

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-526421

(P2018-526421A)

(43) 公表日 平成30年9月13日 (2018. 9. 13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 9 5 / 1 4 (2006. 01)	C 0 7 D 4 9 5 / 1 4	C S P E
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 7 (2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 5 1 7	4 C 0 7 1
A 6 1 P 1 5 / 1 6 (2006. 01)	A 6 1 P 1 5 / 1 6	4 C 0 8 6
A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 168 頁) 最終頁に続く		

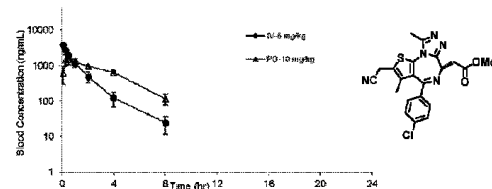
(21) 出願番号	特願2018-513300 (P2018-513300)	(71) 出願人	511071555
(86) (22) 出願日	平成28年9月9日 (2016. 9. 9)		ダナーファーバー キャンサー インステ
(85) 翻訳文提出日	平成30年5月14日 (2018. 5. 14)		イテュート, インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/051107		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
(87) 国際公開番号	W02017/044849		1 1 5 - 5 4 5 O, ボストン, ブルッ
(87) 国際公開日	平成29年3月16日 (2017. 3. 16)		クライン アヴェニュー 4 5 O
(31) 優先権主張番号	62/217, 521	(74) 代理人	100102842
(32) 優先日	平成27年9月11日 (2015. 9. 11)		弁理士 葛和 清司
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ブラッドナー, ジェームズ, イー.
			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
			2 4 9 3、ウェストン、バックスキン ド
			ライブ 6
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 シアノチエノトリアゾロジアゼピンおよびこれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、化合物、およびその医薬組成物を提供する。化合物および組成物は、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（例として、プロモおよび特異的末端 (B E T) タンパク質）のバインダーである。また提供されるものには、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の活性（例として、増大した活性）を阻害するための、および対象における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関連する疾患（例として、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）を処置および／または予防するための、化合物および医薬組成物を使用する方法、使用、およびキットもある。化合物、医薬組成物、およびキットはまた、男性避妊にも有用である。

FIGURE 1 A

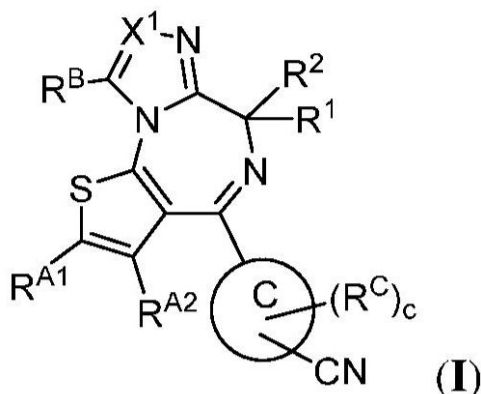


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

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：

R^{A1} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

20

R^{A2} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

30

R^B 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

環Cは、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、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、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

cは、0、1、2、3、または4である；

40

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここでnは、0、1、2、3、または4であり、およびLは、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである；

R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、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、または任意置換アシル、酸素保護基、または窒素保護基

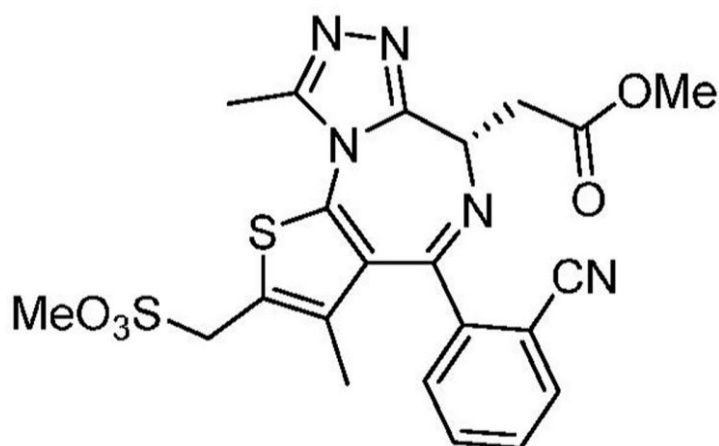
50

であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

R^f の各々は、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、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2 個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

ただし、化合物は、

【化 2】



10

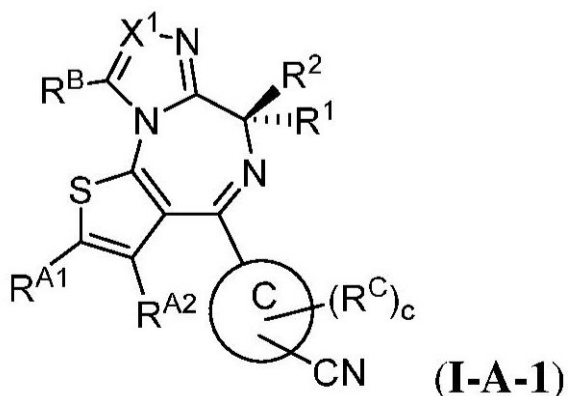
20

ではない、
前記化合物。

【請求項 2】

化合物が、式 (I-A-1)：

【化 3】



30

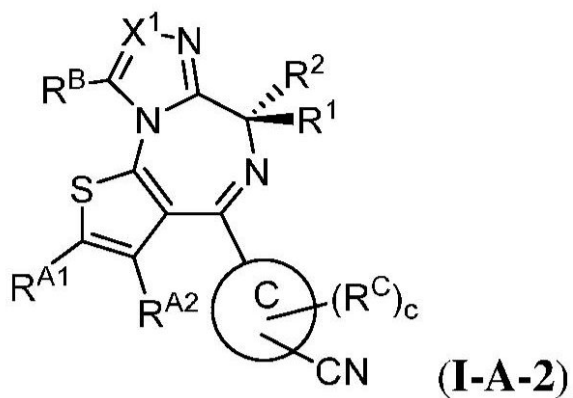
40

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。

【請求項 3】

化合物が、式 (I-A-2)：

【化 4】



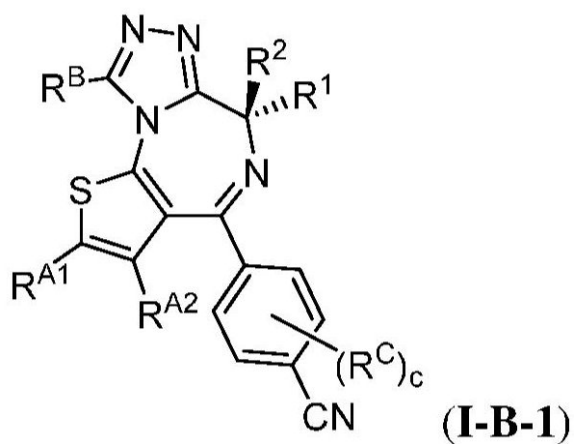
10

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 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

化合物が、式 (I-B-1) :

【化 5】



20

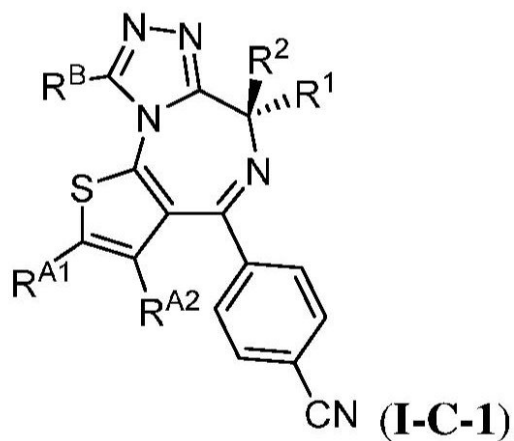
30

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。

【請求項 5】

化合物が、式 (I-C-1) :

【化 6】



40

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

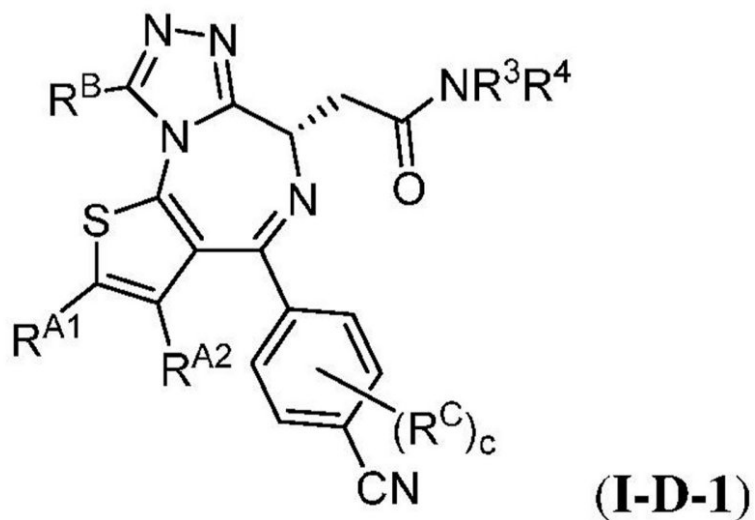
50

、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

化合物が、式 (I-D-1) :

【化 7】



10

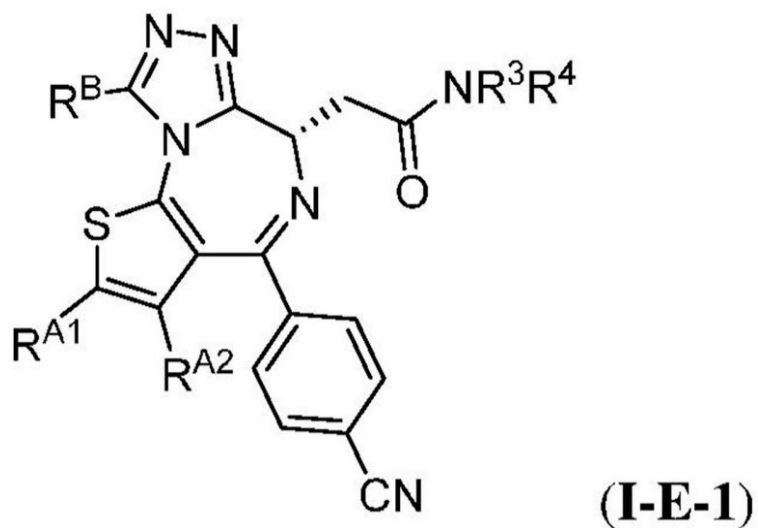
20

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 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が、式 (I-E-1) :

【化 8】



30

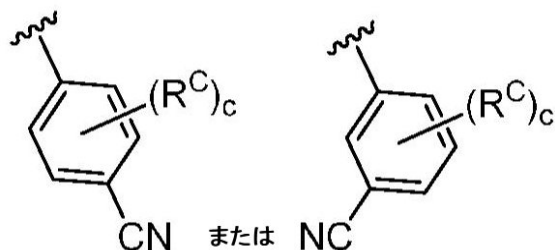
40

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。

【請求項 8】

環 C が、式 :

【化 9】



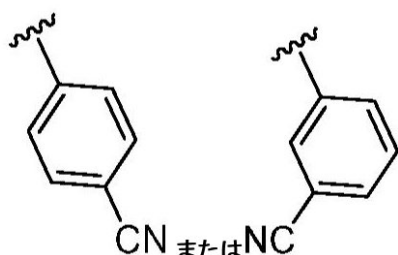
10

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 9】

環 C が、式：

【化 10】



20

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 10】

R^{A1} および R^{A2} がともに、水素または任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R^{A1} および R^{A2} がともに、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 12】

R^{A1} および R^{A2} がともに、メチルである、請求項 11 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 13】

R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^3$ である、請求項 1 ～ 12 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。

【請求項 14】

R^1 が、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 R^3$ である、請求項 1 ～ 12 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。

40

【請求項 15】

R^1 が、 $-(CH_2)_n NR^3 R^4$ である、請求項 1 ～ 12 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。

【請求項 16】

R^1 が、 $-(CH_2)_n L$ であり、 L は、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、または任意置換ヘテロアリールである、請求項 1 ～ 12 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。

【請求項 17】

R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^3 R^4$ である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項

50

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 18】

n が 1 である、請求項 13 ～ 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。

【請求項 19】

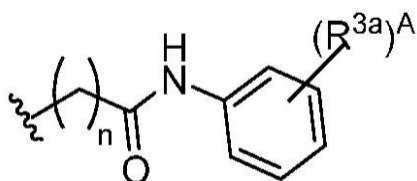
R³ が、水素であり、R⁴ が、任意置換 C₁ ～ 6 アルキルまたは任意置換アリールである、請求項 17 または 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

R¹ が、式：

【化 11】

10



で表され、

R^{3a} は、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、任意置換アシル、-OR^f、-SR^f、-N(R^g)₂、または-NO₂である；

20

R^g は、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、または窒素保護基である；および

A は、0、1、2、3、4、または 5 である、請求項 17 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 21】

R³ が、水素であり、R⁴ が、非置換 C₁ ～ 6 アルキルまたは置換 C₁ ～ 6 アルキルである、ここで置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、および任意置換ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項 17 または 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 22】

R³ および R⁴ が、結び合って、任意置換複素環を形成する、請求項 17 または 18 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 23】

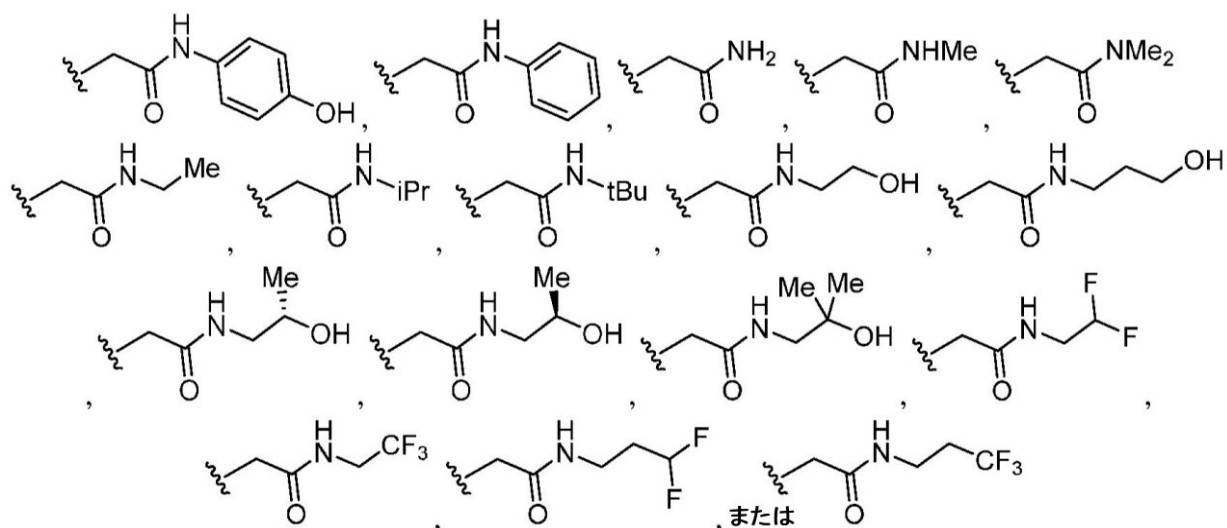
R³ および R⁴ が、結び合って、任意置換のピペリジニル、ジヒドロピリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成する、請求項 22 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 24】

R¹ が、

40

【化 1 2】

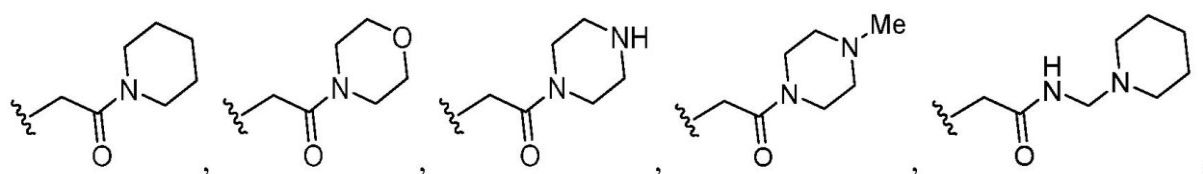


である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

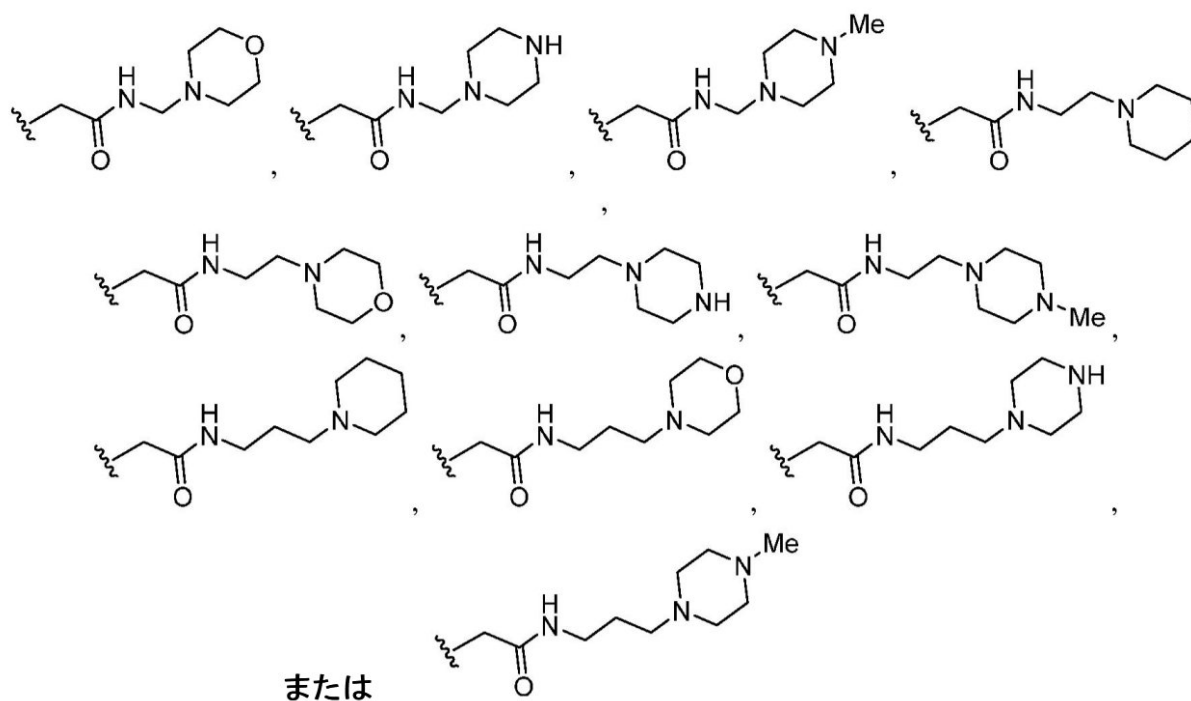
【請求項 25】

 $\mathbb{R}^1$ が、

【化 1 3】



【化 1 4】



である、請求項 1 ～ 12 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。

【請求項 26】

R² が、水素である、請求項 1 ～ 25 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。

【請求項 27】

X¹ が、N である、請求項 1 ～ 26 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。

【請求項 28】

R^B が、水素または任意置換 C₁ ～₆ アルキルである、請求項 1 ～ 27 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。

10

【請求項 29】

R^B が、非置換 C₁ ～₆ アルキルである、請求項 1 ～ 27 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。

【請求項 30】

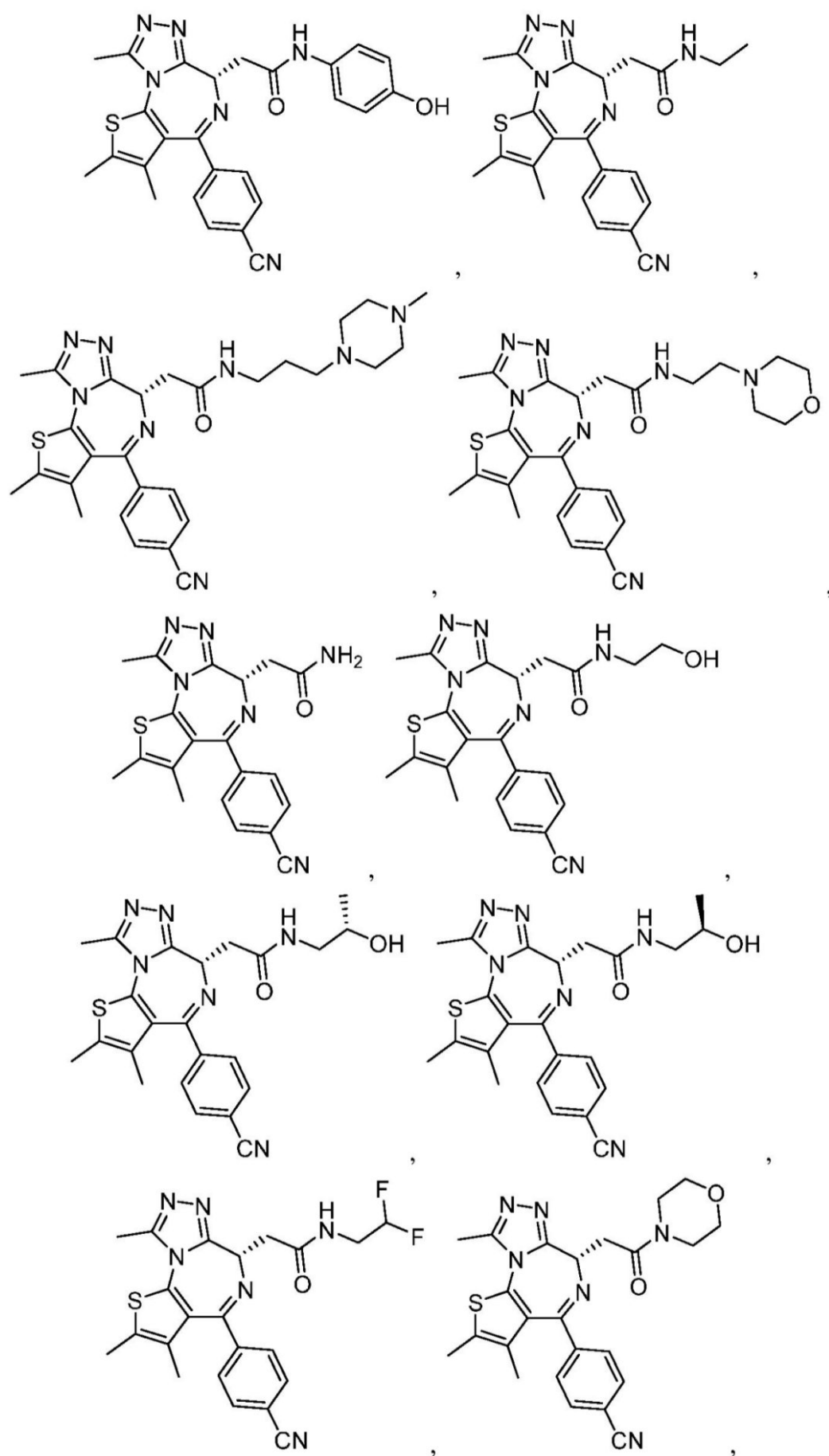
R^B が、メチルである、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 31】

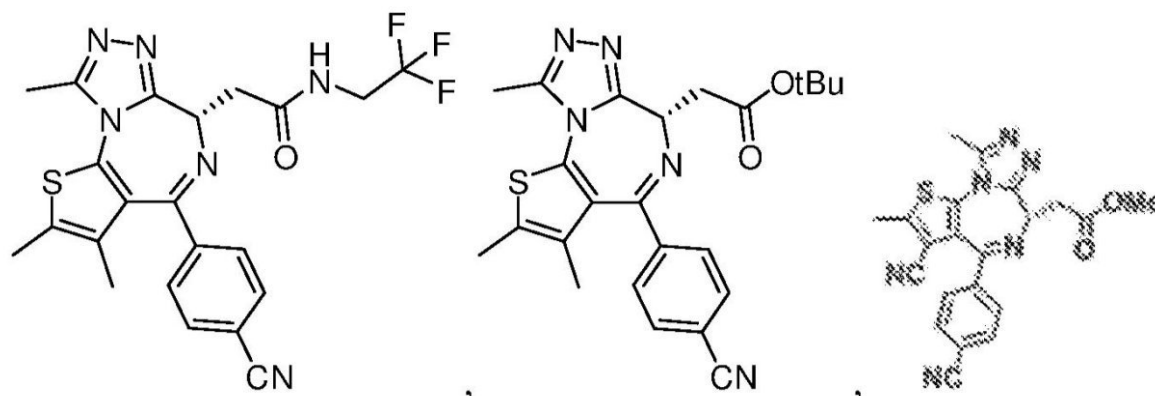
化合物が、式：

20

【化 1 5】



【化 1 6】



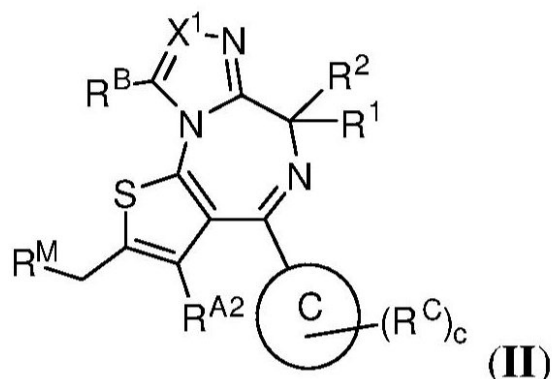
10

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 1 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

式 (I I) :

【化 1 7】



20

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：

R^M は、 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、または $-CH_2N(R^f)_2$ である；

R^{A2} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^B 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

環Cは、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、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、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、

40

50

$-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、または $-\text{CN}$ である；

c は、0、1、2、3、または4である；

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(\text{CH}_2)_n\text{L}$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または4であり、および L は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである；

R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、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、または任意置換アシル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

10

R^f の各々は、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、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する、

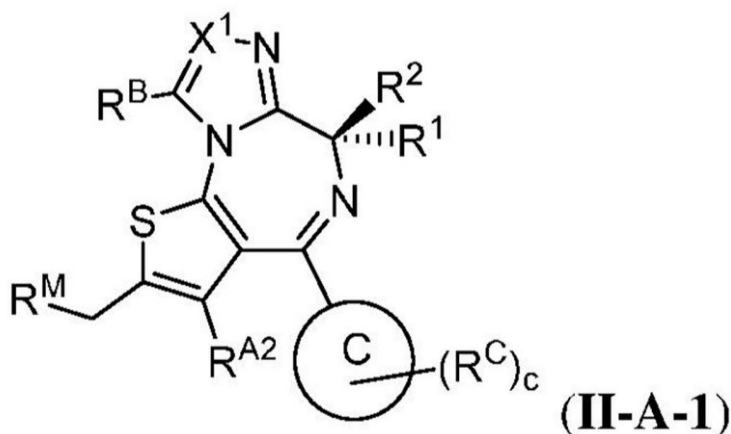
20

前記化合物。

【請求項 33】

化合物が、式 (II-A-1)：

【化 18】



30

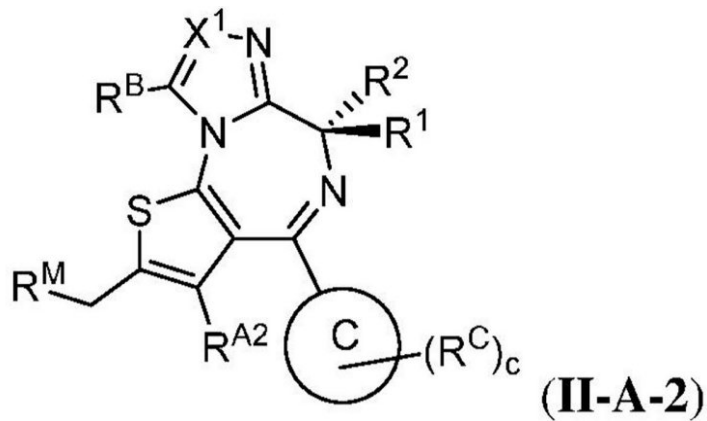
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

化合物が、式 (II-A-2)：

40

【化 1 9】

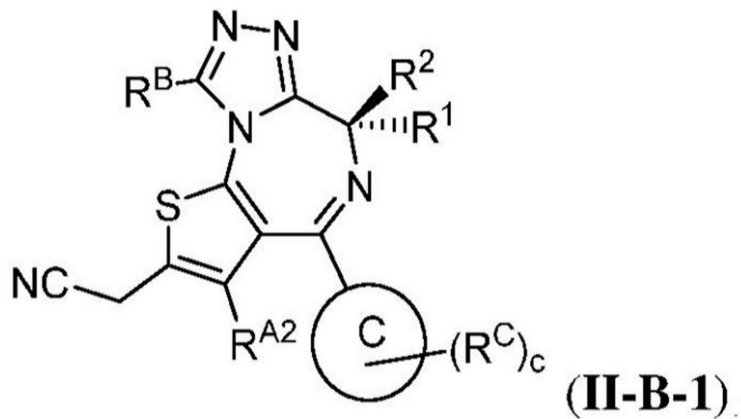


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

化合物が、式 (I I - B - 1) :

【化 2 0】

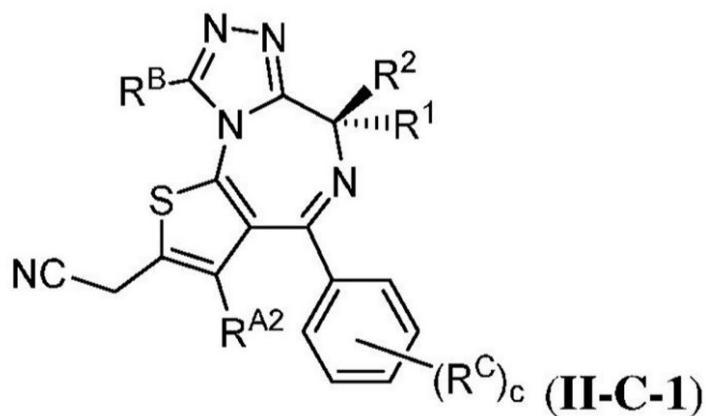


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

化合物が、式 (I I - C - 1) :

【化 2 1】



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

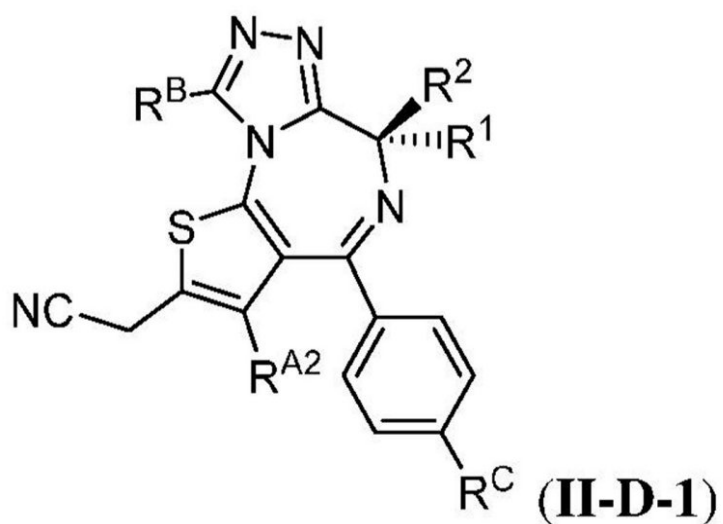
50

、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 37】

化合物が、式 (II-D-1) :

【化 22】

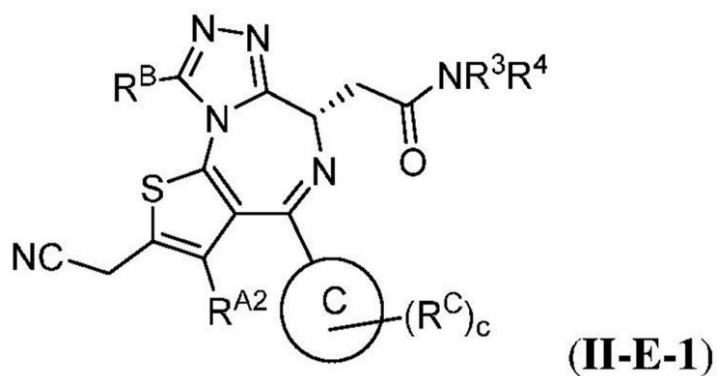


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 38】

化合物が、式 (II-E-1) :

【化 23】

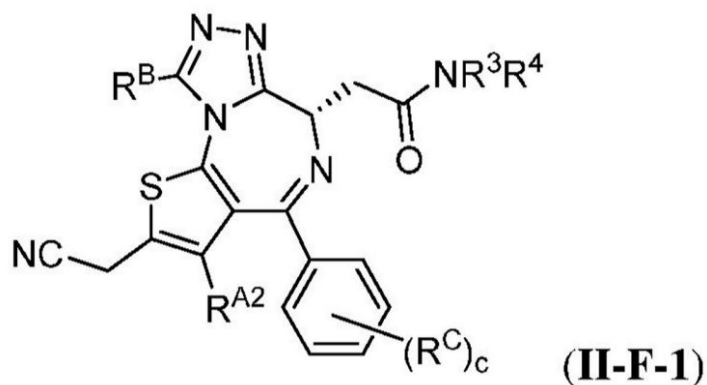


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、または互変異性体である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 39】

化合物が、式 (II-F-1) :

【化 2 4】



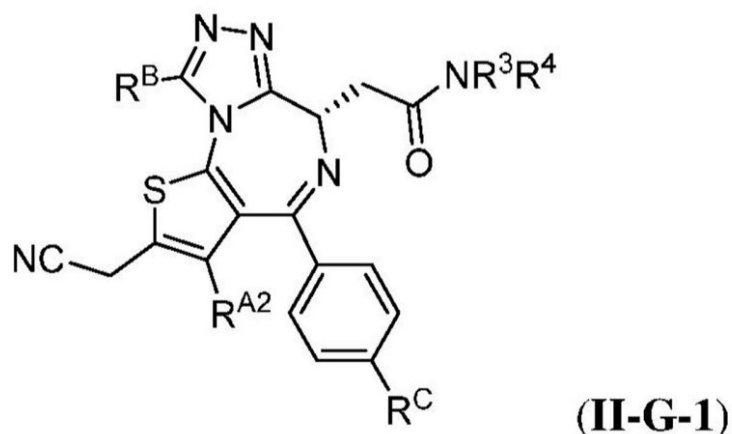
10

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 3 2 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

化合物が、式 (I I - G - 1) :

【化 2 5】



20

30

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 2 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R^M が、 $-CN$ である、請求項 3 2 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】

R^M が、 $-NHR^f$ であり、ここで R^f は、水素、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、スルホニル、または窒素保護基である、請求項 3 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 4 3】

