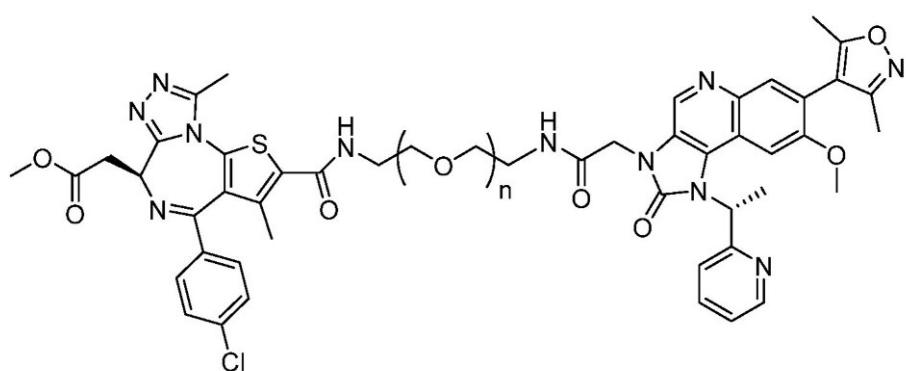
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0248】

ある態様において、式(V-g)で表される化合物は、以下の式：

【化109】



40

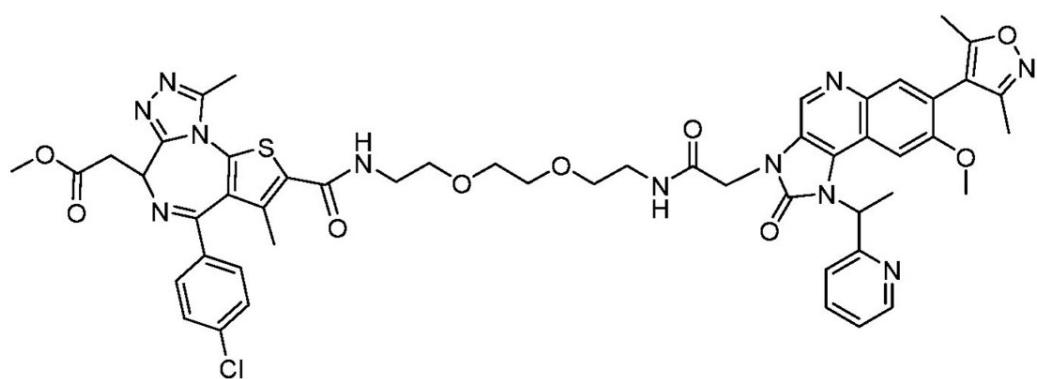
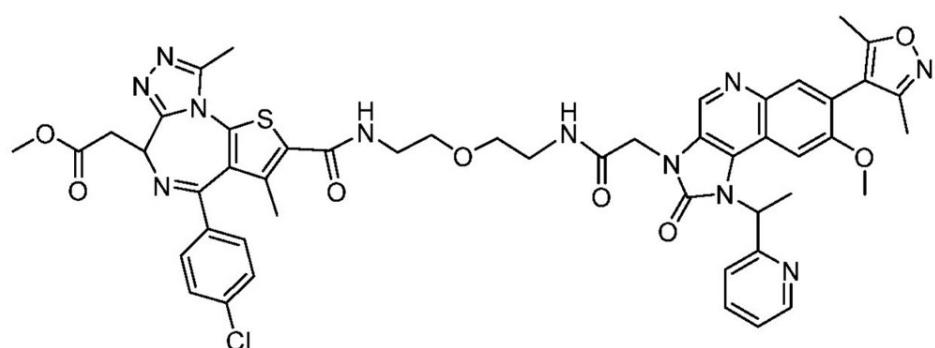
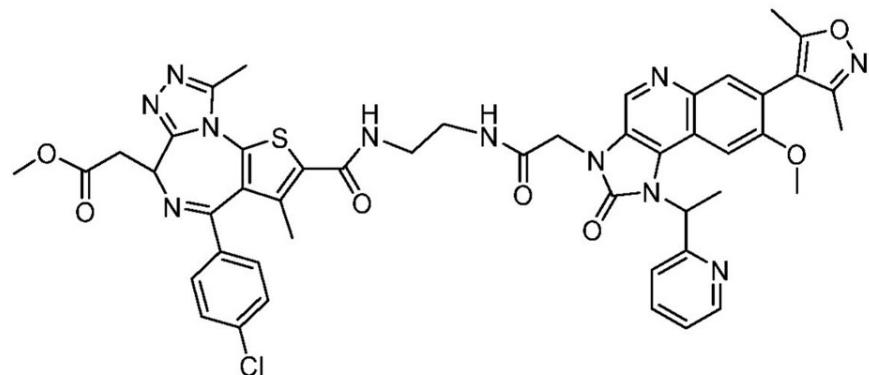
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0249】

ある態様において、式(V)で表される化合物は、以下の式：

50

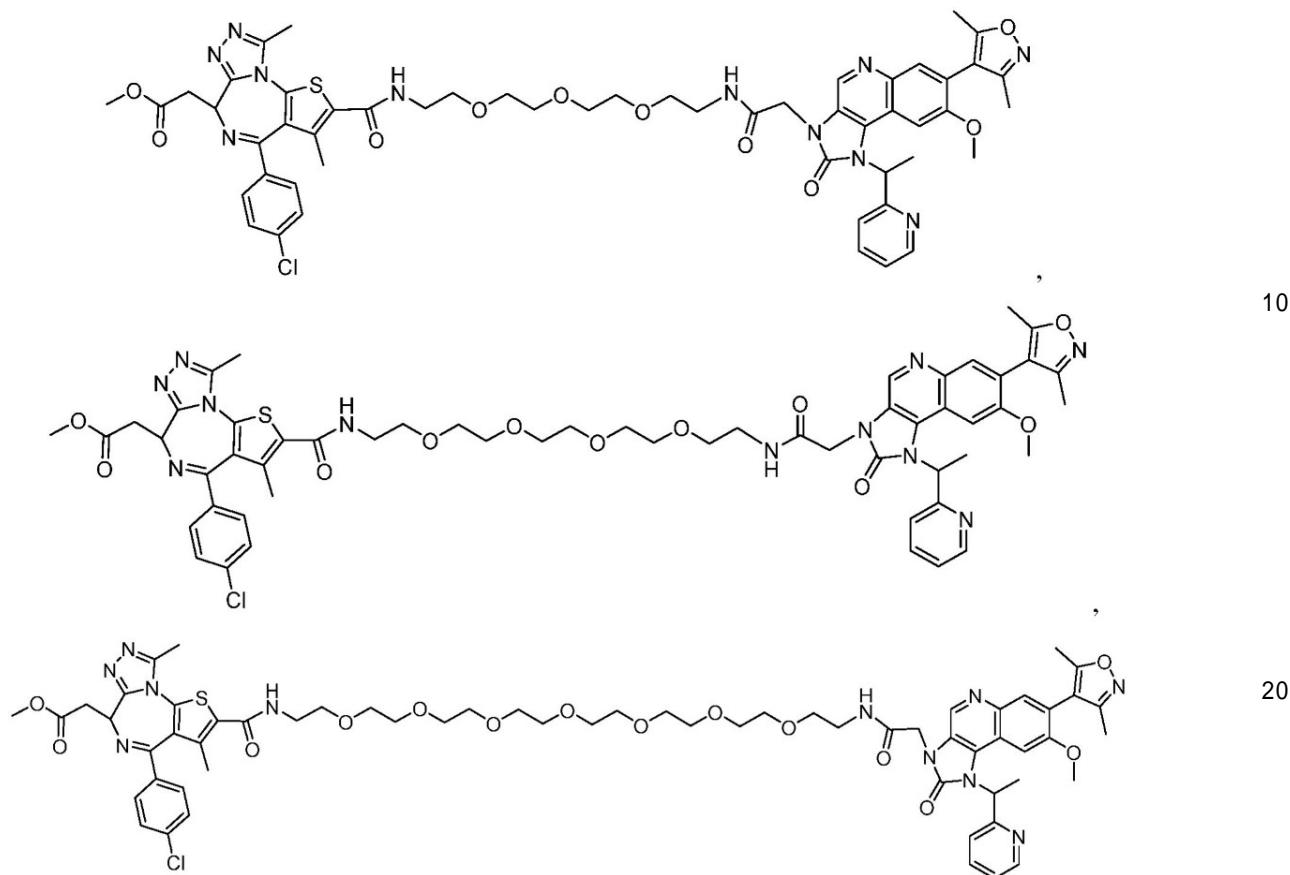
【化 110】



40

50

【化111】



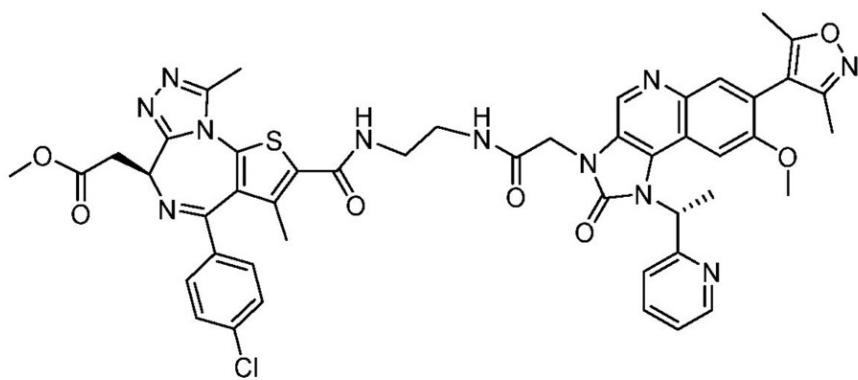
の1つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0250】

式(IV)で表される化合物の例は、これらに限定されないが、以下：

【化112】

30

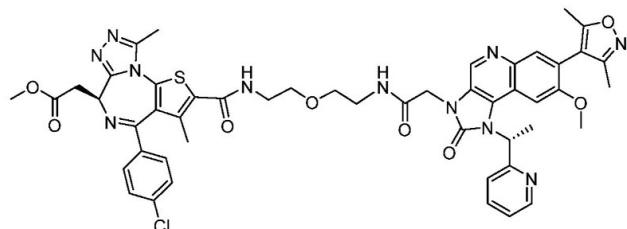


**2S+IBET-PEG0,**

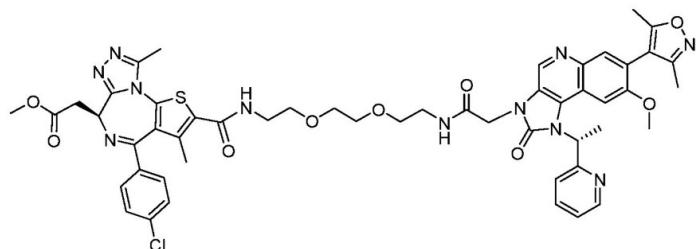
40

50

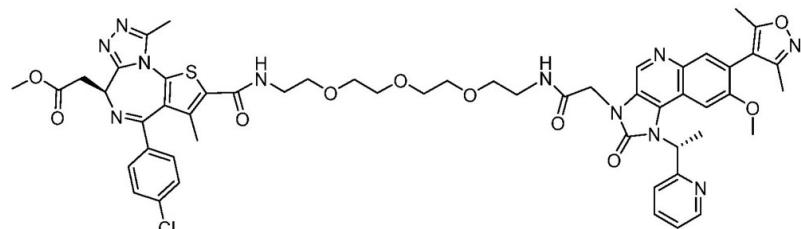
## 【化 1 1 3】



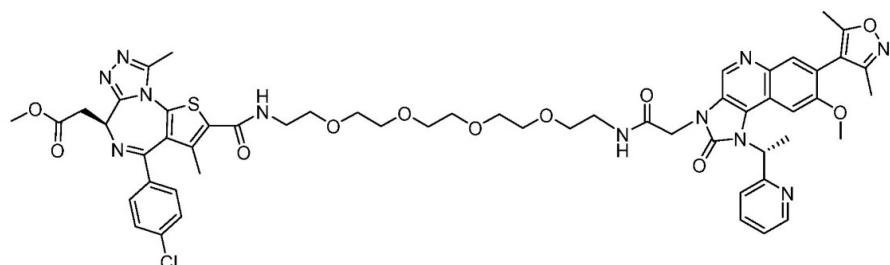
2S+IBET-PEG1,



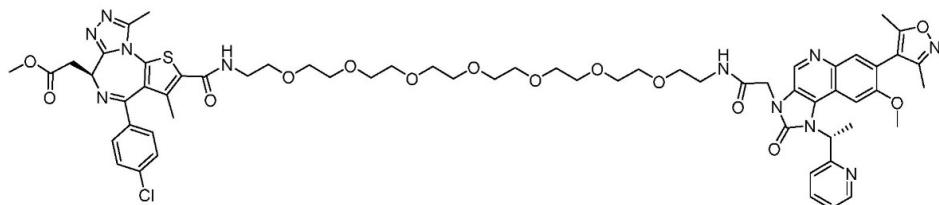
2S+IBET-PEG2,



2S+IBET-PEG3,



2S+IBET-PEG4,



2S+IBET-PEG7

10

20

30

40

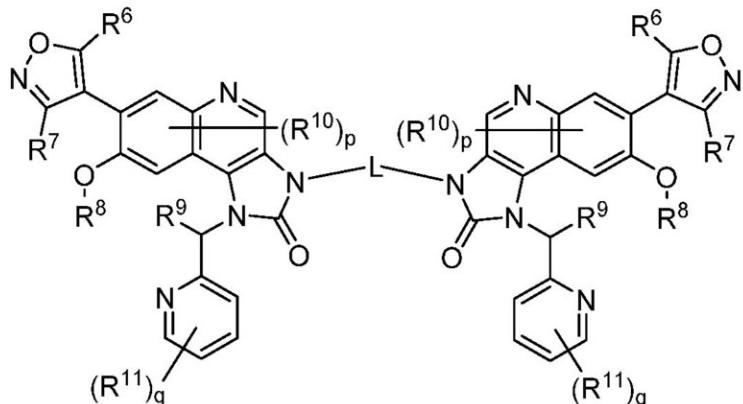
およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを包含する。

## 【0251】

式(VI)で表される化合物

本明細書に一般に記載されるとき、式(VI)で表される化合物は、2つの単量体から構成されるホモ二量体であるが、ここで単量体は、I-BET151またはこれらの類似体である。本明細書に提供されるのには、式(VI)：

## 【化114】



(VI)

で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

Lは、1～40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；

どの場合のR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-C≡N、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

R<sup>9</sup>は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；

どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または酸素保護基である；

どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>3</sup><sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する；

どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または硫黄保護基である；

R<sup>8</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または酸素保護基である；

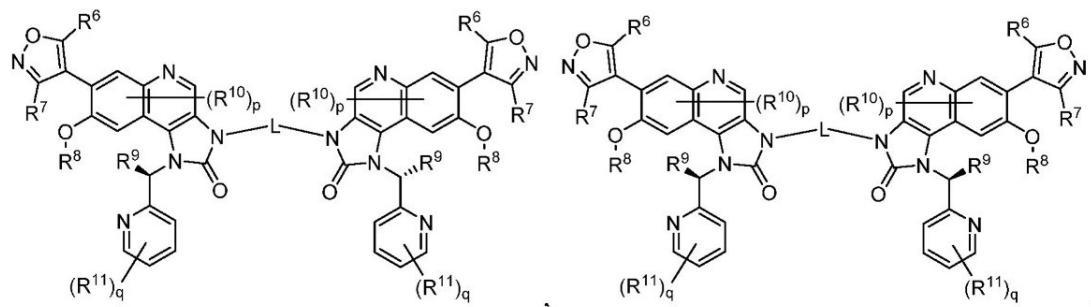
pは、0、1、2、または3である；および

qは、0、1、2、3、または4である。

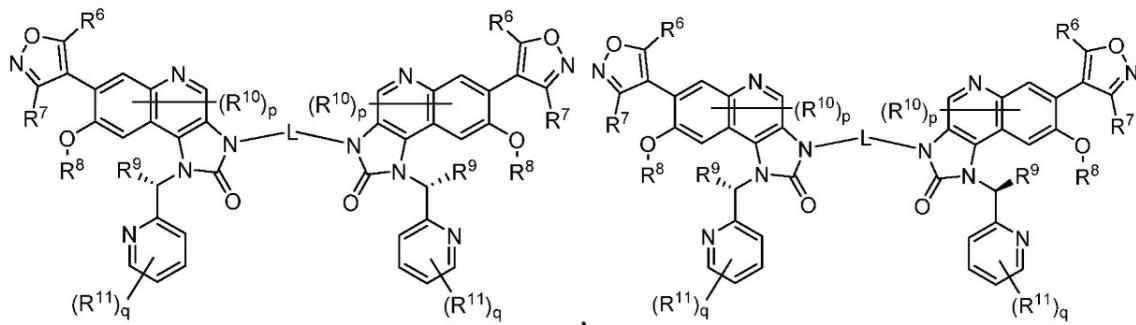
## 【0252】

ある態様において、式(VI)で表される化合物は、以下の式：

## 【化 1 1 5】



10



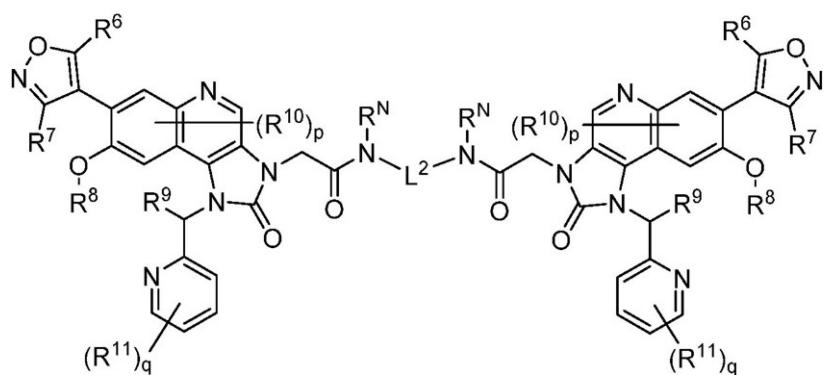
20

の 1 つで表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0 2 5 3】

ある態様において、式 (VI) で表される化合物は、式 (VI-a) :

## 【化 1 1 6】



30

(VI-a)

40

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

$L^2$  は、1 ~ 3 4 個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである；および

各  $R^N$  は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換

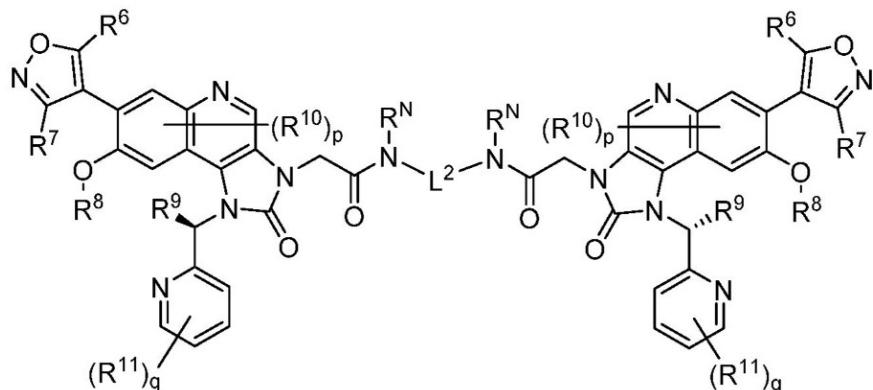
50

ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である。

**【0254】**

ある態様において、式(VI-a)で表される化合物は、以下の式：

**【化117】**



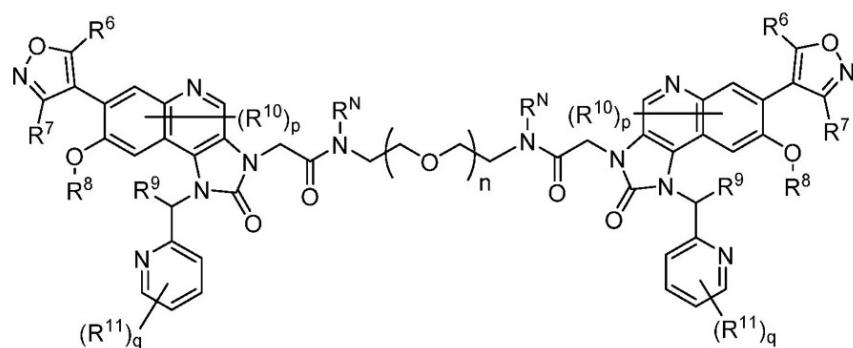
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

**【0255】**

ある態様において、式(VI-a)で表される化合物は、式(VI-b)：

**【化118】**



30

(VI-b)

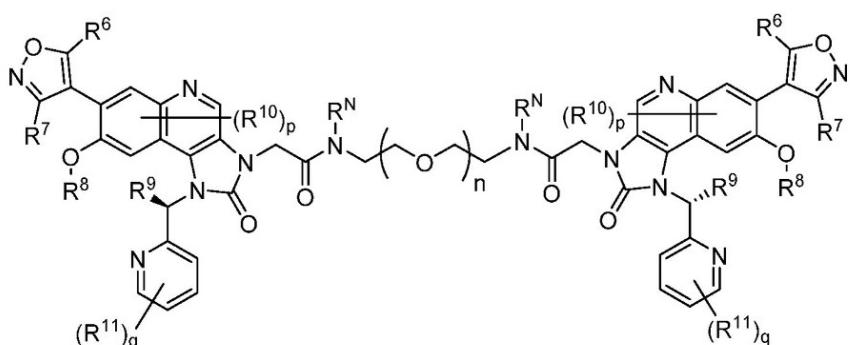
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグであり、式中：

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

**【0256】**

ある態様において、式(VI-b)で表される化合物は、以下の式：

**【化119】**



40

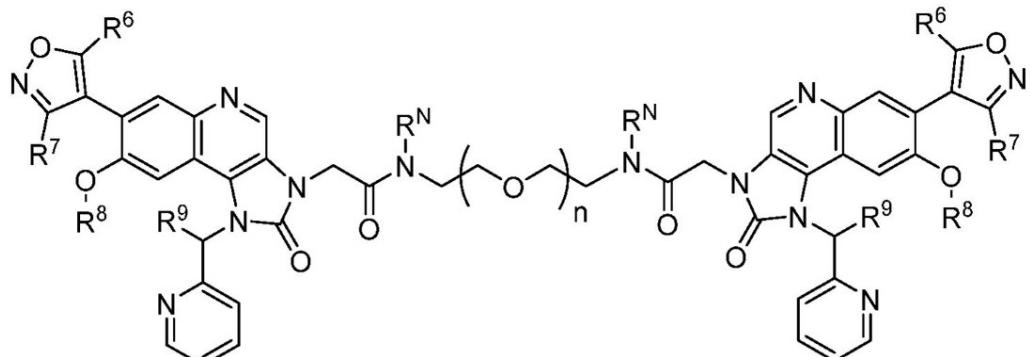
50

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0257】

ある態様において、式(VI-b)で表される化合物は、式(VI-c)：

## 【化120】



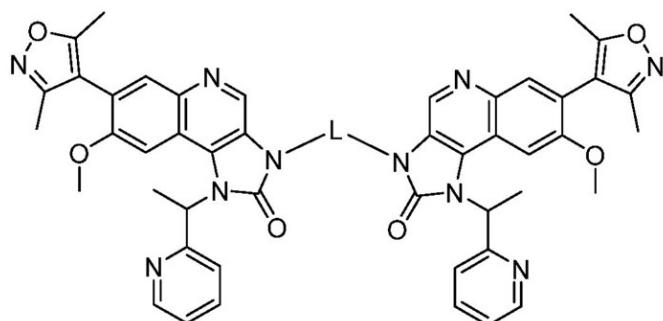
(VI-c)

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0258】

ある態様において、式(VI)で表される化合物は、式(VI-d)：

## 【化121】



(VI-d)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0259】

ある態様において、式(VI-d)で表される化合物は、以下の式：

10

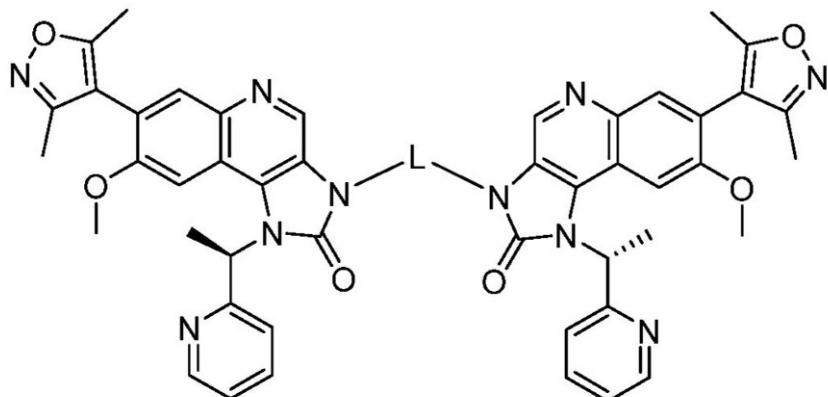
20

30

40

50

【化122】



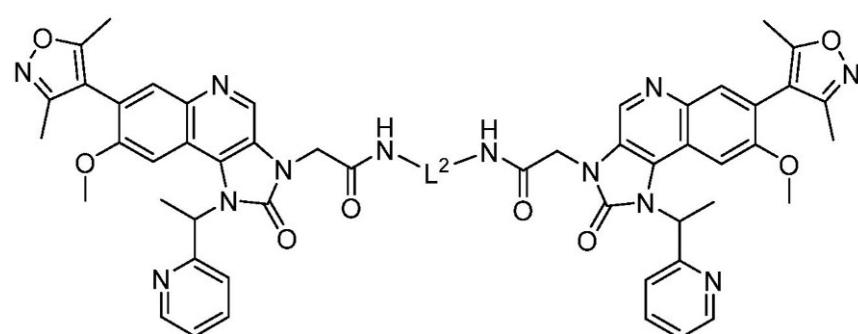
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0260】

ある態様において、式(VI-a)で表される化合物は、式(VI-e)：

【化123】



20

(VI-e)

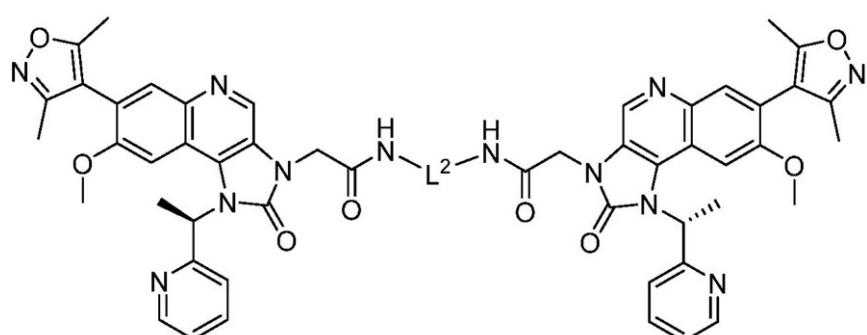
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0261】

ある態様において、式(VI-e)で表される化合物は、以下の式：

【化124】



40

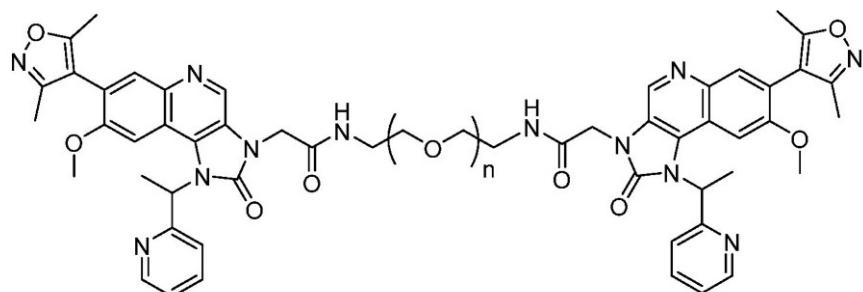
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0262】

50

ある態様において、式（VI - b）で表される化合物は、式（VI - f）：

【化125】



10

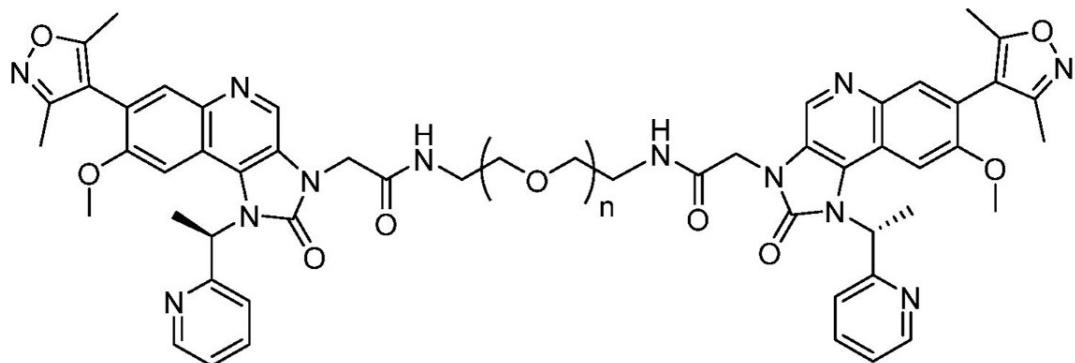
(VI-f)

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0263】

ある態様において、式（VI - f）で表される化合物は、以下の式：

【化126】



20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

【0264】

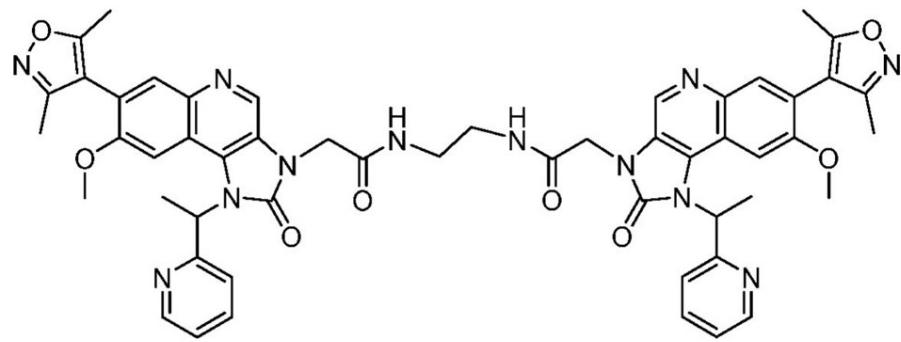
ある態様において、式（VI）で表される化合物は、以下の式：

30

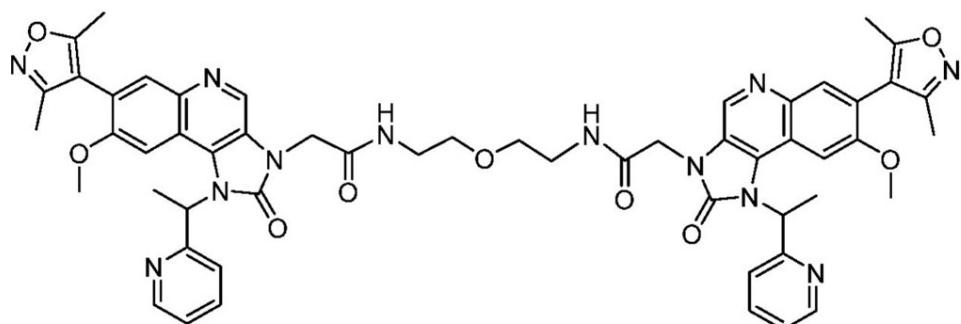
40

50

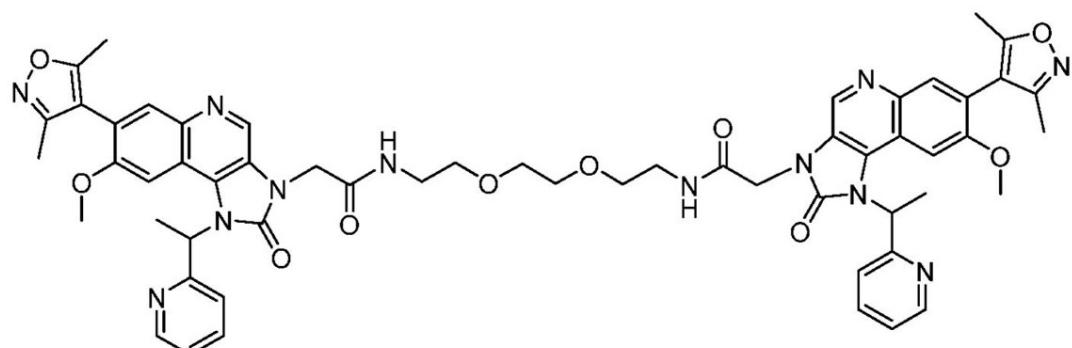
【化 1 2 7】



10



20

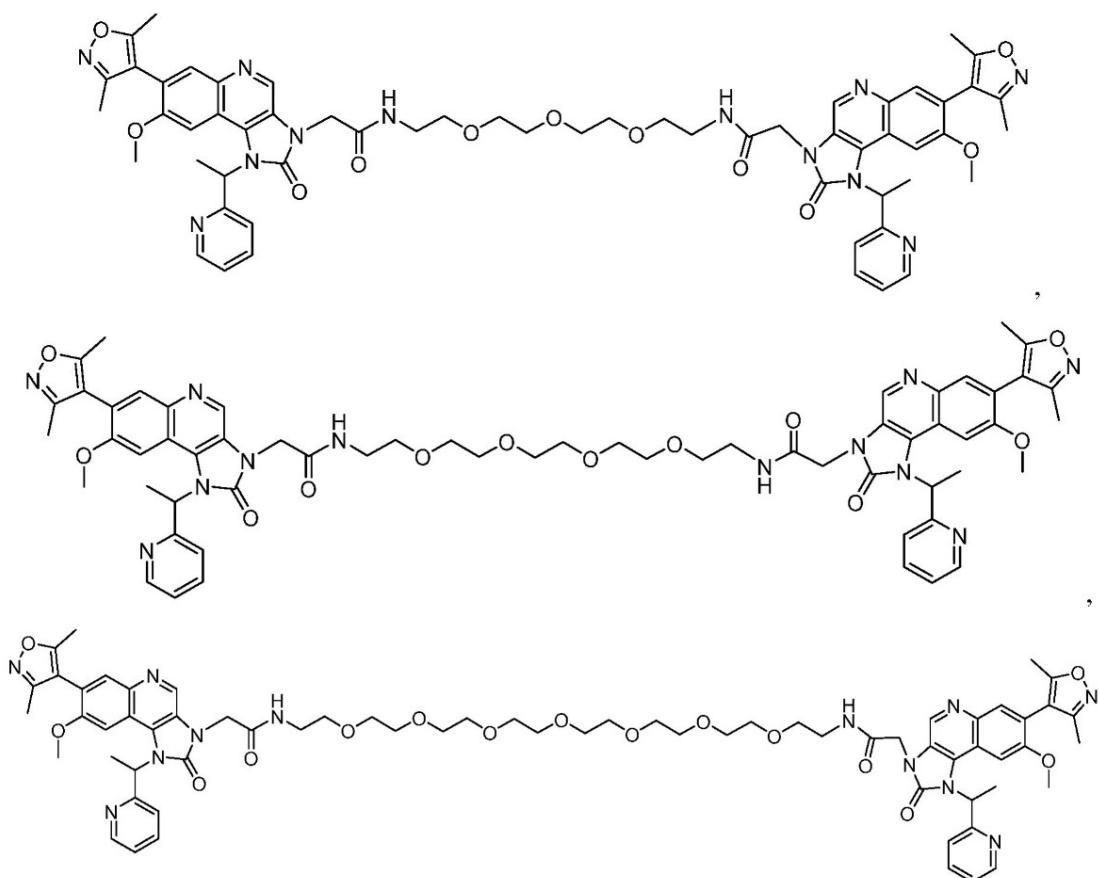


30

40

50

## 【化128】

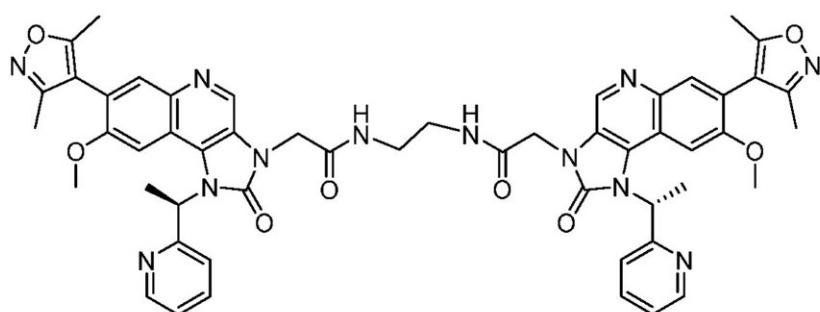


の1つで表されるか、またはこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグである。

## 【0265】

式(VI)で表される化合物の例は、これらに限定されないが、以下：

## 【化129】



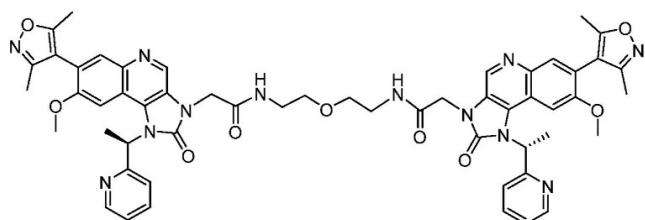
30

40

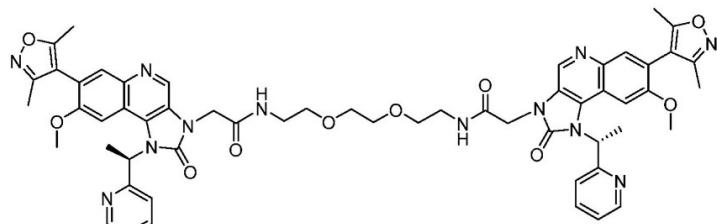
**IBETx2-PEG0,**

50

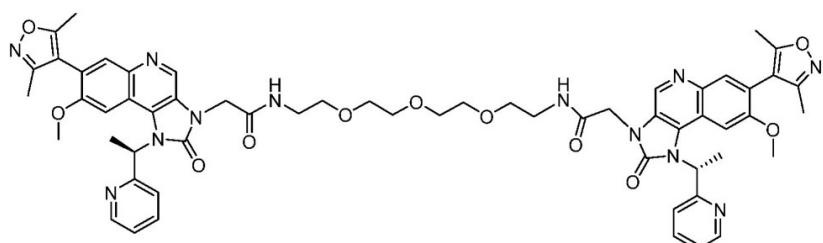
## 【化 1 3 0】



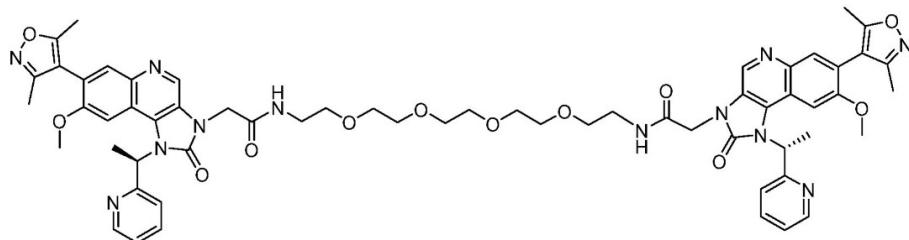
IBETx2-PEG1,



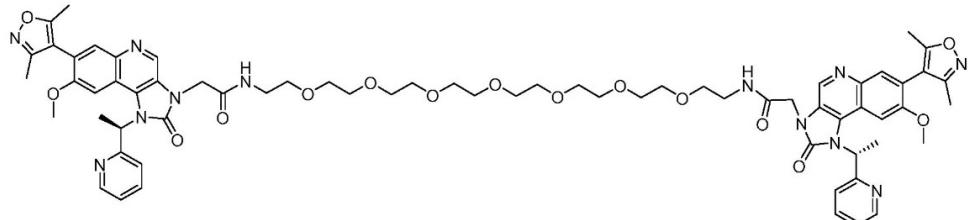
IBETx2-PEG2,



IBETx2-PEG3,



IBETx2-PEG4, or



IBETx2-PEG7

10

20

30

40

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグを包含する。

## 【0 2 6 6】

リンカー L、L<sup>1</sup>、および L<sup>2</sup>

式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)で表される化合物は、L、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>によって表されるリンカーを含む。本明細書に一般に定義されるとき、Lは、1~40個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換

