

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7028766号
(P7028766)

(45)発行日 令和4年3月2日(2022.3.2)

(24)登録日 令和4年2月21日(2022.2.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C S P

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/427(2006.01)

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 29 (全261頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-512916(P2018-512916)

(86)(22)出願日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(65)公表番号 特表2018-526413(P2018-526413
A)

(43)公表日 平成30年9月13日(2018.9.13)

(86)国際出願番号 PCT/US2016/051118

(87)国際公開番号 WO2017/044858

(87)国際公開日 平成29年3月16日(2017.3.16)

審査請求日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(31)優先権主張番号 62/216,271

(32)優先日 平成27年9月9日(2015.9.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 511071555

ダナーファーバー キャンサー インステ
イテュート, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
115-5450, ボストン, ブルッ
クライン アヴェニュー 450

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(74)代理人 100189924

弁理士 小田切 美紗

(72)発明者 グレイ, ナサニエル, エス.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2130, ボストン, グリーンビュー
アベニュー 26

(72)発明者 チャン, ティンフウ

最終頁に続く

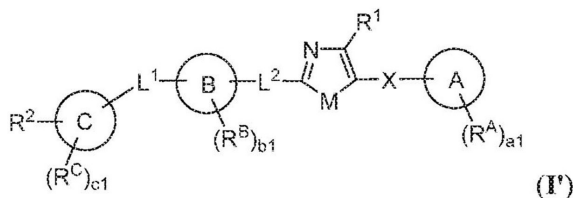
(54)【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼの阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I'):

【化1】



式中:

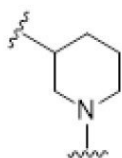
R¹は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり;

Mは、SまたはOであり;

環Aは、環内炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄の群から選択される1~4個の環内ヘテロ原子を有する単環式の5員のヘテロアリアル;環内炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄の群から選択される1~4個の環内ヘテロ原子を有する単環式の6員のヘテロアリアル;環内炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄の群から選択される1~4個の環内ヘテロ原子を有する単環式の6員のヘテロシクリル;またはフェニルであり;

環Bは、

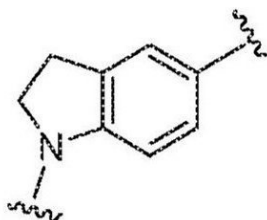
【化 2】



であり、これは、環 B の環窒素原子を介して L¹ に結合し；

環 C は、フェニル、シクロヘキシル、ピペリジニル、ピリジニル、または

【化 3】



であり；

R^A、R^B、および R^C の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-NO₂、-N₃、または任意に置換されたアシルであり；

R^a の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または任意に置換されたアシル、あるいは、2つの R^a は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a₁、b₁ および c₁ の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

L¹ は、-C(=O)-、-CH₂-、l_c-S(=O)₂-l_b、-O-、-S-、-NRL¹-、l_c-NRL¹C(=O)-l_b、l_c-C(=O)NRL¹-l_b、l_c-OC(=O)-l_b または l_c-C(=O)O-l_b であり；ここで、l_b は、環 B への結合の点を示し；および l_c は、環 C への結合の点を示し；

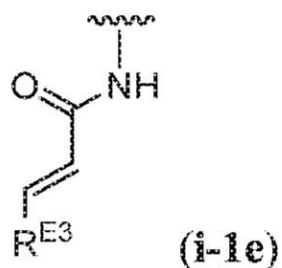
L² は、-NRL²-、-O-、-S-、l_b-NRL²C(=O)-l_m、または l_b-C(=O)NRL²-l_m であり；ここで、l_b は、環 B への結合の点を示し；および l_m は、M を含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

X は、x_m-S-CH₂-x_a、x_m-CH₂CH₂-x_a、x_m-CH=CH-x_a、x_m-CH₂-NRL^Xx_a、x_m-CH₂-O-CH₂-x_a、x_m-CH₂-NRL^X-CH₂-x_a、-O-、-S-、-NRL^X-、x_m-O-CH₂-x_a、x_m-S-C(=O)CH₂-x_a、または x_m-NRL^X-CH₂-x_a であり；ここで、x_a は、環 A への結合の点を示し；および x_m は、M を含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

R^{L1}、R^{L2}、および R^{LX} の各々は、独立して、水素、または任意に置換された C₁~6 アルキルであり；

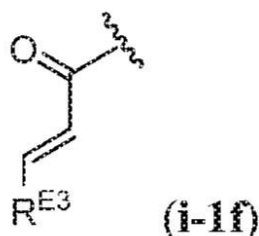
R² は、式 (i-1e) または (i-1f)；

【化 4】



10

【化 5】



であり、式中：

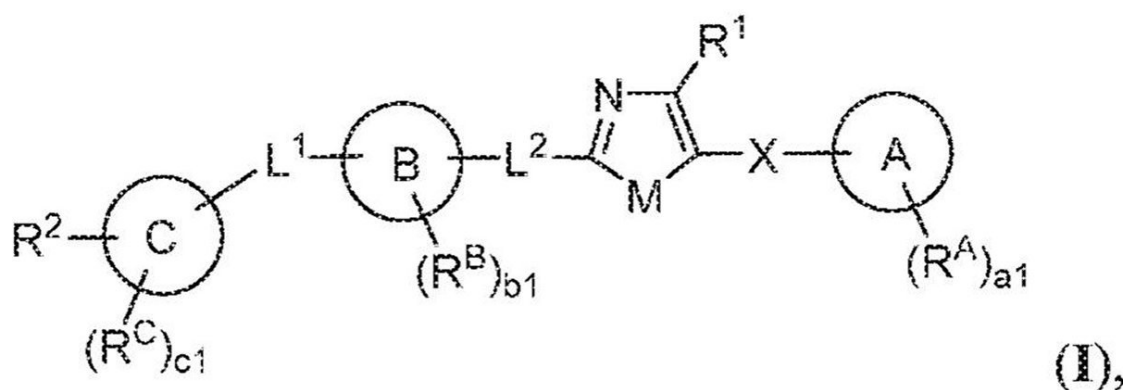
R^{E3} は、水素、または $-CH_2N(R^{EE})_2$ であり、ここで、 R^{EE} の各々は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである、
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 2】

化合物が、式 (I)：

【化 6】



30

式中：

環 C は、フェニル、シクロヘキシル、またはピリジニルであり；

L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^1-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $l_c-NRL^1C(=O)-l_b$ 、 $l_c-C(=O)NRL^1-l_b$ 、 $l_c-OC(=O)-l_b$ 、または $l_c-C(=O)O-l_b$ であり；ここで、 l_b は、環 B への結合の点を示し；および l_c は、環 C への結合の点を示し；および

40

X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^1X-$ 、 $x_m-O-CH_2-x_a$ 、 $x_m-S-CH_2-x_a$ 、または $x_m-NRL^1X-CH_2-x_a$ であり；ここで、 x_a は、環 A への結合の点を示し；および x_m は、M を含むヘテロアリアル環への結合の点を示す、

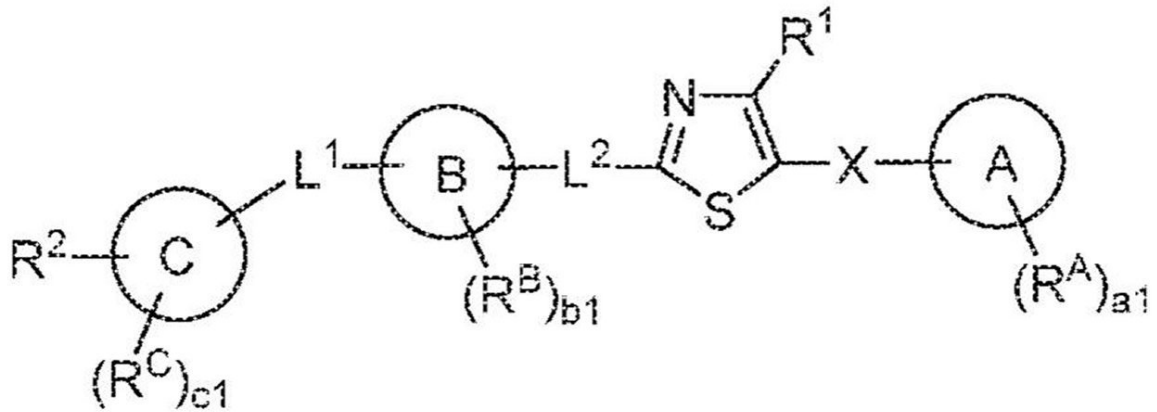
請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

式：

50

【化 7】



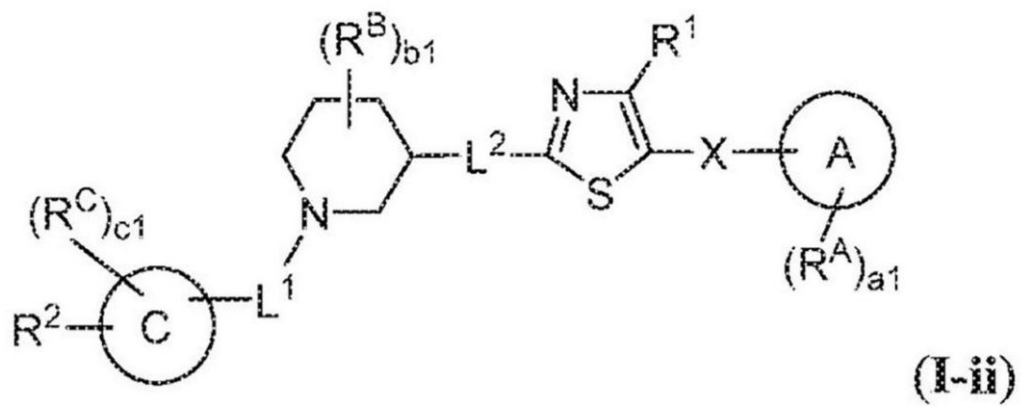
10

のものである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

化合物が、式 (I-ii) :

【化 8】



20

30

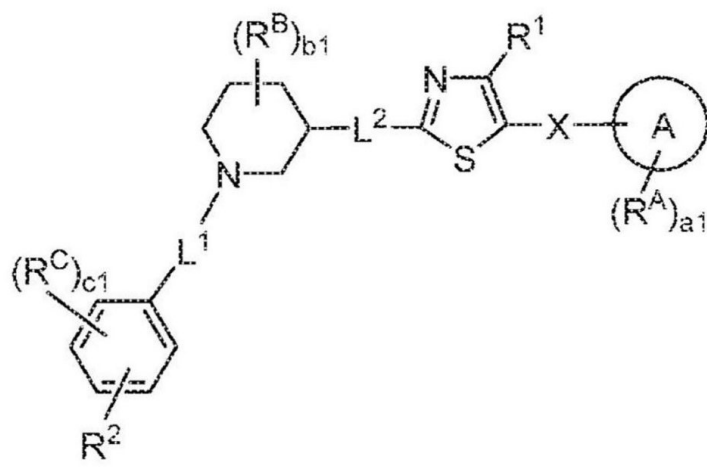
のものである；

または、化合物が、式 (I-ii-a)、(I-ii-b)、または (I-ii-c) :

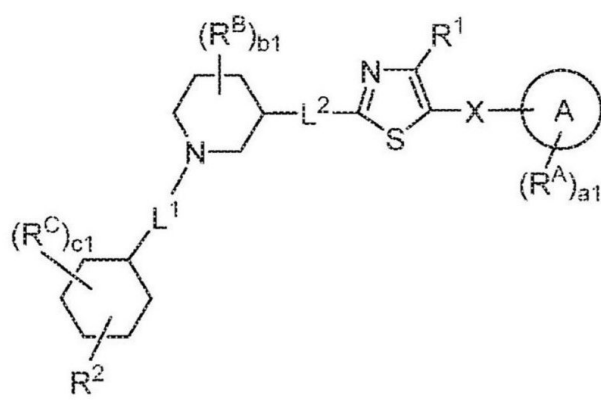
40

50

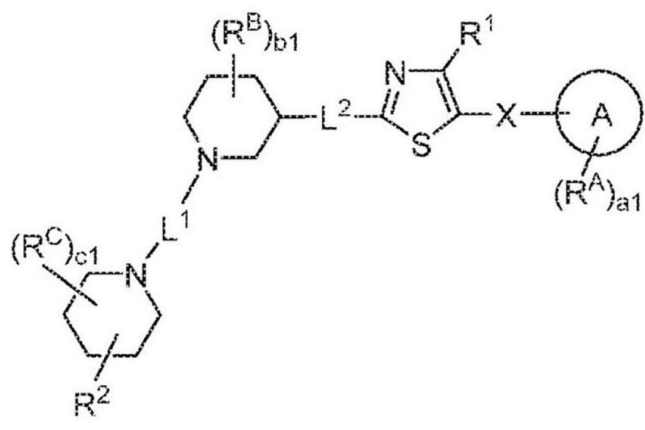
【化 9】



10



20



30

40

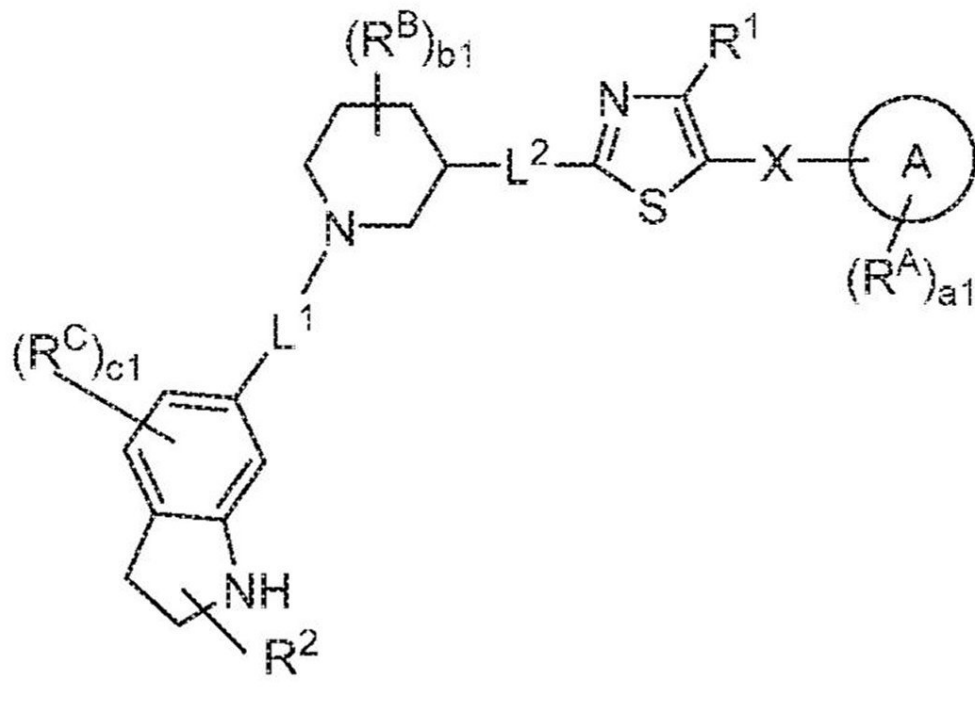
のものである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

式 (I' - i) :

50

【化 1 0】



のものである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

環 A が、

(i) 6 員ヘテロアリアル

(ii) ピリジンもしくはピリミジン、または

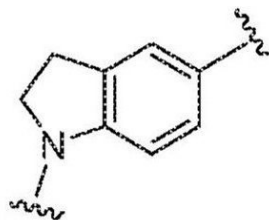
(iii) 5 員ヘテロアリアルである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

環 C が、ピリジニルである；または環 C が、

【化 1 1】



である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

式 (I I') :

10

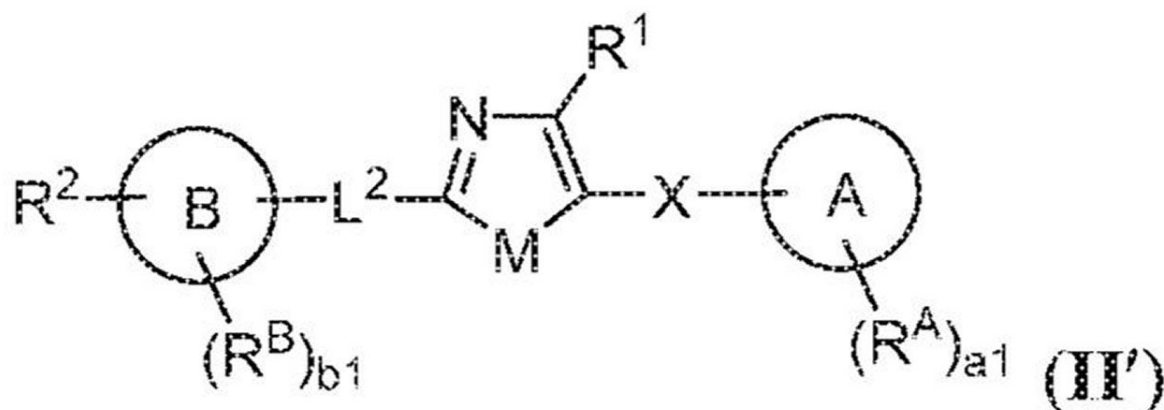
20

30

40

50

【化 1 2】



式中：

R¹ は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり；

M は、S であり；

環 A は、環内炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄の群から選択される 1 ～ 4 個の環内ヘテロ原子を有する単環式 5 員のヘテロアリールであり；

環 B は、フェニルであり；

R^A および R^B の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^a)_2$ であり；

R^a の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、あるいは、2 つの R^a は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a₁ および b₁ の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

L² は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^2-$ 、 $l_b-NRL^2C(=O)-l_m$ 、または $l_b-C(=O)NRL^2-l_m$ であり；ここで、 l_b は、環 B への結合の点を示し；および l_m は、M を含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

X は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^X-$ 、 $x_m-O-CH_2-x_a$ 、 $x_m-S-CH_2-x_a$ 、または $x_m-NRL^X-CH_2-x_a$ であり；ここで、 x_a は、環 A への結合の点を示し；および x_m は、M を含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

R^{L2} および R^{LX} の各々は、独立して、水素または任意に置換された C₁ ～ 6 アルキルであり；

R² は、以下の式のうちの 1 つであり：

10

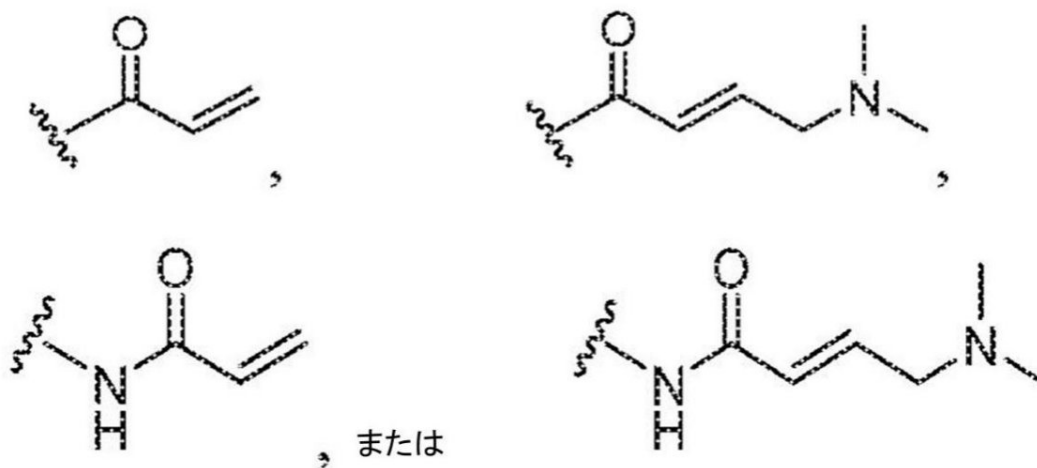
20

30

40

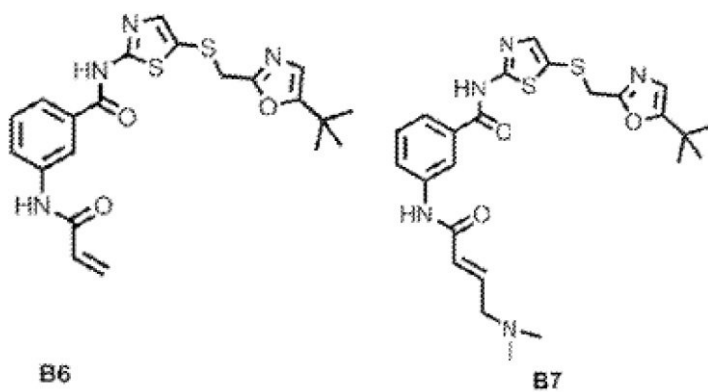
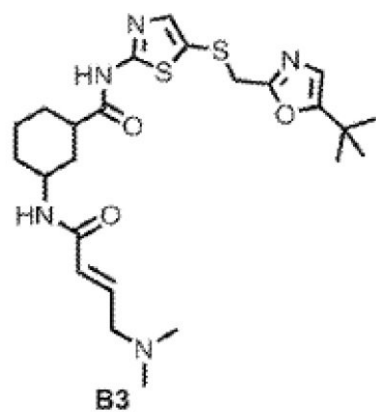
50

【化 1 3】



の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、あるいは、
以下の式のうちの 1 つの化合物：

【化 1 4】



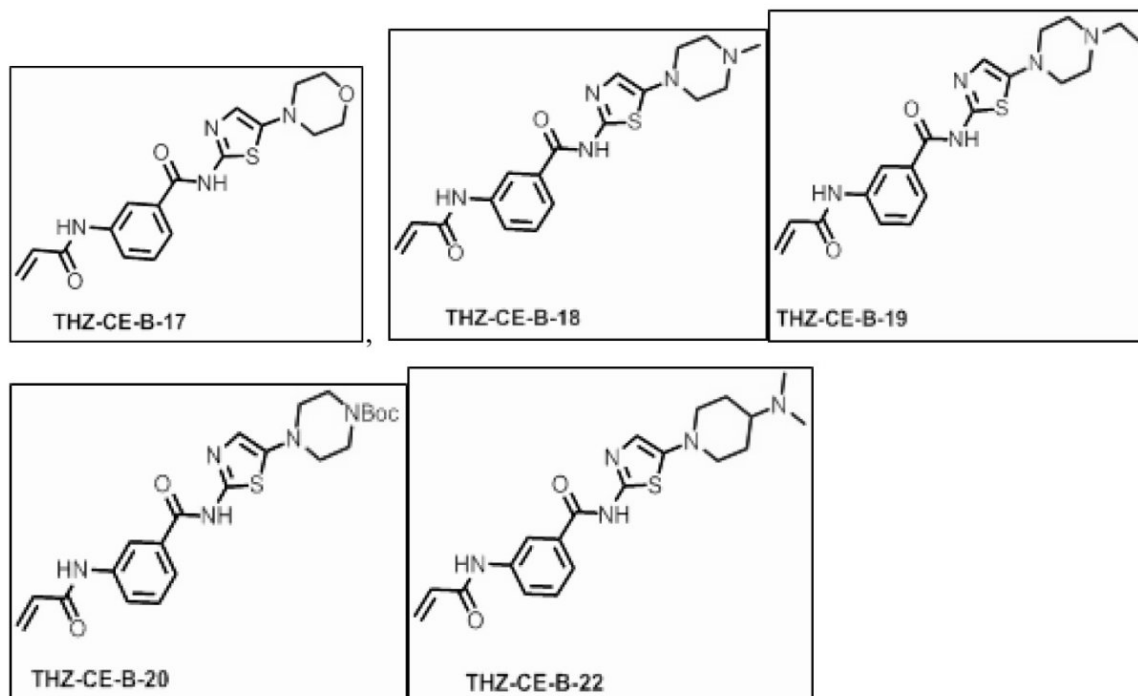
20

30

40

50

【化 1 5】



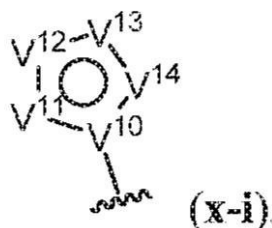
のうちの 1 つのものである、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

環 A が、

(i) 式：

【化 1 6】



式中：

V 1 0、V 1 1、V 1 2、V 1 3、および V 1 4 の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、O、S、N、N R A 1、C、または C R A 2 であり；

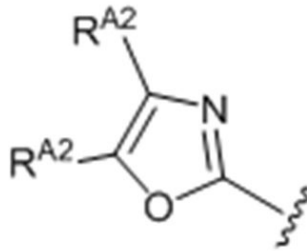
R A 1 の各々は、独立して、水素、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、および置換されたまたは非置換のヘテロアリールからなる群より選択され；

R A 2 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリール、-C N、-O R A 2 a、-N (R A 2 a) 2、および-S R A 2 a からなる群より選択され；ならびに R A 2 a の各々は、独立して、水素、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置

換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、および置換されたまたは非置換のヘテロアリールからなる群より選択されるか、あるいは、2つの R^{A2} 基は、連結されて、置換されたまたは非置換のヘテロ環式環を形成する、のものであり；

(ii) 式：

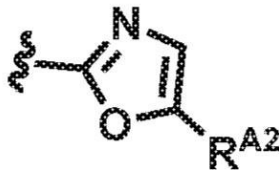
【化 17】



10

または

【化 18】

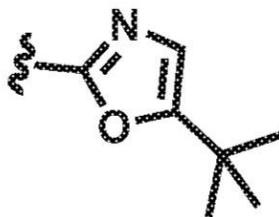


20

のものであり； R^{A2} が、置換されたアルキルまたは非置換のアルキルであってよく；または

(iii) 式：

【化 19】



30

のものである、請求項 1～5、7、および 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可能な塩。

40

【請求項 10】

L^1 が、 $-CH_2-$ または $l^c-S(=O)_2-l^b$ である、請求項 1～7 および 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可能な塩。

【請求項 11】

L^2 が、 $l^b-NR^{L2}C(=O)-l^m$ 、 $l^b-C(=O)NR^{L2}-l^m$ 、または $-NR^{L2}-$ であり、およびここで、 R^{L2} が水素であってよい、

請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 12】

X が、

(i) $x^m-CH_2CH_2-x^a$ 、 $x^m-CH=CH-x^a$ 、 $x^m-CH_2-NR^{LX}x$

50

a、 $xm-CH_2-O-CH_2-xa$ 、または $xm-CH_2-NR^1L^X-CH_2-xa$ ；
または、

(ii) $xm-S-C(=O)CH_2-xa$ ；

である、請求項1および5～7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可能な塩。

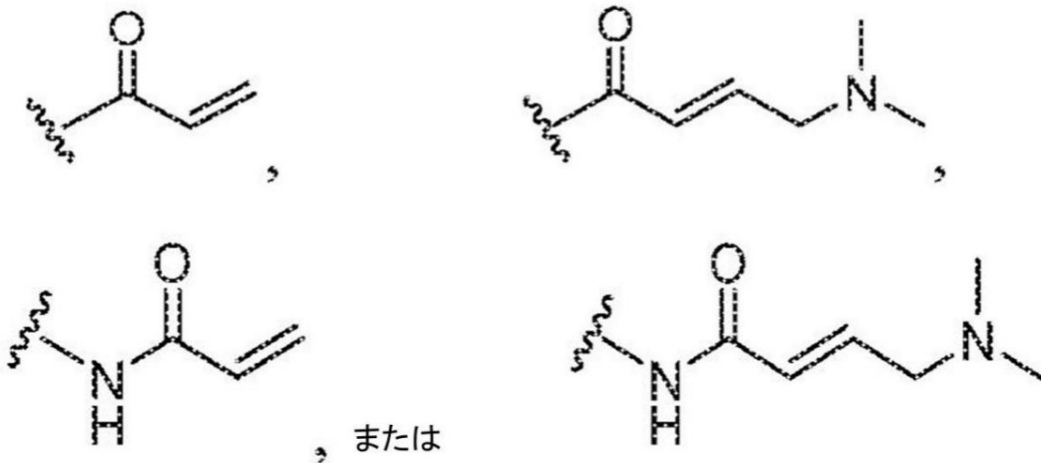
【請求項13】

R^1 が、水素、またはハロゲンである、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可能な塩。

【請求項14】

R^2 が、以下の式：

【化20】



のうちの1つのものである、請求項1～7および9～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項15】

(i) a_1 が0である；または

(ii) a_1 が1である；または

(iii) b_1 が0である；または

(iv) b_1 が1である；または

(v) c_1 が0である；または

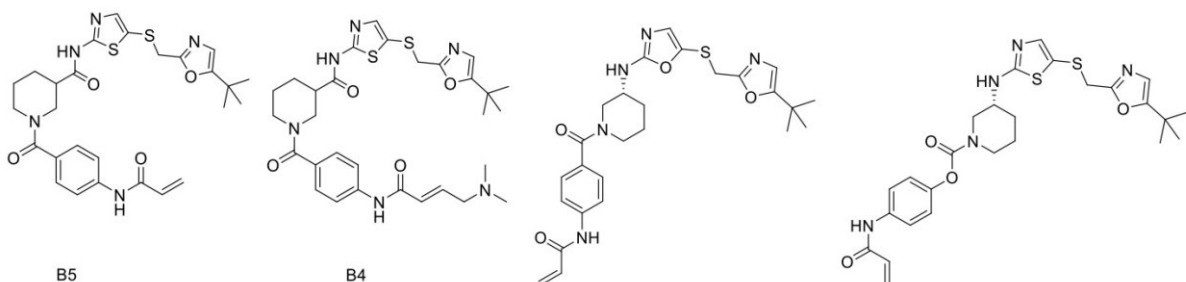
(vi) c_1 が1である、

請求項1～7および9～14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項16】

以下の式：

【化21】



10

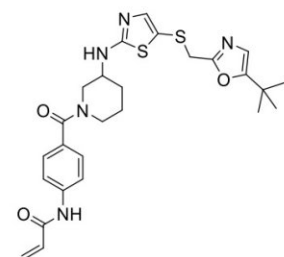
20

30

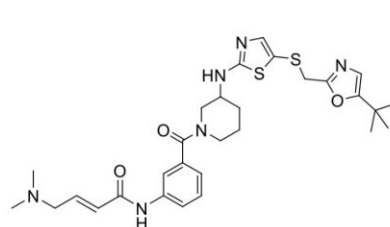
40

50

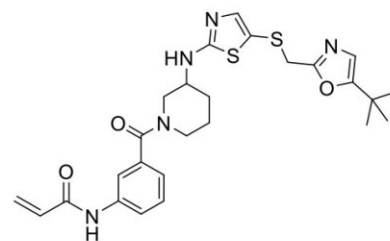
【化 2 2】



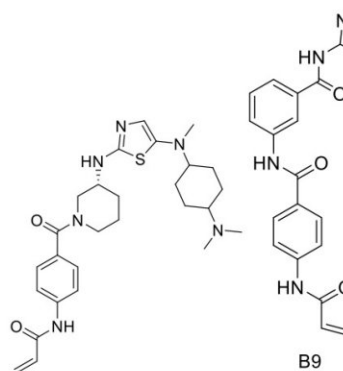
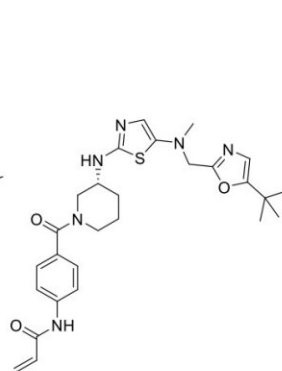
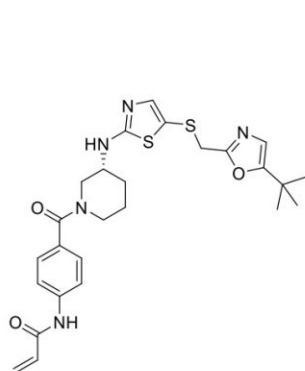
B12