R^{A2} が、水素または任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 3 2 ~ 4 2 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。

【請求項 4 4】

R^{A2} が、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 3 2 ~ 4 2 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。

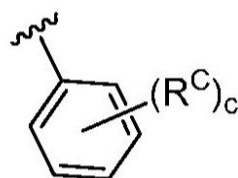
【請求項 4 5】

R^{A2} が、メチルである、請求項 4 4 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 6】

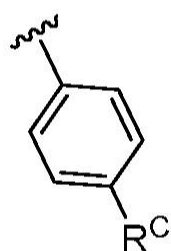
50

環 C が、式：
【化 2 6】



で表される、請求項 3 2 ～ 4 7 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。 10

【請求項 4 7】
環 C が、式：
【化 2 7】



20

で表される、請求項 4 6 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 8】

R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^3$ である、請求項 3 2 ～ 4 7 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。

【請求項 4 9】

R^1 が、 $-(CH_2)_n S(=O)_2 R^3$ である、請求項 3 2 ～ 4 7 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。 30

【請求項 5 0】

R^1 が、 $-(CH_2)_n NR^3 R^4$ である、請求項 3 2 ～ 4 7 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。

【請求項 5 1】

R^1 が、 $-(CH_2)_n L$ であり、L は、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、または任意置換ヘテロアリールである、請求項 3 2 ～ 4 7 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。

【請求項 5 2】

R^1 が、 $-(CH_2)_n C(=O)NR^3 R^4$ である、請求項 3 2 ～ 4 7 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。 40

【請求項 5 3】

n が 1 である、請求項 4 8 ～ 5 2 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。

【請求項 5 4】

R^3 が、水素であり、 R^4 が、任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは任意置換アリールである、請求項 5 0 または 5 2 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 5 5】

R^3 が、水素であり、 R^4 が、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルである、ここで置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、および任意置換ヘテロシクリルからなる群から選択される、請求項 5 0 または 5 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し 50

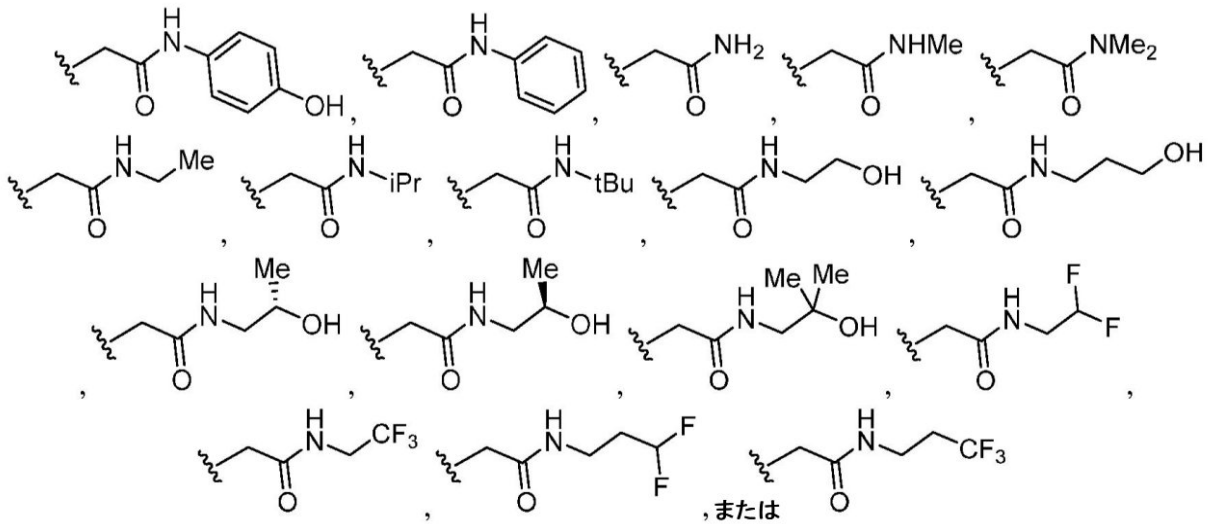
得る塩。

【請求項 56】

R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環を形成する、請求項 50 または 52 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 57】

R^1 が、
【化 28】

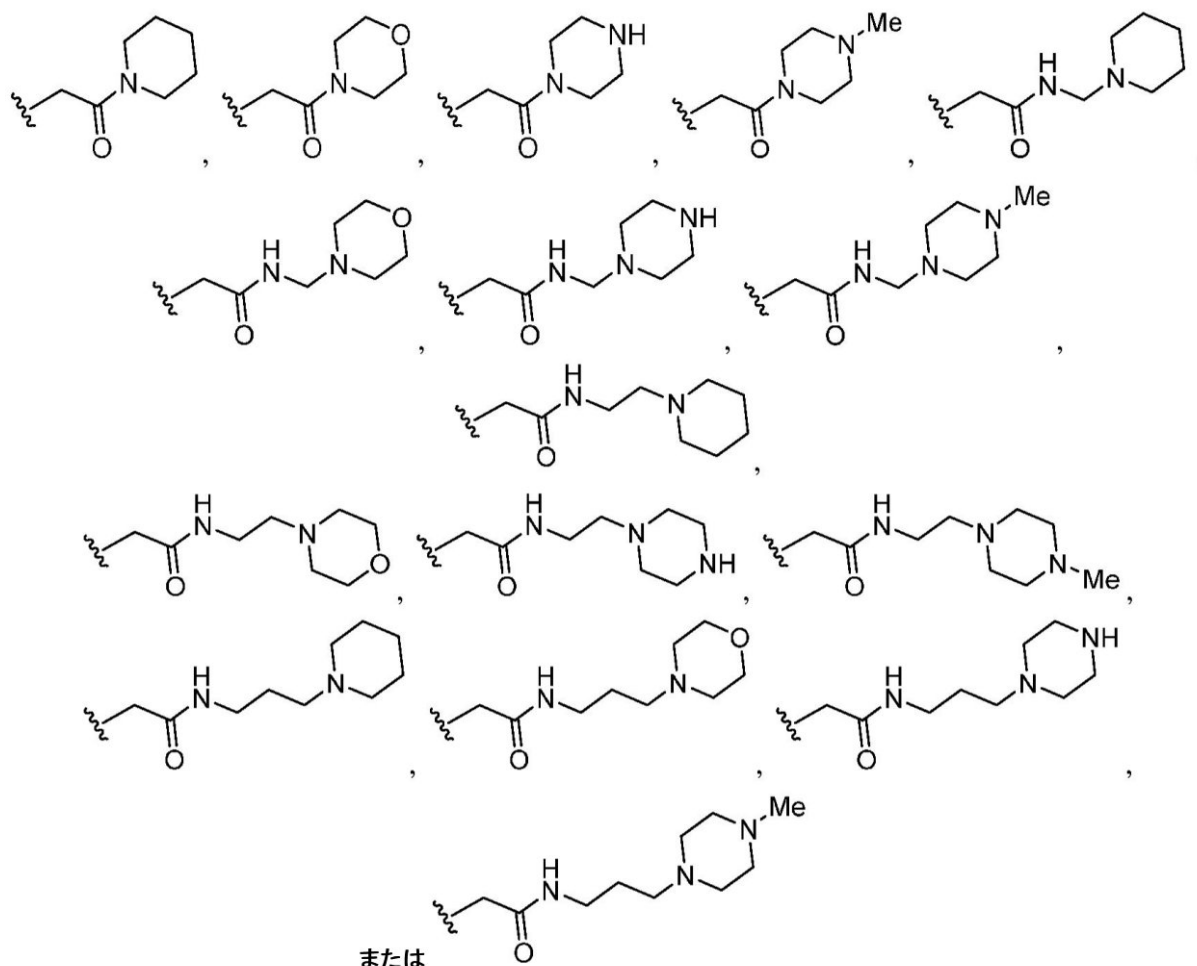


である、請求項 32～47 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 58】

R^1 が、

【化 2 9】



10

20

である、請求項 3 2 ~ 4 7 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。

30

【請求項 5 9】

R^2 が、水素である、請求項 3 2 ~ 5 8 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。

【請求項 6 0】

X^1 が、Nである、請求項 3 2 ~ 5 9 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。

【請求項 6 1】

R^B が、水素または任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 3 2 ~ 6 0 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。

40

【請求項 6 2】

R^B が、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項 3 2 ~ 6 1 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。

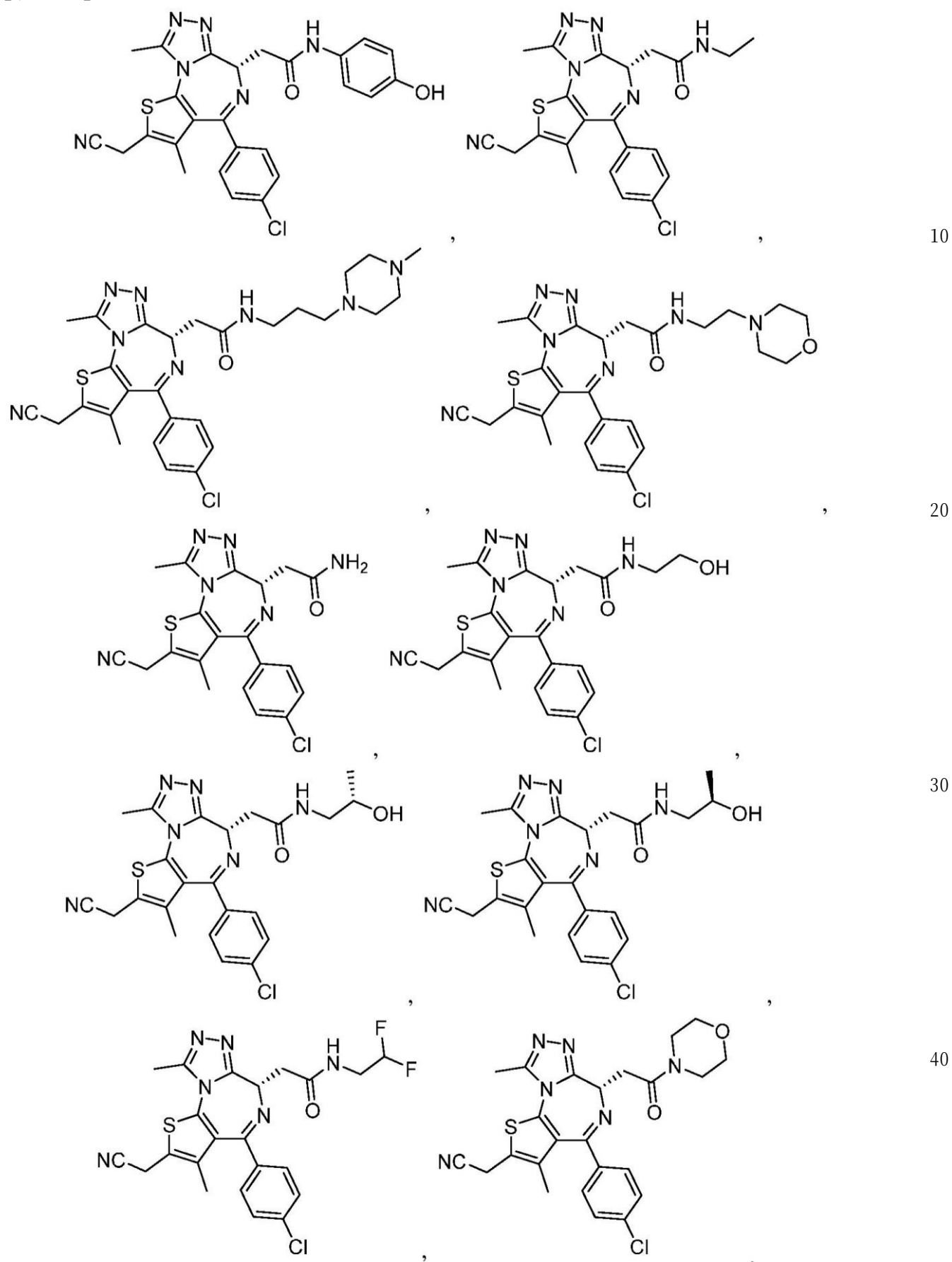
【請求項 6 3】

R^B が、メチルである、請求項 3 2 ~ 6 1 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。

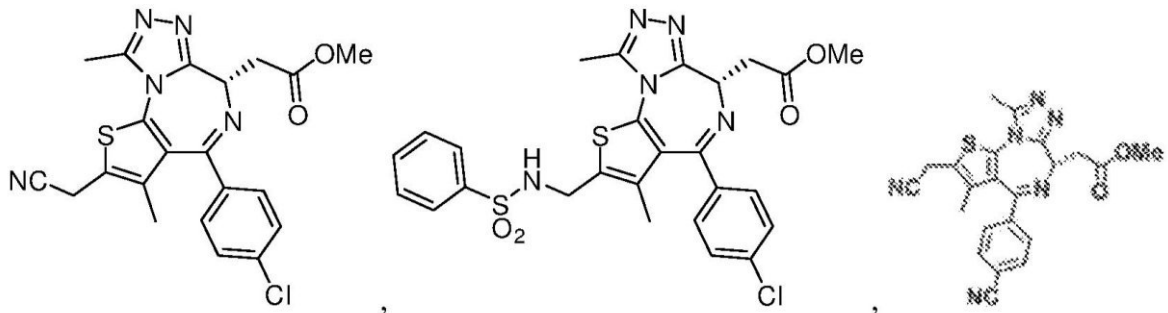
【請求項 6 4】

化合物が、式：

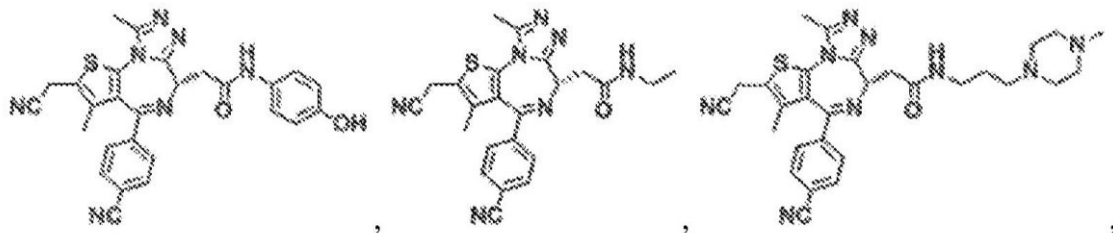
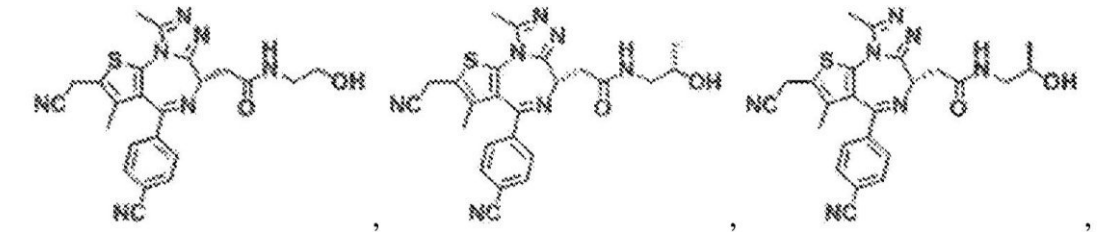
【化 3 0】



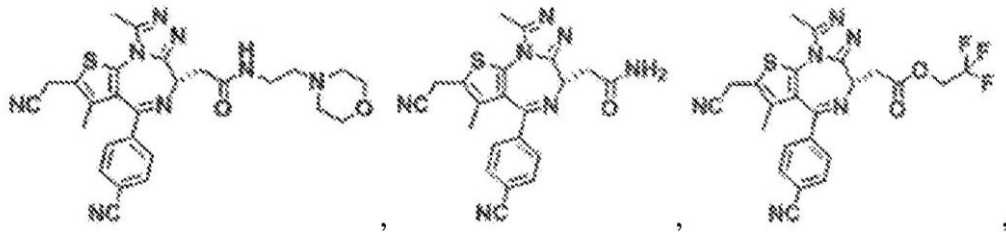
【化 3 1】



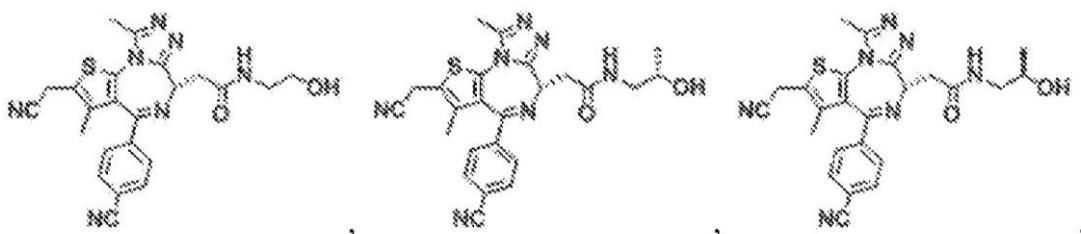
10



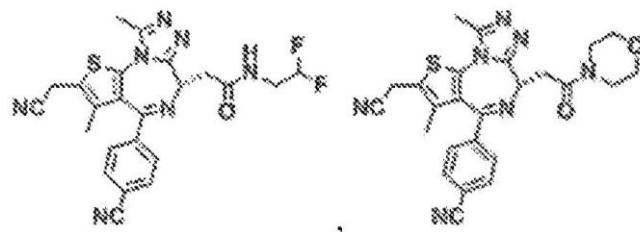
20



30



40



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 2 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

請求項 1 ～ 6 4 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

50

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 6 6】

容器、請求項 1～6 4 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、または請求項 3 9 に記載の医薬組成物、および化合物または医薬組成物を対象へ投与するための指示を含む、キット。

【請求項 6 7】

ブロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法であって、方法が、治療有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

10

【請求項 6 8】

ブロモドメインに関連する疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法であって、方法が、治療有効量の、請求項 1～6 4 のいずれか一項に記載の化合物、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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 6 9】

ブロモドメイン含有タンパク質の異常な活性に関連する疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法であって、方法が、治療有効量の、請求項 1～6 4 のいずれか一項に記載の化合物、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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 7 0】

ブロモドメインの異常な活性に関連する疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法であって、方法が、治療有効量の、請求項 1～6 4 のいずれか一項に記載の化合物、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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 7 1】

異常な活性が、増大した活性である、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

男性避妊の方法であって、方法が、有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を、これを必要とする対象へ投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 7 3】

対象における、ブロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法であって、方法が、有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 7 4】

生体試料における、ブロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物に接触させることを含む、前記方法。

40

【請求項 7 5】

対象における、ブロモドメインの活性を阻害する方法であって、方法が、有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 7 6】

生体試料における、ブロモドメインの活性を阻害する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項 1～6 4 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、または請求項 6 5 に記載の医薬組成物に接触

50

させることを含む、前記方法。

【請求項 77】

対象における、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タンパク質のアセチルーリシン残基への結合を阻害する方法であって、方法が、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含み、ここで第2タンパク質が、アセチルーリシン残基をもつタンパク質である、前記方法。

【請求項 78】

生体試料における、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タンパク質のアセチルーリシン残基への結合を阻害する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物に接触させることを含み、ここで第2タンパク質が、アセチルーリシン残基をもつタンパク質である、前記方法。

10

【請求項 79】

第2タンパク質が、ヒストンである、請求項77または78に記載の方法。

【請求項 80】

対象における、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を阻害する方法であって、方法が、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 81】

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を阻害する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物に接触させることを含む、前記方法。

【請求項 82】

対象における、アポトーシスを誘導する方法であって、方法が、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 83】

生体試料中の細胞における、アポトーシスを誘導する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物に接触させることを含む、前記方法。

【請求項 84】

対象における細胞のG1期停止を誘導する方法であって、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物を対象へ投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 85】

生体試料における細胞のG1期停止を誘導する方法であって、方法が、生体試料を、有効量の、請求項1～64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、または請求項65に記載の医薬組成物に接触させることを含む、前記方法。

【請求項 86】

プロモドメイン含有タンパク質が、プロモおよび特異的末端（BET）タンパク質である、請求項67～85のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 87】

50

ブロモドメイン含有タンパク質が、ブロモドメイン含有タンパク質 2 (BRD 2)、ブロモドメイン含有タンパク質 3 (BRD 3)、またはブロモドメイン含有タンパク質 4 (BRD 4) である、請求項 67～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 88】

ブロモドメイン含有タンパク質が、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、請求項 67～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

ブロモドメイン含有タンパク質が、TAF1 または TAF1L である、請求項 67～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

ブロモドメイン含有タンパク質が、CREB 結合タンパク質 (CBP) である、請求項 67～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 91】

ブロモドメイン含有タンパク質が、E1A 結合タンパク質 p300 (EP300) である、請求項 67～85 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

疾患が、増殖性疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

疾患が、がんである、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 94】

疾患が、肺がん、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、結腸がん、精巣がん、卵巣がん、NUT 正中線癌、混合系統型白血病 (MLL)、前立腺がん、髄芽細胞腫、または急性非リンパ性白血病 (ANLL) である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

疾患が、良性新生物である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

疾患が、病的血管新生に関連する、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 97】

疾患が、炎症性疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

疾患が、心血管疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 99】

疾患が、自己免疫疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 100】

疾患が、ウイルス感染症である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 101】

疾患が、線維性疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 102】

疾患が、神経疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 103】

疾患が、代謝性疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

疾患が、内分泌疾患である、請求項 67～91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

疾患が、リウマチ性関節炎、敗血症、アテローム発生、アテローム性動脈硬化、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) によって引き起こされる感染症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ヒトパピローマウイルス (HPV) によって引き起こされる感染症、C 型肝炎ウイルス (HCV) によって引き起こされる感染症、単純ヘルペスウイルス (HSV) によって引き起こされる感染症、エボラウイルスによって引き起こされる感染症、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、インフルエンザ、放射能中毒、強皮症、特発性肺線維症、移植

10

20

30

40

50

片対宿主病（GVHD）、糖尿病、または肥満である、請求項67～91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項106】

疾患が、11型糖尿病または妊娠糖尿病である、請求項67～91のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下で、2015年9月11日に提出された米国仮出願U.S.S.N. 62/217,521に基づく優先権を主張するものであり、この仮出願は参考により本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

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。例えば、プロモおよび特異的末端(bromo and extra terminal) (BET) タンパク質ファミリー（例として、プロモドメイン含有タンパク質2 (BRD2)、プロモドメイン含有タンパク質3 (BRD3)、プロモドメイン含有タンパク質4 (BRD4)、およびプロモドメイン精巢特異的タンパク質 (BRDT)）は、高レベルの配列保存を呈示する2つのアミノ末端プロモドメインと、より多岐にわたる(divergent)カルボキシ末端動員(recruitment)ドメインを特色とする、共通のドメインアーキテクチャを共有する (Filippakopoulos et al., Nature 2010, 468, 1067-1073)。BRD2およびBRD3は、活発に転写される遺伝子に沿ってヒストンと結び付くことが報告されており、転写伸長を容易にするのに関与することがある (Leroy et al., Mol. Cell. 2008, 30, 51-60)。BRD4またはBRD3は、精巢中の核タンパク質 (NUT) と融合し、上皮新形成の悪性度の高い形態において、新規の融合がん遺伝子BRD4-NUTまたはBRD3-NUTを形成する場合があることもまた、報告されている (French et al., Cancer Res., 2003, 63, 304-307; French et al., J. Clin. Oncol. 2004, 22, 4135-4139)。データは、BRD-NUT融合タンパク質が発癌に寄与することを示唆している (French et al., がん遺伝子 2008, 27, 2237-2242)。BRDTは珍しく、精巢および卵巣に発現する。BETのすべてのファミリーメンバーは、細胞周期の相(aspects)を制御または実行するのにいくつかの機能を有することが報告され、細胞分裂の間中、染色体と複合体を形成したままであることが示された。これは、エピジェネティックメモリーの維持における役割を示唆する。加えて、いくつかのウイルスは、ウイルス複製プロセスの一部として、BETタンパク質を活用し、それらのゲノムを宿主細胞のクロマチンに連結する (You et al., Cell 2004, 117, 349-360)。BRD4は、pTEF-b複合体の、誘導遺伝子への動員に関与するようであり、RNAポリメラーゼのリン酸化および増大した転写生産(transcriptional output)がもたらされる (Hargreaves et al., Cell 2009, 138, 129-145)。ヒトにおいて、BRD2、BRD3、BRD4、およびBRDTは、類似する遺伝子配列、ドメイン構成、およびいくつかの機能的特性を呈示する (Wu et al., J. Biol. Chem. 2007, 282, 13141-13145)。

【発明の概要】

【0003】

本発明の概要

近年、プロモドメイン結合剤(binding agents)の化合物が、例として、国際PCT刊行物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に報告されている。その上、日本国特許出願刊行物JP 2008/156311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たベンズイミダゾールが開示されている。国際PCT刊行物WO 2009/084693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は、プロモドメインの、その同族の(cognate)アセチル化されたタンパク質との結合を阻害する化合物が、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を示唆する。しかしながら、さらなる強力かつ安全なプロモドメインバインダー(binders)に対するニーズが依然としてある。

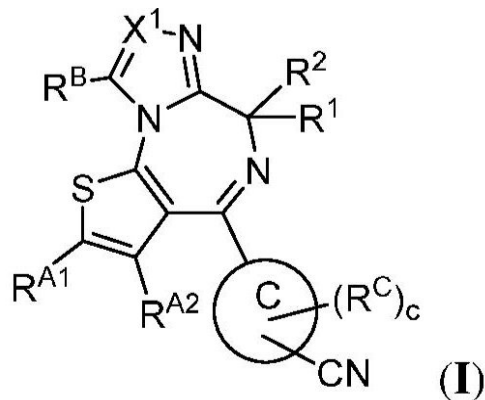
【0004】

本発明は、式(I)および(II)で表される化合物を提供する。ある態様において、式(I)または(II)で表される化合物は、シアノ基(すなわち、 $-C \equiv N$)を含む。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り得、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)の処置および/または予防において、有用であり得る。本開示の方法により処置および/または予防され得る疾患は、これらに限定はされないが、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。また本開示において提供されるものは、本明細書に記載の化合物を包含するかまたは使用する、医薬組成物、キット、方法、および使用もある。

【0005】

一側面において、本発明は、式(I)：

【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、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、およびプロドラッグを提供する。

【0006】

一側面において、本発明は、式(II)：

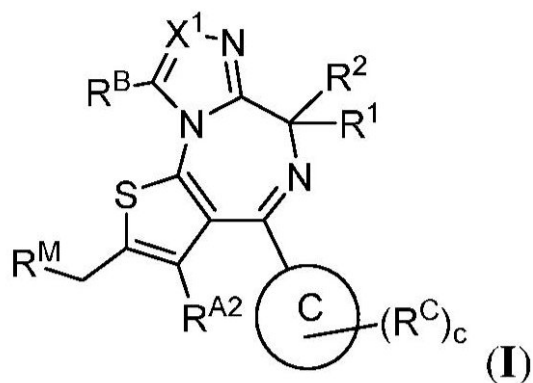
10

20

30

40

【化 2】



10

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、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、およびプロドラッグを提供する。

【0007】

もう一つの側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物（例として、式（I）または（I I）で表される化合物）、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り得る。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のにも、ウイルスを死滅させるのにも、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのにも、プロモドメインの活性を阻害するのにも、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シン残基への結合を阻害するのにも、転写伸長を調整する（例として、阻害する）のにも、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）のにも、アポトーシスを誘導するのにも、および／またはG1期停止(G1 arrest)を誘導するのにも、有用であり得る。

20

【0008】

ある態様において、本明細書に記載の疾患は、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）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。

30

【0009】

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。

【0010】

本開示の別の側面は、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法に関する。

40

【0011】

別の側面において、本開示は、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。

【0012】

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。

【0013】

本開示の別の側面は、ウイルス（例として、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトパ

50

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。

【0014】

本開示の別の側面は、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。

【0015】

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なまたは不要な活性（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、本方法によって、選択的に（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に）阻害される。

10

【0016】

さらにもう一つの側面において、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、阻害されるプロモドメインの活性は、プロモドメインの異常なまたは不要な活性（例として、増大した活性）である。

【0017】

さらにもう一つの側面において、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、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル化リシ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個のアセチル化リシン残基を包含するタンパク質である。

20

【0018】

もう一つの側面において、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）を調整する方法は、遺伝子の発現（例として、転写）を下方制御または阻害する方法である。本方法は、細胞における遺伝子産物（例として、RNA、タンパク質）の低下したレベルをもたらす得る。

【0019】

もう一つの側面において、本開示は、対象または生体試料における転写伸長を調整する（例として、阻害する）方法を提供する。

30

【0020】

本開示の別の側面は、対象または生体試料の細胞におけるアポトーシス（例として、がん細胞のアポトーシス）を誘導する方法に関する。

【0021】

本開示の別の側面は、対象また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。

【0022】

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対象へ投与することを包含する。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生体試料（例として、細胞）に接触させることを包含する。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ウイルスに接触させることを包含する。ある態様において、有効量は、治療的有效量である。ある態様において、有効量は、予防的有效量である。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、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、追加の医薬剤を生体試料（例として、細胞）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、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、追加の医薬剤をウイルスに接触させることを包含する。ある態様において、医薬剤と

40

50

、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。

【0023】

本開示の別の側面は、化合物のライブラリーをスクリーニングして、本開示の方法において有用な化合物を同定する方法に関する。

【0024】

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、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の、単回用量または複数回用量を包含し得る。提供されるキットは、本開示の方法において有用であり得る。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。

10

【0025】

さらにもう一つの側面において、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。

【0026】

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考にするが、これらのすべては、参考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。

【0027】

定義

20

化学用語

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に記載されている。

30

【0028】

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。本開示は加えて、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。

40

【0029】

式において、

【化3】



50

は、そこへと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 4】

は、ないかまたは単結合であり、
【化 5】

==または==

は、単結合または二重結合である。

【0030】

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、 ^1F が ^2F で置き換えられている場合、または ^{12}C が ^{13}C または ^{14}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。

【0031】

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、「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $\text{C}_1 \sim 6$ 、 $\text{C}_1 \sim 5$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ 、 $\text{C}_1 \sim 2$ 、 $\text{C}_2 \sim 6$ 、 $\text{C}_2 \sim 5$ 、 $\text{C}_2 \sim 4$ 、 $\text{C}_2 \sim 3$ 、 $\text{C}_3 \sim 6$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ 、 $\text{C}_3 \sim 4$ 、 $\text{C}_4 \sim 6$ 、 $\text{C}_4 \sim 5$ 、および $\text{C}_5 \sim 6$ を網羅することが意図される。

【0032】

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。

【0033】

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（「 $\text{C}_1 \sim 10$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 9$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 8$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 7$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 6$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 5$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 4$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 3$ 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（「 $\text{C}_1 \sim 2$ 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_1 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（「 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキル」）。 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基の例は、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、プロピル（ C_3 ）（例として、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（ C_4 ）（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_5 ）（例として、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、三級アミル、およびヘキシル（ C_6 ）（例として、*n*-ヘキシル）を包含する。アルキル基の追加の例は、*n*-ヘブチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）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 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル（非置換 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルなど、例として、 $-\text{CH}_3$ （Me）、非置換エチル（Et）、非置換プロピル（Pr、例として、非

10

20

30

40

50

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 $C_{1 \sim 10}$ アルキルである (置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキルなど、例として、 $-CF_3$ 、 Bn)。

【0034】

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romo、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 ($C_{1 \sim 8}$ 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 ($C_{1 \sim 6}$ 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 ($C_{1 \sim 4}$ 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 ($C_{1 \sim 3}$ 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 ($C_{1 \sim 2}$ ハロアルキル)。ハロアルキル基の例は、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFC l_2$ 、 $-CF_2Cl$ 等を包含する。

【0035】

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、または 4 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 (単数または複数) 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 ($C_{1 \sim 10}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 9}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 8}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 7}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 5}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル)。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1~2 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 ($C_{1 \sim 2}$ ハロアルキル)。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 (C_1 ハロアルキル)。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 ($C_{2 \sim 6}$ ハロアルキル)。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 ($C_{1 \sim 10}$ ハロアルキル)、または 1 以上の置換基で置換されている ($C_{1 \sim 10}$ ハロアルキル)。ある態様において、ヘテロアルキル基は、非置換 $C_{1 \sim 10}$ ハロアルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロ $C_{1 \sim 10}$ ハロアルキルである。

【0036】

用語「アルケニル」は、2 から 10 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

10

20

30

40

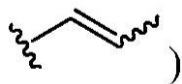
50

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（「C₂～₉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（「C₂～₈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（「C₂～₇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（「C₂～₆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（「C₂～₅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（「C₂～₄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（「C₂～₃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（「C₂アルケニル」）。1個以上の炭素－炭素二重結合は、内部（2－ブテニル中など）または末端（1－ブテニル中など）にあり得る。C₂～₄アルケニル基の例は、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）等を含む。C₂～₆アルケニル基の例は、前述のC₂～₄アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）等を含む。アルケニル基の追加の例は、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）等を含む。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C₂～₁₀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C₂～₁₀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＝CHCH₃または

10

20

【化6】



は、（E）－または（Z）－二重結合であってもよい。

【0037】

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、さらに含む、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C₂～₁₀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C₂～₉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C₂～₈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C₂～₇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C₂～₆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C₂～₅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C₂～₄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

30

40

50

基を指す（「ヘテロ $C_2 \sim 3$ 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 $C_2 \sim 6$ 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 $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。

【0038】

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（「 $C_2 \sim 10$ 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（「 $C_2 \sim 9$ 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（「 $C_2 \sim 8$ 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（「 $C_2 \sim 7$ 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（「 $C_2 \sim 6$ 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（「 $C_2 \sim 5$ 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（「 $C_2 \sim 4$ 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（「 $C_2 \sim 3$ 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_2 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。 $C_2 \sim 4$ アルキニル基の例は、限定せずに、エチニル（ C_2 ）、1－プロピニル（ C_3 ）、2－プロピニル（ C_3 ）、1－ブチニル（ C_4 ）、2－ブチニル（ C_4 ）等を包含する。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例は、前述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基ならびにペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）等を包含する。アルキニル基の追加の例は、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）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 $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

【0039】

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 $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 9$ 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 $C_2 \sim 8$ 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 $C_2 \sim 7$ 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 $C_2 \sim 6$ 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 $C_2 \sim 5$ 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 $C_2 \sim 4$ 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 $C_2 \sim 3$ 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 $C_2 \sim 6$ 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 $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