50

ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである。ある態様において、Lは、1～10個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、1～20個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、1～30個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、10～40個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、20～40個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、30～40個の炭素原子を含む。ある態様において、Lは、任意置換アルキレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアルキレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換アルケニレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアルケニレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換アルキニレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換カルボシクリレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアルキニレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロシクリレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換アリーレンを含む。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアリーレンを含む。

10

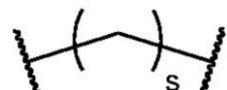
## 【0267】

ある態様において、Lは、任意置換アルキレンである。

ある態様において、Lは、非置換アルキレンである。

ある態様において、Lは、以下の式：

## 【化131】



20

式中sは、1～40の整数（両端を含む）である、で表される。

## 【0268】

ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、非置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、以下の式：

## 【化132】



30

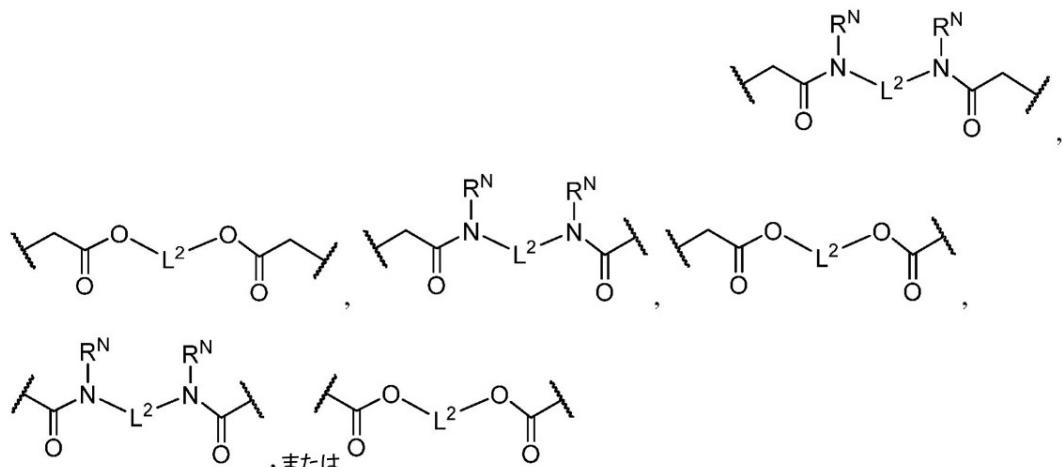
の1つで表される。

ある態様において、Lは、1以上の窒素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、1以上の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、1以上の窒素原子および1以上の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、1以上のエステル（例として、-C(=O)-O-または-O-C(=O)-）を含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、1以上のアミド（例として、-C(=O)-N(R<sup>N</sup>)-または-N(R<sup>N</sup>)-C(=O)-）を含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、以下の式：

40

50

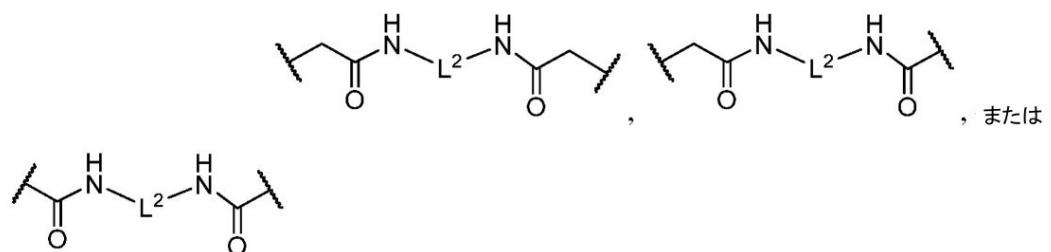
## 【化133】



10

の1つで表される。ある態様において、Lは、以下の式：

## 【化134】



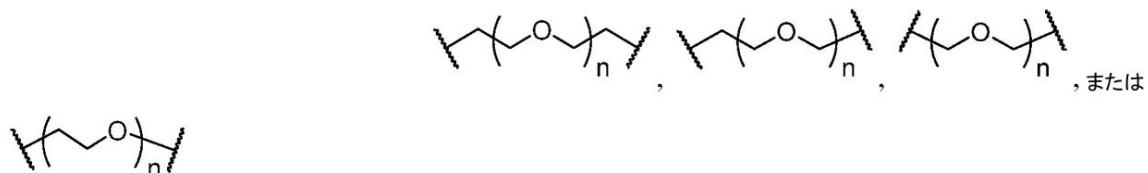
20

の1つで表される。

## 【0269】

ある態様において、Lは、1以上のエーテル（例として、-O-）を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、ポリエーテル鎖を含む。ある態様において、Lは、ポリエチレングリコール（PEG鎖）を含む。ある態様において、Lは、以下の式：

## 【化135】



30

の1つで表される。

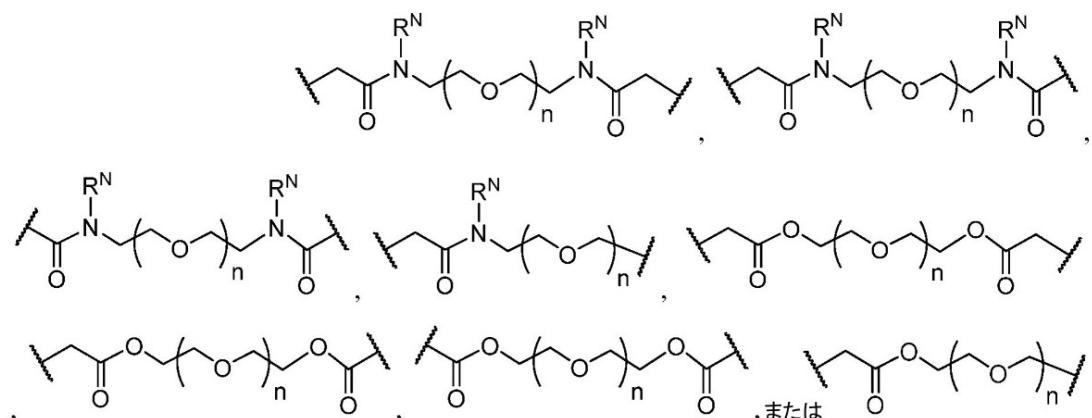
## 【0270】

ある態様において、Lは、1以上のアミドおよび1以上のエーテルを含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、1以上のエステルおよび1以上のエーテルを含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、Lは、以下の式：

40

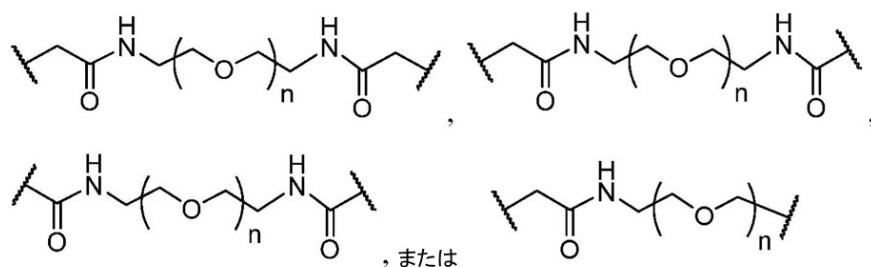
50

【化136】



の1つで表される。ある態様において、Lは、以下の式：

【化137】



の1つで表される。

【0271】

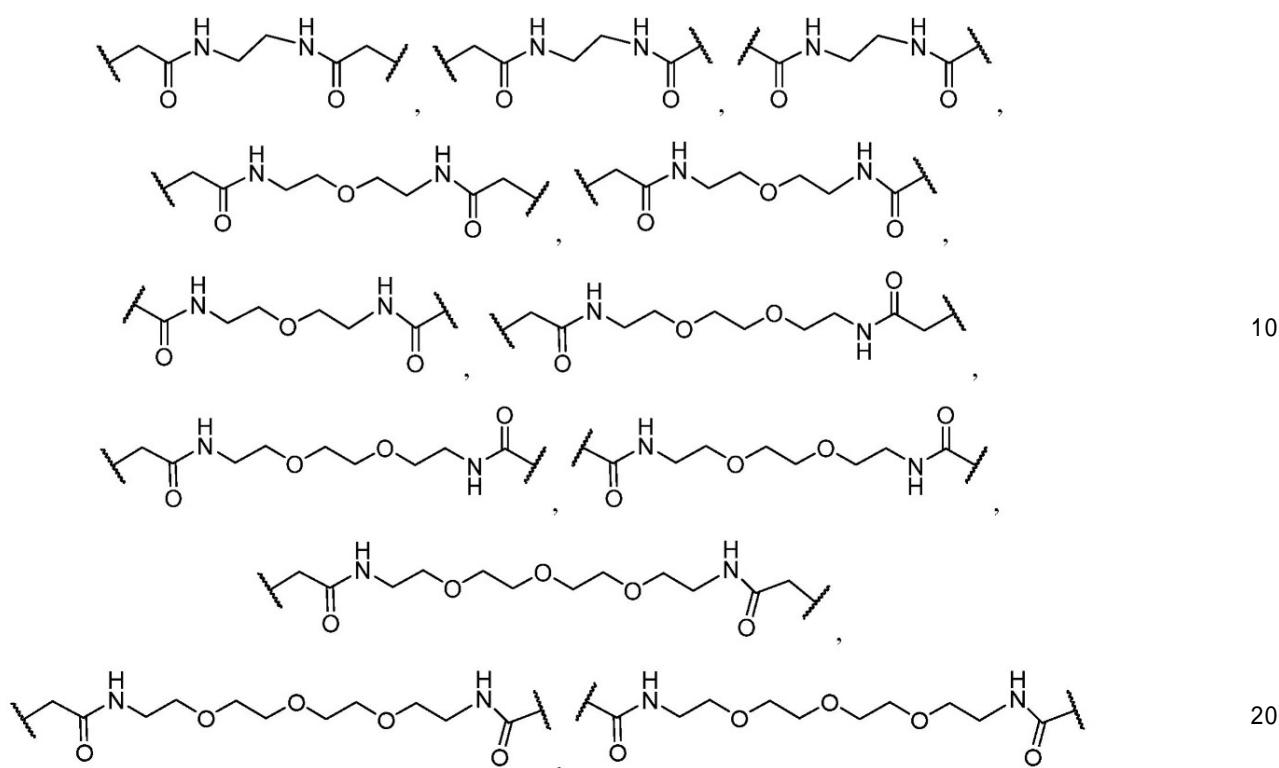
ある態様において、Lは、以下の式：

30

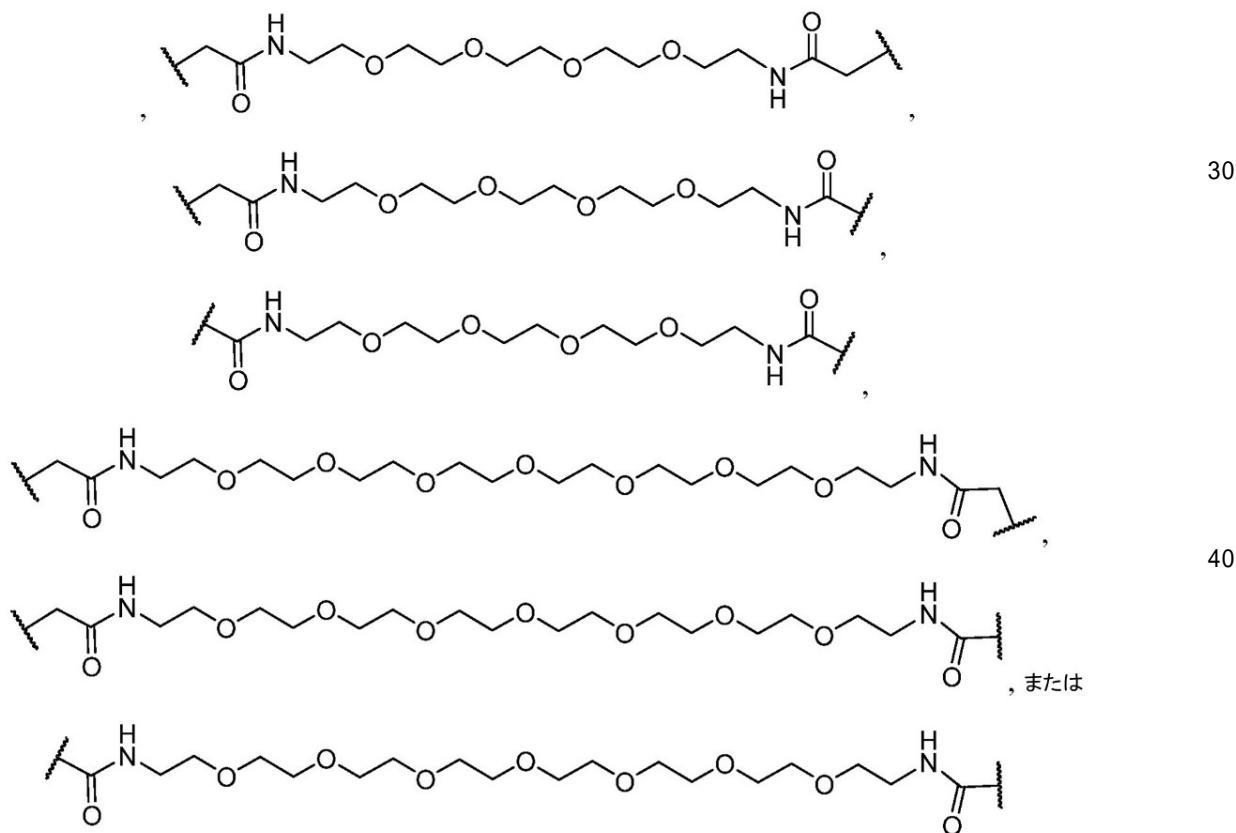
40

50

## 【化138】



## 【化139】

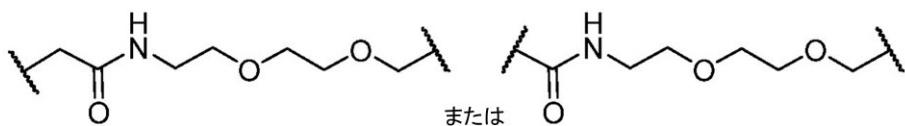


の1つで表される。

## 【0272】

ある態様において、 $L$ は、以下の式：

【化140】

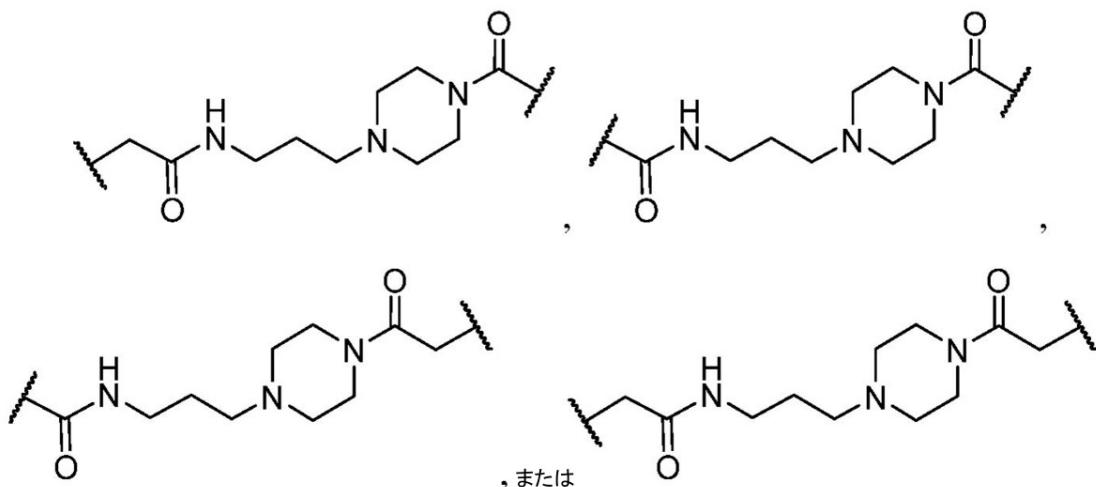


の1つで表される。

【0273】

ある態様において、 $L$ は、任意置換ヘテロアルキレンと任意置換ヘテロシクリレンとの組み合わせを含む。例えば、ある態様において、 $L$ は、以下の式：

【化141】



の1つで表される。

【0274】

本明細書に一般に定義されるとき、 $L^1$ は、1～36個の炭素原子を含むリンカーであつて、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである。ある態様において、 $L^1$ は、1～10個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^1$ は、1～20個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^1$ は、1～30個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^1$ は、10～36個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換アルキレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロアルキレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換アルケニレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロアルケニレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換アルキニレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロアルキニレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換カルボシクリレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロシクリレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換アリーレンを含む。ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロアリーレンを含む。

【0275】

ある態様において、 $L^1$ は、任意置換アルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、非置換アルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

10

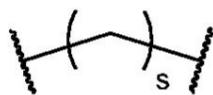
20

30

40

50

## 【化142】

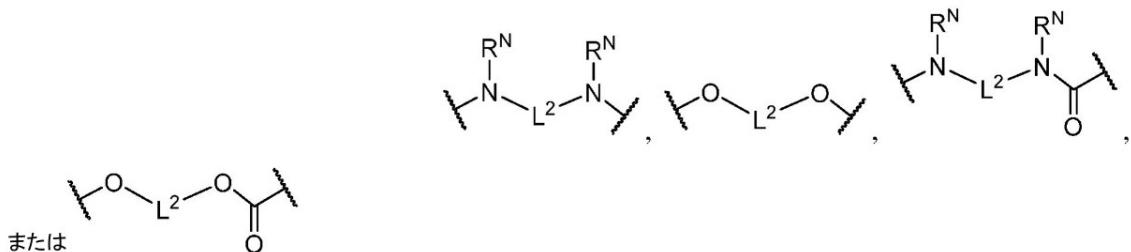


式中  $s$  は、1～36の整数（両端を含む）である、で表される。

## 【0276】

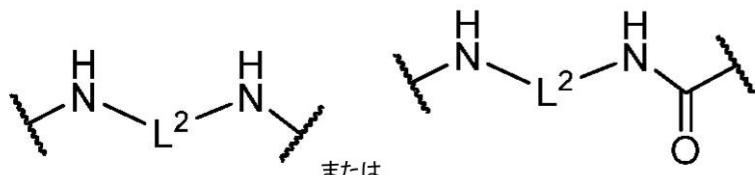
ある態様において、 $L^1$ は、1以上の窒素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上の窒素原子および1以上の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上のエステル（例として、 $-C(=O)O-$ または $-OC(=O)-$ ）を含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上のアミド（例として、 $-C(=O)N(R^N)-$ または $-N(R^N)C(=O)-$ ）を含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

## 【化143】



の1つで表される。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

## 【化144】

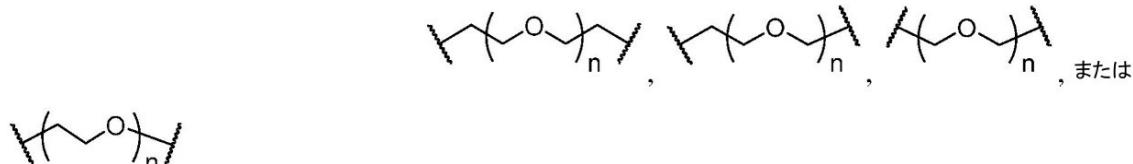


の1つで表される。

## 【0277】

ある態様において、 $L^1$ は、1以上のエーテル（例として、 $-O-$ ）を含む任意置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、ポリエーテル鎖を含む。ある態様において、 $L^1$ は、ポリエチレングリコール（PEG鎖）を含む。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

## 【化145】



の1つで表される。

10

20

30

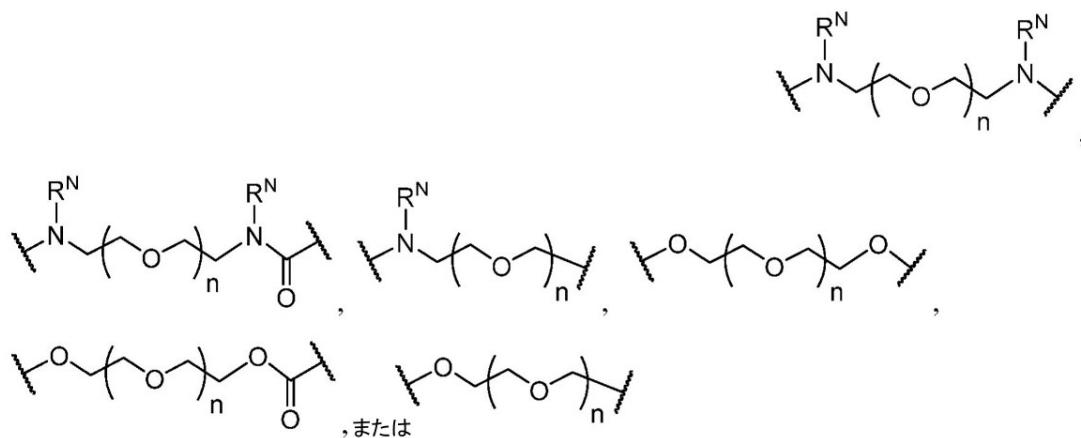
40

50

## 【0278】

ある態様において、 $L^1$ は、1以上のアミドおよび1以上のエーテルを含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上のエステルおよび1以上のエーテルを含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、1以上のアミドおよび1以上のエーテルを含む置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

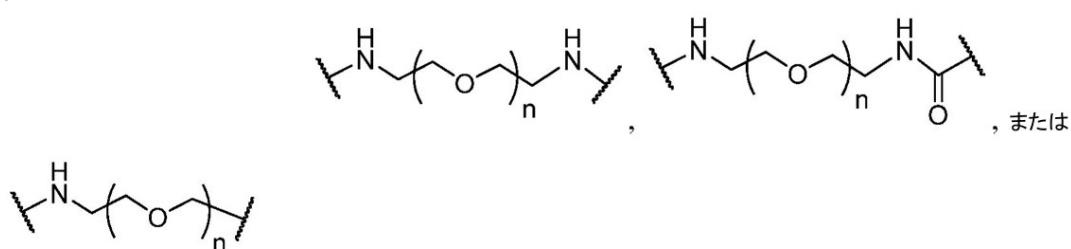
## 【化146】



10

の1つで表される。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

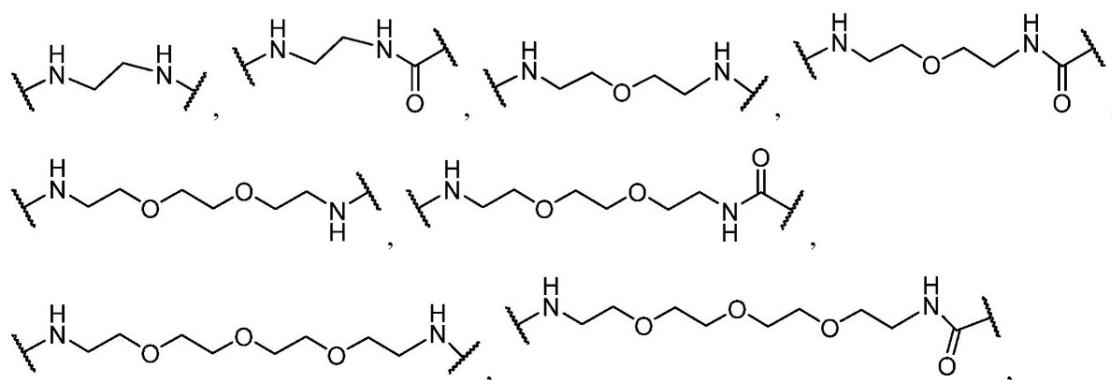
## 【化147】



20

の1つで表される。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

## 【化148】

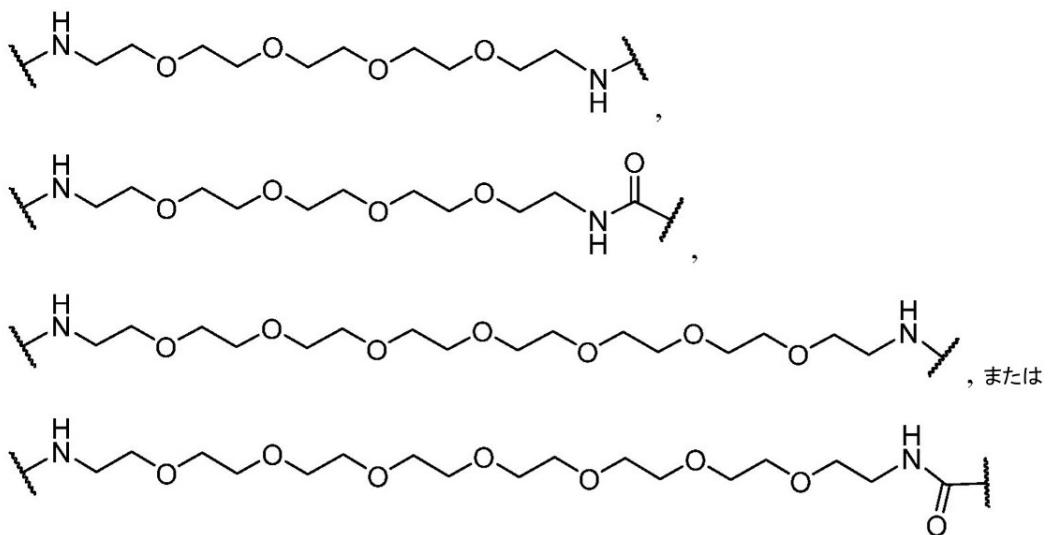


30

40

50

【化149】

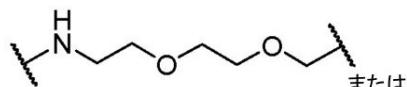
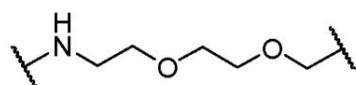


10

の1つで表される。ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

【化150】

20



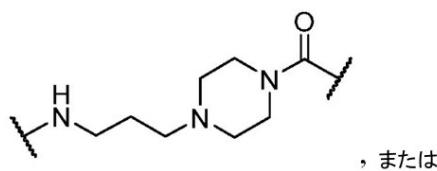
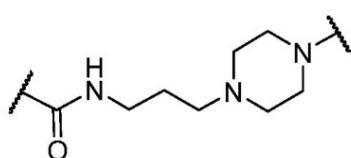
の1つで表される。

【0279】

30

ある態様において、 $L^1$ は、任意置換ヘテロアルキレンと任意置換ヘテロシクリレンとの組み合わせを含む。例えば、ある態様において、 $L^1$ は、以下の式：

【化151】



40

の1つで表される。

【0280】

本明細書に一般に定義されるとき、 $L^2$ は、1～34個の炭素原子を含むリンカーであって、任意置換アルキレン、任意置換ヘテロアルキレン、任意置換アルケニレン、任意置換ヘテロアルケニレン、任意置換アルキニレン、任意置換ヘテロアルキニレン、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、および任意置換ヘテロアリーレンからなる群から選択されるか、またはいずれかそれらの組み合わせである。ある態様において、 $L^2$ は、1～10個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^2$ は

50

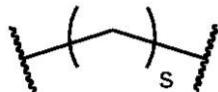
、1～20個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^2$ は、1～34個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^2$ は、10～34個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^2$ は、30～34個の炭素原子を含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換アルキレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ヘテロアルキレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換アルケニレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ヘテロアルケニレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換アルキニレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換カルボシクリレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ヘテロシクリレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換アリーレンを含む。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ヘテロアリーレンを含む。

10

## 【0281】

ある態様において、 $L^2$ は、任意置換アルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は、非置換アルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は、以下の式：

## 【化152】



20

式中  $s$  は、1～34の整数（両端を含む）である、で表される。

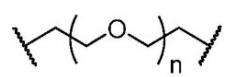
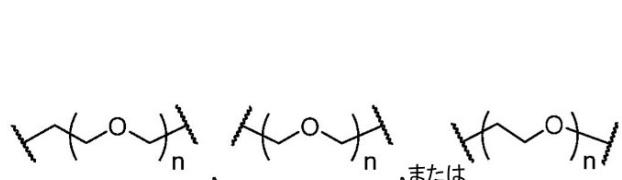
## 【0282】

ある態様において、 $L^2$ は、置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は、非置換ヘテロアルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は、1以上の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンリンカーである。

ある態様において、 $L^2$ は、1以上の酸素原子を含む非置換ヘテロアルキレンリンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の酸素原子を含む任意置換ヘテロアルキレンリンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の酸素原子を含む非置換ヘテロアルキレンリンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ポリエーテルリンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、非置換ポリエーテルリンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、任意置換ポリエチレングリコール（PEG）リンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、非置換ポリエチレングリコール（PEG）リンカーである。ある態様において、 $L^2$ は、以下の式：

30

## 【化153】

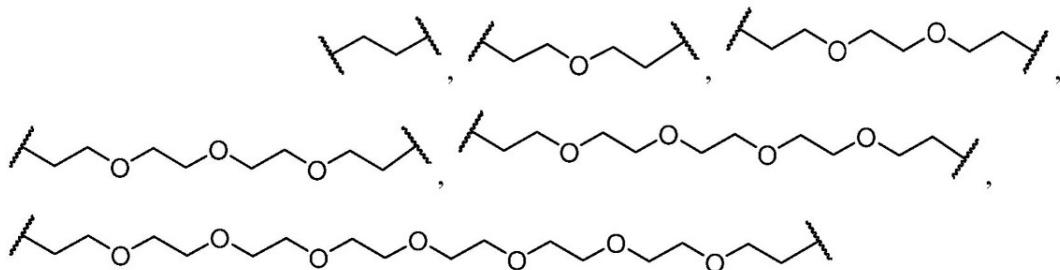


40

の1つで表される。ある態様において、 $L^2$ は、以下の式：

50

## 【化154】



10

の1つで表される。

## 【0283】

本明細書に一般に定義されるとき、 $n$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。ある態様において、 $n$ は、0である。ある態様において、 $n$ は、1である。ある態様において、 $n$ は、2である。ある態様において、 $n$ は、3である。ある態様において、 $n$ は、4である。ある態様において、 $n$ は、5である。ある態様において、 $n$ は、6である。ある態様において、 $n$ は、7である。ある態様において、 $n$ は、8である。ある態様において、 $n$ は、9である。ある態様において、 $n$ は、10である。

## 【0284】

基R<sup>1</sup>

20

式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)は、基R<sup>1</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>1</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1</sub>~6アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1</sub>~6アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1</sub>~3アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1</sub>~3アルキルである。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-ブロピル、イソ-ブロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合のR<sup>1</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つのR<sup>1</sup>基を含むとき、2つのR<sup>1</sup>基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

30

40

50

## 【0285】

基 R<sup>2</sup>

式(I)、(II)、および(IV)は、基 R<sup>2</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の R<sup>2</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここで R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、および R<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシリルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-ブロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>2</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合の R<sup>2</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つの R<sup>2</sup>基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

## 【0286】

基 R<sup>3</sup>

式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)は、基 R<sup>3</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の R<sup>3</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシリル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここで R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、および R<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>3</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシリルである。

10

20

30

40

50

ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、 $R^3$ の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合の $R^3$ も、メチルである。ある態様において、式が2つの $R^3$ 基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

### 【0287】

基 $R^4$ およびm

式(I)、(II)、(III)、(IV)、および(V)は、基 $R^4$ を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の $R^4$ も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-C1、-Br、-F、または-Iである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-C1である。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-Brである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-Fである。ある態様において、 $R^4$ の少なくとも1つの場合は、-Iである。

### 【0288】

ある態様において、mは、1である；および $R^4$ は、ジアゼピン環のベンゼノイド環に対する付着点がパラ位である。ある態様において、mは、1である；および $R^4$ は、ハロゲン（例として、-C1、-Br、-F、または-I）である。ある態様において、mは、1である； $R^4$ は、ハロゲン（例として、-C1、-Br、-F、または-I）である；および $R^4$ は、ジアゼピン環のベンゼノイド環に対する付着点がパラ位である。ある態様において、mは、1であり、および $R^4$ は、-C1である。ある態様において、mは、1であり、 $R^4$ は、-C1である；および $R^4$ は、ジアゼピン環のベンゼノイド環に対する付着点がパラ位である。ある態様において、mは、1である；および $R^4$ は、-CNである。ある態様において、mは、1である； $R^4$ は、-CNである；および $R^4$ は、ジア

10

20

30

40

50

ゼピン環のベンゼノイド環に対する付着点がパラ位である。

**【0289】**

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のmも、独立して、0、1、2、3、4、または5である。ある態様において、mは、0である。ある態様において、mは、1である。ある態様において、mは、2である。ある態様において、mは、3である。ある態様において、mは、4である。ある態様において、mは、5である。

**【0290】**

基R<sup>5</sup>

式(I)、(I I I)、および(V)は、基R<sup>5</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、R<sup>5</sup>は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、-OR<sup>5a</sup>、または-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>5</sup>は、水素である。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アラルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、任意置換アシルである。

10

**【0291】**

ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、およびsec-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソ-プロピルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OR<sup>5a</sup>である；およびR<sup>5a</sup>は、メチルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-OCH<sub>3</sub>である。

20

**【0292】**

ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である；およびR<sup>5b</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>5</sup>は、-N(R<sup>5b</sup>)<sub>2</sub>である。

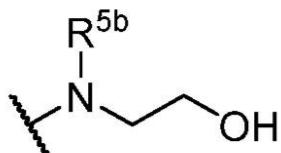
30

40

50

る；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、置換 $C_{1~3}$ アルキルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、 $-OH$ の1つの場合で置換された $C_{1~3}$ アルキルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、 $-CH_2CH_2OH$ である。ある態様において、 $R^5$ は、式：

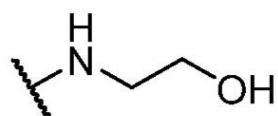
【化155】



10

で表される。ある態様において、 $R^5$ は、式：

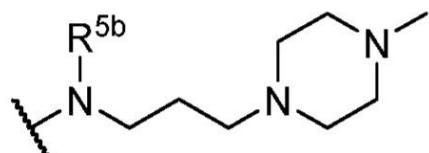
【化156】



20

で表される。ある態様において、ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリアルアルキルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換 $-C_{1~6}$ アルキル-ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換 $-C_{1~6}$ アルキル-ピペラジニルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換 $-C_{1~3}$ アルキル-ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換 $-C_{1~3}$ アルキル-ピペラジニルである。ある態様において、 $R^5$ は、 $-N(R^{5b})_2$ である；および $R^{5b}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換 $-CH_2CH_2CH_2$ -ピペラジニルである。ある態様において、 $R^5$ は、以下のように式：