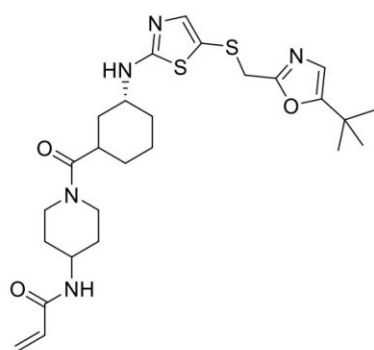
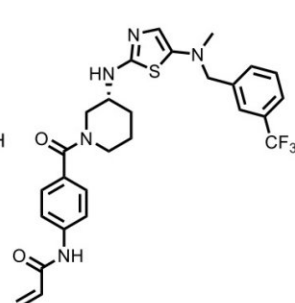
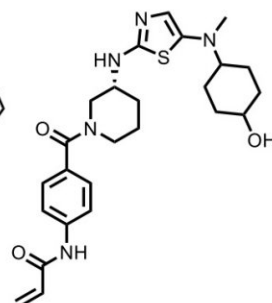
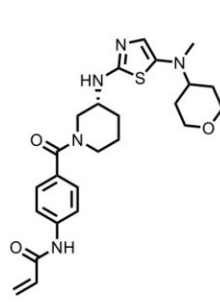
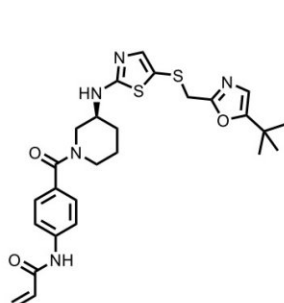
B16



B15



B9



10

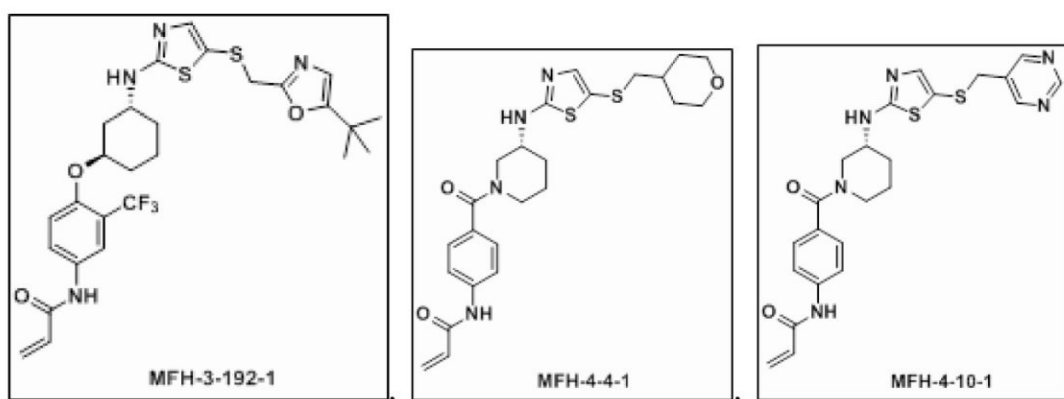
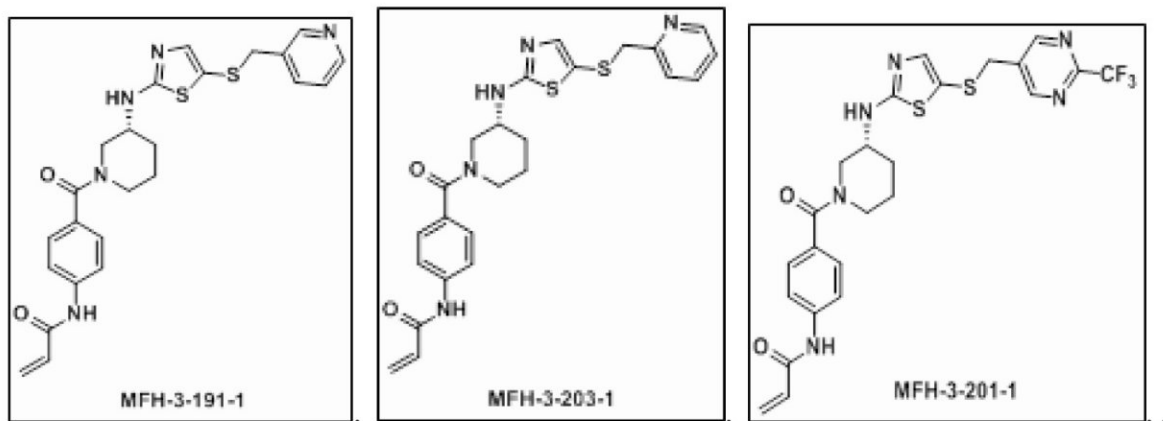
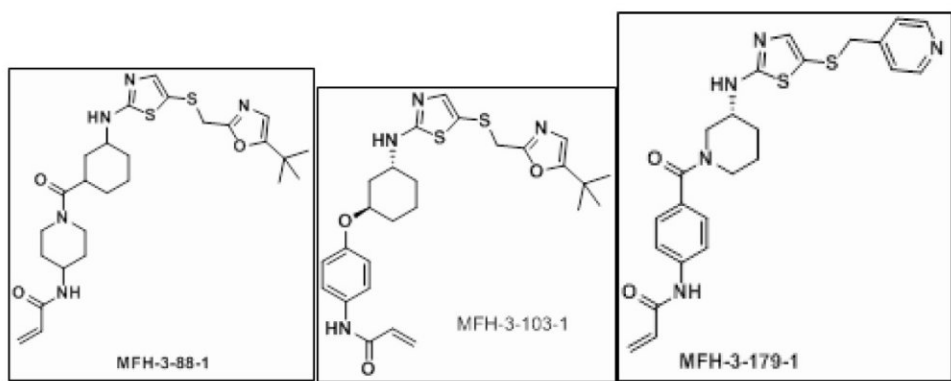
20

30

40

50

【化 2 4】



10

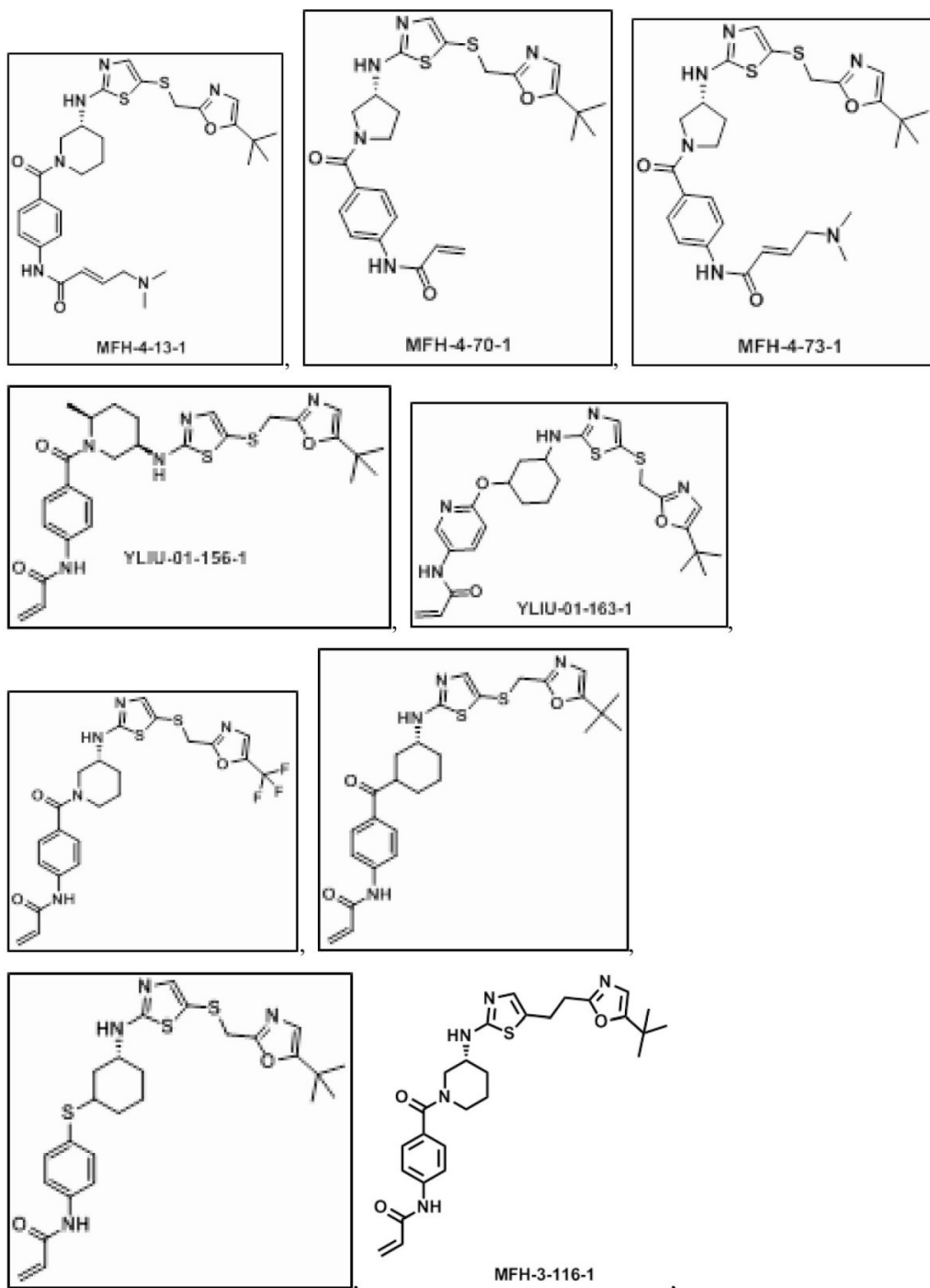
20

30

40

50

【化 2 5】



10

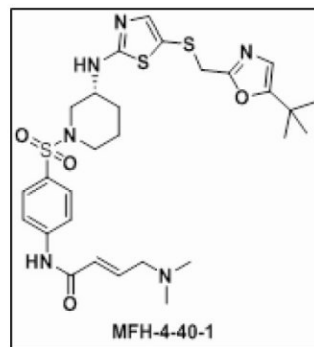
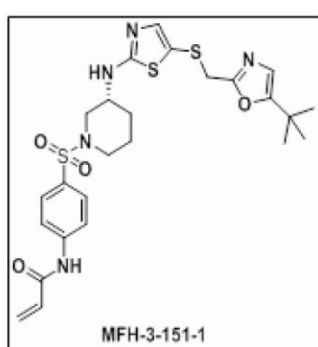
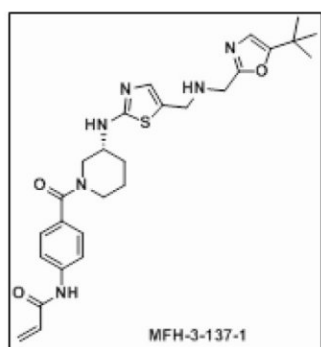
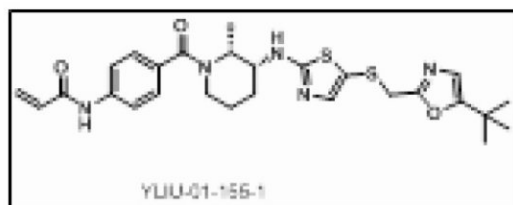
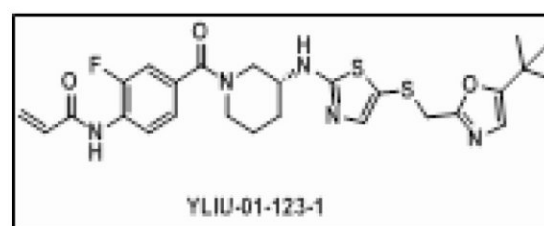
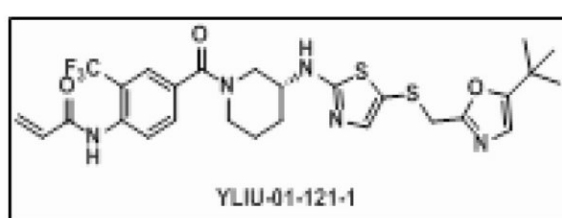
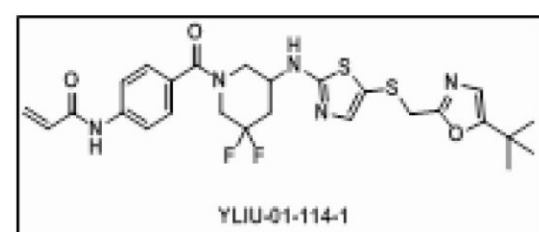
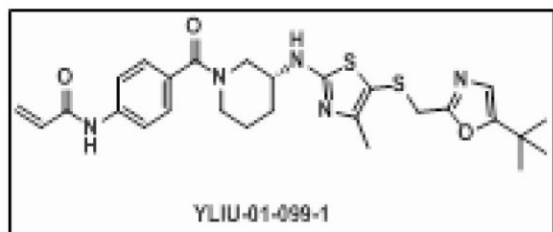
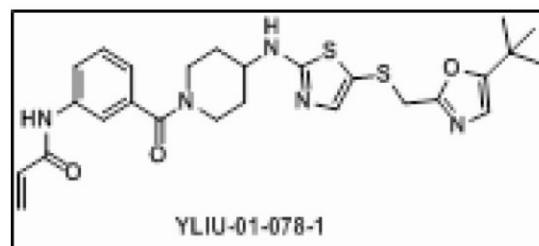
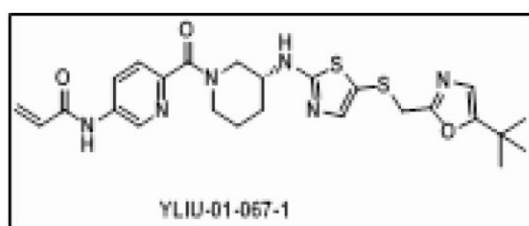
20

30

40

50

【化 2 6】



10

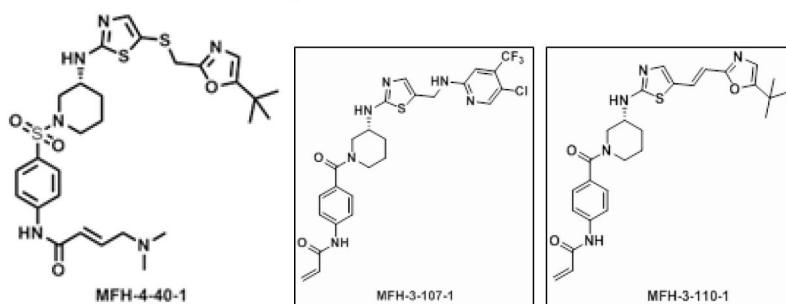
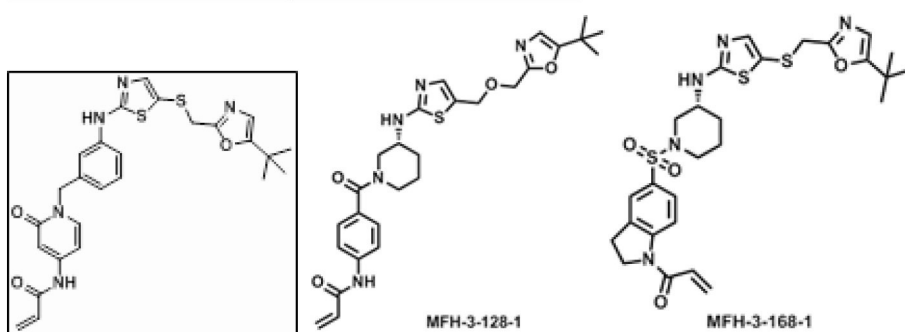
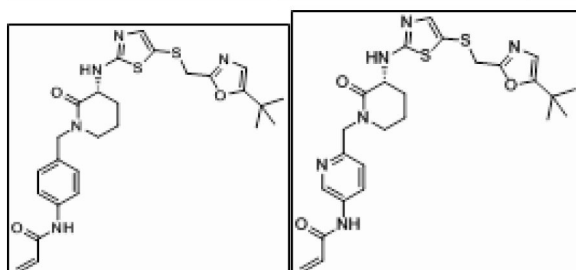
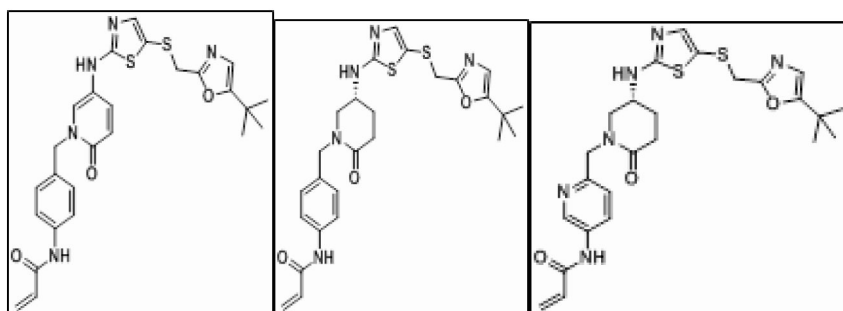
20

30

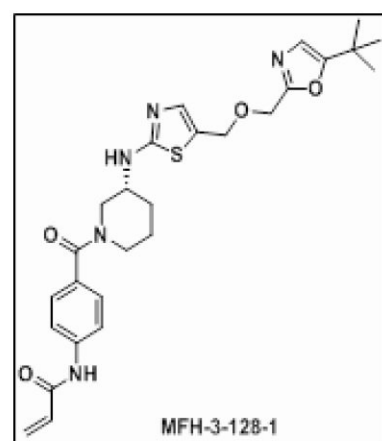
40

50

【化 2 7】



【化 2 8】



10

20

30

40

50

のうちの1つのものである化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項17】

L^1 が、 $-C(=O)-$ 、 $-NRL^1-$ 、 $lc-OC(=O)-lb$ 、 $lc-C(=O)O-lb$ 、 $lc-NRL^1C(=O)-lb$ 、または $lc-C(=O)NRL^1-lb$ ；およびここで R^1 が、水素であってよい、請求項1～7および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可能な塩。

【請求項18】

Xが、

(i) $xm-S-CH_2-xa$ 、

(ii) $xm-NRLX-CH_2-xa$ ；または

(iii) $-NRLX-$

である、請求項1～11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可能な塩。

【請求項19】

R^1X が、水素である、請求項1～11および18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項20】

R^1 が、F、Cl、BrまたはIである、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

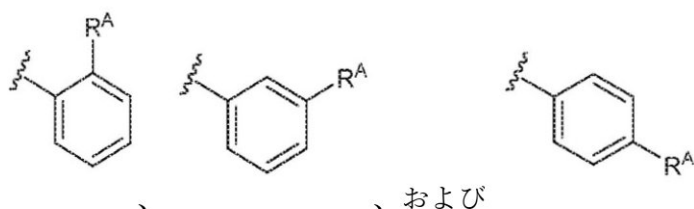
【請求項21】

環Aが、

(i) 非置換のフェニル；および

(ii) 以下の式：

【化29】



の1つであってよい、オルト置換されたフェニル、メタ置換されたフェニル、またはパラ置換されたフェニルから選択された、任意に置換されたフェニルである、請求項1～5および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可能な塩。

【請求項22】

環Aが、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニル、またはピペリジニルから選択された6員のヘテロシクリルである、請求項1～5および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可能な塩。

【請求項23】

以下の構造：

10

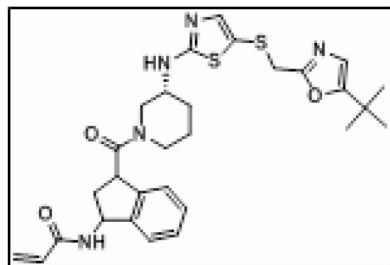
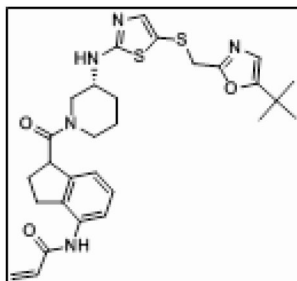
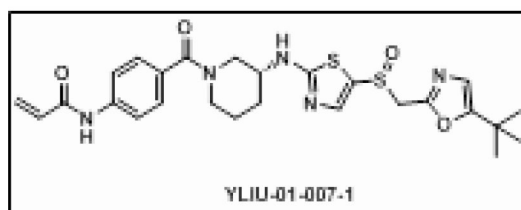
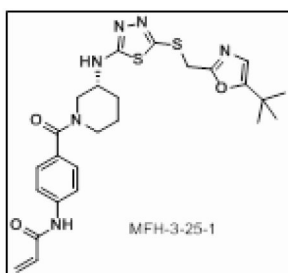
20

30

40

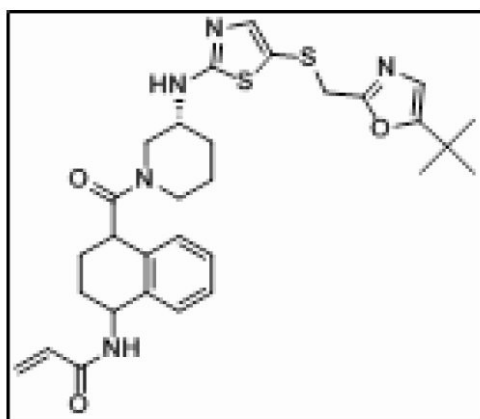
50

【化 3 0】



10

【化 3 1】



20

30

の 1 つから選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、および任意に薬学的に許容可能な賦形剤を含み、およびここで、それを必要とする対象において増殖性疾患を処置することにおける使用のための化合物の治療有効量を含んでもよい、医薬組成物。

【請求項 2 5】

任意に、対象が哺乳動物であり、および任意に、増殖性疾患が、

- (A) サイクリン依存性キナーゼ (CDK) の異常な活性、任意に過剰発現、に関連する；
- (B) アポトーシスの阻害に関連する；
- (C) がんである；
- (D) Mycタンパク質の過剰発現に関連する；
- (E) 白血病、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、メラノーマ、パーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、骨癌、大腸結腸癌、骨肉腫、乳癌、三種陰性乳癌 (TNBC)、ユーイング肉腫、脳癌、神経芽細胞腫、肺癌、小細胞肺癌 (SCLC)、または非小細胞肺癌 (NSCLC) である；
- (F) 良性腫瘍である；
- (G) 血管新生に関連する；
- (H) 炎症性疾患である；

40

50

- (I) 関節リウマチである；
- (J) 自己炎症性疾患である；または
- (K) 自己免疫性疾患である、

それを必要とする対象における増殖性疾患の処置における使用のための、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 6】

(A) 生体試料または対象におけるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の活性を阻害すること、ここで、サイクリン依存性キナーゼが、CDK7、CDK12、またはCDK13であってよい、およびここで、化合物が、CDK7のCys312、CDK12のCys1039、またはCDK13のCys1017を共有結合的に修飾することができてよい；

10

(B) 生体試料または対象において転写を阻害すること、ここで、転写が、MYC、KLF2、E2F2、CDK6、CCND3、E2F3、HNRPD、TET1またはIL7Rについて阻害されてもよい；

(C) 生体試料または対象における細胞増殖を阻害すること；または

(D) 生体試料または対象において細胞のアポトーシスを誘導すること

における使用のための、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 2 7】

1つ以上の医薬剤の治療有効量と組み合わせた使用のためのものであり、およびここで、医薬剤が、抗増殖剤、またはサイクリン依存性キナーゼ (CDK) の阻害剤、例えば、CDK7、CDK12、またはCDK13であってよく；およびここで、医薬剤が、CDK7のCys312、CDK12のCys1039、またはCDK13のCys1017を共有結合的に修飾することができてよい、請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 8】

対象が、ヒトである、使用のための、請求項 2 5 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

CDKが、CDK7、CDK12、またはCDK13である、使用のための、請求項 2 5 ～ 2 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2015年9月9日に出願された米国仮出願U.S.S.N. 62/216,271に対する35 U.S.C. § 119(e)下における優先権を主張し、当該仮出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府の支援

本発明は、国立衛生研究所により付与された助成金番号1 R01 CA179483-01A1下の政府の支援によりなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

40

【背景技術】

【0003】

発明の背景

サイクリン依存性キナーゼ (CDK) ファミリーのメンバーは、細胞増殖において重要な調節的役割を果たす。現在20種の既知の哺乳動物CDKが存在する。CDK7～CDK13が転写に関連付けられている一方で、CDK1、2、4および6が、実証可能な細胞周期との関連性を示す。

【0004】

哺乳動物CDKの間でユニークなことに、CDK7は、強化されたキナーゼ活性を有し、細胞周期および転写の両方を制御している。細胞質ゾルにおいて、CDK7は、ヘテロ三量体

50

複合体として存在し、CDK1/2活性化キナーゼ（CAK）として機能し、それにより、CDK7によるCDK1/2中の保存された残基のリン酸化が、完全な触媒的CDK活性および細胞周期の進行のために必要とされと考えられる。（Desai et al., "Effects of phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2." *Mol. Cell Biol.* 15, 345-350 (1995); Kaldis et al., "Analysis of CAK activities from human cells." *Eur. J. Biochem.* 267, 4213-4221 (2000); Larochelle et al., "Requirements for CDK7 in the assembly of CDK1/cyclin B and activation of CDK2 revealed by chemical genetics in human cells." *Mol. Cell* 25, 839-850 (2007)）。核においては、CDK7は、RNAポリメラーゼ（RNAP）II基本転写因子複合体のキナーゼコアを形成し、遺伝子の転写活性において必要なステップである、RNAP IIのC末端ドメイン（CTD）をリン酸化するという任を負う（Serizawa et al., "Association of CDK-activating kinase subunits with transcription factor TFIIF." *Nature* 374, 280-282 (1995); Shiekhata et al., "CDK-activating kinase complex is a component of human transcription factor TFIIF." *Nature* 374, 283-287 (1995); Drapkin et al., "Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 6488-6493 (1996); Liu et al., "Two cyclin-dependent kinases promote RNA polymerase II transcription and formation of the scaffold complex." *Mol. Cell Biol.* 24, 1721-1735 (2004); Akhtar et al., "TFIIF kinase places bivalent marks on the carboxy-terminal domain of RNA polymerase II." *Mol. Cell* 34, 387-393 (2009); Glover-Cutter et al., "TFIIF-associated CDK7 kinase functions in phosphorylation of C-terminal domain Ser7 residues, promoter-proximal pausing, and termination by RNA polymerase II." *Mol. Cell Biol.* 29, 5455-5464 (2009)）。まとめると、CDK7の2つの機能、すなわち、CAKおよびCTDリン酸化は、細胞増殖、細胞周期、および転写の重要な面を支持する。

【0005】

CDK12およびCDK13は、細胞周期制御因子についてのcDNAスクリーニングにおいて同定された。それらのサイクリンのパートナーがまだ知られていなかったため、それらは最初、それぞれCRKRSおよびCDC2L5と名付けられた（Ko et al., *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 2591-2603; Marques et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2000, 279(3):832-837）。それらは、それぞれ1490および1512アミノ酸の、保存された中心のCTDキナーゼドメイン、およびそれらのNおよびC末端領域において同定される変性したRSドメインを有するタンパク質であることが見出された（Even et al., *J Cell Biochem.*, 2006, 99(3), 890-904）。

【0006】

エビデンスは、CDK12およびCDK13が、がんの発症において重要な役割を果たすことを示してきた。包括的なゲノム的アプローチは、CDK12が、高悪性度の漿液性卵巣癌（当該疾患の最も致死性の高い形態）において、体細胞において最も高頻度で変異する遺伝子のうちの1つであると同定した（Erratum, *Nature*, 2011, 474(7353), 609-615）。キナーゼドメインにおける幾つかの同定された点変異は、この疾患の発症／進行のためのCDK12のキナーゼ活性の決定的な重要性を示す。CDK12はまた、乳癌の発症に寄与することが見出されている。重要なことに、CDK12は、染色体17上で、乳癌易罹患性についてのいくつかの候補遺伝子を含む遺伝子座17q21中に位置し（Kauraniemi et al., *Cancer Res.*, 2001, 61(22), 8235-8240）、乳房腫瘍のうちの約20%においてチロシンキナーゼ受容体ERBB2と共に共増幅および過剰発現される。CDK12とERBB2との間の遺伝子融合はまた、胃癌においても検出された（Zang et al., *Cancer Res.*, 2011, 71(1), 29-39）。CDK12はまた、エストロゲン陽性乳癌における、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路の改変を介したタモキシフェン感受性の改変においても関連付けられる（Iorns et al., *Carcinogenesis*, 2009, 30(10):1696-1701）。

【0007】

CDK7、CDK12およびCDK13などのキナーゼの、細胞周期制御、細胞増殖、分化およびアポトーシスにおける重要な制御機能に起因して、研究ツールとしてのみならず、疾患の処置における治療剤としての使用のための、選択的モジュレータを含むこれらのキナーゼの活性のモジュレータを開発することは、重要である。

【発明の概要】

【0008】

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）、例えばCDK7、CDK12およびCDK13は、細胞周期の重要な制御因子である。それらの連続的な活性化および不活化は、細胞周期を前に駆動する。CDKの活性は、正または負のリン酸化、サイクリンのような調節性タンパク質の結合およびCDK阻害剤などの多重の機構により制御される。殆どのCDKは、完全なキナーゼ活性を達成するために、Tループ中に位置するスレオニン残基のリン酸化を必要とする。このスレオニン残基は、細胞周期制御において機能する全てのCDKにおいて保存されている。このリン酸化を担う酵素は、したがって、CDK活性化キナーゼまたはCAKと名付けられる。CAK複合体は、CDK7、CDK12、CDK13、サイクリンHおよびMAT1からなることが見出されている。そのCAKの機能の他に、CDK7、CDK12、およびCDK13もまた、転写およびおそらくはDNA修復において、役割を果たす。このことは、CDK7、CDK12、およびCDK13酵素複合体が、細胞において複数の機能、例えば細胞周期制御、アポトーシス、転写制御およびDNA修復に関与することを示唆する。

【0009】

本発明は、式（I'）、（II'）、（I）、（II）の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物を提供する。式（I'）、（II'）、（I）、（II）の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物は、キナーゼの活性を阻害することができる。本明細書において記載される化合物は、ある態様において、特定のCDKのサブタイプ、例えば、CDK7、CDK12、またはCDK13を選択的に阻害することができる。ある態様において、式（I'）、（II'）、（I）および（II）の化合物は、他のキナーゼと比較して、CDK7について選択的である。ある態様において、式（I'）、（II'）、（I）および（II）の化合物は、他のキナーゼと比較して、CDK12および／またはCDK13について選択的である。本発明はまた、キナーゼ（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13）の阻害を研究するために、ならびに、キナーゼ（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13）の過剰発現および／または異常な活性に関連する疾患の予防および／または処置のための治療剤として、本発明の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物を使用する方法を提供する。ある態様において、本発明の化合物は、対象における増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳癌、神経芽細胞腫、肺癌、大腸癌）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）の予防および／または処置のために用いられる。