【0040】

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（「 $C_3 \sim 14$ 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（「 $C_3 \sim 10$ 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（「 $C_3 \sim 8$ 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（「 $C_3 \sim 7$ 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（「 $C_3 \sim 6$ 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（「 $C_4 \sim 6$ 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（「 $C_5 \sim 6$ 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（「 $C_5 \sim 10$ カルボシクリル」）。例示の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基は、限定せずに、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）等を包含する。例示の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基は、限定せずに、前述の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタニル（ C_8 ）等を包含する。例示の $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基は、限定せずに、前述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基ならびにシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ〔4. 5〕デカニル（ C_{10} ）等を包含する。前述の例が説明するとおり、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、二環系（「二環式カルボシクリル」）または三環系（「三環式カルボシクリル」）などの、融合環系、架橋環系またはスピロ環系を含有する）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系（ここで付着点が、炭素環上にある）をも包含する。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 $C_3 \sim 14$ 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 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。

【0041】

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（「 $C_3 \sim 14$ 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（「 $C_3 \sim 10$ 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

10

20

30

40

50

炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 8$ 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（「 $C_3 \sim 6$ 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（「 $C_4 \sim 6$ 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（「 $C_5 \sim 6$ 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（「 $C_5 \sim 10$ シクロアルキル」）。 $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基の例は、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）を包含する。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）を包含する。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）およびシクロオクチル（ C_8 ）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 $C_3 \sim 14$ 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 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルである。

10

【0042】

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（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例として、二環系（「二環式ヘテロシクリル」）または三環系（「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。

20

30

【0043】

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。

40

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、アジリジン、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

50

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、ジオキサニル、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(oxadiazolinylyl)、およびチアジアゾリニル(thiadiazolinylyl)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、およびジオキサニルを包含する。3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(triazinanylyl)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(oxecanylyl)およびチオカニル(thiocanylyl)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、オクタヒドロピロロ[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-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、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-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]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。

10

20

30

【0044】

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 π 電子を有する)のラジカルを指す(「 $C_{6\sim14}$ 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_6 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_{10} 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_{14} 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 $C_{6\sim14}$ アリールである。ある態様において、アリール基は、置換 $C_{6\sim14}$ アリールである。

40

【0045】

「アラルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、アリール基によって置換されたア

50

ルキル基（ここで付着点が、アルキル部分上にある）を指す。

【0046】

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 π 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。

10

20

【0047】

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。

30

【0048】

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、チオフエニルを包含する。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、

40

50

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、およびプリニルを包含する。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、プテリジニル、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。

10

【0049】

「ヘテロアラルキル」は、「アルキル」の部分集合であり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、ここで付着点は、アルキル部分上にある。

【0050】

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。

20

【0051】

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おいづ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。

30

40

【0052】

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、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^a、-ON(R^b)₂、-N(R

50

$R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、
 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ 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^{dd} 基で置換されている；ここで X^- 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 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^{cc}$ で置き換えられている；

R^{aa} の各々は、独立して、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ 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^{aa} 基が結び合っ、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^{dd} 基で置換されている；

R^{bb} の各々は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ 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^{bb} 基が結び合っ、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 $R^{d d}$ 基で置換されている；ここで X^{-} は、対イオンである；

$R^{c c}$ の各々は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ 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 $R^{c c}$ 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 $R^{d d}$ 基で置換されている；

$R^{d d}$ の各々は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{e e}$ 、 $-ON(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_3^{+}X^{-}$ 、 $-N(OR^{e e})R^{f f}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{e e}$ 、 $-SSR^{e e}$ 、 $-C(=O)R^{e e}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{e e}$ 、 $-OC(=O)R^{e e}$ 、 $-OCO_2R^{e e}$ 、 $-C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=O)R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}CO_2R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})R^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2N(R^{f f})_2$ 、 $-SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2OR^{e e}$ 、 $-OSO_2R^{e e}$ 、 $-S(=O)R^{e e}$ 、 $-Si(R^{e e})_3$ 、 $-OSi(R^{e e})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=O)SR^{e e}$ 、 $-C(=S)SR^{e e}$ 、 $-SC(=S)SR^{e e}$ 、 $-P(=O)(OR^{e e})_2$ 、 $-P(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{e e})_2$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ 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 $R^{g g}$ 基で置換されているか、または、2つのジェミナル $R^{d d}$ 置換基が結び合って、 $=O$ または $=S$ を形成し得る；ここで X^{-} は、対イオンである；

$R^{e e}$ の各々は、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ 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；

$R^{f f}$ の各々は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ペルハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1 \sim 6}$ アルキル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ 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 $R^{f f}$ 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 $R^{g g}$ 基で置換されている；および

$R^{g g}$ の各々は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

O_3H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{ON}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1\sim 6} \text{ アルキル})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SS}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SOC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1\sim 6} \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $\text{C}_{1\sim 6} \text{ ペルハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{2\sim 6} \text{ アルケニル}$ 、 $\text{C}_{2\sim 6} \text{ アルキニル}$ 、 $\text{ヘテロ}\text{C}_{1\sim 6} \text{ アルキル}$ 、 $\text{ヘテロ}\text{C}_{2\sim 6} \text{ アルケニル}$ 、 $\text{ヘテロ}\text{C}_{2\sim 6} \text{ アルケニル}$ 、 $\text{ヘテロ}\text{C}_{2\sim 10} \text{ アルキニル}$ 、 $\text{C}_{3\sim 10} \text{ カルボシクリル}$ 、 $\text{C}_{6\sim 10} \text{ アリール}$ 、 $3\sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリールであるか；または、2つのジェミナル R^g 置換基が結び合って、 $=\text{O}$ または $=\text{S}$ を形成し得る；ここで X^- は、対イオンである。

10

20

30

【0053】

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

【0054】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基 $-\text{OH}$ を指す。用語「置換ヒドロキシル」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ル基を指し、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^b)\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^b)\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^b)\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^a)_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^c)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^c)_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^c)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^c)_3^+ \text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^a)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^c)_2$ 、および $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^b)_2)_2$ （ここで X^- 、 R^a 、 R^b 、および R^c は、本明細書に定義されるところである）から選択される基を包含する。

40

【0055】

用語「アミノ」は、基 $-\text{NH}_2$ 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。

【0056】

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

50

水素以外の 1 個の基で置換されているアミノ基を指し、 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{b b}})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、および $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2)_2$ (ここで $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ および $\text{R}^{\text{c c}}$ は、本明細書に定義されるとおりであり、および基 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{b b}})$ の $\text{R}^{\text{b b}}$ は、水素ではない) から選択される基を包含する。

【0057】

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、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、および $-\text{NR}^{\text{b b}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2)_2$ (ここで $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、および $\text{R}^{\text{c c}}$ 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。

10

【0058】

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、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_3$ および $-\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_3^+ \text{X}^-$ (ここで $\text{R}^{\text{b b}}$ および X^- 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。

【0059】

用語「スルホニル」は、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、および $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{a a}}$ (ここで $\text{R}^{\text{a a}}$ および $\text{R}^{\text{b b}}$ 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指す。

20

【0060】

用語「アシル」は、一般式 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X 1}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X 1}})_2$ 、および $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X 1}})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X 1}})\text{R}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X 1}})\text{OR}^{\text{X 1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X 1}})\text{SR}^{\text{X 1}}$ 、および $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X 1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X 1}})_2$ 、を有する基を指し、ここで $\text{R}^{\text{X 1}}$ は、水素；ハロゲン；置換または非置換のヒドロキシル；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、モノーまたはジー脂肪族アミノ、モノーまたはジーヘテロ脂肪族アミノ、モノーまたはジーアルキルアミノ、モノーまたはジーヘテロアルキルアミノ、モノーまたはジーアリールアミノ、またはモノーまたはジーヘテロアリールアミノであるか；または 2 個の $\text{R}^{\text{X 1}}$ 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 ($-\text{CHO}$)、カルボン酸 ($-\text{CO}_2\text{H}$)、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、オキシ、イミノ、チオオキシ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、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

30

40

50

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、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、されていなくてもよい)。

【0061】

用語「カルボニル」は、親分子に直接付着されている炭素が、 sp^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 ($-C(=O)R^{aa}$)、カルボン酸 ($-CO_2H$)、アルデヒド ($-CHO$)、エステル ($-CO_2R^{aa}$)、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、アミド ($-C(=O)N(R^{bb})_2$)、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$)、およびイミン ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$)、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$)、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$) (ここで R^{aa} および R^{bb} 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。

10

【0062】

用語「オキシ」は、基=Oを指し、用語「チオオキシ」は、基=Sを指す。

【0063】

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、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{1\sim10}$ ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ 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^{cc} 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^{dd} 基で置換されており、およびここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は、上に定義されるとおりである。

20

30

【0064】

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、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1\sim10}$ アルキル(例として、アラルキル、ヘテロアラルキル)、 $C_{2\sim10}$ アルケニル、 $C_{2\sim10}$ アルキニル、ヘテロ $C_{1\sim10}$ アルキル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルケニル、ヘテロ $C_{2\sim10}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$ 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^{dd} 基で置換されており、およびここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} 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, 3rd 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

40

50

。

【0065】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例として、 $-C(=O)R^{aa}$ ）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-ニトロシナミド(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。

【0066】

カルバマート基などの窒素保護基（例として、 $-C(=O)OR^{aa}$ ）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romo)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサント)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、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romoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、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-Bumec)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、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(BOCまたはBoc)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipao)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピ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(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトロベンジルカルバマート、p-ブromo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(Msz)、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(Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、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(Tcro)、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-tert-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。

10

【0067】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例として、 $-S(=O)_2OR^{aa}$)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(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、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(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、 β -トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、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(DNMBs)、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。

20

30

【0068】

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(Dts)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、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ンタン付加物(STABASE)、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(SEM)、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-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、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(Fcm)、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

40

50

、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ンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、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(Nps)、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(Npys)を包含する。ある態様において、本明細書に記載の窒素保護基は、Bn、Boc、Cbz、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Tsである。

10

【0069】

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、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を包含し、ここで X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} 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, 3rd 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。

20

【0070】

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-プ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ル、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-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサ-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

30

40

50

、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-ジベンズスベリル、トリフェニルメチル、 α -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)キサントニル、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(TES)、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)、ジメチルテキシルシリル、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-フェニルプロピオナート、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(メシタアート)、メチルカーボナート、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、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(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカーボナート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカーボナート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカーボナート(Peoc)、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-ブチルカーボナート(BOCまたはBoc)、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-(ジブロモメチル)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、 α -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(Ts)。ある態様において、本明細書に記載の酸素保護基は、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである。

【0071】

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、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C$

10

20

30

40

50

$\text{O}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{a a}})_3$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c c}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、および $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2)_2$ を包含し、ここで $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、および $\text{R}^{\text{c c}}$ 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, 3rd 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。ある態様において、本明細書に記載の硫黄保護基は、アセトアミドメチル、 $t\text{-Bu}$ 、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジンスルフェニル、またはトリフェニルメチルである。

10

【0072】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性(electronic neutrality)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^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、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_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $\text{B}[3, 5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 、およびカルボランアニオン（例として、 $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ または $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$ ）を包含する。多価であってもよい例示の対イオンは、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、カルボン酸アニオン（例として、酒石酸、クエン酸、フマル酸、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、スベリン酸、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。

20

30

【0073】

本明細書に使用されるとき、「脱離基」(LG)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、プロモ、ヨード）、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ （O原子がカルボニル基に付着されているとき、ここで $\text{R}^{\text{a a}}$ は、本明細書に定義されるとおりである）、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{\text{LG}}$ 、または $-\text{O}(\text{SO})_2\text{R}^{\text{LG}}$ （例として、トシル、メシル、ベシル）を包含し、ここで R^{LG} は、任意置換アルキル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである。いくつかの場合において、脱離基は、ハロゲンである。いくつかの場合において、脱離基は、 I である。好適な脱離基の例は、これらに限定はされないが、ハロゲン化物（塩化物、臭化物、またはヨウ化物など）、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキル-カルボニルオキシ（例として、アセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、 N 、 O -ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシル(pixyl)、ハロホルマート、 $-\text{NO}_2$ 、トリアルキルアンモニウム、およびアリールヨードニウム塩を包含する。ある態様において、脱離基は、スルホン酸エステルである。ある態様において、スルホン酸エステルは、式 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{LG}}$ 、式

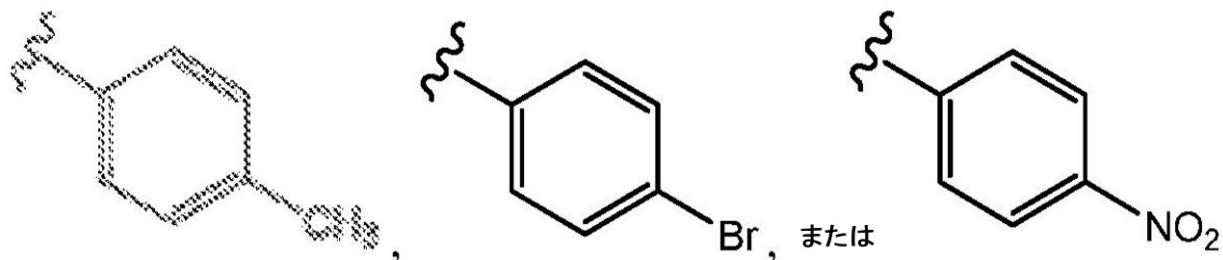
40

50

中 R^{LG1} は、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアリーラルアルキル、および任意に置換されていてもよいヘテロアリーラルアルキルからなる群から選択される、を含む。ある態様において、 R^{LG1} は、置換または非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^{LG1} は、メチルである。ある態様において、 R^{LG1} は、 $-CF_3$ である。ある態様において、 R^{LG1} は、置換または非置換のアリールである。ある態様において、 R^{LG1} は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、 R^{LG1} は：

【化 7】

10



20

である。

【0074】

本明細書に使用されるとき、句「少なくとも1個の(1つの)」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。

「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ずれかの基を指す。

【0075】

これらのおよび他の例示の置換基は、詳細な記載、例、および請求項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

【0076】

他の定義

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。

【0077】

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

40

50

ンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、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、チオシアン酸塩、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 $N^+ (C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4^-$ 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。

10

【0078】

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。

20

【0079】

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 $R \cdot x H_2O$ （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（ $R \cdot 0.5 H_2O$ ））、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（ $R \cdot 2 H_2O$ ）および六水和物（ $R \cdot 6 H_2O$ ））を包含する。

30

【0080】

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、三重結合から単結合へ、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。

40

【0081】

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。

【0082】

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、一对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Prelog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む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0083】

10

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。

【0084】

用語「共結晶」は、少なくとも2種の構成要素から構成される結晶構造体を指す。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物と、これらに限定されないが、原子、イオン、分子、または溶媒分子を包含する1以上の他の構成要素とを含む。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物および1以上の溶媒分子を含む。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物および1以上の酸または塩基を含む。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物と、これらに限定されないが、該化合物の異性体、互変異性体、塩、溶媒和物、水和物、合成前駆体、合成誘導体、フラグメントまたは不純物(impurity)を包含する、該化合物に関連する1以上の構成要素とを含む。

20

【0085】

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ステル等、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(Bundgard, 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ステル、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ステル、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)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル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、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、アリール、 $C_7 \sim C_{12}$ 置換アリール、および $C_7 \sim C_{12}$ アリールアルキルのエステルが、好ましいこともある。

30

40

【0086】

用語「小分子」は、天然に存在するか、または人工的に作り出された（例として、化学合成を介して）、相対的に小さい分子量を有する分子を指す。典型的には、小分子は、有機化合物である（すなわち、それは炭素を含む）。小分子は、複数の炭素-炭素結合、立体中心、および他の官能基（例として、アミン、ヒドロキシル、カルボニル、および複素環、等々）を含むしてもよい。ある態様において、小分子の分子量は、最大で約1,000 g/mol、最大で約900 g/mol、最大で約800 g/mol、最大で

50

約700 g/mol、最大で約600 g/mol、最大で約500 g/mol、最大で約400 g/mol、最大で約300 g/mol、最大で約200 g/mol、または最大で約100 g/molである。ある態様において、小分子の分子量は、少なくとも約100 g/mol、少なくとも約200 g/mol、少なくとも約300 g/mol、少なくとも約400 g/mol、少なくとも約500 g/mol、少なくとも約600 g/mol、少なくとも約700 g/mol、少なくとも約800 g/mol、少なくとも約900 g/mol、または少なくとも約1,000 g/molである。上の範囲の組み合わせ（例として、少なくとも約200 g/molおよび最大で約500 g/mol）もまた、可能である。ある態様において、小分子は、薬物などの、治療的に活性な剤である（例として、米国食品医薬品局によって承認され、米国連邦規則集（C.F.R.）において提供されたとおりの分子）。小分子はまた、1以上の金属原子および/または金属イオンと複合体を形成してもよい。この実例において、小分子はまた、「有機金属小分子(small organometallic molecule)」としても言及される。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて生物学的効果を生成するという点で、生物学的に活性である。小分子は、これらに限定はされないが、放射性核種および造影剤を包含する。ある態様において、小分子は、薬物である。好ましくは、ただし必ずしも必要ではないが、薬物は、適切な政府機関や規制機関によって、ヒトまたは動物における使用に対して安全で効果的なものと既にみなされたものである。例えば、ヒトへの使用が承認された薬物は、FDAにより21 C.F.R. §§ 330.5、331~361、および440~460に列挙されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる；獣医学的使用のための薬物は、FDAにより21 C.F.R. §§ 500~589に列挙されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。列挙されたすべての薬物は、本開示に従った使用に許容し得ると考えられる。

【0087】

「タンパク質」、「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド結合により一緒に繋げられたアミノ酸残基のポリマーを含み、あらゆる大きさ、構造、または機能の、タンパク質、ポリペプチド、およびペプチドを指す。典型的には、タンパク質は、少なくとも3アミノ酸長であろう。タンパク質は、個々のタンパク質またはタンパク質の集合を指してもよい。本明細書に記載のタンパク質は、好ましくは、天然アミノ酸しか含有しないが、非天然アミノ酸（すなわち、天然には存在しないが、ポリペプチド鎖中へ組み込まれ得る化合物）および/または当該技術分野において知られているとおりのアミノ酸類似体も、代替的に採用されてもよい。また、タンパク質中の1以上のアミノ酸は、例えば、炭水化物基、ヒドロキシル基、リン酸基、ファルネシル基、イソファルネシル基、脂肪酸基、コンジュゲーションまたは官能化のためのリンカー、または他の修飾などの化学物質(chemical entity)を添加することによって、修飾されていてもよい。タンパク質はまた、単一の分子であってもよく、または多分子複合体であってもよい。タンパク質は、天然に存在するタンパク質またはペプチドの断片であってもよい。タンパク質は、天然に存在していても、組換えであっても、合成であっても、またはこれらのいずれの組み合わせであってもよい。

【0088】

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た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。

【0089】

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H41、ヒストンH44）。

【0090】

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)、PBI(1) (GenBank ID: gi|30794372)、PBI(2) (GenBank ID: gi|30794372)、PBI(3) (GenBank ID: gi|30794372)、PBI(5) (GenBank ID: gi|30794372)、PBI(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。

【0091】

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は完全な、タンパク質またはそのバリエーションであって、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十分な、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ーションを指す。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。

【0092】

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

【0093】

投与が企図される「対象」は、ヒト（すなわち、あらゆる年齢層の男性または女性、例として、小児対象（例として、乳児、小児、または青年）または成人対象（例として、若

10

20

30

40

50

い成人、中年の成人、または高齢者))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、アカゲザル)、商業に関係する哺乳動物(例として、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ)、または鳥(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に関係する鳥))である。ある態様において、非ヒト動物は、魚、爬虫類の動物、または両生類の動物である。非ヒト動物は、発生のあらゆる段階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操作された動物であってもよい。

【0094】

用語「疾患」、「障害」および「状態」は、本明細書中、互換的に使用される。

【0095】

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、細胞学的塗抹標本(cytological smears)(Papまたは血液塗抹標本など)または顕微解剖によって得られた細胞の試料);生物全体の試料(酵母または細菌の試料など);または細胞の画分、フラグメントまたは細胞小器官(細胞を溶解し、それらの構成要素を遠心分離または他の方法によって分離することによって得られる、など)を含有するあらゆる試料を指す。他の生体試料の例は、血液、血清、尿、精液、糞便物質、脳脊髄液、間質液、粘液、涙液、汗、膿、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る)、乳頭吸引液、ミルク、腔液、唾液、ぬぐい液(口内のぬぐい液(buccal swabs)など)、または最初の生体試料(a first biological sample)に由来する生体分子を含有するあらゆる材料を包含する。

【0096】

用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、本明細書に記載の化合物またはその組成物を、対象の中またはその上に、移植する、吸収させる、摂取させる、注入する、吸入させる、または別の方法で導入することを指す。

【0097】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は、互換的に使用される。

【0098】

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の発病を食い止める、緩和する、遅延させる、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以上の徴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、疾患の徴候または症状の不在下で施されてもよい。例えば、処置は、影響されやすい対象に対して、症状の発病に先立ち(例として、症状の履歴に照らして、および/または病原体への曝露の観点から)施されてもよい。処置はまた、症状が解消した後も、例えば再発を遅延および/または予防するために、継続されてもよい。

【0099】

本明細書に記載の化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに、すなわち状態を処置するのに、十分な量を指す。当業者によって解されるであろうとおり、本明細書に記載の化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されている状態、投与の仕方、および対象の年齢および健康状態などの因子に依存して、変動させてもよい。有効量は、治療的および予防的な処置を網羅する。

【0100】

本明細書に記載の化合物の「治療的有效量」は、状態の処置において治療上の利益を提供するか、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、十分な量である。化合物の治療的有效量は、状態の処置において治療上の利益を提供する、単独のまたは他の治療と組み合わせたの、治療剤の量を意味する。用語「治療的有效量」は、治療を全面的に改善するか、状態の症状、徴候、または原因を低減または回避するか、および/または別の治療剤の治療的効力を増強する量を網羅し得る。ある態様において、治療的有效量は、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、治療的有效量は、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

10

20

30

40

50

いて、治療有効量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに、かつ本明細書に記載の疾患を処置するのに、有効である。

【0101】

本明細書に記載の化合物の「予防的有效量」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、十分な量である。化合物の予防的有效量は、状態の予防において予防上の利益を提供する、単独のまたは他の治療と組み合わせての、治療剤の量を意味する。用語「予防的有效量」は、予防法を全面的に改善するか、または別の予防剤の予防的効力を増強する量を網羅し得る。ある態様において、予防的有效量は、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、予防的有效量は、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、予防的有效量は、プロモドメイン含有タンパク質の活性を阻害するのに、かつ本明細書に記載の疾患を予防するのに、有効である。

10

【0102】

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、細胞における特定の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、減速、休止または防止する化合物の能力を指す。いくつかの態様において、その用語は、酵素活性のレベル（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の活性）を、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）より統計的に有意に低いレベルへ低減することを指す。いくつかの態様において、その用語は、酵素活性のレベル（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の活性）を、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%未満であるレベルへ低減することを指す。

20

【0103】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが、第1タンパク質または第1クロマチンと「選択的に」、「特異的に」または「競合的に」結合するものとして言及されるとき、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クロマチンと結合するよりも、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クロマチンと結合する。化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが、プロモドメイン含有タンパク質の活性を「選択的に」、「特異的に」または「競合的に」調整する（例として、増大させる、または阻害する）ものとして言及されるとき、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種のタンパク質の活性よりも、より大きい程度まで（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）、プロモドメイン含有タンパク質の活性を調整する。

30

40

【0104】

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、正常な活性よりも高い活性を指す。

【0105】

「増殖性疾患」は、細胞の増加(multiplication)による異常な成長または拡大によって引き起こされる疾患を指す(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。増殖性疾患は、以下と関連することがある：1) 正常な静止細胞の病的増殖；2) 細胞の、それらの正常な位置付けからの病的遊走（例として、新生物細胞の転移）；3) マトリックスメタロプロテアーゼ（例として、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ）などのタンパク質分解酵素の病的発現；ま

50

たは4)増殖性網膜症および腫瘍転移などでの、病的血管新生。例示の増殖性疾患は、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。

【0106】

用語「血管新生」は、新しい血管が既存の血管から生理的プロセスを介して形成される場所の、前記生理的プロセスを指す。血管新生は、内皮細胞の、中胚葉細胞前駆体からのde novo形成である脈管形成とは異なる。胚の発生における最初の血管は、脈管形成を介して形成され、その後は血管新生が、正常または正常ではない発生の間中のほとんどの血管成長を担当する。血管新生は、成長および発生において、ならびに創傷治癒および肉芽組織の形成においても、不可欠なプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、良

10

【0107】

用語「新生物」および「腫瘍」は、互換的に使用され、これは、組織の正常ではない塊であって、塊の成長が、正常組織の成長をしのぎ、正常組織の成長と協調していないものを指す。新生物または腫瘍は、以下の特徴に応じて、「良性」または「悪性」であり得る：細胞分化の程度(モルホロジー(morphology)および機能性を包含する)、成長速度、局所浸潤、および転移。「良性新生物」は、一般に、良好に分化し、悪性新生物より特徴的に遅い成長を有し、出現部位(the site of origin)に局在化したままである。加えて、良性新生物は、浸潤、侵入、または遠隔部位へ転移する能力を有さない。例示の良性新生物は、これらに限定はされないが、脂肪腫、軟骨腫、腺腫、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および皮脂過形成を包含する。いくつかの場合において、ある「良性」腫瘍は、後に悪性新生物を生じることがあり、これは、腫瘍の新生細胞の亜集団における追加的な遺伝子変化から生じ得て、これらの腫瘍は、「前悪性新生物」として言及される。例示の前悪性新生物は、奇形腫(a teratoma)である。対照的に、「悪性新生物」は、一般に、低分化であり(退形成)、周囲組織の進行性の浸潤、侵入、および破壊に付随して起こる、特徴的に急速な成長を有する。さらには、悪性新生物は、一般に、離れた

20

30

【0108】

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)。例示のがんは、これらに限定はされないが、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；乳房のがん(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、結腸がん(colon cancer)、直腸がん(rectal cancer)、結腸直腸腺癌(colorectal adenocarcinoma))；結合組織のがん；上皮癌；上皮腫；内皮性肉腫(例として、カボジ肉腫、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)；ユーイング肉腫；眼のがん(例として、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫

40

50

) ; 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)、急性骨髄性白血病 (AML) (例として、B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄性白血病 (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)) ; ホジキンリンパ腫 (HL) などのリンパ腫 (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、びまん性大細胞リンパ腫 (DLCL) などのB細胞NHL (例として、びまん性大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 ; およびT細胞NHL、例として前駆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、セザリー症候群)、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)) ; 1 以上の上記の白血病 / リンパ腫の混合 ; および多発性骨髄腫 (MM)、重鎖病 (例として、 α 鎖病、 γ 鎖病、 μ 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、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞肺癌 (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)、本態性血小板増加症 (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)、好酸球増多症候群 (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、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌) ; 乳頭腺癌 ; 膵臓がん (例として、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN)、膵島細胞腫瘍) ; 陰茎がん (例として、陰茎と陰囊のパジェット病) ; 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)、甲状腺髄様がん) ; 尿道がん ; 膣のがん ; 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。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)。例示のがんは、これらに限定はされないが、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 ; 乳房のがん (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、結腸がん(colon cancer)、直腸がん(rectal cancer)、結腸直腸腺癌(colorectal adenocarcinoma)）；結合組織のがん；上皮癌；上皮腫；内皮性肉腫（例として、カボジ肉腫、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）；ユーイング肉腫；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）、急性骨髄性白血病（AML）（例として、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（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））；ホジキンリンパ腫（HL）などのリンパ腫（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、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）などのB細胞NHL（例として、びまん性大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；およびT細胞NHL、例として前駆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、セザリー症候群）、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）；1以上の上記の白血病／リンパ腫の混合；および多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例として、α鎖病、γ鎖病、μ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）、本態性血小板増加症（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）、好酸球増多症候群（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、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；膵臓がん（例として、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵島細胞腫瘍）；陰茎がん（例として、陰茎と陰囊のパジェット病）；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）、甲状腺髄様がん）；尿道がん；膣のがん；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。

【0109】

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

10

20

30

40

50

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して、正常ではない組織の損傷および／または細胞死に至る、調節不全の炎症反応を指す。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、嚢胞性線維症、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（例として、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（例として、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、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血（虚血性傷害）、再灌流障害、同種移植片拒絶、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、上顎炎、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、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、腭炎、耳下腺炎、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、睾丸炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、外陰炎、外陰膣炎、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。

【0110】

「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、不適切な免疫応答から生じる疾患を指す。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、ある臓器に（例として、自己免疫性甲状腺炎において）制限されてもよく、または異なる部位における特定の組織を伴ってもよい（例として、肺および腎臓の両方において基底膜に影響を与え得るグッドパスチャー病）。自己免疫疾患の処置は、典型的には、免疫抑制による、例として、免疫応答を低下させる薬剤による。例示の自己免疫疾患は、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（例として、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。

【0111】

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、脱髄性疾患、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；アルパーズ病；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；くも膜嚢胞；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)筋萎縮症；良性頭蓋内圧亢進；ピンスワンガー病；眼瞼痙攣；ブロッホ・ズルツベルガー症候群；腕神経叢損傷；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（C T S）；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；大脳萎縮症；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；慢性炎症性脱髄性多発神経障害（C I D P）；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（C I D B）；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；フィッシャー症候群；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」；ゴーシェ病；ゲルストマン症候群；巨細胞性動脈炎；巨細胞性封入体病；グロバ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；ハラールホルデン・スパッツ症候群；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；乳児レフススム病；点頭てんかん；炎症性筋疾患；頭蓋内嚢胞(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；ランバート・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萎縮性側索硬化症）；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(macrencephaly)；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・フィッシャー症候群；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髄障害；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)；ミオクロノス；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；オリブ橋小脳萎縮症；眼球クロヌス・ミオクロヌス(opsoclonus myoclonus)；視神経炎；起立性低血圧；使いすぎ症候群(overuse syndrome)；錯感覚；パーキンソン病；先天性パラミオトニー；腫瘍随伴症候群(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；ポリオ後症候群；帯状疱疹後神経痛(PHN)；麻疹後脳脊髄炎；体位性低血圧；ブラダー・ウィリー症候群；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)；ラスムッセン脳症；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・ヴィツス舞蹈病(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；揺さぶられっ子症候群(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；痙縮(spasticity)；二分脊椎；脊髄損傷；脊髄腫瘍；脊髄性筋萎縮症；全身硬直症候群；脳卒中；スタージ・ウェーバー症候群；亜急性硬化性全脳炎；くも膜下出血；皮質下動脈硬化症；シデナム舞蹈病；失神；脊髄空洞症；遅発性ジスキネジア；テイ・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；熱帯性痙性不全対麻痺症；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。

10

20

30

【0112】

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。

40

【0113】

「キナーゼ」は、リン酸基を、ATPなどの高エネルギードナー分子から特異的な基質へ転移する酵素の1タイプであり、これはリン酸化として言及される。キナーゼは、ホス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。キナーゼの最大のグループの1つは、タンパク質キナーゼであり、これは、特異的なタンパク質上で作用し、その活性を修飾する。キナーゼは、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。様々な他のキナーゼも、シグナル伝達のために、または代謝経路用にそれらをプライムする(prime)ために、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上で作用する。キナーゼは、多くの場合、それらの基質にちなんで命名されている。500種より多くの異なるタンパク質キナーゼが、ヒトに

50

おいて同定されている。これらの例示的な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、AMPK
 a2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA
 、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、B
 ARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMP
 R1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、
 BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b
 、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK
 2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、caMLCK、CASK、CKK4、
 CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK
 4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CD
 K8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、C
 DKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps
 2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1
 d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、C
 K2a1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK
 2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、C
 TK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、D
 CAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2
 、DRAK1、DRAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、D
 YRK4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4
 、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、Eph
 B3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Er
 k3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK
 、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、F
 GR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、F
 YN、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、
 GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Haspin、HCK、HER
 2/ErbbB2、HER3/ErbbB3、HER4/ErbbB4、HH498、HIPK
 1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、
 HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、I
 RAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK
 、JAK1、JAK12、JAK2、JAK22、JAK3、JAK32、JNK1、J
 NK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCps、KS
 R1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK
 2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、
 LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MAP2K1ps、MAP2K2、M
 AP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP2
 K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MA
 P3K6、MAP3K7、MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAP
 KAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4
 、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MAR
 Kps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps1
 0、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MA
 RKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps
 20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、M
 ARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKp
 s29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MAS
 TL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK

) についての平均全血中濃度-時間プロファイル。 50

【発明を実施するための形態】

【0116】

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と結合する、式（I）および（II）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（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）のポケット中で結合することができることがある。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメインのポケット中で結合してもよく、プロモドメイン結合ポケットと、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチル化リシン残基との間の相互作用を中断させてもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメインの結合ポケット中で結合する。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調整（例として、阻害）してもよい。また本開示において提供されるものは、プロモドメイン含有タンパク質（例として、転写因子）の活性を調整（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。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、有用であり得る。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。化合物、医薬組成物、方法、使用、およびキットはまた、男性避妊のためにも、ウイルス感染症を予防および／または処置する（例として、ウイルスの複製を阻害することによるか、ウイルスを死滅させることによる）ためにも、有用であり得る。

10

20

【0117】

本明細書に記載の化合物（例として、式（I）および（II）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も望まないが、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、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と結合ポケットとの間の接触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。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、プロモドメインの結合ポケットの中で結合する。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と共有結合する。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と非可逆的に結合する。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の一部であってもよいアセチル化リシン残基（例として、ヒストンのN末端尾部上のアセチル化リシン残基）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

30

40

50

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H4Kac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。

10

【0118】

20

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、プロモドメイン含有タンパク質は、E1A結合タンパク質p300(EP300)である。

30

【0119】

40

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(ITC))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100 μ M、最大で約30 μ M、最大で約10 μ M、最大で約3 μ M、最大で約1 μ M、最大で約300 nM、最大で約100 nM、最大で約30 nM、最大で約10 nM、最大で約3 nM、または最大で約1 nM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 nM、少なくとも約10 nM、少なくとも約100 nM、少なくとも約1 μ M、少なく

50

とも約10 μ M、または少なくとも約100 μ 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10 μ Mおよび少なくとも約1 nM）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、付加体の K_d 値は、最大で約10 μ Mである。ある態様において、付加体の K_d 値は、最大で約300 nMである。ある態様において、付加体の K_d 値は、最大で約100 nMである。