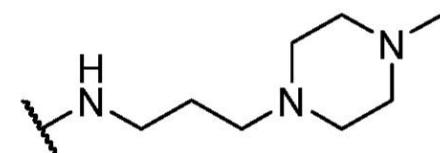
【化157】



30

で表される。ある態様において、 $R^5$ は、以下の式：

【化158】



40

で表される。

50

## 【0293】

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の  $R^{5a}$  も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または酸素保護基である。ある態様において、 $R^{5a}$  は、水素である。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アラルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換カルボシクリルアルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アシルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、酸素保護基である。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換  $C_{1~6}$  アルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、非置換  $C_{1~6}$  アルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、任意置換  $C_{1~3}$  アルキルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピル、 $n$ -ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、および tert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、 $R^{5a}$  は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソ-プロピル、 $n$ -ブチル、イソ-ブチル、および sec-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、 $R^{5a}$  は、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、およびイソ-プロピルからなる群から選択される。ある態様において、 $R^{5a}$  は、メチルである。ある態様において、 $R^{5a}$  は、tert-ブチルではない。ある態様において、 $R^{5a}$  は、tert-ブチルでも、イソ-ブチルでも、sec-ブチルでもない。

## 【0294】

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の  $R^{5b}$  も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に 2 つの  $R^{5b}$  は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、水素である。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アラルキルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換カルボシクリルアルキルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、 $R^{5b}$  の少なくとも 1 つの場合は、窒素保護基である。ある態様において、2 つの  $R^{5b}$  は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルを形成する。ある態様において、2 つの  $R^{5b}$  は、介在原子ともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールを形成する。ある態様において、同じ窒素原子へ付着されている2つのR<sup>5b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルを形成する。ある態様において、同じ窒素原子へ付着されている2つのR<sup>5b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロアリールを形成する。

#### 【0295】

ある態様において、式が2つのR<sup>5</sup>基を含むとき、2つのR<sup>5</sup>基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

#### 【0296】

基 R<sup>6</sup>

式(V)および(VI)は、基R<sup>6</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>6</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>6</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合のR<sup>6</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つのR<sup>6</sup>基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

#### 【0297】

基 R<sup>7</sup>

式(V)および(VI)は、基R<sup>7</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>7</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルで

10

20

30

40

50

ある。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>7</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合のR<sup>7</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つのR<sup>7</sup>基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

## 【0298】

基R<sup>8</sup>

式(V)および(VI)は、基R<sup>8</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>8</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>8</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合のR<sup>8</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つのR<sup>8</sup>基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0299】

基 R<sup>9</sup>

式(V)および(VI)は、基R<sup>9</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>9</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、-SR<sup>c</sup>である。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~6</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、非置換C<sub>1~3</sub>アルキルである。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、およびtert-ブチルからなる群から選択される。ある態様において、R<sup>9</sup>の少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、どの場合のR<sup>9</sup>も、メチルである。ある態様において、式が2つのR<sup>9</sup>基を含むとき、基は、同じであっても、または異なっていてもよい。

## 【0300】

基 R<sup>10</sup> および p

式(V)および(VI)は、基R<sup>10</sup>を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>10</sup>も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SR<sup>c</sup>である；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>10</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアシルである。

10

20

30

40

50

様において、 $R^{10}$ の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、 $R^1$ <sup>0</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^{10}$ の少なくとも1つの場合は、-SRCである。ある態様において、 $R^{10}$ の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、どの場合の $R^{10}$ も、水素である。

### 【0301】

本明細書に一般に定義されるとき、pは、0、1、2、または3である。ある態様において、pは、0である。ある態様において、pは、1である。ある態様において、pは、2である。ある態様において、pは、3である。

### 【0302】

基 $R^{11}$ およびq

式(V)および(VI)は、基 $R^{11}$ を包含する。本明細書に一般に定義されるとき、どの場合の $R^{11}$ も、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、-OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-SRCである；ここでR<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびRCは、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、-CNである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、-NO<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、-N<sub>3</sub>である。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、-OR<sup>a</sup>である。ある態様において、 $R^1$ <sup>1</sup>の少なくとも1つの場合は、-N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>である。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、-SRCである。ある態様において、 $R^{11}$ の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、どの場合の $R^{11}$ も、水素である。

### 【0303】

本明細書に一般に定義されるとき、qは、0、1、2、3、または4である。ある態様において、qは、0である。ある態様において、qは、1である。ある態様において、qは、2である。ある態様において、qは、3である。ある態様において、qは、4である。

### 【0304】

基R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、およびR<sup>c</sup>

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>a</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または酸素保護基である。ある態様において、R<sup>a</sup>は、水素である。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換カルボシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、任意置換カルボシクリルアルキルである。

10

20

30

40

50

R<sup>a</sup>は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>a</sup>は、酸素保護基である。

### 【0305】

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>b</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または窒素保護基である；または任意に2つのR<sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換ヘテロアリールを形成する。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アラルキルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換カルボシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>b</sup>の少なくとも1つの場合は、窒素保護基である。ある態様において、2つのR<sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルを形成する。ある態様において、2つのR<sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロアリールを形成する。ある態様において、同じ窒素原子へ付着されている2つのR<sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロシクリルを形成する。ある態様において、同じ窒素原子へ付着されている2つのR<sup>b</sup>は、介在原子とともに一緒に結び合って、任意置換ヘテロアリールを形成する。

### 【0306】

本明細書に一般に定義されるとき、どの場合のR<sup>c</sup>も、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アラルキル、任意置換ヘテロアリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、任意置換カルボシクリルアルキル、任意置換アシル、または硫黄保護基である。ある態様において、R<sup>c</sup>は、水素である。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アルキルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アルケニルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アリールである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アラルキルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換ヘテロシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換カルボシクリルアルキルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、任意置換アシルである。ある態様において、R<sup>c</sup>は、硫黄保護基である。

### 【0307】

医薬組成物、キット、および投与

本開示は、本明細書に記載の化合物（例として、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグ）、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る

10

20

30

40

50

塩、および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む。

### 【0308】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中、有効量で提供される。ある態様において、有効量は、治療的有効量である。ある態様において、有効量は、予防的有効量である。ある態様において、有効量は、疾患(例として、本明細書に記載の疾患)の処置および/または予防を、これを必要とする対象において、行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、疾患の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、疾患の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、疾患を発症するリスクの低減を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、男性避妊を、これを必要とする対象において行うのに有効な(例として、精子形成を阻害するのに有効な)量である。ある態様において、有効量は、ウイルスの複製を阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、ウイルスを死滅させるのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性(例として、増大した活性または望ましくない活性などの異常な活性)を阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質(例として、ヒストン)のアセチル-リシン残基への結合を阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象または細胞において転写伸長を調整する(例として、阻害する)のに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現(例として、転写)を調整する(例として、下方制御または阻害する)のに有効な量である。ある態様において、有効量は、細胞のアポトーシスを誘導するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象におけるアポトーシスを誘導するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象または細胞におけるG1期停止を誘導するのに有効な量である。化合物の有効量は、1日または数日の、1以上の用量の投与において、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで変動してもよい(投与のし方に応じて)。ある態様において、用量あたりの有効量は、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで、約0.01mg/kgから約750mg/kgまで、約0.1mg/kgから約500mg/kgまで、約1.0mg/kgから約250mg/kgまで、および約10.0mg/kgから約150mg/kgまで変動する。

### 【0309】

ある態様において、有効量は、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、または少なくとも約98%まで、プロモドメイン含有タンパク質の活性、プロモドメインの活性、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質(例として、ヒストン)のアセチルリシン残基への結合、転写伸長、および/またはプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現(例として、転写)を阻害するのに、アポトーシスを誘導または増大させるのに、またはG1期停止を誘導または増大させるのに、有効な量である。ある態様において、有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質(例として、ヒストン)のアセチルリシン残基への結合、および/またはプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現(例として、転写)を、最大で約90%、最大で約80%、最大で約70%、最大で約60%、最大で約50%、最大で約40%、最大で約30%、最大で約

10

20

30

40

50

20%、または最大で約10%まで、阻害するのに有効な量である。本明細書に記載された範囲の組み合わせ（例として、少なくとも約20%および最大で約50%）もまた、本開示の範囲内である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチルリシン残基への結合、および／またはプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）は、本明細書に記載の化合物の有効量により、本明細書に記載のパーセンテージまたはパーセンテージの範囲だけ、阻害される。

#### 【0310】

ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、プロモおよび特異的末端（B E T）タンパク質により調節される遺伝子である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 2である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 2（1）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 2（2）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 3である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 3（1）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 3（2）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 4である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 4（1）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D 4（2）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D Tである。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D T（1）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、B R D T（2）である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、T B P（T A T A ボックス結合タンパク質）関連因子タンパク質（T A F）によって調節される遺伝子である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、T A F 1である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、T A F 1 Lである。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、C R E B 結合タンパク質（C B P）によって調節される遺伝子である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、E 1 A 結合タンパク質 p 3 0 0（E P 3 0 0）によって調節される遺伝子である。

#### 【0311】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野において知られているいずれの方法によっても調製され得る。一般に、かかる調製方法は、本明細書に記載の化合物（すなわち、「活性成分」）を、担体または賦形剤、および／または1以上の他の補助成分と結び付けること、および次いで、必要に応じて、および／または望ましい場合、製品を所望の単回または複数回の用量単位に成形すること、および／または包装すること、というステップを包含する。

#### 【0312】

医薬組成物は、単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として、大量に調製、包装および／または販売され得る。「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の、個別の量である。活性成分の量は、一般に、対象へ投与されるであろう活性成分の投薬量と等しいか、および／または、かかる投薬量の例えは2分の1または3分の1などの、かかる投薬量の都合の良い画分である。

#### 【0313】

本明細書に記載の医薬組成物中の、活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤、および／またはあらゆる追加成分の相対量は、処置される対象のアイデンティティ、サイズ、および／または状態に応じて、およびさらに、組成物が投与されるはずの経路に応じて、変動するであろう。組成物は、0.1%と100%（w/w）との間で活性成分を含んでもよい。

10

20

30

40

50

## 【0314】

提供される医薬組成物の製造に使用される、薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散剤および／または造粒剤、界面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、および／または油を包含する。ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、および香料もまた、組成物中に存在していてもよい。

## 【0315】

例示の希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターク、粉砂糖、およびこれらの混合物を包含する。

10

## 【0316】

例示の造粒剤および／または分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンブングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グーガム、シトラスパルプ、寒天、ペントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポビドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンブングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(デンプン1500)、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物を包含する。

20

## 【0317】

例示の界面活性剤および／または乳化剤は、天然の乳化剤(例として、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイドクレー(例として、ペントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例として、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリニアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例として、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル類(例として、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート(Tween(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween(登録商標)60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween(登録商標)80)、ソルビタンモノパルミテート(Span(登録商標)40)、ソルビタンモノステアラート(Span(登録商標)60)、ソルビタントリステアラート(Span(登録商標)65)、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート(Span(登録商標)80))、ポリオキシエチレンエステル(例として、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrj(登録商標)45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびSolutol(登録商標))、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例として、Cremophor(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例として、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij(登録商標)30))、ポリ(ビニルピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウラート、トリエタノールアミンオレアート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic(登録商標)

30

40

50

) F-68、Poloxamer P-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および／またはこれらの混合物を包含する。

#### 【0318】

例示の結合剤は、デンプン（例として、コーンスタークおよびデンプン糊）、ゼラチン、糖（例として、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然および合成ゴム（例として、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルゴム(panwar gum)、ガッヂゴム(ghatti gum)、オオバコエキス(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum(登録商標))、および落葉松アラボガラクタン)、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリラート、ワックス、水、アルコール、および／またはこれらの混合物を包含する。

10

#### 【0319】

例示の保存剤は、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、抗原虫性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、および他の保存剤を包含する。ある態様において、保存剤は、抗酸化剤である。他の態様において、保存剤は、キレート剤である。

#### 【0320】

例示の酸化防止剤は、アルファトコフェロール、ascaルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、ascaルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを包含する。

20

#### 【0321】

例示のキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩および水和物（例として、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等）、クエン酸およびその塩および水和物（例としてクエン酸一水和物）、フマル酸およびその塩および水和物、リンゴ酸塩およびその塩および水和物、リン酸およびその塩および水和物、および酒石酸およびその塩および水和物を包含する。例示の抗菌性保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサールを包含する。

30

#### 【0322】

例示の抗真菌性保存剤は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を包含する。

40

#### 【0323】

例示のアルコール保存剤は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールを包含する。

#### 【0324】

例示の酸性保存剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、ascaルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を包含する。

#### 【0325】

他の保存剤は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシリ酸デテロキシム(deteroxy mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒド

50

ロキシトルエン( BHT )、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム( SLS )、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム( LES )、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant( 登録商標 ) Plus、Phenonip( 登録商標 )、メチルパラベン、Germall( 登録商標 ) 115、Germaben( 登録商標 ) II、Nealone( 登録商標 )、Kathon( 登録商標 )、およびEuxyl( 登録商標 )を包含する。

#### 【 0326 】

例示の緩衝剤は、クエン酸緩衝溶液、酢酸緩衝溶液、リン酸緩衝溶液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、リン酸カルシウムヒドロキシド(calcium hydroxide phosphate)、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張食塩水、リングル液、エチルアルコール、およびこれらの混合物を包含する。

#### 【 0327 】

例示の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物を包含する。

#### 【 0328 】

例示の天然油は、アーモンド、杏仁、アボカド、ババスト、ベルガモット、ブラックカレント種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ油、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、アマニ、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツエアクベバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、ヤシ、オイルヤシの種、桃仁、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ、セイボリー、サジー、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚芽を包含する。例示の合成油は、これらに限定はされないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコーン360、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびこれらの混合物を包含する。

#### 【 0329 】

経口および非経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般に使用されている不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤(エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなど)、油(例として、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤を除くと、経口組成物は、アジュバント(湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料、および香料など)を包含し得る。非経口投与のある態様において、本明細書に記載

10

20

30

40

50

のコンジュゲートは、Cremophor(登録商標)、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、ポリマー、およびこれらの混合物などの可溶化剤と、混合される。

### 【0330】

注射用製剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿润剤および懸濁剤を使用して、知られている技術に従って製剤化され得る。無菌注射用製剤は、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルジョンであり得る。採用され得る、許容し得るビヒクルおよび溶媒には、水、リングル液、U.S.P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の固定油は従来、溶媒または懸濁媒体として採用されている。この目的のために、合成モノ-またはジ-グリセリドを包含するあらゆる無刺激性の固定油が、採用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も、注射剤の調製に使用される。

10

### 【0331】

注射用製剤は、例として、細菌保持フィルターに通す濾過によって、または使用に先立ち、滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解(dissolved)または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

### 【0332】

薬物の効果を持続させるために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが、しばしば望ましい。これは、難水溶性の、結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって、達成され得る。次いで、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、同様にして、結晶サイズおよび結晶形にも依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって、達成されてもよい。

20

### 【0333】

経直腸または経膣投与のための組成物は、典型的には、本明細書に記載のコンジュゲートを、ココアバター、ポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製され得る坐剤、または周囲温度では固体であるが体温では液体である、したがって直腸または膣腔の中で融解して活性成分を放出する、坐剤ワックスである。

### 【0334】

30

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を包含する。かかる固体剤形において、活性成分は、少なくとも1つの不活性な、薬学的に許容し得る賦形剤または担体(クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなど)と、および/または(a)充填剤または增量剤(デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸など)、(b)バインダー(カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど)、(c)湿润剤(humectant)(グリセロールなど)、(d)崩壊剤(寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、あるシリカート、および炭酸ナトリウムなど)、(e)溶解遅延剤(solution retarding agent)(パラフィンなど)、(f)吸収促進剤(四級アンモニウム化合物など)、(g)湿润剤(wetting agent)(セチルアルコールおよびグリセロールモノステアラートなど)、(h)吸収剤(カオリンおよびベントナイトクレーなど)、および(i)滑剤(タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、およびこれらの混合物と、混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を包含してもよい。

40

### 【0335】

類似するタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、および薬理学の技術分野において周知の他のコーティングなどのコ-

50

ティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらは、任意に、不透明化剤を含んでもよく、それらが、活性成分（単数または複数）のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において任意の遅延のし方で放出する組成物のものであり得る。使用され得るカプセル化組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。類似するタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。

#### 【 0 3 3 6 】

活性成分は、上に指摘されるとおりの 1 以上の賦形剤をもつマイクロカプセル型形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野において周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて、調製され得る。かかる固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも 1 種の不活性希釈剤と混合され得る。かかる固体剤形は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の追加物質、例として、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意に、不透明化剤を含んでもよく、およびそれらは、活性成分（単数または複数）のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において任意の遅延のし方で放出する組成物のものであり得る。使用され得るカプセル化剤の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。

#### 【 0 3 3 7 】

本明細書に記載の化合物の局所および / または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤、および / または貼付剤を包含してもよい。一般に、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容し得る担体または賦形剤、および / または必要に応じて、あらゆる必要な保存剤および / または緩衝剤と混和される。加えて、本開示は、経皮貼付剤の使用を企図し、これはしばしば、活性成分の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、例えば、活性成分を適正な媒体中に溶解および / または分配することによって、調製され得る。代替的にまたは加えて、速度は、速度制御膜を提供すること、および / または活性成分をポリマーマトリックスおよび / またはゲル中に分散させることのいずれかによつて、制御され得る。

#### 【 0 3 3 8 】

皮内組成物は、皮膚中への針の有効侵入長を限定するデバイスによって、投与され得る。代替的にまたは加えて、従来のシリンジも、皮内投与の古典的なマントー法に使用され得る。液体ジェット注射器を介して、および / または角質層を貫通して真皮に達するジェットを生成する針を介して、液体製剤を真皮に送達するジェット式注射デバイスは、好適である。圧縮ガスを使用して粉末形態の化合物を皮膚の外側の層を通って真皮へと加速させる、衝撃(ballistic)粉末 / 粒子送達デバイスは、好適である。

#### 【 0 3 3 9 】

局所投与に好適な製剤は、これらに限定されないが、リニメント剤、ローション剤などの液剤および / または半液剤、クリーム剤、軟膏剤などの水中油型および / または油中水型エマルション、および / またはペースト剤、および / または溶液剤および / または懸濁液剤を包含する。局所投与可能製剤は、例えば、約 1 % から約 10 % ( w / w ) まで活性成分を含んでもよいが、活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度と同程度であり得る。局所投与のための製剤はさらに、本明細書に記載の 1 以上の追加成分を含んでもよい。

#### 【 0 3 4 0 】

本明細書に記載の医薬組成物は、口腔を介する経肺投与に好適な製剤として、調製、包装、および / または販売され得る。かかる製剤は、活性成分を含みかつ、約 0 . 5 から約 7 ナノメートルまで、または約 1 から約 6 ナノメートルまでの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含んでもよい。かかる組成物は、都合の良いことに、投与のための乾燥粉末の形態

10

20

30

40

50

であって、前記投与が、噴射剤の流れが導かれて粉末を分散させる乾燥粉末リザーバを含むデバイスを使用するか、および／または密閉された容器中の低沸点噴射剤中に溶解および／または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの、自己推進溶媒／粉末分注容器を使用する。かかる粉末剤は、粒子を含み、ここで、重量において粒子の少なくとも 98 % が、0.5 ナノメートルより大きい直径を有し、数において粒子の少なくとも 95 % が、7 ナノメートル未満の直径を有する。代替的に、重量において粒子の少なくとも 95 % が、1 ナノメートルより大きい直径を有し、数において粒子の少なくとも 90 % が、6 ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を包含してもよく、都合の良いことに単位用量形態で提供される。

## 【0341】

10

低沸点噴射剤は、一般に、大気圧にて 65 °F を下回る沸点を有する液体噴射剤を包含する。一般に噴射剤は、組成物の 50 ~ 99.9 % (w/w) を構成してもよく、活性成分は、組成物の 0.1 ~ 20 % (w/w) を構成してもよい。噴射剤はさらに、液体非イオン性および／または固体アニオン性界面活性剤、および／または固体希釈剤（これは、活性成分を含む粒子と同じ位の粒子サイズを有してもよい）などの、追加成分を含んでもよい。

## 【0342】

経肺送達のために製剤化される本明細書に記載の医薬組成物は、活性成分を、溶液および／または懸濁液の液滴の形態で提供してもよい。かかる製剤は、活性成分を含む任意に滅菌性の、水性および／または希釈アルコール性の溶液および／または懸濁液として、調製、包装、および／または販売され得、都合の良いことに、あらゆる噴霧および／または微粒化デバイスを使用して投与されてもよい。かかる製剤はさらに、これらに限定されないが、サッカリンナトリウムなどの香味料、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、および／またはメチルヒドロキシベンゾアートなどの保存剤を包含する 1 以上の追加の成分を含んでもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約 0.1 から約 200 ナノメートルまでの範囲の平均直径を有してもよい。

20

## 【0343】

経肺送達に有用であるとして本明細書に記載の製剤は、本明細書に記載の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約 0.2 から 500 マイクロメートルまでの平均粒子を有する、粗い粉末である。かかる製剤は、鼻孔近くに保持された粉末の容器から、鼻腔を通して急速な吸入によって投与される。

30

## 【0344】

経鼻投与のための製剤は、例えば、わずか約 0.1 % (w/w) から 100 % (w/w) という多量の活性成分を含んでもよく、本明細書中に記載の 1 以上の追加成分を含んでもよい。本明細書に記載の医薬組成物は、口腔内投与のための製剤として、調製、包装、および／または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して作製された錠剤および／またはロゼンジの形態であってもよく、例えば、活性成分を 0.1 ~ 20 % (w/w) 含有してもよく、その余は、経口的に溶解可能および／または分解可能な組成物および、任意に、本明細書に記載の 1 以上の追加成分を含む。代替的に、口腔内投与のための製剤は、活性成分を含む粉末、および／またはエアロゾル化および／または微粒化された溶液および／または懸濁液を含んでもよい。かかる粉末化、エアロゾル化、および／またはエアロゾル化製剤は、分散されたとき、約 0.1 から約 200 ナノメートルまでの範囲の平均粒子および／または液滴サイズを有してもよく、さらに、本明細書に記載の 1 以上の追加成分を含んでもよい。

40

## 【0345】

本明細書に記載の医薬組成物は、眼科的投与のための製剤として、調製、包装、および／または販売され得る。かかる製剤は、例えば、水性または油性の液体担体または賦形剤中の、活性成分の 0.1 % (w/w) ~ 0.1 / 1.0 % (w/w) 溶液および／または懸濁液を包含する、例えば、点眼剤の形態であってもよい。かかる滴剤はさらに、緩衝剤、塩、および／または本明細書に記載の 1 以上の他の追加成分を含んでもよい。有用な

50

他の眼科的に投与可能な製剤は、微結晶形態および／またはリポソーム製剤中に、活性成分を含むものを包含する。点耳剤および／または点眼剤もまた、本開示の範囲内であると企図される。

#### 【0346】

本明細書に提供される医薬組成物の記載は主として、ヒトへの投与に好適な医薬組成物へ向けられているが、かかる組成物が一般に、あらゆる種類の動物への投与に好適であることが、当業者によって理解されるであろう。様々な動物への投与に好適な組成物にするための、ヒトへの投与に好適な医薬組成物の改変は、よく理解されており、獣医薬理学の当業者は、かかる改変を、通常の実験法を用いて設計および／または実施し得る。

#### 【0347】

本明細書に提供される化合物は、典型的には、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬量単位形態で製剤化される。しかしながら、本明細書に記載の組成物の1日総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で医師によって決定されるであろうことが、理解されるであろう。あらゆる特定の対象または生物に対する具体的な治療的有効用量レベルは、処置されている疾患および障害の重症度；採用される具体的な活性成分の活性；採用される具体的な組成物；対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事；投与の時間、投与経路、および採用される具体的な活性成分の排出速度；処置の期間；採用される具体的な活性成分と組み合わせて、またはこれと同時に使用される薬物；および、医療分野において周知の同様の因子を包含する、種々の因子に依存するであろう。

#### 【0348】

本明細書に提供される化合物および組成物は、経腸（例として、経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、直腸、腔内、腹腔内、局所（粉末剤、軟膏剤、クリーム剤、および／または滴剤による、など）、粘膜、経鼻、口腔内、舌下を包含する、あらゆる経路によって；気管内点滴注入、気管支点滴注入、および／または吸入によって；および／または経口スプレー、鼻腔スプレーおよび／またはエアロゾルとして、投与され得る。具体的に企図される経路は、経口投与、静脈内投与（例として、全身静脈内注射）、血液および／またはリンパ供給を介する局部投与、および／または患部への直接投与である。一般に、投与の最も適切な経路は、薬剤の性質（例として、胃腸管の環境におけるその安定性）、および／または対象の状態（例として、対象が、経口投与を忍容できるかどうか）を包含する、種々の因子に依存するであろう。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、対象の眼への局所投与に好適である。

#### 【0349】

有効量を達成するのに要される化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物のアイデンティティ、投与のし方等に依存して、対象ごとに変動するであろう。所望の投薬量は、1日3回、1日2回、1日1回、隔日、2日おき、3日おき、毎週、2週間毎、3週間毎、または4週間毎に送達され得る。ある態様において、所望の投薬量は、複数回投与（例として、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはそれ以上の投与）を使用して送達され得る。有効量は、単回用量（例として、単回経口用量）または複数回用量（例として、複数回経口用量）に包含されてもよい。ある態様において、複数回用量が、対象へ投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量のいずれか2回の用量は、異なる量かまたは実質的に同じ量の本明細書に記載の化合物を包含する。ある態様において、複数回用量が、対象へ投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日につき3用量、1日につき2用量、1日につき用量、隔日に1用量、3日おきに1用量、毎週1用量、2週毎に1用量、3週毎に1用量、または4週毎に1用量である。ある態様において、数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり1用量である。ある態様において、数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり2用量である。ある態様におい

10

20

30

40

50

て、数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり3用量である。ある態様において、複数回用量が、対象へ投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、1日、2日間、4日間、1週間、2週間、3週間、1カ月、2カ月間、3カ月間、4カ月間、6カ月間、9カ月間、1年間、2年間、3年間、4年間、5年間、7年間、10年間、15年間、20年間、または対象、組織、または細胞の生存期間である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、3カ月間、6カ月間、または1年間である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、対象、組織、または細胞の生存期間である。ある態様において、本明細書に記載の用量（例として、単回用量、または複数回用量のいずれかの用量）は、独立して、本明細書に記載の化合物の、 $0.1\text{ }\mu\text{g}$ と $1\text{ }\mu\text{g}$ との間、 $0.001\text{ mg}$ と $0.01\text{ mg}$ との間、 $0.01\text{ mg}$ と $0.1\text{ mg}$ との間、 $0.1\text{ mg}$ と $1\text{ mg}$ との間、 $1\text{ mg}$ と $3\text{ mg}$ との間、 $3\text{ mg}$ と $10\text{ mg}$ との間、 $10\text{ mg}$ と $30\text{ mg}$ との間、 $30\text{ mg}$ と $100\text{ mg}$ との間、 $100\text{ mg}$ と $300\text{ mg}$ との間、 $300\text{ mg}$ と $1,000\text{ mg}$ との間、または $1\text{ g}$ と $10\text{ g}$ との間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の $1\text{ mg}$ と $3\text{ mg}$ との間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の $3\text{ mg}$ と $10\text{ mg}$ との間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の $10\text{ mg}$ と $30\text{ mg}$ との間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の $30\text{ mg}$ と $100\text{ mg}$ との間（両端を含む）を包含する。

#### 【0350】

ある態様において、 $70\text{ kg}$ の成人に対して1日につき1回以上投与するための化合物の有効量は、化合物を単位剤形あたり、約 $0.0001\text{ mg}$ ～約 $3000\text{ mg}$ 、約 $0.001\text{ mg}$ ～約 $2000\text{ mg}$ 、約 $0.0001\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 、約 $0.001\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 、約 $0.01\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 、約 $0.1\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 、約 $1\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 、または約 $100\text{ mg}$ ～約 $1000\text{ mg}$ 含んでもよい。

#### 【0351】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、投薬量レベルにて、所望の治療的および/または予防的效果を得るために、1日につき1回以上、1日あたり対象の体重の、約 $0.001\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $100\text{ mg}/\text{kg}$ まで、約 $0.01\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $50\text{ mg}/\text{kg}$ まで、好ましくは約 $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $40\text{ mg}/\text{kg}$ まで、好ましくは約 $0.5\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $30\text{ mg}/\text{kg}$ まで、約 $0.01\text{ mg}/\text{kg}$ から $10\text{ mg}/\text{kg}$ まで、約 $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $10\text{ mg}/\text{kg}$ まで、より好ましくは約 $1\text{ mg}/\text{kg}$ から約 $25\text{ mg}/\text{kg}$ まで送達するのに充分であり得る。

#### 【0352】

本明細書に記載されるとおりの用量範囲が、提供される医薬組成物の、成人への投与のための指針を提供することは解されるであろう。例えば、小児または青年へ投与される量は、医師または当業者によって決定され得、成人へ投与される量より少ないか、または同じであり得る。

#### 【0353】

本明細書に記載の化合物または組成物が、1以上の追加の医薬剤（例として、治療的および/または予防的に活性な薬剤）と組み合わせて投与され得ることもまた、解されるであろう。化合物または組成物は、追加の医薬剤と組み合わせて投与され得るが、前記追加の医薬剤は、それらの活性（例として、疾患の処置を、これを必要とする対象において行うこと、疾患の予防を、これを必要とする対象において行うこと、疾患の発症リスクの低減を、これを必要とする対象において行うこと、ウイルスの複製を阻害すること、ウイルスを死滅させること、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害すること、対象または細胞におけるプロモドメインの活性を阻害すること、対象または細

10

20

30

40

50

胞における、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル・リシン残基への結合を阻害すること、転写伸長を調整する（例として、阻害する）こと、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として転写）を調整する（例として、阻害する）こと、細胞のアポトーシスを誘導すること、対象におけるアポトーシスを誘導すること、対象または細胞におけるG1期停止を誘導すること、における活性（例として、効力および／または有効性）、生物学的利用能、および／または安全性を改善するか、薬剤耐性を低減させるか、それらの代謝を低減および／または変更するか、それらの排出を阻害するか、および／または対象の体内でのそれらの分布を変更する。採用される治療法が、同じ障害に対して所望の効果を達成してもよく、および／またはそれが、異なる効果を達成してもよいこともまた、解されるであろう。ある態様において、本明細書に記載の化合物および追加の医薬剤を包含する本明細書に記載の医薬組成物は、化合物と追加の医薬剤の両方ではなく、その1つを包含する医薬組成物には存在しない相乗効果を示す。

#### 【0354】

化合物または組成物は、例として、併用療法として有用であり得る、1以上の追加の医薬剤と同時に、それに先立ち、またはそれに続いて、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な薬剤を包含する。医薬剤はまた、予防的に活性な薬剤をも包含する。医薬剤は、薬物化合物（例として、ヒトまたは獣医学的使用のために米国食品医薬品局によって承認された、米国連邦規則集（CFR）に提供されるとおりの化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質へ繋げられた小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの有機小分子を包含する。ある態様において、追加の医薬剤は、本明細書に記載の疾患を処置および／または予防するのに有用な医薬剤である。追加の各医薬剤は、その医薬剤について決定された用量にておよび／または時間スケジュールで、投与されてもよい。追加の医薬剤はまた、互いと一緒に、および／または本明細書に記載の化合物または組成物と一緒に、単回用量で投与されても、または異なる用量で個別に投与されてもよい。レジメンにおいて採用されるための特定の組み合わせは、本明細書に記載の化合物の、追加の医薬剤（単数または複数）との適合性、および／または達成されるべき所望の治療的および／または予防的效果を、考慮するであろう。一般に、組み合わせて利用される追加の医薬剤（単数または複数）は、それらが個々に利用されるレベルを超えないレベルにて利用されることが予期される。いくつかの態様において、組み合わせて利用されるレベルは、個々に利用されるものよりも低くなるであろう。

#### 【0355】

追加の医薬剤は、これらに限定はされないが、抗増殖剤、抗がん剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心臓血管剤、コレステロール低下薬、抗糖尿病薬、抗アレルギー薬、避妊薬、および鎮痛剤を包含する。ある態様において、追加の医薬剤は、抗増殖剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、抗がん剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、抗白血病剤である。ある態様において、追加の薬剤は、ABITREXATE（メトトレキサート）、ADE、アドリアマイシンRDF（塩酸ドキソルビシン）、Ambochlorin（クロラムブシリ）、ARRANON（ネララビン）、ARZERRA（オファツムマブ）、BOSULIF（ボスチニブ）、BUSULFEX（ブルファン）、CAMPATH（アレムツズマブ）、CERUBIDINE（塩酸ダウノルビシン）、CLAFEN（シクロホスファミド）、CLOFAREX（クロファラビン）、CLOLAR（クロファラビン）、CVP、CYTOSAR-U（シタラビン）、CYTOXAN（シクロホスファミド）、ERWINAZE（Erwinia Chrysanthemi由来アスピラギナーゼ）、FLUDARA（リン酸フルダラビン）、FOLEX（メトトレキサート）、FOLEX PFS（メトトレキサート）、GAZYVA（オビヌツズマブ）、GLEEVEC（メシル酸イマチニブ）、Hyper-CVAD、ICLUSIG（塩酸ポナチニブ）、IMBRUVICA（イブルチニブ）、LEUKERAN（クロラムブシリ）、LINFOLIZIN（クロラムブシリ）、M

ARQIBO (硫酸ビンクリスチニポソーム)、METHOTREXATE LPF (メトトレキサート)、MEXATE (メトトレキサート)、MEXATE-AQ (メトトレキサート)、塩酸ミトキサントロン、MUSTARGEN (塩酸メクロレタミン)、MYLERAN (ブルスルファン)、NEOSAR (シクロホスファミド)、ONCASPAR (ペグアスパラガーゼ)、PURINETHOL (メルカプトプリン)、PURIXAN (メルカプトプリン)、ルビドマイシン (塩酸ダウノルビシン)、SPRYCEL (ダサチニブ)、SYNRIBO (オマセタキシン・メペサクシネート)、TARABINE PFS (シタラビン)、TASIGNA (ニロチニブ)、TREANDA (塩酸ベンダムスチン)、TRISENOX (三酸化ヒ素)、VINCASAR PFS (硫酸ビンクリスチニ)、ZYDELIG (イデラリシブ)、またはこれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬剤は、抗リンパ腫剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、ABITREXATE (メトトレキサート)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、ADCETRIS (ブレンツキシマブベドチニ)、アドリアマイシンPFS (塩酸ドキソルビシン)、アドリアマイシンRDF (塩酸ドキソルビシン)、AMBOCHLORIN (クロラムブシリ)、AMBOCLORIN (クロラムブシリ)、ARRANON (ネララビン)、BEACOPP、BECENUM (カルムスチン)、BELEODAQ (ベリノスタット)、BEXXAR (トシツモマブおよびヨウ素I 131 トシツモマブ)、BICNU (カルムスチン)、BLENOXANE (ブレオマイシン)、CARMUBRIS (カルムスチン)、CHOP、CLAFEN (シクロホスファミド)、COPP、COPP-ABV、CVP、CYTOXAN (シクロホスファミド)、DEPOCYT (リボゾーマルシタラビン)、DTIC-DOME (ダカルバジン)、EPOCH、FOLEX (メトトレキサート)、FOLEX PFS (メトトレキサート)、FOLOTYN (プララトレキサート)、HYPER-CVAD、ICE、IMBRUVICA (イブルチニブ)、INTRON A (組み換えインターフェロンアルファ - 2 b)、ISTODAX (ロミデプシン)、LEUKERAN (クロラムブシリ)、LINFOLIZIN (クロラムブシリ)、ロムスチン、MATULANE (塩酸プロカルバジン)、METHOTREXATE LPF (メトトレキサート)、MEXATE (メトトレキサート)、MEXATE-AQ (メトトレキサート)、MOPP、MOZOBIL (ブレリキサホル)、MUSTARGEN (塩酸メクロレタミン)、NEOSAR (シクロホスファミド)、OEPA、ONTAK (デニロイキンジフチトクス)、OPPA、R-CHOP、REVOLIMID (レナリドミド)、RITUXAN (リツキシマブ)、STANFORD V、TREANDA (塩酸ベンダムスチン)、VAMP、VELBAN (硫酸ビンプラスチニ)、VELCADE (ボルテゾミブ)、VELSAR (硫酸ビンプラスチニ)、VINCASAR PFS (硫酸ビンクリスチニ)、ZEVALIN (イブリツモマブチウキセタン)、ZOLINZA (ボリノスタット)、ZYDELIG (イデラリシブ)、またはこれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬剤は、REVOLIMID (レナリドミド)、DACOGEN (デシタビン)、VIDAZA (アザシチジン)、CYTOSAR-U (シタラビン)、IDAMYCIN (イダルビシン)、CERUBIDINE (ダウノルビシン)、LEUKERAN (クロラムブシリ)、NEOSAR (シクロホスファミド)、FLUDARA (フルダラビン)、LEUSTATIN (クラドリビン)、またはこれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬剤は、ABITREXATE (メトトレキサート)、ABRAXANE (パクリタキセル・アルブミン安定化ナノ粒子製剤)、AC、AC-T、ADE、アドリアマイシンPFS (塩酸ドキソルビシン)、ADRUCIL (フルオロウラシル)、AFINITOR (エベロリムス)、AFINTORDISPERZ (エベロリムス)、ALDARA (イミキモド)、ALIMTA (ペメトレキセドニナトリウム)、AREDIA (パミドロン酸二ナトリウム)、ARIMIDEX (アナストロゾール)、AROMASIN (エキセメスタン)、AVASTIN (ベバシズマブ)、BECENUM (カルムスチン)、BEP、BICNU (カルムスチン)、BLENOXANE (ブレオマイシン)、CAF、CAMPTOSAR (塩酸イリノテカン)、CAPOX、CAPRELSA (バンデタニブ)、CARBOPLATIN-TAXOL、CARMUBRIS (カルムスチン)、CASODEX (ビカルタミド)、CEENU (ロムスチン)、CERUBIDINE (塩酸ダウノルビシン)、CERVARIX (組み換えHPV二価ワクチン)、CLAFEN (シクロホスファミド)、CMF、COMETRIQ (カボザンチニブ-s-リンゴ酸)、COSMEGEN (ダクチノマイシン)、CYFOS (イホスファミド)、CYRAMZA (ラムシルマブ)、CYTOSAR-U (シタラビン)、CYTOXAN (シクロホスファミド)、DACOGEN (デシタビン)、DEGARELIX、DOXIL (塩酸ドキソルビシンリポソーム)、塩酸ドキソルビシン、DOX-SL (塩酸ドキソルビシンリポソーム)、DTIC-DOME