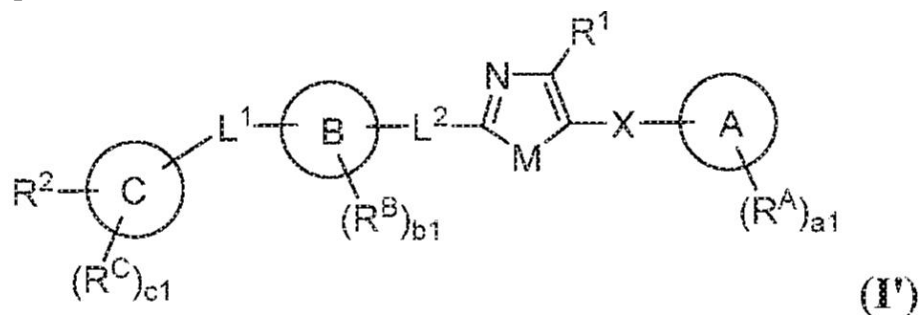
【0010】

CDK7、CDK12、およびCDK13の選択的阻害剤の発見が、CDKファミリーのメンバーのキナーゼドメインの高い配列および構造の類似性により妨げられていたことから、転写サイクリン依存性キナーゼ（tCDK）の選択的阻害剤の開発は、転写の制御に対するそれらの個々の寄与の解体、およびそれらの治療的潜在力の評価を可能にするであろう。いかなる特定の理論によっても拘束されることは望まないが、本発明の化合物のCDK7、CDK12および／またはCDK13についての選択性は、当該化合物がこれらのキナーゼの特定のシステイン残基（例えばCDK7のCys312、CDK12のCys1039、CDK13のCys1017）を共有結的に修飾する能力に起因し得る。

【0011】

一側面において、本発明は、式 (I') :

【化 1】



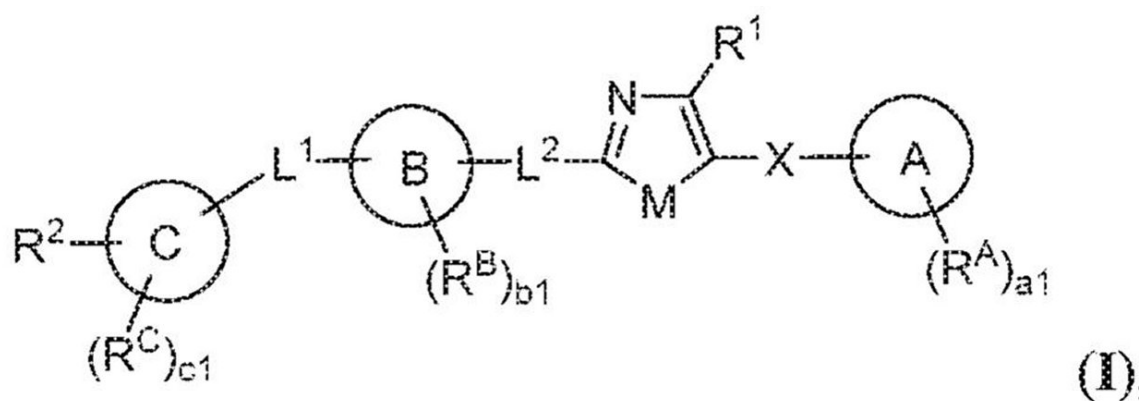
10

の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体およびプロドラッグを提供し、ここで、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、環A、環B、環C、L¹、L²、X、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されたとおりである。

【0012】

一側面において、本発明は、式 (I) :

【化 2】



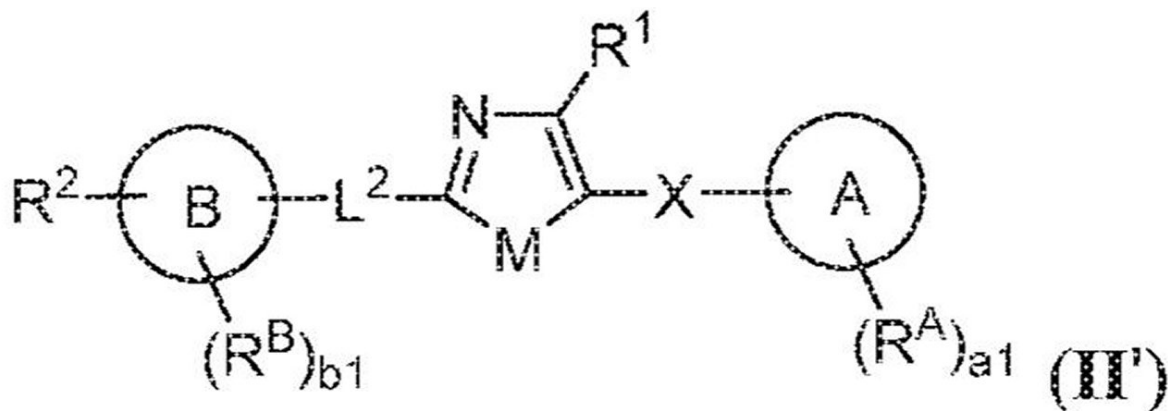
20

の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体およびプロドラッグを提供し、ここで、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、環A、環B、環C、L¹、L²、X、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されたとおりである。

【0013】

一側面において、本発明は、式 (II') :

【化 3】



40

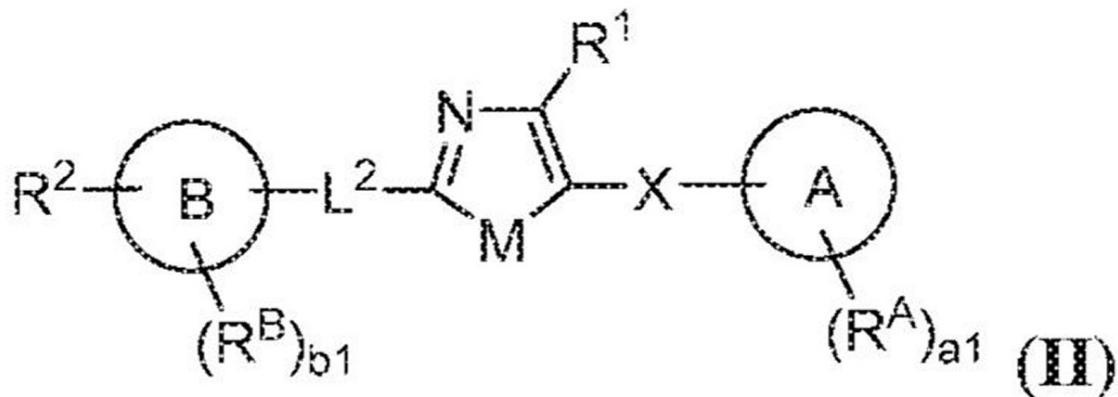
50

の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体およびプロドラッグを提供し、ここで、R¹、R²、R^A、R^B、環A、環B、L²、X、a₁およびb₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0014】

一側面において、本発明は、式（II）：

【化4】



の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体およびプロドラッグを提供し、ここで、R¹、R²、R^A、R^B、環A、環B、L²、X、a₁およびb₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0015】

別の側面において、本開示は、本明細書において記載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、本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される化合物の治療または予防有効量を含む。医薬組成物は、それを必要とする対象において増殖性疾患を処置するため、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防するため、対象、生体試料、組織もしくは細胞においてタンパク質キナーゼの活性を阻害するため、および／または細胞においてアポトーシスを誘導するために有用であり得る。ある態様において、増殖性疾患は、炎症性疾患である。ある態様において、炎症性疾患は、関節リウマチ、クローン病または線維症である。

【0016】

別の側面において、本発明は、増殖性疾患を処置および／または予防するための方法を提供する。処置され得る例示的な増殖性疾患として、がん、良性腫瘍、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患が挙げられる。ある態様において、がんは、膵臓癌、肺癌（例えば小細胞肺癌（SCLC）および非小細胞肺癌）、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳癌、神経芽細胞腫および大腸結腸癌からなる群より選択される。

【0017】

本発明の別の側面は、本明細書において記載される化合物を用いて、生体試料または対象において、キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13））の活性を阻害する方法に関する。ある態様において、方法は、CDK7の選択的阻害を含む。ある態様において、方法は、CDK12の選択的阻害を含む。ある態様において、方法は、CDK13の選択的阻害を含む。

【0018】

また本発明により提供されるのは、本明細書において記載される化合物を用いて、生体試料または対象の細胞における1つ以上の遺伝子の転写を阻害する方法である。CDK7の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。

。ある態様において、これらの遺伝子は、MYC、RUNX1、MYB、TAL1、GATA3、KLF2、HNRPD1、p21、ASCL1、MYCN、INSM1、NEUROD1、NEUROG1、FOXG1、FOXA1、SOX2、SOX4、BCL11A、OTX2、GAT2、PHOX2B、PLK2、TAF1、CTGF、WEE1、SDIM、JUN、PIM1、IL8およびFOS1からなる群より選択される1つ以上である。CDK12の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。ある態様において、これらの遺伝子は、BRCA1、FANCI、ATR、FANCD2、APEX1、NEK9、CHEK1、CHEK2、ATM、RAD51C、RAD51D、ORC3L、MDC1、TERF2、ERCC4、FANCF、PARP9、RUNX1、MYB、TAL1、MCL1、MYC、BCL2、ETS1およびEWS-FLI1からなる群より選択される1つ以上である。CDK13の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。ある態様において、遺伝子は、SNORA38である。

10

【0019】

本発明はまた、生体試料または対象において細胞増殖を阻害する方法を提供する。なお別の側面において、本発明は、生体試料または対象において細胞のアポトーシスを誘導する方法を提供する。

【0020】

本発明は、それを必要とする対象に、本明細書において記載されるような、化合物の有効量またはその医薬組成物を投与するための方法を提供する。また記載されるのは、細胞を、本明細書において記載されるような、化合物の有効量またはその医薬組成物と接触させるための方法である。ある態様において、本明細書において記載される方法は、対象に付加医薬剤を投与することをさらに含む。ある態様において、本明細書において記載される方法は、細胞を、付加医薬剤と接触させることをさらに含む。本明細書において記載される方法は、対象に対して放射線療法、免疫療法および／または移植を行うことをさらに含んでもよい。

20

【0021】

さらに別の側面において、本発明は、対象における疾患（例えばがんなどの増殖性疾患）の処置における使用のための、式（I'）、（II'）、（I）、（II）の化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物を提供する。

【0022】

本開示の別の側面は、本明細書に記載される化合物またはその医薬組成物の容器を含むキットに関する。本明細書に記載されるキットは、化合物または医薬組成物の単回用量(single dose)または複数回用量(multiple doses)を包含し得る。キットは本開示の方法に有用であり得る。ある態様において、キットは化合物または医薬組成物を用いるための説明書をさらに包含する。本明細書に記載されるキットはまた、U.S. 食品医薬品局(FDA)などの規制当局によって要求される情報（例えば処方情報）をもまた包含する。

30

【0023】

本発明の1つ以上の態様の詳細は、本明細書において記載される。本発明の他の特徴、目的および利点は、詳細な説明、例、図面および請求の範囲から明らかとなるであろう。

【0024】

本明細書において組み込まれ、これの一部を構成する添付の図面は、説明と一緒に、本発明のいくつかの態様を説明し、本発明の原理を説明するために役立つ。

40

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、本明細書において記載される例示的な化合物の化学構造、および例示的な化合物の、選択されたサイクリン依存性キナーゼを阻害することにおけるIC₅₀値を示す。

【0026】

【図2】図2Aは、化合物B12が、62.5 nM～1 μMの濃度の処置において、細胞内CDK12およびCDK13の結合を示すことを示す。化合物B12で6時間にわたり処置さ

50

れたJurkat細胞は、DMSO処置細胞と比較して、CDK12およびCDK13関連サイクリンKの、ビオチン-THZ1によるプルダウンの減少を示す。これらのデータは、B 1 2による細胞の処置が、細胞中で、これらの濃度において、ビオチン-THZ1がCDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体にこれらの複合体の連続的結合により結合することを、遮断することを示す。サイクリンH (Cyc H) プルダウンは、影響を受けず、このことは、CDK7の結合が影響を受けないことを示している。図2Bは、化合物B 1 2の構造を示す。

【0027】

【図3】図3は、100 nM、50 nM、25 nMおよび12.5 nMの濃度での、化合物B 1 2、B 1 5およびB 1 6 (DMSO対照と比較して) の、CDK12およびCDK13関連サイクリンKに対する結合を示す。Jurkat細胞を、各化合物 (またはDMSO) で6時間にわたり処置し、その後、溶解し、ビオチン-THZ1でプルダウンさせ、その後、サイクリンK (Cyc K) およびサイクリンH (Cyc H) についてウェスタンブロットした。化合物B 1 2は、CDK12およびCDK13関連サイクリンKに対する結合を示すが、一方、化合物B 1 5およびB 1 6はそうではなかった。化合物B 1 2は、25 nMまで下る処置についてCDK12およびCDK13関連サイクリンKのプルダウンを遮断することができるが、一方、化合物B 1 5およびB 1 6は、サイクリンKプルダウンに対して非常に小さな効果を示す。これらの結果は、25 nMもの低い濃度において、B 1 2は、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体を首尾よくターゲティングすることを示す。

【0028】

【図4】図4は、例示される化合物による細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体の結合を示す。Jurkat細胞を、500 nMの濃度の各々の化合物で6時間にわたり処置し、その後、溶解し、ビオチン-THZ1でプルダウンさせ、その後、サイクリンK (Cyc K) およびサイクリンH (Cyc H) についてウェスタンブロットした。化合物B 1、B 3、B 4、B 5、B 6、B 8、B 9およびB 1 2は、CDK12およびCDK13関連サイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体に首尾よく結合し、それによりビオチン-THZ1プルダウンを遮断することを示している。一方、化合物B 5、B 8およびB 9は、より顕著なサイクリンHプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK7-サイクリンH複合体を首尾よくターゲティングし、ビオチン-THZ1プルダウンを妨害することを示している。

【0029】

【図5】図5は、本明細書において記載される選択された化合物の増殖アッセイの例示的な結果を示す。Jurkat細胞を、30,000細胞/ウェルで播種し、示される用量の化合物で処置した。細胞を、72時間にわたり増殖させた。細胞を、CELLTITER GLO (Promega) を用いてアッセイし、細胞の代謝活性の指標である存在するATPの量を測定することにより細胞生存率を決定した。上のパネル：発光値 (y軸) ; μ Mにおける濃度 (uM) (x軸) ; 曲線は、PRISMを用いて作製した。下のパネル： μ MにおけるIC50値。エラーバーは、+/-標準偏差を示す。試験された全ての化合物が、多様な程度で抗増殖効果を示した。

【0030】

【図6】図6は、化合物B 1 2による例示的なCDK12の質量スペクトル標識を示す。化合物B 1 2は、5倍過剰量の化合物B 1 2で1時間にわたり4°Cで処置した場合、CDK12を標識することができる。

【0031】

【図7】図7は、例示される化合物による細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体の結合を示す。Jurkat細胞を、500 nMの濃度の各々の化合物で6時間にわたり処置し、その後、溶解し、ビオチン-THZ1でプルダウンさせ、その後、サイクリンK (Cyc K) およびサイクリンH (Cyc H) についてウェスタンブロットした。CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体のプルダウン効率を低下させる化合物これらの化合物が、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体を首尾よくターゲティングし、した

がって、これらの複合体のビオチン-THZ1プルダウンを遮断することができたことを示す。図7Aにおいて、化合物MFH 2-90-1およびMFH 2-102-1は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体に結合することができ、ビオチン-THZ1によるプルダウンを遮断することができたことを示している。図7Bにおいて、化合物MFH 2-90-1、MFH 3-103-1およびMFH3-151-1は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体に結合することができ、それによりビオチン-THZ1によるプルダウンを遮断することができたことを示している。

【0032】

【図8】図8は、例示される化合物による細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体の結合を示す。Jurkat細胞を、500 nMの濃度の各々の化合物で6時間にわたり処置し、その後、溶解し、ビオチン-THZ1でプルダウンさせ、その後、サイクリンK (Cyc K) およびサイクリンH (Cyc H) についてウェスタンブロットした。CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体のプルダウン効率を低下させる化合物これらの化合物が、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体を首尾よくターゲティングし、したがって、これらの複合体のビオチン-THZ1プルダウンを遮断することができたことを示す。図8Aにおいて、化合物THZ 5-31およびMFH 2-90-1は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK12およびCDK13関連複合体を首尾よくターゲティングして、ビオチン-THZ1結合を遮断することを示している。図8Bにおいて、化合物THZ 5-31、MFH 2-90-1、THZ-CE B-15およびTHZ-CE B-16は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK12およびCDK13関連複合体を首尾よくターゲティングして、ビオチン-THZ1結合を遮断することを示している。

【0033】

【図9】図9は、例示される化合物による細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体の結合を示す。Jurkat細胞を、500 nMの濃度の各々の化合物で4時間にわたり処置し、その後、溶解し、ビオチン-THZ1でプルダウンさせ、その後、サイクリンK (Cyc K) およびサイクリンH (Cyc H) についてウェスタンブロットした。CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体のプルダウン効率を低下させる化合物これらの化合物が、細胞内CDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体を首尾よくターゲティングし、したがって、これらの複合体のビオチン-THZ1プルダウンを遮断することができたことを示す。図9Aにおいて、化合物THZ 5-31、MFH 2-90-1、MFH 3-75-1およびMFH3-81-1は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK12およびCDK13関連複合体を首尾よくターゲティングして、ビオチン-THZ1結合を遮断することを示している。図9Bにおいて、化合物THZ 5-31、MFH 4-70-1およびMFH4-70-1は、ビオチン-THZ1によるサイクリンKプルダウンの喪失を示し、このことは、これらの化合物が、細胞におけるCDK12およびCDK13関連複合体を首尾よくターゲティングして、ビオチン-THZ1結合を遮断することを示している。

【0034】

定義

具体的な官能基および化学用語の定義が下でより詳細に記載される。化学元素はHandbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、具体的な官能基はそこに記載されるどおりに一般に定義される。

【0035】

加えて、有機化学の一般の法則、さらには具体的な官能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, 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, V

10

20

30

40

50

CH 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。本開示は、いかなるやり方によっても、本明細書に記載の置換基の例示列挙で限定されることを意図していない。

【0036】

本明細書に記載される化合物は1つ以上の不斉中心を含み得、それゆえに種々の異性体形態、例えばエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は単体のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得るか、または、立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を包含する）。異性体は、当業者に知られている方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を包含する）によって混合物から単離され得るか；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、他の異性体を実質的にない単体の異性体としての、およびその代わりに、種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載される化合物を包摂する。

【0037】

値の範囲が列挙されるときには、範囲内の各値および部分範囲を包摂することが意図される。例えば「C₁～6」はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～6、C₁～5、C₁～4、C₁～3、C₁～2、C₂～6、C₂～5、C₂～4、C₂～3、C₃～6、C₃～5、C₃～4、C₄～6、C₄～5、およびC₅～6を包摂することが意図される。

【0038】

用語「脂肪族」は、飽和および不飽和両方の直鎖（すなわち非分岐）、分岐、非環式、環式、または多環式脂肪族炭化水素を包含し、それらは1つまたは2つ以上の官能基によって任意置換される。当業者によって認められるであろうとおり、「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル部分を包含するが、これに限定されないことを本明細書においては意図される。それゆえに、用語「アルキル」は、直鎖、分岐、および環式アルキル基を包含する。同様の慣例が他の総称的な用語、例えば「アルケニル」、「アルキニル」、および同類に適用される。なおその上に、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、および同類は、置換および無置換の基の両方を包摂する。ある態様において、「低級アルキル」は、1～6つの炭素原子を有する（環式、非環式、置換、無置換、分岐、または非分岐）アルキル基を表すために用いられる。

【0039】

ある態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある種の他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。まだ他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～4個の炭素原子を含有する。例示のための脂肪族基は、それゆえに、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、-CH₂-シクロプロピル、ビニル、アリル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、シクロブチル、-CH₂-シクロブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、tert-ペンチル、シクロペンチル、-CH₂-シクロペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、シクロヘキシル、-CH₂-シクロヘキシル部分、および同類を包含するが、これらに限定されず

、これもやはり1以上の置換基を持ち得る。アルケニル基は、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、および同類を包含するが、これらに限定されない。代表的なアルキニル基は、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニル、および同類を包含するが、これに限定されない。

【0040】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝飽和炭化水素基のラジカルを言う（「C₁～10アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～9つの炭素原子を有する（「C₁～9アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～8つの炭素原子を有する（「C₁～8アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～7つの炭素原子を有する（「C₁～7アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～6つの炭素原子を有する（「C₁～6アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～5つの炭素原子を有する（「C₁～5アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～4つの炭素原子を有する（「C₁～4アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～3つの炭素原子を有する（「C₁～3アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～2つの炭素原子を有する（「C₁～2アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1つの炭素原子を有する（「C₁アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は2～6つの炭素原子を有する（「C₂～6アルキル」）。C₁～6アルキル基の例は、メチル（C₁）、エチル（C₂）、プロピル（C₃）（例えばn-プロピル、イソプロピル）、ブチル（C₄）（例えばn-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル）、ペンチル（C₅）（例えば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、第三級アミル）、およびヘキシル（C₆）（例えばn-ヘキシル）を包含する。アルキル基の追加の例はn-ヘプチル（C₇）、n-オクチル（C₈）、および同類を包含する。別様に指定されない限り、アルキル基のそれぞれは独立して無置換であるか（「無置換アルキル」）、または1つ以上の置換基（例えばハロゲン、例えばF）によって置換される（「置換アルキル」）。ある態様において、アルキル基は無置換C₁～10アルキルである（例えば無置換C₁～6アルキル、例えば-CH₃）。ある態様において、アルキル基は置換C₁～10アルキルである（例えば置換C₁～6アルキル、例えば-CH₃（Me）、非置換のエチル（Et）、非置換のプロピル（Pr、例えば非置換のn-プロピル（n-Pr）、非置換のイソプロピル（i-Pr）、非置換のブチル（Bu、例えば非置換のn-ブチル（n-Bu）、非置換のtert-ブチル（tert-Buまたはt-Bu）、非置換のsec-ブチル（sec-Bu）、非置換のイソブチル（i-Bu））。ある態様において、アルキル基は、置換されたC₁～10アルキル（例えば置換されたC₁～6アルキル、例えば-CF₃、Bn）である。

【0041】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子および1以上の炭素-炭素二重結合を有し、三重結合を有さない、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指す（「C₂～20アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～10個の炭素原子を有する（「C₂～10アルケニル」）。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つ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（例えば2-ブテニル中）または末端（例えば1-ブテニル中）であり得る。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

10

20

30

40

50

ニル (C₄)、2-ブテニル (C₄)、ブタジエニル (C₄)、および同類を包含する。C₂～6 アルケニル基の例は、前述の C₂～4 アルケニル基、さらにはペンテニル (C₅)、ペンタジエニル (C₅)、ヘキセニル (C₆)、および同類を包含する。アルケニル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)、および同類を包含する。別様に指定されない限り、アルケニル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか (「無置換アルケニル」) または 1 以上の置換基によって置換される (「置換アルケニル」)。ある態様において、アルケニル基は無置換 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 (例えば、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ または

【化 5】



) は、(E) または (Z) 二重結合であってもよい。

【0042】

「アルキニル」は、2～20 個の炭素原子、1 以上の炭素-炭素三重結合、および任意に 1 以上の二重結合を有する、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを指す (「C₂～20 アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は 2～10 個の炭素原子を有する (「C₂～10 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 (「C₂～9 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 (「C₂～8 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 (「C₂～7 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 (「C₂～6 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 (「C₂～5 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 (「C₂～4 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 (「C₂～3 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 (「C₂ アルキニル」)。1 個または以上の炭素-炭素三重結合は内部 (例えば 2-ブチニル中) または末端 (例えば 1-ブチニル中) であり得る。C₂～4 アルキニル基の例は、限定なしにエチニル (C₂)、1-プロピニル (C₃)、2-プロピニル (C₃)、1-ブチニル (C₄)、2-ブチニル (C₄)、および同類を包含する。C₂～6 アルケニル基の例は前述の C₂～4 アルキニル基、さらにはペンチニル (C₅)、ヘキシニル (C₆)、および同類を包含する。アルキニルの追加の例は、ヘプチニル (C₇)、オクチニル (C₈)、および同類を包含する。別様に指定されない限り、アルキニル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか (「無置換アルキニル」) または 1 以上の置換基によって置換される (「置換アルキニル」)。ある態様において、アルキニル基は無置換 C₂～10 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 C₂～10 アルキニルである。

【0043】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3～10 個の環内炭素原子 (「C₃～10 カルボシクリル」) および 0 個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は 3～8 個の環内炭素原子を有する (「C₃～8 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 3～6 個の環内炭素原子を有する (「C₃～6 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 3～6 個の環内炭素原子を有する (「C₃～6 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 個の環内炭素原子を有する (「C₅～10 カルボシクリル」)。例示的な C₃～6 カルボシクリル基は、限定なしにシクロプロピル (C₃)、シクロプロペニル (C₃)、シクロブチル (C₄)、

シクロブテニル (C₄)、シクロペンチル (C₅)、シクロペンテニル (C₅)、シクロヘキシル (C₆)、シクロヘキセニル (C₆)、シクロヘキサジエニル (C₆)、および同類を含む。例示的な C₃~8 カルボシクリル基は、限定なしに、前述の C₃~6 カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル (C₇)、シクロヘプテニル (C₇)、シクロヘプタジエニル (C₇)、シクロヘプタトリエニル (C₇)、シクロオクチル (C₈)、シクロオクテニル (C₈)、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニル (C₇)、ビスクロ [2. 2. 2] オクタニル (C₈)、および同類を含む。例示的な C₃~10 カルボシクリル基は、限定なしに、前述の C₃~8 カルボシクリル基、さらにはシクロノニル (C₉)、シクロノネニル (C₉)、シクロデシル (C₁₀)、シクロデセニル (C₁₀)、オクタヒドロ-1H-インデニル (C₉)、デカヒドロナフタレニル (C₁₀)、スピロ [4. 5] デカニル (C₁₀)、および同類を含む。前述の例が例示している通り、ある態様において、カルボシクリル基は単環式であるか (「単環式カルボシクリル」)、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば二環式系を含有するか (「二環式カルボシクリル」) のいずれかであり、飽和であり得るかまたは部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」はまた、上で定義されている炭素環式環が 1 つまたは 2 つ以上のアリールまたはヘテロアリール基と縮合しており、取り付け点が炭素環式環上にある環系をも含む。かかる場合には、炭素数は炭素環式環系中の炭素数を継続して指示する。別様に指定されない限り、カルボシクリル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか (「無置換カルボシクリル」) または 1 つもしくは 2 つ以上の置換基によって置換される (「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無置換 C₃~10 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 C₃~10 カルボシクリルである。

【0044】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は 3~10 個の環内炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である (「C₃~10 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 個の環内炭素原子を有する (「C₃~8 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 個の環内炭素原子を有する (「C₃~6 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 個の環内炭素原子を有する (「C₅~6 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 個の環内炭素原子を有する (「C₅~10 シクロアルキル」)。C₅~6 シクロアルキル基の例はシクロペンチル (C₅) およびシクロヘキシル (C₅) を含む。C₃~6 シクロアルキル基の例は、前述の C₅~6 シクロアルキル基、さらにはシクロプロピル (C₃) およびシクロブチル (C₄) を含む。C₃~8 シクロアルキル基の例は前述の C₃~6 シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル (C₇) およびシクロオクチル (C₈) を含む。別様に指定されない限り、シクロアルキル基のそれぞれは、独立して無置換であるか (「無置換シクロアルキル」) または 1 以上の置換基によって置換される (「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無置換 C₃~10 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 C₃~10 シクロアルキルである。

【0045】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、環内炭素原子および 1~4 個の環内ヘテロ原子を有する 3~10 員非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される (「3~10 員ヘテロシクリル」)。1 以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、原子価が許容すれば取り付け点は炭素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」) または縮合、架橋、もしくはスピロ環系 (例えば二環式系 (「二環式ヘテロシクリル」)) のいずれかであり得、飽和であり得るかまたは部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は 1 以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されているヘテロ環式環が 1 以上のカルボシクリル基と縮合しており、取り付け点がカルボシクリルもしくはヘテロ環式環上のいずれかにある環系、ま

たは、上で定義されているヘテロ環式環が1以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、取り付け点がヘテロ環式環上にある環系をもまた包含する。かかる場合には、環員数はヘテロ環式環系中の環員数を継続して指示する。別様に指定されない限り、ヘテロシクリルのそれぞれは独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換ヘテロシクリル」）または1以上の置換基によって置換される（「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無置換3～10員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は置換3～10員ヘテロシクリルである。

【0046】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～10員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される（「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内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～8員非芳香族環系であり、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内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～6員非芳香族環系であり、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個の環内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個の環内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個の環内ヘテロ原子を有する。

【0047】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基は、限定なしにアジリジニル（aziridinyl）、オキシラニル、およびチオレニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゼチジニル、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的な5員ヘテロシクリル基は、限定なし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エニル、ジヒドロチオフエニル、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的な5員ヘテロシクリル基は、限定なしにジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定なしにトリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにピペリジニル、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的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにトリアジナニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゼパニル、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的な8員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを包含する。C₆アリール環に対して縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基（本明細書においては5, 6-二環式ヘテロ環式環ともまた言われる）は、限定なしにインドリニル、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、ベンゾオキサゾリノニル、および同類を包含する。アリール環に対して縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基（本明細書においては6, 6-二環式ヘテロ環式環ともまた言われる）は、限定なしにテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、および同類を包含する。

【0048】

「アリール」は、芳香族環系中に提供された6～14個の環内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（例えば、二環式または三環式）4n+2芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個のπ電子を有する）の

ラジカルを指す（「C₆～14アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は6つの環内炭素原子を有する（「C₆アリール」、例えばフェニル）。いくつかの態様において、アリール基は10個の環内炭素原子を有する（「C₁₀アリール」、例えば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個の環内炭素原子を有する（「C₁₄アリール」、例えばアントラシル（anthracyl））。「アリール」はまた、上で定義されているアリール環が1以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは取り付け点のアリール環上にある環系をも包含する。かかる場合には、炭素原子数はアリール環系中の炭素原子数を継続して指示する。別様に指定されない限り、アリール基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換アリール」）または1以上の置換基によって置換される（「置換アリール」）。ある態様において、アリール基は無置換C₆～14アリールである。ある態様において、アリール基は置換C₆～14アリールである。

10

【0049】

「アラルキル」はアルキルおよびアリールの下位集合であり、任意置換アリール基によって置換された、任意置換アルキル基を指す。ある態様において、アラルキルは任意置換ベンジルである。ある態様において、アラルキルはベンジルである。ある態様において、アラルキルは任意置換フェネチルである。ある態様において、アラルキルはフェネチルである。

【0050】

「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～10員単環式または二環式4n+2芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6または10個のπ電子を有する）のラジカルを指し、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以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、原子価が許容すれば取り付け点は炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は1以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、取り付け点がヘテロアリール環上にある環系を包含する。かかる場合には、環員数はヘテロアリール環系中の環員数を継続して指示する。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1以上のアリール基と縮合しており、取り付け点のアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにある環系をもまた包含する。かかる場合には、環員数は縮合（アリール／ヘテロアリール）環系中の環員数を指示する。一方の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリル、および同類）において、取り付け点はいずれかの環（すなわち、ヘテロ原子を持つ環（例えば2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5-インドリル）いずれか）上にあり得る。

20

30

【0051】

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た環内炭素原子および1～4員の環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、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、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員のヘテロアリール」）。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って、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員のヘテロアリール」）。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個の環内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

40

50

から選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。別様に指定されない限り、ヘテロアリール基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換（「無置換ヘテロアリール」）または1以上の置換基によって置換される（「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無置換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。

【0052】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定なしにピロリル、フラニル、およびチオフェニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基は、限定なしに、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的な5員ヘテロアリール基は、限定なしに、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的な5員ヘテロアリール基は、限定なしにテトラゾリルを包含する。1つのヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定なし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的な6員ヘテロアリール基は、限定なしにピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基は、限定なしにトリアジニルおよびテトラジニルをそれぞれ包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロアリール基は、限定なしに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示的な5, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしに、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、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを包含する。例示的な6, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしに、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。