【0120】

ある態様において、本明細書に記載の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（ IC_{50} ）値によって測定されてもよい。ある態様において、 IC_{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、 IC_{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 IC_{50} 値は、最大で約1 mM、最大で約300 μ M、最大で約100 μ M、最大で約30 μ M、最大で約10 μ M、最大で約3 μ M、最大で約1 μ M、最大で約300 nM、最大で約100 nM、最大で約30 nM、最大で約10 nM、最大で約3 nM、または最大で約1 nMである。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、少なくとも約1 nM、少なくとも約3 nM、少なくとも約10 nM、少なくとも約30 nM、少なくとも約100 nM、少なくとも約300 nM、少なくとも約1 μ M、少なくとも約3 μ M、少なくとも約10 μ M、少なくとも約30 μ M、少なくとも約100 μ M、少なくとも約300 μ M、または少なくとも約1 mM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300 μ Mおよび少なくとも約1 μ 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。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、最大で約300 μ Mである。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、最大で約30 μ Mである。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、最大で約10 μ Mである。

【0121】

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の活性を、プロモドメイン含有タンパク質ではない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、MPS1（TTK）、ERK5（BMK1、MAPK7）、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）、Ack1、Ack2、Abi1、DCAMKL1、ABL1、Abi1変異体、DCAMKL2、ARK5、BRK、MKNK2、FGFR4、TNK1、PLK1、ULK2、PLK4、PRKD1、PRKD2、PRKD3、ROS1、RPS6KA6、TAOK1、TAOK3、TNK2、Bcr-Abl、GAK、cSrc、TPR-Met、Tie2、MET、FGFR3、Aurora、Ax1、Bmx、BTK、c-kit、CHK2、Flt3、MST2、p70S6K、PDGFR、PKB、PKC、Raf、ROCK-H、Rsk1、SGK、TrkA、TrkB、および／またはTrkC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、MAP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。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、BET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、BRD2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、BRD3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、BRD4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、BRDT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、TAFタンパク質（例として、TAF1またはTAF1L）、CBP、および／またはEP300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。

【0122】

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 IC_{50} 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 IC_{50} 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_d 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_d 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。

【0123】

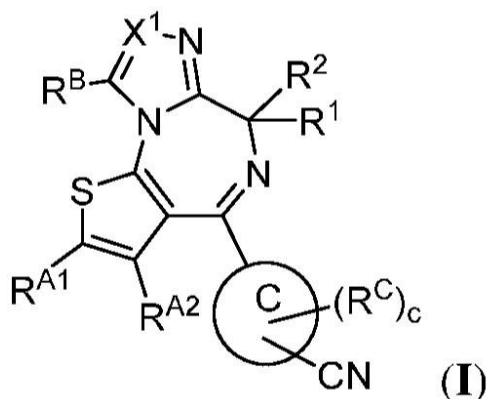
プロモドメイン含有タンパク質が、広範囲の疾患に関係していることは、当該技術分野において知られている。例えば、BRD3およびBRD4は夫々、BRD3 NUT正中線癌およびBRD4 NUT正中線癌に関する。BRDTは、精子形成に関し、CBPは、混合系統型白血病(MLL)に関する。したがって、本明細書に記載の化合物は、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患の処置および／または予防に、または男性避妊薬として、有用であることが予期される。

【0124】

式(I)および(II)で表される化合物

一側面において、本発明は、式(I)：

【化 8】



10

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

R^{A1} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^{A2} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

20

X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^B 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

30

環Cは、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、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、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である； cは、0、1、2、3、または4である；

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここでnは、0、1、2、3、または4であり、Lは、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである；

40

R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、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、または任意置換アシルであるか、または酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

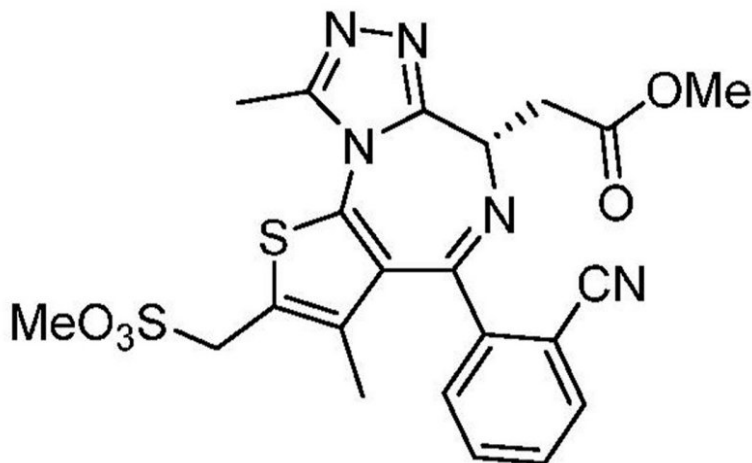
50

R^f の各々は、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、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2 個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。

【0125】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化9】



10

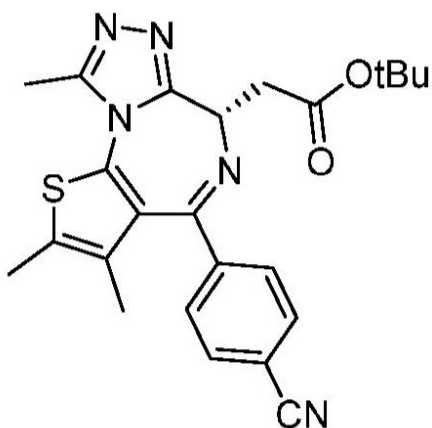
20

で表されるものではない。

【0126】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化10】



30

で表されるものではない。

40

【0127】

ある態様において、 R^{A1} は、置換アルキルではない。ある態様において、 R^{A1} は、置換 C_1 アルキルではない。ある態様において、 R^{A1} は、スルホニル置換アルキルではない。ある態様において、 R^{A1} は、水素、ハロゲン、メチル、任意置換 $C_2 \sim 6$ 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、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である。

【0128】

ある態様において、 R^1 は、 $-CH_2C(=O)OR^3$ ではない。ある態様において、 R^1 は、水素、ハロゲン、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3

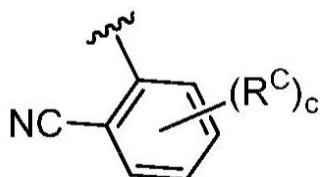
50

、または4であり、Lは、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールであり、 R^1 は、水素またはハロゲンである。

【0129】

ある態様において、環Cは、式：

【化11】



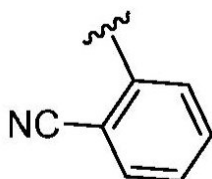
10

で表されるものではない。

【0130】

ある態様において、環Cは、式：

【化12】



20

で表されるものではない。

【0131】

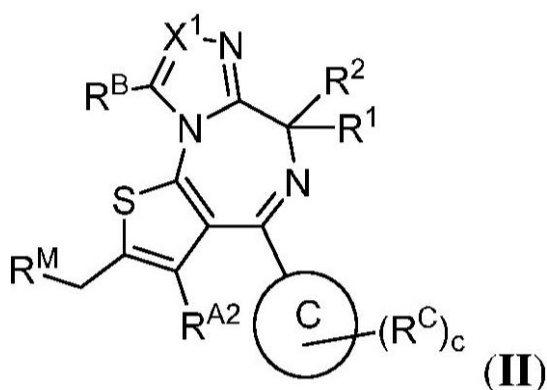
ある態様において、式(I)で表される化合物は、米国特許第5,712,274号、米国特許第8,044,042号、米国特許第8,476,260号、米国特許第8,981,083号、W I P O 出願第PCT/US2014/023386号(2014年3月11日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036647号(2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036667号(2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036672号(2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036701号(2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/JP2008/073864号(2008年12月26日出願)、W I P O 出願第PCT/JP1992/001198号(1992年9月18日出願)、W I P O 出願第PCT/JP1993/001329号(1993年9月16日出願)、およびW I P O 出願第PCT/JP2006/310709号(2006年5月30日出願)のいずれに開示されている化合物も包含しない。

30

【0132】

一側面において、本発明は、式(I)：

【化13】



40

50

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

R^M は、 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、または $-CH_2N(R^f)_2$ 、である；

R^{A2} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

X^1 は、 N または CR^5 であり、ここで R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

R^B 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である；

環 C は、アリールまたはヘテロアリールである；

R^C の各々は、独立して、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、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である； c は、0、1、2、3、または4である；

R^1 は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または4であり、 L は、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである；

R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである；

R^3 および R^4 の各々は、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、または任意置換ヘテロアリールであるか、または任意置換アシルであるか、または酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する；および

R^f の各々は、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、任意置換スルホニル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、2個の R^f が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。

【0133】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式：

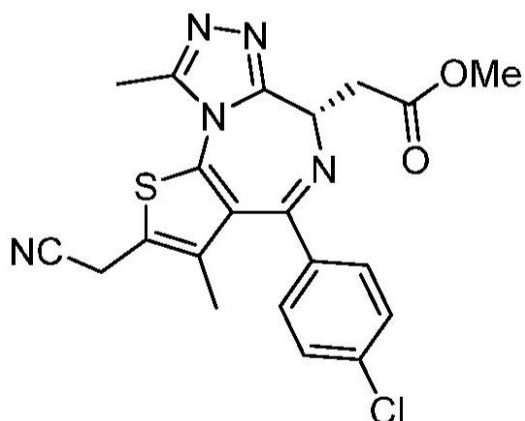
10

20

30

40

【化 1 4】



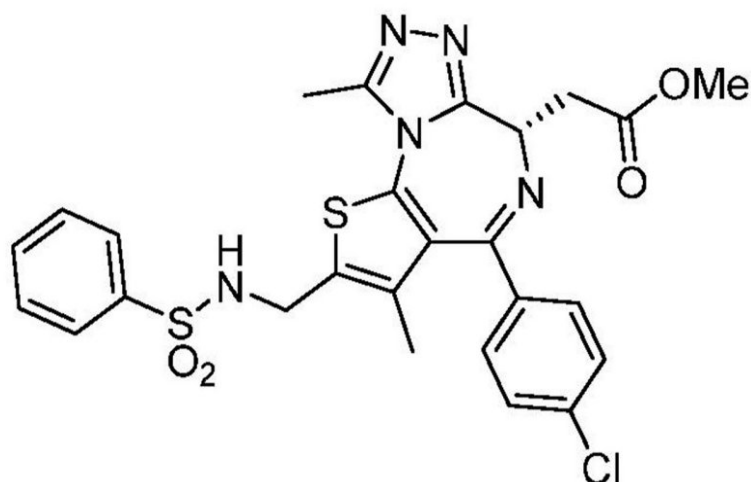
10

で表されるものではない。

【0 1 3 4】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化 1 5】



20

30

で表されるものではない。

【0 1 3 5】

ある態様において、 R^1 は、 $-CH_2C(=O)OR^3$ ではない。ある態様において、 R^1 は、水素、ハロゲン、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または 4 であり、 L は、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールであり、 R^1 は、水素またはハロゲンである。

40

【0 1 3 6】

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、米国特許第5,712,274号、米国特許第8,044,042号、米国特許第8,476,260号、米国特許第8,981,083号、W I P O 出願第PCT/US2014/023386号 (2014年3月11日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036647号 (2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036667号 (2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036672号 (2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/US2011/036701号 (2011年5月16日出願)、W I P O 出願第PCT/JP2008/073864号 (2008年12月26日出願)、W I P O 出願第PCT/JP1992/001198号 (1992年9月18日出願)、W I P O 出願第PCT/JP1993/001329号 (1993年9月16日出願)、およびW I P O 出願第PCT/JP2006/310709号 (2006年5月30日出願) のいずれに開示されている化合物も包含しない。

50

【0137】

R¹ および R²

式 (I) および (II) で表される化合物は、R¹ および R² を含む。いくつかの態様において、R¹ および R² が付着されている炭素は、(R) 配置にある。いくつかの態様において、R¹ および R² が付着されている炭素は、(S) 配置にある。いくつかの態様において、R² は、水素であり、および R¹ が付着されている炭素は、(R) 配置にある。いくつかの態様において、R² は、水素であり、および R¹ が付着されている炭素は、(S) 配置にある。いくつかの態様において、R¹ および R² は、同じである。いくつかの態様において、R¹ および R² は、異なる。

【0138】

本明細書中、一般に定義されるとき、R¹ は、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、または $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または 4 であり、および L は、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである。

【0139】

ある態様において、R¹ は、水素である。ある態様において、R¹ は、非水素基である。ある態様において、R¹ は、ハロゲンである。ある態様において、R¹ は、 $-F$ である。ある態様において、R¹ は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。

【0140】

ある態様において、R¹ は、任意置換アルキル、例として、任意置換 C₁ ~ 6 アルキル、任意置換 C₁ ~ 1 アルキル、任意置換 C₁ ~ 3 アルキル、任意置換 C₃ ~ 4 アルキル、任意置換 C₄ ~ 5 アルキル、または任意置換 C₅ ~ 6 アルキルである。ある態様において、R¹ は、非置換アルキル、例として、非置換 C₁ ~ 6 アルキル、非置換 C₁ ~ 1 アルキル、非置換 C₁ ~ 3 アルキル、非置換 C₃ ~ 4 アルキル、非置換 C₄ ~ 5 アルキル、または非置換 C₅ ~ 6 アルキルである。ある態様において、R¹ は、メチルである。ある態様において、R¹ は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、R¹ は、ハロアルキル、例として、 $-CHF^1$ 、 $-CHCl^1$ 、 $-CH^1CHF^1$ 、 $-CH^1CHCl^1$ である。ある態様において、R¹ は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF^1CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、R¹ は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH^1OH$ 、 $-CH^1CH^1OH$ 、 $-CH^1OR^f$ 、 $-CH^1CH^1OR^f$ である。ある態様において、R¹ は、アミノアルキル、例として、 $-CH^1NH^1$ 、 $-CH^1CH^1NH^1$ 、 $-CH^1NMe^1$ 、 $-CH^1CH^1NMe^1$ 、 $-CH^1N(R^f)^1$ 、 $-CH^1CH^1N(R^f)^1$ である。

【0141】

ある態様において、R¹ は、 $-(CH_2)_nL$ であり、ここで n は、0、1、2、3、または 4 であり、および L は、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、または任意置換ヘテロアリールである。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、0、1、2、または 3 である。ある態様において、n は、0、1、または 2 である。ある態様において、n は、0 または 1 である。ある態様において、n は、1、2、3、または 4 である。ある態様において、n は、2、3、または 4 である。ある態様において、n は、3 または 4 である。n が 0 であるとき、R¹ が $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)OR^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ 、 $-S(=O)_2R^3$ 、 $-S(=O)_2OR^3$ 、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ 、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、ま

10

20

30

40

50

たは任意置換ヘテロアリールであるように、 R^1 は、 $-L$ である。

【0142】

ある態様において、 L は、 $-C(=O)R^3$ である。ある態様において、 L は、 $-C(=O)OR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-C(=O)NR^3R^4$ である。ある態様において、 L は、 $-C(=O)NHR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-S(=O)_2R^3$ である。ある態様において、 L は、 $-S(=O)_2OR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-S(=O)_2NR^3R^4$ である。ある態様において、 L は、 $-S(=O)_2OR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-S(=O)_2NHR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-NR^3R^4$ である。ある態様において、 L は、 $-NHR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-N(R^4)C(=O)R^3$ である。ある態様において、 L は、 $-NHC(=O)R^3$ である。

10

【0143】

本明細書中、一般に定義されるとき、 R^3 および R^4 の各々は、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、または任意置換ヘテロアリール、または任意置換アシル、酸素保護基、または窒素保護基であるか、または、 R^3 および R^4 が、結び合って、任意置換複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。

【0144】

ある態様において、 R^3 は、水素である。ある態様において、 R^3 は、非水素基である。ある態様において、 R^3 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^3 は、 $-F$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-CN$ である。

20

【0145】

ある態様において、 R^3 は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 は、メチルである。ある態様において、 R^3 は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^3 は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^3 は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^3 は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、 R^3 は、アミノアルキル、例として、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ である。

30

【0146】

ある態様において、 R^3 は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換アルケニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 R^3 は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換アルキニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

40

【0147】

ある態様において、 R^3 は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^3 は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^3 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある

50

態様において、 R^3 は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換 3～6 員ヘテロシクリル、任意置換 3～4 員ヘテロシクリル、任意置換 4～5 員ヘテロシクリル、または任意置換 5～6 員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^3 は、非置換のヘテロシクリル、例として、非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、非置換の 3～4 員ヘテロシクリル、非置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または非置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。

【0148】

ある態様において、 R^3 は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^3 は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^3 は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール、または任意置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール、または非置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、任意置換アラキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^3 は、任意置換ヘテロアラキル、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^3 は、非置換アラキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^3 は、非置換ヘテロアラキル、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

【0149】

ある態様において、 R^3 は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^3 は $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^3 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^3 は、窒素保護基である。ある態様において、 R^3 は、 Bn 、 Boc 、 Cbz 、 $Fmoc$ 、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 Ts である。

【0150】

ある態様において、 R^4 は、水素である。ある態様において、 R^4 は、非水素基である。ある態様において、 R^4 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^4 は、 $-F$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-CN$ である。

【0151】

ある態様において、 R^4 は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^4 は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^4 は、メチルである。ある態様

10

20

30

40

50

において、 R^4 は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^4 は、ハロアルキル、例として、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ である。ある態様において、 R^4 は、ペルハロアルキル、例として、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ である。ある態様において、 R^4 は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^f$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^f$ である。ある態様において、 R^4 は、アミノアルキル、例として、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。

【0152】

ある態様において、 R^4 は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^4 は、非置換アルケニル、例として、非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^4 は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 R^4 は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^4 は、非置換アルキニル、例として、非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0153】

ある態様において、 R^4 は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $\text{C}_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $\text{C}_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $\text{C}_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^4 は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^4 は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換 3～6 員ヘテロシクリル、任意置換 3～4 員ヘテロシクリル、任意置換 4～5 員ヘテロシクリル、または任意置換 5～6 員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^4 は、非置換のヘテロシクリル、例として、非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、非置換の 3～4 員ヘテロシクリル、非置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または非置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。

【0154】

ある態様において、 R^4 は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^4 は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^4 は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール、または任意置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^4 は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール、または非置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^4 は、任意置換アラールキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^4 は、任意置換ヘテロアラールキル、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^4 は、非置換アラールキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^4 は、非置換ヘテロアラールキル、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

【0155】

ある態様において、 R^4 は、任意置換アシル、例として、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ である。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^4 は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^4 は $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリー

10

20

30

40

50

ル、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^4 は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^4 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^4 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^4 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^4 は、窒素保護基である。ある態様において、 R^4 は、Bn、Boc、Cbz、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Tsである。

【0156】

いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、同じである。いくつかの態様において、 R^3 および R^4 は、異なる。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、水素である。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、メチルである。ある態様において、 R^3 および R^4 はともに、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0157】

ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、任意置換の複素環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、非置換の複素環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピペリジニル、ジヒドロピリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピペリジニル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のジヒドロピリジニル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピペラジニル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のモルホリニル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、任意置換のヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、非置換のヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、またはテトラゾリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピロリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のイミダゾリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のイミダゾリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のピラゾリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のトリアゾリル環を形成する。ある態様において、 R^3 および R^4 は、結び合って、置換または非置換のテトラゾリル環を形成する。

【0158】

ある態様において、 R^L は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^L は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、 R^L は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^L は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の3～6員ヘテロシクリル、任意置換の3～4員ヘテロシクリル、任意置換の4～5員ヘテロシクリル、または任意置換の5～6員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^L は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の3～6員ヘテロシクリル、非置換の3～4員ヘテロシクリル、非置換の4～5員ヘテロシクリル、または非置換の5～6員ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

50

【0159】

ある態様において、 R^L は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^L は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^L は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール、または任意置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^L は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール、または非置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^L は、任意置換アラルキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^L は、任意置換ヘテロアラルキル、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^L は、非置換アラルキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^L は、非置換ヘテロアラルキル、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

10

【0160】

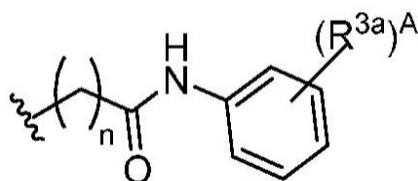
ある態様において、 L は、 $-OR^3$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、任意置換アルキルである。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、任意置換アシル、例として、 L は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 L は、 $-OR^3$ であり、および R^3 は、酸素保護基である。

20

【0161】

ある態様において、 L は、 $-NR^3R^4$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^3$ である。ある態様において、 L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、任意置換アルキルである。ある態様において、 L は、 $-NR^3R^4$ であり、および、 R^3 および R^4 の少なくとも1つは、任意置換アルキルである。ある態様において、 L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、非置換アルキルである。ある態様において、 L は、 $-NR^3R^4$ であり、および、 R^3 および R^4 の少なくとも1つは、非置換アルキルである。ある態様において、 R^1 は、 $-(CH_2)_nNH$ （任意置換 $C_{1\sim6}$ アルキル）である。ある態様において、 L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^1 は、式：

30



40

式中、 R^{3a} は、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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^g)_2$ 、または $-NO_2$ である； R^g は、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、または窒素保護基である； n は、0、1、2、3または4である；および A は、0、1、2、3、4または5である、で表される。ある態様において、 R^{3a} は、ハロゲン（

50

例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、少なくとも1個のR^{A1}は、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換のC₁~₆アルキル)である。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のアルケニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルケニル)である。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のアルキニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルキニル)である。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、置換または非置換の、炭素環系中に0、1、または2個の二重結合を含む、3~7員の単環式カルボシクリル)である。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のヘテロシクリル(例として、置換または非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環、ここで複素環中の1または2個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの)である。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、R^{3a}は、ベンジルである。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、R^{3a}は、置換または非置換のヘテロアリール(例として、置換または非置換の、5~6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の1、2、3または4個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの；または、置換または非置換の、9~10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の1、2、3または4個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの)である。ある態様において、R^{3a}は、-OR^f(例として、-OHまたは-OMe)である。ある態様において、R^{3a}は、任意置換アシル(例として、-(=O)R^f)(例として、-(=O)Me)である。ある態様において、R^{3a}は、-SR^f、-N(R^g)₂、または-NO₂である。ある態様において、R^gは、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、または窒素保護基である。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、Aは、0である。ある態様において、Aは、1である。ある態様において、Aは、2である。ある態様において、Aは、3である。ある態様において、Aは、4である。ある態様において、Aは、5である。ある態様において、R^fは、水素である。ある態様において、R^fは、任意置換アルキル(例として、置換または非置換のC₁~₆アルキル)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のメチルである。ある態様において、R^fは、置換または非置換のエチルである。ある態様において、R^fは、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、R^fは、置換または非置換のアルケニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルケニル)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のアルキニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルキニル)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のカルボシクリル(例として、置換または非置換の、炭素環系中に0、1、または2個の二重結合を含む、3~7員の単環式カルボシクリル)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のヘテロシクリル(例として、置換または非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環、ここで複素環中の1または2個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、R^fは、置換または非置換のヘテロアリール(例として、置換または非置換の、5~6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の1、2、3または4個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの；または、置換または非置換の、9~10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の1、2、3または4個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの)である。ある態様において、2個のR^fが、結び合って、任意置換複素環(例として、置換または非置換の、5~10員の単環式または二環式の

10

20

30

40

50

複素環、ここで複素環中の 1 または 2 個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの) または任意置換ヘテロアリール環 (例として、置換または非置換の、5～6 員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の 1、2、3 または 4 個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの; または、置換または非置換の、9～10 員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中の 1、2、3 または 4 個の原子が、独立して、窒素、酸素、または硫黄であるもの) を形成する。ある態様において、 R^f は、窒素保護基 (例として、ベンジル (Bn)、*t*-ブチルカーボナート (BOC または 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*-トルエンスルホンアミド (Ts)) である。ある態様において、 R^f は、任意置換アシルまたは任意置換スルホニルである。ある態様において、L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、L は、 $-NHR^3$ であり、および R^3 は、任意置換アシル、例として、L は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、L は、 $-NR^3R^4$ であり、および R^3 および R^4 の少なくとも 1 つは、窒素保護基である。ある態様において、L は、 $-NR^3R^4$ であり、および、 R^3 および R^4 が、結び合って、非置換の複素環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

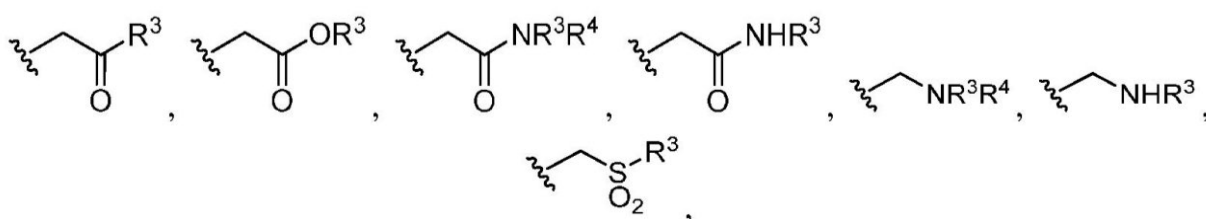
10

【0162】

ある態様において、 R^1 は、式：

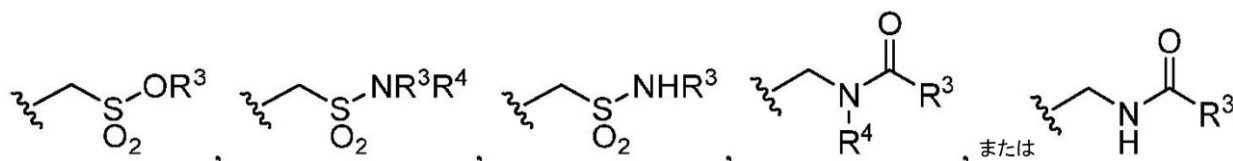
20

【化17】



【化18】

30



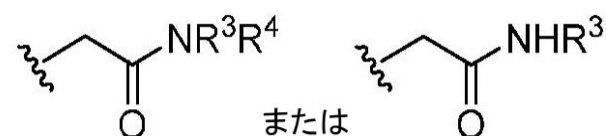
で表される。

【0163】

ある態様において、 R^1 は、式：

40

【化19】



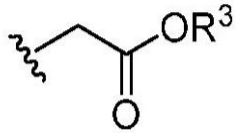
で表される。

【0164】

ある態様において、 R^1 は、式：

50

【化 2 0】

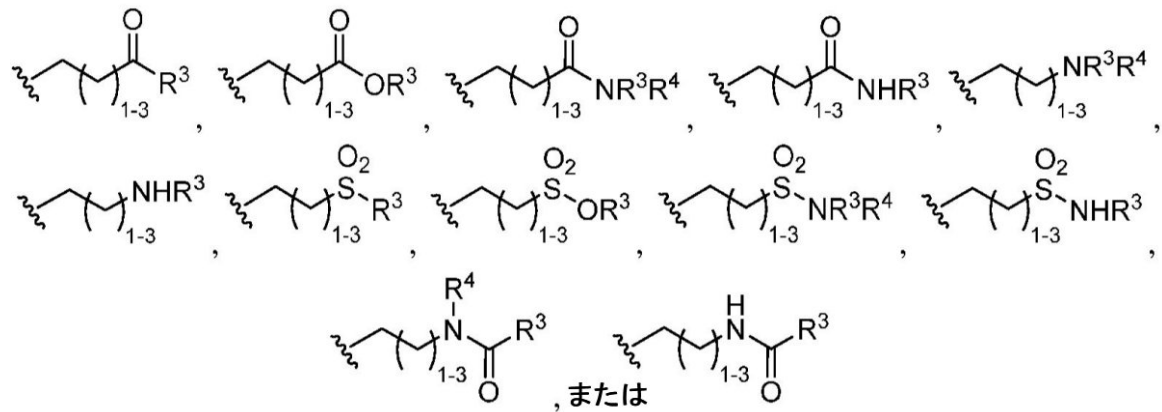


で表される。

【0 1 6 5】

ある態様において、 R^1 は、式：

【化 2 1】

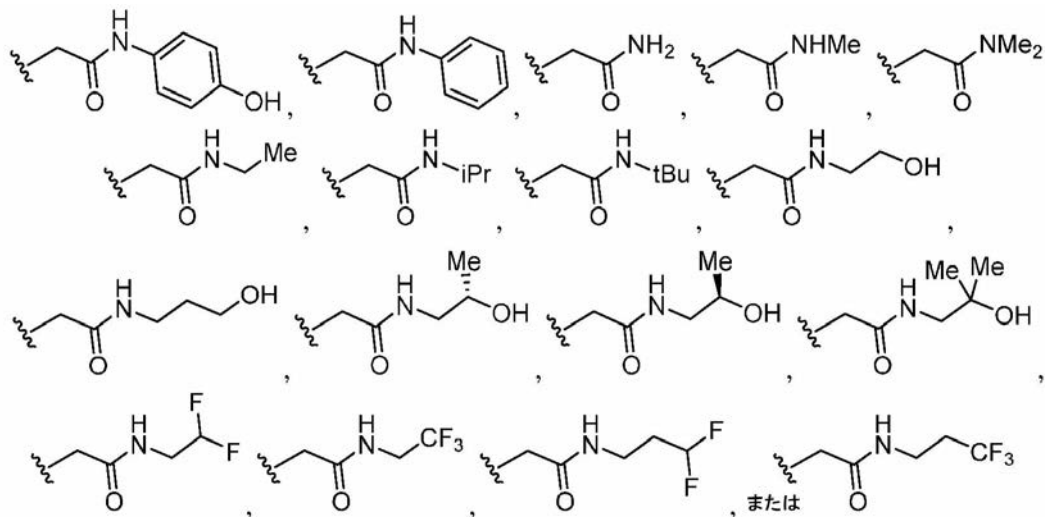


で表される。

【0 1 6 6】

ある態様において、 R^1 は、式：

【化 2 2】

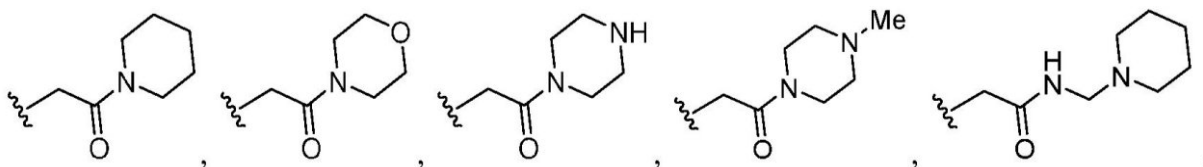


で表される。

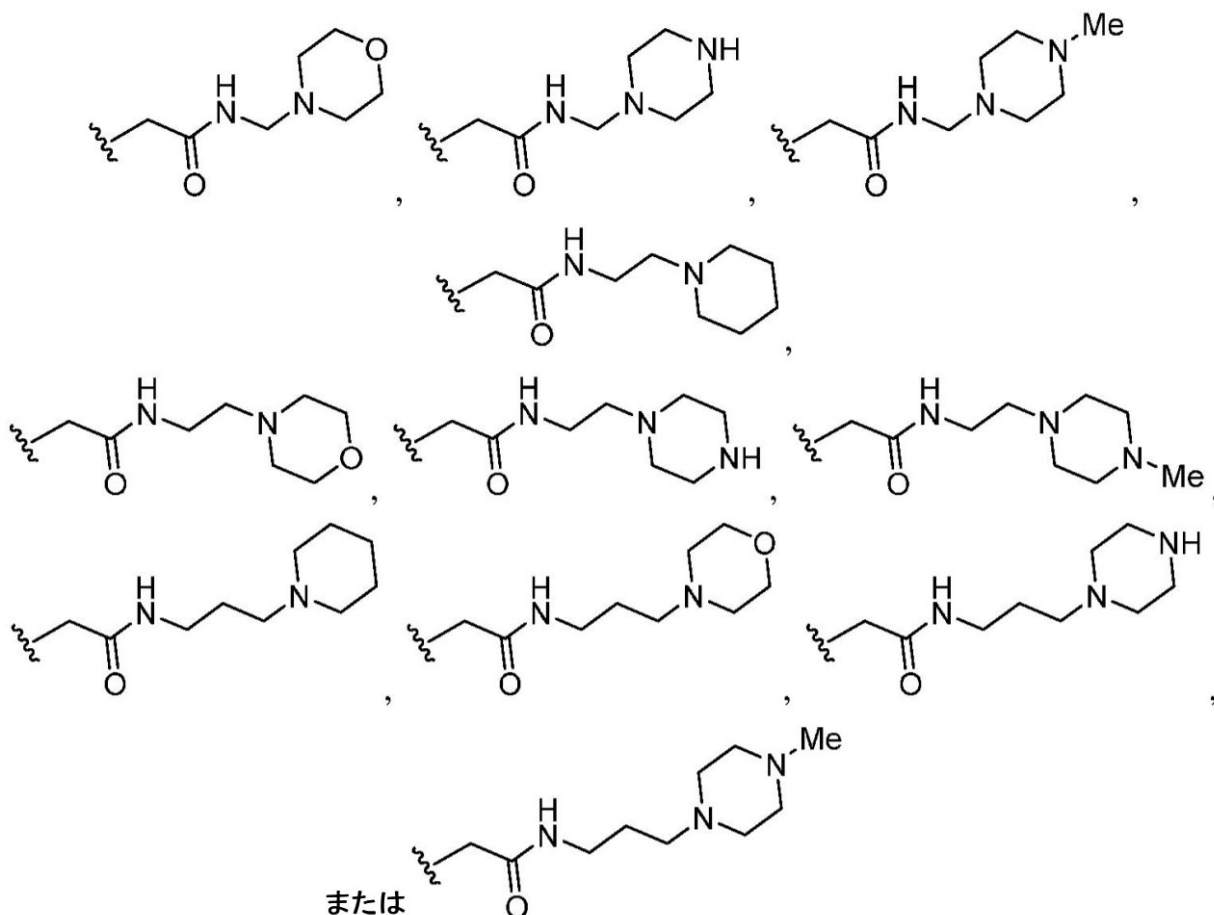
【0 1 6 7】

ある態様において、 R^1 は、式：

【化 2 3】



【化 2 4】



10

20

30

で表される。

【0168】

本明細書中、一般に定義されるとき、 R^2 は、水素、ハロゲン、または任意置換アルキルである。ある態様において、 R^2 は、水素である。ある態様において、 R^2 は、非水素基である。ある態様において、 R^2 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^2 は、 $-F$ である。ある態様において、 R^2 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。

40

【0169】

ある態様において、 R^2 は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意置換 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、任意置換 $C_{2 \sim 3}$ アルキル、任意置換 $C_{3 \sim 4}$ アルキル、任意置換 $C_{4 \sim 5}$ アルキル、または任意置換 $C_{5 \sim 6}$ アルキルである。ある態様において、 R^2 は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、非置換 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、非置換 $C_{2 \sim 3}$ アルキル、非置換 $C_{3 \sim 4}$ アルキル、非置換 $C_{4 \sim 5}$ アルキル、または非置換 $C_{5 \sim 6}$ アルキルである。ある態様において、 R^2 は、メチルである。ある態様において、 R^2 は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^2 は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^2 は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、