10

20

30

40

50

(ダカルバジン)、EFUDEX(フルオロウラシル)、ELLENCE(塩酸エピルビシン)、ELOXATIN(オキサリプラチン)、ERBITUX(セツキシマブ)、ERIVEDGE(ビスマデギブ)、ETOPOPHOS(リン酸エトボシド)、EVACET(塩酸ドキソルビシンリポソーム)、FARESTON(トレミフェン)、FASLODEX(フルベストラント)、FEC、FEMARA(レトロゾール)、FLUOROPLEX(フルオロウラシル)、FOLEX(メトトレキサート)、FOLEX PFS(メトトレキサート)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CE TUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL(組み換えヒトパピローマウイルス(HPV)四価ワクチン)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR(塩酸ゲムシタビン)、GILOTrif(ニマレイン酸アファチニブ)、GLEEVEC(メシル酸イマチニブ)、GLIADEL(カルムスチンインプラント)、GLIADEL WAFER(カルムスチンインプラント)、HERCEPTIN(トラスツズマブ)、HYCAMTIN(塩酸トポテカン)、IFEX(イホスファミド)、IFOSFAMIDUM(イホスファミド)、INLYTA(アキシチニブ)、INTRON A(組み換えインターフェロンアルファ-2b)、IRESSA(ゲフィチニブ)、IXEMPRA(イクサベピロン)、JAKAFI(リン酸ルキソリチニブ)、JEVTANA(カバジタキセル)、KADCYLA(ado-トラスツズマブ・エムタンシン)、KEYTRUDA(ペンプロリズマブ)、KYPROLIS(カーフィルゾミブ)、LIPODOX(塩酸ドキソルビシンリポソーム)、LUPRON(酢酸ロイプロイド)、LUPRON DEPOT(酢酸ロイプロイド)、LUPRON DEPOT-3 MONTH(酢酸ロイプロイド)、LUPRON DEPOT-4 MONTH(酢酸ロイプロイド)、LUPRON DEPOT-PED(酢酸ロイプロイド)、MEGACE(酢酸メゲストロール)、MEKINIST(トラメチニブ)、METHAZOLASTONE(テモゾロミド)、METHOTREXATE LPF(メトトレキサート)、MEXATE(メトトレキサート)、MEXATE-AQ(メトトレキサート)、塩酸ミトキサントロン、MITOZYTREX(マイトイマイシンc)、MOZOBIL(プレリキサホル)、MUSTARGEN(塩酸メクロレタミン)、MUTAMYCIN(マイトイマイシンc)、MYLOSAR(アザシチジン)、NAVELBINE(酒石酸ビノレルビン)、NEOSAR(シクロホスファミド)、NEXAVAR(トシリ酸ソラフェニブ)、NOLVADEX(クエン酸タモキシフェン)、NOVALDEX(クエン酸タモキシフェン)、OFF、PAD、PARAPLAT(カルボプラチニン)、PARAPLATIN(カルボプラチニン)、PEG-INTRON(ペグインターフェロンアルファ-2b)、PEMETREXED DISODIUM、PERJETA(ペルツズマブ)、PLATINOL(シスプラチニン)、PLATINOL-AQ(シスプラチニン)、POMALYST(ポマリドミド)、プレドニゾン、PROLEUKIN(アルデスロイキン)、PROLIA(デノスマブ)、PROVENGE(シプロロイセルT)、REVLIMID(レナリドミド)、ルビドマイシン(塩酸ダウノルビシン)、SPRYCEL(ダサチニブ)、STIVARGA(レゴラフェニブ)、SUTENT(リング酸スニチニブ)、SYLATRON(ペグインターフェロンアルファ-2b)、SYLVANT(シルツキシマブ)、SYNOVIR(サリドマイド)、TAC、TAFINLAR(ダプラフェニブ)、TARABINE PFS(シタラビン)、TARCEVA(塩酸エルロチニブ)、TASIGNA(ニロチニブ)、TAXOL(パクリタキセル)、TAXOTERE(ドセタキセル)、TEMODAR(テモゾロミド)、THALOMID(サリドマイド)、TOPOSAR(エトポシド)、TORISEL(テムシロリムス)、TPF、TRISENOX(三酸化ヒ素)、TYKERB(トシリ酸ラバチニブ)、VECTIBIX(パニツムマブ)、VEIP、VELBAN(硫酸ビンプラスチニン)、VELCADE(ボルテゾミブ)、VELSAR(硫酸ビンプラスチニン)、VEPESID(エトポシド)、VIADUR(酢酸ロイプロイド)、VIDAZA(アザシチジン)、VINCASAR PFS(硫酸ビンクリスチニン)、VOTRIENT(塩酸バゾバニブ)、WELLCOVORIN(ロイコボリンカルシウム)、XALKORI(クリゾチニブ)、XELODA(カペシタビン)、XELOX、XGEVA(デノスマブ)、XOFIGO(塩化ラジウム223)、XTANDI(エンザルタミド)、YERVOY(イピリムマブ)、ZALTRAP(ziv-アフリベルセプト)、ZELBORAF(ベムラフェニブ)、ZOLADEX(酢酸ゴセレリン)、ZOMETA(ゾレドロン酸)、ZYKADIA(セリチニブ)、ZYTIGA(酢酸アビラテロン)、またはこれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬剤は、抗ウイルス剤である。ある態様において、追加の薬剤は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダーである。ある態様において、追加の薬剤は、プロモドメインのバインダーである。ある態様において、追加の薬

10

20

30

40

50

剤は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダーまたはインヒビターである。ある態様において、追加の薬剤は、プロモドメインのバインダーまたはインヒビターである。ある態様において、追加の薬剤は、エピジェネティックモジュレーターまたは転写モジュレーター（例として、DNAメチルトランスフェラーゼインヒビター、ヒストンデアセチラーゼインヒビター（HDACインヒビター）、リシンメチルトランスフェラーゼインヒビター）、抗有糸分裂薬（例として、タキサンおよびビンカアルカロイド）、ホルモン受容体モジュレーター（例として、エストロゲン受容体モジュレーターおよびアンドロゲン受容体モジュレーター）、細胞シグナル伝達経路インヒビター（例として、チロシンキナーゼインヒビター）、タンパク質安定性のモジュレーター（例として、プロテアソームインヒビター）、Hsp90インヒビター、グルココルチコイド、オールトランスレチノイン酸、および分化を促進する他の薬剤からなる群から選択される。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、これらに限定されないが、手術、放射線療法、移植（例として、幹細胞移植、骨髄移植）、免疫療法、ウイルス剤を包含する抗がん療法と組み合わせて、投与され得る。ある態様において、追加の医薬剤は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダーである。ある態様において、追加の医薬剤は、プロモドメインのバインダーである。ある態様において、追加の医薬剤は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダーまたはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬剤は、プロモドメインのバインダーまたはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬剤は、プロモドメイン含有タンパク質のバインダー（例として、チロシンキナーゼインヒビター）、タンパク質安定性のモジュレーター（例として、プロテアソームインヒビター）、リシンメチルトランスフェラーゼインヒビター（HDACインヒビター）、抗有糸分裂薬（例として、タキサンおよびビンカ  
10  
アルカロイド）、ホルモン受容体モジュレーター（例として、エストロゲン受容体モジュレーターおよびアンドロゲン受容体モジュレーター）、細胞シグナル伝達経路インヒビター（例として、チロシンキナーゼインヒビター）、タンパク質安定性のモジュレーター（例として、プロテアソームインヒビター）、Hsp90インヒビター、グルココルチコイド、オールトランスレチノイン酸、および分化を促進する他の薬剤からなる群から選択される。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、これらに限定されないが、手術、放射線療法、および化学療法を包含する抗がん剤と組み合わせて、投与され得る。

ある態様において、追加の医薬剤は、免疫モジュレーター(an immune modulator)（例として、チェックポイントインヒビター）である。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、刺激性免疫分子(a stimulatory immune molecule)の発現または活性を活性化する。いくつかの態様において、刺激性免疫分子は、4-1BB(CD137)、CD137L、OX40、OX40L、ICOS、CD40、CD40L、CD70、CD27、CD28、CD80、CD86、B7RP1、およびHVEMからなる群から選択される。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、阻害性免疫分子（例として、免疫チェックポイント分子）の発現または活性を阻害する。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、免疫チェックポイントインヒビターである。いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、CTLA-4、PD-1、PDL-1、PDL-2、TIM3、LAG3、B7-H3、B7-H4、BTLA、GAL9、およびA2aRからなる群から選択させる免疫チェックポイントタンパク質のインタビューである。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、ペプチド、抗体、干渉RNA、または小分子である。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、モノクローナル抗体、またはIg融合タンパク質である。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、刺激性免疫分子（例として、4-1BB(CD137)、CD137L、OX40、OX40L、ICOS、CD40、CD40L、CD70、CD27、CD28、CD80、CD86、B7RP1、またはHVEM）へ向けられるアゴニスト抗体(an agonistic antibody)である。いくつかの態様において、免疫モジュレーターは、免疫チェックポイントインヒビターである。いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビター  
20  
30  
40  
50

は、ペプチド、抗体、干渉RNA、または小分子である。いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、モノクローナル抗体、またはIg融合タンパク質である。いくつかの態様において、免疫チェックポイントインヒビターは、CTLA-4、PD-1、PDL-1、PDL-2、TIM3、LAG3、B7-H3、B7-H4、BTLA、GAL9、およびA2aRからなる群から選択される免疫チェックポイントタンパク質のインヒビターである。

#### 【0356】

本開示に網羅されるのにはまた、キット（例として、医薬パック）もある。提供されるキットは、本明細書に記載の医薬組成物または化合物、および容器（例として、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、および／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）を含んでもよい。いくつかの態様において、提供されるキットは、任意にさらに、本明細書に記載の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための薬学的賦形剤を含む第2容器を包含してもよい。いくつかの態様において、第1容器および第2容器中に提供される、本明細書に記載の医薬組成物または化合物は、組み合わされて1単位剤形を形成する。

#### 【0357】

よって、一側面において、提供されるのは、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグ、またはその医薬組成物を含む第1容器を包含する、キットである。ある態様において、キットは、本明細書に記載の疾患の処置および／または予防を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、本明細書に記載の疾患の処置を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、本明細書に記載の疾患の予防を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、本明細書に記載の疾患の発症リスクの低減を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、男性避妊に有用である。ある態様において、キットは、精子形成を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、ウイルスの複製を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、ウイルスを死滅させるのに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、増大した活性などの異常な活性）を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞におけるプロモドメインの活性（例として、増大した活性などの異常な活性）を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル-リシン残基への結合を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞における転写伸長を調整する（例として、阻害する）のに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）を調整する（例として、下方制御または阻害する）のに有用である。ある態様において、キットは、細胞のアポトーシスを誘導するのに有用である。ある態様において、キットは、対象におけるアポトーシスを誘導するのに有用である。ある態様において、有効量は、対象または細胞におけるG1期停止を誘導するのに有用である。

#### 【0358】

ある態様において、キットは、本開示の方法において有用な化合物を同定するための、化合物のライブラリをスクリーニングするのに有用である。

#### 【0359】

ある態様において、本明細書に記載のキットはさらに、本開示の方法においてキットを使用するための指示（例として、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を対象へ投与するための指示）などの、キットを使用するための指示を包含する。本明細書に記載のキットはまた、米国食品医薬品局（FDA）などの規制機関によって要されるとおりの情報も包含してもよい。ある態様において、キットに包含される情報は、処方の情報である。

10

20

30

40

50

ある態様において、キットおよび指示は、本明細書に記載の疾患の処置および／または予防を、これを必要とする対象において行うことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、本明細書に記載の疾患の処置を、これを必要とする対象において行うことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、本明細書に記載の疾患の予防を、これを必要とする対象において行うことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、本明細書に記載の疾患の発症リスクの低減を、これを必要とする対象において行うことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、男性避妊を提供する。ある態様において、キットおよび指示は、ウイルスの複製を阻害することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、ウイルスを死滅させることを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、増大した活性などの異常な活性）を阻害することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞における、プロモドメインの活性（例として、増大した活性などの異常な活性）を阻害することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル・リシン残基への結合を阻害することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、転写伸長を調整する（例として、阻害する）ことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）を調整する（例として、下方制御または阻害する）ことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、*in vitro*細胞のアポトーシスを誘導することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象における細胞のアポトーシスを誘導することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞におけるG1期停止を誘導することを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、本開示の方法において有用である化合物を同定するための、化合物のライブラリをスクリーニングすることを提供する。本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の1以上の追加の医薬剤を、別個の組成物として包含してもよい。

#### 【0360】

##### 処置の方法および使用

本明細書に記載の化合物（例として、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)で表される化合物）は、プロモドメイン含有タンパク質と結合することが見出された。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質へ結合する。いかなる特定の理論によって束縛されることを望まないが、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインのポケットの中で結合すると考えられる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の2つの異なるプロモドメインのポケットの中で同時に結合するか考えられる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル・リジン残基を模倣することによって、プロモドメインの結合ポケットの中で結合する。

#### 【0361】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質と非共有結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質と可逆的に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、異常な活性、増大した活性）を阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメインの活性（例として、異常な活性、増大した活性）を阻害する。ある態様において、プロモドメインの活性は、別のタンパク質またはペプチド（例として、ヒストン）の一部であってもよいアセチル化リジン残基（例として、ヒストンのN末端尾部上のアセチル化リジン残基）と結合する、プロモドメインの能力である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質へ特異的に結合する（例として、プロモドメイン含有タンパク質に対して、異なるプロモドメイン含有タンパク質に対するよりも、および／またはプロモドメイン含有タ

10

20

30

40

50

ンパク質ではないタンパク質に対するよりも、高い結合親和性で結合する）。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインに、特異的に結合する（例として、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインに対して、プロモドメイン含有タンパク質の非プロモドメインに対するよりも、高い結合親和性で結合する）。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質に非特異的に結合する（例として、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインへ結合する）。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、転写伸長を低減する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の細胞内局在を乱す。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、クロマチン結合を低減させる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質（例として、ヒストン）のDNAへの結合を低減させることによって、クロマチンの形成を阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、ヒストンH4 Kacペプチドの、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインへの結合を阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインにおける進化的に保存されたアスパラギンとともに、1以上の水素結合を形成する。ある態様において、アスパラギンは、BRD4(1)のAsn140およびBRD2(2)のAsn429である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD4またはBRD2である；およびアスパラギンは、BRD4(1)のAsn140およびBRD2(2)のAsn429である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、細胞環境においてクロマチンと競合してプロモドメインへ結合する。よって、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性に関連する疾患（例として、増殖性疾患）の処置に有用であり得ることが、予期される。

### 【0362】

本明細書に記載のとおり、本発明の化合物は、二価であり、したがって単一のタンパク質上の2つの異なる部位に同時に結合することが可能である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の2つの異なる部位に同時に結合する。ある態様において、本発明の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン1(BD1)およびプロモドメイン2(BD2)に同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、プロモドメイン含有タンパク質4(BRD4)の2つの異なるプロモドメインに同時に結合する。ある態様において、本明細書に提供される化合物は、BRD4のBD1およびBD2に同時に結合する。

### 【0363】

本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質と結合してもよく、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害してもよい。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、プロモおよび特異的末端(BET)タンパク質である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD2である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD2(1)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD2(2)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質はBRD3である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD3(1)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD3(2)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD4である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD4(1)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRD4(2)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRDTである。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRDT(1)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、BRDT(2)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、TBP(TATAボックス結合タンパク質)関連因子タンパク質(TAF)である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、TAF1である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、TAF1Lである。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、CREB結合タンパク質(CBP)である。ある態様において、プロモド

10

20

30

40

50

メイン含有タンパク質は、E 1 A 結合タンパク質 p 3 0 0 ( E P 3 0 0 ) である。

#### 【 0 3 6 4 】

本明細書に記載の化合物の、プロモドメイン含有タンパク質に対する結合親和性は、当該技術分野において知られている方法（例として、等温滴定熱量測定（ I T C ））を使用して、本明細書に記載の化合物とプロモドメイン含有タンパク質との付加体の解離定数（  $K_d$  ）値によって、測定されてもよい。ある態様において、付加体は、互いに結合している（例として、共有結合または非共有結合で）、本明細書に記載の化合物およびプロモドメイン含有タンパク質を含む。ある態様において、付加体の  $K_d$  値は、最大で約 1 0 0  $\mu$  M、最大で約 3 0  $\mu$  M、最大で約 1 0  $\mu$  M、最大で約 3  $\mu$  M、最大で約 1  $\mu$  M、最大で約 3 0 0 n M、最大で約 1 0 0 n M、最大で約 3 0 n M、最大で約 1 0 n M、最大で約 3 n M、または最大で約 1 n M である。ある態様において、付加体の  $K_d$  値は、少なくとも約 1 n M、少なくとも約 1 0 n M、少なくとも約 1 0 0 n M、少なくとも約 1  $\mu$  M、少なくとも約 1 0  $\mu$  M、または少なくとも約 1 0 0  $\mu$  M である。上に参照される範囲の組み合わせ（例として、最大で約 1 0  $\mu$  M および少なくとも約 1 n M ）もまた、本開示の範囲内である。他の範囲もまた可能である。10

#### 【 0 3 6 5 】

ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、本明細書に記載の化合物によって阻害される。プロモドメイン含有タンパク質の活性の、本明細書に記載の化合物による阻害は、本明細書に記載の化合物、またはその医薬組成物が、プロモドメイン含有タンパク質に接触させられたときの、本明細書に記載の化合物の半数阻害濃度（  $I C_{50}$  ）値によって測定されてもよい。ある態様において、  $I C_{50}$  値は、競合結合アッセイによって得られる。ある態様において、  $I C_{50}$  値は、本明細書に記載の方法によって得られる。ある態様において、本明細書に記載の化合物の  $I C_{50}$  値は、最大で約 1 mM、最大で約 3 0 0  $\mu$  M、最大で約 1 0 0  $\mu$  M、最大で約 3 0  $\mu$  M、最大で約 1 0  $\mu$  M、最大で約 3  $\mu$  M、最大で約 1  $\mu$  M、最大で約 3 0 0 n M、最大で約 1 0 0 n M、最大で約 3 0 n M、最大で約 1 0 n M、最大で約 3 n M、または最大で約 1 n M である。ある態様において、本明細書に記載の化合物の  $I C_{50}$  値は、少なくとも約 1 n M、少なくとも約 3 n M、少なくとも約 1 0 n M、少なくとも約 3 0 n M、少なくとも約 1 0 0 n M、少なくとも約 3 0 0 n M、少なくとも約 1  $\mu$  M、少なくとも約 3  $\mu$  M、少なくとも約 1 0  $\mu$  M、少なくとも約 3 0  $\mu$  M、少なくとも約 1 0 0  $\mu$  M、少なくとも約 3 0 0  $\mu$  M、または少なくとも約 1 m M である。上に参照される範囲の組み合わせ（例として、最大で約 3 0 0  $\mu$  M および少なくとも約 1  $\mu$  M ）もまた、本開示の範囲内である。他の範囲もまた可能である。20

ある態様において、本明細書に記載の化合物の  $I C_{50}$  値は、最大で約 3 0 0  $\mu$  M である。ある態様において、本明細書に記載の化合物の  $I C_{50}$  値は、最大で約 3 0  $\mu$  M である。ある態様において、本明細書に記載の化合物の  $I C_{50}$  値は、最大で約 1 0  $\mu$  M である。30

#### 【 0 3 6 6 】

本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を選択的に阻害してもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、異なるプロモドメイン含有タンパク質と比較して、選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質ではないタンパク質に対して、プロモドメイン含有タンパク質の活性を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、B E T タンパク質を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、B R D 2 を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、B R D 3 を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、B R D 4 を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、B R D T を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、T A F タンパク質（例として、T A F 1 または T A F 1 L ）、C B P 、および / または E P 3 0 0 を選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、2 種以上のプロモドメイン含有タンパク質の、非選択的インヒビターである。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質およびプロモドメイン含有タ40

ンパク質ではないタンパク質の、非選択的インヒビターである。

### 【0367】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、キナーゼ（例として、本明細書に記載のキナーゼ）と比較して、選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、M P S 1 ( T T K )、E R K 5 ( B M K 1、M A P K 7 )、ポロキナーゼ（例えば、ポロキナーゼ1、ポロキナーゼ2、ポロキナーゼ3、ポロキナーゼ4）、A c k 1、A c k 2、A b I、D C A M K L 1、A B L 1、A b I変異体、D C A M K L 2、A R K 5、B R K、M K N K 2、F G F R 4、T N K 1、P L K 1、U L K 2、P L K 4、P R K D 1、P R K D 2、P R K D 3、R O S 1、R P S 6 K A 6、T A O K 1、T A O K 3、T N K 2、B c r - A b 1、G A K、c S r c、T P R - M e t、T i e 2、M E T、F G F R 3、A u r o r a、A x I、B m x、B T K、c - k i t、C H K 2、F l t 3、M S T 2、p 7 0 S 6 K、P D G F R、P K B、P K C、R a f、R O C K - H、R s k 1、S G K、T r k A、T r k B、および／またはT r k Cと比較して、選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、M A P キナーゼと比較して選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、有糸分裂紡錘体キナーゼと比較して、選択的に阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を、ポロキナーゼと比較して、選択的に阻害する。

### 【0368】

プロモドメイン含有タンパク質とは異なる第2タンパク質（例として、キナーゼ）に対する、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害することにおける本明細書に記載の化合物の選択性は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害することにおける本明細書に記載の化合物のI C<sub>50</sub>値に対する、第2タンパク質の活性を阻害することにおける本明細書に記載の化合物のI C<sub>50</sub>値の商(the quotient)によって、測定されてもよい。プロモドメイン含有タンパク質に関する、第2タンパク質に対する本明細書に記載の化合物の選択性もまた、本明細書に記載の化合物とプロモドメイン含有タンパク質の付加物のK<sub>d</sub>値に対する、本明細書に記載の化合物と第2タンパク質との付加体のK<sub>d</sub>値の商によって測定されてもよい。ある態様において、選択性は、少なくとも約1倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約30倍、少なくとも約100倍、少なくとも約300倍、少なくとも約1,000倍、少なくとも約3,000倍、少なくとも約10,000倍、少なくとも約30,000倍、または少なくとも約100,000倍である。ある態様において、選択性は、最大で約100,000倍、最大で約10,000倍、最大で約1,000倍、最大で約100倍、最大で約10倍、または最大で約1倍である。上に参照される範囲の組み合わせ（例として、少なくとも約2倍および最大で約10,000倍）もまた、本開示の範囲内である。他の範囲もまた可能である。ある態様において、選択性は、少なくとも約3倍である。ある態様において、選択性は、少なくとも約10倍である。ある態様において、選択性は少なくとも約50倍である。ある態様において、選択性は少なくとも約100倍である。ある態様において、選択性は少なくとも約1000倍である。

### 【0369】

別の側面において、本開示は、対象におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。別の側面において、本開示は、生体試料（例として、細胞、組織試料）におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質は、本明細書に記載のプロモドメイン含有タンパク質（例として、B R D 2、B R D 3、B R D 4、またはB R D TなどのB E Tタンパク質）である。ある態様において、対象または生体試料（例として、細胞）におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、記載の方法において阻害される。ある態様において、対象または生体試料（例として、細胞）におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、記載の方法において、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%

10

20

30

40

50

、少なくとも約 20%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 98%まで阻害される。ある態様において、対象または生体試料(例として、細胞)におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、記載の方法において、最大約 90%、最大約 80%、最大約 70%、最大約 60%、最大約 50%、最大約 40%、最大約 30%、最大約 20%、最大約 10%、最大約 3%、または最大約 1%まで阻害される。上に参照される範囲の組み合わせ(例として、少なくとも約 10%および最大約 50%)もまた、本開示の範囲内である。他の範囲もまた可能である。いくつかの態様において、対象または生体試料(例として、細胞)におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、記載の方法において選択的に阻害される。いくつかの態様において、対象または生体試料(例として、細胞)におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、キナーゼ(例として、MAP キナーゼ、有糸分裂紡錘体キナーゼ、ポロキナーゼ)の活性と比較して、記載の方法において選択的に阻害される。他の態様において、対象または生体試料(例として、細胞)におけるプロモドメイン含有タンパク質の活性は、記載の方法において非選択的に阻害される。ある態様において、サイトカインレベルおよび/またはヒスタミン放出は、記載の方法において低減される。

#### 【0370】

ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、プロモドメイン含有タンパク質の異常な活性である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、プロモドメイン含有タンパク質の増大した活性である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、プロモドメイン含有タンパク質の望ましくない活性である。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質の活性は、本開示の方法において低減される。本開示の別の側面は、対象における第 2 タンパク質(例として、ヒストン)のアセチル-リジン残基への、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの結合を阻害する方法に関する。本開示の別の側面は、生体試料(例として、細胞)における第 2 タンパク質(例として、ヒストン)のアセチル-リジン残基への、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの結合を阻害する方法に関する。ある態様において、第 2 タンパク質は、アセチル-リジン残基をもつタンパク質である。ある態様において、第 2 タンパク質は、プロモドメイン含有タンパク質ではない。ある態様において、第 2 タンパク質は、ヒストンである。ある態様において、ヒストンは、H1、H2A、H2B、H3、H4、および H5 からなる群から選択される。ある態様において、第 2 タンパク質(例として、ヒストン)のアセチル-リジン残基への、プロモドomain含有タンパク質のプロモドメインの結合は、記載の方法において阻害される。

#### 【0371】

プロモドメイン含有タンパク質が、多種多様な疾患に関係していることは、当該技術分野において知られている。例えば、BRD3 および BRD4 は夫々、BRD3 NUT 正中線癌および BRD4 NUT 正中線癌に関する。BRDT は、精子形成に関し、CBP は、混合系統型白血病(MLL)に関する。したがって、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患の処置および/または予防に、または男性避妊薬として、有用であることが予期される。

#### 【0372】

本開示は、プロモドメインに関連する疾患、プロモドメインの活性(例として、異常な活性)に関連する疾患、プロモドomain含有タンパク質に関連する疾患、プロモドomain含有タンパク質の活性(例として、異常な活性)に関連する疾患などの広範囲の疾患の処置のための方法を提供する。例示の疾患は、これらに限定はされないが、増殖性疾患、心血管疾患、ウイルス感染症、線維性疾患、神経疾患、代謝性疾患、内分泌疾患、および放射能中毒を包含する。本開示によって提供されるにはまた、男性避妊のための方法もある。本開示はまた、精子形成を阻害する方法も提供する。本開示はさらに、プロモドomainまたはプロモドomain含有タンパク質の活性(例として、上昇した活性または望ましくない活性などの異常な活性)を阻害する方法、プロモドomain含有タンパク質のプロモド

10

20

30

40

50

メインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチルリジン残基への結合を阻害する方法、転写伸長を調整する（例として阻害する）方法、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）を調整する（例として、下方制御または阻害する）方法、アポトーシスを誘導する方法、およびG1期停止を誘導する方法を、提供する。

#### 【0373】

本明細書に提供されるには、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法がある。ある態様において、疾患は、プロモドメイン含有タンパク質に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメイン含有タンパク質の活性に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメイン含有タンパク質の異常な活性または増大した活性に関連する。

10

#### 【0374】

ある態様において、疾患は、プロモドメイン（例として、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン）に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメインの活性に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメインの異常な活性、望ましくない活性、または増大した活性に関連する。ある態様において、疾患は、プロモドメインの機能（例として、機能不全）に関連する。

#### 【0375】

ある態様において、本明細書に記載の疾患は、転写アクチベーターによって駆動される。ある態様において、転写アクチベーターは、My cである。ある態様において、疾患は、NUT再配列に関連する。ある態様において、疾患は、異常なMy c機能に関連する。ある態様において、疾患は、インターロイキン7受容体(IL7R)に関連する。

20

#### 【0376】

ある態様において、疾患は、増殖性疾患（例として、本明細書に記載の増殖性疾患）である。ある態様において、疾患は、がん（例として、本明細書に記載のがん）である。ある態様において、疾患は、肺がんである。ある態様において、疾患は、多発性骨髄腫である。ある態様において、疾患は、神経芽細胞腫である。ある態様において、疾患は、結腸がんである。ある態様において、疾患は、精巣がんである。ある態様において、疾患は、卵巣がんである。ある態様において、疾患は、肺がん（例として、小細胞肺がんまたは非小細胞肺がん）である。ある態様において、疾患は、NUT正中線癌（例として、BRD3 NUT正中線癌またはBRD4 NUT正中線癌）である。ある態様において、疾患は、白血病である。ある態様において、疾患は、混合系統型白血病（MLL）である。ある態様において、疾患は、急性骨髓性白血病（AML）、混合型B骨髓单球性白血病、または赤白血病である。ある態様において、疾患は、バーキットリンパ腫、乳房のがん、結腸がん、神経芽細胞腫、グリア芽細胞腫多形、慢性リンパ球性白血病、および扁平上皮細胞癌からなる群から選択される。

30

#### 【0377】

ある態様において、疾患は、良性新生物（例として、本明細書に記載の良性新生物）である。

#### 【0378】

ある態様において、疾患は、炎症性疾患（例として、本明細書に記載の炎症性疾患）である。ある態様において、疾患は、細菌、ウイルス、真菌、寄生虫、および/または原虫の感染に対する炎症応答を伴う疾患である。ある態様において、疾患は、変形性関節症、急性痛風、多発性硬化症、炎症性腸疾患（例として、クローン病および潰瘍性大腸炎）、神経炎症、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、筋炎、湿疹、皮膚炎、にきび、蜂巣炎、閉塞性疾患、血栓症、脱毛症、腎炎、血管炎、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、硬化性胆管炎、下垂体炎、甲状腺炎、敗血症性ショック、全身性炎症応答症候群（SIRS）、毒性ショック症候群、急性肺損傷、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、火傷、肺炎（例として、急性肺炎）、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、およびマラリアからなる群から選択される。ある態様において、疾患は、急性または慢性の肺炎である。ある態様において、疾患は、火傷である。ある態様

40

50

において、疾患は、炎症性腸疾患である。ある態様において、疾患は、神経炎症である。ある態様において、疾患は、敗血症または敗血症症候群である。ある態様において、疾患は移、植片対宿主病（G V H D）である。

#### 【0379】

ある態様において、疾患は、自己免疫疾患（例として、本明細書に記載の自己免疫疾患）である。ある態様において、疾患は、リウマチ性関節炎である。ある態様において、疾患は、乾癬、全身性エリテマトーデス、白斑、水疱性皮膚疾患である。

#### 【0380】

ある態様において、疾患は、心血管疾患である。ある態様において、疾患は、アテローム発生またはアテローム性動脈硬化症である。ある態様において、疾患は、動脈ステントの閉塞、心不全（例として、うっ血性心不全）、冠状動脈疾患、心筋炎、心膜炎、心臓弁膜症、狭窄、再狭窄、ステント内狭窄、狭心症、心筋梗塞、急性冠症候群、冠動脈バイパス移植、心肺バイパス術、内毒素血症、虚血・再灌流傷害、脳血管虚血（脳卒中）、腎再灌流傷害、塞栓症（例として、肺、腎臓、肝臓、胃腸、または末梢四肢の塞栓症）、または心筋虚血である。

10

#### 【0381】

ある態様において、疾患は、ウイルス感染症である。ある態様において、疾患は、D N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、d s D N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、s s D N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、R N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、d s R N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は（+）s s R N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、（-）s s R N Aウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、逆転写（R T）ウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、s s R N A - R T ウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、d s D N A - R T ウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、後天性免疫不全症候群（A I D S）によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、ヒトパピローマウイルス（H P V）によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、C型肝炎ウイルス（H C V）によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、ヘルペスウイルス（例として、単純ヘルペスウイルス（H S V））によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、エボラウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、重症急性呼吸器症候群（S A R S）によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、インフルエンザウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、インフルエンザAウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、ヒトインフルエンザ（例として、H 1 N 1、H 2 N 2、H 3 N 2、H 5 N 1、H 7 N 7、H 1 N 2、H 9 N 2、H 7 N 2、H 7 N 3、またはH 1 0 N 7 ウイルスによって引き起こされるヒトインフルエンザ）である。ある態様において、疾患は、鳥インフルエンザ（例として、H 5 N 1 またはH 7 N 9 ウイルスによって引き起こされる鳥インフルエンザ）である。ある態様において、疾患は、豚インフルエンザ（例として、H 1 N 1、H 1 N 2、H 2 N 1、H 3 N 1、H 3 N 2、H 2 N 3、またはインフルエンザCウイルスによって引き起こされる豚インフルエンザ）である。ある態様において、疾患は、ウマインフルエンザ（例として、H 7 N 7 またはH 3 N 8 ウイルスによって引き起こされるウマインフルエンザ）である。ある態様において、疾患は、イヌインフルエンザ（例として、H 3 N 8 ウイルスによって引き起こされるイヌインフルエンザ）である。ある態様において、疾患は、インフルエンザBウイルスによって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、インフルエンザCウイルス

20

30

40

50

によって引き起こされる感染症である。ある態様において、疾患は、デング熱、デング出血熱（DHF）、デング熱ショック症候群（DSS）、A型肝炎、B型肝炎、D型肝炎、E型肝炎、F型肝炎、コクサッキーAウイルスによって引き起こされる感染症、コクサッキーBウイルスによって引き起こされる感染症、劇症ウイルス性肝炎、ウイルス性心筋炎、パラインフルエンザウイルスによって引き起こされる感染症、RSウイルス（RSV）によって引き起こされる感染症（例として、RSV細気管支炎、RSV肺炎、特に乳児および小児のRSVによって引き起こされる感染症ならびに心肺疾患有する患者におけるRSV肺炎）、麻疹ウイルスによって引き起こされる感染症、水痘口内炎ウイルスによって引き起こされる感染症、狂犬病ウイルスによって引き起こされる感染症、日本脳炎、フニンウイルスによって引き起こされる感染症、ヒトサイトメガロウイルスによって引き起こされる感染症、バリセロウイルスによって引き起こされる感染症、サイトメガロウイルスによって引き起こされる感染症、ムロメガロウイルスによって引き起こされる感染症、プロボシシウイルスによって引き起こされる感染症、ロゼオロウイルスによって引き起こされる感染症、リンホクリプトウイルスによって引き起こされる感染症、マカウイルスによって引き起こされる感染症、ペルカウイルスによって引き起こされる感染症、ラディノウイルスによって引き起こされる感染症、ポリオウイルスによって引き起こされる感染症、マールブルグウイルスによって引き起こされる感染症、ラッサ熱ウイルスによって引き起こされる感染症、ベネズエラウマ脳炎、リフトバレー熱ウイルスによって引き起こされる感染症、韓国出血熱ウイルスによって引き起こされる感染症、クリミア・コンゴ出血熱ウイルスによって引き起こされる感染症、脳炎、サンルイーズ脳炎、キャサヌール森林病、マレー渓谷脳炎、ダニ媒介性脳炎、ウエストナイル脳炎、黄熱病、アデノウイルスによって引き起こされる感染症、ポックスウイルスによって引き起こされる感染症、または免疫障害をもつ対象におけるウイルス感染である。

#### 【0382】

ある態様において、疾患は、線維症状態である。ある態様において、疾患は、腎線維症、術後狭窄、ケロイド形成、肝硬変、胆汁性肝硬変、および心筋線維症からなる群から選択される。ある態様において、疾患は、強皮症である。ある態様において、疾患は、特発性肺線維症である。

#### 【0383】

ある態様において、疾患は、内分泌疾患である。ある態様において、疾患は、アジソン病である。

#### 【0384】

ある態様において、疾患は、神経疾患（例として、アルツハイマー病）である。

#### 【0385】

ある態様において、疾患は、代謝性疾患である。ある態様において、疾患は、糖尿病である。ある態様において、疾患は、I型糖尿病である。ある態様において、疾患は、II型糖尿病または妊娠糖尿病である。ある態様において、疾患は、肥満である。ある態様において、疾患は、脂肪肝（NASHまたはその他）、悪液質、高コレステロール血症、またはアポリポタンパク質A1（APOA1）の調節を介する脂質代謝の障害である。

#### 【0386】

ある態様において、疾患は、放射能中毒である。ある態様において、疾患は、放射線障害である。

#### 【0387】

ある態様において、疾患は、移植された臓器の急性拒絶または多臓器不全症候群である。

#### 【0388】

なおも別の側面において、本開示は、本明細書に記載の疾患の予防を、これを必要とする対象において行う方法を提供する。本開示はまた、本明細書に記載の疾患の発症リスクの低減を、これを必要とする対象において行う方法をも提供する。