【0053】

「ヘテロアラルキル」はアルキルおよびヘテロアリールの下位集合であり、任意置換ヘテロアリール基によって置換された任意置換アルキル基を指す。

【0054】

「不飽和」または「部分不飽和」は、少なくとも1つの二重または三重結合を包含する基を指す。「部分不飽和」環系は、不飽和の複数部位を有する環を包摂することをさらに意図されるが、本明細書において定義される芳香族基（例えばアリールまたはヘテロアリール基）を包含することは意図されない。同様に、「飽和」は、二重または三重結合を含有しない、すなわち全て単結合を含有する基を指す。

【0055】

さらに、二価連結基であるアルキル、アルケニル、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接尾辞エン（-ene）を使用して言及される。例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンである。

【0056】

本明細書に記載される原子、部分、または基は、明示的に別様に提供されない限り、原子価が許容すれば置換または無置換であり得る。用語「任意置換」は、置換または無置換を指す。

【0057】

基は、明示的に別様に提供されない限り、任意に置換される。用語「任意に置換される」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、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置換である（例えば、「置換」もしくは「無置換」アルキル、「置換」もしくは「無置換」アルケニル、「置換」もしくは「無置換」アルキニル、「置換」も

10

20

30

40

50

しくは「無置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「無置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「無置換」アリール、または「置換」もしくは「無置換」ヘテロアリール基)。一般に、用語「置換」は、用語「任意」によって先行されているか否かにかかわらず、基(例えば炭素または窒素原子)の上に存在する少なくとも1個の水素が、許容される置換基(例えば、置換によって安定な化合物(例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自発的に変換をしない化合物)をもたらす置換基)によって置き換えられるということを意味する。別様に表されない限り、「置換」された基は基の1または2以上の置換可能な位置に置換基を有し、いずれかの所与の構造中の1つの位置よりも多くが置換されるときには、置換基は各位置において同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容される置換基、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれかによる置換を包含すると考えられる。本発明は、安定な化合物に達するためにいずれかのおよび全てのかかる組み合わせを企図する。本発明の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし且つ安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載される水素置換基および/またはいずれかの好適な置換基を有し得る。ある態様において、置換基は炭素原子置換基である。ある態様において、置換基は窒素原子置換基である。ある態様において、置換基は酸素原子置換基である。ある態様において、置換基は硫黄原子置換基である。

【0058】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3 + X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3 + X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3 + X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールを包含するが、これに限定されず、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、もしくは5つの R^{dd} 基によって置換されるか；ここで、 X^- は対イオンである；

または、炭素原子上の2つのジェミナルな水素が、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=$

10

20

30

40

50

O) $2Raa$ 、 $=NRbb$ 、もしくは $=NORcc$ によって置き換えられ；

Raa のそれぞれは独立して $C_1 \sim 10$ 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、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリアル、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアルから選択されるか、または、2つの Raa 基が連結されて $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5つの Rdd 基によって置換され；

Rbb のそれぞれは独立して水素、 $-OH$ 、 $-ORaa$ 、 $-N(Rcc)_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)Raa$ 、 $-C(=O)N(Rcc)_2$ 、 $-CO_2Raa$ 、 $-SO_2Raa$ 、 $-C(=NRcc)ORaa$ 、 $-C(=NRcc)N(Rcc)_2$ 、 $SO_2N(Rcc)_2$ 、 SO_2Rcc 、 SO_2ORcc 、 $SORaa$ 、 $C(=S)N(Rcc)_2$ 、 $C(=O)SRcc$ 、 $C(=S)SRcc$ 、 $-P(=O)_2Raa$ 、 $-P(=O)(Raa)_2$ 、 $-P(=O)_2N(Rcc)_2$ 、 $-P(=O)(NRcc)_2$ 、 $C_1 \sim 10$ 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、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリアル、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアルから選択されるか、または、2つの Rbb 基が連結されて $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成し、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、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5つの Rdd 基によって置換され；ここで、 X^- は対イオンである；

Rcc のそれぞれは独立して水素、 $C_1 \sim 10$ 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、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリアル、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアルから選択されるか、または、2つの Rcc 基が連結されて $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリアル環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、または5つの Rdd 基によって置換され；

Rdd のそれぞれは独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OREe$ 、 $-ON(Rff)_2$ 、 $-N(Rff)_2$ 、 $-N(Rff)_3 + X^-$ 、 $-N(OREe)Rff$ 、 $-SH$ 、 $-SRee$ 、 $-SSRee$ 、 $-C(=O)Ree$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Ree$ 、 $-OC(=O)Ree$ 、 $-OCO_2Ree$ 、 $-C(=O)N(Rff)_2$ 、 $-OC(=O)N(Rff)_2$ 、 $-NRffC(=O)Ree$ 、 $-NRffCO_2Ree$ 、 $-NRffC(=O)N(Rff)_2$ 、 $-C(=NRff)OREe$ 、 $-OC(=NRff)Ree$ 、 $-OC(=NRff)OREe$ 、 $-C(=NRff)N(Rff)_2$ 、 $-OC(=NRff)N(Rff)_2$ 、 $-NRffC(=NRff)N(Rff)_2$ 、 $-NRffSO_2Ree$ 、 $-SO_2N(Rff)_2$ 、 $-SO_2Ree$ 、 $-SO_2OREe$ 、 $-OSO_2Ree$ 、 $-S(=O)Ree$ 、 $-Si(Ree)_3$ 、 $-OSi(Ree)_3$ 、 $-C(=S)N(Rff)_2$ 、 $-C(=O)SRee$ 、 $-C(=S)SRee$ 、 $-SC(=S)SRee$ 、 $-P(=O)_2Ree$ 、 $-P(=O)(Ree)_2$ 、 $-OP(=O)(Ree)_2$ 、 $-OP(=O)(OREe)_2$ 、 $C_1 \sim 6$ 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、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリアルから選択され、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、アリアル、およびヘテロアリアルは独立して0、1、2、3、4、もしくは5つの Rgg 基によって置換されるか、または、2つのジェミナル Rdd 置換基が連結されて $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；ここで、 X^- は対イオンである；

10

20

30

40

50

R e e のそれぞれは独立して C₁～6 アルキル、C₁～6 ペルハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、C₆～10 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、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 つの R g g 基によって置換され；R f f のそれぞれは独立して水素、C₁～6 アルキル、C₁～6 ペルハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、3～10 員ヘテロシクリル、C₆～10 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 基が連結されて 3～14 員ヘテロシクリルもしくは 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、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 つの R g g 基によって置換され；ならびに、

R g g のそれぞれは独立してハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁～6 アルキル、-ON (C₁～6 アルキル)₂、-N (C₁～6 アルキル)₂、-N (C₁～6 アルキル)₃+X⁻、-NH (C₁～6 アルキル)₂+X⁻、-NH₂ (C₁～6 アルキル)+X⁻、-NH₃+X⁻、-N (OC₁～6 アルキル) (C₁～6 アルキル)、-N (OH) (C₁～6 アルキル)、-NH (OH)、-SH、-SC₁～6 アルキル、-SS (C₁～6 アルキル)、-C (=O) (C₁～6 アルキル)、-CO₂H、-CO₂ (C₁～6 アルキル)、-OC (=O) (C₁～6 アルキル)、-OCO₂ (C₁～6 アルキル)、-C (=O) NH₂、-C (=O) N (C₁～6 アルキル)₂、-OC (=O) NH (C₁～6 アルキル)、-NHC (=O) (C₁～6 アルキル)、-N (C₁～6 アルキル) C (=O) (C₁～6 アルキル)、-NHCO₂ (C₁～6 アルキル)、-NHC (=O) N (C₁～6 アルキル)₂、-NHC (=O) NH (C₁～6 アルキル)、-NHC (=O) NH₂、-C (=NH) O (C₁～6 アルキル)、-OC (=NH) (C₁～6 アルキル)、-OC (=NH) OC₁～6 アルキル、-C (=NH) N (C₁～6 アルキル)₂、-C (=NH) NH (C₁～6 アルキル)、-C (=NH) NH₂、-OC (=NH) N (C₁～6 アルキル)₂、-OC (NH) NH (C₁～6 アルキル)、-OC (NH) NH₂、-NHC (NH) N (C₁～6 アルキル)₂、-NHC (=NH) NH₂、-NH SO₂ (C₁～6 アルキル)、-SO₂ N (C₁～6 アルキル)₂、-SO₂ NH (C₁～6 アルキル)、-SO₂ NH₂、-SO₂ C₁～6 アルキル、-SO₂ OC₁～6 アルキル、-OSO₂ C₁～6 アルキル、-SOC₁～6 アルキル、-Si (C₁～6 アルキル)₃、-OSi (C₁～6 アルキル)₃、-C (=S) N (C₁～6 アルキル)₂、C (=S) NH (C₁～6 アルキル)、C (=S) NH₂、-C (=O) S (C₁～6 アルキル)、-C (=S) SC₁～6 アルキル、-SC (=S) SC₁～6 アルキル、-P (=O)₂ (C₁～6 アルキル)、-P (=O) (C₁～6 アルキル)₂、-OP (=O) (C₁～6 アルキル)₂、-OP (=O) (OC₁～6 アルキル)₂、C₁～6 アルキル、C₁～6 ペルハロアルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、ヘテロ C₁～6 アルキル、ヘテロ C₂～6 アルケニル、ヘテロ C₂～6 アルキニル、C₃～10 カルボシクリル、C₆～10 アリール、3～10 員ヘテロシクリル、5～10 員ヘテロアリールであるか；または、2 つのジェミナルな R g g 置換基が連結されて =O もしくは =S を形成し得；ここで、X⁻ は対イオンである。

【0059】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を保つために、正荷電基と結合した負荷電基である。アニオン性対イオンは、一価であってもよい（すなわち 1 個の負の形式電荷を包含する）。アニオン性対イオンはまた、二価または三価などの多価であってもよい（すなわち 1 個より多くの負の形式電荷を包含する）。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、スルホン酸イオン（例えば、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

10

20

30

40

50

ルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸、および同類)、およびカルボン酸イオン(例えば、酢酸、エタン酸、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、および同類)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $\text{B}[\text{3}, 5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 、ならびにカルボランアニオン(例えば、 $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 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的な対イオンは、 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(例えば、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、および同類)、ならびにカルボランを包含する。

10

【0060】

「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。

【0061】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」とは、基 $-\text{OH}$ を指す。用語「置換されたヒドロキシル」または「置換されたヒドロキシル」とは、拡大解釈により、直接親分子に結合し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、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{a a}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_3+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{c c}})_3+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、および $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b b}}))_2$ から選択される基を含み、ここで、 X^- 、 $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、および $\text{R}^{\text{c c}}$ は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0062】

「アシル」は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{b b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a a}}$ 、または $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a a}}$ からなる群から選択される部分を指し、 $\text{R}^{\text{a a}}$ および $\text{R}^{\text{b b}}$ は本明細書において定義されるとおりである。

30

【0063】

用語「アミノ」とは、基 $-\text{NH}_2$ を指す。用語「置換されたアミノ」とは、拡大解釈により、一置換されたアミノ、二置換されたアミノ、または三置換されたアミノを指す。ある状態において、「置換されたアミノ」とは、一置換されたアミノまたは二置換されたアミノ基である。

【0064】

窒素原子は、原子価が許容すれば置換または無置換であり得、一級、二級、三級、および四級窒素原子を包含する。例示的な窒素原子置換基は、水素、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、 $3\sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、および $5\sim 14$ 員ヘテロアリールを包含するが、これに限定されず、または、窒素原子に取り付けられた2つの $\text{R}^{\text{c c}}$ 基が連結されて3～

40

50

14員ヘテロシクリルもしくは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}基によって置換され、R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}、およびR^{d d}は上で定義されているとおりである。

【0065】

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（アミノ保護基ともまた言われる）。窒素保護基は、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=N R^{c c})R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、C₁～10アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、C₂～10アルケニル、C₂～10アルキニル、C₃～10カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～14アリール、および5～14員ヘテロアリール基を包含するが、これに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、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^{d d}基によって置換され、R^{a a}、R^{b b}、R^{c c}、およびR^{d d}は本明細書において定義される通りである。窒素保護基は当該技術分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを包含する。

【0066】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例えば-C(=O)R^{a a}）は、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シルアミノ)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-ニトロケイ皮酸アミド、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が、これらに限定されない。

【0067】

カルバメート基などの窒素保護基（例えば-C(=O)OR^{a a}）は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバメート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバメート、2,7-ジ-tert-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバメート(DB-tert-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニリル)エチルカルバメート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート(tert-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、tert-ブチルカルバメート(BOC)、1-アダマン

チルカルバメート (A d o c)、ビニルカルバメート (V o c)、アリルカルバメート (A l l o c)、1-イソプロピルアリルカルバメート (I p a o c)、シンナミルカルバメート (C o c)、4-ニトロシンナミルカルバメート (N o c)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート (C b z)、p-メトキシベンジルカルバメート (M o z)、p-ニトロベンジルカルバメート、p-ブロモベンジルカルバメート、p-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (M s z)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (D m o c)、4-メチルチオフエニルカルバメート (M t p c)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (B m p c)、2-ホスホニオエチルカルバメート (P e o c)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (P p o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (T c r o c)、m-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、o-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカルバメート、p-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、p-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバメート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-tert-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートを包含するが、これらに限定されない。

【0068】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例えば-S(=O)₂R a a)は、p-トルエンスルホンアミド(T s)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M t r)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(M t b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(P m e)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M t e)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(M b s)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(M t s)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(i M d s)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(P m c)、メタンスルホンアミド(M s)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(S E S)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを包含するが、これらに限定されない。

【0069】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル- (10) -アシル誘導体、N'-p-トルエンシ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アダクト (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,N'-イソプロピリレンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、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-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロ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-オキシド、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)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、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 (Npy s) を包含するが、これらに限定されない。

【0070】

例示的な酸素原子置換基は、 $-Raa$ 、 $-N(Rbb)_2$ 、 $-C(=O)SRaa$ 、 $-C(=O)Raa$ 、 $-CO_2Raa$ 、 $-C(=O)N(Rbb)_2$ 、 $-C(=NRbb)Raa$ 、 $-C(=NRbb)ORaa$ 、 $-C(=NRbb)N(Rbb)_2$ 、 $-S(=O)Raa$ 、 $-SO_2Raa$ 、 $-Si(Raa)_3$ 、 $-P(Rcc)_2$ 、 $-P(Rcc)_3$ 、 $-P(=O)_2Raa$ 、 $-P(=O)(Raa)_2$ 、 $-P(=O)(ORcc)_2$ 、 $-P(=O)_2N(Rbb)_2$ 、および $-P(=O)(NRbb)_2$ を包含するが、これに限定されず、 Raa 、 Rbb 、および Rcc は本明細書において定義される通りである。ある態様において、酸素原子上に存在する酸素原子置換基は、酸素保護基である(ヒドロキシル保護基ともまた言われる)。酸素保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを包含する。例示的な酸素保護基は、メチル、t-ブチルオキシカルボニル (BOCまたはBoc)、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

10

20

30

40

50

チル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス (2-クロロエトキシ)
 メチル、2- (トリメチルシリル) エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニ
 ル (THP)、3-ブromotetrahydroピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メト
 キシクロヘキシル、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 (C
 TMP)、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、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル
 N-オキシド、ジフェニルメチル、p, p'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベ
 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romofenasilオキシフェニル) ジフェニルメチル、4, 4',
 4"-トリス (4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル) メチル、4, 4', 4"-トリス
 (レブリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4', 4"-トリス (ベンゾイルオキシフェ
 ニル) メチル、3- (イミダゾール-1-イル) ビス (4', 4"-ジメトキシフェニル)
 メチル、1, 1-ビス (4-メトキシフェニル) -1'-ピレニルメチル、9-アントリル
 、9- (9-フェニル) キサンテニル、9- (9-フェニル-10-オキソ) アントリル
 、1, 3-ベンゾジスルフラン-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tヘキシルシリル、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)、蟻酸、蟻酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロ
 ロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸
 、フェノキシ酢酸、p-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソ
 ペンタノエート (レブリエート)、4, 4- (エチレンジチオ) ペンタノエート (レブリ
 ノイルジチオアセタール)、ピバル酸、アダマントエート (adamantoate)、クロトン酸
 、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、p-フェニル安息香酸、2, 4, 6-トリメチル
 安息香酸 (メシト酸)、アルキルメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネ
 ート (Fmoc)、アルキルエチルカーボネート、アルキル 2, 2, 2-トリクロロエチ
 ルカーボネート (Troc)、2- (トリメチルシリル) エチルカーボネート (TMSEC)
 、2- (フェニルスルホニル) エチルカーボネート (Psec)、2- (トリフェニ
 ルホスホニオ) エチルカーボネート (Peoc)、アルキルイソブチルカーボネート、ア
 ルキルビニルカーボネート、アルキルアリルカーボネート、アルキル p-ニトロフェニル
 カーボネート、アルキルベンジルカーボネート、アルキル p-メトキシベンジルカーボネ
 ート、アルキル 3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、アルキル o-ニトロベンジル
 カーボネート、アルキル p-ニトロベンジルカーボネート、アルキル S-ベンジルチオカ
 ーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2
 -ヨード安息香酸、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o
 - (ジブromometil) 安息香酸、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2- (メチルチオメ
 トキシ) エチル、4- (メチルチオメトキシ) 酪酸、2- (メチルチオメトキシメチル)

10

20

30

40

50

安息香酸、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノコハク酸、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、o-(メトキシアシル)安息香酸、 α -ナフトエ酸、硝酸、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ホウ酸、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ン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシレート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を包含するが、これらに限定されない。

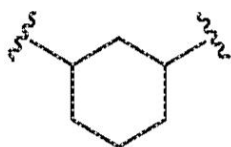
【0071】

例示的な硫黄原子置換基は、 $-R^{a a}$ 、 $-N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=O)SR^{a a}$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-S(=O)R^{a a}$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-Si(R^{a a})_3$ 、 $-P(R^{c c})_2$ 、 $-P(R^{c c})_3 + X^-$ 、 $-P(OR^{c c})_2$ 、 $-P(OR^{c c})_3 + X^-$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{c c})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{b b})_2)_2$ を包含するが、これらに限定されず、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ 、および $R^{c c}$ は本明細書において定義されるとおりである。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(チオール保護基ともまた言われる)。硫黄保護基は当該技術分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを包含する。

【0072】

「炭化水素鎖」は、置換または無置換の二価アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を言う。炭化水素鎖は、(1)炭化水素鎖の2つのラジカルの直ちに間に1つ以上の炭素原子鎖、(2)炭素原子鎖(単数または複数)上に任意に1つ以上の水素原子、および(3)炭素原子鎖(単数または複数)上に任意に1つ以上の置換基(水素ではない「主鎖でない置換基」)を包含する。炭素原子鎖は連続してつながった炭素原子(「主鎖原子」または「炭素ユニット」)からなり、水素原子またはヘテロ原子を包含しない。しかしながら、炭化水素鎖の主鎖でない置換基は、水素原子、炭素原子、およびヘテロ原子を包含するいずれかの原子を包含し得る。例えば、炭化水素鎖 $-CAH(CBH_2CH_3)-$ は、1つの主鎖原子CA、CA上の1つの水素原子、および主鎖でない置換基 $-(CBH_2CH_3)$ を包含する。xが正の整数である用語「 C_x 炭化水素鎖」は、炭化水素鎖の2つのラジカルの間に主鎖原子(単数または複数)のx数を包含する炭化水素鎖を言う。xの1つの可能な値よりも多くがある場合には、xの最も小さい可能な値が炭化水素鎖の定義に用いられる。例えば、 $-CH(C_2H_5)-$ は C_1 炭化水素鎖であり、

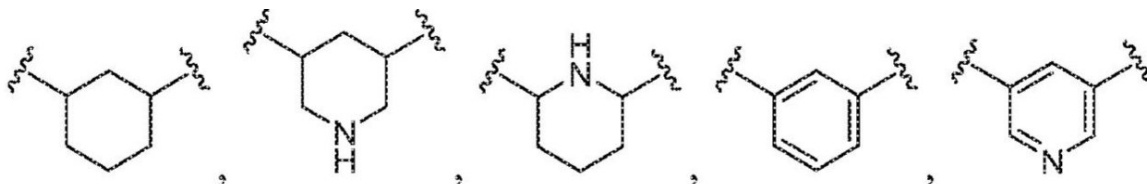
【化6】



は C_3 炭化水素鎖である。値のある範囲が用いられるとき、範囲の意味は本明細書に記載される通りである。例えば、 $C_3 \sim 10$ 炭化水素鎖は、炭化水素鎖の2つのラジカル直ちに間の最も短い炭素原子鎖の主鎖原子数が3、4、5、6、7、8、9、または10である炭化水素鎖を言う。炭化水素鎖は飽和であり得る(例えば $-(CH_2)_4-$)。炭化水素鎖は不飽和でもまたあり得、1つ以上の $C=C$ および/または $C \equiv C$ 結合を炭化水素鎖中のどこかに包含し得る。例えば、 $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 、および $-C \equiv C-CH=CH-$ は全て、無置換で不飽和の炭化水素鎖の例である。ある態様において、炭化水素鎖は無置換である(例えば $-C \equiv C-$ または $-(CH$

2) 4-)。ある態様において、炭化水素鎖は置換である（例えば $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ および $-\text{CF}_2-$ ）。炭化水素鎖上のいずれか 2 つの置換基が連結されて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環を形成し得る。例えば、

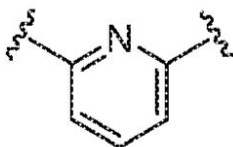
【化 7】



10

および

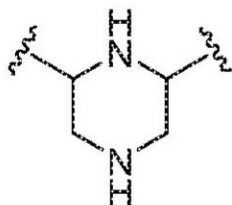
【化 8】



は全て炭化水素鎖の例である。対照的に、ある態様において、

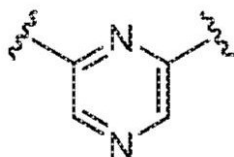
20

【化 9】



および

【化 10】



30

は本明細書に記載される炭化水素鎖の範囲内ではない。C_x炭化水素鎖の主鎖原子がヘテロ原子によって置き換えられるときには、もたらされる基はC_x-1炭化水素鎖ではなく、主鎖原子がヘテロ原子によって置き換えられたC_x炭化水素鎖と言われる。例えば、

【化 11】



40

は 1 つの主鎖原子が酸素原子によって置き換えられた C₃炭化水素鎖である。

【0073】

用語「脱離基」は、合成有機化学の分野におけるその通常の意味を与えられ、求核剤によって置換されることができる原子または基を言う。好適な脱離基の例は、ハロゲン（例えば F、Cl、Br、または I（ヨウ素））、アルコシカルボニルオキシ、アリールオシカルボニルオキシ、アルカンスルホンオキシ、アレーンスルホンオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えばアセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ

50

、メトキシ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシル、およびハロホルメートを包含するが、これに限定されない。いくつかのケースでは、脱離基はスルホン酸エステル、例えばトルエンスルホナート（トシラート、 $-\text{OTs}$ ）、メタンスルホナート（メシラート、 $-\text{OMs}$ ）、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ（ブロシラート、 $-\text{OBs}$ ）、 $-\text{OS}(\text{=O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ （ノナフラート、 $-\text{ONf}$ ）、またはトリフルオロメタンスルホナート（トリフラート、 $-\text{OTf}$ ）である。いくつかのケースでは、脱離基はブロシラート、例えばp-ブロモベンゼンスルホニルオキシである。いくつかのケースでは、脱離基はノシラート、例えば2-ニトロベンゼンスルホニルオキシである。脱離基はまた、ホスフィンオキシド（例えば、光延反応の間に形成される）または内部の脱離基、例えばエポキシドまたは環状サルフェートであり得る。脱離基の他の限定しない例は水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩、および銅部分である。例示的な脱離基として、これらに限定されないが、ハロ（例えばクロロ、ブromo、ヨード）および活性化された置換ヒドロキシル基（例えば、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(\text{=NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OS}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{RC})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{RC})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})(\text{ORC})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ および $-\text{OP}(\text{=O})(\text{NR}^{\text{b}})_2$ であり、ここで、 R^{a} 、 R^{b} 、および RC は、本明細書において定義されるとおりである）が挙げられる。

【0074】

他の定義

用語「薬学的に許容し得る塩」は、正当な医学的見識の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織と接触しての使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答、および同類がなく、妥当なベネフィット／リスク比に見合った塩を指す。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らは薬学的に許容し得る塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に記載しており、これは参照によって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酸および塩基に由来するものを包含する。薬学的に許容し得る無毒な酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸（例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）によって、または有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸）によって、あるいは、当該技術分野において知られている他の方法（例えばイオン交換）を用いることによって、形成される。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、しょうのう酸塩、カ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、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、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、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシー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、ペクチニン酸塩、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、および同類を包含する。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $\text{N}^+(\text{C}_1\sim 4\text{アルキル})_4^-$ 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、および同類を包含する。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切なときには、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオンを用いて形成されたアミンカチオン（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

10

20

30

40

50

ルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩)を包含する。

【0075】

用語「溶媒和物」は、通常はソルボリシス反応によって溶媒と結合した化合物の形態を指す。この物理的結合は水素結合を含み得る。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、および同類を包含する。本明細書に記載される化合物は、例えば結晶形態で調製され得、溶媒和され得る。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、化学量論的な溶媒和物および非化学量論的な溶媒和物を両方包含する。ある場合には、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれるときに、溶媒和物が単離できるであろう。「溶媒和物」は溶液相および単離可能な溶媒和物を両方包含する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノレート、およびメタノレートを包摂する。

10

【0076】

用語「水和物」は、水と結合した化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子数は水和物中の化合物分子数に対して明確な比である。そのため、化合物の水和物は例えば一般的式 $R \cdot x H_2O$ によってあらわされ得、Rは化合物であり、xは0よりも大きい数である。所与の化合物は水和物の1つの型よりも多くを形成し得、例えば、一水和物(xは1である)、低級水和物(xは0よりも大きく1よりも小さい数である。例えばヘミ水和物($R \cdot 0.5 H_2O$))、および多水和物(xは1よりも大きい数である。例えば二水和物($R \cdot 2 H_2O$)および六水和物($R \cdot 6 H_2O$))を包含する。

【0077】

用語「互変異性体(tautomer)」または「互変異性体(tautomeric)」は、水素原子の少なくとも1つの形式的な移動と原子価の少なくとも1つの変化(例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、または逆)からもたらされる2つ以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の厳密な比は複数の因子(温度、溶媒、およびpHを含む)に依存する。互変異性体化(すなわち、互変異性体対を提供する反応)は酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性体化は、ケト-エノール、アミド-イミド、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、およびエナミン- (異なる) エナミン互変異性化を包含する。

20

【0078】

同じ分子式を有するがそれらの原子の結合の性質もしくは順序または空間中のそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれるということもまた理解されるであろう。空間中のそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。

30

【0079】

互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせ不可能な鏡像であるものは「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する(例えばそれが4つの異なる基に結合している)ときには、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーはその不斉中心の絶対立体配置によってキャラクタリゼーションされ得、カーンおよびプレローグのRおよびS順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、それぞれ(+)または(-)異性体として)指示される。キラル化合物は、単体のエナンチオマーまたはその混合物として存在し得る。エナンチオマーの等しい割合を含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼称される。

40

【0080】

用語「多形」は、特定の結晶充填配置にある化合物(またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物)の結晶形態を指す。全ての多形は同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬さ、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに可溶性を通常は有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の因子は、1つの結晶形態を優勢にさせ得る。化合物の種々の多形は、異なる条件下の結晶化によって調製され得る。

【0081】

用語「共結晶」とは、少なくとも2つの成分からなる結晶構造を指す。ある態様において

50

、共結晶は、本発明の化合物と、限定されないが、原子、イオン、分子または溶媒分子を含む1つ以上の他の成分とを含んでもよい。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物と、当該化合物に関連する1つ以上の成分（限定されないが、前記化合物の異性体、互変異生体、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を含む）を含んでもよい。

【0082】

用語「同位体標識された誘導体」または「同位体標識された」とは、化合物中（または塩、水和物もしくは溶媒和物の関連するイオンもしくは分子）の1つ以上の原子が、同じ要素の同位体で置き換えられている化合物を指す。分子中の所与の要素または位置について、同位体は、濃縮されるか、または、当該要素の全ての原子のうちで、もしくは試料中の当該分子中のその位置における全ての原子のうちで、標識されていないバリエーションと比較して、より高いパーセンテージにおいて存在するであろう。ある態様において、濃縮された同位体は、安定な同位体であろう。ある態様において、濃縮された同位体は、不安定または放射活性同位体であろう（例えば放射性核種）。ある態様において、濃縮された同位体は、限定されないが、核磁気共鳴、質量分析、赤外分光法、または放射活性の崩壊を測定する技術を含むがこれらに限定されない測定技術により、検出することができる。

【0083】

用語「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、ソルボリシスによってまたは生理条件下で本明細書に記載される化合物になる（これはin vivoで薬学的に活性である）化合物を指す。かかる例は、コリンエステル誘導体および同類、N-アルキルモルホリンエステルおよび同類を包含するが、これらに限定されない。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形態両方で活性を有するが、酸感応性形態においては、哺乳生物において、可溶性、組織適合性、または遅放の利点を多くの場合に提供する（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（例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物と置換もしくは無置換アミンとの反応によって調製されたアミド、または酸無水物、または混合無水物など）を包含する。本発明の化合物上のペンダントな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。いくつかのケースにおいては、二重エステル型プロドラッグ、例えば（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）アルキルエステルを調製することが望ましい。本明細書に記載される化合物のC₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、アリール、C₇～C₁₂置換アリール、およびC₇～C₁₂アリールアルキルエステルが好ましくあり得る。

【0084】

用語「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」、または「阻害剤」は、基剤と相対的に、化合物が細胞における特定の生体プロセスの活性（例えばCDK キナーゼ活性）を減少させる、減速させる、停止させる、または防止する能力を言う。

【0085】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが第1のタンパク質キナーゼに「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」結合すると言われるときには、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、第1のタンパク質および第1のクロマチンとは異なる第2のタンパク質または第2のクロマチンに結合するよりも高い結合親和性（例えば、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のタンパク質キナーゼ（例えばCDK）に結合する。

【0086】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが第1のタンパク質キナーゼの活性を「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」調節する（例えば、増大させるかまたは阻害する）と言われるときには、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、第1のタンパク質キナーゼ質とは異なる第2のタンパク質キナーゼの活性よりも大きい程度

まで（例えば、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）、第1のタンパク質キナーゼ（例えばCDK）の活性を調節する。

【0087】

用語「異常な活性」は、正常な活性から逸脱した活性、すなわち、正常でない活性を言う。用語「増大した活性」は正常な活性よりも高い活性を言う。

【0088】

用語「組成物」および「製剤」は交換可能に用いられる。

【0089】

投与が考えられる「対象」は、ヒト（すなわち、いずれかの年齢群の男性または女性、例えば、小児科の対象（例えば、幼児、児童、思春期）または成人の対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））ならびに／または他の非ヒト動物を指すことが企図される。ある態様において、非ヒト動物は哺乳類（例えば霊長類（例えばカニクイザル、アカゲザル）、商業的に関わる哺乳類、例えばウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ）および鳥類（例えば、商業的に関わる鳥類、例えばニワトリ、アヒル(duck)、ガチョウ、またはシチメンチョウ）である。ある態様において、非ヒト動物は、魚類、爬虫類、または両生類である。非ヒト動物は、発育のいずれかのステージにある雄または雌であり得る。非ヒト動物は、トランスジェニック動物または遺伝子組み換え動物であり得る。「患者」は、疾患の処置の必要があるヒト対象を指す。