50

—CF₂CF₃、—CCl₃である。ある態様において、R²は、ヒドロキシアルキル、例として、—CH₂OH、—CH₂CH₂OH、—CH₂OR^f、—CH₂CH₂OR^fである。ある態様において、R²は、アミノアルキル、例として、—CH₂NH₂、—CH₂CH₂NH₂、—CH₂NMe₂、—CH₂CH₂NMe₂、—CH₂N(R^f)₂、—CH₂CH₂N(R^f)₂である。

【0170】

R^{A1}およびR^{A2}

式(I)で表される化合物は、基R^{A1}およびR^{A2}を含む。式(II)で表される化合物は、式(I)で表される化合物におけるR^{A1}が付着している位置にて、基R^{A2}および—CH₂R^Mを含む。

10

【0171】

本明細書中、一般に定義されるとき、R^{A1}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、任意置換アシル、—OR^f、—SR^f、—N(R^f)₂、—NO₂、または—CNである。ある態様において、R^{A1}は、—CH₂R^Mであり、ここでR^Mは、—CN、—N(R^f)₂、または—CH₂N(R^f)₂である。ある態様において、R^{A2}は、—CH₂R^Mであり、ここでR^Mは、—CN、—N(R^f)₂、または—CH₂N(R^f)₂である。

【0172】

ある態様において、R^{A1}は、水素である。ある態様において、R^{A1}は、非水素基である。ある態様において、R^{A1}は、ハロゲンである。ある態様において、R^{A1}は、—Fである。ある態様において、R^{A1}は、—Cl、—Br、または—Iである。ある態様において、R^{A1}は、—NO₂である。ある態様において、R^{A1}は、—CNである。

20

【0173】

ある態様において、R^{A1}は、任意置換アルキル、例として、任意置換C₁~₆アルキル、任意置換C₁~₂アルキル、任意置換C₂~₃アルキル、任意置換C₃~₄アルキル、任意置換C₄~₅アルキル、または任意置換C₅~₆アルキルである。ある態様において、R^{A1}は、非置換アルキル、例として、非置換C₁~₆アルキル、非置換C₁~₂アルキル、非置換C₂~₃アルキル、非置換C₃~₄アルキル、非置換C₄~₅アルキル、または非置換C₅~₆アルキルである。ある態様において、R^{A1}は、メチルである。ある態様において、R^{A1}は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、R^{A1}は、ハロアルキル、例として、—CHF₂、—CHCl₂、—CH₂CHF₂、—CH₂CHCl₂である。ある態様において、R^{A1}は、ペルハロアルキル、例として、—CF₃、—CF₂CF₃、—CCl₃である。ある態様において、R^{A1}は、ヒドロキシアルキル、例として、—CH₂OH、—CH₂CH₂OH、—CH₂OR^f、—CH₂CH₂OR^fである。ある態様において、R^{A1}は、アミノアルキル、例として、—CH₂NH₂、—CH₂CH₂NH₂、—CH₂NMe₂、—CH₂CH₂NMe₂、—CH₂N(R^f)₂、—CH₂CH₂N(R^f)₂である。

30

【0174】

ある態様において、R^{A1}は、任意置換アルケニル、例として、任意置換C₂~₆アルケニルである。ある態様において、R^{A1}は、非置換アルケニル、例として、非置換C₂~₆アルケニルである。ある態様において、R^{A1}は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、R^{A1}は、任意置換アルキニル、例として、任意置換C₂~₆アルキニルである。ある態様において、R^{A1}は、非置換アルキニル、例として、非置換C₂~₆アルキニルである。

40

【0175】

ある態様において、R^{A1}は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換C₃~₆カルボシクリル、任意置換C₃~₄カルボシクリル、任意置換C₄~₅カルボシクリル、または任意置換C₅~₆カルボシクリルである。ある態様において、R^{A1}は、非置換カルボシクリル、例として、非置換C₃~₆カルボシクリルである。いくつかの態様におい

50

て、 R^{A1} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^{A1} は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の3～6員ヘテロシクリル、任意置換の3～4員ヘテロシクリル、任意置換の4～5員ヘテロシクリル、または任意置換の5～6員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^{A1} は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の3～6員ヘテロシクリル、非置換の3～4員ヘテロシクリル、非置換の4～5員ヘテロシクリル、または非置換の5～6員ヘテロシクリルである。

【0176】

ある態様において、 R^{A1} は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^{A1} は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^{A1} は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール、または任意置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール、または非置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、任意置換アラルキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^{A1} は、任意置換ヘテロアラルキル、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^{A1} は、非置換アラルキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^{A1} は、非置換ヘテロアラルキル、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

【0177】

ある態様において、 R^{A1} は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0178】

ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

【0179】

ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

【0180】

ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A1} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^{A1} は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^{A1} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0181】

本明細書中、一般に定義されるとき、 R^{A2} 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である。

【0182】

ある態様において、 R^{A2} は、水素である。ある態様において、 R^{A2} は、非水素基である。ある態様において、 R^{A2} は、ハロゲンである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-F$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-CN$ である。

【0183】

ある態様において、 R^{A2} は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、非置換のアルキル、例として、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換の $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換の $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換の $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換の $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換の $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、メチルである。ある態様において、 R^{A2} は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^{A2} は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^{A2} は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^{A2} は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、 R^{A2} は、アミノアルキル、

例として、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。

【0184】

ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換アルケニル、例として、非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換アルキニル、例として、非置換 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0185】

ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $\text{C}_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $\text{C}_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $\text{C}_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換のカルボシクリル、例として、非置換の $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の3～6員ヘテロシクリル、任意置換の3～4員ヘテロシクリル、任意置換の4～5員ヘテロシクリル、または任意置換の5～6員ヘテロシクリルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の3～6員ヘテロシクリル、非置換の3～4員ヘテロシクリル、非置換の4～5員ヘテロシクリル、または非置換の5～6員ヘテロシクリルである。

【0186】

ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール、または任意置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール、または非置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換アラルキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換ヘテロアラルキル、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換アラルキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、非置換ヘテロアラルキル、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

【0187】

ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、任意置換アシル、例として、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ である。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ である。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 $\text{R}^{\text{A}2}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ であ

り、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0188】

ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^{A2} は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

10

【0189】

ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

20

【0190】

ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{A2} は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^{A2} は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^{A2} は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換ヘテロアリール環を形成する。

30

40

【0191】

いくつかの態様において、 R^{A1} および R^{A2} は、同じである。いくつかの態様において、 R^{A1} および R^{A2} は、異なる。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、水素である。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、任意置換ハロゲンである。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、任意置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^{A1} および R^{A2} はともに、メチルである。

【0192】

50

R^M

本明細書中、一般に定義されるとき、R^Mは、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CN}$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{NHR}^f$ である。ある態様において、R^Mは、 NH_2 である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^f$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ である。

【0193】

ある態様において、R^Mは、 $-\text{NH}(\text{R}^f)$ であり、およびR^fは、任意置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、任意置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{NH}(\text{R}^f)$ であり、およびR^fは、非置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、非置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、任意置換アシル、例として、R^Mは、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、または $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^f$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、窒素保護基である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および、両方のR^fが、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、R^Mは、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および、両方のR^fが、結び合って、非置換の複素環または非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0194】

ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{R}^f)$ であり、およびR^fは、任意置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、任意置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{R}^f)$ であり、およびR^fは、非置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、非置換アルキルである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NHR}^f$ であり、およびR^fは、任意置換アシル、例として、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^f$ である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および少なくとも1個のR^fは、窒素保護基である。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および、両方のR^fが、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、R^Mは、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ であり、および、両方のR^fが、結び合って、非置換の複素環または非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0195】

R^BおよびX¹

本明細書中、一般に定義されるとき、R^B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、任意置換アシル、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、または $-\text{CN}$ である。ある態様において、R^Bは、 $-\text{CH}_2\text{R}^M$ であり、ここでR^Mは、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ である。

【0196】

ある態様において、 R^B は、水素である。ある態様において、 R^B は、非水素基である。ある態様において、 R^B は、ハロゲンである。ある態様において、 R^B は、 $-F$ である。ある態様において、 R^B は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^B は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^B は、 $-CN$ である。

【0197】

ある態様において、 R^B は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、メチルである。ある態様において、 R^B は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^B は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^B は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^B は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、 R^B は、アミノアルキル、例として、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ である。

【0198】

ある態様において、 R^B は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^B は、非置換アルケニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^B は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 R^B は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^B は、非置換アルキニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0199】

ある態様において、 R^B は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^B は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、 R^B は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^B は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換 3～6 員ヘテロシクリル、任意置換 3～4 員ヘテロシクリル、任意置換 4～5 員ヘテロシクリル、または任意置換 5～6 員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^B は、非置換のヘテロシクリル、例として、非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、非置換の 3～4 員ヘテロシクリル、非置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または非置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。

【0200】

ある態様において、 R^B は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^B は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^B は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール、または任意置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール、または非置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、任意置換アラールキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^B は、任意置換ヘテロアラールキル、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^B は、非置換アラールキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^B は、非置換ヘテロアラールキル、例として、非置換の 5～6

員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

【0201】

ある態様において、 R^B は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^B は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【0202】

ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^B は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^B は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

20

30

【0203】

ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

40

【0204】

ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、 R^B は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置

50

換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^B は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0205】

本明細書中、一般に定義されるとき、 X^1 は、Nまたは CR^5 であり、ここで R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である。

10

【0206】

ある態様において、 X^1 は、Nである。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 である。いくつかの態様において、 X^1 は、 CMe である。

【0207】

本明細書中、一般に定義されるとき、 R^5 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、任意置換アシル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-CH_2R^M$ であり、ここで R^M は、 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、または $-CH_2N(R^f)_2$ である。

20

【0208】

ある態様において、 R^5 は、水素である。ある態様において、 R^5 は、非水素基である。ある態様において、 R^5 は、ハロゲンである。ある態様において、 R^5 は、 $-F$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-CN$ である。

【0209】

ある態様において、 R^5 は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^5 は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^5 は、メチルである。ある態様において、 R^5 は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^5 は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^5 は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^5 は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、 R^5 は、アミノアルキル、例として、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ である。

30

40

【0210】

ある態様において、 R^5 は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、非置換アルケニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 R^5 は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^5 は、非置換アルキニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$

50

アルキニルである。

【0211】

ある態様において、 R^5 は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^5 は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、 R^5 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^5 は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の3～6員ヘテロシクリル、任意置換の3～4員ヘテロシクリル、任意置換の4～5員ヘテロシクリル、または任意置換の5～6員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^5 は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の3～6員ヘテロシクリル、非置換の3～4員ヘテロシクリル、非置換の4～5員ヘテロシクリル、または非置換の5～6員ヘテロシクリルである。

10

【0212】

ある態様において、 R^5 は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^5 は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^5 は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の5～6員ヘテロアリール、または任意置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール、または非置換の9～10員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、任意置換アラルキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^5 は、任意置換ヘテロアラルキル、例として、任意置換5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^5 は、非置換アラルキル、例として、非置換のベンジルである。ある態様において、 R^5 は、非置換ヘテロアラルキル、例として、非置換の5～6員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

20

【0213】

ある態様において、 R^5 は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも1個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

30

40

【0214】

ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、

50

R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^5 は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

【0215】

ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

【0216】

ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^5 は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^5 は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^5 は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^5 は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0217】

いくつかの態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 は、同じである。いくつかの態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 は、異なる。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、水素である。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、任意置換ハロゲンである。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、任意置換アルキルである。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、任意置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、 X^1 は、 CR^5 であり、および R^B および R^5 はともに、メチルである。

【0218】

環 C および R^C

本明細書中、一般に定義されるとき、環 C は、アリールまたはヘテロアリールである。式 (I) で表される化合物については、環 C は、少なくとも 1 個の $-CN$ 基で置換されていて、かつ、1、2、3、または 4 個の R^C によってさらに置換されていてもよい。式 (II) で表される化合物については、環 C は、1、2、3、または 4 個の R^C によって置換されていてもよい。本明細書中、一般に定義されるとき、c は、0、1、2、3、または 4 である。ある態様において、c は、0 である。ある態様において、c は、1 である。

ある態様において、 c は、2である。ある態様において、 c は、3である。ある態様において、 c は、4である。ある態様において、 c は、0、1、2、または3である。ある態様において、 c は、0、1、または2である。ある態様において、 c は、0または1である。ある態様において、 c は、1、2、3、または4である。ある態様において、 c は、2、3、または4である。ある態様において、 c は、3または4である。

【0219】

ある態様において、環Cは、アリールである。ある態様において、環Cは、単環式アリールである。ある態様において、環Cは、フェニルである。ある態様において、環Cは、二環式アリールである。ある態様において、環Cは、ナフチルである。

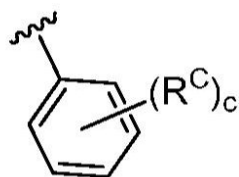
【0220】

ある態様において、環Cは、ヘテロアリールである。ある態様において、環Cは、単環式ヘテロアリールである。ある態様において、環Cは、5員ヘテロアリールである。いくつかの態様において、環Cは、ピロリル、フラニル、またはチオフェニルである。いくつかの態様において、環Cは、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルである。いくつかの態様において、環Cは、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、またはテトラゾリルである。ある態様において、環Cは、6員ヘテロアリールである。いくつかの態様において、環Cは、ピリジニルである。いくつかの態様において、環Cは、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルである。ある態様において、環Cは、二環式ヘテロアリールである。ある態様において、環Cは、9～10員の二環式ヘテロアリールである。いくつかの態様において、環Cは、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、ベンゾキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、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、またはプリニルである。いくつかの態様において、環Cは、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル(cinnoliny), キノキサリニル、フタラジニル、またはキナゾリニルである。

【0221】

ある態様において、環Cは、式：

【化25】



で表される。

【0222】

ある態様において、環Cは、式：

【化26】



10

20

30

40

50

で表される。

【0223】

ある態様において、環Cは、式：

【化27】



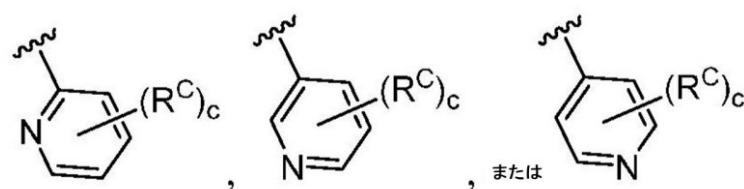
10

で表される。

【0224】

ある態様において、環Cは、式：

【化28】



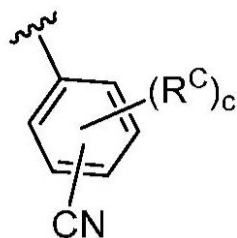
20

で表される。

【0225】

ある態様において、環Cは、式：

【化29】



30

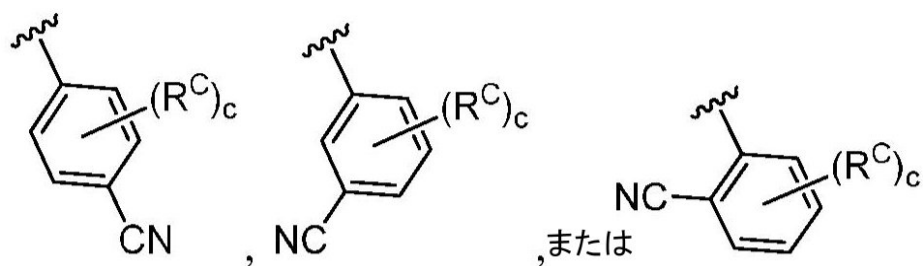
40

で表される。

【0226】

ある態様において、環Cは、式：

【化 3 0】



10

で表される。

【0 2 2 7】

ある態様において、環 C は、式：

【化 3 1】



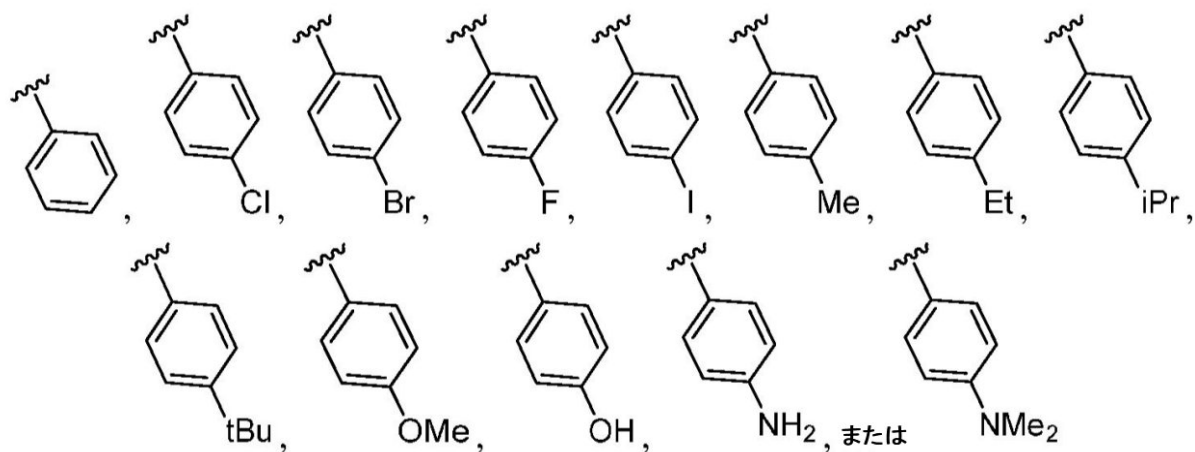
20

で表される。

【0 2 2 8】

ある態様において、環 C は、式：

【化 3 2】



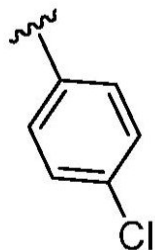
40

で表される。

【0 2 2 9】

ある態様において、環 C は、式：

【化 3 3】



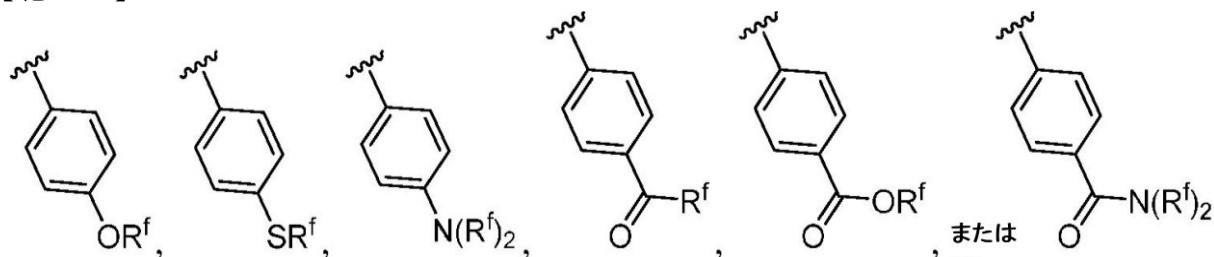
で表される。

10

【0 2 3 0】

ある態様において、環 C は、式：

【化 3 4】



20

で表される。

【0 2 3 1】

本明細書中、一般に定義されるとき、 R^C は、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、任意置換アシル、任意置換スルホニル、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、または $-CN$ である。

【0 2 3 2】

ある態様において、 R^C は、ハロゲンである。ある態様において、 R^C は、 $-F$ である。ある態様において、 R^C は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、 R^C は、 $-NO_2$ である。ある態様において、 R^C は、 $-CN$ である。

30

【0 2 3 3】

ある態様において、 R^C は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、任意置換 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、任意置換 $C_{2 \sim 3}$ アルキル、任意置換 $C_{3 \sim 4}$ アルキル、任意置換 $C_{4 \sim 5}$ アルキル、または任意置換 $C_{5 \sim 6}$ アルキルである。ある態様において、 R^C は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、非置換 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、非置換 $C_{2 \sim 3}$ アルキル、非置換 $C_{3 \sim 4}$ アルキル、非置換 $C_{4 \sim 5}$ アルキル、または非置換 $C_{5 \sim 6}$ アルキルである。ある態様において、 R^C は、メチルである。ある態様において、 R^C は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、 R^C は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、 R^C は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、 R^C は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、 R^C は、アミノアルキル、例として、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ である。

40

【0 2 3 4】

ある態様において、 R^C は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $C_{2 \sim 6}$ アルケニルである。ある態様において、 R^C は、非置換アルケニル、例として、非置換 $C_{2 \sim 6}$

50

アルケニルである。ある態様において、 R^C は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、 R^C は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、 R^C は、非置換アルキニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0235】

ある態様において、 R^C は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、 R^C は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、 R^C は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、 R^C は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の 3～6 員ヘテロシクリル、任意置換の 3～4 員ヘテロシクリル、任意置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または任意置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。ある態様において、 R^C は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、非置換の 3～4 員ヘテロシクリル、非置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または非置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。

10

【0236】

ある態様において、 R^C は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、 R^C は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、 R^C は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール、または任意置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール、または非置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、任意置換アラキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、 R^C は、任意置換ヘテロアラキル、例として、任意置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、 R^C は、非置換アラキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、 R^C は、非置換ヘテロアラキル、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

20

【0237】

ある態様において、 R^C は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

30

40

【0238】

ある態様において、 R^C は、任意置換スルホニル、例として、 $-S(=O)_2OH$ である。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ 、 $-S(=O)_2OR^f$ 、 $-S(=O)_2NH(R^f)$ 、または $-S(=O)_2N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R

50

R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-S(=O)_2Me$ である。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アリールである。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-S(=O)_2NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

【0239】

ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^C は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、 R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

【0240】

ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

【0241】

ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、 R^C は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、 R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 R^C は、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0242】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、ハロゲンである。あ

10

20

30

40

50

る態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-F$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NO_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-CN$ である。

【0243】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アルキル、例として、任意置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、任意置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、任意置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、任意置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、任意置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換アルキル、例として、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 $C_4 \sim 5$ アルキル、または非置換 $C_5 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、メチルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、エチル、プロピル、またはブチルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、ハロアルキル、例として、 $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、ペルハロアルキル、例として、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、ヒドロキシアルキル、例として、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、アミノアルキル、例として、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ である。

【0244】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アルケニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換アルケニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、ビニル、アリル、またはプレニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アルキニル、例として、任意置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換アルキニル、例として、非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニルである。

【0245】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換カルボシクリル、例として、任意置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意置換 $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意置換 $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、または任意置換 $C_5 \sim 6$ カルボシクリルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換カルボシクリル、例として、非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。いくつかの態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換ヘテロシクリル、例として、任意置換の 3～6 員ヘテロシクリル、任意置換の 3～4 員ヘテロシクリル、任意置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または任意置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換ヘテロシクリル、例として、非置換の 3～6 員ヘテロシクリル、非置換の 3～4 員ヘテロシクリル、非置換の 4～5 員ヘテロシクリル、または非置換の 5～6 員ヘテロシクリルである。

【0246】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アリール、例として、任意置換フェニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換アリール、例として、非置換フェニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換ヘテロアリール、例として、任意

置換の 5～6 員ヘテロアリール、または任意置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換ヘテロアリール、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール、または非置換の 9～10 員二環式ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アラルキル、例として、任意置換ベンジルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換ヘテロアラルキル、例として、任意置換 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換アラルキル、例として、非置換ベンジルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、非置換ヘテロアラルキル、例として、非置換の 5～6 員ヘテロアリール環で置換されているメチルである。

10

【0247】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換アシル、例として、 $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 、または $-C(=O)NH_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 、または $-C(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-C(=O)Me$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)R^f$ であり、および R^f は、任意置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)OR^f$ であり、および R^f は、任意置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-C(=O)NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

20

30

【0248】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ 、例として、 $-OH$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルケニルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、または $-OC(=O)N(R^f)_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-OR^f$ であり、および R^f は、酸素保護基である。

40

50

【0249】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、任意置換スルホニル、例として、 $-S(=O)_2OH$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ 、 $-S(=O)_2OR^f$ 、 $-S(=O)_2NH(R^f)$ 、または $-S(=O)_2N(R^f)_2$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキル、例として、 $-S(=O)_2Me$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2R^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2OR^f$ であり、および R^f は、任意置換アリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-S(=O)_2NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換のカルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。

10

【0250】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ 、例として、 $-SH$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、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である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、非置換ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-SR^f$ であり、および R^f は、硫黄保護基である。

20

【0251】

ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-N(R^f)_2$ 、例として、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、任意置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NH(R^f)$ であり、および R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、非置換アルキルである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、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、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、非置換カルボシクリル、非置換ヘテロシクリル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-NHR^f$ であり、および R^f は、任意置換アシル、例として、 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、または $-NHC(=O)NHR^f$ である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および少なくとも 1 個の R^f は、窒素保護基である。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されている R^C は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、任意置換の複素環または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、ジアゼピンにパラ位で付着されて

30

40

50

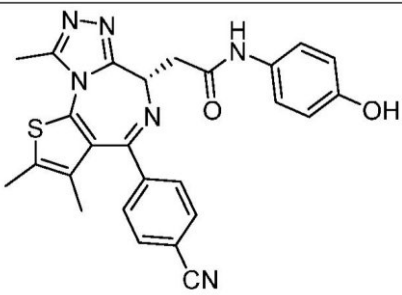
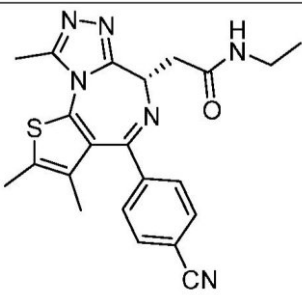
いる R^c は、 $-N(R^f)_2$ であり、および、両方の R^f が、結び合って、非置換の複素環または非置換のヘテロアリール環を形成する。

【0252】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、表 1 に列挙されている化合物である。

【表 1 - 1】

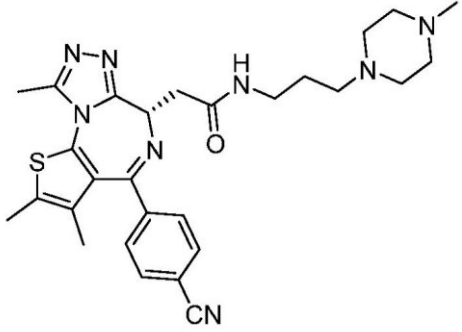
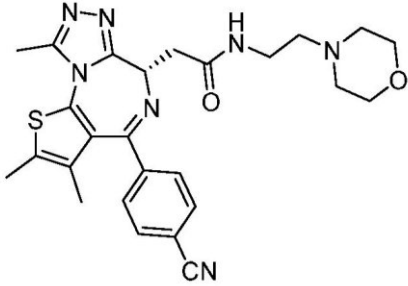
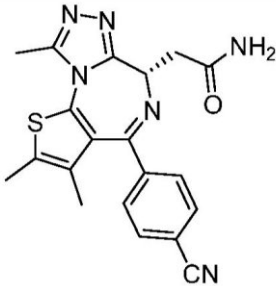
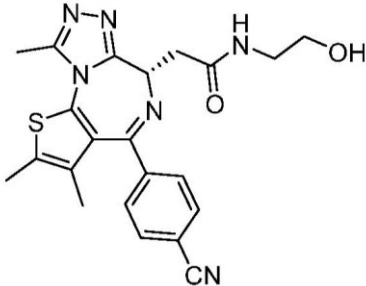
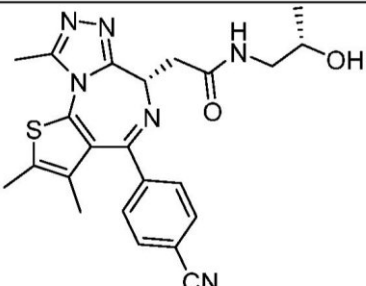
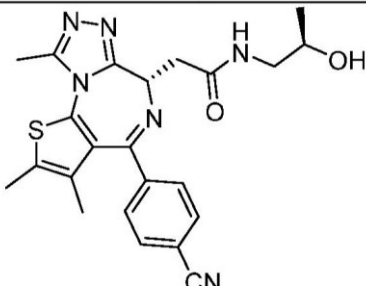
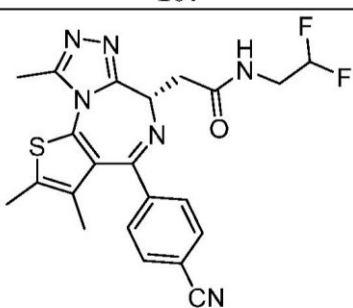
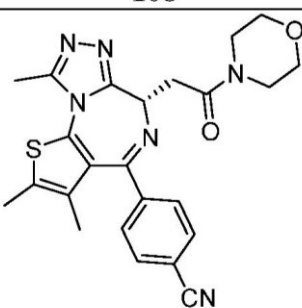
表 1. 式 (I) で表される例示化合物

 101	 102
---	--

10

20

【表 1 - 2】

 103	 104
 105	 106
 107	 108
 109	 110

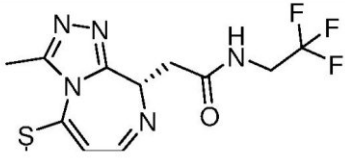
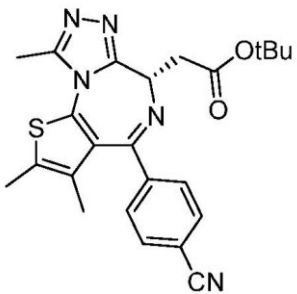
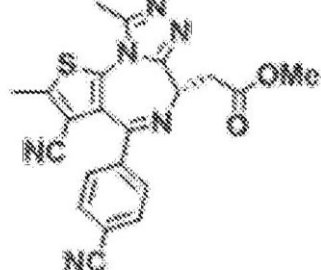
10

20

30

40

【表 1 - 3】

 111	 100
 111	

10

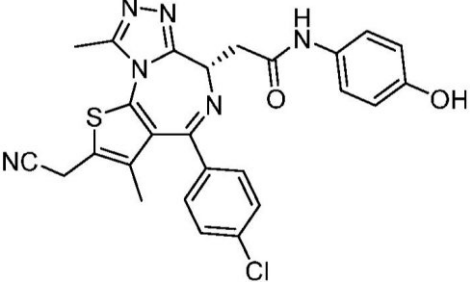
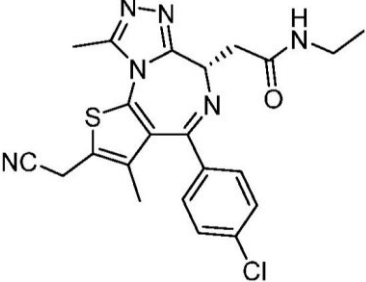
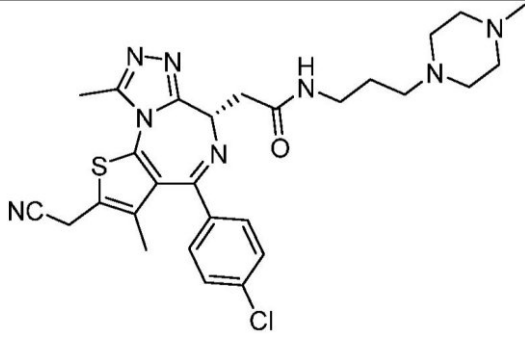
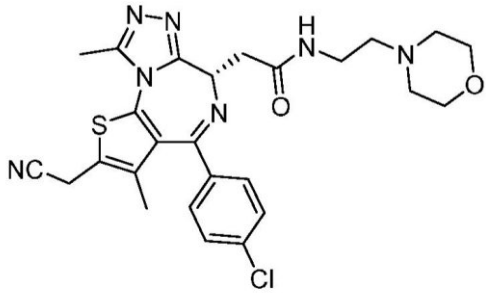
【 0 2 5 3】

20

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、表 2 に列挙されている化合物である。

【表 2 - 1】

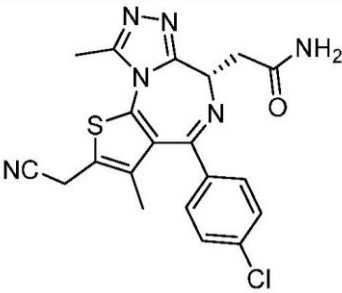
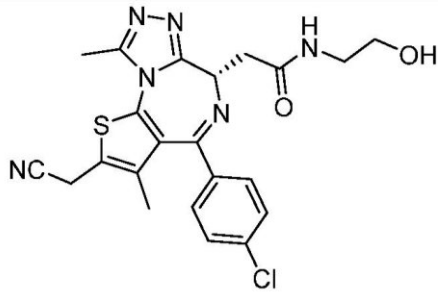
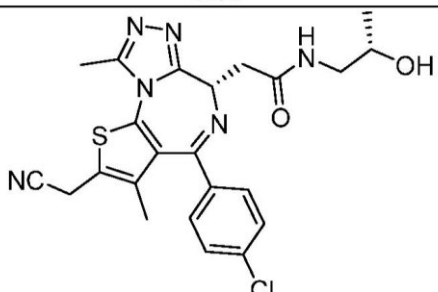
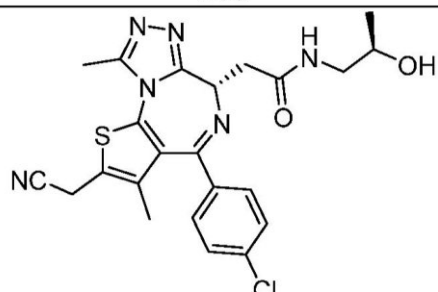
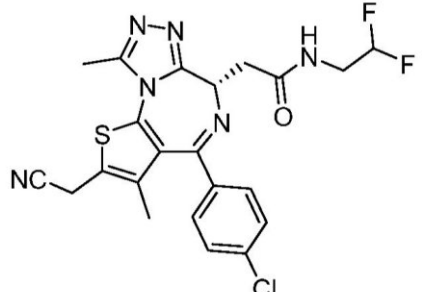
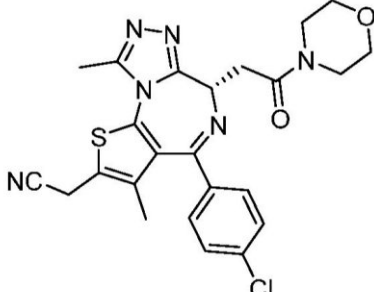
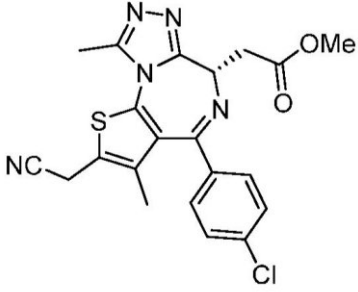
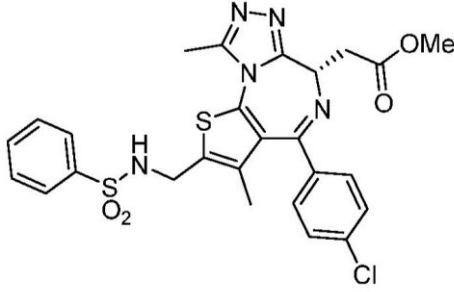
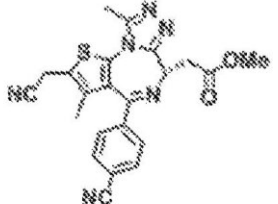
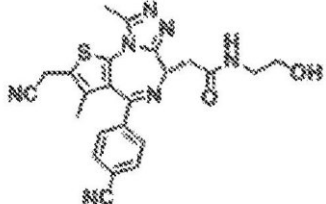
表2. 式(II)で表される例示化合物