#### 【0389】

別の側面において、開示は、男性の避妊を、これを必要とする男性対象において行うた

10

20

30

40

50

めの方法を提供する。

【0390】

さらにもう1つの側面において、本開示は、精子形成の阻害を、これを必要とする対象において行う方法を提供する。

【0391】

本開示の別の側面は、ウイルスの複製を阻害する方法に関する。ある態様において、ウイルスの複製は、記載される方法によって阻害される。ある態様において、ウイルスは、*in vitro*である。ある態様において、本明細書に記載のウイルスは、*ex vivo*で存在する。ある態様において、ウイルスは、*in vivo*である。本開示の別の側面は、ウイルスを死滅させる方法に関する。ある態様において、ウイルスは、記載される方法によって死滅させられる。

10

【0392】

ある態様において、本明細書に提供される処置および／または予防の方法は、これを必要とする対象へ、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、または(VI)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、水和物、溶媒和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、またはプロドラッグ、またはその医薬組成物を投与することを含む。ある態様において、治療的有効量の本明細書に記載の化合物が、対象へ投与される。ある態様において、予防的有効量の本明細書に記載の化合物が、対象へ投与される。

【0393】

ある態様において、対象は、動物である。動物は、いずれの性別であってもよく、発生のあらゆる段階であってもよい。ある態様において、対象は、雄である。ある態様において、対象は、雌である。ある態様において、本明細書に記載の対象は、ヒトである。ある態様において、本明細書に記載の対象は、ヒト男性である。ある態様において、本明細書に記載の対象は、ヒト女性である。ある態様において、対象は、本明細書に記載の疾患有すると診断されたヒトである。ある態様において、対象は、本明細書に記載の疾患有を発症する、通常より高いリスクがあると診断されたヒトである。ある態様において、対象は、本明細書に記載の疾患有を有すると疑われるヒトである。ある態様において、対象は、非ヒト動物である。ある態様において、対象は、魚である。ある態様において、対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、非ヒト哺乳動物である。ある態様において、対象は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物である。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜化された動物(a domesticated animal)である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどのコンパニオン動物(a companion animal)である。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物(a livestock animal)である。ある態様において、対象は、動物園の動物(a zoo animal)である。別の態様において、対象は、齧歯動物(例として、マウス、ラット)、イヌ、ブタ、または非ヒト靈長目の動物などの研究動物(a research animal)である。ある態様において、動物は、遺伝子操作された動物である。ある態様において、動物は、トランスジェニック動物(例として、トランスジェニックマウスおよびトランスジェニックブタ)である。

20

30

【0394】

ある態様において、本明細書に記載の細胞は、*in vitro*である。ある態様において、細胞は、*ex vivo*である。ある態様において、細胞は、*in vivo*である。

【0395】

別の側面において、本開示は、転写伸長をモジュレートする(例として、阻害する)方法を提供する。ある態様において、転写伸長は、記載の方法においてモジュレートされる(例として、阻害される)。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、細胞または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

40

50

## 【0396】

別の側面において、本開示は、対象においてプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）をモジュレートする方法を提供する。別の側面において、本開示は、生体試料（例として、細胞、組織）においてプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）をモジュレートする方法を提供する。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、細胞または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

## 【0397】

ある態様において、本開示は、対象または生体試料（例として、細胞、組織）においてプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）を下方調節するかまたはを阻害する方法を提供する。いずれの具体的な理論によても拘泥されることを望まないが、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、プロモドメイン含有タンパク質の、遺伝子の転写開始部位への結合に干渉することができてもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、遺伝子の発現（例として、転写）の間中、プロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質によるアセチル・リジンの認識に干渉する。ある態様において、本明細書に記載の化合物および医薬組成物は、遺伝子の発現（例として、転写）の間中、プロモドメイン含有タンパク質のアセチル化クロマチンへのアンカリング(anchoring)（例として、アセチル化クロマチンのアセチル・リジンヘアンカリングされているプロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン）に干渉する。ある態様において、対象または生体試料（例として、細胞）においてプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）は、記載の方法においてモジュレートされる。ある態様において、対象または生体試料（例として、細胞）においてプロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）は、記載の方法において下方調節されるかまたは阻害される。ある態様において、プロモドメイン含有タンパク質によって調節される遺伝子は、がん遺伝子である。

## 【0398】

本開示の別の側面は、対象における、プロモドメイン含有タンパク質と免疫グロブリン（Ig）調節エレメントとの間の相互作用を阻害する方法に関する。本開示の別の側面は、生体試料（例として、細胞）における、プロモドメイン含有タンパク質と免疫グロブリン（Ig）調節エレメントとの間の相互作用を阻害する方法に関する。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

## 【0399】

本開示の別の側面は、生体試料（例として、細胞）における、プロモドメイン含有タンパク質と免疫グロブリン（Ig）調節エレメントとの間の相互作用を阻害する方法に関する。本開示の別の側面は、生体試料の細胞（例として、*in vitro*細胞、がん細胞）のアポトーシスを誘導する方法に関する。ある態様において、対象においてアポトーシスを誘導するための方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、生体試料（例として、細胞）においてアポトーシスを誘導する方法は、生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

## 【0400】

本開示の別の側面は、対象の細胞におけるG1期停止を誘導する方法に関する。本開示の別の側面は、生体試料の細胞におけるG1期停止を誘導する方法に関する。ある態様において、方法は、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む。ある態様において、方法は、細胞または生体試料を、本明細書に記載の化合物、またはその塩、またはその医薬組成物に接触させることを含む。

10

20

30

40

50

**【 0 4 0 1 】**

ある態様において、本開示の方法は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の治療的有効量を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の予防的有効量を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法は、生体試料（例として、細胞）を、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量に接触させることを包含する。ある態様において、本開示の方法は、ウイルスを、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量に接触させることを包含する。

10

**【 0 4 0 2 】**

別の側面において、本開示は、本開示の方法における使用のための、または本明細書に記載の方法または処置における使用のための医薬の製造における使用のための、本明細書に記載の化合物を提供する。

**【 0 4 0 3 】**

なおも別の側面において、本開示は、本開示の方法における使用のための、または本明細書に記載の方法または処置における使用のための医薬の製造における使用のための、本明細書に記載の医薬組成物を提供する。

**【 0 4 0 4 】**

なおも別の側面において、本発明は、本明細書に論じられる疾患の処置のための医薬の製造のための、記載の化合物、またはそれらの医薬組成物の使用を提供する。

20

**【 0 4 0 5 】****例**

本発明のこれらの側面および他の側面は、以下の例を考慮してさらに理解されるであろう。前記例は、本発明の具体的なある態様を説明することを意図するものであって、クレームに定義されるとおりのその範囲を限定する意図はない。

**【 0 4 0 6 】****B E T ファミリーブロモドメインの強力かつ選択的な二価インヒビター**

B R D 4 の二価インヒビターを設計、調製、および評価した。B D 1 および B D 2 へ結合した J Q 1 の先の高分解能の構造（例として、Filippakopoulos, P. et al. *Nature* 2010, 468, 1067-1073 を参照）、および内部の構造 - 活性の関係(structure-activity relationship) (S A R) の指針は、ジアゼピン環上 C 6 での嵩高い t - プチルエステル官能基の化学置換と、チオフェン環上 C 2 でのメチル部分の置換との両方とも、溶媒に面して位置付けられていることから、これらの裏付けとなっている（図 1 b）。B D 1 および B D 2 ブロモドメインが、280 残基のリンカー領域によって分離されていること（図 1 c）、および結合が、分子内でもまたは分子間でもよいことから、単量体型リガンド間の化学スペーサーは、重点的ライブラリ(focused library)の合成にとって可変のもの(a variable)とみなされていた。限定的な生化学データしか、全長の B R D 4 に対して利用可能ではないことから、活性タンパク質の調製における課題のため、単量体型リガンドへのリンカーの付着の仕方を、指標となるライブラリ(index library)の設計においてさらに考慮した。最初に、一連の二量体型分子を 3 つ調製し、これらを、間隔が異なる(variably spaced)ポリエチレンギリコール(P E G) リンカーの、C 6 または C 2 のいずれかの位置への抱合によって定義した。これらを以後、(6 + 6)、(2 + 2)、および(6 + 2)と称する（図 1 d）。

30

**【 0 4 0 7 】**

最初に、最小の P E G スペーサーをもつ(6 + 6) および(2 + 2) のホモ二量体を合成した（図 2 a および 2 b）。これらの化合物を、直接的 B R D 4 阻害の生化学的アッセイおよび細胞ベースのアッセイにおける対照リガンドと比較した。B E T ブロモドメインへの J Q 1 との競合結合を査定するため、ナノ材料ベースのルミネセンス・ホモジニアス・プロキシミティ・アッセイ(a luminescence homogeneous, nanomaterial-based p

40

50

roximity assay)を一次スクリーニング法として B R D 4 ( 1 ) に適応した (AlphaScreen (商標)) (例として、McKeown, M. R. et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57, 9019-9027 ; Roberts, J. M. & Bradner, J. E. *Current protocols in chemical biology* 2015, 7, 263-278を参照)。 ( 2 + 2 ) ホモ二量体の合成のために、J Q 1 のメチルエステル類似体 (M S 4 1 7、図 1 a) を、骨格の代替として適応した。このアッセイシステムにおいて、J Q 1 の活性型 (S) - 鏡像異性体は、2 1 n M の I C 5 0 を呈示した (図 6)。対照的に、不活性型 (R) - 鏡像異性体の I C 5 0 は、> 5 μ M であった。B R D 4 阻害の成長効果を、B R D 4 - 再編成型 (rearranged) 癌細胞 (いわゆる N U T 正中線癌 ; N M C 7 9 7) および急性骨髓性白血病 (A M L) 細胞株 (M V 4 ; 1 1) を使用して評価した。(S) - J Q 1 は、各細胞株の増殖を、夫々 6 9 n M および 7 2 n M の I C 5 0 値で減衰させた。M S 4 1 7 は、AlphaScreen (商標) と細胞との両方において、類似するレベルの阻害を示した (図 1 a)。

#### 【 0 4 0 8 】

P E G 1 リンカーを有する (6 + 6) ホモ二量体 (以後、(6 + 6) - P E G 1 と称する) は、生化学アッセイまたは細胞アッセイのいずれにおいても改善された活性は示さなかった (図 2 a)。興味深いことに、(2 + 2) ホモ二量体、(2 + 2) - P E G 1 は、2 0 倍に増加した生化学的効力を有した (I C 5 0 = 1 . 1 7 n M) (図 2 b)。しかしながら、この効果は、細胞活性において正確には反映されていなかった。これはおそらく、付加されている 2 つのエステル部分から生じる減少した透過性のせいである。これらの課題を克服するために、様々な P E G リンカー長をもつ (6 + 2) ヘテロ二量体に焦点を向けた。これらの分子は、単一の C 6 位エステルを特色とする (図 3 a)。注目すべきことに、我々が合成した (6 + 2) ヘテロ二量体のすべてが、生化学アッセイにおいて、効力における著明な改善 (1 桁 ~ ナノモーラー以下 (sub-nanomolar) の I C 5 0 値) を示した (図 7)。類似の結果が、別の B E T ファミリータンパク質 B R D T (1) においても得られた (図 3 c)。重要なことに、増大した生化学的効力が、細胞アッセイにおいても維持されていた (I C 5 0 = 0 . 2 2 ~ 2 . 6 n M)。化合物からの非特異的なアッセイ干渉 (例として、凝集) を無視するため、(6 + 2) - P E G 1 ジアステレオマーのすべてを合成した (図 3 b) (例として、Dahlin, J. L. et al. *Journal of medicinal chemistry* 2015, 58, 2091-2113を参照)。J Q 1 の活性型 (S) - 鏡像異性体のホモの組み合わせ (the homo-combination) しか、生化学アッセイと細胞アッセイとの両方において、1 桁 ~ ナノモーラー以下の活性を保時しなかった一方で、不活性型 (R) - J Q 1 のホモ二量体は、はるかに弱い活性を示した (AlphaScreen (商標) により I C 5 0 = 5 , 9 5 6 n M)。(S) - および (R) - J Q 1 のヘテロの組み合わせ (The hetero-combinations) ((6 S + 2 R) - P E G 1 および (6 R + 2 S) - P E G 1) は、生化学アッセイにおいて、J Q 1 とほとんど同じレベルの活性を保時した (夫々 I C 5 0 = 5 9 n M および 1 0 3 n M)。このことは、C 2 位または C 6 位のいずれかでのリンカー抱合能力を示唆する。まとめると、これらのデータは、生化学アッセイおよび細胞アッセイにおいて、二価インヒビターによる B R D 4 結合の劇的な増強を裏付ける。

#### 【 0 4 0 9 】

二価インヒビターをさらにプロファイルるために、蛍光偏光度 (fluorescent polarization) (F P) およびファージをベースとした (phage-based)、多重プロモドメイン置き換え (multiplexed bromodomain displacement) アッセイ (B R O M O s c a n (商標)、Di s c o v e R x) を利用した。すべての類似体は、AlphaScreen (商標) と比較した B R O M O s c a n (商標) アッセイの J Q 1 に対する感度がいくらか増大したが (B R D 4 (1) の場合、B R O M O s c a n (商標)、K d = 8 . 0 n M ; AlphaScreen (商標)、I C 5 0 = 2 0 . 9 n M)、F P アッセイにおいては類似の傾向を示した (図 3 c)。この傾向は、(6 S + 2 S) - P E G 1 の場合により著明であった (図 3 d)。化合物は、B R D 4 (1)、B R D 4 (2)、タンデムのプロモドメイン構築物 (B R D 4 (1, 2))、および全長 (full length) タンパク質 (B R D 4 (全長 (full))) を発現するファージのピコモラーの置換 (displacement) を呈示した。活性におけるこれら劇的な増大を、3 2 種のファージ・

10

20

30

40

50

ディスプレイされたプロモドメインの一団を使用してB E Tファミリーに対して選択的であるか確認した(表S 1)。(6 S + 2 S)-PEG1化合物は、非B E Tファミリープロモドメインに対して、より高い濃度での有意な結合を示さなかった(C B Pの場合 $K_d = 2.5 \mu M$ 、E P 3 0 0の場合 $5.0 \mu M$ 、W D R 9 (2)の場合 $9.9 \mu M$ 、他の場合 $> 10 \mu M$ )。J Q 1骨格の相対的な選択性は、このJ Q 1二量体において反映される。

#### 【0410】

直交する化学骨格(an orthogonal chemical scaffold)を使用して二価B E T阻害を確証するために、ごく最近報告されたイソキサゾールB E Tインヒビター、I - B E T 1 5 1を、ホモ二量体型ストラテジーに適応させた(例として、Dawson, M. A. et al. *Nature* 2011, 478, 529-533を参照)。I - B E T 1 5 1は、生化学アッセイおよび細胞アッセイにおいてJ Q 1に匹敵する性能を呈示した(図6)。B R D 4 (1)へ結合したI - B E T 1 5 1の報告された共結晶構造からすると、イソキサゾール環は、保存されたアスパラギンへ結合する一方で、環状尿素内のアミノ部分は、溶媒に曝された領域に面している。I - B E T 1 5 1とJ Q 1とのヘテロ-およびホモ二量体型の組み合わせを、一連のPEGリンカーを使用して再度合成した(図8)。印象的なのは、生化学的阻害が5倍に増大したことが、いくつかの組み合わせにおいて観察されたことである。

#### 【0411】

二価インヒビターは、B E Tファミリープロモドメインの2つのK a c結合部位へ結合する観察された効力の増大が、離散した2つのプロモドメインとの二価相互作用によって媒介されるかを決定するために、サイズ排除クロマトグラフィー(S E C)および等温滴定熱量測定(I T C)を採用した。S E Cは、活性型(6 S + 2 S)-PEG1分子が、タンパク質に対して1:2の比率で加えられたとき、B R D 4 (1)単量体型ピークを、よりゆっくり移動する二量体型ピークへ完全にシフトさせたが、過剰なJ Q 1および不活性型(6 R + 2 R)-PEG1分子は、単量体ピークをシフトし損ねたことを示した(図4 a)。実験上、タンパク質凝集のあからさまな兆候は観察されなかった。予期されるとおり、I T C実験から、J Q 1および(6 S + 2 S)-PEG1が、類似する範囲の $K_d$ 値(夫々、40 nMおよび17 nM)で、単離されたB R D 4 (1)へ結合したことが明らかとなった。しかしながら、結合の化学量論は相違していた。J Q 1は、B R D 4 (1)へ1:1の比率で結合したが、(6 S + 2 S)-PEG1は、B R D 4 (1)へ1:2の比率で結合した(図4 b)。まとめると、これらの知見は、個々のB E Tプロモドメインの二量体化を介する結合活性効果の可能性を裏付ける。

#### 【0412】

二価インヒビターは、M Y C下方調節およびH E X I M 1上方調節に関連するA M L細胞の成長停止を誘導する

次に、J Q 1を使用する一連のがん細胞アッセイ(これらは、B R D 4に特異的な生物学の観察に有効であることが予めわかっている(Previously credentialed for BRD4-specific biology))において二価B E Tインヒビターの細胞内帰結(the cellular consequences)を査定した。(2 S + 6 S)-PEG1による細胞成長阻害が、J Q 1で観察されたようなM Y C転写の下方調節を通して媒介されるか査定するために、化合物処置後のM Y CおよびH E X I M 1の発現レベルを、免疫プロットによって測定した。M V 4 ; 1 1細胞中の(2 S + 6 S)-PEG1による処置の2時間以内に、M Y Cは、10 nMと同程度の低濃度にて濃度依存的に下方調節された(図4 c)。この効果は、時間依存的かつ可逆的であり(図4 d)、2時間にて最大効果に到達した。転写伸長に対する阻害効果と矛盾せずに、代償的な(compensatory)負の伸長因子H E X I M 1の上方調節が、より遅い時点(4~24時間)にて観察された。まとめると、これらのデータは、細胞中の的確な(on-target)B R D 4活性を裏付ける(例として、Chaidos, A. et al. *Blood* 2014, 123, 697-705; Bartholomeeusen, K et al. *The Journal of biological chemistry* 2012, 287, 36609-36616を参照)。

E 3リガーゼを動員するフタルイミドの化学抱合を介してB E Tプロモドメインタンパク質を分解することができる極めて強力な化合物が、近年報告された。B E T分解を介し

10

20

30

40

50

て増強された効力を無視するために、化合物処置に続き免疫プロットを実施した（例として、Winter, G. E. et al. *Science* (New York, N.Y.) 2015, 348, 1376-1381, doi: 10.1126/science.aab1433を参照）。タンパク質の安定性に対してはその効果は観察されなかつたが、このことは、その効果が、細胞中のオリゴマー化およびその後のBRD4分解のせいではなさそうであることを示唆する。これらの知見は、(2S+6S)-PEG1による細胞成長阻害が、特異的なBRD4の関与と関連していたことを裏付ける。

#### 【0413】

##### MT1: BETプロモドメインの二価化学プローブ

JQ1は、動物研究において許容し得る薬物動態(PK)特性を有するが、ヘテロ二量体(2S+6S)のin vivoでの血漿半減期は短かった。おそらくこれは、新たに導入されたリンカーパート(section)の代謝(metabolization)が延ばされたことを示唆する（例として、Matzuk, M. M. et al. *Cell* 2012, 150, 673-684を参照）。したがって、生体安定(biostable)誘導体を、in vivoでの化学プローブとしての使用を裏付けるために模索した。リンカーを最適化する間中、長いPEG7リンカーをもつホモ二量体(6S+6S)誘導体（以後、MT1と称する）が、以前から探索はされていたヘテロ二量体分子に匹敵する活性(BRD4(1)の場合IC<sub>50</sub>=3.09nM)を有するが、PK特性を改善したことが明確になった（図5aおよび図10a）。MT1は、代謝を受けやすいエステル部分を保有しない。また、短い「PEG0」（エチレンジアミン）リンカーをもつヘテロ二量体(6S+2S)が、MT1に匹敵するPK特性を有すること（図10b）にも注目すべきである。MT1の生化学的活性は、細胞活性に十分に転換されたが（図5e）、このことは、我々に、この分子をさらにプロファイルさせるように促した。MT1は、試験された50を超える細胞の受容体およびイオンチャネルのうち、これらに対してオフ・ターゲット(off-target)効果を呈示するものはほとんどない。基本骨格(the parent scaffold)JQ1と同様、ニューロキニンNK2受容体に対する[Nleu-10]-NKA放射性リガンドアゴニストの結合の部分的阻害しか観察されなかった（図15および図21）（例として、Filippakopoulos, P. et al. *Nature* 2010, 468, 1067-1073を参照）。これらのデータは、MT1のさらなるプロファイリングに至らせた。

#### 【0414】

MT1が、単量体型BETプロモドメインを二量体化するか査定するために、AlphaScreen（商標）アッセイを、2つの異なるタグが付されたBRD4(1)構築物の、リガンドに誘導される近接化(proximity)を推定するために適応した。GST-BRD4(1)構築物およびHis-BRD4(1)構築物がMT1とともに導入されたとき、ルミネセンス移動が、GSH-ドナービーズとニッケル-アクセプタービーズとの間で観察された。ベースラインレベルを超えたシグナルの増加が、マイクロモラー以下の範囲で観察された（図5b）。ルミネセンスのシグナルは、より高い濃度にて低下したが、このことは、多価インヒビターに見られるフック効果(the Hook effect)の特徴である（例として、Dutta Roy, R. & Stefan, M. I. *bioRxiv* 2015を参照）。

#### 【0415】

MT1の結合様式を確立するために、精製された組み換えBRD4(1)およびBRD4(2)との複合体中のリガンドの共結晶構造体を解析した。BRD4(2)の共結晶構造体は、過剰のMT1を加えたとき、首尾よく得られた（図5c、図5d、および図17）。データ収集および統計の精緻化(refinement statistics)については図22を参照。類似する高濃度のMT1は、BRD4(1)の結晶化とは適合しなかつた。決定された高分解構造は、明確に1分子のMT1を明らかにし、同時にBRD4(2)の2つのプロモドメインを認識した（図5c）。MT1の結合は、2つのプロモドメイン単量体の間の、新たに創出された疎水ポケットを確立した（図5d）。全体的に見て、各実用頭部(warhead)の結合様式は、BRD4(1)中のJQ1の結合様式と極めて近い（例として、Filippakopoulos, P. et al. *Nature* 2010, 468, 1067-1073を参照）。各トリアゾール環は、進化的に保存されたアスパラギンとともに水素結合を形成し、結合ポケット全体を占めるKac結合部位との形状的に高い相補性を呈示した。また一方、これらの知見は、MT

10

20

30

40

50

1の有効性に対して、プロモドメイン二量体化をベースとする結合活性効果を裏付ける。

#### 【0416】

M T 1 が、 B R D 4 に対し分子内または分子間で結合するか査定するために、 S E C をもう一度採用した。今回、野生型であるか、または各プロモドメイン結合ポケット中のキーとなる保存されたアスパラギン残基の 1 つにて点変異 ( B R D 4 ( 1 ) 中 N 1 4 0 A および B R D 4 ( 2 ) 中 N 4 3 3 A ) を有するかのいずれであるタンデムのプロモドメイン構築物を使用した。後者はこれによって J Q 1 に結合することができなくなっている。等価の M T 1 の半分を加えたとき、第 2 プロモドメイン変異体 ( B R D 4 ( 1 , 2 <sup>M U T</sup> ) ) において完全な二量体化が観察された。これとは対照的に、野生型 B R D 4 ( 1 , 2 ) タンパク質を使用したときは、二量体化がなかった。同様に、部分的な二量体化が、 B R D 4 ( 1 <sup>M U T</sup> , 2 ) 構築物において、観察された ( 図 5 h ) 。これらの結果は、 M T 1 が、タンデムのプロモドメインに対し分子内で結合するというモデルを、および B R D 4 ( 1 ) と B R D 4 ( 2 ) との両方がこの結合事象に直接的に関与することを、裏付ける。

10

#### 【0417】

細胞状況 (cellular context) における M T 1 の標的関与 (target engagement) を確立するためには、我々は、細胞サーマルシフト (thermal shift) アッセイ ( C E T S A ) を実施した ( 例として、 Martinez Molina, D. et al. Science 2013, 341, 84-87, doi:10.1126/science.1233606 を参照 ) 。 C E T S A アッセイにおいて、細胞をビヒクルまたは薬物で処置し、加熱してタンパク質を変性、沈殿させて、溶解した。細胞のデブリおよび凝集体を、遠心分離によって可溶性タンパク質画分から分離する。非結合タンパク質は、高温にて変性、沈殿するが、リガンドに結合したタンパク質は、溶液中に残存する。上清中の安定化されたタンパク質を、定量的免疫プロッティングによって測定した。 J Q 1 および M T 1 の両方とも、 B R D 2 、 3 および 4 を濃度依存的に安定化したが、 M T 1 は、より低濃度にて B E T タンパク質に結合し、安定化することができた ( 図 5 i および図 18 ) 。これらの結果は、 M T 1 の細胞標的として B E T ファミリータンパク質が関与していることを効果的に実証する。

20

#### 【0418】

最後に、がん細胞生存能力に対する M T 1 の効果を査定した。有意なアポトーシスが、 M T 1 による処置後にカスパーゼ 5 および P A R P 切断によって観察された ( 図 5 f ) 。これらの細胞事象が、 H E X I M 1 の上方調節および M Y C の下方調節の後に続いた。初期および後期アポトーシスを、 M T 1 と J Q 1 との間でアポトーシス誘導を比較するために、アネキシン V およびヨウ化プロピジウム染色で査定した ( 図 5 g および図 11 ) 。重要なことに、 M T 1 は、 J Q 1 より 10 倍低い濃度にて、より大きな程度のアポトーシスを誘導した。

30

#### 【0419】

M T 1 は、均質なおよび細胞のアッセイ (homogeneous and cellular assays) における高い標的効力、十分に特徴付けされた選択性のプロファイル (a well-characterized profile of selectivity) 、および合成のし易さ (synthetic accessibility) ( M T 1 の合成スキームの場合、図 2 3 を参照 ) などの、すべての所望する品質の (all desirable qualities of) 化学プローブおよび / または治療剤を保有する ( 例として、 Arrowsmith, C. H. et al. Nature chemical biology 2015, 11, 536-541, doi:10.1038/nchembio.1867 を参照 ) 。

40

#### 【0420】

白血病の異種移植片モデル (xenograft models) における M T 1 の抗腫瘍の有効性

M T 1 が、単一の剤として、 B R D 4 依存性白血病の成長を *in vivo* で減衰し得たか決定するために、侵攻性播種性 (aggressive disseminated) 白血病モデルを選択し ( mCherry + 、ルシフェラーゼ + 、 M V 4 ; 1 1 ) 、 J Q 1 と比較して等モーラー ( 4 4 . 2  $\mu$  m o l / k g ) のおよび半等価 ( 2 2 . 1  $\mu$  m o l / k g ) の M T 1 を使用して、確立された疾患をもつ動物に 14 日間処置した。この研究の間中、白血病の負荷 (leukemic burden) を、非侵襲性バイオルミネセンス (bioluminescence) イメージングによってモニターした

50

。半等価のMT1でさえ、この研究の間に、ビヒクルまたはJQ1のいずれかと比較して、白血病の負荷を有意に低減した（図13a）。FACSによる骨髄中の白血病の負荷の事後分析もまた、22.1 μg / kgでのMT1投与によりmCherry<sup>+</sup>疾患を有意に減少したことを明らかにした（図13b）。

#### 【0421】

我々は、マウスを等モーラー濃度（44.2 μmol / kg）のJQ1およびMT1により12日間処置した類似の異種移植片モデルを使用して、MT1によって与えられる延命効果(the survival advantage)を、JQ1またはビヒクルに対して査定するために、第2の研究を実施した。2日間の休薬期間(drug holiday)の後、我々は、もう5日間処置を継続した。薬物のこの高用量にて、MT1群中の（11匹中）2匹のマウスが、薬物毒性からの衰弱のせいで犠死を余儀なくされた。薬物投与をこの点の後に止め、残りのマウスの生存をモニターした。MT1で体重減少したこれらのマウスが、薬物を断った後に体重を取り戻したことは注目すべきことである（図19）。先のとおり、バイオルミネセンスによりモニターされた疾患が、JQ1と比較して、MT1の処置で有意に低減した（図13c、図13d）。重要なことに、MT1は、ビヒクルまたはJQ1で処置されたマウスと比較して、全生存(overall survival)を有意に増大した（図13e）。

10

#### 【0422】

転写のおよびエピジェネティックなタンパク質の適格なプローブを開発するというニーズが存在する。これらのうち、有力な標的は、翻訳後修飾されたクロマチンおよび転写因子によるタンパク質 - タンパク質相互作用を通して機能する、エピジェネティックなリーダー(reader)タンパク質である。個々のタンパク質 - タンパク質相互作用のインヒビターは、歴史的にみて認識するのが困難であるが、エピジェネティックなリーダータンパク質は一般的に、多価認識モジュールを保有する。

20

#### 【0423】

二価有機リガンドによるBETファミリープロモドメインタンパク質の多価認識に関する構造的な仮説を試験した。ヘテロ二量体型誘導体は、生化学的にのみならず、リンカー長の依存がほとんどない細胞においてもまた、大いに改善された活性を示した。ヘテロ二量体型化合物の改善された活性は、SEC、ITC、およびナノ材料をベースとしたプロキシミティアッセイから明らかなとおり、プロモドメインを二量体化するそれらの能力に起因するようである。これらの二価インヒビターは、培養されたヒトがん細胞において、著明な有効性およびMYCの早い動力学的下方調節を有し、このことが、ヒト臨床試験(clinical investigation)へ進ませるべき薬物様(drug-like)誘導体のための論理的根拠を確立する。実際、最良に最適化された二価インヒビターMT1は、JQ1と比較して、AMLにおける活性において400倍の改善およびin vivoでの極めて延長された曝露を呈示する。MT1は、古典的小分子インヒビターとしてはむしろ大きいが（分子量1134Da）、代謝安定性およびPK特性の改善が、リンカー長および付着点を変動させることによって達成されることは注目に値する。この化学的修飾によって、in vivoでの白血病モデルにおける、JQ1より性能が優れる選択的かつ高度に強力な化学プローブがもたらされた。

30

#### 【0424】

##### 一般の方法

40

##### 細胞培養

MV4；11細胞は、ATCCから購入し、NMC797細胞は、親切にもDr. Christopher French (Brigham and Women's Hospital)から贈与された。これは、先にも記載されている（例として、French, C. A. et al. J Clin Oncol 2004, 22, 4135-4139, doi:10.1200/JCO.2004.02.107を参照）。細胞を、10% FBS (Sigma)、100 U / mLベニシリン、100 μg / mLストレプトマイシン、および2 mMグルタミン (Gibco)で補充されたD MEM (NMC797)またはRPMI1640 (MV4；11)のいずれかにおいて5% CO<sub>2</sub>で37 °Cにて培養した。細胞を、MycoAlert (商標)キット (Lonza)を使用してマイコプラズマに対し陰性であるか試験した。利用した細胞株のいずれも、ICLACによって列挙されるような一般的に誤認されるものの中にはなかった。

50

## 【0425】

B R D 4 ( 1 ) および B R D T ( 1 ) の AlphaScreen ( 商標 )

アッセイを、製造元のプロトコル ( PerkinElmer, USA ) から最小修正して実施した。全試薬を、AlphaScreen ( 商標 ) 緩衝液 ( 5 0 m M H E P E S 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 1 % ( w / v ) B S A 、 0 . 0 1 % ( w / v ) Tween20、p H 7 . 5 ) 中に希釈し、プレートへ加える前に室温まで平衡化させた。Alphaビーズのマスター溶液への添加後、その後のすべてのステップを微光状態で実施した。最終濃度の、4 0 n M での H i s - B R D 4 ( 1 ) または H i s - B R D T ( 1 ) ( タンパク質発現のセクションを参照 )、1 0 μ g / m l での N i 被覆Acceptor Bead、および 2 0 n M ビオチン化 J Q 1 をもつ、構成要素の 2 × 溶液を、1 0 μ L において 3 8 4 ウェルプレート ( AlphaPlate-384、PerkinElmer ) へ加えた ( 例として、Anders, L. et al. Nature biotechnology 2014, 32, 92-96を参照 )。プレートを 1 5 0 × g にてスピンダウンし、ストックプレートから D M S O 中の化合物 1 0 0 n L を、Janus Workstation ( PerkinElmer ) を使用するピン移動 ( pin transfer ) によって加えた。ストレプトアビシン被覆ドナービーズ ( 最終 1 0 μ g / m l ) を、これまでと同様に、2 × 、 1 0 μ L 体積で加えた。この添加に続き、プレートにホイルで封をして、光曝露および蒸発を防いだ。プレートを再び 1 5 0 × g にてスピンダウンした。プレートを室温にて 1 時間インキュベートし、次いで Envision 2104 ( PerkinElmer ) 上で製造元のプロトコルを使用して読ませた。

10

## 【0426】

B R D 4 ( 1 ) 二量体化の AlphaScreen ( 商標 )

アッセイを、製造元のプロトコル ( PerkinElmer, USA ) から最小修正して実施した。全試薬を、AlphaScreen ( 商標 ) 緩衝液 ( 5 0 m M H E P E S 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 1 % ( w / v ) B S A 、 0 . 0 1 % ( w / v ) Tween20、p H 7 . 5 ) 中に希釈し、プレートへ加える前に室温まで平衡化させた。Alphaビーズのマスター溶液への添加後、その後のすべてのステップを微光状態で実施した。最終濃度の H i s - B R D 4 ( 1 ) ( タンパク質発現を参照 ) および G S T - B R D 4 ( 1 ) ( BPS Biosciences ) を 4 0 n M にてもつ構成要素の 2 × 溶液を、1 0 μ L において 3 8 4 ウェルプレート ( AlphaPlate-384、PerkinElmer ) へ加えた。プレートを 1 5 0 × g にてスpinダウンし、ストックプレートから D M S O 中の化合物 1 0 0 n L を、Janus Workstation ( PerkinElmer ) を使用するピン移動によって加えた。プレートを、これまでと同様に 2 × 、 1 0 μ L 体積における N i 被覆Acceptor Bead および G S H 被覆Donor Bead の添加前に、3 0 分間インキュベートさせた。この添加に続き、プレートにホイルで封をして、光曝露および蒸発を防いだ。プレートを再び 1 5 0 × g にてスpinダウンした。プレートを室温にて 3 0 分間インキュベートし、次いで Envision 2104 ( PerkinElmer ) 上で製造元のプロトコルを使用して読ませた。データを、GraphPad PRISM v6 を使用して分析し、 I C 5 0 値を、「 log ( インヒビター ) vs 正規化応答 - 可変の傾き ( variable slope ) 」分析モジュールを使用して決定した。

20

## 【0427】

B R D 4 ( 1 ) 蛍光偏光アッセイ

3 8 4 ウェル黒色プレート ( Nunc ) 中、2 5 0 n M H i s - B R D 4 ( 1 ) ( タンパク質発現のセクションを参照 ) および 2 0 n M J Q 1 - F I T C を、競合化合物または D M S O を含有する 2 0 u L アッセイ緩衝液 ( 5 0 m M H E P E S 、 1 5 0 m M N a C l 、 0 . 0 1 % ( w / v ) Tween20、p H 7 . 5 ) 中に希釈した。R T での 3 0 m i n のインキュベーションに続き、蛍光偏光 ( m P ) を、Envision 2104 Multilabel Reader ( F P F I T C 二重光学 ( dual optical ) モジュール ; S - および P - チャネルの両方とも、励起 : 4 8 0 n m 、発光 : 5 3 5 n m ) を使用して測定した。正規化 m P 値を、平均バックグラウンド ( 酵素なしのウェル ) を 1 0 0 % 活性に対する 0 % 平均 D M S O ウェルへ設定することによって、算出した。標準偏差を、各化合物濃度に対する 4 つの再現測定値から決定した。データを分析し、GraphPad PRISM v6 を使用してプロットし、 I C 5 0 値を、「 log ( インヒビター ) vs 正規化応答 - 可変の傾き 」 分析モジュールを使用して決

30

40

50

定した。

#### 【0428】

##### 細胞生存能力のATPLiteによる分析

細胞を、384ウェル白色培養プレート(Thermo)において50 $\mu$ L/ウェルの培地中1000細胞/ウェルにて播いた。NMC797細胞を、Janus Workstationピンツール(PerkinElmer、USA)を使用して化合物ストックプレートから100 $\mu$ LのDMSO中の化合物を加える前に、終夜接着させた。化合物の添加後、プレートを37にて72時間インキュベートした。細胞生存能力を、ATPLiteキット(PerkinElmer)を使用して読み出した。プレートを、試薬添加に先立ち室温までもっていった。凍結乾燥粉末を、溶解緩衝液中に再懸濁し、DI水で1:2に希釈した。この溶液の20 $\mu$ Lを各ウェルへ加え、プレートを、シグナルをEnvision 2104プレートリーダー(Perkin Elmer)上で読ませる前に、室温にて15minインキュベートした。

10

#### 【0429】

##### 細胞サーマルシフトアッセイ(CETA)

化合物またはDMSOを、4×10<sup>6</sup>MV411細胞とともに37にて1hrインキュベートした。細胞を氷上に置き、PBSで洗浄し、PCRチューブへ移した。上清を各チューブ中~5 $\mu$ l残すように吸引し、次いで細胞をサーモサイクラー(thermocycler)中48.5にて3minヒートショックすることで、タンパク質を変性させた。細胞を次いでRTにて3min冷却させ、次いで35 $\mu$ l溶解緩衝液(50mM Tris-HCl(pH7.5)、5%グリセロール、100mM NaCl、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.2%NP-40+プロテアーゼインヒビターカクテル(休止))中に再懸濁し、液体窒素を用いて3回凍結融解することで細胞を溶解した。溶解物を次いで20,000×gにて20minスピinnすることで清澄にし、凝集したタンパク質をペレット化した(pellet)。上清をLDSとともに沸騰させ、免疫プロッティングのために3つの試料に分けた。バンドを、Image Studio(商標)ソフトウェアを使用して定量化し、3通りの平均±SEMとしてGraphPad PRISM v6を使用しプロットした。