【0090】

用語「生体試料」は、組織試料（例えば、組織切片および組織の針生検）、細胞試料（例えば、細胞学的スメア（例えばPapまたは血液スメア）または顕微解剖によって得られた細胞の試料）、生物丸ごとの試料（例えば、酵母または細菌の試料）、または細胞画分、断片、もしくはオルガネラ（例えば、細胞をリシスし、そのコンポーネントを遠心分離によってまたは別様に分離することによって得られる）を包含するいずれかの試料を言う。生体試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿汁、生検組織（例えば外科生検または針生検によって得られる）、乳頭吸引液、母乳、唾液、唾液、スワブ（例えば口腔内スワブ）、または別の生体試料に由来する生体分子を含有するいずれかの材料を包含する。

【0091】

用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、対象中に、対象において、または対象に対して、本発明の化合物またはその組成物をインプラントすること、吸収させること、摂取すること、注射すること、吸入すること、または別様に導入することを指す。

【0092】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載される疾患を反転させること、緩和すること、その発症を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、疾患の1以上の兆候または症状が発生したかまたは観察された後に投与され得る。他の態様において、処置は、疾患の兆候または症状の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、症状の発症に先立って（例えば、症状の既往に照らしておよび／または病原体への暴露に照らして）易罹患性の対象に投与され得る。処置は、例えば再発を遅延させるかまたは予防するために、症状が消散した後にもまた継続され得る。

【0093】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は交換可能に用いられる。

【0094】

本明細書に記載される化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起し、すなわち状態を処置するのに十分な量を指す。当業者によって認められるであろうとおり、本明細書に記載される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されようとする状態、投与のモード、ならびに対象の年齢および健康などの因子に依存して変わり得る。ある態様において、有効量は、治療有効量である。ある態様において、

10

20

30

40

50

有効量は、予防有効量である。ある態様において、有効量は、単回用量における、本明細書に記載の化合物の量である。ある態様において、有効量は、複数回用量における、本明細書に記載の化合物の組み合わせられた量である。

【0095】

本明細書に記載される化合物の「治療有効量」は、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供するかまたは状態と関連する1つ以上の症状を遅延させるかもしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、単独でまたは他の療法と組み合わせて、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供する治療剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、総合的な治療法を改善する、状態の症状、兆候、もしくは原因を減少させるかもしくは回避する、および／または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包摂し得る。

10

【0096】

本明細書に記載される化合物の「予防有効量」は、状態または状態と関連する1つ以上の症状を予防するかあるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独でまたは他の剤と組み合わせて、状態の予防の点で予防ベネフィットを提供する治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、総合的な予防法を改善するかまたは別の予防剤の予防有効性を増強する量を包摂し得る。

【0097】

「増殖性疾患」は、細胞の増加による異常な成長または進展が原因で生起する疾患を指す (Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。増殖性疾患は、1) 正常には静止期の細胞の病的な増殖、2) それらの正常な所在からの細胞の病的な移動 (例えば、新生物性細胞の転移)、3) マトリックスメタロプロテイナーゼなどの蛋白質分解酵素 (例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ) の病的な発現、または4) 増殖性網膜症および腫瘍転移におけるような病的な血管新生と関連し得る。例示的な増殖性疾患は、がん (すなわち「悪性新生物」)、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、および自己免疫疾患を含む。

20

【0098】

用語「血管新生」は、新たな血管が既存の管から形成される生理プロセスを指す。血管新生は、中胚葉細胞前駆体からの内皮細胞のde novoの形成である血管発生とは別物である。発生している胚中の最初の管は血管発生によって形成され、その後は血管新生が正常なまたは異常な発生中の大部分の血管成長を担う。血管新生は、成長および発生、さらには創傷治癒および肉芽組織の形成の不可欠なプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、良性の状態から悪性のものへの腫瘍の移行の根本的なステップでもあり、がんの処置における血管新生阻害剤の使用に至る。血管新生は成長因子 (例えばVEGF) などの血管新生蛋白質によって化学的に刺激され得る。「病的な血管新生」は、疾患に帰結するおよび／または疾患と関連する異常な (例えば、過剰なまたは不十分な) 血管新生を指す。

30

【0099】

用語「新生物」および「腫瘍」は交換可能に用いられ、組織の異常な集塊を指し、集塊の成長は正常な組織の成長を上回り、正常な組織の成長と調和しない。新生物または腫瘍は以下の特徴に依存して「良性」または「悪性」であり得る。細胞分化の程度 (形および機能性を包含する)、成長の速度、局所浸潤、および転移。「良性新生物」は一般的に良く分化しており、悪性新生物よりも特徴的に低速の成長を有し、元部位に局在したままである。加えて、良性新生物は浸潤、侵襲、または遠隔部位に転移する素質を有さない。例示的な良性新生物は、脂肪腫、軟骨腫、アデノーマ、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺増殖症を包含するが、これらに限定されない。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は後に悪性新生物を生じさせ得、これは腫瘍の新生物性細胞の部分集団中の追加の遺伝子変化からもたらされ得、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と言われる。例示的な前悪性新生物はテラトーマである。対照的に、「悪性新生物」は一般的に不良に分化しており (退形成)、進行性の浸潤、侵襲、および周辺組織の破壊を伴う特徴的に急速な成長を有する。なおその上に、悪性新生物は遠隔部位に転移する素質

40

50

を一般的に有する。用語「転移(metastasis)」、「転移(metastatic)」、または「転移する」は、原発性のまたは元の腫瘍から別の臓器または組織へのがん細胞の拡散または遊走を指し、典型的には、二次性(転移)腫瘍が在る臓器または組織のものではなく、原発性のまたは元の腫瘍の組織型の「二次性腫瘍」または「二次性細胞集塊」の存在によって同定可能である。例えば、骨に遊走した前立腺がんは転移前立腺がんと言われ、骨組織中で増殖するがん性の前立腺がん細胞を包含する。

【0100】

用語「がん」は、制御不能に増殖し、かつ正常生体組織に浸潤し破壊する能力を有する異常細胞の発生によって特徴付けられる疾患の類を指す。Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990を参照。例示のがんとして、血液悪性腫瘍が挙げられるが、これに限定されない、追加の例示のがんとしては、これらに限定はされないが、以下が挙げられる：聴神経腫；腺癌；副腎のがん；肛門がん；血管肉腫（例えば、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（例えば、胆管癌）；膀胱がん；乳房のがん(breast cancer)（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌、三種陰性乳癌(TNBC)）；脳がん（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、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（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；結腸直腸(colorectal)がん（例えば、結腸(colon)がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌）；結合組織のがん；上皮癌；上衣腫；内皮性肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例えば、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼のがん（例えば、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（例えば、胃腺癌）；消化管間質腫瘍(GIST)；胚細胞がん；頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん））；重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫球性アミロイドーシス；腎臓がん（例えば、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓がん（例えば、肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌）；肺がん（例えば、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（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉のがん；骨髓異形成症候群(MDS)；中皮腫；骨髓増殖性疾患(MPD)（例えば、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、特発性骨髓様化生(AMM)、別名骨髓線維症(MF)、慢性特発性骨髓線維症、慢性骨髓性白血病(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（例えば、神経線維腫症(NF) 1または2型、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例えば、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（例えば、骨のがん）；卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；膵臓がん（例えば、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、膵島細胞腫瘍）；陰茎がん（例えば、陰茎と陰嚢のパジェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍(PNT)；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺のがん；皮膚がん（例えば、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（例えば、虫垂がん）；軟部組織肉腫（例えば、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（例えば、精上皮腫、精巣胚性癌腫）；甲状腺がん（例えば、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（例えば、外陰部パジェット病）。

【0101】

用語「血液悪性腫瘍」は血液、骨髓、および／またはリンパ節を冒す腫瘍を言う。例示的な血液悪性腫瘍は、白血病、例えば急性リンパ芽球性白血病(ALL)（例えばB細胞A

10

20

30

40

50

LL、T細胞ALL)、急性骨髄性白血病(AML)(例えばB細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄性白血病(CML)(例えばB細胞CML、T細胞CML)、および慢性リンパ性白血病(CLL)(例えばB細胞CLL、T細胞CLL)、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫(HL)(例えばB細胞HL、T細胞HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)(例えばB細胞NHL、例えばびまん性大細胞型リンパ腫(DLCL)(例えばびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL、例えば活性化B細胞(ABC)DLBCL(ABC-DLBCL)))、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例えば、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾辺縁帯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、ワルデンストレームマクログロブリン血症(WM、リンパ形質細胞性リンパ腫)、有毛細胞性白血病(HCL)、免疫芽球型大細胞性リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系(CNS)リンパ腫(例えば、原発性CNSリンパ腫および続発性CNSリンパ腫)、およびT細胞NHL、例えば前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(例えば、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)(例えば、菌状息肉症、セザリール症候群)、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、腸管症型T細胞リンパ腫、皮下蜂窩織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞性リンパ腫)、免疫特権部位のリンパ腫(例えば脳リンパ腫、眼内リンパ腫、胎盤のリンパ腫、胎児のリンパ腫、精巣リンパ腫)、上に記載されている1つ以上の白血病/リンパ腫の混合物、骨髄異形成、ならびに多発性骨髄腫(MM)を包含するが、これらに限定されない。

10

20

【0102】

用語「炎症性疾患」とは、炎症によって引き起こされる疾患、炎症から生じる疾患、または炎症をもたらす疾患を指す。用語「炎症性疾患」はまた、マクロファージ、顆粒球、および/またはTリンパ球による過剰応答を引き起こして、異常な組織の損傷および/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ることができ、感染性または非感染性の原因から生じ得る。炎症性疾患としては、限定されないが、以下が挙げられる：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(例えば、I型)、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、グッドパスチャー病、混合性結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚疾患、通常の間質性肺炎(UIP)、石綿肺、珪肺、気管支拡張症、ベリリウム中毒症、滑石肺、塵肺、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ間質性肺炎、巨細胞間質性肺炎、細胞間質性肺炎、外因性アレルギー性肺炎、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、肝炎、遅延型過敏反応(例えば、ツタウルシ皮膚炎)、肺炎、気道の炎症、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、脳炎、即時型過敏反応、喘息、花粉症、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血(虚血性傷害)、再灌流障害、同種移植片拒絶反応、宿主対移植片拒絶、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、結膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、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、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、外陰炎、外陰腫炎、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。

30

40

【0103】

「自己免疫疾患」は、対象の身体の、身体内に通常に存在する物質および組織に対する、

50

不適切な免疫応答に起因する疾患を指す。言い換えれば、免疫系は、身体の一部を病原体と誤って、それ自身の細胞を攻撃する。これは、特定の臓器に限定されるか（例えば、自己免疫性甲状腺炎におけるように）、または異なる部位における特定の組織が関与する（例えば、グッドパスチャー病では、肺および腎臓の両方において基底膜に影響を与え得る）。自己免疫疾患の処置は典型的には、免疫抑制により、例えば、免疫応答を低減する薬剤による。例示の自己免疫疾患としては、限定はされないが、以下が挙げられる：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（例えば、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋症。

【0104】

用語「キナーゼ」は、リン酸化と言われる、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に移し替える酵素のクラスである。キナーゼは、ホスホトランスフェラーゼの最も大きいファミリーの部分である。キナーゼの最も大きい群の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の活性に作用し、改変する。キナーゼは、細胞においてシグナルを伝え複雑なプロセスをコントロールするために広く用いられている。種々の他のキナーゼが、シグナル伝達のためまたはそれらを代謝経路にプライミングするためのどちらかで、脂質、炭水化物、アミノ酸、およびヌクレオチドなどの小分子に作用する。キナーゼは多くの場合にそれらの基質に因んで名付けられる。500よりも多くの異なるタンパク質キナーゼがヒトにおいて同定されている。例示的なヒトタンパク質キナーゼは、AAK1、ABL、ACK、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BAR K1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMP R2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRK1、BRK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1 a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK 4、CaMKK1、CaMKK2、CaMLCK、CASK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7p s、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1-r s、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、CO T、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、DRAK 2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、Eph A2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、GC N2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Has pin、HCK、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、J AK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCp s、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR 1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MA P2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP 2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、

10

20

30

40

50

MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRA、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK1、RIPK2、RIPK3、RNAseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、SgK050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK495、SgK496、SIK（例えばSIK1、SIK2）、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TRKC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYRO3、TYRO3ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YESps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK、およびZC4/NRKを包含するが、これに限定されない。

【0105】

用語「SRCファミリーキナーゼ」は、非受容体型チロシンタンパク質キナーゼのあるファミリーを言い、9つの構成要素、c-SRC（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼSRC）、YES（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼYes）、FYN（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼFYN）、およびFGR（ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス（v-FGR）癌遺伝子ホモログ）を包含するSRCAサブファミリー、LCK（リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ）、HCK（チロシンタンパク質キナーゼHCK、造血細胞キナーゼ）、BLK（チロシンタンパク質キナーゼBLK）、およびLYN（チロシンタンパク質キナーゼLYN）を包含するSRCBサブファミリー、ならびにFRK（Fyn関連キナーゼ）を包含する。

【0106】

用語「CDK」とは、サイクリン依存性キナーゼを指す。CDKは、調節性タンパク質であるサイクリン（例えばサイクリンH）に結合する。CDKは、それらの基質を、セリンおよび

スレオニンにおいてリン酸化する。CDK基質のアミノ酸配列中のリン酸化部位についてのコンセンサス配列は、 $[S/T^*]PX[K/R]$ であり、ここで、 S/T^* は、リン酸化されたセリンまたはスレオニンであり、Pはプロリンであり、Xは任意のアミノ酸であり、Kはリジンであり、Rはアルギニンである。CDKは、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19およびCDK20を含む。

【0107】

CDK7、サイクリン依存性キナーゼ7は、基質がサイクリンH、MAT1（例えばMNAT1）、またはサイクリンHおよびMAT1であるCDKである。CDK7は、代替的に、CAK1、HCAK、MO15、STK1、CDKN7およびp39MO15とも称される。ヒトCDK7についてのヌクレオチドおよびタンパク質はいれつの非限定的な例は、本明細書において参考として援用されるGenBankアクセッション番号NP_001790において記載される。このCDK7のアミノ酸配列は、以下のとおりである：

【表1】

```
MALDVKSRAKRYEKLDFLGEGQFATVYKARDKNTNQIVAIKKIKLGHRSEAKDGINRTAL
REIKLLQELSHFNIIGLLDAFGHKSNISLVDFMETDLEVIKDNLSVLTPSHIKAYMLM
TLQGLEYLHQHWILHRDLKFNLLLDENGVLKLADFGGLAKSEFGSPNRAYTHQVVTRWYRA
PELLFGARMYGVGVDMWAVGCILAELLLRVPFLLPGDSDDLQDLTRIFETLGTPTTEEQWFDL
CSLPDYVTFKSFPGIPLHHIFSAAGDDLLDLIQGLFLENPCARITATQALKMKYFSNRPG
PTPGCQLPRPNCPVETLKEQSNPALAIKRKRTEALEQGGLPKKLIF      (配列番号1)
```

【0108】

CDK12、サイクリン依存性キナーゼ12は、基質がサイクリンKまたはフラボピリドールであるCDKである。CDK12は、代替的に、Cdc2関連キナーゼ、CDC2関連タンパク質キナーゼ7、細胞分裂周期2関連タンパク質キナーゼ7、細胞分裂タンパク質キナーゼ12、CRK7、CRKR、CRKRS、サイクリン依存性キナーゼ12、またはKIAA0904とも称される。ヒトCDK12についてのヌクレオチドおよびタンパク質配列の非限定的な例は、UniProt番号Q9NYV4において記載され、これは、本明細書において参考として援用される。このCDK12のアミノ酸配列は、以下のとおりである：

10

20

30

40

50

【表 2】

MPNSERHGGKKDGS GGASGTLQPSSGGGSSNSRERHRLVSKHKRHKSKHSDMGLVTPEA
 ASLGTVIKFLVEYDDISSDSDTFSDDMAFKLDRRENDERRGSDRS DRLHKHRHHQHRRSR
 DLLKAKQTEKEKSQEVSSKSGSMKDRI SGSSKRSNEETDDYGKAQVAKSSSKESRSSKLH
 KEKTRKERELKSGHKDRSKSHRKRETPKSYKTVDSPKRRSRSPHRKWS DSSKQDDSPSGA
 SYGQDYDLSPSRSHSTSSNYDSYKKSFGSTSRRQSVSPFYKEPSAYQSSTRSPSPYSRRQR
 SVSPYSRRRSSSYERSGSYSGRSPSPYGRRRSSSPFLSKRSLRSPLPSRKSMKSRSRSP
 AYSRHSSSHSKKKRSSSRSRHSSISPVRLLPLNSSLGAELSRKKKERAAAAAAKMDGKES
 KGSPVFLPRKENS SVEAKDSGLESKKLPRSVKLEKSAPDTELVNVTHLNT EVKNSSDTGK
 VKLDENSEKHLVKDLKAQGRD SKPIALKEEIVTPKETETSEKETPPPLPTIASPPPLP
 TTTPPPQTPPLPPLPPIPALPQQPPLPPSQPAFSQVPASSTSTLPPSTH SKTSAVSSQAN
 SQPPVQVSVKTQVSVTAAI PHLKTSTLPLPLPPLLP GDDDDMDSPKETLPSKPVKKEKEQ
 RTRHLLTDLPLPFELPGGDLSPDSEPKAITPPQQPYKKRPKICCPRYGERRQTESDWG
 KRCVDKFDIIGIIGEGTYGQVYKAKDKDTGELVALKKVRLDNEKEGFPITAI REIKILRQ
 LIHRSVVNMKEIVTDKQDALDFKKDKGAFYLVFEYMDHDL MGLLESGLVHFSEDHKSFM
 KQLMEGLE YCHKKNFLHRDIKCSNILLNNSGQIKLADFG LARLYNSEESRPYTNKVITLW
 YRPPELLLGEERYTPAIDVWSCGCILGELFTKKPIFQANLELAQLELISRLCGSPCPAVW
 PDVIKLPYFNTMKPKKQYRRRLREEFSFIPSAALDLLDHMLTLDPSKRCTAEQTLQSDFL
 KDVELSKMAFPDLPHWQDCHELWSKKRRRQRQSGVVVEEPPPSKTSRKETTSGTSTEPVK
 NSSPAPPQPAPGKVESGAGDAIGLADITQQLNQSELAVLLNLLQSQTDL SIPQMAQLLNI
 HSNPEMQQQLEALNQSISALTEATSQQQDSETMAPEESLKEAPSAPVILPSAEQT TLEAS
 STPADMQNILAVLLS QLMKTQEPAGSLEENNSDKNSGPQGPRRTPTMPQEEAAACPPHIL
 PPEKRPPEPPGPPPPPPPPPLVEGDLSSAPQELNPAVTAALLQLLSQPEAEPPGHL PHEH
 QALRPMEYSTRPRPNRTYGNTDGPETGFS AIDTDERNSGPALTESLVQTLVKNRTESGSL
 SHLGESSSYQGTGSGVQFPGDQDLRFARVPLALHPVVGQPF LKAEGSSNSVVAETKLQNY

10

20

30

【表 2 - 2】

GELGPGTTGASSSGAGLHWGGPTQSSAYGKLYRGPTRVPPRGGRGVFY (配列番号2)

40

【0109】

CDK13、サイクリン依存性キナーゼ13は、関連するサイクリンがサイクリンKであり、参照阻害剤が汎用CDK阻害剤であるフラボピリドールであり、RNAポリメラーゼIIのC末端ドメイン(CTD)が生理学的な基質であるCDKである。CDK13は、代替的に、CHED; CDC2L; CDC2L5; またはhCDK13とも称される。ヒトCDK13についてのヌクレオチドおよびタンパク質配列の非限定的な例は、GenBankアクセッション番号M80629において記載され、これは、本明細書において参考として援用される。このCDK13のアミノ酸配列は、以下のとおりである:

50

【表 3】

MPSSSDTALGGGGGLSWAEKKLEERRKRRRFLSPQQPFLLLPLLPQLLQPPPPPPPLLF
 LAAPGTAAAAAASSSCFSPGPFLEVKRLARGKRRAGGRQKRRRGPRAGQEAERKRV
 FSLPQPQQDGGGGASSGGGVTPLEVEYEDVSSQSEQGLLLGGASAATAATAAGGTGGSGGS
 PASSSGTQRRGEGSERPRRRDRSSSGRSKERHREHRRRDGQGGSEASKSRSRHSHSGE
 ERAEVAKSGSSSSSGRRKSASATSSSSSSRKDRDSKAHRSRTKSSKEPPSAYKEPPKAY
 REDKTEPKAYRRRRSLSPLGGRDDSPVSHRASQSLRSRKSPSPAGGGSSPYSRRLPRSPS
 PYSRRRSPSYSRHSSYERGGDVSPSPYSSSSWRRSRSPYSPVLRSGKSRSRSPYSSRHS
 RSRSRHLSRSRSRHSISPSTLTLSKSLAAELNKNKKARAAEAARAAEAAKAAEATKAA
 EAAAKAAKASNTSTPTKNTETSASASQTNHVKDVKKIKIEHAPSPSSGGTLKNDKAKTK
 PPLQVTKVENNLIVDKATKKAVIVGKESKSAATKEESVSLKEKTKPLTPSIGAKEKEQHV
 ALVTSTLPPLPLPMLPEDKEADSLRGNISVKAVKKEVEKKLRCLLADLPLPPELPGGDD
 LSKSPEEKKTATQLHKKRRPKICGPYGETKEKDI DWGKRCVDKFDIIGIIGEGTYGQVY
 KARDKDTGEMVALKKVRLDNEKEGFPITAIKILRQLTHQSIINMKEIVTDKEDALDF
 KKDKGAFYLVFEYMDHDLMLGLESGLVHFNENHIKSFMRQLMEGLDYCHKKNFLHRDIK
 SNILLNRRGQIKLADFGARLYSSEESRFPYTNKVITLWYRPPPELLLGEERYTPAIDVWSC
 GCILGELFTKKPIFQANQELAQLLEISRICGSPCPAVWPDVIKLPYFNTMKPKKQYRRKL
 REEFVFI PAAALDLFDYMLALDPSKRC TAEQALQCEFLRDVEPSKMPPDLPLWQDCHEL
 WSKKRRRKQKMGMTDDVSTIKAPRKDL SLGLDDSRNTPTQGVLPSSQLKSQGSNNVAPVK
 TGPGQHLNHS ELAILLNLQSKTSVNMAFVQVLNIKVNSETQQQLNKINLPAGILATGE
 KQTDPTSPQQESSKPLGGI QPSSQT IQPKVETDAAQAAVQSAFAVLLTQLIKAQQSKQKD
 VLLERENGSGHEASLQLRPPPEPSTPVSGQDDLIQH QDMRILELTPEPDRPRILPPDQR
 PPEPPEPPPVT EEDLDYRTENQHVP TSSSLTDPHAGVKAALLQLLAQHQPQDDPKREGG
 IDYQAGDTYVSTSDYKDNFGSSSFSSAPYVSNDGLGSSSAPFLERRSFIGNSDIQSLDNY
 STASSHSGGPPQPSAFSESFPSSVAGYGD IYLNAGPMLFSGDKDHRFEYSHGPIAVLANS
 SDPSTGPSTHPLPAKMHNINYGGNLQENPSGFSLMHGQTWTSPAQGPYSGYRGHIST
 STGRGRGRGLPY (配列番号3)

10

20

30

【0110】

発明のある態様の詳細な説明

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期の重要な制御因子である。それらの連続的な活性化および不活化は、周期を前に駆動する。CDKの活性は、正または負のリン酸化、サイクリンのような調節性タンパク質の結合およびCDK阻害剤などの多重の機構により制御される。CDK7は、RNAポリメラーゼIIにより媒介されるタンパク質をコードする遺伝子の転写の制御において、決定的な役割を果たす。CDK7、CDK12および／またはCDK13シグナル伝達の妨害は、転写の欠損を引き起こす。しかし、これらの妨害がどのようにして全体的な転写に影響を及ぼすかの完全な理解は欠如している。さらに、CDK7、CDK12、およびCDK13の選択的阻害剤の不在が、正常および病的な条件下におけるこれらのキナーゼの急性および長期の阻害の、転写に関するおよび機能的な帰結の研究を妨げてきた。本発明は、基準となるキナーゼドメインの外側に位置するシステイン残基（すなわち、CDK7のCys312、CDK12のCys1039、およびCDK13のCys1017）を共有結合的に修飾する、選択的CDK7、CDK12および／またはCDK13阻害剤を提供する。これらのキナーゼの選択的共有結合性は、がんを含む多様な増殖性疾患の処置において有用であり得る。

40

【0111】

本発明は、増殖性疾患を有する対象の予防および／または処置のためにキナーゼの活性を阻害する化合物を提供する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キ

50

ナーゼ（CDK）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ 7（CDK7）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ 12（CDK12）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ 13（CDK13）の活性を阻害する。本発明はまた、例えば、キナーゼ（例えば CDK（例えば CDK7、CDK12 および／または CDK13））の活性の阻害を研究するための生物学的プローブとして、ならびに、例えばキナーゼ（例えば CDK（例えば CDK7、CDK12 および／または CDK13））の過剰発現および／または異常な活性に関連する疾患の予防および／または処置における治療薬として。本明細書において記載される化合物を用いる方法を提供する。ある態様において、疾患は、増殖性疾患である。処置および／または予防することができる増殖性疾患として、限定されないが、がん（例えば、乳癌、白血病、メラノーマ、多発性骨髄腫）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患が挙げられる。また本開示により提供されるのは、本明細書において記載されるような式（I'）、（II'）、（I）および（II）の化合物を含む、医薬組成物、キット、方法および使用である。

【0112】

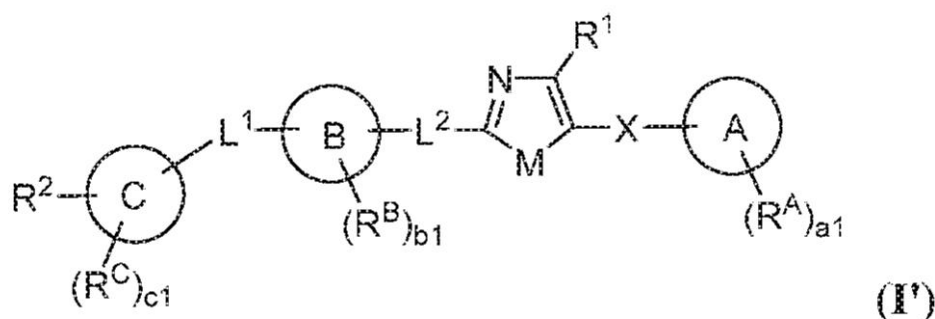
化合物

本開示の側面は、本明細書において記載される化合物に関する。本明細書において記載される化合物は、対象において増殖性疾患を処置および／または予防すること、対象または生体試料においてタンパク質キナーゼ（例えば CDK）の活性を阻害すること、細胞のアポトーシスを誘導することにおいて有用であり得る。ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I'）、（II'）、（I）、（II）のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであるある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I'）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（II'）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（II）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0113】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I'）：

【化 12】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中：

R¹ は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり；

M は、O、S または N R^M であり；

R^M は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、または窒素保護基であり；

環 A は、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリ

ル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；
環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；
環Cは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換された単環式または二環式のアリール、または任意に置換された単環式または二環式のヘテロアリールであり；

R^A、R^B、およびR^Cの各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-NO₂、-N₃、または任意に置換されたアシルであり；

R^aの各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいは、R^aの2つの場合は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a₁、b₁およびc₁の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6であり；

L¹は、-CH₂-, l_c-S(=O)₂-l_b-, -O-, -S-, -NRL¹-, -C(=O)-, l_c-NRL¹C(=O)-l_b-, l_c-C(=O)NRL¹-l_b-, l_c-OC(=O)-l_b-, または l_c-C(=O)O-l_bであり；ここで、l_bは、環Bへの結合の点を示し；およびl_cは、環Cへの結合の点を示し；

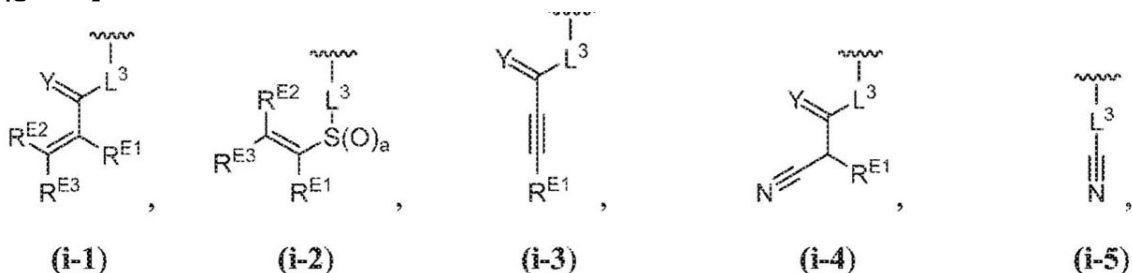
L²は、-O-, -S-, -NRL²-, l_b-NRL²C(=O)-l_m-, l_b-C(=O)NRL²-l_mであり；ここで、l_bは、環Bへの結合の点を示し；およびl_mは、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

Xは、x_m-CH₂CH₂-x_a、x_m-CH=CH-x_a、x_m-CH₂-NRL^Xx_a、x_m-CH₂-O-CH₂-x_a、x_m-CH₂-NRL^X-CH₂-x_a、-O-, -S-, -NRL^X-, x_m-O-CH₂-x_a、x_m-S-CH₂-x_a、x_m-S-C(=O)CH₂-x_a、またはx_m-NRL^X-CH₂-x_aであり；ここで、x_aは、環Aへの結合の点を示し；およびx_mは、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

R^{L1}、R^{L2}、およびR^{LX}の各々は、独立して、水素、任意に置換されたC₁~6アルキル、または窒素保護基であり；

R²は、式(i-1)~(i-41)：

【化13】



10

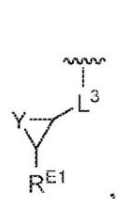
20

30

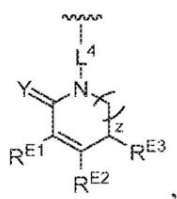
40

50

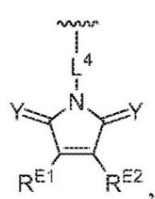
【化 1 3 - 2】



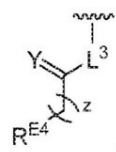
(i-6)



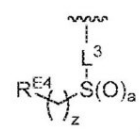
(i-7)



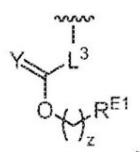
(i-8)



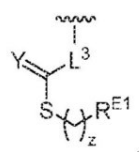
(i-9)



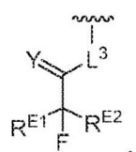
(i-10)



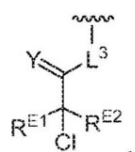
(i-11)



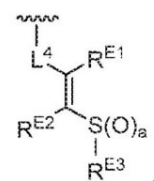
(i-12)



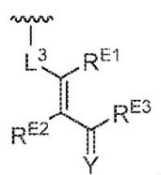
(i-13)



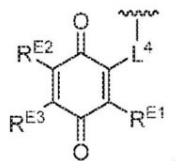
(i-14)



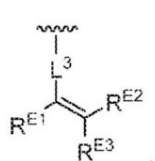
(i-15)



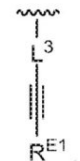
(i-16)