 201	 202
 203	 204

30

40

【表 2 - 2】

 205	 206
 207	 208
 209	 210
 200	 300
 201	 202

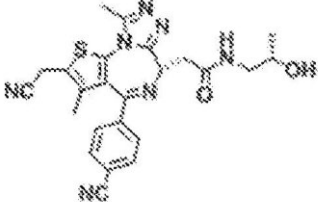
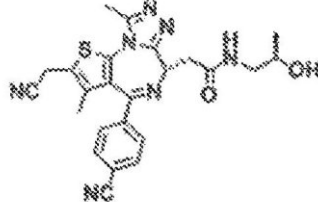
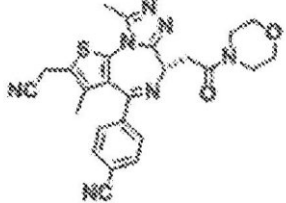
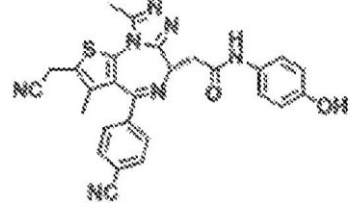
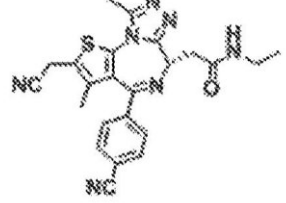
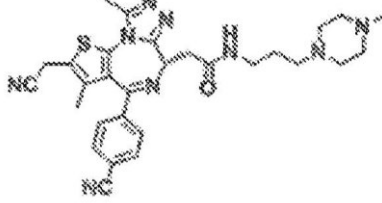
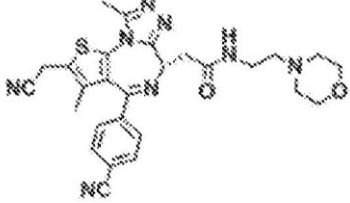
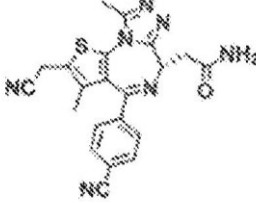
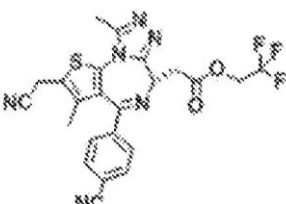
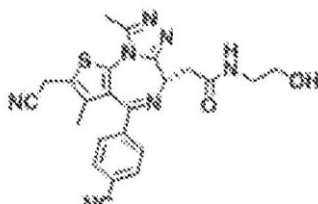
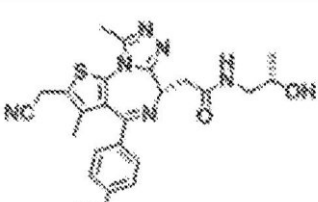
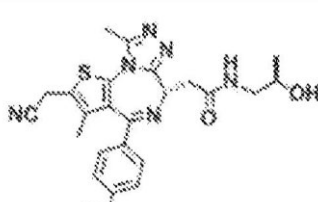
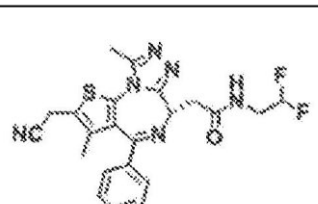
10

20

30

40

【表 2 - 3】

10

20

30

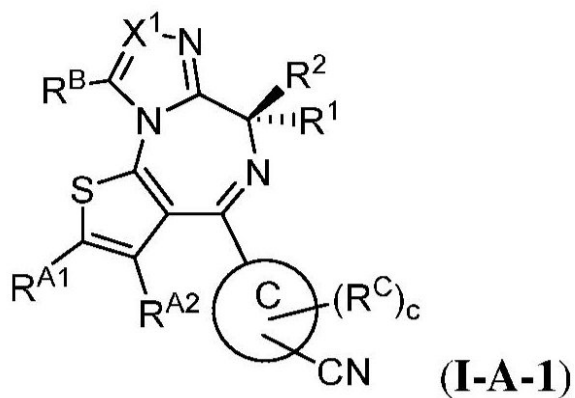
40

【 0 2 5 4】

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

50

【化 3 5】



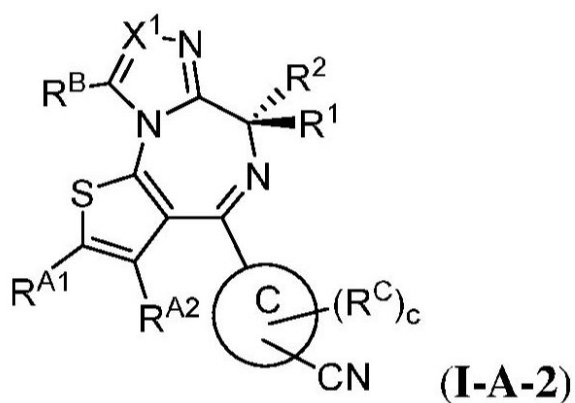
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0255】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-A-2) :

【化 3 6】



20

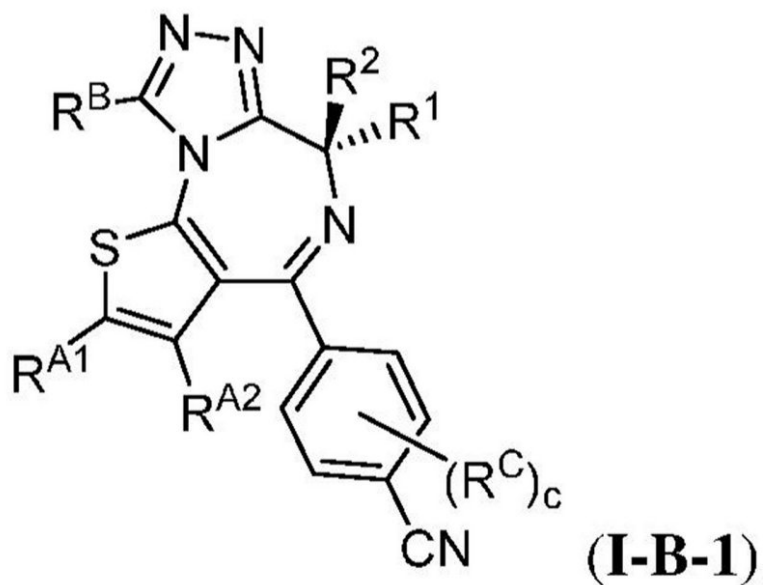
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

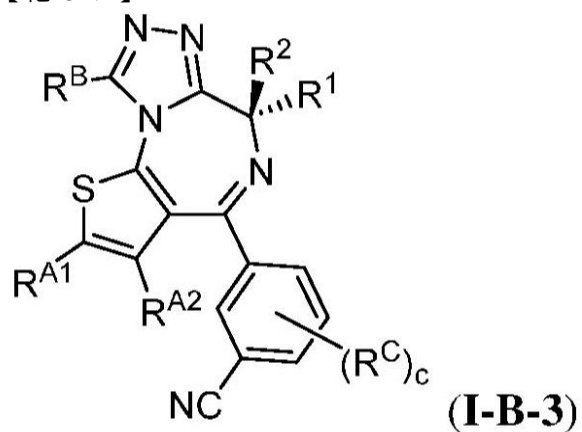
【0256】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-B-1) :

【化 3 7】



【化 3 9】



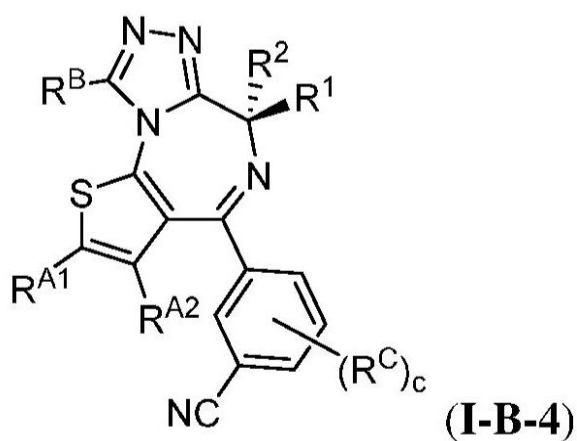
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 5 9】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-B-4) :

【化 4 0】



20

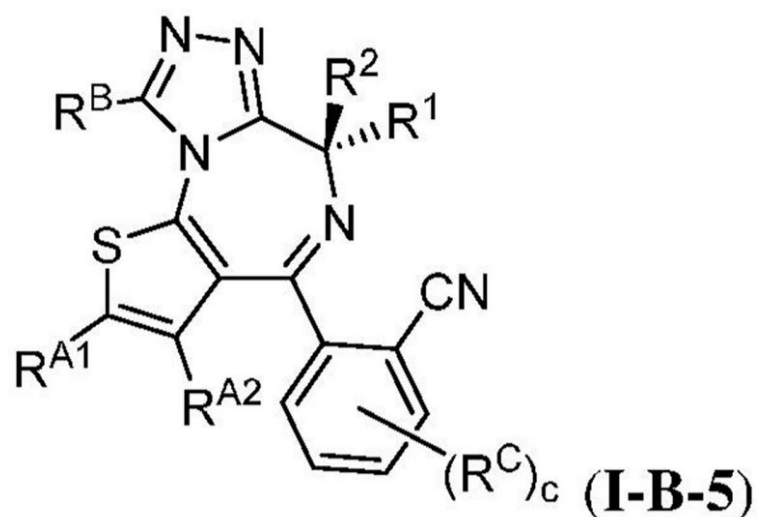
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 6 0】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-B-5) :

【化 4 1】



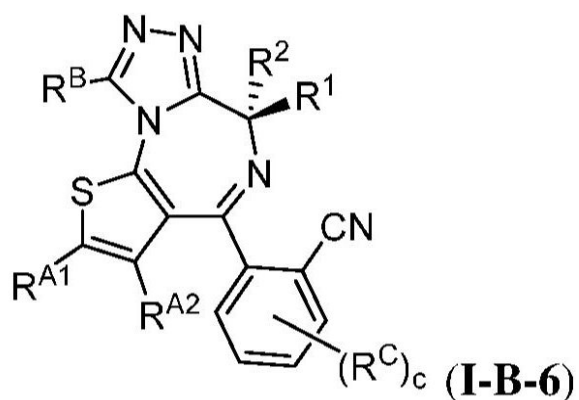
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0261】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-B-6）：

20

【化 4 2】

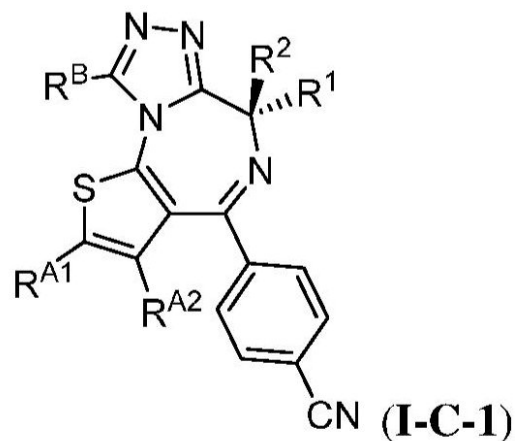


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0262】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-1）：

【化 4 3】



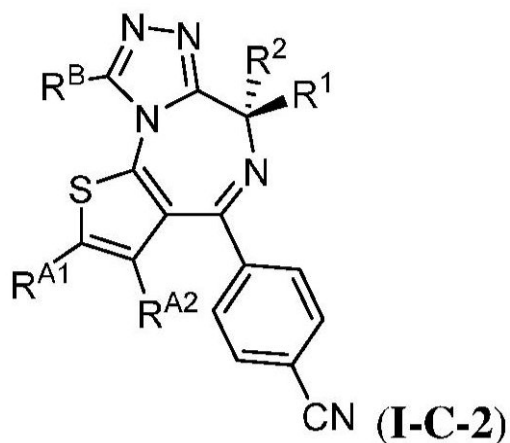
50

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0263】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-2）：

【化44】



10

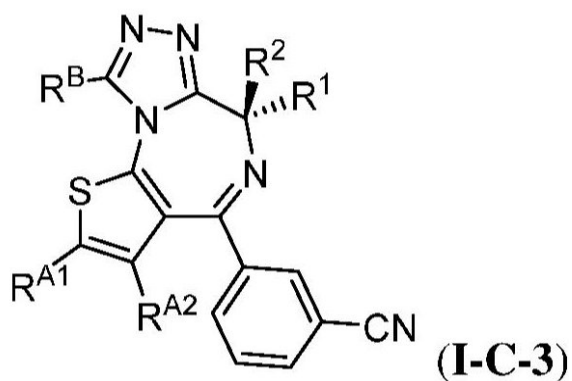
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

20

【0264】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-3）：

【化45】



30

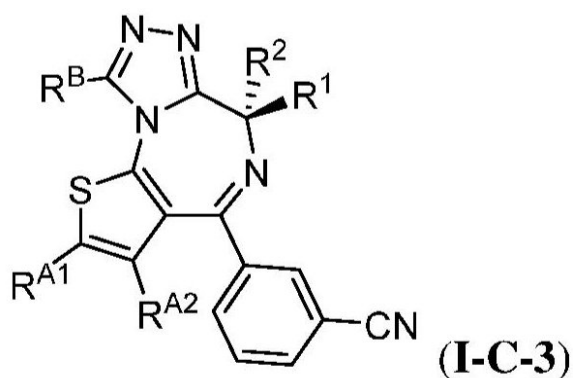
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0265】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-3）：

40

【化 4 6】



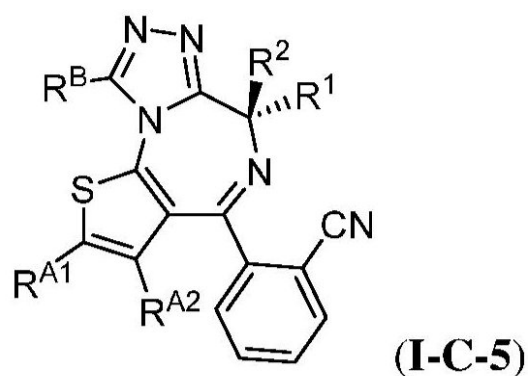
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 6 6】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-5）：

【化 4 7】



20

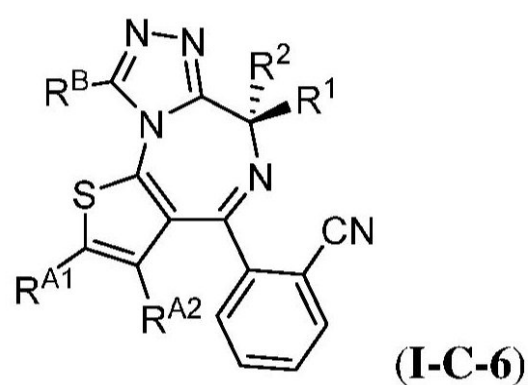
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

30

【0 2 6 7】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-C-6）：

【化 4 8】



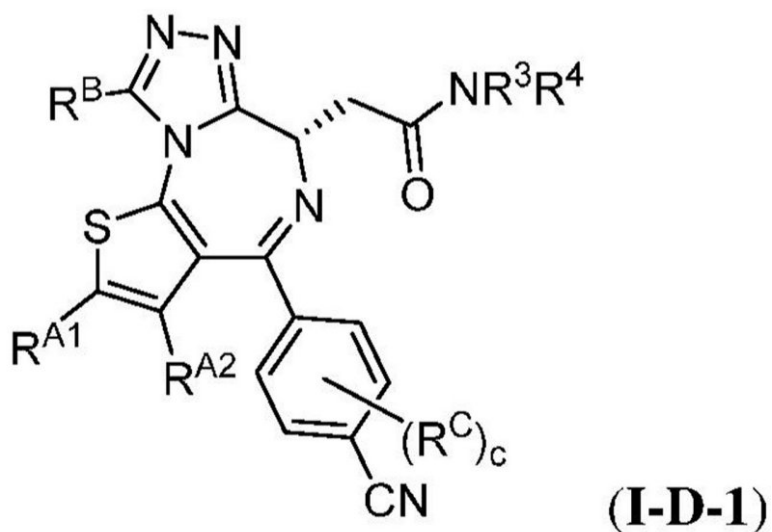
40

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 6 8】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-D-1）：

【化 4 9】



10

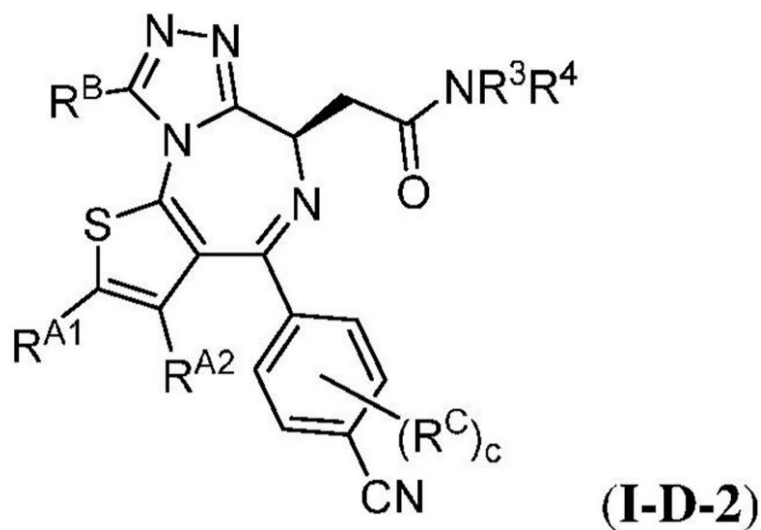
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【 0 2 6 9】

20

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I - D - 2) :

【化 5 0】



30

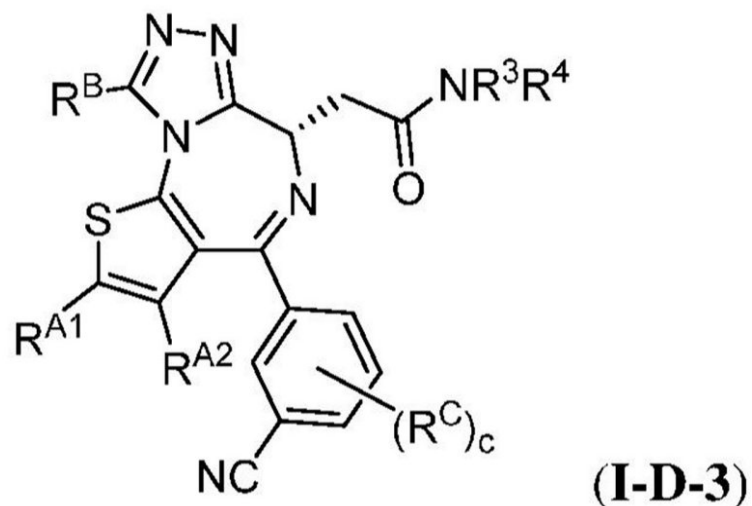
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【 0 2 7 0】

40

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I - D - 3) :

【化 5 1】



10

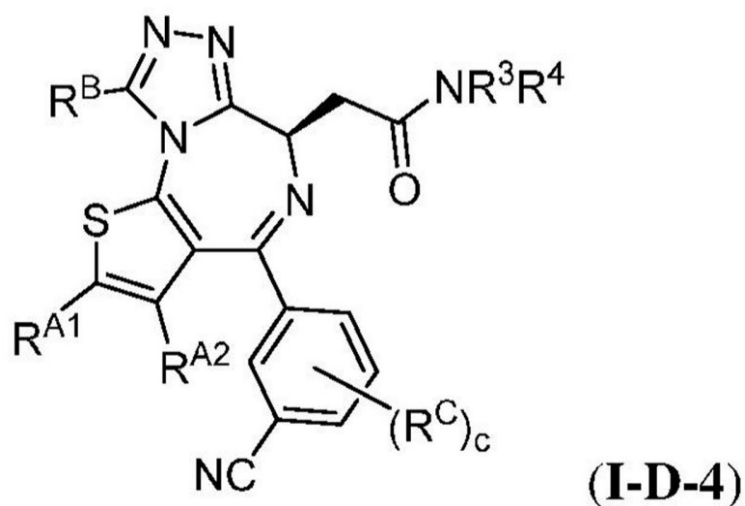
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 7 1】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-D-4) :

20

【化 5 2】



30

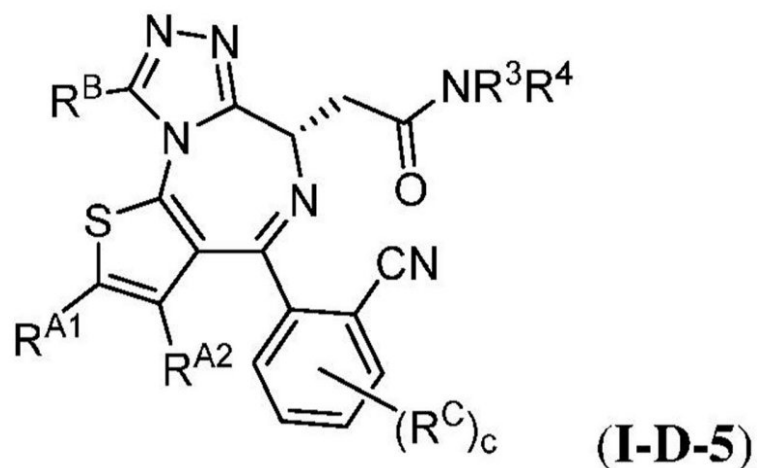
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 7 2】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-D-5) :

40

【化 5 3】



10

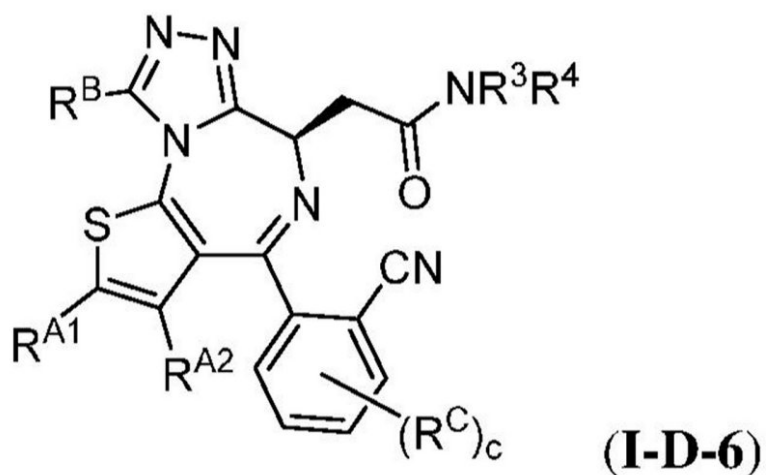
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 7 3】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-D-6) :

【化 5 4】

20



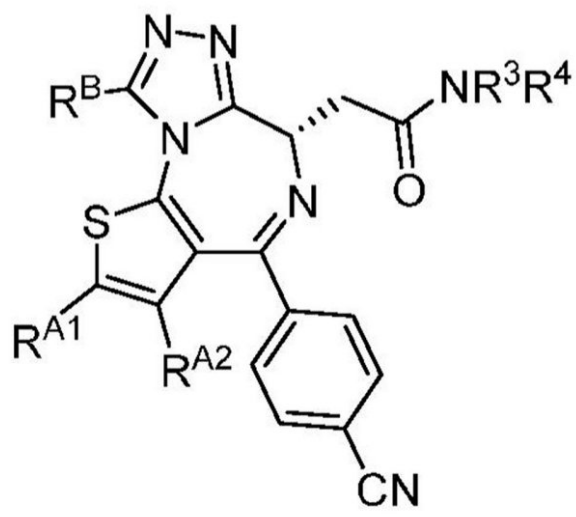
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0 2 7 4】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-1) :

【化 5 5】



(I-E-1)

10

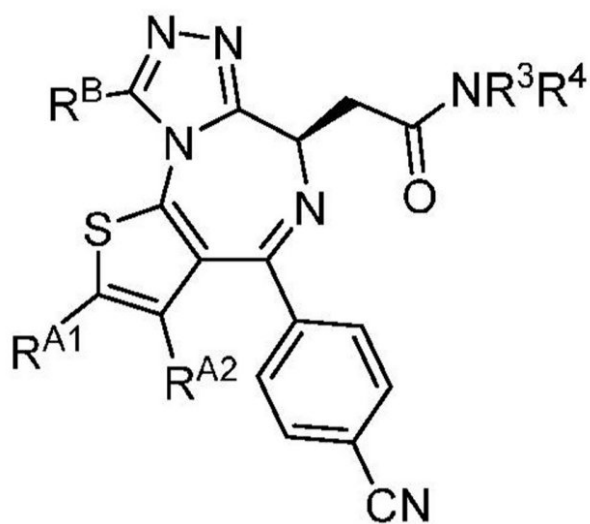
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0275】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-2) :

20

【化 5 6】



(I-E-2)

30

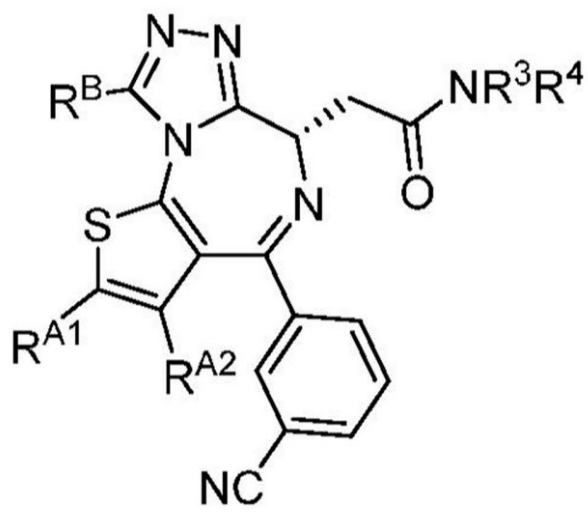
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0276】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-3) :

40

【化 5 7】



10

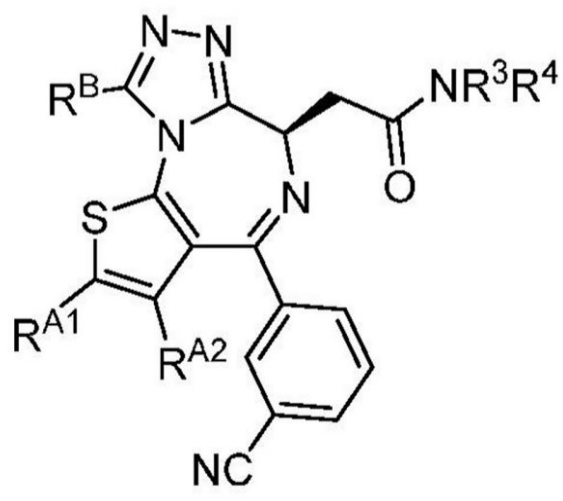
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【 0 2 7 7】

20

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-4) :

【化 5 8】



30

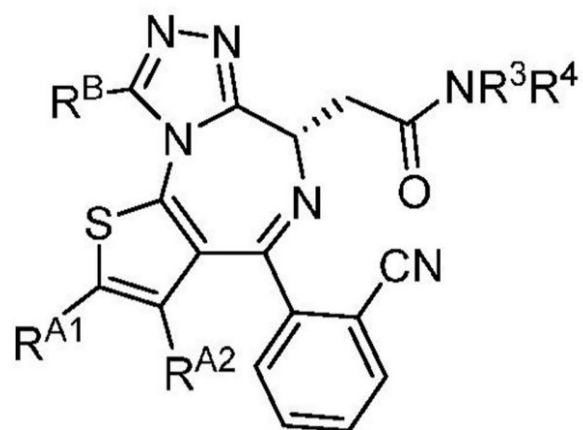
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【 0 2 7 8】

40

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-5) :

【化 5 9】



(I-E-5)

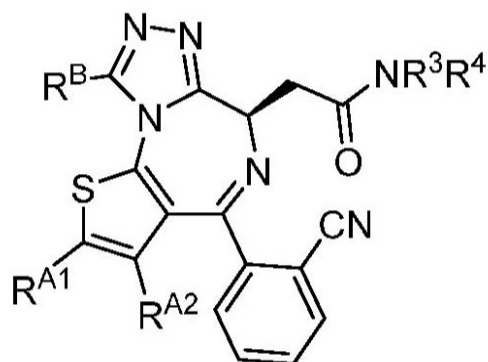
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0279】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-E-6) :

【化 6 0】



(I-E-6)

20

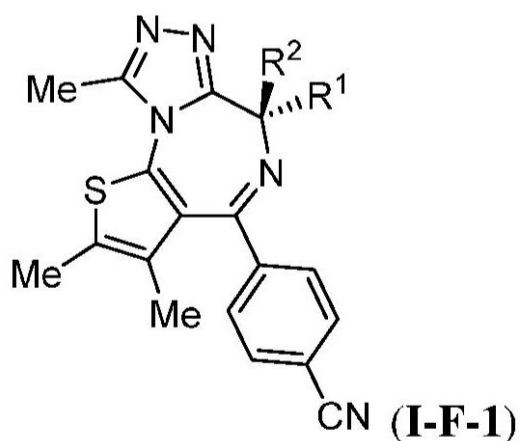
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0280】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-F-1) :

【化 6 1】



(I-F-1)

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、互変異性体、溶媒和

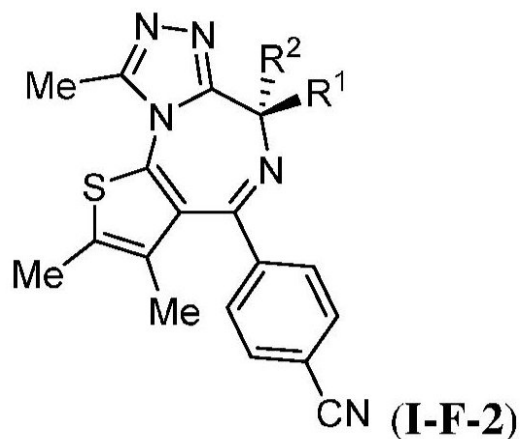
50

物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0281】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-F-2）：

【化62】



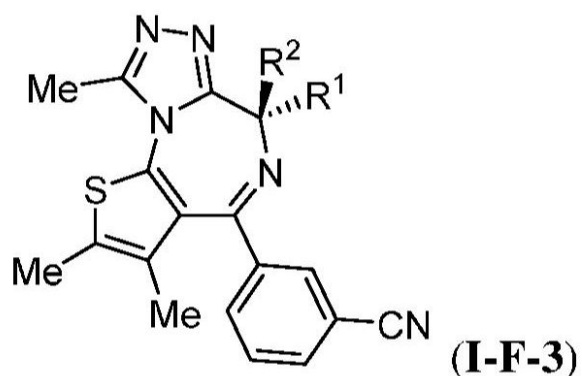
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0282】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-F-3）：

【化63】



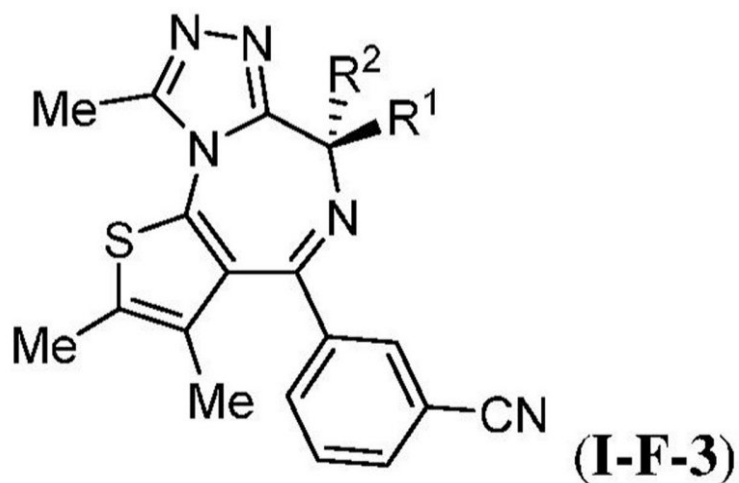
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0283】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-F-3）：

【化 6 4】



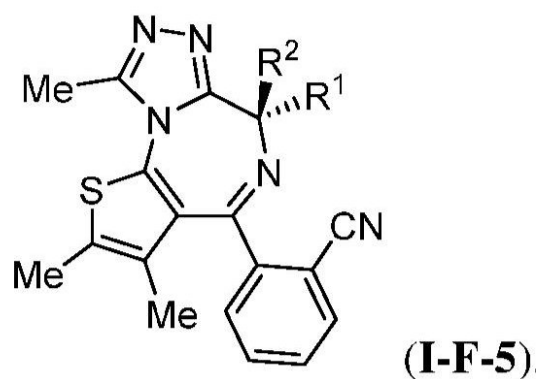
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0284】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-F-5) :

20

【化 6 5】



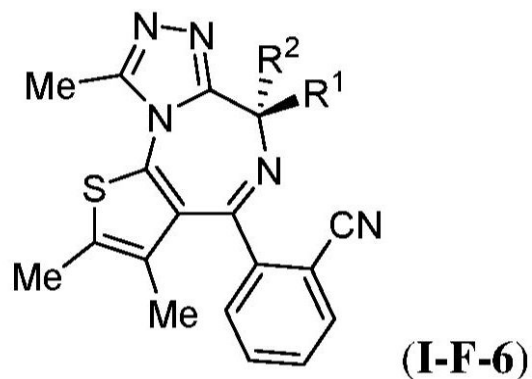
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0285】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-F-6) :