20

#### 【0430】

##### 異種移植片実験

MV4;11ヒト白血病細胞(mCherry<sup>+</sup>およびルシフェラーゼ<sup>+</sup>)を、The Jackson Laboratory(005557)から購入した免疫不全(NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>Il2rg<sup>tm1Wjl</sup>/SzJ、NSG)8週齢メスマウス(2×10<sup>6</sup>細胞/動物)の尾静脈中へ注射した。細胞を、マイコプラズマおよび齧歯動物感染性因子に対して陰性であるかCharles River Laboratories(Mouse Comprehensive Panel)にて試験した。ルミネセンスを、生着を(確実に注射から7日後)モニターするために利用した。その時点にて、MT1を44.2 $\mu$ m<sup>0.1</sup>/kg(n=8)にて、MT1を22.1 $\mu$ mol/kg(n=9)にて、JQ1を44.2 $\mu$ mol/kg(n=8)にて、または水中10%カプチゾール(captisol)、10%DMSO溶液中に処方されたビヒクリル(n=8)を与えられた4つのコホートへ、マウスを無作為に割り当てた。生着し損ねたマウスを研究から排除した。各群は14日間(第7~21日)毎日1回投薬され、バイオルミネセンスを、注射後第7、14、および21日にて毎週モニターした。第21日にてマウスを犠死させ、骨髄を各マウスの両大腿骨から抽出し、白血病の負荷を、LSRFortessa X-20フローサイトメトリーでmcherry<sup>+</sup>細胞%を測定することによって決定した(図6b)。

30

#### 【0431】

第2の実験を、注射から17日後にて、生着が確実な12週齢マウスを使用して上のとおりに実施した。その時点にて、続く12日間毎日1回の、MT1(n=11)処置、JQ1(n=11)処置またはビヒクリル(n=11)処置を与えられた3つのコホートへ、マウスを無作為に割り当てた。休薬期間を2日間(第29~30日)与え、処置をさらに5日間(31~35)再開した後に終了した。マウスをモニターし、後肢麻痺が確実などきまたは体重が15%まで落ちたときに犠死させた。両剤を、44.2 $\mu$ mol/kgの等モーラー濃度(MT1およびJQ1の場合、夫々50mg/kgおよび20.2mg/

40

50

k g ) にて投薬した。

#### 【 0 4 3 2 】

##### フローサイトメトリー

アポトーシス細胞の分析のため、細胞を、アネキシンV結合緩衝液(140 mM NaCl、10 mM HEPES、2.5 mM CaCl<sub>2</sub>、pH 7.4)で洗浄し、次いでアネキシンV結合緩衝液中250 ng / mL FITC-アネキシンVおよび500 ng / mL ヨウ化プロピジウムで染色した。すべての遠心分離ステップを、400 × g にて4 にて5分間実施した。フローサイトメトリー分析をフローサイトメーター(BD Biosciences)上で実施し、すべてのデータをFlowJoソフトウェア(v10、Tree Star)で分析した。

#### 【 0 4 3 3 】

##### 免疫プロッティング

細胞を、プロテアーゼインヒビタークテル(Roche)および0.1%ベンゾナーゼ(benzonase)(Novagen)で補充されたRIPA緩衝液を用い氷上で20分間溶解した。溶解物を、4 にて15分間20,000 × g にてスピンし、タンパク質濃度をBCAアッセイ(Pierce)によって決定した。以下の抗体をこの研究に使用した: BRD4(BethylIabs)、c-MYCおよびアクチン(ともにSanta Cruz)、HEXIM1、PARP、切断されたカスパー3(すべてCell Signaling Technology)。プロットを、OdysseyCLxImager(LI-COR)上で蛍光標識二次抗体(LI-COR)を使用してイメージ化した。

#### 【 0 4 3 4 】

##### タンパク質発現および精製

pNIC28Bsa4ベクター(Addgene)中に残基44~168(His-BRD4(1))または333~460(His-BRD4(2))をカバーするヒトBRD4の構築物を、50 mg / mLのカナマイシンの存在下LB培地中E. coli BL21(DE3)において過剰発現させた。細胞を37 にて0.8のODまで成長させて、17 まで冷却し、500 μM イソプロピル-1-チオ-D-ガラクトピラノシドで誘導し、17 にて終夜インキュベートし、遠心分離によって回収し、-80 にて保管した。His-BRD4(1)の場合は細胞ペレットを緩衝液A(50 mM HEPES(pH 7.4)、400 nM NaCl、1 mM BME、10 mM イミダゾール)中で超音波処理し、His-BRD4(2)の場合は細胞ペレットを緩衝液B(50 mM HEPES(pH 7.5)、300 mM NaCl、10% グリセロール、10 mM イミダゾール、3 mM BME)中で超音波処理し、その結果得られた溶解物を30,000 × g にて30分間遠心分離した。Ni-NTAビーズ(Qiagen)を溶解物の上清と30 min 混合し、緩衝液AまたはBで洗浄した。ビーズを、FPLC適合(FPLC-compatible)カラムへ移し、結合したタンパク質を、15%緩衝液C(50 mM ヘペス(pH 7.4)、400 nM NaCl、1 mM BME、500 mM イミダゾール)または緩衝液D(50 mM HEPES(pH 7.5)、300 mM NaCl、10% グリセロール、300 mM イミダゾール、および3 mM BME)で洗浄し、100% 純度で溶出した。His-BRD4(1)を、20 mM HEPES(pH 7.5)、150 mM NaCl、1 mM BMEに対して透析し、AlphaSceen(商標)およびFPLCアッセイにおける使用のために-80 にて凍結した。

BRD4(2)の結晶学研究のため、TEVを、溶出されたタンパク質へ加え、終夜4 にてインキュベートした。試料を次いで、イミダゾールなしの緩衝液Bで予め平衡化させた脱塩カラム(26/10カラム)に通過させ、溶出されたタンパク質を、第2 Ni-NTAステップに供して、His-tagおよびTEV部位を除去した。溶出物を濃縮し、20 mM HEPES 7.5、150 mM NaCl、および1 mM DTTを含有する緩衝液中Superdex 200 10/300カラム(GE healthcare)に通過させた。画分をプールし、14 mg / mL(BD1)または48 mg / mL(BD2)まで濃縮し、-80 にて凍結した。

#### 【 0 4 3 5 】

BRD4(1)二量体化AlphaSceen(商標)アッセイのために、ゲートウェイ適合(gateway compatible)pgex-6p-1ベクター(Amersham)中に残基2~170(GST-BRD4(1))をカバーするヒトBRD4の構築物を、50 mg / mLのカルベニシリ

10

20

30

40

50

ンの存在下LB培地中E. coli B L 2 1 ( D E 3 )において過剰発現させた。細胞を37にて0.6のODまで成長させ、500 μM イソプロピル-1-チオ-D-ガラクトピラノシド(IPTG)で誘導し、37にて4 hrインキュベートし、遠心分離によって回収し、-80にて保管した。細胞ペレットを緩衝液E(50 mM HEPES(pH 8.0)、300 mM NaCl、10% グリセロール)中に再懸濁し、次いでリゾチームを0.33 mg/mLの濃度まで加え、ペレットをRTにて30分間インキュベートし、次いで超音波処理した。その結果得られた溶解物を30,000 × gにて30 min遠心分離した。上清を、2 mLの充填(packed)Glutathione Sepharose(登録商標)4B(GE Healthcare、17-0756-01)ビーズへ加え4にて終夜インキュベートし、次いでバッチモードにおいて緩衝液E + 16 mM グルタチオンで精製した。バッチをプールし、次いで緩衝液Eに対し透析して夾雑グルタチオンを除き、3.23 mg/mLの濃度にて-80にて凍結した。

#### 【0436】

His-BRDT(1)が、先に記載したとおりに得られた(例として、Filippakopoulos, P. et al. Selective inhibition of BET bromodomains. Nature 2010, 468, 1067-1073を参照)。各組み換えタンパク質の純度を示すSDSページゲルは、図20に見出され得る。

#### 【0437】

##### 結晶化、データ収集および構造決定

半等価のMT1(DMSO中10 mM)を、500 μM タンパク質と混合し、以下の結晶化緩衝液: 2 M NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>および0.1 M BisTris(pH 5.5)において、20にてシッティング・ドロップ(sitting-drop)蒸気拡散によって結晶化した。結晶を、液体窒素中のフラッシュ凍結(flash-freezing)に先立ち、25% グリセロールを含有する結晶化緩衝液中へ手早く移した。複雑な結晶からの回折データを、Advanced Photon Source(Argonne National Laboratory)にてNE-CATのビームライン24ID-Eにて収集した。データセットを統合し、XDSを使用してスケーリングした(scaled)(例として、Kabsch, W. Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography 2010, 66, 133-144を参照)。構造を、プログラムPhaserを使用して分子置換(molecular replacement)によって解明した(例として、McCoy, A. J. et al. Phaser crystallographic software. J Appl Crystallogr 2007, 40, 658-674, doi:10.1107/S0021889807021206を参照)。リガンドを位置付けし、BusterおよびRhofitを使用して事前に精緻化した(例として、Smart, O. S. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2012, 68, 368-380, doi:10.1107/S0907444911056058を参照)。PhenixおよびCootを使用する反復マニュアルモデル(Iterative manual model)の構築(building)および精緻化によって、優れた統計値をもつモデルがもたらされた(例として、Adams, P. D. et al. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2010, 66, 213-221, doi:10.1107/S0907444909052925; Emsley, P. & Cowtan, K. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2004, 60, 2126-2132, doi:10.1107/S0907444904019158を参照)。解明された構造を、5JWMとしてPDBへ提出した。

#### 【0438】

##### サイズ排除クロマトグラフィー

溶液中のBRD4(1)の単量体の状態を、知られている分子量の球状タンパク質(GE Healthcare、28-4038-41/42)で較正されたSuperdex 200 10/300GLカラム(GE Healthcare)を使用し、20 mM HEPES(pH 7.5)、150 mM NaClを含有する緩衝液中ゲル濾過によって分析した。タンパク質(50 μM)およびリガンド(6S + 2S)-PEG1(25 μM)、(6R + 2R)-PEG1(100 μM)、JQ1(100 μM)またはDMSOを混合し、注射前に20にて20 minインキュベートした。溶出ピークを、280 nmでの紫外吸収を使用してモニターした。BRD4(1、2)、およびN140AおよびN433A変異体に夫々対応するドメイン変異体BRD4(1MUT、2)およびBRD4(1、2MUT)を、同じ方法を使用して解析したが、4

10

20

30

30

40

50

2  $\mu$  Mのタンパク質を半等価のMT1とともに使用した。

#### 【0439】

##### 等温滴定熱量測定

実験を、Auto-ITC200滴定マイクロ熱量計(Malvern Instruments)上で実行した。全実験を、ITC緩衝液(25にて50 mM HEPES(pH 7.4)、150 mM NaCl)中1000 rpmにて搅拌しながら25にて実行した。マイクロシリングに、リガンド試料の溶液をロードした。全滴定を、当初0.4  $\mu$  lの注入、その後に続く(1注入につき)4秒間および注入と注入の間120秒間の間隔をもって19回の2.0  $\mu$  lの同一の注入を使用して行った。希釈の熱を、独立した滴定(緩衝液中へのリガンド)によって決定し、実験データから差し引いた。収集したデータを、Wisemanおよび共働者によって先に記載されたとおり(例として、Wiseman et al. Analytical biochemistry 1989, 179, 131-137を参照)、結合( $H$ )のエンタルピーおよび結合定数( $K_B$ )を産出するための機器に同梱されるMicroCal(商標)Originソフトウェアにおいて分析した。熱力学的パラメータを算出した( $G = H - T S = -RT \ln K_B$ 、ここで $G$ 、 $H$ および $S$ は夫々、自由エネルギー、エンタルピーおよび結合のエントロピーの変化である)。全ケースにおいて、単一の結合部位のモデルを採用した。10

#### 【0440】

##### 受容体プロファイリング研究

選択性プロファイリング(Expression Profile)を、CEREP(Eurofins, Paris, France)によって製造元のプロトコルを使用して、55種のリガンド受容体、イオンチャネル、および輸送タンパク質に対し1  $\mu$  MでのMT1で実施した。20

#### 【0441】

##### 統計学および動物モデルの状態

全実験において、再現の数( $n$ )、中央値、エラーバー、およびp値カットオフを、夫々の図の凡例に記載する。エラーバーを、各データ群内の変化量の測定値として(as a measure of variation)再現とともに全データのポイントに対して示す。実施したすべてのt検定は、推測される不等分散および分布がスチュードントのt分布に従うことを可能にするウェルチのt検定であった。これらの推測値は、データと相反するものではない。すべてのt検定は両側(two-sided)であった。統計的方法は、試料のサイズを予め決定するためには使用しなかった。実験は、無作為ではなく、調査員らは、実験および成果査定の間中の配分に対し盲目的ではなかった。動物実験は、Dana-Farber Cancer Institute Animal Care and Use Committeeによって承認されたプロトコル13-053に従って行い、DFCI施設内基準(institutional standards)に固執した。30

#### 【0442】

##### 合成方法

###### (6S + 2S)-PEG誘導体の合成のための一般手順

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(CAS #202592-23-2)(40 mg、0.1 mmol)、対応するモノ-Boc-アミノ-PEG-アミン(1.5 eq)、HATU(1.5 eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5 eq)を、DMF(0.1 M)へ加えた。混合物を室温にて4時間搅拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1 N NaOHおよびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、モノ-アミドが与えられた(49~99%)。モノ-アミドを、ジクロロメタン(0.5 M)中へ溶解した。トリフルオロ酢酸(0.5 M)を、この溶液へ加えた。混合物を室温にて1時間搅拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1 N NaOHで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。遊離アミンを、精製せずに次のステップのために使用した。遊離アミン、(S)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジ40

10

20

30

40

50

アゼピン-2-カルボン酸(CAS #916493-82-8)(1.1eq)、HATU(1.5eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5eq)を、DMF(0.1M)へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1NNaOHおよびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題の化合物が与えられた(50~81%、2ステップの場合)。

#### 【0443】

(6S+2S)-PEG0

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.54 (s, 3 H) 1.97 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.55 (s, 6 H) 3.24 - 3.61 (m, 8 H) 3.68 (s, 3 H) 4.54 (ddd, J=9.68, 7.92, 6.26 Hz, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 4 H) 7.28 - 7.33 (m, 4 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.71, 11.78, 13.03, 14.30, 16.55, 36.55, 38.88, 39.18, 41.61, 51.81, 53.72, 54.17, 128.69, 129.65, 129.72, 130.28, 130.32, 130.78, 130.82, 131.23, 131.89, 136.18, 136.22, 136.64, 136.94, 137.20, 149.81, 150.02, 155.10, 155.44, 161.68, 163.16, 164.14, 171.62, 172.06. MS(ESI) m/z: 869 (M+H)<sup>+</sup>. HRMS(ESI) m/z: C<sub>41</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>はm/z 868.1896を要し、実測値(found)はm/z 869.1957 (M+H)<sup>+</sup>である。

10

#### 【0444】

(6S+2S)-PEG1

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート  
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.59 (s, 3 H) 2.03 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.50 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=13.69, 4.30 Hz, 1 H) 3.27 - 3.65 (m, 11 H) 3.67 (s, 3 H) 4.41 - 4.56 (m, 2 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H) 7.19 - 7.24 (m, 4 H) 7.52 - 7.67 (m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.71, 13.06, 14.30, 16.61, 36.54, 39.34, 39.61, 40.27, 51.86, 53.74, 54.63, 69.20, 69.43, 128.73, 128.76, 129.65, 129.73, 129.90, 130.57, 130.80, 130.91, 131.17, 131.68, 136.07, 136.22, 136.53, 136.96, 137.01, 137.37, 149.81, 149.91, 154.65, 155.17, 155.61, 161.84. MS(ESI) m/z: 913 (M+H)<sup>+</sup>. HRMS(ESI) m/z: C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>はm/z 912.2158を要し、実測値はm/z 913.2219 (M+H)<sup>+</sup>である。

20

#### 【0445】

(6S+2S)-PEG2

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.68 (m, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.29 - 3.74 (m, 16 H) 3.76 (s, 3 H) 4.65 (ddd, J

40

50

= 18.00, 8.22, 5.87 Hz, 2 H) 7.18 (br. s., 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.38 - 7.48 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.68, 13.13, 14.39, 15.26, 16.52, 36.58, 39.32, 40.12, 53.79, 54.31, 69.65, 69.80, 70.28, 128.83, 129.75, 130.05, 130.20, 130.95, 131.14, 136.29, 137.07, 137.21, 150.08, 155.15, 163.34, 170.00. MS (ESI) m/z: 957 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 【0446】

(6 S + 2 S) - PEG 3

メチル 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカン - 14 - イル) カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセタート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.60 (s, 3 H) 1.98 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 2.57 - 2.61 (m, 3 H) 3.23 - 3.65 (m, 20 H) 3.68 - 3.75 (m, 3 H) 4.47 - 4.65 (m, 2 H) 6.94 - 7.19 (m, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 4 H) 7.28 - 7.40 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.70, 13.03, 14.13, 14.33, 16.44, 36.53, 38.89, 39.31, 39.95, 51.88, 53.78, 54.25, 69.34, 69.65, 70.10, 70.39, 128.62, 128.76, 129.67, 129.77, 130.49, 130.89, 131.92, 136.29, 136.48, 136.64, 136.74, 136.98, 149.76, 149.98, 155.13, 155.66, 161.66, 163.18, 163.86, 170.39, 171.73. MS (ESI) m/z: 1001 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 【0447】

(6 S + 2 S) - PEG 4

メチル 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3 - アザヘプタデカン - 17 - イル) カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセタート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.60 (br. s., 3 H) 1.98 (br. s., 3 H) 2.32 (br. s., 3 H) 2.49 - 2.57 (m, 3 H) 2.59 (br. s., 3 H) 3.22 - 3.63 (m, 24 H) 3.69 (br. s., 3 H) 4.48 - 4.66 (m, 2 H) 5.22 (br. s., 2 H) 7.23 - 7.25 (m, 5 H) 7.32 - 7.34 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.69, 11.75, 12.99, 14.30, 16.42, 36.51, 38.78, 39.27, 39.80, 51.82, 53.74, 54.20, 69.37, 69.80, 69.97, 70.11, 70.31, 70.39, 128.56, 128.73, 129.63, 129.75, 130.44, 130.55, 130.78, 130.81, 131.93, 136.26, 136.50, 136.55, 136.62, 136.68, 136.92, 149.66, 149.95, 155.10, 155.64, 161.52, 163.14, 163.66, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z: 1045 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## 【0448】

(6 S + 2 S) - PEG 7

メチル 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 - ヘプタオキサ - 3 - アザヘキサコサン - 26 - イル) カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) アセタート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.60 (s, 3 H) 1.99 (s, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.58 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 3.26 - 3.64 (m, 28 H) 3.70 (s, 3 H) 4.50 - 4.66 (m, 2 H) 6.61 - 6.72 (m, 1 H) 6.86 (t, J=5.09 Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 4 H) 7.31 - 7.40 (m, 4 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.80, 12.97, 1

10

20

30

40

50

4.29, 16.41, 36.48, 38.96, 39.33, 39.92, 51.82, 53.77, 54.24, 69.24, 69.69, 70.13, 70.27, 70.41, 128.55, 128.77, 129.61, 129.75, 130.34, 130.69, 130.78, 130.90, 132.05, 136.22, 136.56, 136.59, 136.89, 137.00, 149.69, 149.96, 155.10, 155.55, 161.32, 163.05, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z: 1177 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0449】

(2S + 2S) - PEG誘導体の合成のための一般手順

(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 , 9 -ジメチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (CAS #916493-82-8) (44 mg, 0.1 mmol)、モノ - Boc - アミノ - PEG - アミン (1.5 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN, N - デイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、モノ - アミドが与えられた (93%)。モノ - アミドを、ジクロロメタン (0.5 M) 中へ溶解した。トリフルオロ酢酸 (0.5 M) をその溶液へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。遊離アミンを、精製せずに次のステップのために使用した。遊離アミン、(S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 6 - (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 3 , 9 - ディメチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2 - カルボン酸 (CAS #916493-82-8) (1.1 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN, N - デイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題の化合物が与えられた (55%、2つのステップの場合)。

#### 【0450】

(2S + 2S) - PEG 1

ジメチル2, 2' - ((6S, 6'S) - (((オキシビス(エタン - 2, 1 - デイル)) )ビス(アザンジイル)) )ビス(カルボニル))ビス(4 - (4 - クロロフェニル) - 3 , 9 - ディメチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 2, 6 - デイル) )ジアセタート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.98 (s, 6 H) 2.59 (s, 6 H) 3.44 - 3.64 (m, 12 H) 3.68 (s, 6 H) 4.53 (t, J=6.85 Hz, 2 H) 6.54 (br. s., 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 4 H) 7.29 - 7.40 (m, 4 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 11.78, 16.49, 36.44, 39.94, 51.88, 53.77, 69.43, 128.82, 129.58, 130.20, 131.03, 136.71, 136.83, 137.15, 149.93, 155.16, 161.53, 163.00, 171.67. MS (ESI) m/z: 957 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0451】

(6S + 6S) - PEG誘導体の合成のための一般手順

(S) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル) 酢酸 (CAS #202592-23-2) (40 mg, 0.1 mmol)、モノ - Boc - アミノ - PEG - アミン (1.5 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN, N - デイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、モノ - アミドが与えられた (78 ~ 99%). モノ - アミドをジクロロメタン (0.5 M) 中へ溶解した。トリフルオロ酢酸 (0.5 M) をその溶液へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1

10

20

30

40

50

N NaOHで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。遊離アミンを、精製せずに次のステップのために使用した。遊離アミン、(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)酢酸(CAS #202592-23-2)(1.1eq)、HATU(1.5eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5eq)を、DMF(0.1M)へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N NaOHおよびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによつて精製することで、表題の化合物が与えられた(69~72%、2つのステップの場合)。

## 【0452】

10

(6S+6S)-PEG1

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.66(br. s., 6 H) 2.38(br. s., 6 H) 2.65(br. s., 6 H) 3.25(d, J=10.96 Hz, 2 H) 3.49(br. s., 2 H) 3.59(br. s., 2 H) 3.79(br. s., 2 H) 3.87-4.01(m, 2 H) 4.10(d, J=7.04 Hz, 2 H) 4.77(d, J=7.04 Hz, 2 H) 7.26(d, J=7.04 Hz, 5 H) 7.37(d, J=7.43 Hz, 4 H) 8.49-8.95(m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.73, 13.00, 14.28, 38.86, 39.58, 54.68, 68.85, 128.53, 129.86, 130.57, 130.79, 131.99, 136.49, 136.60, 149.73, 155.75, 163.72, 170.71. MS(ESI) m/z: 869(M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0453】

20

(6S+6S)-PEG7

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセトアミド)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート

30

<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.61(s, 6 H) 2.40(s, 6 H) 2.58(s, 6 H) 3.15-3.30(m, 10 H) 3.43-3.68(m, 28 H) 4.41-4.57(m, 2 H) 7.42(s, 4 H) 7.45-7.56(m, 4 H) 8.18-8.42(m, 2 H). <sup>13</sup>C NMR(125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.31, 12.71, 14.08, 37.52, 38.65, 53.86, 69.22, 69.63, 69.78, 128.48, 129.59, 129.86, 130.18, 130.74, 132.29, 135.24, 136.77, 149.83, 155.14, 163.03, 169.72. MS(ESI) m/z: 1133(M+H)<sup>+</sup>. HRMS(ESI) m/z: C<sub>54</sub>H<sub>66</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>はm/z 1132.3833を要し、実測値はm/z 1133.3923(M+H)<sup>+</sup>である。

## 【0454】

30

6S+IBET誘導体の合成のための一般手順

I-BET151(CAS # 1300031-49-5)(42mg、0.1mmol)をDMF(0.5M)へ溶解した。水素化ナトリウム(1.2eq)をその溶液へ加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した。プロモ酢酸メチル(1.3eq)を混合物へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このメチルエステルを精製せずに次のステップのために使用した。メチルエステルをTHF(0.5M)およびメタノール(0.5M)へ溶解した。1N NaOH(4eq)を混合物へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HClおよびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このカルボン酸を精製せずに次のステップのために使用した。カルボン酸、対応するモノ-アミド(1.5eq)、HATU(1.5eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5eq)を、

40

50

D M F ( 0 . 1 M ) へ加えた。混合物を室温にて 4 時間攪拌した。混合物を E t O A c で希釈し、1 N NaOH およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィーによって精製することで、表題の化合物が与えられた ( 17 ~ 52 %、3 つのステップの場合 )。

## 【 0 4 5 5 】

## 6 S + I B E T - P E G 0

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 2 - ( 2 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) アセトアミド ) エチル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.68 (s, 3 H) 2.09 - 2.16 (m, 5 H) 2.24 - 2.33 (m, 3 H) 2.38 - 2.46 (m, 3 H) 2.61 - 2.69 (m, 3 H) 3.17 - 3.38 (m, 4 H) 3.41 - 3.71 (m, 6 H) 4.64 (dd, J=9.39, 5.48 Hz, 1 H) 4.83 - 5.01 (m, 2 H) 6.41 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.84 (s, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.61 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.78 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.7, 11.7, 11.8, 13.1, 14.4, 38.8, 39.1, 39.6, 54.5, 55.7, 76.7, 77.0, 77.3, 112.3, 115.8, 121.6, 122.7, 123.7, 128.8, 129.8, 130.4, 130.9, 131.1, 132.1, 136.4, 137.0, 137.3, 149.3, 150.0, 155.5, 155.9, 159.6, 164.2, 166.4, 166.8, 171.4. MS (ESI) m/z: 898 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 4 5 6 】

## 6 S + I B E T - P E G 1

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 2 - ( 2 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) アセトアミド ) エトキシ ) エチル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.66 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.72 (s, 3 H) 3.11 - 3.28 (m, 4 H) 3.43 - 3.60 (m, 6 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 3.97 (m, 1 H) 4.69 (d d, J=11.35, 3.91 Hz, 1 H) 4.96 (s, 2 H) 6.42 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.62 - 6.94 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 4 H) 7.59 (td, J=7.63, 1.57 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.55 (br. s., 1 H) 8.63 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.86 (br. s., 1 H) 9.19 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.8, 11.7, 11.9, 13.1, 14.3, 39.2, 39.6, 39.9, 44.9, 54.9, 55.8, 55.8, 69.1, 69.2, 112.4, 115.9, 121.7, 122.6, 128.8, 129.8, 130.5, 131.0, 131.1, 131.9, 136.6, 136.8, 137.3, 149.2, 149.8, 155.7, 159.6, 164.2, 166.3, 167.0, 170.7. MS (ESI) m/z: 942 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【 0 4 5 7 】

## 6 S + I B E T - P E G 2

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 2 - ( 2 - ( 2 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) アセトアミド ) エトキシ ) エトキシ ) エチル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.18 (br. s., 2 H) 1.59 (br. s., 3 H) 1.

10

20

30

40

50

97 (br. s., 1 H) 2.01 - 2.15 (m, 4 H) 2.22 (br. s., 3 H) 2.33 (br. s., 3 H) 2.61 (br. s., 3 H) 3.16 - 3.74 (m, 10 H) 3.96 - 4.13 (m, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.70 - 4.87 (m, 2 H) 6.36 (br. s., 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 7.08 - 7.41 (m, 5 H) 7.52 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.86 (m, 2 H) 8.20 (br. s., 1 H) 8.48 - 8.65 (m, 1 H) 8.76 (br. s., 1 H). MS (ESI) m/z: 986 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0458】

## 6 S + I B E T - P E G 3

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカン - 14 - イル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.66 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H) 2.61 - 2.73 (m, 3 H) 3.28 - 3.47 (m, 4 H) 3.48 - 3.57 (m, 3 H) 3.59 - 3.72 (m, 11 H) 3.74 - 3.83 (m, 2 H) 4.66 - 4.84 (m, 3 H) 6.40 (br. s., 1 H) 6.79 (br. s., 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 - 7.45 (m, 3 H) 7.53 - 7.65 (m, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.37 - 8.49 (m, 1 H) 8.54 (br. s., 1 H) 8.64 (d, J=4.30 Hz, 1 H)、<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.73, 11.65, 11.83, 13.08, 14.37, 29.67, 38.68, 39.27, 39.33, 54.44, 55.7, 69.69, 69.88, 70.05, 70.19, 112.5, 115.9, 121.63, 122.6, 128.53, 129.76, 130.73, 130.95, 131.0, 131.3, 131.85, 133.07, 136.23, 136.69, 137.33, 149.15, 150.04, 154.58, 155.28, 156.12, 159.68, 163.97, 166.27, 166.73, 170.74. 正確な質量 : 1029.3723。MS (ESI) m/z: 1030 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0459】

## 6 S + I B E T - P E G 4 (MT\_5\_112\_1)

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 6 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 - アザヘプタデカン - 17 - イル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.55 (s, 3 H) 1.93 (s, 3 H) 1.99 - 2.07 (m, 3 H) 2.12 - 2.21 (m, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.35 - 2.49 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 3 H) 3.30 - 3.45 (m, 8 H) 3.46 - 3.64 (m, 15 H) 4.60 (t, J=6.85 Hz, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 6.32 (d, J=6.65 Hz, 1 H) 7.05 - 7.13 (m, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.48 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.80 (br. s., 1 H) 8.52 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 14.38, 121.61, 130.62, 136.58, 136.65, 166.57, 170.56, 223.24, 223.78. MS (ESI) m/z: 1074 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0460】

## 6 S + I B E T - P E G 7 (MT\_5\_102\_1)

2 - ( ( S ) - 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ) - N - ( 1 - ( 7 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル ) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ( ( R ) - 1 - ( ピリジン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] キノリン - 3 - イル ) - 2 - オキソ - 6 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 - アザヘプタデカン - 17 - イル ) アセトアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.56 (s, 3 H) 2.00 - 2.09 (m, 5 H) 2.18 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.28 (dd, J=14.67, 7.24 Hz, 1 H) 3.35 -

10

20

30

40

50

3.45 (m, 5 H) 3.47 - 3.63 (m, 32 H) 4.56 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 4.67 - 4.83 (m, 2 H) 6.33 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 3 H) 7.30 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.51 (t, J=7.04 Hz, 1 H) 7.70 (s, 2 H) 8.54 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.64, 10.71, 11.55, 11.64, 11.69, 11.79, 12.96, 13.05, 14.32, 38.88, 39.30, 39.47, 54.25, 54.34, 70.15, 70.21, 70.36, 112.40, 115.84, 121.63, 122.65, 123.67, 128.15, 128.59, 129.77, 129.83, 130.41, 130.73, 130.82, 131.31, 131.37, 132.06, 133.09, 133.20, 136.59, 136.64, 140.93, 149.18, 149.24, 149.74, 154.55, 155.30, 155.65, 159.60, 163.70, 166.23, 166.48, 170.54. MS (ESI) m/z: 1206 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

10

#### 【0461】

##### 6 S + I B E T 誘導体の合成のための一般手順

I - B E T 1 5 1 (CAS # 1300031-49-5) (4.2 mg、0.1 mmol) を、DMF (0.5 M) へ溶解した。水素化ナトリウム (1.2 eq) をこの溶液へ加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した。プロモ酢酸メチル (1.3 eq) を混合物へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このメチルエステルを精製せずに次のステップのために使用した。メチルエステルを THF (0.5 M) およびメタノール (0.5 M) へ溶解した。1N NaOH (4 eq) を混合物へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。カルボン酸を精製せずに次のステップのために使用した。カルボン酸、対応するモノ-Boc-アミノ-PEG-アミン (1.5 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、モノ-アミドが与えられた (54 ~ 88%、3つのステップの場合)。モノ-アミドをジクロロメタン (0.5 M) 中へ溶解した。トリフルオロ酢酸 (0.5 M) をこの溶液へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1N NaOH で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このアミンを精製せずに次のステップのために使用した。そのアミン、(S)-4-(4-クロロフェニル)-6-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-2-カルボン酸 (CAS #916493-82-8) (1.1 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題の化合物が与えられた (38 ~ 64%、2つのステップの場合)。

20

#### 【0462】

##### 2 S + I B E T - P E G 0

メチル2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2-((2-(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)エチル)カルバモイル)-3,9-ジメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセタート

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール-d4) ppm 1.90 (s, 3 H) 1.94 (s, 3 H) 2.07 - 2.14 (m, 5 H) 2.61 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.27 (dt, J=3.23, 1.71 Hz, 2 H) 3.44 - 3.46 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.72 (s, 1 H) 4.60 (t, J=7.24 Hz, 1 H) 4.77 - 4.82 (m,

40

3 H) 4.86 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 6.33 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 6.73 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.29 (dd, J=7.43, 5.09 Hz, 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.72 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, メタノール-d4) ppm 10.76, 11.63, 11.76, 11.87, 15.79, 16.92, 18.52, 37.33, 40.56, 41.45, 45.14, 52.58, 54.99, 56.7, 113.61, 117.38, 122.78, 123.2, 124.46, 125.48, 129.81, 129.96, 130.06, 130.3, 131.29, 131.44, 131.62, 132.42, 132.58, 133.47, 135.5, 137.66, 138.11, 138.59, 139.35, 141.84, 150.73, 152.62, 156.18, 156.81, 156.95, 160.91, 164.29, 165.34, 168.09, 169.91, 173.1, 173.21. MS (ESI) m/z: 942 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## 【0463】

## 2 S + I B E T - P E G 1

メチル 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - (2 - (2 - (7 - (3, 5 -ジメチルイソキサゾール - 4 -イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 -イル)エチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c]キノリン - 3 -イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 3 , 9 -ジメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4 ] ジアゼピン - 6 -イル)アセタート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール-d4) ppm 1.94 (s, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.04 - 2.08 (m, 3 H) 2.18 (s, 3 H) 2.61 (s, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.24 (dt, J=3.13, 1.57 Hz, 2 H) 3.35 - 3.62 (m, 6 H) 3.63 (s, 3 H) 3.69 (s, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.76 - 4.78 (m, 5 H) 6.30 (q, J=7.30 Hz, 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.63 - 7.66 (m, 1 H) 7.70 (td, J=7.73, 1.76 Hz, 1 H) 8.50 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, メタノール-d4) ppm 10.77, 11.65, 11.74, 11.83, 14.61, 15.78, 16.81, 18.36, 37.27, 40.85, 41.26, 52.54, 52.56, 55.04, 56.73, 70.41, 70.49, 113.74, 122.76, 123.41, 124.46, 125.50, 129.96, 130.07, 131.38, 131.44, 132.54, 132.59, 133.49, 135.53, 137.93, 138.25, 138.28, 138.35, 138.37, 139.35, 141.75, 150.75, 152.61, 156.93, 157.06, 161.00, 164.09, 165.62, 165.75, 168.20, 169.36, 173.14. MS (ESI) m/z: 986 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## 【0464】

## 2 S + I B E T - P E G 2

メチル 2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((2 - (2 - (2 - (2 - (7 - (3, 5 -ジメチルイソキサゾール - 4 -イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 -イル)エチル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c]キノリン - 3 -イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 3 , 9 -ジメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4 ] ジアゼピン - 6 -イル)アセタート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.94 (d, J=8.22 Hz, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 2.09 (m, 2 H) 2.117 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.25 - 3.55 (m, 18 H) 3.64 (s, 3 H) 4.53 (dd, J=7.83, 6.26 Hz, 1 H) 4.58 - 4.73 (m, 2 H) 6.29 (q, J=6.78 Hz, 1 H) 6.53 - 6.77 (m, 1 H) 6.85 (br. s., 1 H) 6.93 (br. s., 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 2 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.54 (td, J=7.63, 1.57 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 8.49 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.56 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.68, 10.76, 11.60, 11.77, 16.49, 36.53, 45.04, 52.02, 53.90, 69.45, 70.09, 112.28, 115.83, 122.16, 123.26, 128.80, 128.91, 129.64, 131.03, 133.09, 133.20, 136.25, 136.71, 136.94, 137.11, 141.07, 149.41, 150.03, 154.44, 155.21, 155.56, 159.54, 161.64, 163.13, 166.34, 168.45, 171.88. MS (ESI) m/z: 1030 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0465】

50

## 2 S + I B E T - P E G 3

メチル2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - (7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカン - 14 - イル)カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル)アセタート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.98 (d, J=8.22 Hz, 3 H) 2.02 - 2.11 (m, 5 H) 2.21 (s, 3 H) 2.38 (br. s., 2 H) 2.55 - 2.66 (m, 3 H) 3.04 (s, 2 H) 3.32 - 3.65 (m, 16 H) 3.66 - 3.76 (m, 3 H) 4.49 - 4.63 (m, 1 H) 4.65 - 4.82 (m, 2 H) 6.32 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.71 (br. s., 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.40 (m, 6 H) 7.56 (t, J=7.43 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.64, 10.72, 11.65, 11.82, 14.10, 15.62, 16.53, 36.50, 39.43, 40.04, 44.69, 51.84, 51.98, 53.74, 53.83, 69.52, 69.93, 70.04, 70.20, 70.31, 112.29, 115.83, 121.96, 122.70, 122.80, 123.43, 128.79, 129.68, 130.46, 130.94, 131.13, 131.21, 133.09, 133.20, 136.21, 136.72, 136.84, 137.03, 140.98, 149.32, 149.38, 150.01, 152.18, 155.17, 155.46, 159.53, 161.58, 163.11, 166.35, 171.81. MS (ESI) m/z: 1074 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0466】