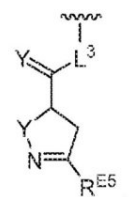
(i-17)



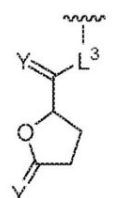
(i-18)



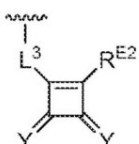
(i-19)



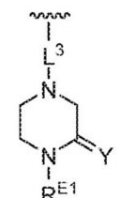
(i-20)



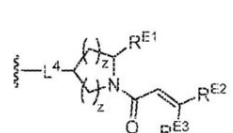
(i-21)



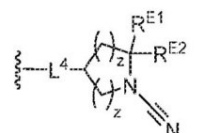
(i-22)



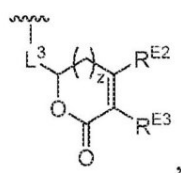
(i-23)



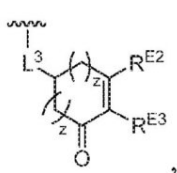
(i-24)



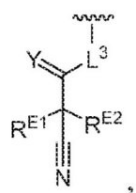
(i-25)



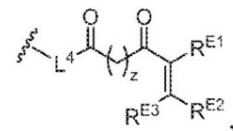
(i-26)



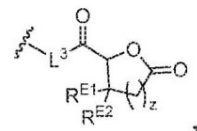
(i-27)



(i-28)



(i-29)



(i-30)

10

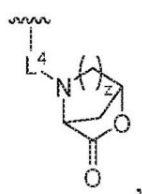
20

30

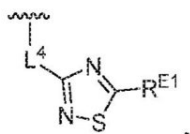
40

50

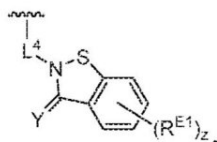
【化 13 - 3】



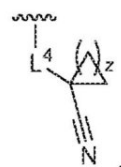
(i-31)



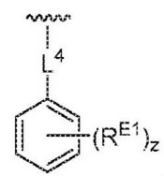
(i-32)



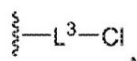
(i-33)



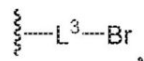
(i-34)



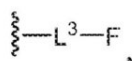
(i-35)



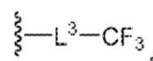
(i-36)



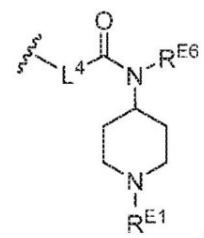
(i-37)



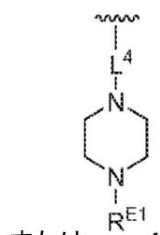
(i-38)



(i-39)



(i-40)



または

(i-41)

のいずれかであり、式中：

L³ は、結合、または任意置換 C₁ ~ 4 炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、-C(=O)-、-O-、-S-、-NRL^{3a}-、-NRL^{3a}C(=O)-、-C(=O)NRL^{3a}-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NRL^{3a}C(=S)-、-C(=S)NRL^{3a}-、トランス-CRL^{3b}=CRL^{3b}-、シス-CRL^{3b}=CRL^{3b}-、-C≡C-、-S(=O)-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)NRL^{3a}-、-NRL^{3a}S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NRL^{3a}-、または -NRL^{3a}S(=O)₂- で置き換えられ、ここで、R^{3a} は、水素、任意置換 C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、R^{3b} の各々は、独立して、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、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^{3b} 基は、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

L⁴ は、結合、または任意置換の分枝状または非分枝状の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり；

R^{E1}、R^{E2}、および R^{E3} の各々は、独立して、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、-CN、-CH₂OREE、-CH₂N(R^{EE})₂、-CH₂SREE、-OREE、-N(R^{EE})₂、-Si(R^{EE})₃、および -SREE であり、ここで、REE の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、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、あるいは 2 つの REE 基は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成す

るか；あるいはR E 1とR E 3、またはR E 2とR E 3、またはR E 1とR E 2とは、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

R E 4は、脱離基であり；

R E 5は、ハロゲンであり；

R E 6は、水素、任意置換C 1～6アルキル、または窒素保護基であり；

Yの各々は、独立して、O、SまたはN R E 7であり、ここで、R E 7は、水素、任意置換C 1～6アルキル、または窒素保護基であり；

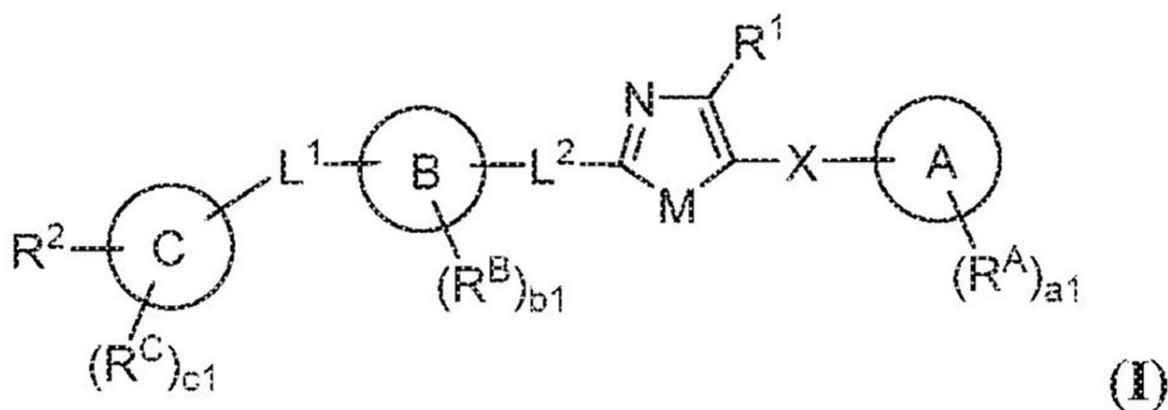
aは、1または2であり；ならびに

zの各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6である。

【0114】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I）：

【化14】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中：

R 1は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり；

Mは、O、SまたはN R Mであり；

R Mは、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、または窒素保護基であり；

環Aは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

環Cは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

R A、R B、およびR Cの各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、-O R a、-N (R a) 2、-S R a、-C N、-S C N、-N O 2、-N 3、または任意に置換されたアシルであり；

R aの各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいは、R aの2つの場合は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a 1、b 1 および c 1 の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5 または 6 であり；

L 1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^L1-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $l^c-NR^L1C(=O)-l^b$ 、 $l^c-C(=O)NR^L1-l^b$ 、 $l^c-OC(=O)-l^b$ 、または $l^c-C(=O)O-l^b$ であり；ここで、 l^b は、環 B への結合の点を示し；および l^c は、環 C への結合の点を示し；

L 2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^L2-$ 、 $l^b-NR^L2C(=O)-l^m$ 、 $l^b-C(=O)NR^L2-l^m$ であり；ここで、 l^b は、環 B への結合の点を示し；および l^m は、M を含むヘテロアリアル環への結合の点を示し；

X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^LX-$ 、 $x^m-O-CH_2-x^a$ 、 $x^m-S-CH_2-x^a$ 、または $x^m-NR^LX-CH_2-x^a$ であり；ここで、 x^a は、環 A への結合の点を示し；および x^m は、M を含むヘテロアリアル環への結合の点を示し；

R^{L1}、R^{L2}、および R^{LX} の各々は、独立して、水素、任意に置換された C₁～6 アルキル、または窒素保護基であり；

R² は、式 (i-1) ～ (i-46)：

10

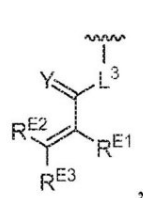
20

30

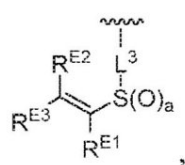
40

50

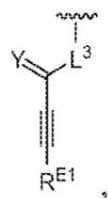
【化 15】



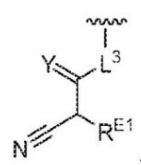
(i-1)



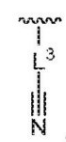
(i-2)



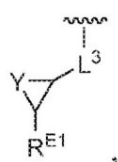
(i-3)



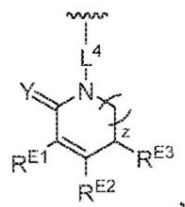
(i-4)



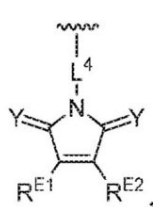
(i-5)



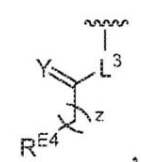
(i-6)



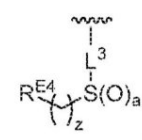
(i-7)



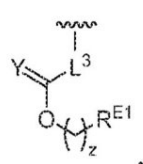
(i-8)



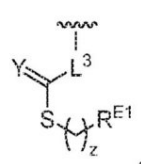
(i-9)



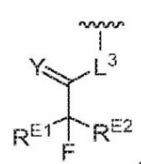
(i-10)



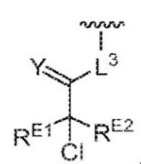
(i-11)



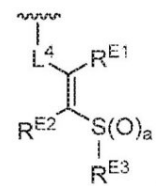
(i-12)



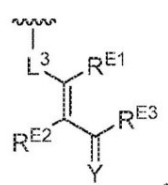
(i-13)



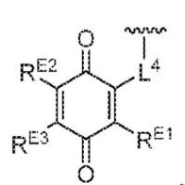
(i-14)



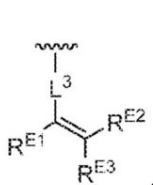
(i-15)



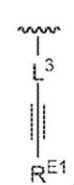
(i-16)



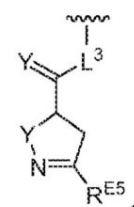
(i-17)



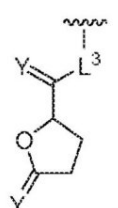
(i-18)



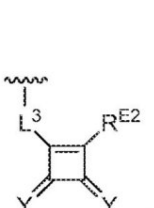
(i-19)



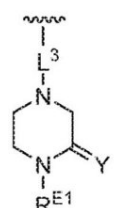
(i-20)



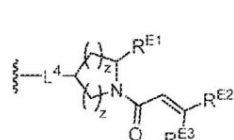
(i-21)



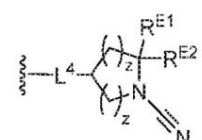
(i-22)



(i-23)



(i-24)



(i-25)

10

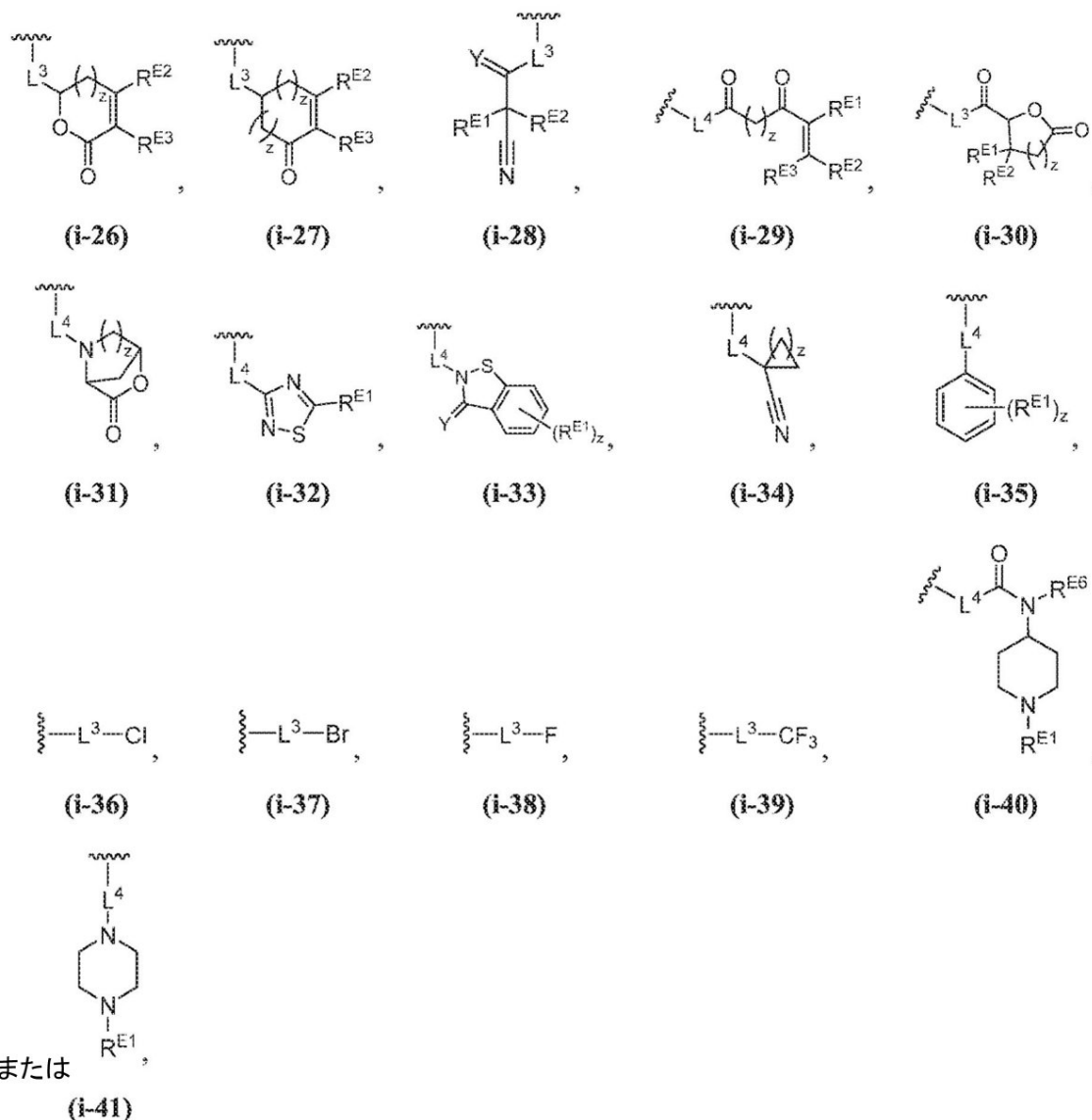
20

30

40

50

【化 15 - 2】



のいずれかであり、

L³ は、結合または任意に置換された C₁ ~ 4 炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、-C(=O)-、-O-、-S-、-NRL^{3a}-、-NRL^{3a}C(=O)-、-C(=O)NRL^{3a}-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NRL^{3a}C(=S)-、-C(=S)NRL^{3a}-、トランス-CRL^{3b}=CRL^{3b}-、シス-CRL^{3b}=CRL^{3b}-、-C≡C-、-S(=O)-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)NRL^{3a}-、-NRL^{3a}S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NRL^{3a}-、または -NRL^{3a}S(=O)₂- で置き換えられ、ここで、R^{L3a} は、水素、置換されたまたは非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、R^{L3b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^{L3b} 基は、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；

L⁴ は、結合、または任意に置換された分枝状または非分枝状の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり；

10

20

30

40

50

RE1、RE2、およびRE3の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OREE$ 、 $-CH_2N(REE)_2$ 、 $-CH_2SREE$ 、 $-OREE$ 、 $-N(REE)_2$ 、 $-Si(REE)_3$ 、および $-SREE$ であり、ここで、REEの各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは2つのREE基は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環を形成するか；あるいは、RE1とRE3、またはRE2とRE3、またはRE1とRE2とは、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；

RE4は、脱離基であり；

RE5は、ハロゲンであり；

RE6は、水素、置換されたまたは非置換のC1~6アルキル、または窒素保護基であり；

Yの各々は、独立して、でありO、SまたはNRE7であり、ここで、RE7は、水素、置換されたまたは非置換のC1~6アルキル、または窒素保護基であり；

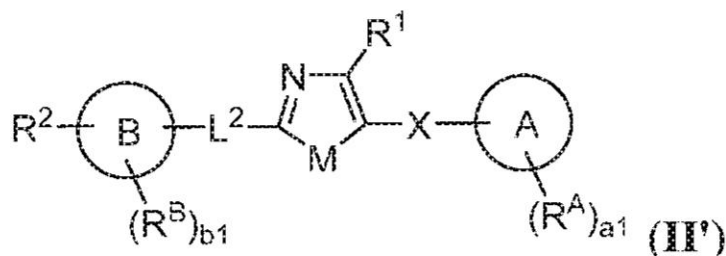
aは、1または2であり；ならびに

zの各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6である。

【0115】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式(II')：

【化16】



のものであり、

R1は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり；

Mは、O、SまたはNRMであり；

RMは、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、または窒素保護基であり；

環Aは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

RAおよびRBの各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、

—OC(=O)OR^a、または—OC(=O)N(R^a)₂であり；

R^aの各々は、独立して、水素、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいはR^aの2つの場合は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a₁およびb₁の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6であり；

L₂は、—O—、—S—、—NRL₂—、lb—NRL₂C(=O)—lm、lb—C(=O)NRL₂—lmであり；ここで、lbは、環Bへの結合の点を示し；およびlmは、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

Xは、結合、—O—、—S—、—NRL_X—、xm—O—CH₂—xa、xm—S—CH₂—xa、またはxm—NRL_X—CH₂—xaであり；ここで、xaは、環Aへの結合の点を示し；およびxmは、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

RL₂およびRL_Xの各々は、独立して、水素、任意に置換されたC₁～6アルキル、または窒素保護基であり；

R₂は、式(i-1)～(i-41)：

10

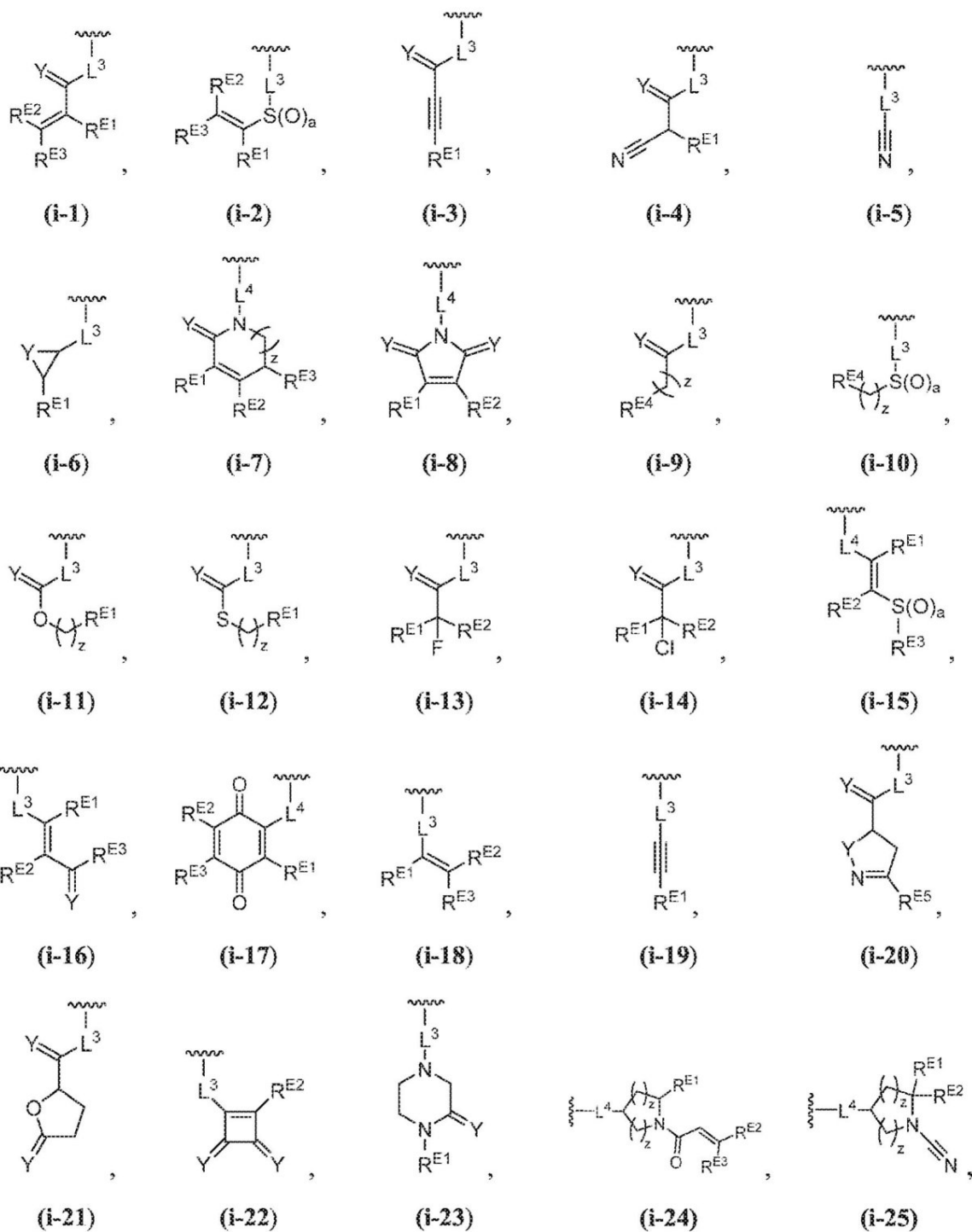
20

30

40

50

【化 17】



10

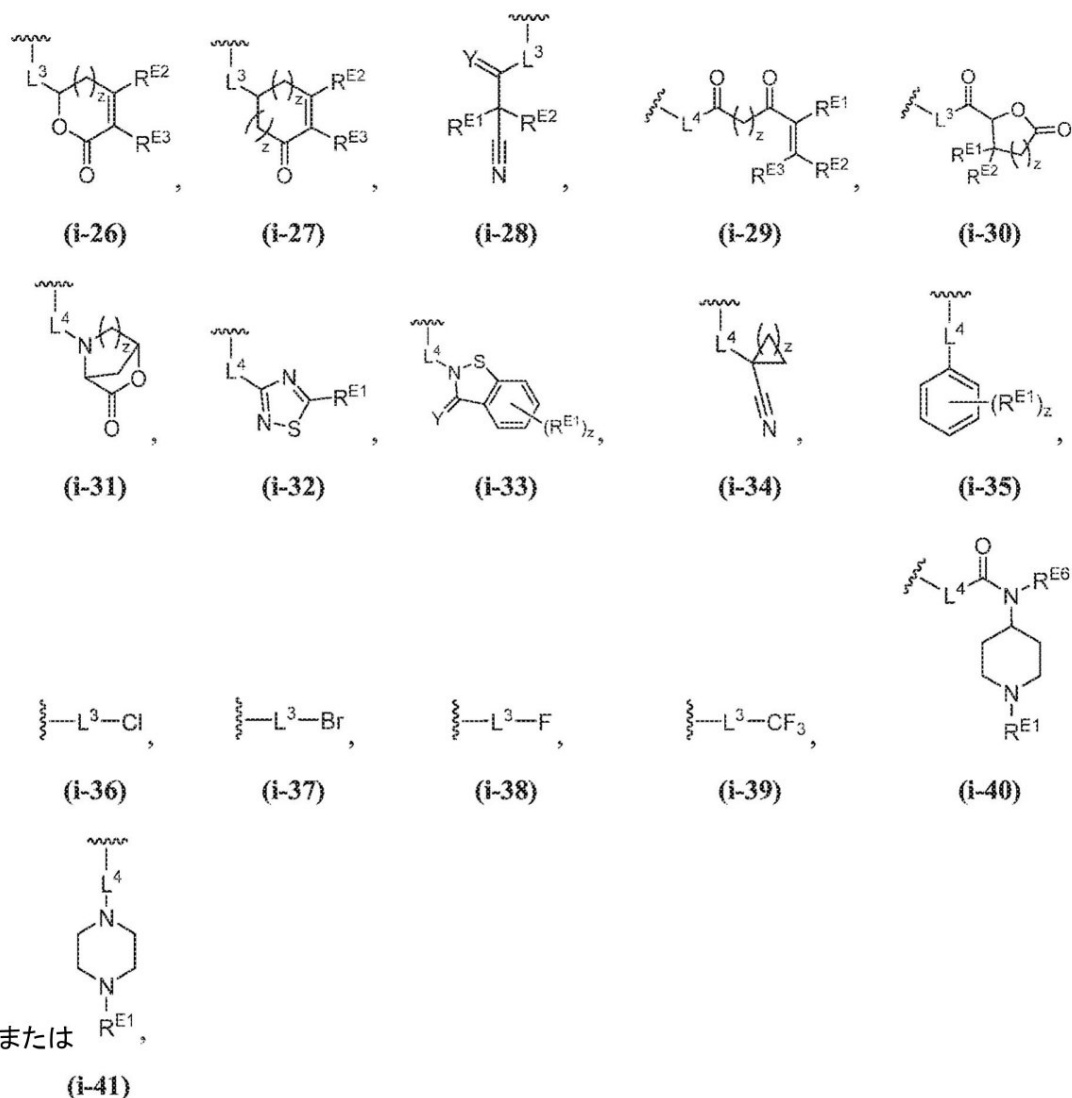
20

30

40

50

【化 17-2】



のいずれかであり、式中：

L^3 は、結合または任意に置換された $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^3a-$ 、 $-NRL^3aC(=O)-$ 、 $-C(=O)NRL^3a-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NRL^3aC(=S)-$ 、 $-C(=S)NRL^3a-$ 、トランス- $CRL^3b=CRL^3b-$ 、シス- $CRL^3b=CRL^3b-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NRL^3a-$ 、 $-NRL^3aS(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NRL^3a-$ 、または $-NRL^3aS(=O)_2-$ で置き換えられ、ここで、 R^3a は、水素、任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、 R^3b の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^3b 基は、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；

L^4 は、結合、または任意に置換された分枝状または非分枝状の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であり；

RE^1 、 RE^2 、および RE^3 の各々は、独立して、であり水素、ハロゲン、任意に置換

されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OREE}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{REE})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SREE}$ 、 $-\text{OREE}$ 、 $-\text{N}(\text{REE})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{REE})_3$ 、および $-\text{SREE}$ であり、ここで、 REE の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは2つの REE 基は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環を形成し；

あるいは RE1 と RE3 、または RE2 と RE3 、または RE1 と RE2 とは、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；

RE4 は、脱離基であり；

RE5 は、ハロゲンであり；

RE6 は、水素、任意に置換された $\text{C1} \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり；

Y の各々は、独立して、 O 、 S または NRE7 であり、ここで、 RE7 は、水素、任意に置換された $\text{C1} \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり；

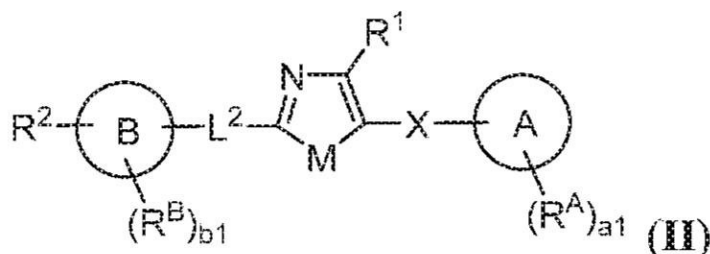
a は、1または2であり；ならびに

z の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6である。

【0116】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式(II)：

【化18】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中：

R1 は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルであり；

M は、 O 、 S または NRM であり；

RM は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアシル、または窒素保護基であり；

環Aは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであり；

RA および RB の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{ORa}$ 、 $-\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{SRa}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{C}(=\text{NRa})\text{Ra}$ 、 $-\text{C}(=\text{NRa})\text{ORa}$ 、 $-\text{C}(=\text{NRa})\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{ORa}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NRA}(\text{C}(=\text{O})\text{Ra})$ 、 $-\text{NRA}(\text{C}(=\text{O})\text{ORa})$ 、 $-\text{NRA}(\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra})_2)$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ra}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{ORa}$ 、または $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{Ra})_2$ であり；

R^a の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、または硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基であるか、あるいは R^a の2つの場合は、連結されて、置換されているかまたは非置換のヘテロ環式環、または置換されているかまたは非置換のヘテロアリール環を形成し；

a_1 および b_1 の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6であり；

L_2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL_2-$ 、 $lb-NRL_2C(=O)-lm$ 、 $lb-C(=O)NRL_2-lm$ であり；ここで、 lb は、環Bへの結合の点を示し；および lm は、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

X は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRLX-$ 、 $xm-O-CH_2-xa$ 、 $xm-S-CH_2-xa$ 、または $xm-NRLX-CH_2-xa$ であり；ここで、 xa は、環Aへの結合の点を示し；および xm は、Mを含むヘテロアリール環への結合の点を示し；

RL_2 および RLX の各々は、独立して、水素、任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、または窒素保護基であり；