40

【化 6 6】

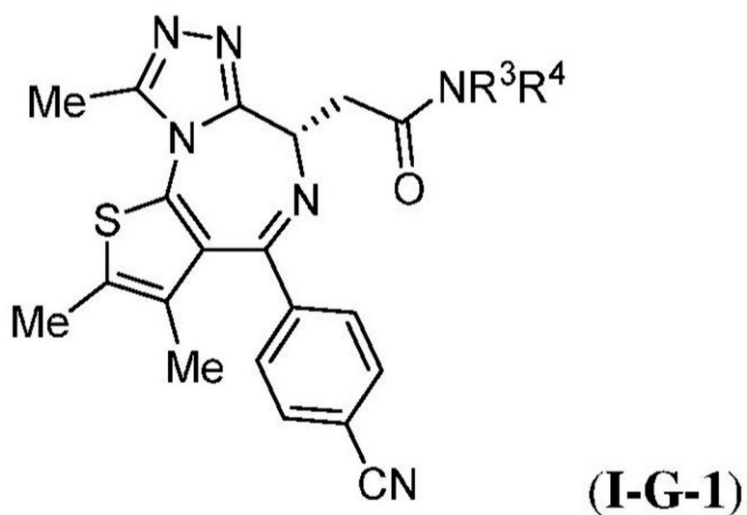


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0286】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-G-1）：

【化67】



10

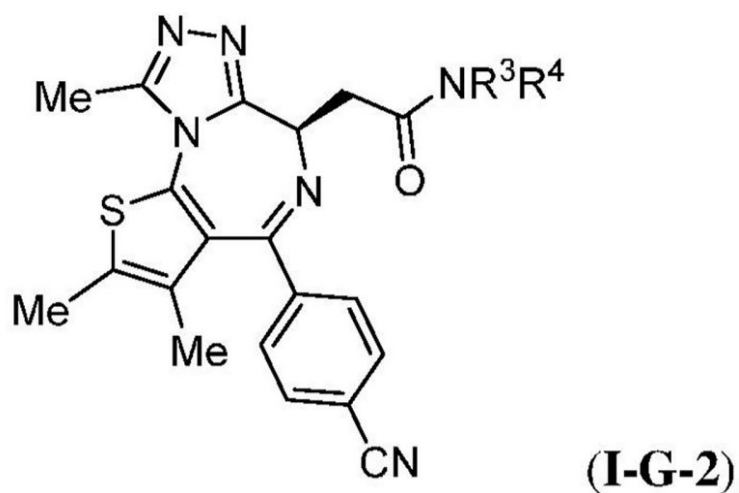
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

20

【0287】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-G-2）：

【化68】



30

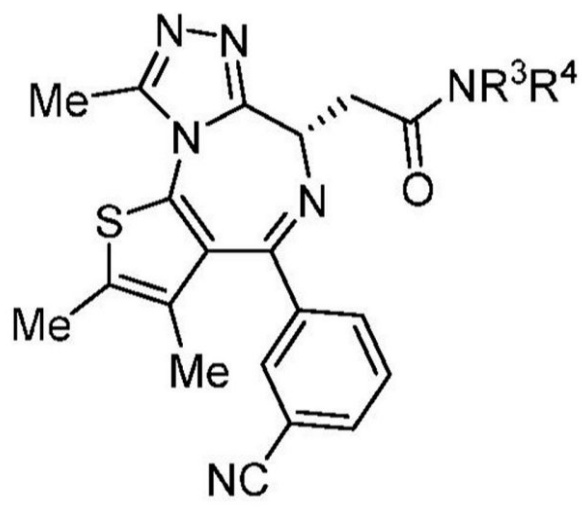
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

40

【0288】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-G-3）：

【化 6 9】



10

(I-G-3)

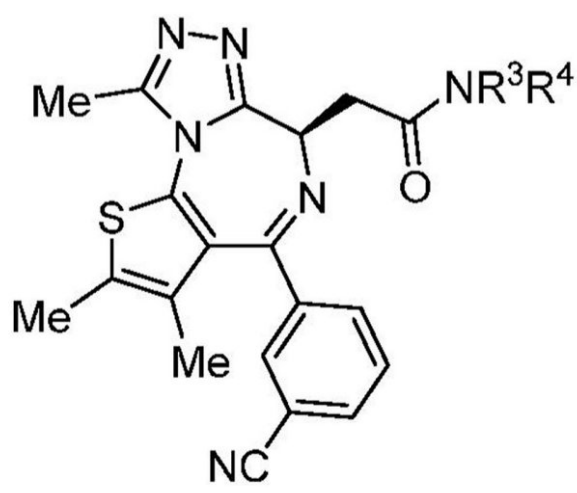
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0289】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-G-4) :

20

【化 7 0】



30

(I-G-4)

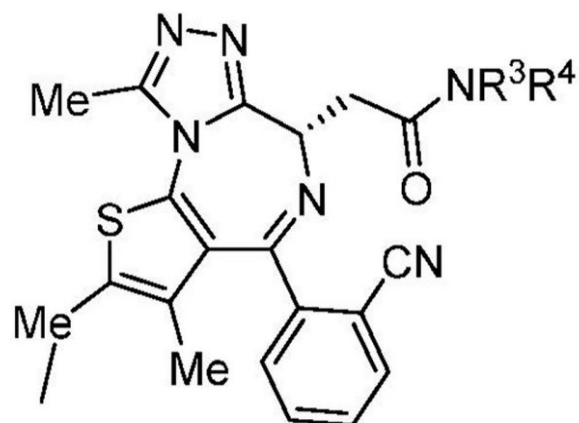
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0290】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-G-5) :

40

【化 7 1】



(I-G-5)

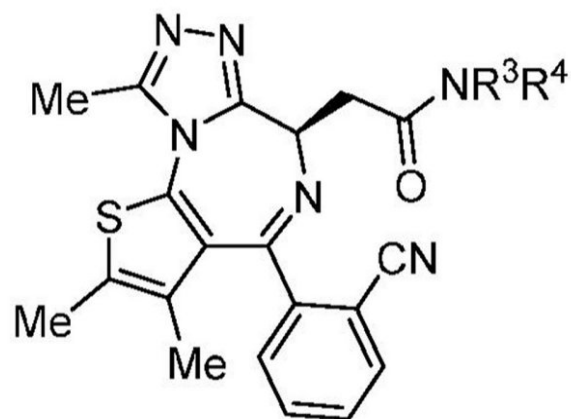
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0291】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式 (I-G-6) :

【化 7 2】



(I-G-6)

20

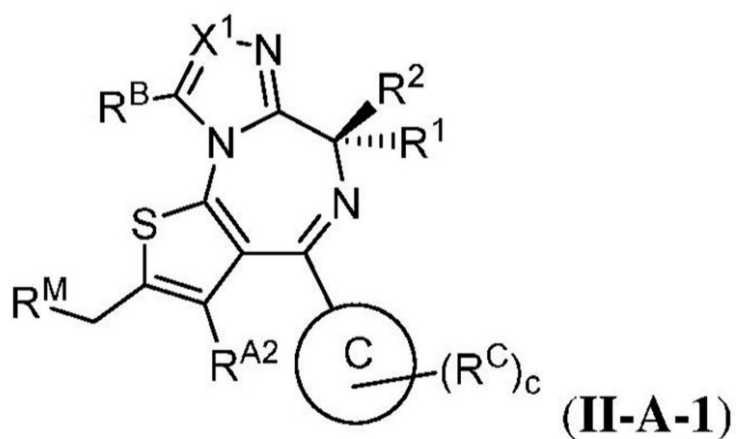
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0292】

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

【化 7 3】



(II-A-1)

40

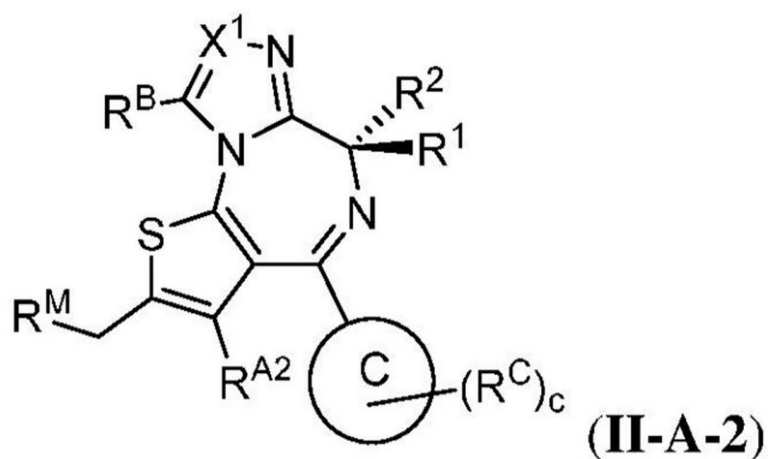
50

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0293】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-A-2）：

【化74】



10

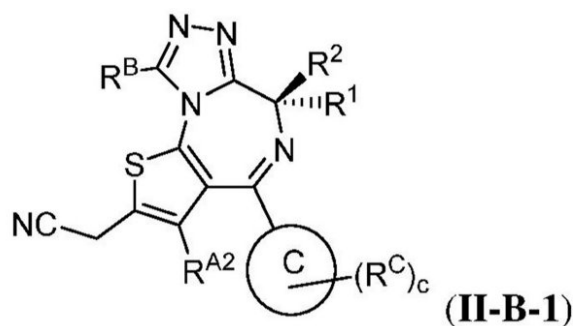
20

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0294】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-B-1）：

【化75】



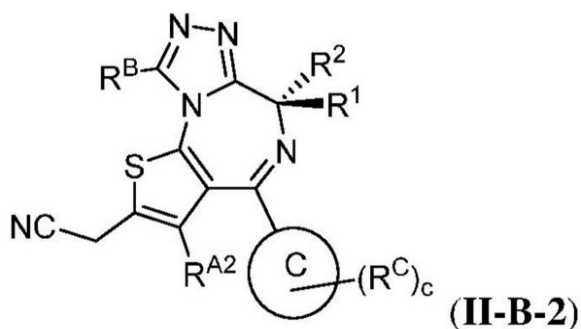
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0295】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-B-2）：

【化76】



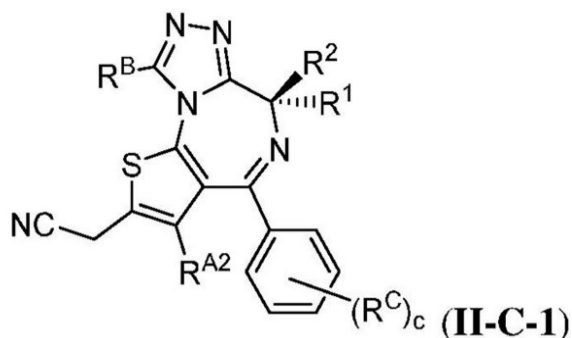
40

50

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0296】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-C-1）：
【化77】

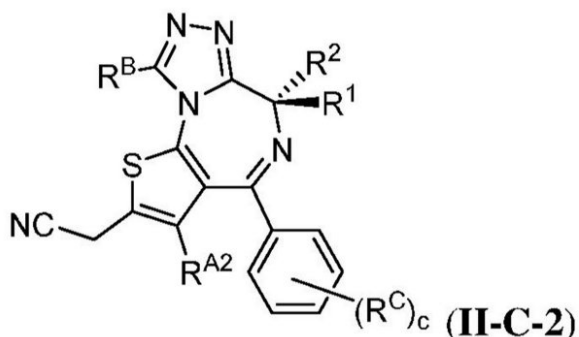


10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0297】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-C-2）：
【化78】

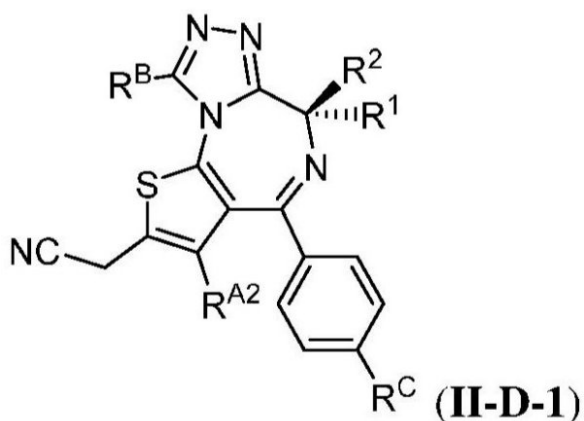


20

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0298】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-D-1）：
【化79】



30

40

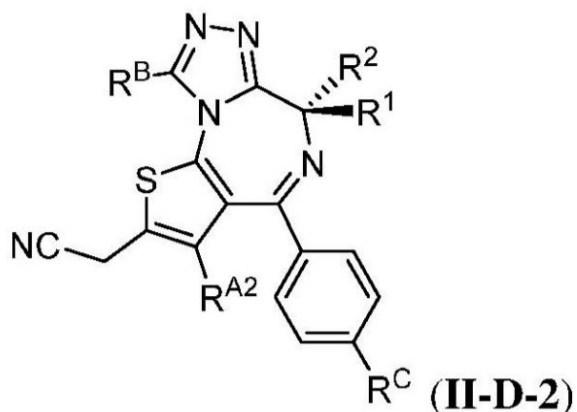
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

50

【0299】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-D-2）：

【化80】



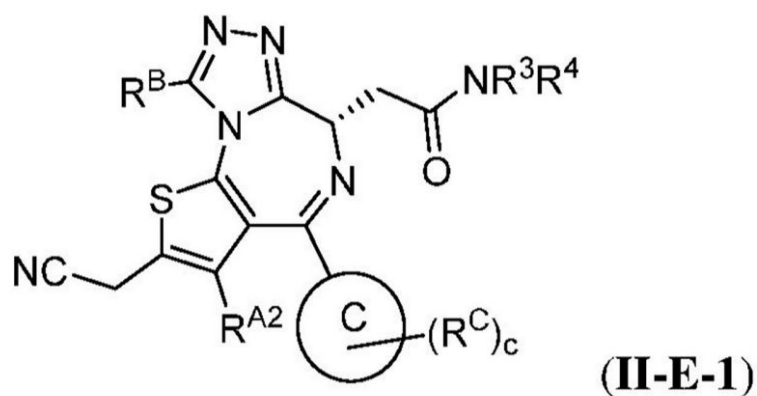
10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0300】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-E-1）：

【化81】



20

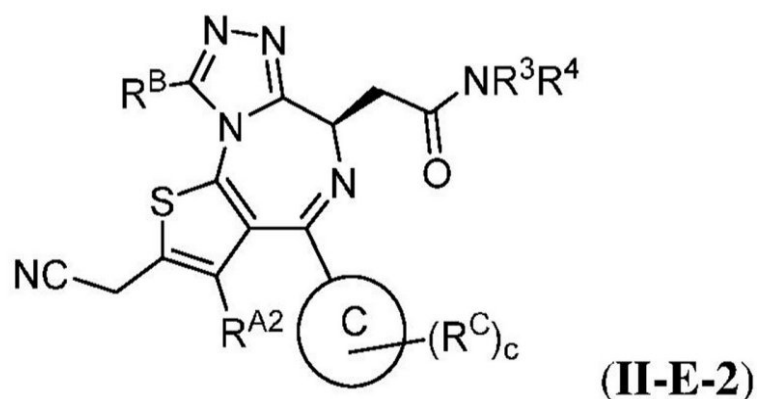
30

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0301】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-E-2）：

【化82】



40

50

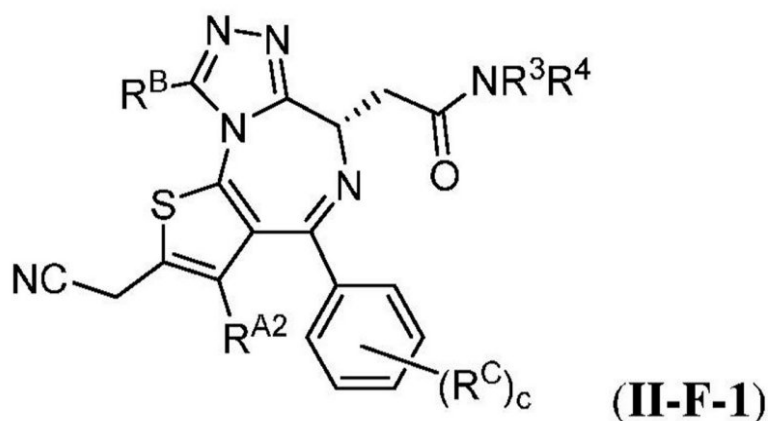
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和

物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0302】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-F-1）：

【化83】

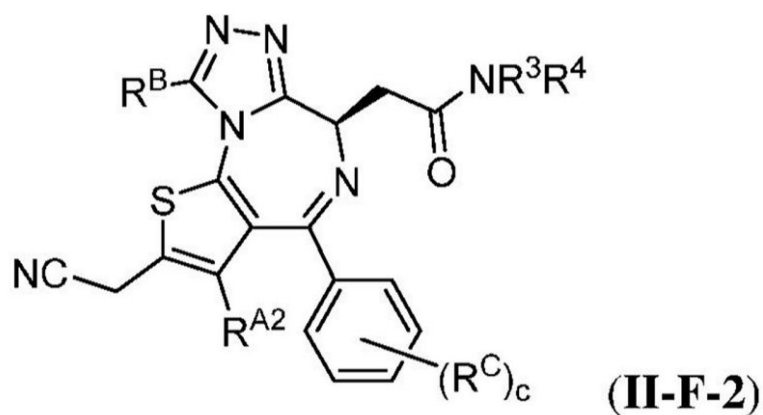


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0303】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-F-2）：

【化84】

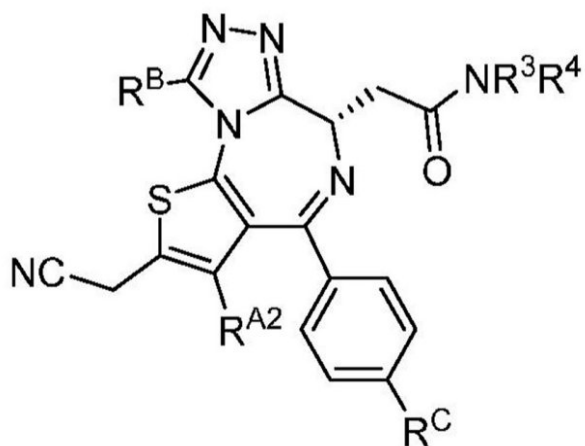


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0304】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-G-1）：

【化 8 5】



(II-G-1)

10

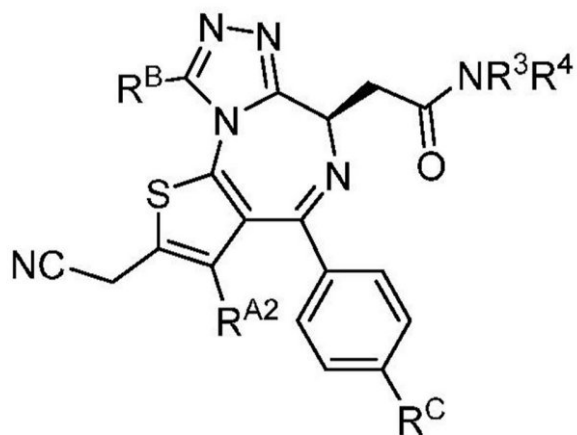
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0305】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-G-2) :

【化 8 6】

20



(II-G-2)

30

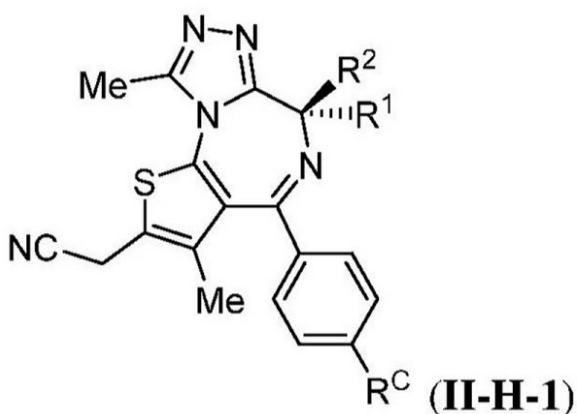
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0306】

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

【化 8 7】

40



(II-H-1)

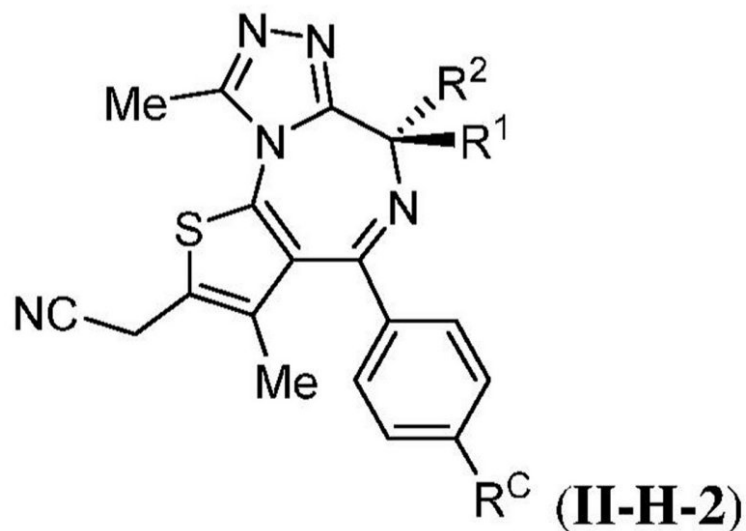
50

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0307】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-H-2）：

【化88】



10

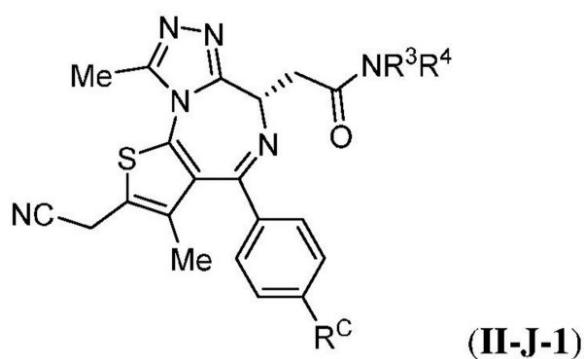
20

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0308】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-J-1）：

【化89】



30

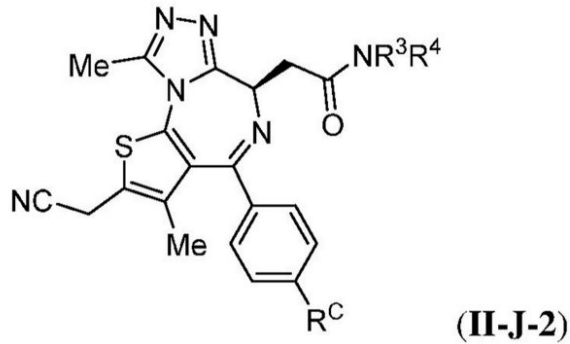
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、立体異性体、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

40

【0309】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-J-2）：

【化 9 0】



10

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、互変異性体、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、またはプロドラッグである。

【0310】

ある態様において、式 (I) または (II) で表される化合物は、知られているプロモドメインインヒビター（例として、JQ1）と比べて、改善された代謝安定性を有する。ある態様において、式 (I) または (II) で表される化合物は、知られているプロモドメインインヒビター（例として、JQ1）と比べて、低下した親油性を有する。ある態様において、式 (I) または (II) で表される化合物は、知られているプロモドメインインヒビター（例として、JQ1）と比べて、改善された薬物動態パラメータを有する。いくつかの態様において、化合物は、より高いクリアランスを有する。いくつかの態様において、化合物は、より低いクリアランスを有する。いくつかの態様において、化合物は、より高い体積分布（例として、定常状態体積分布）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より低い体積分布（例として、定常状態体積分布）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より長い半減期（例として、終末相 (terminal) $t_{1/2}$ ）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より短い半減期（例として、終末相 $t_{1/2}$ ）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より高い濃度時間曲線下面積（例として、 $AUC_{1\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ ）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より低い濃度時間曲線下面積（例として、 $AUC_{1\text{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ ）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より高い最大濃度到達時間を有する。いくつかの態様において、化合物は、より低い最大濃度到達時間を有する。いくつかの態様において、化合物は、より高い最大濃度（例として、最大血漿濃度）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より低い最大濃度（例として、最大血漿濃度）を有する。いくつかの態様において、化合物は、より高いバイオアベイラビリティを有する。いくつかの態様において、化合物は、より低いバイオアベイラビリティを有する。

20

30

【0311】

医薬組成物および投与

本開示は、本明細書に記載の化合物（例として、式 (I) または (II) 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) または (II) 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) または (II) 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。

40

【0312】

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、治療的有效量である。ある態様において、有効量は、予防的有效量である。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

50

）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。

【0313】

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。

【0314】

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

10

20

30

40

50

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。

10

20

【0315】

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。

30

【0316】

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ば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。

【0317】

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。

40

【0318】

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。

【0319】

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

50

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、コーンスターチ、粉砂糖、およびこれらの混合物を包含する。

【0320】

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、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、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（デンプ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。

【0321】

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、ベントナイト（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、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、およびプロピレングリコールモノステアレート、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レート（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レート（Span（登録商標）60）、ソルビタントリスステアレート（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レート（Myrj（登録商標）45）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、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レート、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）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。

【0322】

例示の結合剤は、デンプン（例として、コーンスターチおよびデンプン糊）、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)、ガッチゴム(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

10

20

30

40

50

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トン）、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／またはそれらの混合物を包含する。

【0323】

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。

10

【0324】

例示の酸化防止剤は、 α トコフェロール、アスコルビン酸、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、アスコ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。

【0325】

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、およびチメロサルを包含する。

20

【0326】

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。

30

【0327】

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。

【0328】

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、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を包含する。

【0329】

他の保存剤は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime 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（SLES）、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、Neolone（登録商標）、Kathon（登録商標）、およびEuxyl（登録商標）を包含する。

40

【0330】

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、

50

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、リンゲル液、エチルアルコール、およびこれらの混合物を包含する。

10

【0331】

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。

【0332】

例示の天然油は、アーモンド、杏仁、アボカド、パパス、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、グラニオール、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、リツェアクベバ、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。

20

30

【0333】

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、香料、および香料など）を包含し得る。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載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。

40

【0334】

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潤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

50

用され得る、許容し得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、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、合成モノーまたはジー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。

【0335】

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。

【0336】

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、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。

【0337】

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。

【0338】

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）充填剤または増量剤（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）湿潤剤(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）湿潤剤(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。

【0339】

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ー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。

【0340】

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

10

20

30

40

50

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。

10

【0341】

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って、制御され得る。

20

【0342】

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し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。

【0343】

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ジョン、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。

30

【0344】

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

40

50

よく、都合の良いことに単位用量形態で提供される。

【0345】

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。

【0346】

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。

【0347】

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。

【0348】

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。

【0349】

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。有用な他の眼科的に投与可能な製剤は、微結晶形態でおよび／またはリボソーム製剤中に、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。

【0350】

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

10

20

30

40

50

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。

【0351】

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の有効用量レベルは、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。

10

【0352】

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。

20

【0353】

有効量を達成するために要求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、投与の仕方等に依存して、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1用量、隔日に1用量、3日おきに1用量、毎週1用量、2週間毎に1用量、3週間毎に1用量、または4週間毎に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

30

40

50

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、 $0.1\mu\text{g}$ と $1\mu\text{g}$ との間、 0.001mg と 0.01mg との間、 0.01mg と 0.1mg との間、 0.1mg と 1mg との間、 1mg と 3mg との間、 3mg と 10mg との間、 10mg と 30mg との間、 30mg と 100mg との間、 100mg と 300mg との間、 300mg と $1,000\text{mg}$ との間、または 1g と 10g 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 1mg と 3mg 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 3mg と 10mg 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 10mg と 30mg 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 30mg と 100mg との間（両端を含む）を包含する。

10

【0354】

ある態様において、 70kg 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 0.0001mg ～約 3000mg 、約 0.0001mg ～約 2000mg 、約 0.0001mg ～約 1000mg 、約 0.001mg ～約 1000mg 、約 0.01mg ～約 1000mg 、約 0.1mg ～約 1000mg 、約 1mg ～約 1000mg 、約 1mg ～約 100mg 、約 10mg ～約 1000mg 、または約 100mg ～約 1000mg 含んでもよい。

20

【0355】

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／または予防的効果を得るために、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。

【0356】

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。

30

【0357】

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／または改変するか、それらの排出を阻害する

40

50

か、および／または対象の体内でのそれらの分布を改変する。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。

【0358】

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、リボタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質へ繋がられた小分子、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／または予防的効果を、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。

【0359】

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（クロラムブシル）、ARRANON（ネララビン）、ARZERRA（オフアツムマブ）、BOSULIF（ボスチニブ）、BUSULFEX（ブスルファン）、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由来アスパラギナーゼ）、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（塩酸ボナチニブ）、IMBRUVICA（イブルチニブ）、LEUKERAN（クロラムブシル）、LINFOLIZIN（クロラムブシル）、MARQIBO（硫酸ビンクリスチンリポソーム）、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（ブスルファン）、NEOSAR（シクロホスファミド）、ONCASPARGEN（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・メベサクシネート）、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（硫酸ビンクリスチン）、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

10

20

30

40

50

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ン）、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（クロラムブシル）、AMBOCLOLIN（クロラムブシル）、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（リボソーマルシタラビン）、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-2b）、ISTODAX（ロミデプシン）、LEUKERAN（クロラムブシル）、LINFOLIZIN（クロラムブシル）、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（プレリキサホル）、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、REVLIMID（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（硫酸ビンブラスチン）、VELCADE（ボルテゾミブ）、VELSAR（硫酸ビンブラスチン）、VINCASAR PFS（硫酸ビンクリスチン）、ZEVALIN（イブリツモマブチウキセタン）、ZOLINZA（ポリノスタット）、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、REVLIMID（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（クロラムブシル）、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）、AFINITORDISPERZ（エベロリムス）、ALDARA（イミキモド）、ALIMTA（ペメトレキセド二ナトリウム）、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（パンデタニブ）、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ボソーム）、塩酸ドキソルビシン、DOX-SL（塩酸ドキソルビシンリボソーム）、DTIC-DOME（ダカルバジン）、EFUDEX（フルオロウラシル）、ELLENC（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（ビスモデギブ）、ETOPOPHOS（リン酸エトポシド）、EVACET（塩酸ドキソルビシンリボソーム）、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-CETUXIMAB、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（ニマレイン酸アフアチニブ）、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）

10

20

30

40

50

)、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 (ペンブロリズマブ)、KYPROLIS (カーフィルゾミブ)、LIPODOX (塩酸ドキソルビシンリボソーム)、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 (マイトマイシンc)、MYLOSAR (アザシチジン)、NAVELBINE (酒石酸ビノレルピン)、NEOSAR (シクロホスファミド)、NEXAVAR (トシル酸ソラフェニブ)、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 (カルボプラチン)、PARAPLATIN (カルボプラチン)、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 (シスプラチン)、PLATINOL-AQ (シスプラチン)、POMALYST (ボマリドミド)、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 (リンゴ酸スニチニブ)、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 (ダブラフェニブ)、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 (トシル酸ラパチニブ)、VECTIBIX (パニツムマブ)、VEIP、VELBAN (硫酸ビンブラスチン)、VELCADE (ボルテゾミブ)、VELSAR (硫酸ビンブラスチン)、VEPESID (エトポシド)、VIADUR (酢酸ロイプロイド)、VIDAZA (アザシチジン)、VINCASAR PFS (硫酸ビンクリスチン)、VOTRIENT (塩酸パゾパニブ)、WELLCOVORIN (ロイコボリンカルシウム)、XALKORI (クリゾチニブ)、XELODA (カベシタビン)、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

10

20

30

40

50

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、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、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。

【0360】

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。

【0361】

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。

【0362】

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ーをスクリーニングするのに有用である。

【0363】

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求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、処方情報である。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ー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。

【0364】

処置の方法および使用

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、プロモドメイン含有タンパク質に関連する疾患、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）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のにはまた、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、プロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質の活性（例として、上昇した活性などの異常な活性）を阻害する方法、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。

【0365】

遺伝子調節は基本的に、巨大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状態を解釈することが可能な因子の集合体(assembly factor)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求する。エピジェネティックリーダー(epigenetic readers)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。ヒストン尾部上のリシン残基(Kac)のε-N-アセチル化は、オープンクロマチンアーキテクチャおよび転写活性化に関連する。アセチルリシンの文脈特定(Context-specific)分子認識は、主にプロモドメインによって媒介される。

10

【0366】

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(ATAPボックス結合タンパク質)関連因子1(TAF1)、CREB結合タンパク質(CBPまたはCREBBP)、P300/CBP関連因子(PCAF)、およびGcn5)として、およびエピジェネティックメモリーの決定因子として、大きな生物学的関心の的である。計57の多様なプロモドメインを含有する、41のヒトタンパク質が存在する。大きな配列変動にもかかわらず、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(ZAおよびBCループ)により繋がれた、4アルファヘリックス(α_Z 、 α_A 、 α_B 、および α_C)の左利きバンドルを含む保存された折り畳みを共有する。ペプチド基質との共結晶構造によって、アセチルリジンが、中央の疎水性空洞によって認識され、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固着される(anchored)ことが示された。プロモおよび特異的末端(BET)ファミリー(例として、BRD2、BRD3、BRD4およびBRDT)は、高度の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を共有する。

20

【0367】

近年の研究において、がんのBRD4を標的とするための、説得力のある根拠が確立された。BRD4は、細胞周期の進行を容易にすように機能し、培養がん細胞株におけるノックダウンは、G1期停止を促す。BRD4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-TEFb)を動員するよう機能する。P-TEFbのコアの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ける有効な標的であり、近年c-Myc依存性転写との関連性が指摘されている。BRD4に存在するプロモドメインは、P-TEFbを有糸分裂染色体へ動員して、成長促進遺伝子の発現の増大をもたらす。BRD4は、M/G1期の間中、発現される遺伝子の転写開始部位へ結合されたままであるが、細胞周期の後半で発現される開始部位には、その存在が見出されていない。増殖細胞におけるBRD4のノックダウンは、有糸分裂の進行および生存に重要な遺伝子の発現レベルを減少させることにより、G1期停止およびアポトーシスに繋がることが示されている。

30

【0368】

重要なことに、BRD4は近年、ヒト扁平上皮細胞癌の攻撃的形態における再発(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、BRD4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)(NUT)タンパク質とのインフレイムキメラとして発現させて、NUT正中線癌(NMC)を遺伝的に定義する。患者由来のNMC細胞株における機能的な研究によって、この悪性腫瘍の特徴的な増殖の利点および分化の遮断を維持することにおける、BRD4-NUTがんタンパク質の本質的な役割が実証された。注目すべきは、BRD4-NUT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進する。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(IL7R)などの他の転写因子も下方制御し得る。これらの所見は、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

40

50

する。

【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。

【0370】

別の側面において、本開示は、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を阻害する方法を提供する。

【0371】

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、BRD2、BRD3、BRD4、またはBRDTなどのBET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、記載された方法によって阻害される。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、記載された方法によって、少なくとも約1%、少なくとも約3%、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、記載された方法によって、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20%、最大で約10%、最大で約3重量%、または最大で約1%まで阻害される。上に参照された範囲の組み合わせ（例として、少なくとも約10%および最大で約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、記載された方法によっ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、記載された方法により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、記載された方法によっ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、記載された方法によって低減される。