## 2 S + I B E T - P E G 4

メチル2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - (7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3 - アザヘプタデカン - 17 - イル)カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル)アセタート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.93 (s, 3 H) 1.96 (s, 3 H) 2.00 - 2.06 (m, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 3.26 - 3.61 (m, 23 H) 3.62 - 3.69 (m, 3 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 4.64 - 4.83 (m, 2 H) 6.28 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.69 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.24 (m, 5 H) 7.29 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.51 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 7.64 - 7.75 (m, 1 H) 8.51 (d, J=4.30 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 16.51, 16.58, 36.54, 53.77, 53.84, 70.13, 70.28, 112.34, 115.87, 121.91, 123.57, 128.81, 129.73, 130.37, 130.96, 136.24, 136.76, 136.99, 137.06, 140.97, 149.30, 149.37, 150.07, 153.90, 155.21, 155.45, 159.57, 161.70, 163.18, 166.30, 166.51, 171.81. MS (ESI) m/z: 1118 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0467】

## 2 S + I B E T - P E G 7

メチル2 - ((S) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - ((1 - (7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 - ヘプタオキサ - 3 - アザヘキサコサン - 26 - イル)カルバモイル) - 3, 9 - ジメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル)アセタート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.93 (s, 3 H) 1.95 (s, 3 H) 2.04 (d, J=7.43 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.49 (br. s., 2 H) 2.58 (s, 3 H) 3.31 - 3.60 (m, 36 H) 3.62 - 3.71 (m, 3 H) 4.52 (dd, J=7.83, 6.26 Hz, 1 H) 4.66 - 4.82 (m, 2 H) 6.32 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 6.49 - 6.85 (m, 2 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.12 (dd, J=7.04, 5.09 Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.46 - 7.60 (m, 2 H)

10

20

30

40

50

H) 7.68 (s, 1 H) 8.53 (d, J=4.70 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 36.52, 39.53, 39.99, 44.46, 53.84, 55.60, 59.38, 70.26, 112.36, 115.83, 121.77, 123.65, 128.76, 129.69, 130.63, 130.92, 136.25, 136.64, 136.84, 137.01, 140.91, 155.16, 155.36, 159.56, 161.48, 163.14, 166.26, 166.42. MS (ESI) m/z: 1250 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### 【0468】

I B E T x 2 誘導体の合成のための一般手順

I - B E T 151 (CAS# 1300031-49-5) (4.2 mg、0.1 mmol) を、DMF (0.5 M) へ溶解した。水素化ナトリウム (1.2 eq) をこの溶液へ加えた。混合物を室温にて30分間攪拌した。プロモ酢酸メチル (1.3 eq) を混合物へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このメチルエステルを精製せずに次のステップのために使用した。メチルエステルを THF (0.5 M) およびメタノール (0.5 M) へ溶解した。1N NaOH (4 eq) を混合物へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このカルボン酸を精製せずに次のステップのために使用した。そのカルボン酸、対応するモノ-Boc-アミノ-P EG-アミン (1.5 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{S O}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、モノ-アミドが与えられた (54~88%、3つのステップの場合)。モノ-アミドをジクロロメタン (0.5 M) 中へ溶解した。トリフルオロ酢酸 (0.5 M) をこの溶液へ加えた。混合物を室温にて1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、1N NaOH で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このアミンを精製せずに次のステップのために使用した。そのアミン、そのカルボン酸 (1.1 eq)、HATU (1.5 eq)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.5 eq) を、DMF (0.1 M) へ加えた。混合物を室温にて4時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、1N NaOH およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製することで、表題の化合物が与えられた (26~45%、2つのステップの場合)。

#### 【0469】

I B E T x 2 - P E G 0

N,N'-(エタン-1,2-ジイル)ビス(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.07 - 2.19 (m, 12 H) 2.24 - 2.29 (m, 6 H) 3.48 (d, J=17.22 Hz, 10 H) 4.62 - 4.86 (m, 4 H) 6.42 (q, J=6.65 Hz, 2 H) 6.66 - 6.92 (m, 2 H) 7.22 (dd, J=7.24, 4.89 Hz, 2 H) 7.35 - 7.50 (m, 4 H) 7.63 (td, J=7.73, 1.76 Hz, 2 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.57 - 8.62 (m, 2 H) 8.68 (s, 2 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 112.30, 115.87, 122.14, 137.38, 141.13, 149.32, 153.82, 155.58, 159.57, 166.34, 167.65, 223.24. 正確な質量: 970.3875. MS (ESI) m/z: 971 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### 【0470】

I B E T x 2 - P E G 1

N,N'-(オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.07 - 2.19 (m, 12 H) 2.30 (s, 6 H) 3.44 - 3.65 (m, 14 H) 4.79 (q, J=16.04 Hz, 4 H) 6.42 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.63 - 6.98 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=7.43, 4.70 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.62 (td, J=7.83, 1.57 Hz, 2 H) 7.78 - 7.88 (m, 2 H) 8.04 (t, J=5.28 Hz, 2 H) 8.62 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.77 (s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.69, 10.76, 11.62, 11.71, 17.74, 39.71, 45.04, 55.71, 55.78, 69.21, 112.27, 115.92, 121.26, 122.27, 122.77, 123.43, 128.48, 131.07, 131.15, 132.93, 133.05, 137.30, 137.40, 140.90, 149.36, 149.42, 154.35, 154.46, 155.62, 159.55, 166.35, 166.74, 223.78. 正確な質量 : 1014.4137。MS (ESI) m/z: 1015 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0471】

10

## IBET x 2 - PEG 2

N, N' - ((エタン-1,2-ジイルビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.97 (s, 6 H) 2.21 (br. s, 10 H) 2.47 (br. s., 4 H) 3.41 (d, J=17.22 Hz, 10 H) 3.48 - 3.58 (m, 6 H) 4.62 - 4.85 (m, 4 H) 6.36 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.52 - 6.89 (m, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.31 (br. s., 2 H) 7.44 - 7.64 (m, 4 H) 7.74 (s, 2 H) 8.53 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.62 (s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.67, 10.75, 11.59, 11.69, 39.54, 55.75, 69.49, 70.11, 101.03, 112.32, 115.86, 121.27, 121.35, 122.04, 122.74, 122.85, 123.43, 128.32, 131.16, 131.24, 133.09, 133.21, 137.38, 137.49, 141.04, 149.29, 154.51, 155.51, 159.38, 159.57, 166.33, 166.62. 正確な質量 : 1058.4399。MS (ESI) m/z: 1059 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## IBET x 2 - PEG 3

N, N' - (((オキシビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(オキシ))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.09 - 2.21 (m, 12 H) 2.28 (s, 6 H) 2.58 (br. s., 4 H) 3.36 - 3.56 (m, 8 H) 3.58 - 3.73 (m, 10 H) 4.69 - 4.96 (m, 4 H) 6.41 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.62 - 6.96 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=7.43, 5.09 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 7.51 - 7.71 (m, 4 H) 7.80 (s, 2 H) 8.61 (d, J=4.30 Hz, 2 H) 8.68 (s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.66, 10.73, 11.57, 11.66, 14.12, 39.58, 44.58, 55.71, 60.33, 69.61, 69.96, 70.17, 101.05, 112.34, 115.85, 121.28, 121.38, 121.86, 122.64, 122.74, 123.56, 128.23, 131.24, 131.31, 133.13, 133.22, 137.29, 137.39, 140.99, 149.25, 149.32, 154.52, 155.43, 159.57, 166.28, 166.50. 正確な質量 : 1102.4661。MS (ESI) m/z: 1103 (M+H)<sup>+</sup>.

30

## 【0472】

40

## IBET x 2 - PEG 4

N, N' - (3,6,9,12-テトラオキサテトラデカン-1,14-ジイル)ビス(2-(7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-2-オキソ-1-((R)-1-(ピリジン-2-イル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)アセトアミド)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.08 - 2.20 (m, 6 H) 2.28 (s, 6 H) 2.53 (br. s., 4 H) 3.52 (d, J=3.52 Hz, 4 H) 3.63 (t, J=4.89 Hz, 4 H) 3.66 - 3.75 (m, 10 H) 4.74 - 4.99 (m, 4 H) 6.43 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 6.63 - 7.02 (m, 2 H) 7.15 - 7.25 (m, 2 H) 7.34 (br. s., 2 H) 7.60 (t, J=7.24 Hz, 2 H) 7.72 - 7.87 (m, 4 H) 8.62 (d, J=4.70 Hz, 2 H) 8.68 (s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d)

50

ppm 10.66, 10.73, 11.58, 11.66, 14.13, 17.66, 39.62, 44.41, 55.61, 55.70, 69.76, 70.14, 70.35, 101.12, 112.38, 115.89, 121.47, 121.79, 122.61, 122.71, 123.67, 128.24, 131.28, 131.36, 133.11, 133.23, 137.29, 137.38, 140.98, 149.25, 154.64, 155.40, 159.60, 166.28, 166.56. 正確な質量 : 1146.4923。MS (ESI) m/z: 1147 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0473】

I B E T x 2 - P E G 7

N, N' - (3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 - ヘプタオキサトリコサン - 1, 23 - ジイル) ビス (2 - (7 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 8 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - ((R) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 3 - イル) アセトアミド)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.08 - 2.20 (m, 12 H) 2.27 (s, 6 H) 3.40 - 3.73 (m, 34 H) 4.74 - 4.94 (m, 4 H) 6.43 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 6.62 - 6.99 (m, 2 H) 7.21 (dd, J=7.04, 5.09 Hz, 2 H) 7.32 (br. s., 2 H) 7.54 - 7.65 (m, 4 H) 7.79 (s, 2 H) 8.63 (d, J=4.69 Hz, 2 H) 8.66 (s, 2 H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, クロロホルム-d) ppm 10.64, 10.72, 11.55, 11.66, 39.57, 44.43, 55.60, 55.71, 69.61, 70.26, 70.36, 101.12, 112.38, 115.84, 121.37, 121.47, 121.73, 122.57, 122.69, 123.63, 128.19, 131.27, 131.35, 133.09, 133.20, 137.22, 137.32, 140.95, 149.20, 149.28, 154.55, 155.36, 159.59, 166.25, 166.48. 正確な質量 : 1278.5710。MS (ESI) m/z: 1279 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 【0474】

均等物および範囲

クレームにおいて、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、1または1より多いことを意味してもよいが、それと反する指示がないか、またはそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。ある群の1以上のメンバー間に「or」を包含するクレームまたは記載は、その群のメンバーのうち、1つ、1つより多いか、または、すべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれとは別に、それに関係があるか、を満たすと考えられるが、それと反する指示がないか、またはそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。本発明は、その群のうち、正確に1つのメンバーが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。本発明は、その群のメンバーのうち、1つより多いかまたはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在するか、それに用いられるか、またはそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。

#### 【0475】

その上、本発明は、列挙されたクレームの1以上からの1以上の限定、要素、節、および記述用語が、別のクレーム中へ導入されるすべての変動、組み合わせ、および順列を網羅する。例えば、あるクレームが、別のクレームに従属しており、同じ基本クレームに従属するいずれか他のクレーム中に見出される1以上の限定を包含するように修飾され得る。要素が、例として、マーカッシュ群形式において、列挙されるものとして表示されている場合、要素の各下位群もまた開示されており、いずれの要素（単数または複数）も群から除去され得る。一般に、本発明、または本発明の側面が、特定の要素および/または特色を含むとして見なされる場合、本発明のある態様または本発明のある側面は、かかる要素および/または特色からなるか、または実質的にそれからなると理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの態様は、本明細書中、in haec verbaで具体的に明記されていない。用語「含むこと(comprising)」および「含有すること(containing)」が、オープンであることを意図し、追加の要素またはステップの包含を容認することにもまた留意する。範囲が与えられたとき、エンドポイントも包含される。その上、別段の指示がなされないか、またはそれとは別に、文脈および当業者の理解から明らかでない場合に限り、範囲として表現される値は、いずれか具体的な数値を、または本発明の異なる態様において述べられる範囲内の下位の範囲を、文脈が明確に別段の指図をしない限り、範囲の

10

20

30

40

50

下限の単位の 10 倍まで、想定し得る。

【 0 4 7 6 】

本出願は、様々な交付済み特許、公開された特許出願、学術論文、および他の刊行物を参照するが、それらのすべてが参考により本明細書に組み込まれる。組み込まれた参考文献のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合、本明細書が支配するものとする。加えて、先行技術の範囲内に収まる本発明のいずれか特定の態様は、クレームのいずれか 1 以上から明示的に除かれてもよい。なぜなら、かかる態様が、当業者に知られていると見なされるため、除くことが本明細書に明示的に明記されていない場合であっても、それらは除かれてもよい。本発明のいずれか特定の態様は、先行技術の存在に関してもしていなくても、いずれの理由から、いずれのクレームからも除かれ得る。

10

【 0 4 7 7 】

当業者は、ルーチンな実験法を使用するだけで、本明細書に記載の具体的な態様の多くの均等物を、認識するかまたは確かめられるであろう。本明細書に記載の本態様の範囲は、上の記載へ限定されるものとは意図しないがむしろ、添付のクレームに明記されるとおりである。当業者は、この記載に対する様々な変化および修飾が、以下のクレームに定義されるとおり、本発明の精神または範囲を逸脱せずになされてもよいことが解されるであろう。

20

30

40

50

## 【図面】

## 【図 1 a - b】

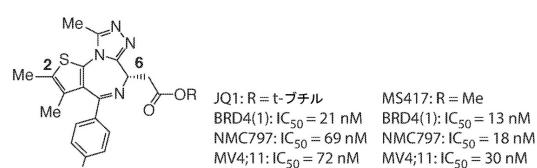


図 1a

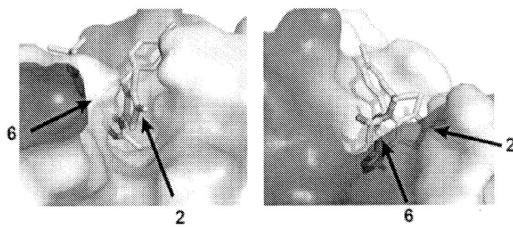


図 1b

## 【図 1 c - d】

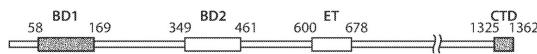
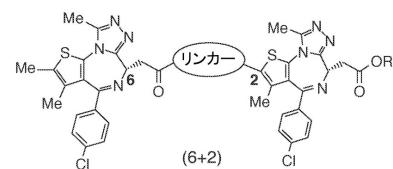
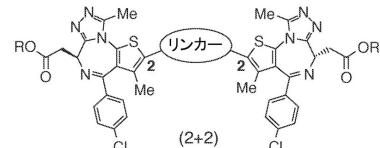
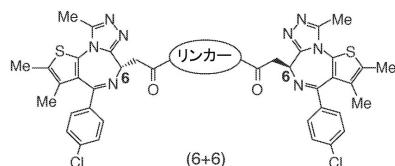


図 1c



10

20

30

40

図 1d

## 【図 2 a】

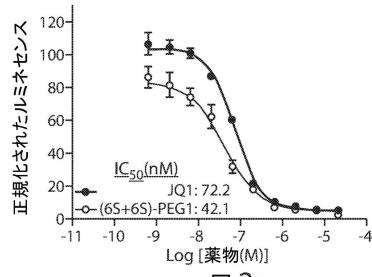
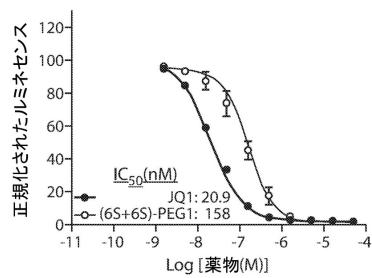
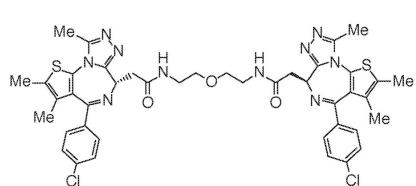
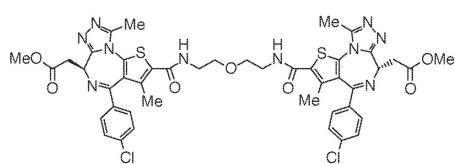


図 2a

## 【図 2 b】



BRD4(1):AlphaScreen

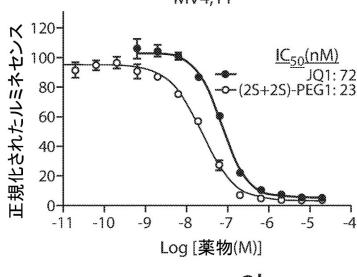
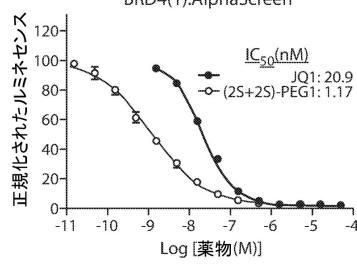


図 2b

50

### 【図3a-b】

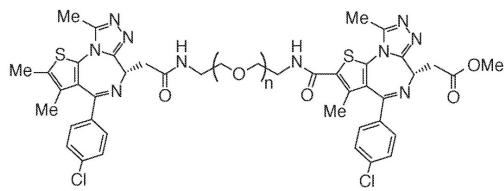


図 3a

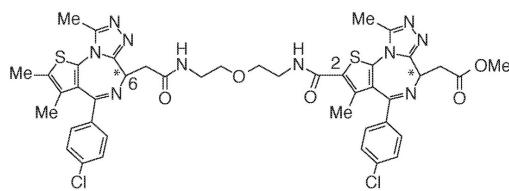
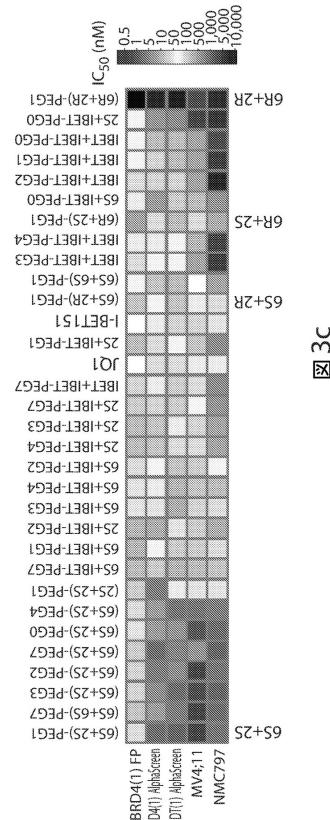


図 3b

【図3c】



33

【図3d】

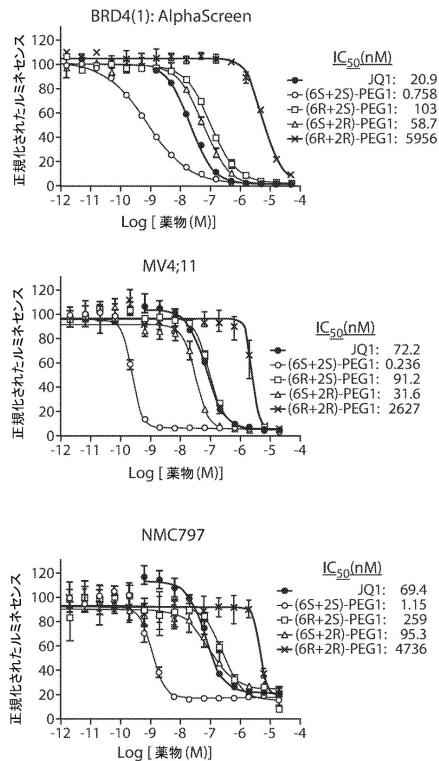
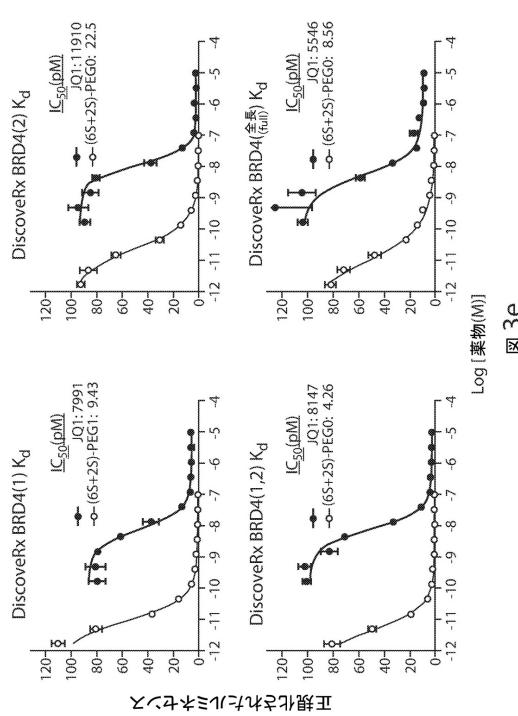


図 3d

【図3e】



3e

【図 4 a】

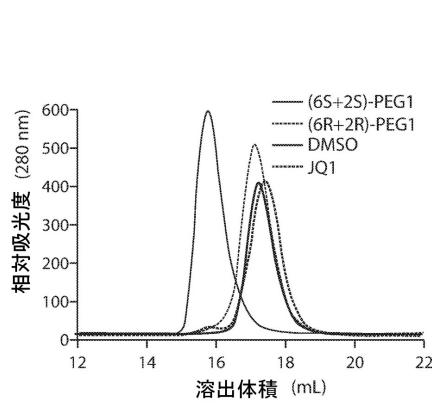


図 4a

【図 4 b】

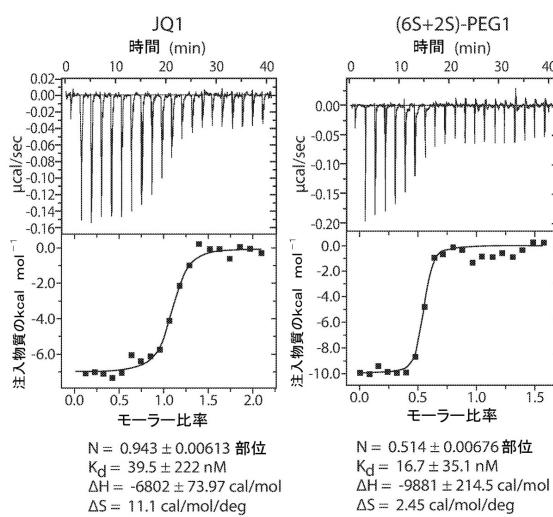


図 4b

【図 4 c - d】

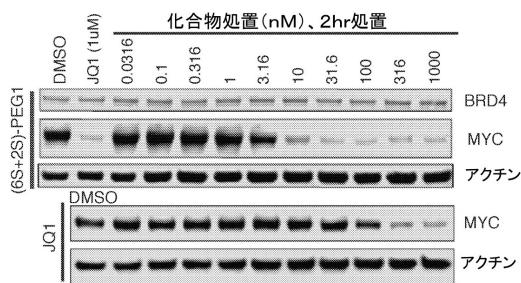


図 4c

【図 5 a】

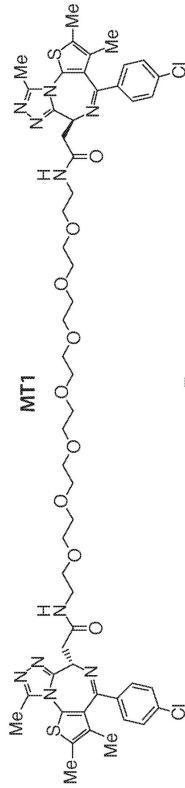


図 5a

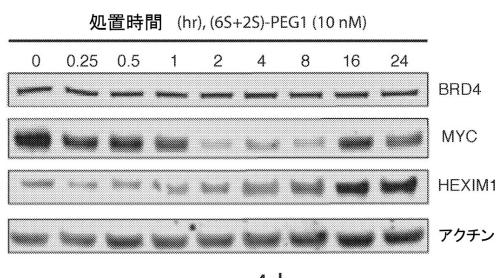


図 4d

10

20

30

40

50

【図 5 b】

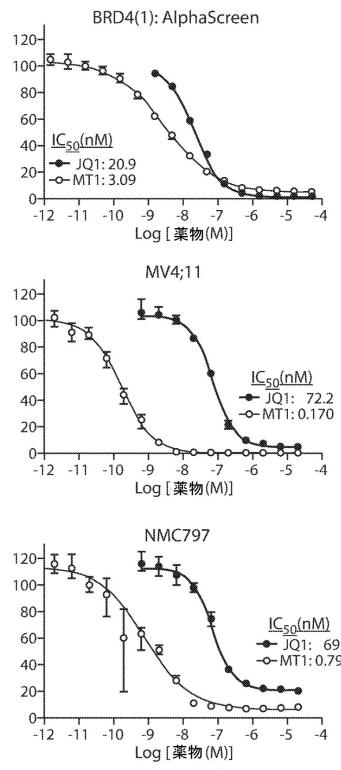


図 5b

【図 5 c - e】

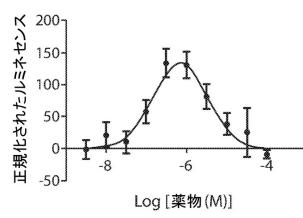


図 5c

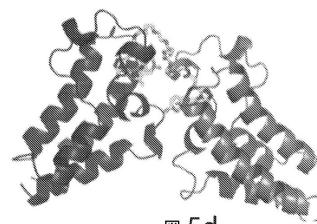


図 5d

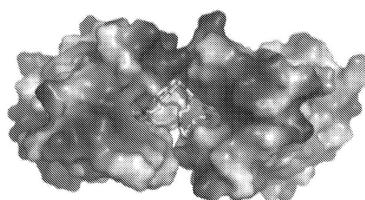


図 5e

10

20

30

40

【図 5 f - g】

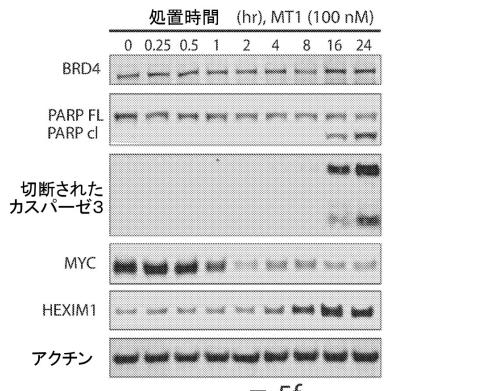


図 5f

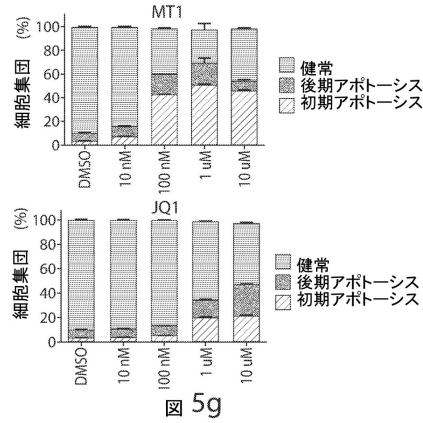


図 5g

【図 5 h】

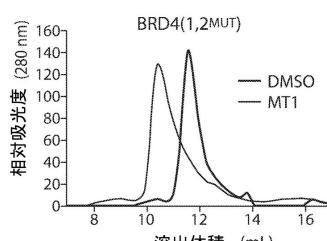
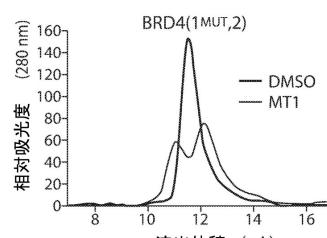
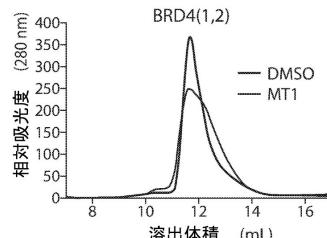
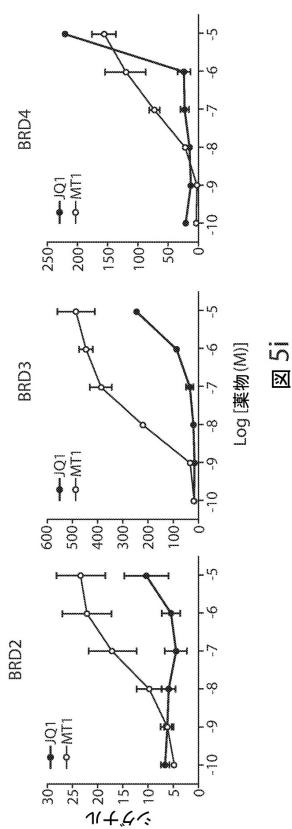
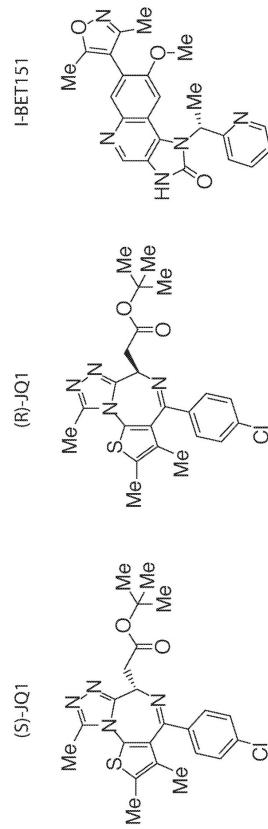


図 5h

【図 5 i】



【図 6 a】



10

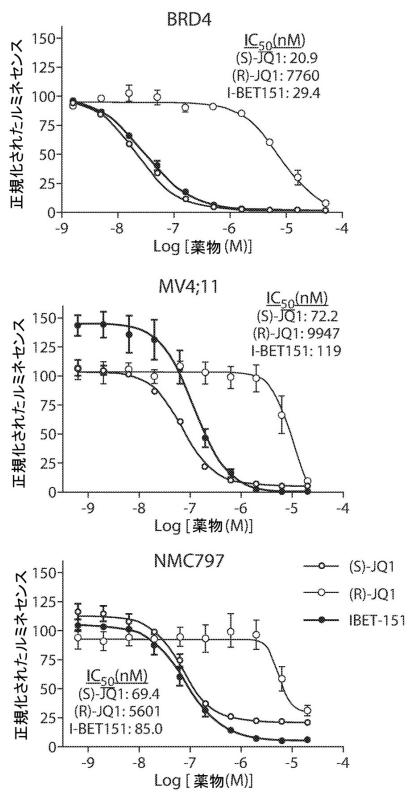
20

30

40

図 6a

【図 6 b】



【図 7 a】

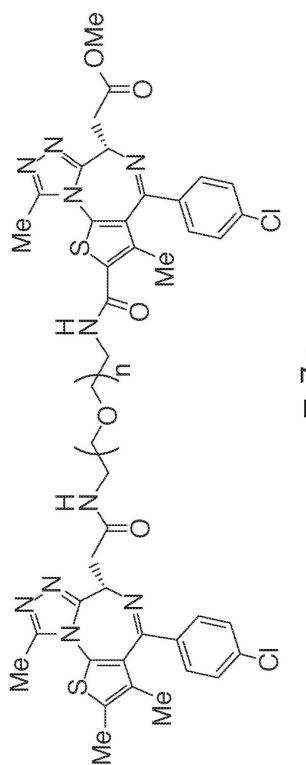


図 6b

50

【図 7 b】

| ID          | n | MW clogP | IC <sub>50</sub> (nM) | BROMOscan; K <sub>d</sub> (nM) |                 |                  |                        | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |    |          |      |                 |                 |                                         |     |     |       |       |       |       |        |       |       |       |       |
|-------------|---|----------|-----------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|------------------------|---------------------------|----|----------|------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
|             |   |          |                       | BRD4(1) BRDT(1)                | BRD4(2) BRDT(2) | BRD4(4) BRD4(金剛) | BRD4(1/2) NMC797 MW411 | ID                        | n  | MW clogP | tPSA | BRD4(1) BRDT(1) | BRD4(2) BRDT(2) | BRD4(4) BRD4(金剛) BRD4(1/2) NMC797 MW411 |     |     |       |       |       |       |        |       |       |       |       |
| 65+BEF-PEG0 | 0 | 898      | 5.0                   | 178                            | 404             | 148              | NT                     | NT                        | NT | 465      | 201  | (65+2S)-PEG0    | 0               | 870                                     | 4.9 | 165 | 3.58  | 2.36  | 0.034 | NT    | 0.047  | NT    | NT    | 0.736 | 0.358 |
| 65+BEF-PEG1 | 1 | 942      | 5.1                   | 187                            | 54              | 12.1             | NT                     | NT                        | NT | 22       | 12   | (65+2S)-PEG1    | 1               | 914                                     | 5.0 | 174 | 0.758 | 0.574 | 0.01  | 0.024 | 0.0047 | 0.013 | 0.039 | 1.15  | 0.236 |
| 65+BEF-PEG2 | 2 | 987      | 4.9                   | 196                            | 58.6            | 10               | 0.062                  | NT                        | NT | 61       | 14   | (65+2S)-PEG2    | 2               | 958                                     | 4.8 | 184 | 1.28  | 1.84  | 0.014 | NT    | 0.0091 | NT    | NT    | 1.06  | 0.216 |
| 65+BEF-PEG3 | 3 | 1031     | 4.7                   | 205                            | 27.4            | 5.78             | NT                     | NT                        | NT | 96       | 16   | (65+2S)-PEG3    | 3               | 1002                                    | 4.6 | 193 | 2.25  | 0.878 | 0.029 | NT    | 0.0075 | NT    | NT    | 0.704 | 0.308 |
| 65+BEF-PEG4 | 4 | 1075     | 4.6                   | 215                            | 29.5            | 6.2              | NT                     | NT                        | NT | 196      | 10   | (65+2S)-PEG4    | 4               | 1046                                    | 4.4 | 202 | 2.95  | 1.09  | 0.023 | NT    | 0.0066 | NT    | NT    | 1.39  | 0.998 |
| 65+BEF-PEG7 | 7 | 1207     | 4.0                   | 242                            | 11.5            | 6.1              | NT                     | NT                        | NT | 150      | 8.5  | (65+2S)-PEG7    | 7               | 1178                                    | 3.9 | 230 | 0.789 | 1.59  | 0.026 | NT    | 0.0059 | NT    | NT    | 0.614 | 2.559 |

図 7b

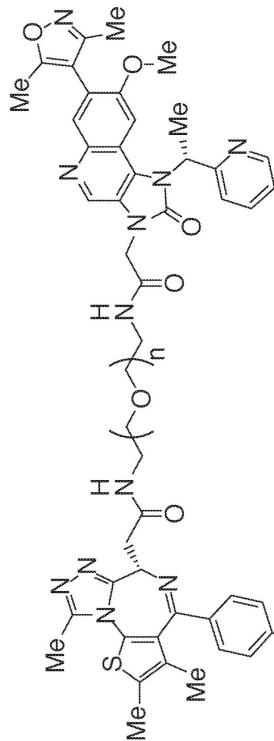


図 8a

| ID          | n | MW clogP | IC <sub>50</sub> (nM) | BROMOscan; K <sub>d</sub> (nM) |                 |                  |                        | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |    |          |      |                 |                 |                                         |     |     |       |       |       |       |        |       |       |       |       |
|-------------|---|----------|-----------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|------------------------|---------------------------|----|----------|------|-----------------|-----------------|-----------------------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
|             |   |          |                       | BRD4(1) BRDT(1)                | BRD4(2) BRDT(2) | BRD4(4) BRD4(金剛) | BRD4(1/2) NMC797 MW411 | ID                        | n  | MW clogP | tPSA | BRD4(1) BRDT(1) | BRD4(2) BRDT(2) | BRD4(4) BRD4(金剛) BRD4(1/2) NMC797 MW411 |     |     |       |       |       |       |        |       |       |       |       |
| 65+BEF-PEG0 | 0 | 898      | 5.0                   | 178                            | 404             | 148              | NT                     | NT                        | NT | 465      | 201  | (65+2S)-PEG0    | 0               | 870                                     | 4.9 | 165 | 3.58  | 2.36  | 0.034 | NT    | 0.047  | NT    | NT    | 0.736 | 0.358 |
| 65+BEF-PEG1 | 1 | 942      | 5.1                   | 187                            | 54              | 12.1             | NT                     | NT                        | NT | 22       | 12   | (65+2S)-PEG1    | 1               | 914                                     | 5.0 | 174 | 0.758 | 0.574 | 0.01  | 0.024 | 0.0047 | 0.013 | 0.039 | 1.15  | 0.236 |
| 65+BEF-PEG2 | 2 | 987      | 4.9                   | 196                            | 58.6            | 10               | 0.062                  | NT                        | NT | 61       | 14   | (65+2S)-PEG2    | 2               | 958                                     | 4.8 | 184 | 1.28  | 1.84  | 0.014 | NT    | 0.0091 | NT    | NT    | 1.06  | 0.216 |
| 65+BEF-PEG3 | 3 | 1031     | 4.7                   | 205                            | 27.4            | 5.78             | NT                     | NT                        | NT | 96       | 16   | (65+2S)-PEG3    | 3               | 1002                                    | 4.6 | 193 | 2.25  | 0.878 | 0.029 | NT    | 0.0075 | NT    | NT    | 0.704 | 0.308 |
| 65+BEF-PEG4 | 4 | 1075     | 4.6                   | 215                            | 29.5            | 6.2              | NT                     | NT                        | NT | 196      | 10   | (65+2S)-PEG4    | 4               | 1046                                    | 4.4 | 202 | 2.95  | 1.09  | 0.023 | NT    | 0.0066 | NT    | NT    | 1.39  | 0.998 |
| 65+BEF-PEG7 | 7 | 1207     | 4.0                   | 242                            | 11.5            | 6.1              | NT                     | NT                        | NT | 150      | 8.5  | (65+2S)-PEG7    | 7               | 1178                                    | 3.9 | 230 | 0.789 | 1.59  | 0.026 | NT    | 0.0059 | NT    | NT    | 0.614 | 2.559 |