R_2 は、式 $(i-1) \sim (i-46)$ ：

10

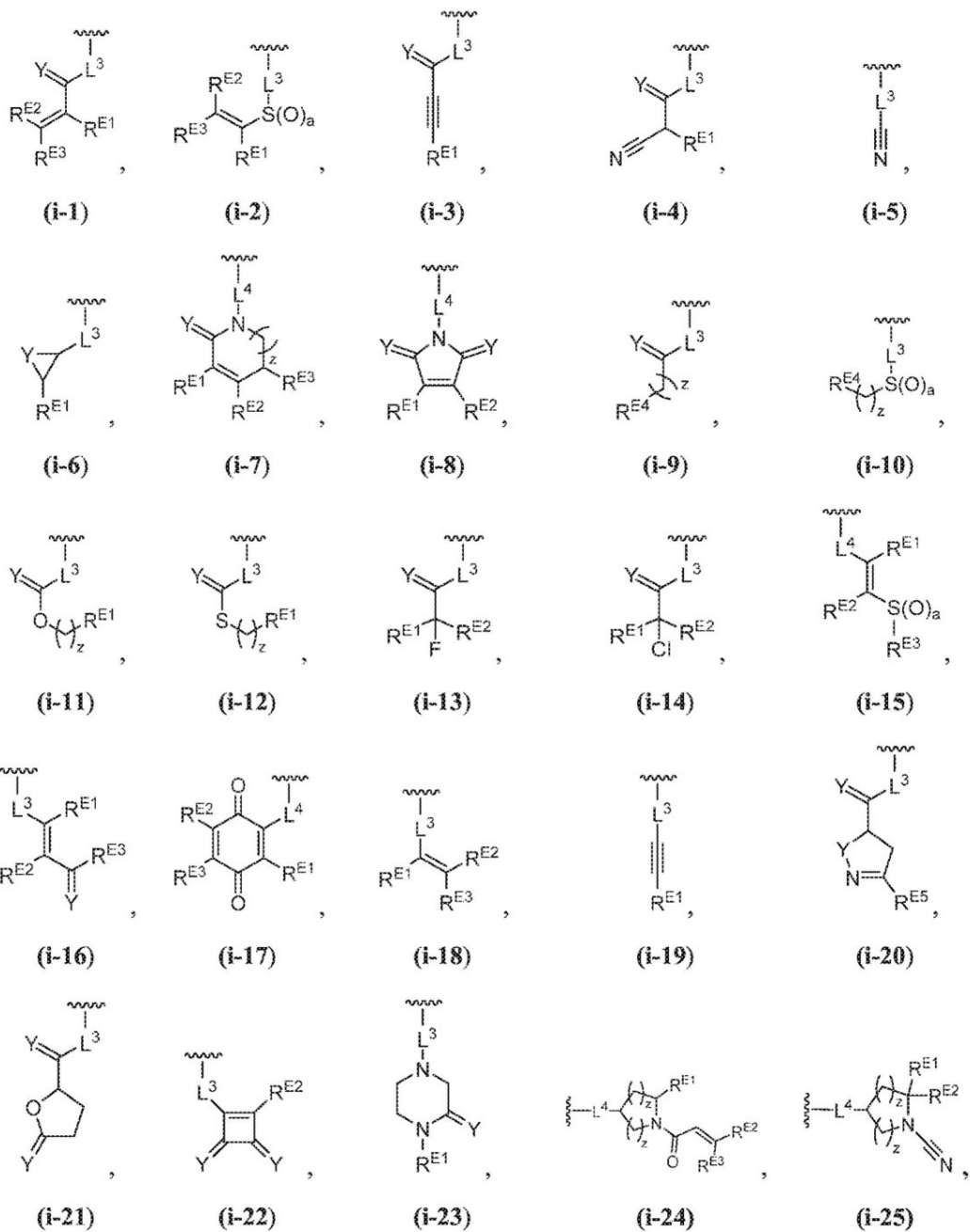
20

30

40

50

【化 19】



10

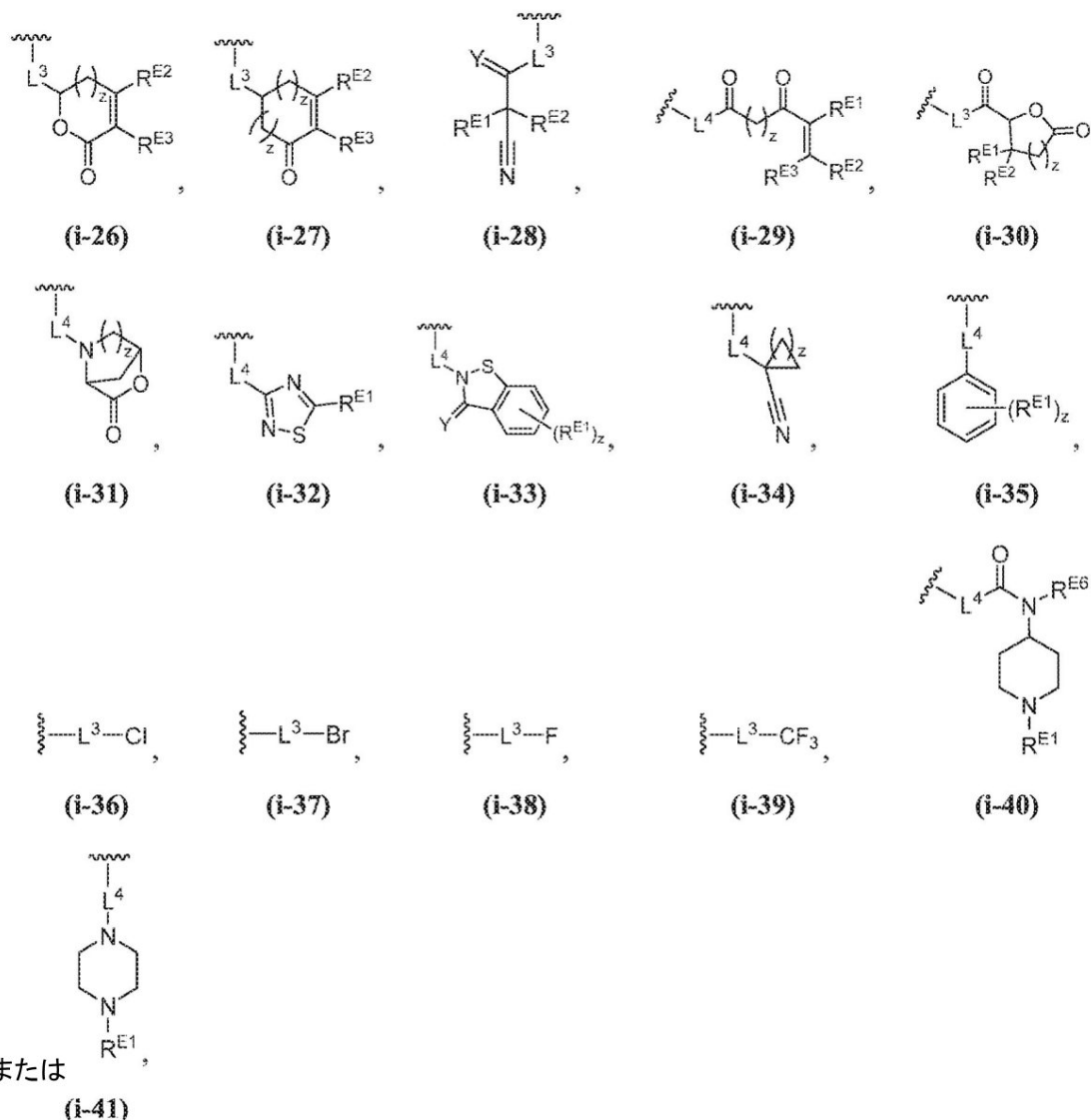
20

30

40

50

【化 19 - 2】



のいずれかであり、式中：

L³ は、結合または任意に置換された C₁ ~ 4 炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{L3a}-、-NR^{L3a}C(=O)-、-C(=O)NR^{L3a}-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR^{L3a}C(=S)-、-C(=S)NR^{L3a}-、トランス-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、シス-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、-C≡C-、-S(=O)-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)NR^{L3a}-、-NR^{L3a}S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{L3a}-、または -NR^{L3a}S(=O)₂- で置き換えられ、ここで、R^{L3a} は、水素、置換されたまたは非置換の C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基、およびここで、R^{L3b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは 2 つの R^{L3b} 基は、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；

L⁴ は、結合、または任意に置換された分枝状または非分枝状の C₁ ~ 6 炭化水素鎖であり；

$RE1$ 、 $RE2$ 、および $RE3$ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OREE$ 、 $-CH_2N(REE)_2$ 、 $-CH_2SREE$ 、 $-OREE$ 、 $-N(REE)_2$ 、 $-Si(REE)_3$ 、および $-SREE$ であり、ここで、 REE の各々は、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであるか、あるいは2つの REE 基は、連結されて、任意に置換されたヘテロ環式環を形成し；
 あるいは $RE1$ と $RE3$ 、または $RE2$ と $RE3$ 、または $RE1$ と $RE2$ とは、連結されて、任意に置換された炭素環式または任意に置換されたヘテロ環式の環を形成し；
 $RE4$ は、脱離基であり；
 $RE5$ は、ハロゲンであり；
 $RE6$ は、水素、置換されたまたは非置換の $C1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり；
 Y の各々は、独立して、 O 、 S または $NRE7$ であり、ここで、 $RE7$ は、水素、置換されたまたは非置換の $C1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり；
 a は、1または2であり；ならびに
 z の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6である。

【0117】

式 (I') 、 (II') 、 (I) および (II) において本明細書において一般的に定義されるとおり、 $R1$ は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルである。式 $(I) \sim (II)$ において本明細書において一般的に定義されるとおり、 $R1$ は、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルである。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、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 である。ある態様において、 $R1$ は、 Br である。ある態様において、 $R1$ は、 I である。ある態様において、 $R1$ は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 $R1$ は、非置換のアルキルである。ある態様において、 $R1$ は、非置換の $C1 \sim 6$ 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、置換されたアルキルである。ある態様において、 $R1$ は、置換された $C1 \sim 6$ アルキルである。

【0118】

ある態様において、 M は、 O である。ある態様において、 M は、 S である。ある態様において、 M は、 NRM であり、ここで、 RM は、本明細書において定義されるとおりである。ある態様において、 M は、 NH である。ある態様において、 M は、 NRM であり、ここで、 RM は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 M は、 NRM であり、ここで、 RM は、非置換のアルキルである。ある態様において、 M は、 NCH_3 である。ある態様において、 M は、 NAc である。

【0119】

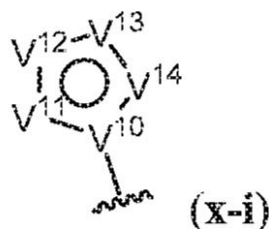
式 (I') 、 (II') 、 (I) および (II) のいずれか1つの化合物は、リンカー X に結合した環 A を含む。式 $(I) \sim (II)$ のいずれか1つの化合物は、リンカー X に結合した環 A を含む。環 A は、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであってよい。ある態様において、環 A は、任意に置換された単環式カルボシクリルである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたシクロヘキシルである。ある態様において、環 A は、である任意に置換された単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたピペリジニルである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたピペリジニルである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたテトラヒドロピラニルである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたフェニルであ

る。ある態様において、環 A は、X のみで置換されたフェニルである。ある態様において、環 A は、任意に置換された単環式ヘテロアリールである。ある態様において、環 A は、任意に置換された 5 員のヘテロアリールである。ある態様において、環 A は、任意に置換された 6 員のヘテロアリールである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたピリジンである。ある態様において、環 A は、任意に置換されたピリミジンである。

【0120】

ある態様において、環 A は、式 (x-i) :

【化20】



10

のものであり、式中：

V10、V11、V12、V13、およびV14の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、O、S、N、NRA1、C、またはCRA2であり；

RA1の各々は、独立して、水素、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリール、および窒素保護基からなる群より選択され；

20

RA2の各々は、独立して、水素、ハロゲン、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリール、-CN、-ORA2a、-N(RA2a)2、および-SRA2aからなる群より選択され；ならびに

30

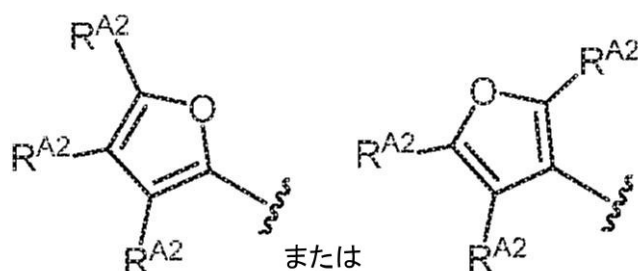
RA2aの各々は、独立して、水素、置換されたまたは非置換のアシル、置換されたまたは非置換のアルキル、置換されたまたは非置換のアルケニル、置換されたまたは非置換のアルキニル、置換されたまたは非置換のカルボシクリル、置換されたまたは非置換のヘテロシクリル、置換されたまたは非置換のアリール、置換されたまたは非置換のヘテロアリール、窒素原子に結合している場合は窒素保護基、酸素原子に結合している場合は酸素保護基、および硫黄原子に結合している場合は硫黄保護基からなる群より選択されるか、または2つのRA2a基は、連結されて、置換されたまたは非置換のヘテロ環式環を形成する。

【0121】

ある態様において、V10、V11、V12、V13、およびV14のうちの1つのみが、O、S、NおよびNRA1からなる群より選択される。ある態様において、環 A は、式：

40

【化21】



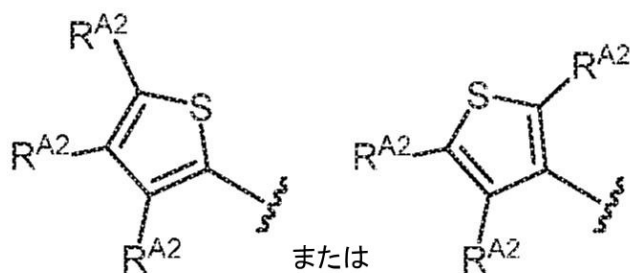
50

のものである。

【0122】

ある態様において、環Aは、式：

【化22】



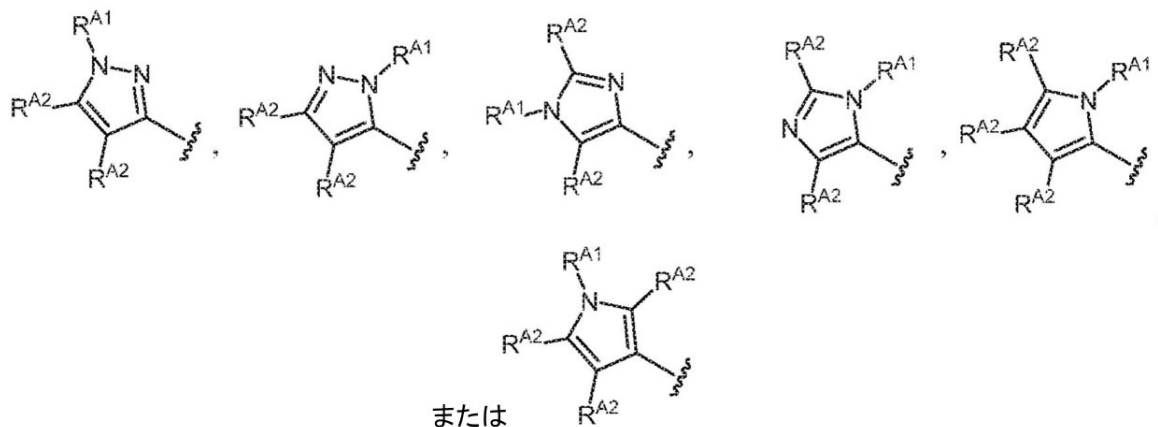
10

のものである。

【0123】

ある態様において、環Aは、式：

【化23】



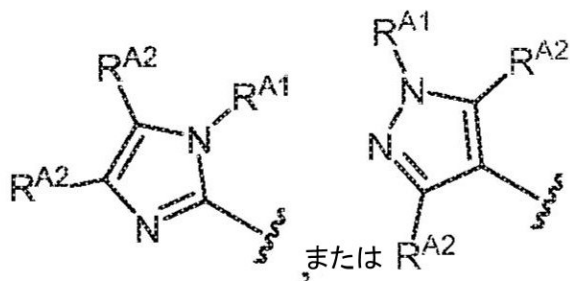
20

のものである。

【0124】

ある態様において、V10、V11、V12、V13、およびV14のうちの2つのみが、各々独立して、O、S、NおよびNRA1からなる群より選択される。ある態様において、環Aは、式：

【化24】



40

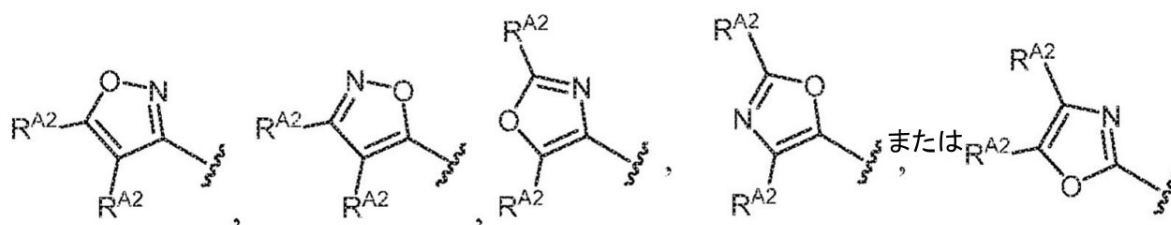
のものである。

【0125】

ある態様において、環Aは、式：

50

【化 2 5】



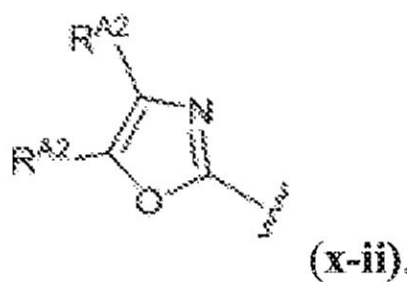
のものである。

10

【0 1 2 6】

ある態様において、環 A は、式 (x - i i) :

【化 2 6】



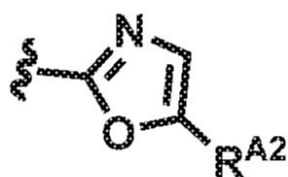
20

のものである。

【0 1 2 7】

ある態様において、環 A は、式 :

【化 2 7】



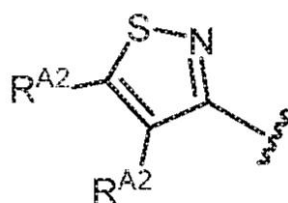
30

のものである。

【0 1 2 8】

ある態様において、環 A は、式 :

【化 2 8】



40

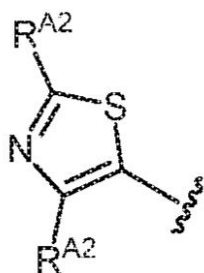
のものである。

【0 1 2 9】

ある態様において、環 A は、式 :

50

【化 2 9】



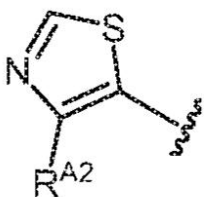
10

のものである。

【 0 1 3 0】

ある態様において、環 A は、式：

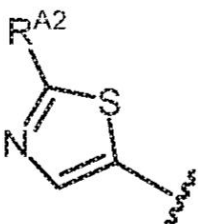
【化 3 0】



20

のものである。ある態様において、環 A は、式：

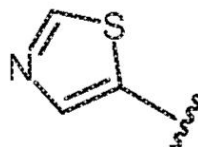
【化 3 1】



30

のものである。ある態様において、環 A は、式：

【化 3 2】



40

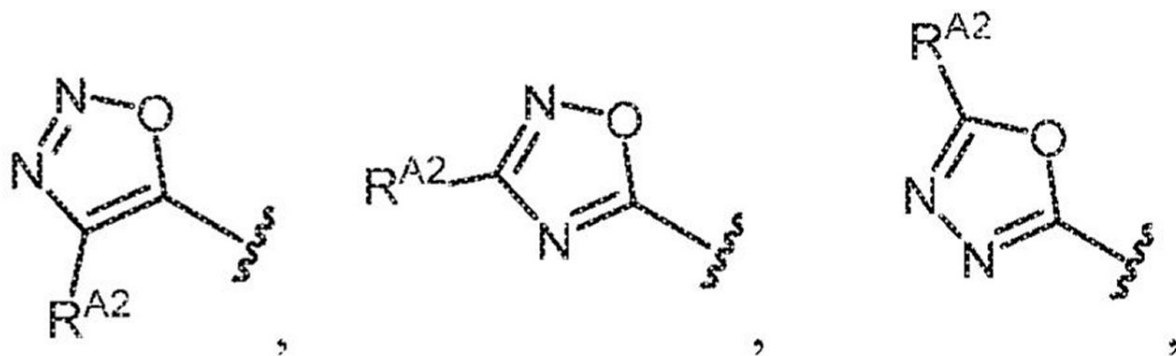
のものである。

【 0 1 3 1】

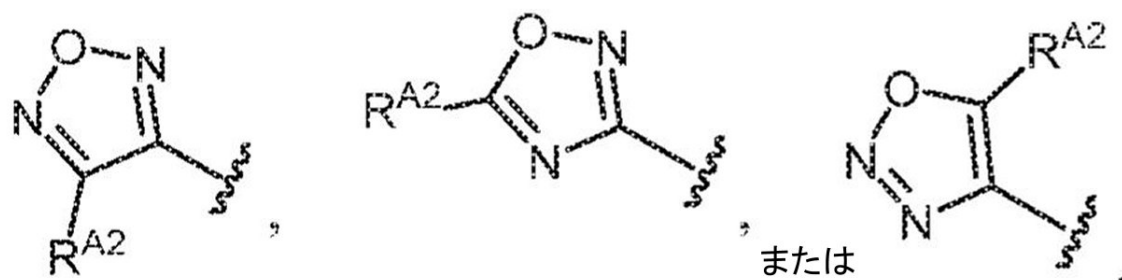
ある態様において、V 1 0、V 1 1、V 1 2、V 1 3、および V 1 4 のうちの 3 つのみが、各々独立して、O、S、N および N R A 1 からなる群より選択される。ある態様において、環 A は、式：

50

【化 3 3】



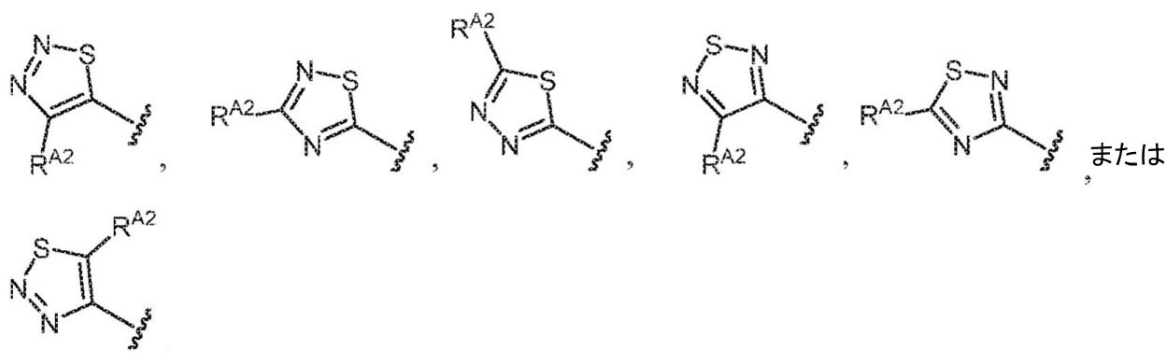
【化 3 3 - 2】



【0 1 3 2】

ある態様において、環 A は、式：

【化 3 4】

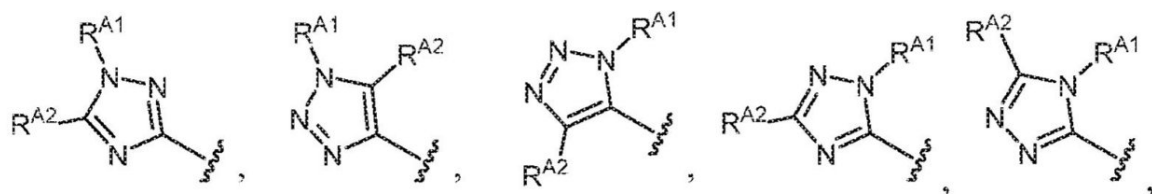


のものである。

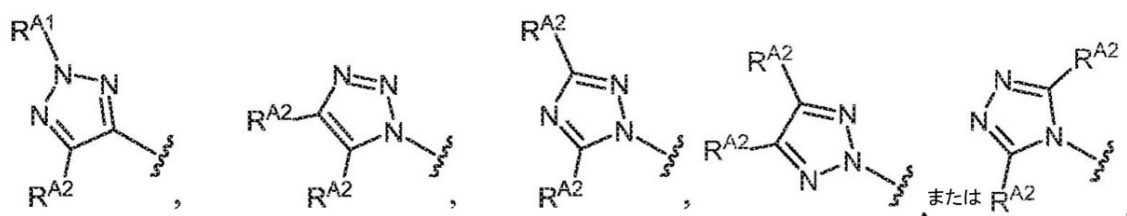
【0 1 3 3】

ある態様において、環 A は、式：

【化 3 5】



【化 3 5 - 2】

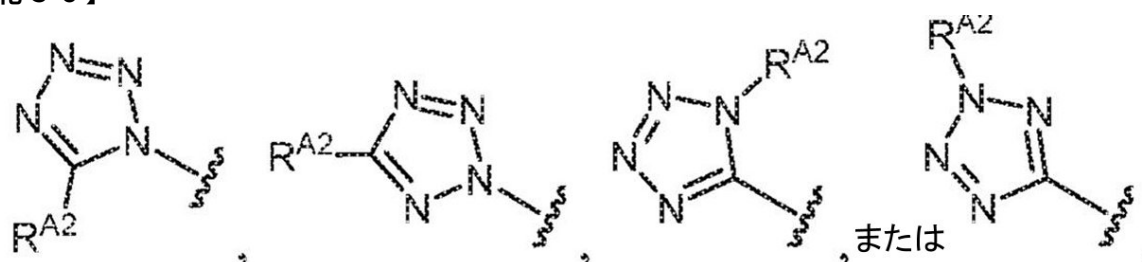


のものである。

【0134】

ある態様において、V10、V11、V12、V13、およびV14のうちの4つのみが、各々独立して、NおよびNRA1からなる群より選択される。ある態様において、環Aは、式：

【化 3 6】

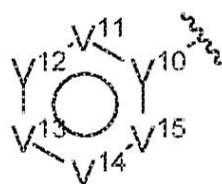


のものである。

【0135】

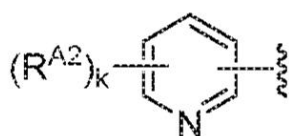
ある態様において、環Aはまた、置換されたまたは非置換の6員のヘテロアリアル環であってもよい。ある態様において、環Aは、式：

【化 3 7】



のものであり、ここで、V10、V11、V12、V13、V14、およびV15の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、N、C、またはCRA2であり、ここで、RA2は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、V10、V11、V12、V13、V14、およびV15のうちの1つのみが、Nである。ある態様において、環Aは、式：

【化 3 8】



のものであり、ここで、kは、0、1、2、3、または4であり、およびRA2は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、環Aは、式：

10

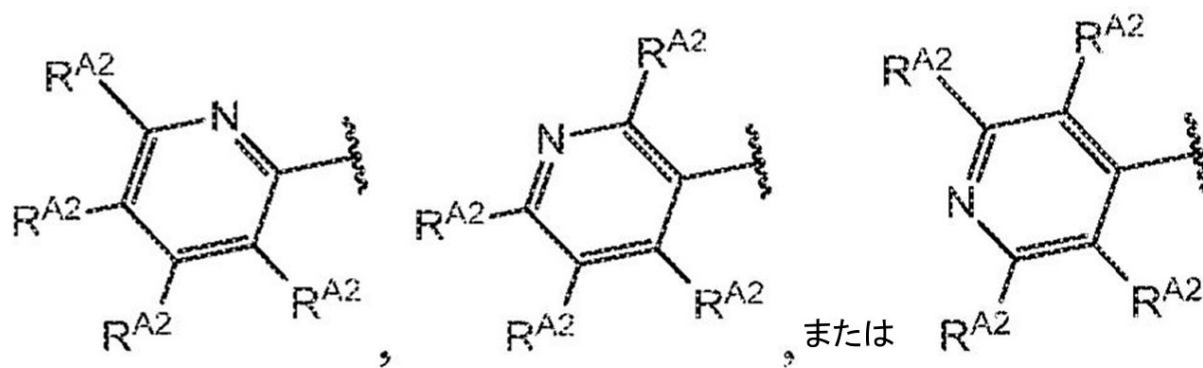
20

30

40

50

【化 3 9】



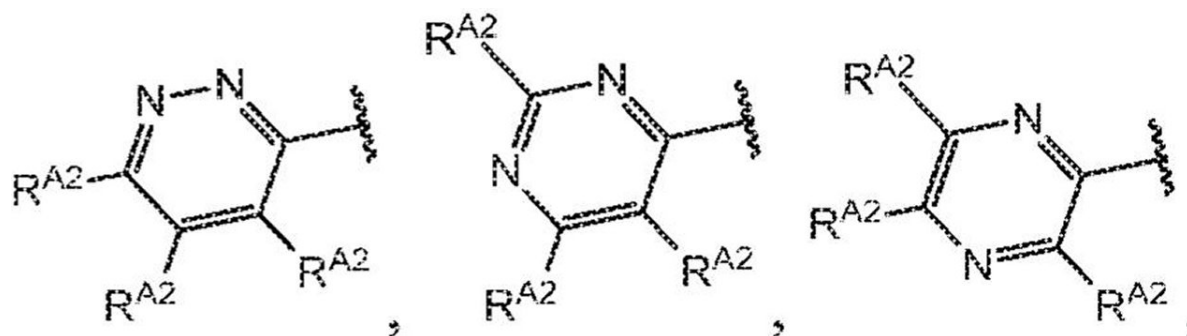
10

のものである。

【0136】

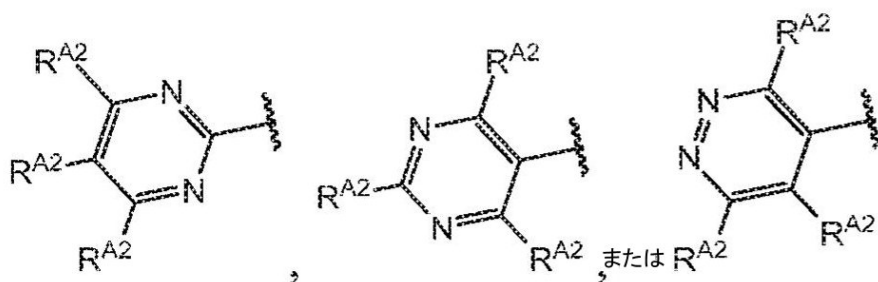
ある態様において、V10、V11、V12、V13、V14、およびV15のうちの2つのみが、Nである。ある態様において、環Aは、式：