【0372】

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、本開示の方法によって低減される。

【0373】

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、発生のある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を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である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。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、または非ヒト霊長目の動物などの研究動物である。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。

【0374】

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。

【0375】

別の側面において、本発明は、対象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。

【0376】

別の側面において、本発明は、生体試料（例として、細胞）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。

【0377】

ある態様において、プロモドメインの活性は、プロモドメインの異常な活性である。ある態様において、プロモドメインの活性は、プロモドメインの増大した活性である。ある態様において、プロモドメインの活性は、本開示の方法によって低減される。

【0378】

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）のアセチルルーリシン残基への結合を阻害する方法に関する。

【0379】

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）のアセチルルーリシン残基への結合を阻害する方法に関する。

【0380】

ある態様において、第2タンパク質は、アセチルルーリシ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、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）のアセチルルーリシン残基への結合は、記載された方法によって阻害される。

【0381】

別の側面において、本開示は、転写伸長を調整する（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、記載された方法によって調整される（例として、阻害される）。

【0382】

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）を調整する方法を提供する。

【0383】

別の側面において、本開示は、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）を調整する方法を提供する。

【0384】

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）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）を下方制御または阻害する方法を提供する。いかなる特定の理論にも束縛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

10

20

30

40

50

子の転写開始部位への結合を妨害し得る。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、プロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質によるアセチルルーリシンの認識を妨害する。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、アセチル化クロマチンへのプロモドメインまたはプロモドメイン含有タンパク質の固着（例として、アセチル化クロマチンのアセチルルーリシンに固着されるプロモドメイン含有タンパク質のプロモドメイン）を妨害する。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）は、記載された方法により調整される。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によって調節される遺伝子の発現（例として、転写）は、記載された方法により下方制御または阻害される。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。

10

【0385】

本開示の別の側面は、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法に関する。

【0386】

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。

20

【0387】

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。

【0388】

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。

30

【0389】

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、急性骨髄性白血病（AML）、混合型B骨髄単球性白血病、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。

40

【0390】

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。

【0391】

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

50

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、膵炎（例として、急性膵炎）、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、急性または慢性の膵炎である。ある態様において、疾患は、火傷である。ある態様において、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（GVHD）である。

10

【0392】

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。

【0393】

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。

20

【0394】

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、DNA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、dsDNA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、ssDNA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、RNA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、dsRNA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、(+)ssRNA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、(-)ssRNA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（RT）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、ssRNA-RT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、dsDNA-RT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（HIV）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（AIDS）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（HPV）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（HCV）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（HSV））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（SARS）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、H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H

30

40

50

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(D H F)、デング熱ショック症候群(D S S)、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、R S ウイルス(R S V) によって引き起こされる感染症(例として、R S V 細気管支炎、R S V 肺炎、特に乳児および小児のR S V によって引き起こされる感染症ならびに心肺疾患を有する患者におけるR S V 肺炎)、麻疹ウイルスによって引き起こされる感染症、水疱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、プロボス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、ラディオ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。

【0395】

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。

【0396】

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。

【0397】

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。

【0398】

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、I I 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(N A S H 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A 1 (A P O A 1) の調節を介する脂質代謝の障害である。

【0399】

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。

【0400】

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。

【0401】

もう一つの側面において、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。

【0402】

開示は、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方法を提供する。

10

【0403】

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めの方法を提供する。

【0404】

さらにもう一つの側面において、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。

【0405】

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。

20

【0406】

in vitro。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。

【0407】

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。

【0408】

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。

【0409】

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。

30

【0410】

本開示の別の側面は、対象の細胞におけるアポトーシス (例として、がん細胞のアポトーシス) を誘導する方法に関する。

【0411】

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。

【0412】

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。

40

【0413】

本開示の別の側面は、細胞におけるG1期停止を誘導する方法に関する。

【0414】

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效量を、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效量を、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

50

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。

【0415】

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。

【0416】

もう一つの側面において、本開示は、本開示の方法における使用のための、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。

【0417】

化合物のライブラリーをスクリーニングする方法

本開示の別の側面は、化合物およびその薬学的に許容し得る塩のライブラリーをスクリーニングして、本開示の方法において有用な化合物またはその薬学的に許容し得る塩を同定する方法に関する。ある態様において、ライブラリーをスクリーニングする方法は、本明細書に記載の少なくとも2つの異なる化合物を得ること；および、本明細書に記載の異なる化合物を使用して少なくとも1つのアッセイを実施すること、を包含する。ある態様において、少なくとも1つのアッセイは、記載される方法において有用な化合物を同定するのに、有用である。

【0418】

典型的には、化合物のライブラリーをスクリーニングする方法は、少なくとも1つのアッセイを伴う。ある態様において、アッセイは、本明細書に記載の疾患の処置および／または予防に、プロモドメイン含有タンパク質の活性の阻害に、プロモドメインの活性の阻害に、プロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチルルーリシン残基への結合の阻害に、転写伸長の調整（例として、阻害）に、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）の調整（例として、阻害）に、アポトーシスの誘導に、および／またはG1期停止の誘導に、関連する1以上の特徴を検出するために実施される。特徴は、所望の特徴（例として、処置されている疾患；予防されている疾患；低減されている、疾患を発症するリスク；阻害されているウイルスの複製；死滅させられているウイルス；阻害されている、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；阻害されている、プロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチルルーリシン残基への結合；調整されている（例として、阻害されている）転写伸長；調整されている（例として、阻害されている）、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）、誘導されているアポトーシス、または誘導されているG1期停止）であってもよい。特徴は、望ましくない特徴（例として、処置されなかった疾患；予防されなかった疾患；低減されなかった、疾患を発症するリスク；阻害されなかったウイルスの複製；死滅させられなかったウイルス；阻害されなかった、プロモドメイン含有タンパク質の活性；阻害されなかった、プロモドメインの活性；阻害されなかった、プロモドメインの、第2タンパク質（例として、ヒストン）のアセチルルーリシン残基への、結合；調整されなかった（例として、阻害されなかった）転写伸長；調整されなかった（例として、阻害されなかった）、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）；誘導されなかったアポトーシス；または誘導されなかったG1期停止）であってもよい。このアッセイは、サンドイッチ型アッセイ、競合結合アッセイ、一段階直接試験、二段階試験、またはプロットアッセイなどのイムノアッセイであってもよい。少なくとも1つのアッセイを実施するステップは、ロボット制御で、または手動で実施されてもよい。ある態様において、アッセイは、（a）化合物のライブラリーを、プロモドメイン含有タンパク質に接触させること；および（b）化合物のライブラリーの、プロモドメイン含有タンパク質への結合を検出すること、を含む。ある態様において、アッセイは、化合物のライブラリーの、プロモ

10

20

30

40

50

ドメイン含有タンパク質への特異的結合を検出することを含む。ある態様において、アッセイは、化合物のライブラリーの、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインへの特異的結合を検出することを含む。ある態様において、化合物のライブラリーの、プロモドメイン含有タンパク質への検出された結合は、本開示の方法において有用な化合物を同定するのに有用である。ある態様において、結合を検出するステップは、示差走査型蛍光定量法（DSF）、等温滴定熱量測定（ITC）、および／または増幅ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ（ALPHA）を使用することを含む。少なくとも1つのアッセイを実施するステップは、細胞（例として、がん細胞）において、*in vitro*、*ex vivo*、または*in vivo*で実施されてもよい。ある態様において、少なくとも1つのアッセイを実施するステップは、*in vitro*で細胞（例として、がん細胞）中で実施される。ある態様において、アッセイは、（a）化合物のライブラリーを、細胞に接触させること；および（b）細胞増殖の減少、細胞死の増加、および／または細胞分化の増加を検出すること、を含む。ある態様において、細胞死は、アポトーシス細胞死である。ある態様において、細胞分化は、サイトケラチン発現の増大を検出することによって同定される。ある態様において、少なくとも1つのアッセイを実施するステップは、転写伸長の低減を検出することをさらに含む。

10

【0419】

例

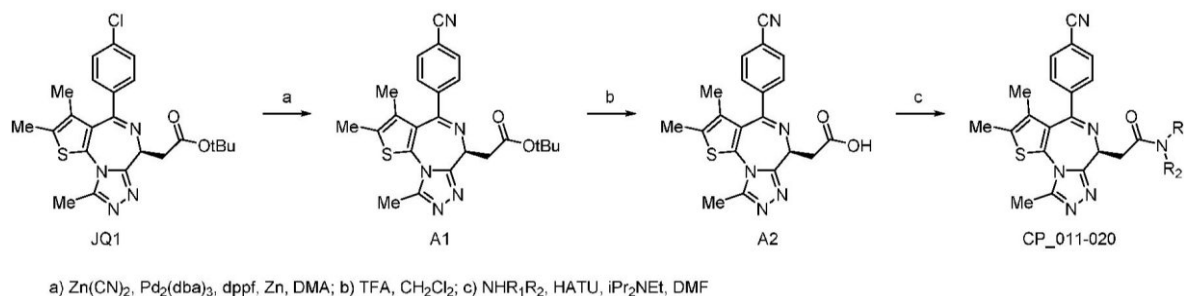
本明細書に記載の本発明が、より完全に理解され得るために、以下の例が明記される。この明細書に記載の例は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、および方法を解説するために提示されるものであって、これらの範囲を限定するものとして決して解釈されるべきものではない。

20

例 I. 化合物の調製

式（I）で表される化合物の例示の調製

【化91】



30

【0420】

中間体 A 1

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.3 mg、0.04 eq)、dppf (19.3 mg、0.08 eq)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (61.6 mg、1.2 eq)、および Zn (7 mg、0.24 eq) を、4 mL DMA 中の JQ1 (200 mg) の溶液に添加した。混合物をアルゴンでバージし、140℃で終夜撹拌した。室温へと冷却した後、混合物を EtOAc で希釈し、2 N の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。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により、中間体 A 1 (80 mg、41%) が得られた。

40

【0421】

中間体 A 2

中間体 A 1 (80 mg) を、1 : 1 CH_2Cl_2 / TFA 中に溶解させた。混合物を、室温で1時間撹拌した。減圧下で、揮発性物質を除去した。残渣を RP-HPLC によって精製することにより、中間体 A 2 (40 mg、57%) が得られた。

【0422】

CP_011-020 (化合物 110)

HATU (95 mg、5 eq) を、DMF (0.5 mL) 中の化合物 2 (19 mg) の

50

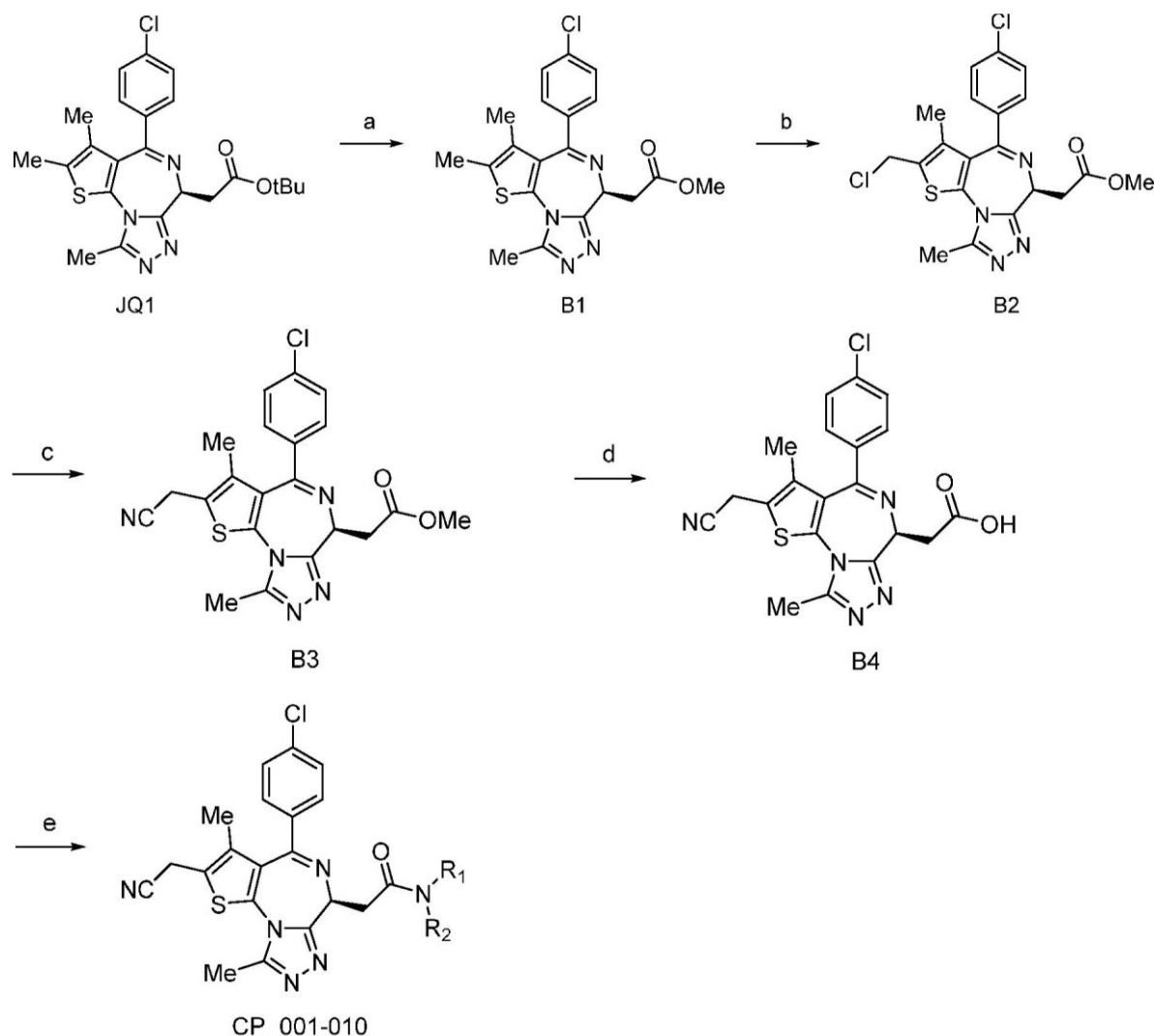
溶液に添加した。混合物を10分間攪拌してから、 NHR_1R_2 (5 eq) および iPr_2NEt (61 μL 、5 eq) を添加した。混合物を2時間攪拌してから、 H_2O で急冷した。混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を RP-HPLC 精製することにより、CP_011-020 (化合物 110) (55~75%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 169.3, 163.6, 142.0, 132.6, 132.1, 132.0, 130.5, 130.4, 129.3, 117.8, 113.9, 66.3, 54.1, 45.9, 42.0, 34.4, 13.0, 11.6, 10.2。 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 461.1 m/z 。 10

【0423】

式 (I I) で表される化合物の例示の調製

【化92】



a) MeOH , H_2SO_4 ; b) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 ; c) KCN , DMF ; d) LiOH , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; e) HATU , NHR_1R_2 , iPr_2NEt , DMF

【0424】

中間体 B 1

濃縮 H_2SO_4 (5滴、触媒) を、 MeOH (10 mL) 中の JQ1 (1 g) の溶液にゆっくりと添加した。混合物を、終夜還流させた。室温へと冷却した後、減圧下で、揮発性物質を除去した。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により、中間体 B 1 (817 mg、90%) が得られた。

【0425】

中間体 B 2

SO_2Cl_2 (74 μL 、3 eq) を、 CH_2Cl_2 (3 mL) 中の中間体 B 1 (124 mg) の溶液に 0 °C で添加した。混合物を、室温で 4 時間攪拌した。反応を、 H_2O で急冷した。水層を、 CH_2Cl_2 で 2 回抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。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により、中間体 B 2 (45 mg、34%) が得られた。

【0426】

中間体 B 3

KCN (40 mg、2 eq) を、DMF (3 mL) 中の中間体 B 2 (135 mg) の溶液に 0 °C で添加した。混合物を、90 °C で 4 時間攪拌した。室温へと冷却した後、混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。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により、中間体 B 3 (92 mg、67%) が得られた。

10

【0427】

中間体 B 4

3 M LiOH 溶液 (1 mL) を、THF (4 mL) 中の中間体 B 3 (208 mg) の溶液に添加した。混合物を、rt で 2 時間攪拌した。混合物を 1 N HCl で酸性化し、および、EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を RP-HPLC によって精製することにより、中間体 B 4 (151 mg、80%) が得られた。

20

【0428】

CP_001-010 (化合物 210)

HATU (95 mg、5 eq) を、DMF (0.5 mL) 中の中間体 4 (20 mg) の溶液に添加した。混合物を 10 分間攪拌してから、 NHR_1R_2 (5 eq) および iPr_2NEt (61 μL 、5 eq) を添加した。混合物を 2 時間攪拌してから、 H_2O で急冷した。混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、および減圧下で濃縮した。残渣を RP-HPLC 精製することにより、CP_001-010 (55 ~ 75%) が得られた。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 10H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 169.4, 163.5, 137.1, 136.3, 136.1, 133.4, 130.1, 129.4, 128.9, 123.7, 116.0, 66.3, 54.0, 45.9, 42.0, 34.5, 15.7, 11.8, 10.2. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についての LC-MS: 495.1 m/z.

30

【0429】

選択化合物の特徴付け

化合物 201

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 3.51 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 3.35 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 169.2, 163.7, 154.1, 137.1, 136.4, 136.1, 133.3, 130.2, 130.1, 129.4, 128.8, 123.7, 121.9, 116.0, 114.8, 53.8, 37.8, 15.8, 11.8, 10.2. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についての LC-MS: 517.1 m/z.

40

【0430】

化合物 2002

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.46-3.25 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 170.9, 163.7, 154.1, 137.2, 136.5, 136.0, 133.2, 130.1, 129.5, 128.9, 123.7, 116.0, 53.8, 37

50

.2, 34.0, 15.8, 13.5, 11.8, 10.2。C₂₂H₂₁ClN₆O₅ [M+H]⁺ についてのLC-MS: 453.0 m/z。

【0431】

化合物 2003

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.70 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55-3.41 (m, 12H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 172.2, 163.7, 154.1, 137.2, 136.1, 136.0, 133.5, 130.1, 130.0, 129.1, 128.9, 123.5, 116.1, 54.1, 53.9, 50.7, 42.1, 37.3, 35.8, 24.5, 24.4, 15.8, 11.7, 10.2。C₂₈H₃₃ClN₈O₅ [M+H]⁺ についてのLC-MS: 565.2 m/z。

10

【0432】

化合物 2004

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (br, 2H), 3.75-3.0 (m, 14H), 2.62 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 183.0, 172.8, 163.9, 137.2, 136.1, 135.9, 133.6, 130.1, 129.1, 128.9, 123.5, 116.1, 63.7, 58.0, 53.8, 52.0, 37.7, 33.6, 15.8, 11.7, 10.3。C₂₆H₂₈ClN₇O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 538.1 m/z。

【0433】

化合物 2005

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.47-3.30 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 170.9, 163.5, 154.1, 137.2, 136.5, 136.0, 133.2, 130.1, 129.5, 128.9, 123.7, 116.0, 53.7, 36.7, 15.8, 11.8, 10.2。C₂₀H₁₇ClN₆O₅ [M+H]⁺ についてのLC-MS: 425.0 m/z。

20

【0434】

化合物 2006

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.39-3.22 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.6, 163.6, 155.5, 137.1, 136.2, 136.1, 133.4, 130.1, 129.3, 128.8, 123.6, 116.0, 60.2, 53.9, 41.7, 37.3, 15.8, 11.8, 10.2。C₂₂H₂₁ClN₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 469.1 m/z。

30

【0435】

化合物 2007

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.40-3.05 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.5, 163.7, 137.1, 136.3, 136.0, 133.3, 130.2, 129.4, 128.9, 123.6, 116.0, 66.0, 53.9, 46.5, 37.2, 19.6, 15.8, 11.8, 10.2。C₂₃H₂₃ClN₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 483.1 m/z。

40

【0436】

化合物 2008

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.51-3.19 (m, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.5, 163.7, 137.1, 136.2, 136.1, 133.4, 130.1, 129.3, 128.8, 123.6, 116.0, 65.9, 53.9, 46.5, 37.3, 19.6, 15.8, 11.8, 10.2。C₂₃H₂₃ClN₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 483.0 m/z。

【0437】

化合物 2009

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.96 (tt, J = 56, 4.0 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 6 Hz, 1H), 3.77-3.27 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 172.0, 163.6, 155.5, 137.1, 136.3, 136.0, 133.3, 130.1, 129.4, 128.8, 123.6, 116.0, 114.1 (t, J = 239 Hz), 53.8, 41.4 (t, J = 27.4 Hz), 37.1, 15.8, 11.8, 10.2。 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 489.0 m/z。

【0438】

化合物 210

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 10H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 169.4, 163.5, 137.1, 136.3, 136.1, 133.4, 130.1, 129.4, 128.9, 123.7, 116.0, 66.3, 54.0, 45.9, 42.0, 34.5, 15.7, 11.8, 10.2。 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 495.1 m/z。

10

【0439】

化合物 101

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 3.51 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 2.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 169.1, 164.8, 154.1, 141.9, 132.8, 132.1, 131.8, 130.6, 130.2, 129.3, 121.8, 117.8, 114.9, 113.9, 53.8, 37.8, 13.0, 11.6, 10.1。 $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 483.1 m/z。

20

【0440】

化合物 102

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.48-3.28 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 165.3, 141.2, 137.2, 134.9, 132.1, 131.8, 131.1, 129.5, 128.9, 117.7, 114.3, 53.2, 34.0, 13.4, 12.8, 11.7, 9.8。 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 419.1 m/z。

【0441】

化合物 103

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 10H), 3.39-3.19 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.70 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 172.2, 164.9, 154.1, 142.0, 132.4, 132.1, 130.4, 130.1, 129.3, 128.9, 123.5, 117.8, 113.9, 54.2, 53.9, 50.8, 48.9, 42.1, 37.2, 35.6, 30.7, 24.4, 13.0, 11.5, 10.2。 $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 531.2 m/z。

30

【0442】

化合物 104

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.09 (br, 2H), 3.90-3.15 (m, 12H), 2.74 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 172.8, 164.9, 142.0, 132.4, 132.1, 130.4, 130.1, 129.2, 117.8, 113.9, 63.7, 57.0, 53.7, 52.4, 51.9, 37.0, 33.5, 13.0, 11.5, 10.2。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 504.2 m/z。

40

【0443】

化合物 105

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 25 °C) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 3.54 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 15.6, 5.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD , 25 °C

50

) δ 165.2, 141.4, 134.4, 132.1, 131.6, 131.0, 129.5, 117.7, 114.2, 53.2, 36.1, 13.0, 11.7, 9.9。C₂₀H₁₈N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 391.1 m/z。

【0444】

化合物106

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.75 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53-3.32 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.4, 164.8, 141.9, 132.8, 132.1, 131.8, 130.5, 129.3, 117.8, 113.9, 60.2, 53.9, 41.7, 37.1, 13.0, 11.6, 10.1。C₂₂H₂₂N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 435.1 m/z。

10

【0445】

化合物107

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.78 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.51 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.2, 164.9, 141.7, 133.3, 132.1, 131.3, 130.9, 130.7, 129.4, 117.8, 114.0, 66.0, 53.7, 46.5, 37.0, 19.6, 13.0, 11.6, 10.1。C₂₃H₂₄N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 449.1 m/z。

20

【0446】

化合物108

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.57-3.26 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.1, 165.0, 141.6, 133.7, 132.0, 131.1, 130.9, 130.8, 129.4, 117.8, 114.0, 66.0, 53.6, 46.5, 36.9, 19.6, 13.0, 11.6, 10.0。C₂₃H₂₄N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 449.2 m/z。

【0447】

化合物109

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.98 (tt, J = 56, 3.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 3.77-3.30 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 172.0, 164.6, 155.5, 142.0, 132.6, 132.1, 132.0, 130.5, 130.4, 129.2, 117.8, 116.4, 114.0 (t, J = 239 Hz), 113.9, 53.8, 41.1 (t, J = 26.5 Hz), 37.0, 13.0, 11.5, 10.1。C₂₂H₂₀F₂N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 455.1 m/z。

30

【0448】

化合物110

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 169.3, 163.6, 142.0, 132.6, 132.1, 132.0, 130.5, 130.4, 129.3, 117.8, 113.9, 66.3, 54.1, 45.9, 42.0, 34.4, 13.0, 11.6, 10.2。C₂₄H₂₄N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 461.1 m/z。

40

【0449】

化合物111

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.74 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 15.2, 9.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD, 25 °C) δ 171.8, 164.6, 142.0, 132.6, 132.1, 132.0, 130.5, 130.4, 129.2, 125.9, 117.8, 113.9, 53.8, 40.1, 39.8, 37.0, 13.0, 11.5, 10.1。C₂₂H₁₉F₃N₆O₂S [M+H]⁺ についてのLC-MS: 473.1 m/z。

50

【0450】

化合物100

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 170.6, 163.3, 155.1, 142.1, 132.4, 132.3, 131.4, 130.5, 130.0, 129.1, 118.8, 114.1, 81.2, 54.1, 37.9, 28.2, 14.5, 13.2, 11.8, 0.0. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ についてのLC-MS: 392.1 m/z。

【0451】

例I I. 選択化合物および生物学的活性

化合物の IC_{50} を、BRD4およびBRD4タンパク質についてALPHAスクリーニングアッセイによって決定した。NMC797細胞株は、BRD4依存性NUT正中線癌の株である。NMC797は、BRD4阻害に高い依存性を示し、 IC_{50} は、ATPLITEアッセイによって決定した。

【0452】

アセチル-ヒストン結合アッセイ。

アッセイは、製造元のプロトコル (PerkinElmer, USA) から若干の改変により、先に記載されたとおりに実施した。すべての試薬を、0.05% CHAPSが補充された、50mM HEPES、100mM NaCl、0.1% BSA (pH 7.4) に希釈し、プレートへの添加に先立ち室温へ平衡化させた。リガンドの1:2段階希釈24点を150~0 μM の範囲にわたり調製し、4 μl を、低体積384ウェルプレート (PROXIPLA TETM-384 Plus, PerkinElmer, USA) へ移し、4 μl のHISタグのタンパク質 (BRD4/1、250nM、BRD4/2およびCREBBP、2000nM) が続いた。プレートに封をし、室温にて30分間インキュベートした後、4 μl のビオチン化ペプチドを等モル濃度にてタンパク質 [BRD4 (1) & BRD4 (2) のペプチド、およびBRD4 T: H4K5acK8acK12acK16ac、H-SGRGK (Ac) GGK (Ac) GLGK (Ac) GGAk (Ac) RHRK (ビオチン) -OH; CREBBPのペプチド: H3K36ac、ビオチン-KSAPATGGVK (Ac) KPHRYRPGT-OH (Cambridge Research Biochemicals, UK)] へ加えた。プレートに封をし、さらに30分間インキュベートした後、4 μl のストレプトアビジンがコーティングされたドナービーズ (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) および4 μl のニッケルキレートアクセプタービーズ (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を低光量の条件下で加えた。プレートにオイルで封をして光から保護し、室温にて60分間インキュベートして、ALPHASCREEN 680励起/570発光フィルターセットを使用するPHERASTAR FSプレートリーダー (BMG Labtech, Germany) で読み取った。 IC_{50} 値を、対応するDMSO対照に対して正規化した後Prism 5 (GRAPHPAD Software, USA) において算出した。これは、20 μl の反応体積における化合物の最終濃度として与えられる。

【0453】

細胞増殖アッセイ。

細胞を、384ウェルのマイクロタイタープレート (Nunc) 中へ、総体積50 μl の媒体中1ウェルあたり500細胞にて播種した。797細胞、TT細胞、およびTE10細胞を、1%ペニシリン/ストレプトマイシンおよび10%FBSを含有するDMEM中で成長させた。Per403細胞を、1%ペニシリン/ストレプトマイシンおよび20%FBSを含有するDMEM中で成長させた。化合物を、ロボットピントランスファー (robotic pin transfer) によってマイクロタイターアッセイプレートへ送達した (V&P Scientific 100 nL pin toolを備えるPerkinElmer JANUS)。37°Cでの48hインキュベーションに続き、細胞を溶解し、ウェルを、商業用の増殖アッセイ (Cell TITERGLO; Promega) を使用して総ATP含有量について査定した。複製の測定値を用量に対して分析し、 IC_{50} の推定値を、ロジスティック回帰によって算出した (GRAPHPAD PRISM)。

10

20

30

40

【表 3 - 1】

表E1. BRDT(1)、BRD4(1)、およびNMC797についての例示化合物のIC50

化合物	IC ₅₀ BRDT(1) (nM)	IC ₅₀ BRD4(1) (nM)	IC ₅₀ NMC797 (nM)
JQ1	77	29	21
100	--	97	185

【表 3 - 2】

101	120	79	133
102	458	120	275
103	120	50	333
104	216	53	183
105	565	174	366
106	105	33	328
107	187	61	107
108	133	52	258
109	142	37	70
110	197	89	116
111	--	117	125
化合物	IC₅₀ BRDT(1) (nM)	IC₅₀ BRD4(1) (nM)	IC₅₀ NMC797 (nM)
200	132	48	52
201	--	175	1895
202	--	310	1134
203	--	134	6788
204	--	300	3464
205	612	206	903
206	642	197	9631
207	--	623	4249
208	1,197	415	6103
209	--	386	912
210	1,416	466	118
300	60	16	61

10

20

30

40

50

【0 4 5 4】

薬物動態パラメータを、プロモドメインインヒビターの候補をオス C D 1 マウスへ投与することによって決定した。静脈内用量を 5 m g / k g にて、経口用量を 1 0 m g / k g にて、送達した (N = 3) 。結果を、本明細書に記載のある化合物について、および知られているインヒビター J Q 1 について、表 E 2 および表 E 3 に列挙する。マウスにおける

化合物の半減期を、I V注射についてオスC D 1マウス（n = 3）における5 m g / k gでのI V注射後の時間で平均化された全血濃度の薬物動態分析によって、および、1 0 m g / k gの経口について、明らかにした。1 0 m g / k gの経口についても同様に行った。マウス血中の化合物濃度を、2 4時間の期間にわたりモニターし、5 m i n、3 0 m i n、1 h、2 h、6 h、1 2、2 4 hにて一連の出血を介して血中化合物濃度をチェックした。

【表 4】

表E2. 例示化合物の平均薬物動態パラメータ(IV投与)。

化合物	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	終末相 t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr・ng/mL)	AUC _{INF} (hr・ng/mL)	MRT _{INF} (hr)
JQ1	2.35	2.02	0.897	2130	2130	0.861
107	1.76	0.583	0.411	2916	2921	0.336
109	1.42	1.18	1.11	3505	3514	0.829
200	1.25	1.57	1.38	4001	4050	1.28

【表 5】

表E3. 例示化合物の平均薬物動態パラメータ(IV投与)。

化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	終末相 t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr・ng/mL)	AUC _{INF} (hr・ng/mL)	F (%)
JQ1	0.250	1180	1.39	2040	2090	49.1
107	0.500	319	1.62	512	532	9.10
109	0.667	1208	1.69	3634	3781	53.8
200	0.500	1504	1.97	5522	6037	72.4

【 0 4 5 5 】

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。

【0456】

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、範囲の下限の単位の10倍まで、想定し得る。

10

20

【0457】

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照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。

【0458】

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たとおりである。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。

30

【図 1】

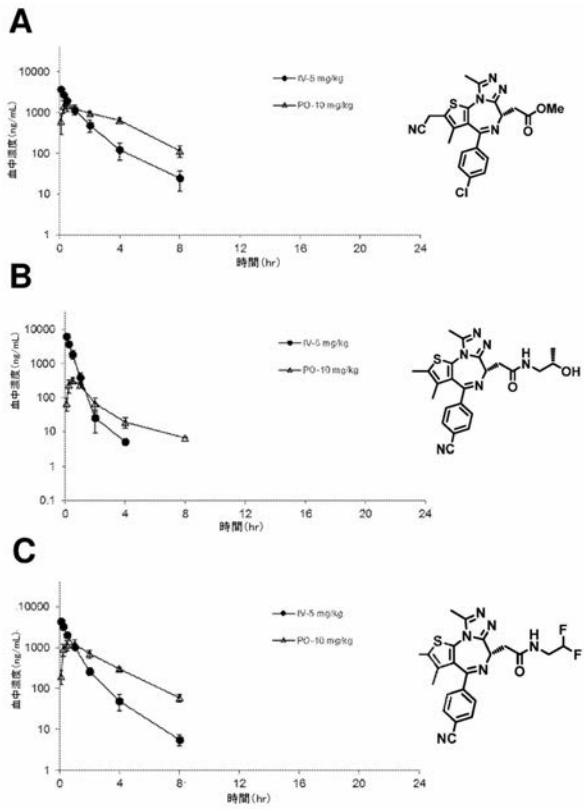


図 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/051107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/551; A61K 31/55; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14 (2016.01) CPC - A61K 31/551; A61K 31/55; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14 (2016.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC - A61K 31/55; A61K 31/551; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14 CPC - A61K 31/55; A61K 31/551; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/220; 540/560; IPC - A61K 31/55; A61K 31/551; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14; CPC - A61K 31/55; A61K 31/551; C07D 243/00; C07D 243/10; C07D 495/14 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google, PubChem, SureChem, STN Search terms used: cyano, thienotriazolodiazepine, bromodomain		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PUBCHEM: SID 235671906. 13 February 2015. [Retrieved on 24.10.2016]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/235671906#section=Top >. entire document	32-34, 42, 43
A	US 2010/0286127 A1 (MIYOSHI et al) 11 November 2010 (11.11.2010) entire document	1-12, 31-45, 64
A	US 5,721,231 A (MORIWAKI et al) 24 February 1998 (24.02.1998) entire document	1-12, 31-45, 64
A	PUBCHEM: SID 235048169. 13 February 2015. [Retrieved on 24.10.2016]. Retrieved from the Internet. <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/235048169 >. entire document	1-12, 31-45, 64
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 October 2016		Date of mailing of the international search report 22 NOV 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1460, Alexandria, VA 22313-1460 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/051107

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 13-30, 46-63, 65-106
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 P 3/04	
	A 6 1 P 39/00	

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

(72)発明者 キ, ジュン
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 アベニュー 26

(72)発明者 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 アベニュー 450

(72)発明者 バックレー, デニス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02215、ボストン、ジャージー ストリート 108、アパートメント 12エー

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB02 CC04 CC21 DD40 EE13 FF02 GG03 GG04 GG05
GG06 HH30 JJ04 JJ08 KK11 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB27 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA45 ZA59
ZA70 ZA81 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27
ZB33 ZB35 ZC02 ZC21 ZC35 ZC41 ZC55