図 8b

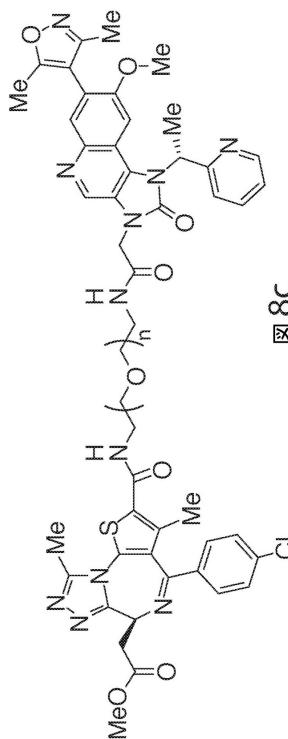


図 8c

【図 8 c】



図 8a

【図 8 d】

| ID          | n | MW clogP | Alpha; IC <sub>50</sub> (nM) | BRMOscan; K <sub>d</sub> (nM) |         |         |           | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |         |           |              | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|---|----------|------------------------------|-------------------------------|---------|---------|-----------|---------------------------|---------|-----------|--------------|---------------------------|
|             |   |          |                              | tPSA                          | BRD4(1) | BRD4(2) | BRD4(1/2) | BRD4(1)                   | BRD4(2) | BRD4(1/2) | BRD4(1)      |                           |
| IBETx2-PEG0 | 0 | 971      | 3.2                          | 217                           | 209     | 203     | NT        | NT                        | 2,549   | 345       | 25+IBET-PEG0 | 0                         |
| IBETx2-PEG1 | 1 | 1015     | 3.3                          | 226                           | 108     | 203     | NT        | NT                        | 3,393   | 315       | 25+IBET-PEG1 | 1                         |
| IBETx2-PEG2 | 2 | 1059     | 3.1                          | 235                           | 117     | 123     | NT        | NT                        | 6,146   | 330       | 25+IBET-PEG2 | 2                         |
| IBETx2-PEG3 | 3 | 1103     | 2.9                          | 244                           | 53.4    | 64.6    | NT        | NT                        | 3,313   | 348       | 25+IBET-PEG3 | 3                         |
| IBETx2-PEG4 | 4 | 1147     | 2.7                          | 253                           | 73.7    | 60.2    | NT        | NT                        | 3,026   | 249       | 25+IBET-PEG4 | 4                         |
| IBETx2-PEG7 | 7 | 1279     | 2.2                          | 281                           | 30.5    | 13.6    | NT        | NT                        | 542     | 92        | 25+IBET-PEG7 | 7                         |

図 8d

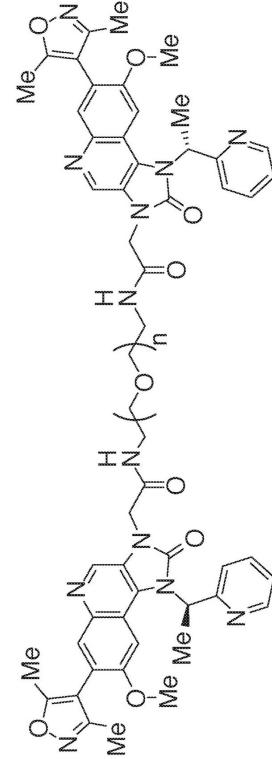


図 8e

| ID          | n | MW clogP | Alpha; IC <sub>50</sub> (nM) | BRMOscan; K <sub>d</sub> (nM) |         |         |           | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |         |           |              | 細胞; IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|---|----------|------------------------------|-------------------------------|---------|---------|-----------|---------------------------|---------|-----------|--------------|---------------------------|
|             |   |          |                              | tPSA                          | BRD4(1) | BRD4(2) | BRD4(1/2) | BRD4(1)                   | BRD4(2) | BRD4(1/2) | BRD4(1)      |                           |
| IBETx2-PEG0 | 0 | 971      | 3.2                          | 217                           | 209     | 203     | NT        | NT                        | 2,549   | 345       | 25+IBET-PEG0 | 0                         |
| IBETx2-PEG1 | 1 | 1015     | 3.3                          | 226                           | 108     | 203     | NT        | NT                        | 3,393   | 315       | 25+IBET-PEG1 | 1                         |
| IBETx2-PEG2 | 2 | 1059     | 3.1                          | 235                           | 117     | 123     | NT        | NT                        | 6,146   | 330       | 25+IBET-PEG2 | 2                         |
| IBETx2-PEG3 | 3 | 1103     | 2.9                          | 244                           | 53.4    | 64.6    | NT        | NT                        | 3,313   | 348       | 25+IBET-PEG3 | 3                         |
| IBETx2-PEG4 | 4 | 1147     | 2.7                          | 253                           | 73.7    | 60.2    | NT        | NT                        | 3,026   | 249       | 25+IBET-PEG4 | 4                         |
| IBETx2-PEG7 | 7 | 1279     | 2.2                          | 281                           | 30.5    | 13.6    | NT        | NT                        | 542     | 92        | 25+IBET-PEG7 | 7                         |

図 8f

【図 9 a】

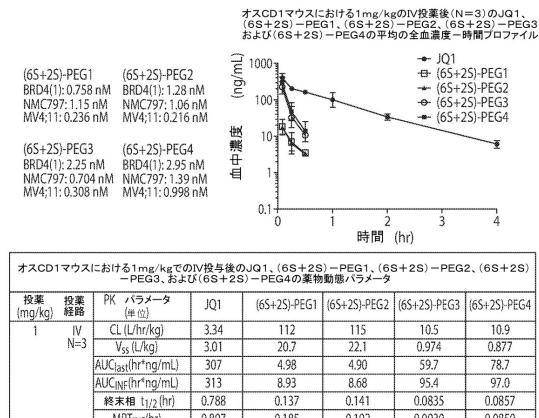


図 9a

【図 9 b】

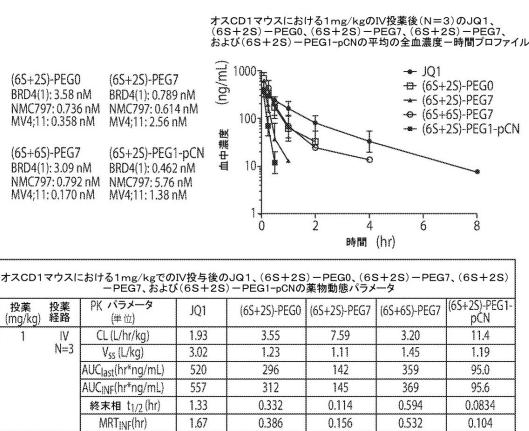
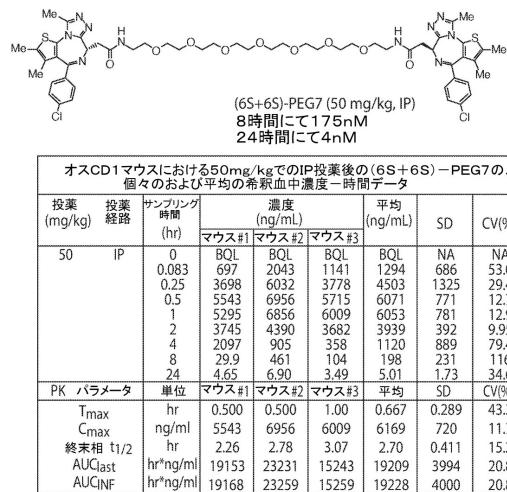


図 9b

【図 10 a】



オスCD1マウスにおける50mg/kgでのIP投薬後(N=3/時点)の(6S+6S)-PEG7の平均の希釈血中濃度-時間プロファイル

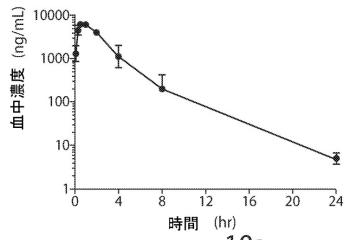


図 10a

【図 10 b】

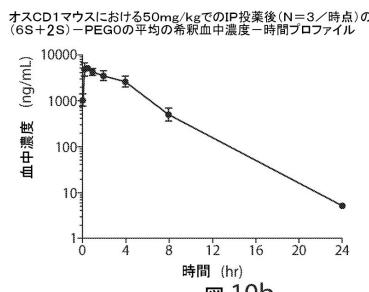
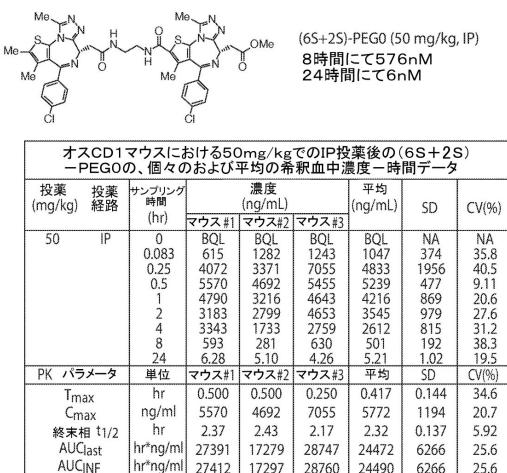


図 10b

【図 11】

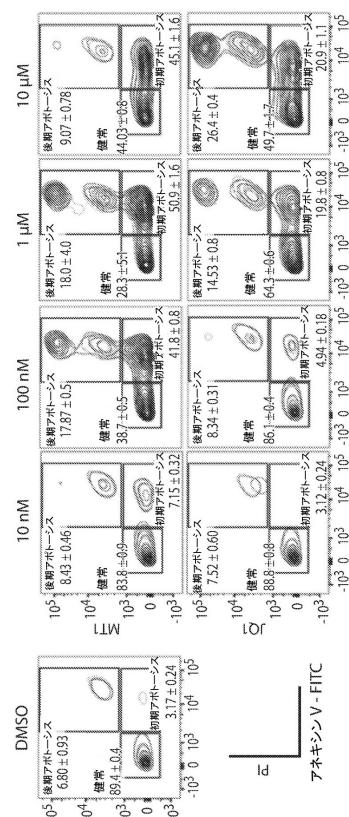


図 11

10

20

30

40

50

【図 1 2】

| DiscoveRx 遺伝子記号              | Kd (nM) |              | 比率   |
|------------------------------|---------|--------------|------|
|                              | (+)-JQ1 | (6S+2S)-PEG1 |      |
| BRD2(1)                      | 27      | 0.014        | 1929 |
| BRD2(2)                      | 18      | 0.0069       | 2609 |
| BRD2(1,2)                    | 5.6     | 0.01         | 560  |
| BRD3(1)                      | 14      | 0.13         | 108  |
| BRD3(2)                      | 19      | 0.0027       | 7037 |
| BRD3(1,2)                    | 14      | 0.11         | 127  |
| BRD4(1)                      | 14      | 0.18         | 78   |
| BRD4(2)                      | 8.2     | 0.0043       | 1907 |
| BRD4(1,2)                    | 7.3     | 0.012        | 608  |
| BRD4 (全長(full-length)、短い異性体) | 11      | 0.0078       | 1410 |
| BRDT(1)                      | 47      | 0.29         | 162  |
| BRDT(2)                      | 35      | 0.066        | 530  |
| BRDT(1,2)                    | 46      | 0.42         | 110  |
| その他すべて                       | ≥24,000 | ≥2,500       | -    |

図 12

【図 1 3 a - b】

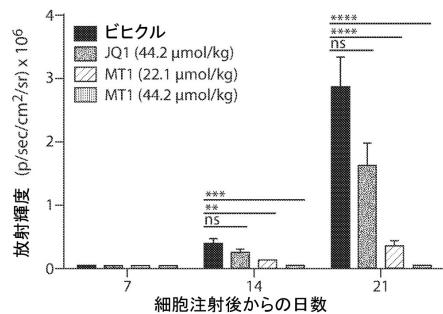


図 13a

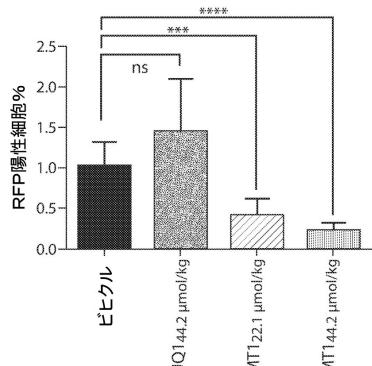
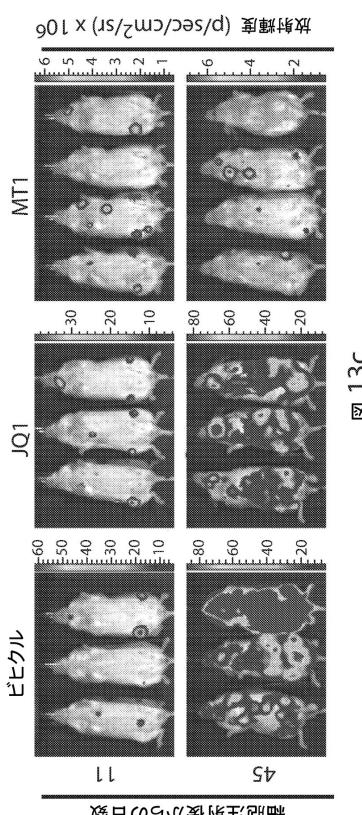


図 13b

【図 1 3 c】



【図 1 3 d - e】

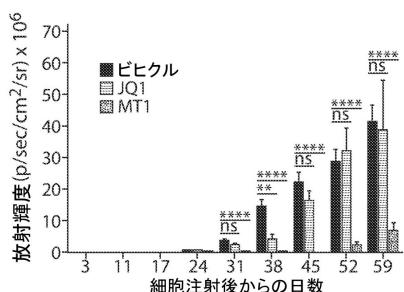


図 13d

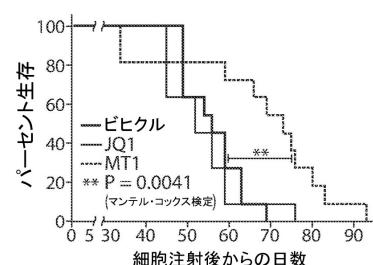


図 13e

10

20

30

40

50

【図 14】

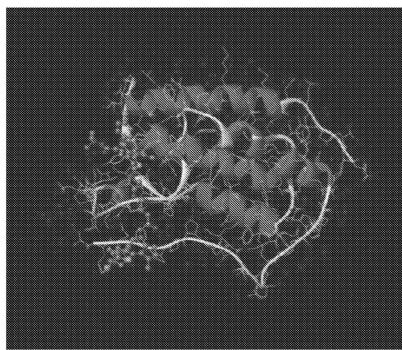
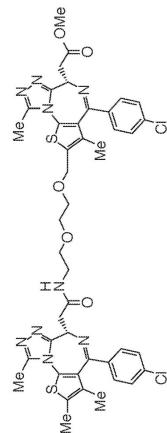


図 14



(6S+2S)-PEG1-エーテル  
BRD4(1):  $K_d = 89 \text{ nM}$   
NM797:  $K_d = 0.581 \text{ nM}$   
MV4;11:  $K_d = 0.139 \text{ nM}$

BRD4(1):  $K_d = 0.23 \text{ nM}$   
BRD4(2):  $K_d = 0.068 \text{ nM}$   
BRD4(1,2):  $K_d = 0.017 \text{ nM}$   
BRD4(全):  $K_d = 0.13 \text{ nM}$

【図 15】

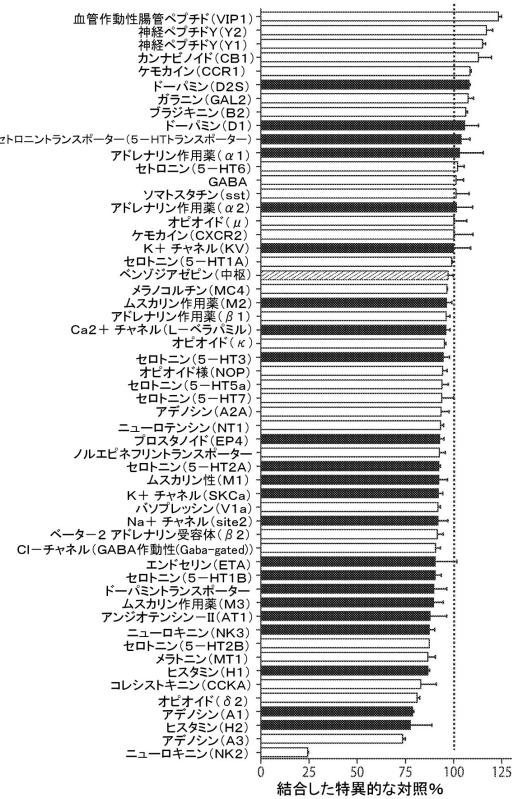


図 15

10

20

30

40

【図 16】

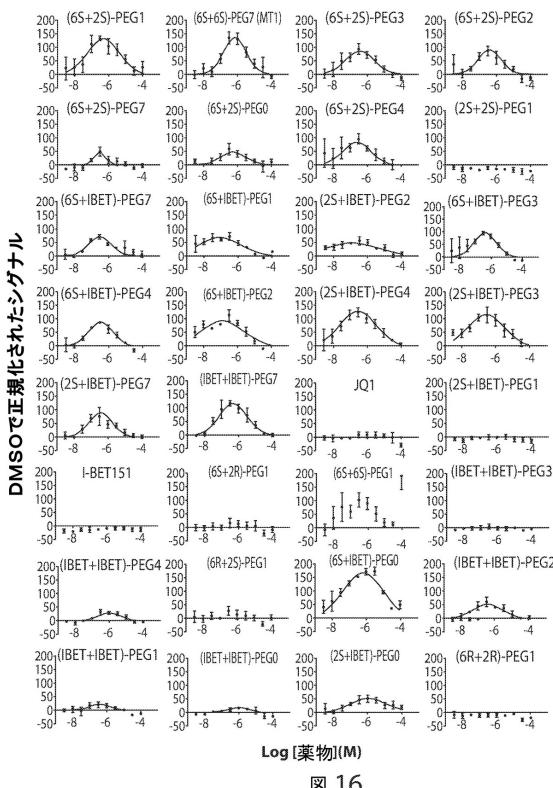


図 16

【図 17】

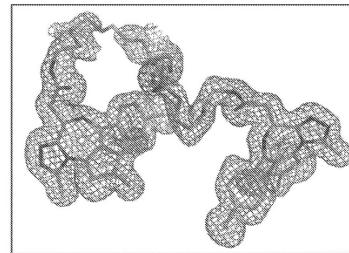


図 17a

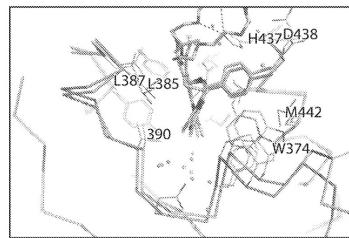


図 17b

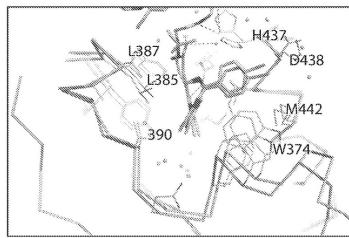


図 17c

50

【図 18】

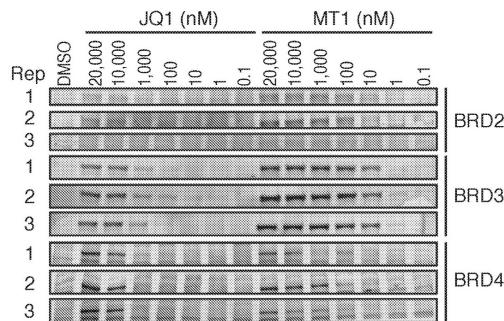


図 18

【図 19】

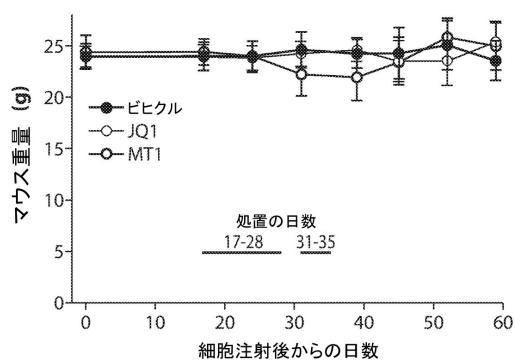


図 19

【図 20】

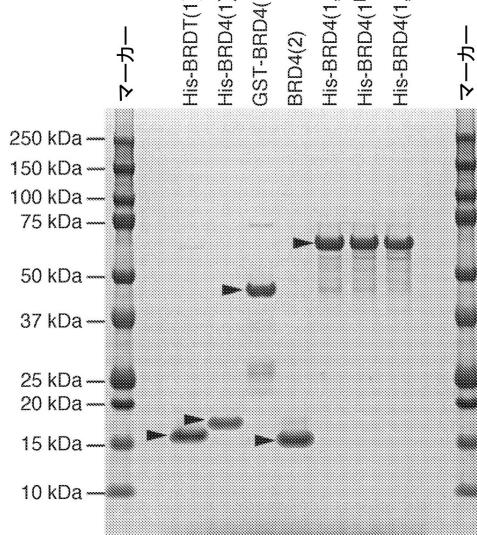


図 20

【図 21-1】

| アッセイ                                       | 特異的な対照の結合% | Rep1  | Rep2  | 平均範囲 | 参照化合物          | $I_{50}$ Ref (M) | $K_{iRf}$ Ref (M) | ヒル係数 |
|--------------------------------------------|------------|-------|-------|------|----------------|------------------|-------------------|------|
| VPAC <sub>1</sub> (VIP) (h) [アゴニスト誘導性リガンド] | 121.7      | 124.9 | 123.3 | 3.2  | VIP            | 1.70E-10         | 9.70E-11          | 1.0  |
| Y <sub>2</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]          | 113.8      | 120.3 | 117.1 | 6.5  | NPY            | 6.70E-11         | 2.70E-11          | 0.5  |
| Y <sub>1</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]          | 113.4      | 116.6 | 115.0 | 3.2  | NPY            | 1.80E-10         | 1.20E-10          | 1.1  |
| CB <sub>1</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]         | 106.1      | 119.8 | 113.0 | 13.7 | CP 55940       | 1.10E-09         | 9.90E-10          | 0.8  |
| CCR1 (h) [アゴニスト誘導性リガンド]                    | 108.1      | 109.2 | 108.7 | 1.1  | MIP-1 $\alpha$ | 1.50E-11         | 9.70E-12          | 2.2  |
| D <sub>2</sub> S (h) [アゴニスト誘導性リガンド]        | 107.6      | 108.7 | 108.2 | 1.1  | (+)-ブタモール      | 3.60E-09         | 1.20E-09          | 1.1  |
| GAL2 (h) [アゴニスト誘導性リガンド]                    | 105.3      | 110.3 | 107.8 | 5.0  | ガラニン           | 8.50E-10         | 7.80E-10          | 1.1  |
| B <sub>2</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]          | 105.8      | 107.3 | 106.6 | 1.5  | NPC567         | 1.50E-08         | 7.60E-09          | 0.8  |
| D <sub>1</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]          | 99.0       | 112.9 | 106.0 | 13.9 | SCH 23390      | 2.00E-10         | 7.90E-11          | 3.3  |
| 5-HT <sub>1B</sub> (h) [アゴニスト誘導性リガンド]      | 108.6      | 99.8  | 104.2 | 8.8  | イミフラジン         | 2.70E-09         | 1.20E-09          | 0.8  |
| a1 (非選択性) [アゴニスト誘導性リガンド]                   | 115.5      | 90.4  | 103.0 | 25.1 | フラジン           | 4.00E-10         | 1.10E-10          | 1.1  |

図 21

【図 21-2】

|                                          |      |       |      |      |                   |          |          |     |
|------------------------------------------|------|-------|------|------|-------------------|----------|----------|-----|
| 5-HT <sub>2A</sub> (h) (アンタゴニスト効率性リガンド)  | 93.1 | 92.0  | 92.6 | 1.1  | ケタンセリン            | 1.20E-09 | 6.70E-10 | 1.1 |
| M <sub>1</sub> (h) (アンタゴニスト効率性リガンド)      | 96.8 | 87.7  | 92.3 | 9.1  | ビレンゼビン            | 3.30E-08 | 2.90E-08 | 1.3 |
| SK <sub>2</sub> チャネル(アンタゴニスト効率性リガンド)     | 94.4 | 89.8  | 92.1 | 4.6  | アバミニ              | 1.20E-11 | 5.80E-12 | 1.3 |
| V1(h) (アゴニスト/アンタゴニスト効率性リガンド)             | 93.2 | 90.9  | 92.1 | 2.3  | d(CH251)YnM62-AVP | 1.60E-09 | 9.70E-10 | 1.4 |
| N <sub>A</sub> チャネル(シテ2)/アゴニスト/効率性リガンド   | 86.5 | 97.2  | 91.9 | 10.7 | ベトロジン             | 1.20E-05 | 1.10E-05 | 1.1 |
| β2(h) (アゴニスト/効率性リガンド)                    | 94.7 | 88.6  | 91.7 | 6.1  | ICl118551         | 2.10E-09 | 7.00E-10 | 1.3 |
| GABA (アゴニスト/効率性リガンド)<br>作動能              | 79.2 | 101.8 | 90.5 | 22.6 | ピクロトキシン           | 1.40E-07 | 1.20E-07 | 0.3 |
| ET <sub>1</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)      | 93.3 | 87.7  | 90.5 | 5.6  | エンドセリノ-1          | 8.00E-11 | 4.00E-11 | 0.9 |
| 5-HT <sub>1B</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド) | 87.2 | 93.7  | 90.5 | 6.5  | セロトニン             | 1.30E-08 | 8.30E-09 | 1.0 |
| 斐-ミントラックホルター(h) (アゴニスト/効率性リガンド)          | 83.1 | 96.6  | 89.9 | 13.5 | BTCP              | 1.10E-08 | 5.80E-09 | 1.2 |
| M <sub>3</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)     | 94.7 | 84.6  | 89.7 | 10.1 | 4-DAMP            | 7.60E-10 | 5.50E-10 | 0.6 |

図 21-2

【図 21-3】

|                                        |       |       |       |      |            |          |          |     |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|------|------------|----------|----------|-----|
| 5-HT <sub>6</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)  | 98.5  | 105.6 | 102.1 | 7.1  | セロトニン      | 2.40E-07 | 1.10E-07 | 1.3 |
| GABA (非選択的) (アゴニスト/効率性リガンド)            | 98.0  | 105.3 | 101.7 | 7.3  | GABA       | 2.10E-08 | 1.20E-08 | 0.9 |
| ST <sub>1</sub> (非選択的) (アゴニスト/効率性リガンド) | 108.2 | 94.7  | 101.5 | 13.5 | ソマトスタチン-14 | 2.60E-10 | 1.60E-10 | 0.7 |
| Q2 (非選択的) (アンタゴニスト/効率性リガンド)            | 109.9 | 92.8  | 101.4 | 17.1 | ヨニンピシル     | 9.20E-08 | 4.00E-08 | 1.0 |
| μ(MOP)(h) (アゴニスト/効率性リガンド)              | 94.1  | 106.9 | 100.5 | 12.8 | DAMGO      | 5.90E-10 | 2.40E-10 | 0.8 |
| CXCR2(IL-8R)(アゴニスト/効率性リガンド)            | 90.7  | 110.0 | 100.4 | 19.3 | IL-8       | 3.10E-10 | 1.50E-10 | 1.3 |
| K <sub>i</sub> チャネル(アンタゴニスト/効率性リガンド)   | 108.9 | 91.3  | 100.1 | 17.6 | α-デンドロキシシン | 1.80E-10 | 1.40E-10 | 1.1 |
| 5-HT <sub>1A</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド) | 99.6  | 98.4  | 99.0  | 1.2  | 8-OH-DPAT  | 4.20E-10 | 2.60E-10 | 0.7 |
| BZD (中枢) (アゴニスト/効率性リガンド)               | 94.7  | 99.9  | 97.3  | 5.2  | ジアゼパム      | 7.60E-09 | 6.40E-09 | 0.8 |
| MC <sub>4</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)    | 96.8  | 96.6  | 96.7  | 0.2  | NDP-a-MSH  | 3.20E-10 | 2.90E-10 | 0.8 |
| M <sub>2</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)   | 99.1  | 93.7  | 96.4  | 5.4  | メトカルミン     | 4.20E-08 | 2.90E-08 | 1.0 |

図 21-3

【図 21-4】

|                                                        |      |      |      |      |                   |          |          |     |
|--------------------------------------------------------|------|------|------|------|-------------------|----------|----------|-----|
| AT <sub>1</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                  | 96.4 | 79.6 | 88.0 | 16.8 | サララシン             | 8.60E-10 | 4.30E-10 | 1.0 |
| NN <sub>3</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                  | 90.3 | 84.9 | 87.6 | 5.4  | SP222200          | 1.40E-08 | 7.70E-09 | 3.8 |
| 5-HT <sub>2B</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                 | 87.4 | 87.5 | 87.5 | 0.1  | [±]DOI            | 4.00E-09 | 2.00E-09 | 0.8 |
| M <sub>1</sub> (MLA)(h) (アゴニスト/効率性リガンド)                | 83.1 | 90.5 | 86.8 | 7.4  | メラトニン             | 5.60E-10 | 4.50E-10 | 1.0 |
| H <sub>1</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                   | 85.8 | 87.4 | 86.6 | 1.6  | ヒリミン              | 2.60E-09 | 1.70E-09 | 1.1 |
| CC <sub>1</sub> (CCK <sub>A</sub> )(h) (アゴニスト/効率性リガンド) | 91.1 | 74.8 | 83.0 | 16.3 | CK-8s             | 1.50E-10 | 1.10E-10 | 1.0 |
| δ <sub>2</sub> DOP(h) (アゴニスト/効率性リガンド)                  | 82.6 | 79.5 | 81.1 | 3.1  | DOPPE             | 1.20E-09 | 7.00E-10 | 0.9 |
| A <sub>1</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                   | 79.6 | 78.5 | 79.1 | 1.1  | DPCPX             | 1.30E-09 | 8.50E-10 | 1.6 |
| H <sub>2</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                   | 66.3 | 88.8 | 77.6 | 22.5 | シメチジン             | 4.60E-07 | 4.50E-07 | 0.7 |
| A <sub>5</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                     | 74.9 | 72.5 | 73.7 | 2.4  | IB-MECA           | 3.10E-10 | 1.90E-10 | 0.7 |
| NK <sub>2</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                    | 24.5 | 24.0 | 24.3 | 0.5  | [Nle10]-NKA(4-10) | 3.10E-09 | 1.70E-09 | 0.8 |

図 21-4

【図 21-5】

|                                                       |       |      |      |      |          |          |          |     |
|-------------------------------------------------------|-------|------|------|------|----------|----------|----------|-----|
| AT <sub>1</sub> (h) (アンタゴニスト/効率性リガンド)                 | 98.2  | 94.3 | 96.3 | 3.9  | アチノール    | 4.30E-07 | 2.40E-07 | 1.0 |
| Ca <sup>2+</sup> +チオカルボ酸(フェニルアルキアミン)                  | 98.2  | 93.8 | 95.0 | 4.4  | D600     | 2.00E-08 | 1.00E-08 | 0.8 |
| K(KOP)(アゴニスト/効率性リガンド)                                 | 95.9  | 94.9 | 95.4 | 1.0  | U50488   | 1.20E-09 | 8.10E-10 | 0.9 |
| 5-HT <sub>3</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                 | 97.8  | 91.5 | 94.7 | 6.3  | MDL72222 | 8.00E-09 | 5.60E-09 | 1.1 |
| NOP(OR1)(h) (アゴニスト/効率性リガンド)                           | 96.7  | 92.0 | 94.4 | 4.7  | シーセラシン   | 9.50E-10 | 1.20E-10 | 1.3 |
| 5-HT <sub>5a</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                | 91.0  | 97.4 | 94.2 | 6.4  | セロトニン    | 2.00E-07 | 1.00E-07 | 0.7 |
| 5-HT <sub>7</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                 | 97.8  | 89.8 | 93.8 | 8.0  | セロトニン    | 3.80E-10 | 1.40E-10 | 0.9 |
| A <sub>2A</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                   | 100.1 | 87.5 | 93.8 | 12.6 | NECA     | 2.00E-08 | 1.60E-08 | 0.9 |
| NT <sub>5</sub> (NT <sub>1</sub> )(h) (アゴニスト/効率性リガンド) | 95.1  | 91.7 | 93.4 | 3.4  | ニューロテンシン | 2.80E-10 | 2.20E-10 | 0.6 |
| EP <sub>4</sub> (h) (アゴニスト/効率性リガンド)                   | 95.7  | 90.1 | 92.9 | 5.6  | PGE2     | 5.00E-10 | 1.90E-10 | 0.9 |
| ノルエピネフリンランタンスボルター(h)                                  | 90.7  | 95.1 | 92.9 | 4.4  | プロトコクシジン | 4.40E-09 | 3.20E-09 | 1.0 |

図 21-5

【図 2 2】

| BRD4(2)/MT1 (5JWM)          |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| データ収集                       |                              |
| 空間群                         | C 2 2 21                     |
| 格子乗数                        |                              |
| $a, b, c$ (Å)               | 75.67, 107.14, 74.84         |
| $\alpha, \beta, \gamma$ (°) | 90.0, 90.0, 90.0             |
| 分解能 (Å)                     | 43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)* |
| Rmerge                      | 0.0459 (0.662)               |
| $I/oI$                      | 16.8 (2.3)                   |
| 完全性 (%)                     | 99.2 (99.5)                  |
| 多重度                         | 3.6 (3.7)                    |
| 精緻化                         |                              |
| 分解能 (Å)                     | 43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)  |
| 反射数                         | 32877 (3274)                 |
| Rwork / Rfree               | 0.1498 / 0.1759              |
| 原子数                         |                              |
| タンパク質                       | 1761                         |
| リガンド/イオン                    | 77                           |
| 水                           | 204                          |
| B因子                         |                              |
| タンパク質                       | 30.3                         |
| リガンド/イオン                    | 36.2                         |
| 水                           | 40.2                         |
| R.m.s. 偏差                   |                              |
| 結合長 (Å)                     | 0.005                        |
| 結合角 (°)                     | 0.78                         |

データは、この構造へ繋がる単結晶に関して収集された。  
\* 括弧中の値は、最外郭分解能(highest-resolution shell)についてのものである。

図 22

【図 2 3】

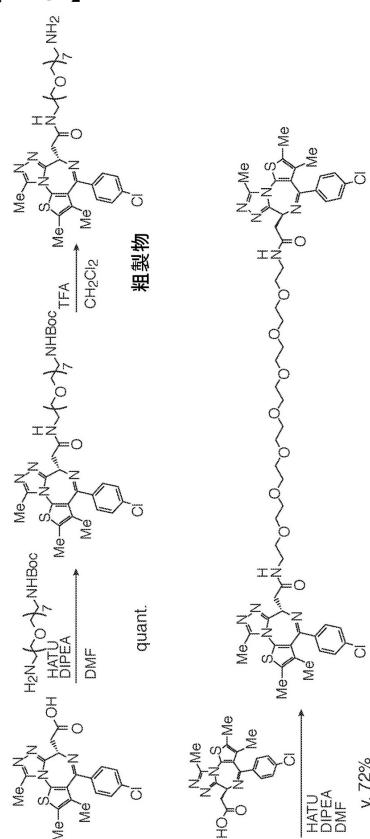


図 23

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

|         | F               | I       |       |
|---------|-----------------|---------|-------|
| A 6 1 P | 3/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 3/10  |
| A 6 1 P | 5/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 5/00  |
| A 6 1 P | 9/00 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/00  |
| A 6 1 P | 9/10 (2006.01)  | A 6 1 P | 9/10  |
| A 6 1 P | 11/00 (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 |
| A 6 1 P | 17/00 (2006.01) | A 6 1 P | 17/00 |
| A 6 1 P | 19/02 (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 |
| A 6 1 P | 25/00 (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 |
| A 6 1 P | 29/00 (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |
| A 6 1 P | 31/00 (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |
| A 6 1 P | 31/12 (2006.01) | A 6 1 P | 31/00 |
| A 6 1 P | 31/14 (2006.01) | A 6 1 P | 31/12 |
| A 6 1 P | 31/16 (2006.01) | A 6 1 P | 31/14 |
| A 6 1 P | 31/18 (2006.01) | A 6 1 P | 31/16 |
| A 6 1 P | 31/22 (2006.01) | A 6 1 P | 31/18 |
| A 6 1 P | 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 31/22 |
| A 6 1 P | 35/02 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 |
| A 6 1 P | 37/06 (2006.01) | A 6 1 P | 35/02 |
| A 6 1 P | 39/02 (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 |
| C 0 7 K | 14/47 (2006.01) | A 6 1 P | 39/02 |
| C 0 7 K |                 | C 0 7 K | 14/47 |

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/338,968

(32)優先日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/259,797

(32)優先日 平成27年11月25日(2015.11.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アヴェニュー 450、シー／オー ダナ - ファーバー キャンサー インスティテュート, インコ  
ー ポレイテッド

(72)発明者 ロバーツ, ジャスティン, エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139、ケンブリッジ、プロードウェイ 399ビー、  
アパートメント 1

(72)発明者 ブラッドナー, ジェイムス イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02493、ウェストン、バックスキン ドライブ 6

合議体

審判長 木村 敏康

審判官 濑良 聰機

審判官 野田 定文

(56)参考文献 特表2015-503529 (JP, A)

国際公開第2013/033268 (WO, A2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D,A61K

REGISTRY/CAPLUS STN