【化 4 0】



20

【化 4 0 - 2】



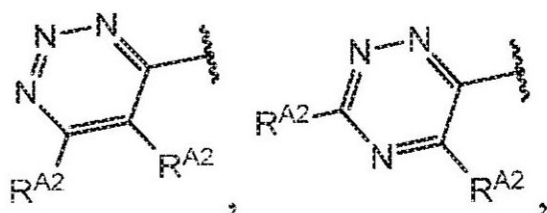
30

のものである。

【0137】

ある態様において、V10、V11、V12、V13、V14、およびV15のうちの3つのみが、Nである。ある態様において、環Aは、式：

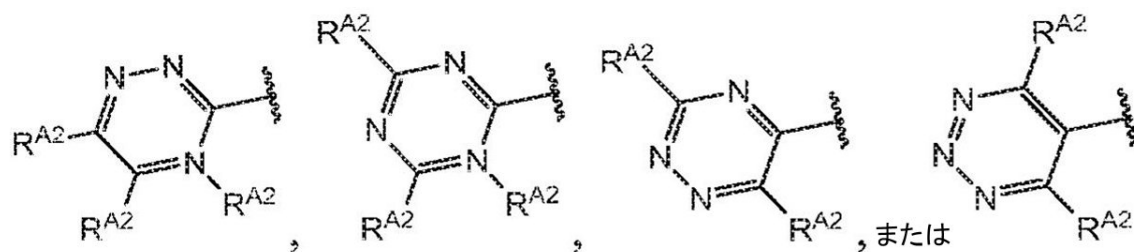
【化 4 1】



40

50

【化 4 1 - 2】

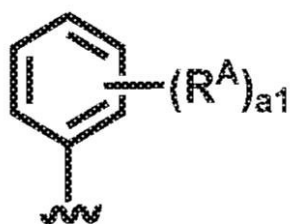


のものである。

【 0 1 3 8】

ある態様において、環 A は、式：

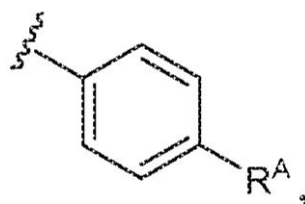
【化 4 2】

のものであり、ここで、 R^A および a_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

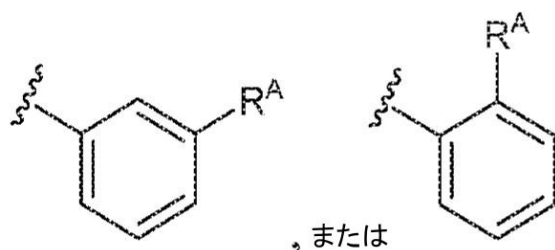
【 0 1 3 9】

ある態様において、 a_1 は、1 であり；環 A は、式：

【化 4 3】



【化 4 3 - 2】

のものである。ある態様において、 a_1 は、2 であり；環 A は、式：

10

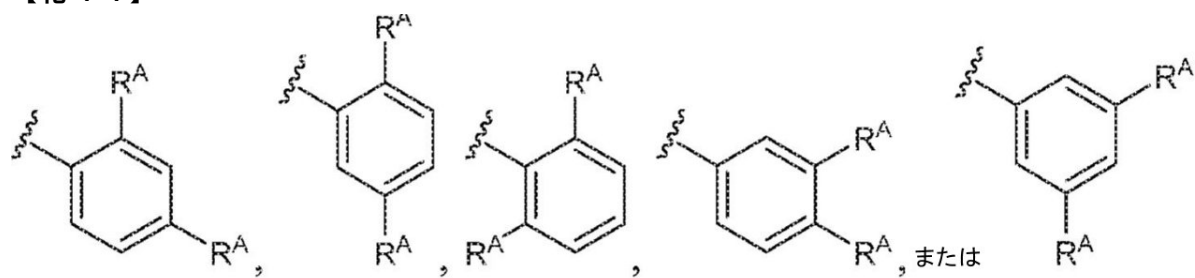
20

30

40

50

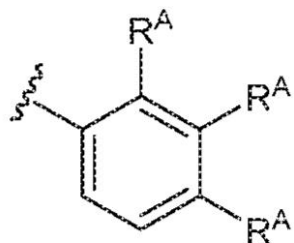
【化 4 4】



のものである。ある態様において、 a_2 は、3であり；および R_{61} は、式：

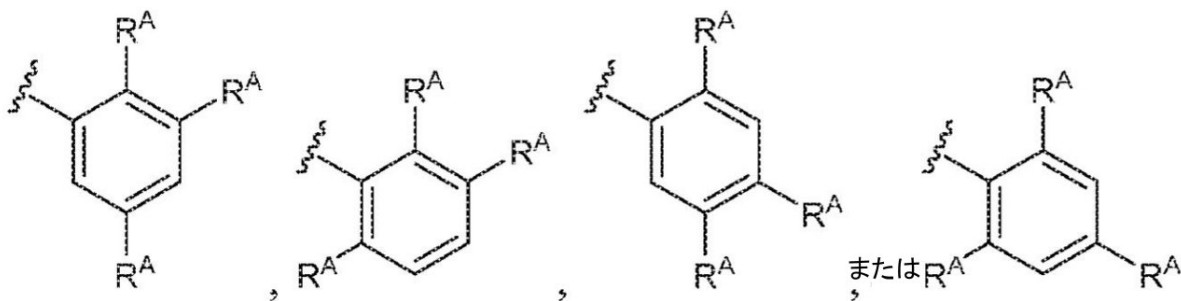
10

【化 4 5】



【化 4 5 - 2】

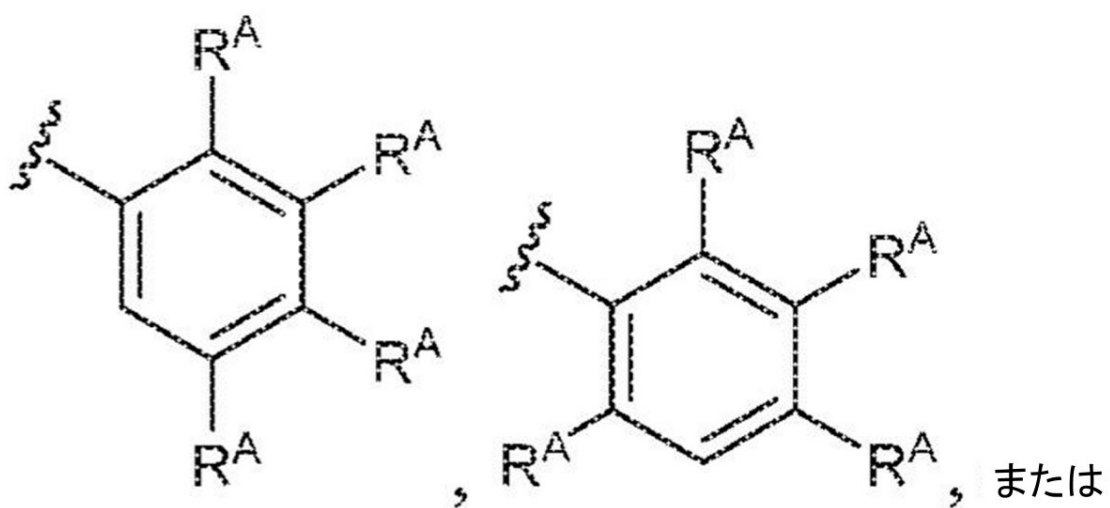
20



のものである。ある態様において、 a_2 は、4であり； R_{61} は、式：

30

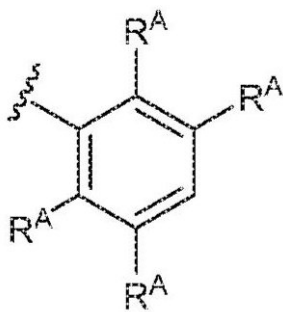
【化 4 6】



40

50

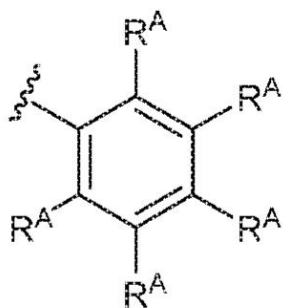
【化 4 6 - 2】



10

のものである。ある態様において、 a_2 は、5であり； R_{61} は、式：

【化 4 7】



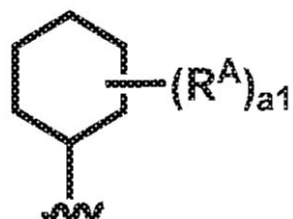
20

のものである。

【0140】

ある態様において、環Aは、式：

【化 4 8】



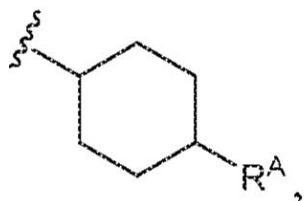
30

のものであり、ここで、 R^A および a_1 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0141】

ある態様において、 a_1 は、1であり；環Aは、式：

【化 4 9】

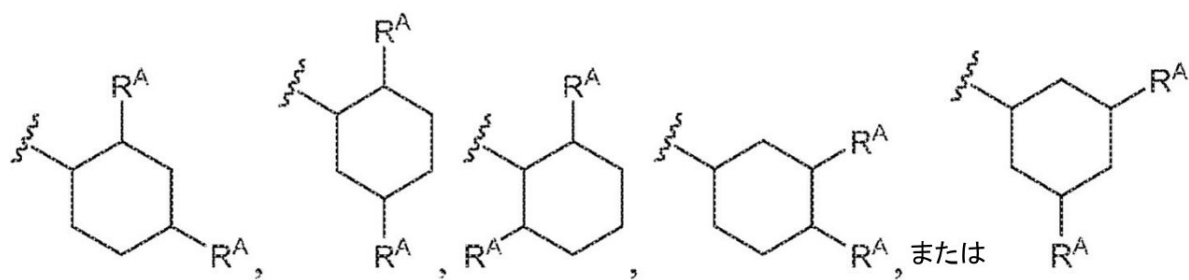


40

のものである。ある態様において、 a_1 は、2であり；環Aは、式：

50

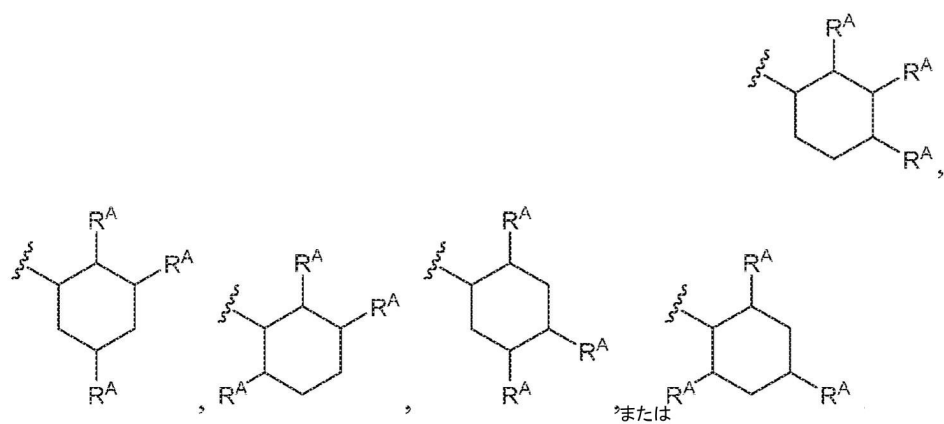
【化50】



10

のものである。ある態様において、 a_2 は、3であり； R_{61} は、式：

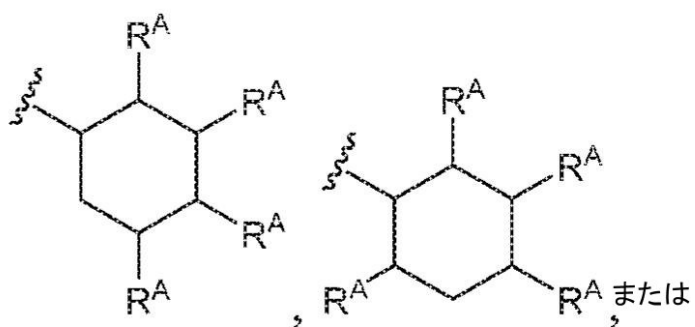
【化51】



20

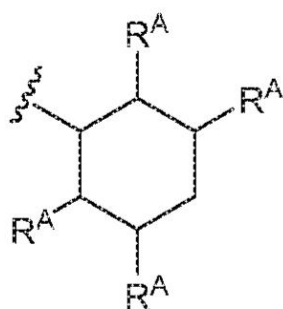
のものである。ある態様において、 a_2 は、4であり； R_{61} は、式：

【化52】



30

【化52-2】

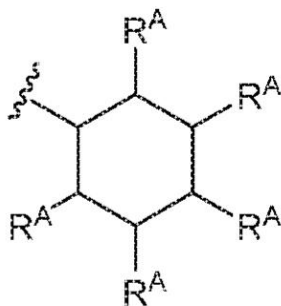


40

のものである。ある態様において、 a_2 は、5であり； R_{61} は、式：

50

【化 5 3】



10

のものである。

【0142】

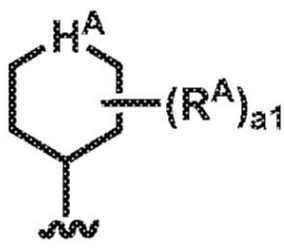
ある態様において、環 A は、任意に置換された単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、環 A は、任意に置換された 5 員のヘテロシクリルである。ある態様において、環 A は、任意に置換された 6 員のヘテロシクリルである。ある態様において、環 A は、S、O および N の群から選択される 1 個のヘテロ原子を有する、任意に置換された 6 員のヘテロシクリルである。

【0143】

ある態様において、環 A は、式：

20

【化 5 4】



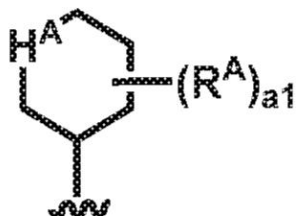
のものであり、ここで、 HA は、S、O、または NH であり； R^A は、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり；および R^A および $a1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

30

【0144】

ある態様において、環 A は、式：

【化 5 5】



40

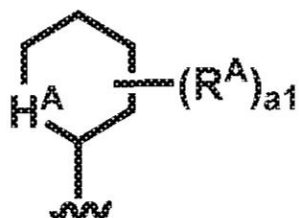
のものであり、ここで、 HA 、 R^A および $a1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0145】

ある態様において、環 A は、式：

50

【化 5 6】



のものであり、ここで、 HA 、 RA および $a1$ は、本明細書において定義されたとおりである。

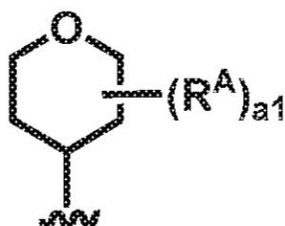
【0146】

ある態様において、 HA は、 S である。ある態様において、 HA は、 O である。ある態様において、 HA は、 $NRHA$ である。

【0147】

ある態様において、環 A は、式：

【化 5 7】

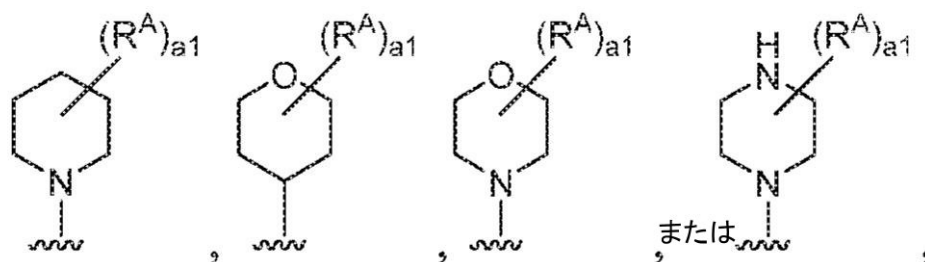


のものである。

【0148】

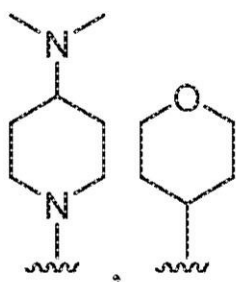
ある態様において、環 A は、式：

【化 5 8】



のものであり、ここで、 RHA は、水素、任意に置換されたアルキル、または窒素保護基であり； RA および $a1$ は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、環 A は、式：

【化 5 9】



10

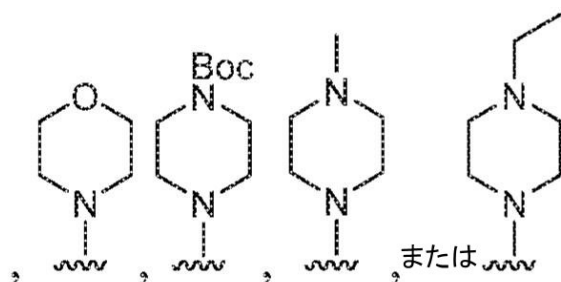
20

30

40

50

【化59-2】



のものである。

【0149】

ある態様において、 RA は、水素である。ある態様において、 RA は、ハロゲンである。ある態様において、 RA は、 F である。ある態様において、 RA は、 Cl である。ある態様において、 RA は、 Br である。ある態様において、 RA は、 I である。ある態様において、 RA は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 RA は、非置換のアルキルである。ある態様において、 RA は、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 t -ペンチル、ネオペンチル、 i -ペンチル、 s -ペンチル、または3-ペンチルである。ある態様において、 RA は、 t -ブチルである。ある態様において、 RA は、置換されたアルキルである。ある態様において、 RA は、ハロアルキルである。ある態様において、 RA は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ である。ある態様において、 RA は、任意に置換されたアルケニルである。ある態様において、 RA は、任意に置換されたアルキニルである。ある態様において、 RA は、任意に、カルボシクリルである。ある態様において、 RA は、任意に置換されたヘテロシクリルである。ある態様において、 RA は、任意に置換されたアリールである。ある態様において、 RA は、任意に置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 RA は、 $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 RA は、 $-OH$ である。ある態様において、 RA は、 $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は、任意に置換されたアルキルまたは酸素保護基である。ある態様において、 RA は、 $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は、非置換のアルキルである。ある態様において、 RA は、 $-OCH_3$ である。ある態様において、 RA は、 $-N(R^a)_2$ であり、ここで、 R^a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 RA は、 $-NH_2$ である。ある態様において、 RA は、 $-N(R^a)_2$ であり、ここで、 R^a の各々は、任意に置換されたアルキルまたは窒素保護基である。ある態様において、 RA は、 $-N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 RA は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、任意に置換されたアルキルまたは窒素保護基である。ある態様において、 RA は、 $-NHCH_3$ である。

【0150】

ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 H （水素）である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 F （フッ素）である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 C （炭素）である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 Br （臭素）である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 I （ヨウ素）である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアシルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のアシルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、アセチルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアセチルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアルキルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のアルキルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、 $C1\sim6$ アルキルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも

1つの場合は、メチルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、エチルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、プロピルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、ブチルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアルケニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のアルケニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、ビニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアルキニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のアルキニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、エチニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたカルボシクリルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のカルボシクリルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたヘテロシクリルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のヘテロシクリルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたアリールである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のアリールである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたフェニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のフェニルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたヘテロアリールである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、置換されたピリジルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、非置換のピリジルである。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、窒素保護基である。ある態様において、 $RA1$ の少なくとも1つの場合は、BOCである。

【0151】

ある態様において、少なくとも1つの $RA1$ は、水素、置換されたまたは非置換の $C1\sim6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $RA1$ 全ての場合は、各々独立して、水素、置換されたまたは非置換の $C1\sim6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $RA1$ 全ての場合は、水素である。

【0152】

ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、Hである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、ハロゲンである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、Fである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、Clである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、Brである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、I（ヨウ素）である。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたアシルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のアシルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、アセチルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたアセチルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたアルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のアルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、 $C1\sim6$ アルキルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、メチルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、エチルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、プロピルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、ブチルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたアルケニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のアルケニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、ビニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたアルキニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のアルキニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、エチニルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたカルボシクリルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のカルボシクリルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、置換されたヘテロシクリルである。ある態様において、少なくとも1つの $RA2$ は、非置換のヘテロシクリルである。ある態様に

において、少なくとも1つの RA_2 は、置換されたアリールである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、非置換のアリールである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、置換されたフェニルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、非置換のフェニルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、置換されたヘテロアリールである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、非置換のヘテロアリールである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、置換されたピリジルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、非置換のピリジルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、水素である。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、置換されたまたは非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-OCH_3$ である。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-N(RA_2a)_2$ である。ある態様において、少なくとも1つの RA_2 は、 $-SRA_2a$ である。ある態様において、 RA_2 の全ての場合は、水素である。

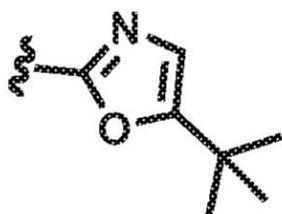
【0153】

ある態様において、全ての RA_1 および RA_2 は、水素である。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、置換されたまたは非置換のアルキルである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、非置換のアルキルである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、メチル、エチル、または n -プロピルである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、置換されたまたは非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、 $-ORA_2a$ であり、ここで、 RA_2a は、非置換の $C_1\sim 6$ アルキルである。ある態様において、 RA_1 は、水素であり；および少なくとも1つの RA_2 は、 $-OCH_3$ である。

【0154】

ある態様において、環Aは、式：

【化60】

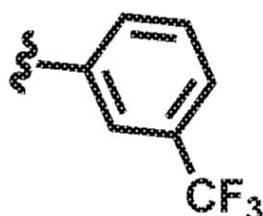


のものである。

【0155】

ある態様において、環Aは、式：

【化61】



10

20

30

40

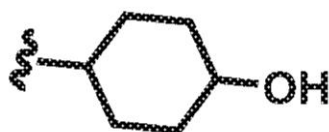
50

のものである。

【0156】

ある態様において、環Aは、式：

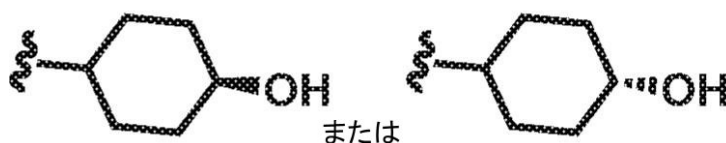
【化62】



10

のものである。ある態様において、環Aは、式：

【化63】

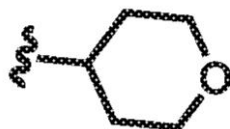


のうちの1つのものである。

【0157】

ある態様において、環Aは、式：

【化64】



20

のものである。

【0158】

式(I')、(II')、(I)および(II)のいずれか1つの化合物は、リンカーL₁とリンカーL₂との間に環Bを含む。式(I)～(II)のうちのいずれか1つの化合物は、リンカーL₁とリンカーL₂との間に環Bを含む。環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリアルであってもよい。ある態様において、環Bは、任意に置換された単環式カルボシクリルである。ある態様において、環Bは、任意に置換された単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたピロリジニルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたフェニルである。ある態様において、環Bは、任意に置換された単環式ヘテロアリアルである。ある態様において、環Bは、L₁およびL₂のみで置換されたフェニルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたシクロヘキシルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたピペリジニルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたピリジニルである。ある態様において、環Bは、任意に置換されたピリミジニルである。

30

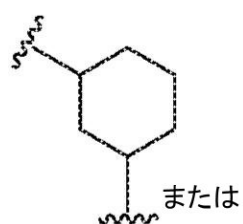
【0159】

式(I')、(II')、(I)および(II)のある態様において、環Bは、

40

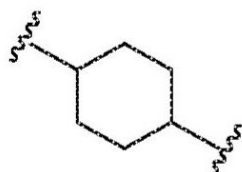
50

【化 6 5】



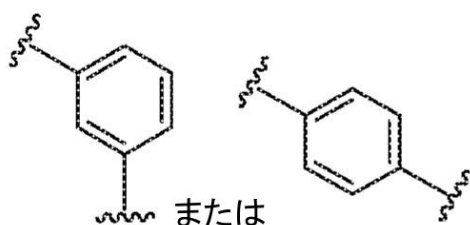
10

【化 6 5 - 2】



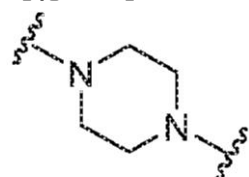
であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されている。ある態様において、環 B は、
【化 6 6】

20



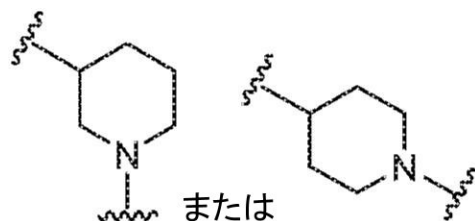
であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されている。ある態様において、環 B は、
【化 6 7】

30



であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されている。ある態様において、環 B は、
【化 6 8】

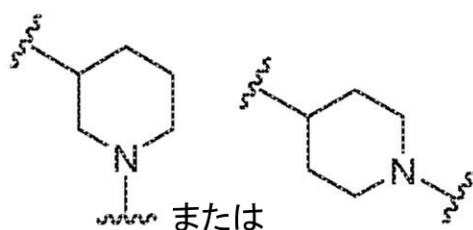
40



であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されており、L 1 および L 2 は、示された位置のいずれかにおいて環 B に結合していてもよい。ある態様において、環 B は、

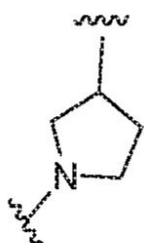
50

【化 6 9】



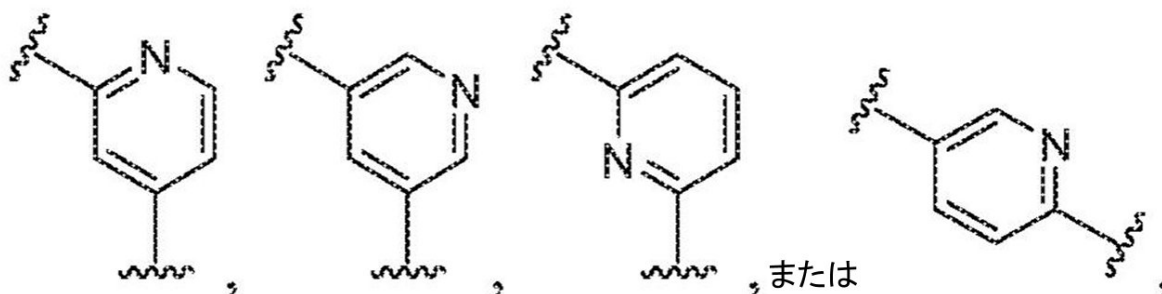
であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されており、L² および R² は、示された位置のいずれかにおいて環 B に結合していてもよい。ある態様において、環 B は、

【化 7 0】



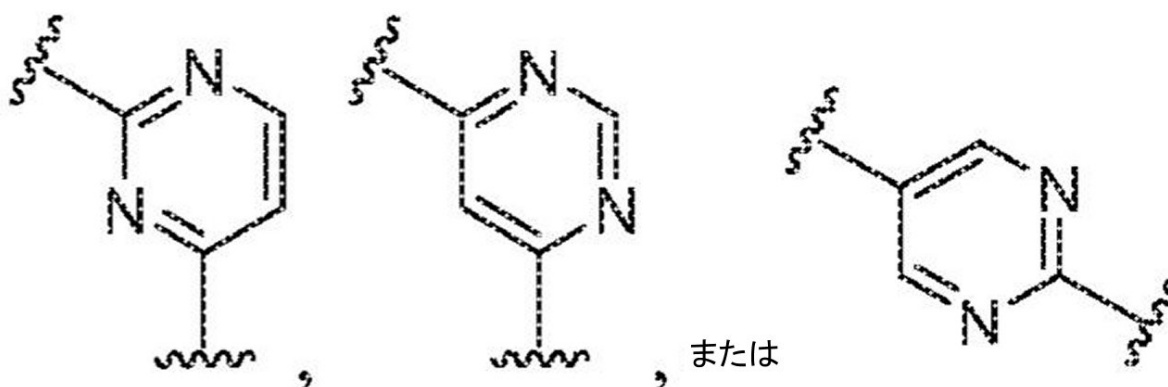
であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されており、L² および R² は、示された位置のいずれかにおいて環 B に結合していてもよい。ある態様において、環 B は、

【化 7 1】



であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されており、L¹ および L² は、示された位置のいずれかにおいて環 B に結合していてもよい。ある態様において、環 B は、

【化 7 2】



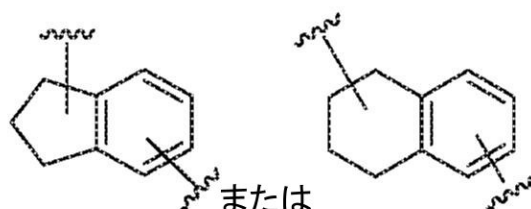
であり、ここで、各々の環原子は、任意に置換されており、L¹ および L² は、示された位置のいずれかにおいて環 B に結合していてもよい。

【0160】

式(I')および(I)の化合物は、リンカー L^1 と R^2 との間に環Cを含む。環Cは、任意に置換された単環式カルボシクリル、任意に置換された単環式ヘテロシクリル、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された単環式ヘテロアリールであってよい。ある態様において、環Cは、任意に置換された単環式カルボシクリルである。ある態様において、環Cは、任意に置換された単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、環Cは、任意に置換された単環式アリールである。ある態様において、環Cは、任意に置換されたフェニルである。ある態様において、環Cは、任意に置換された二環式アリールである。ある態様において、環Cは、任意に置換された2,3-ジヒドロ-1H-インデンである。ある態様において、環Cは、任意に置換されたナフタレンである。ある態様において、環Cは：

10

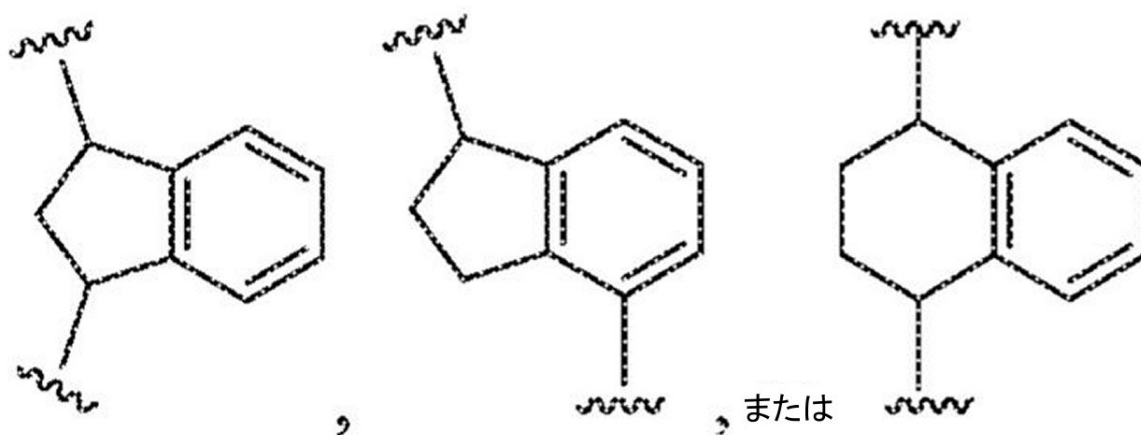
【化73】



である。ある態様において、環Cは：

20

【化74】

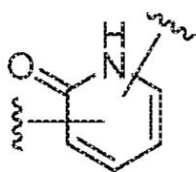


30

である。ある態様において、環Cは、任意に置換された単環式ヘテロアリールである。ある態様において、環Cは、 L^1 および R^2 のみで置換されたフェニルである。ある態様において、環Cは、任意に置換されたシクロヘキシルである。ある態様において、環Cは、任意に置換されたピリジノンである。ある態様において、環Cは：

【化75】

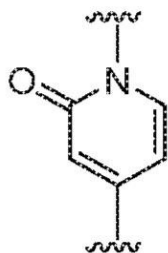
40



である。ある態様において、環Cは：

50

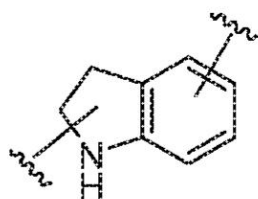
【化 7 6】



10

である。ある態様において、環 C は、任意に置換されたピペリジニルである。ある態様において、環 C は、任意に置換されたピペリジニルである。ある態様において、環 C は、任意に置換されたピリジニルである。ある態様において、環 C は、任意に置換されたピリミジニルである。ある態様において、環 C は、任意に置換された二環式ヘテロアリアルである。ある態様において、環 C は、任意に置換されたインドールである。ある態様において、環 C は、任意に置換されたインドリニルである。ある態様において、環 C は：

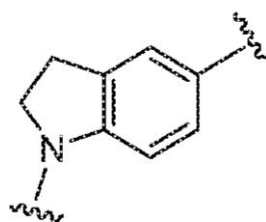
【化 7 7】



20

である。ある態様において、環 C は：

【化 7 8】



30

である。

【0161】

ある態様において、式 (I') について、 L^1 は、 $-CH_2-$ である。ある態様において、式 (I') について、 L^1 は、 $l^c-S(=O)_2-l^b$ である。ある態様において、 L^1 は、 $-O-$ である。ある態様において、 L^1 は、 $-S-$ である。ある態様において、 L^1 は、 $-NR^{L^1}-$ である。ある態様において、 L^1 は、 $-C(=O)-$ である。ある態様において、 L^1 は、 $-NR^{L^1}-$ である。ある態様において、 L^1 は、 $l^c-OC(=O)-l^b$ である。ある態様において、 L^1 は、 $l^c-C(=O)O-l^b$ である。ある態様において、 L^1 は、 $l^c-NR^{L^1}C(=O)-l^b$ である。ある態様において、 L^1 は、 $l^c-C(=O)NR^{L^1}-l^b$ である。本明細書において用いられる場合、 l^b は、環 B への結合の点を示し；および l^c は、環 C への結合の点を示す。

40

【0162】

ある態様において、 R^{L^1} は、水素である。ある態様において、 R^{L^1} は、任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{L^1} は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{L^1} は、メチルである。ある態様において、 R^{L^1} は、置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^{L^1} は、窒素保護基である。

50

【0163】

ある態様において、 L^2 は、 $-O-$ である。ある態様において、 L^2 は、 $-S-$ である。ある態様において、 L^2 は、 $-NR^L^2-$ である。ある態様において、 L^2 は、 $lb-NR^L^2C(=O)-lm$ である。ある態様において、 L^2 は、 $lb-C(=O)NR^L^2-lm$ である。本明細書において用いられる場合、 lb は、環Bへの結合の点を示し；および lm は、Mを含むヘテロアリアル環への結合の点を示す。

【0164】

ある態様において、 R^L^2 は、水素である。ある態様において、 R^L^2 は、任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^L^2 は、非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^L^2 は、メチルである。ある態様において、 R^L^2 は、置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^L^2 は、窒素保護基である。

【0165】

ある態様において、式 (II') について、 X は、結合である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH_2CH_2-xa$ である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH=CH-xa$ である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH_2-NR^LX-xa$ である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH_2-NH-xa$ である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH_2-O-CH_2-xa$ である。ある態様において、式 (II') について、 X は、 $xm-CH_2-NH-CH_2-xa$ である。ある態様において、 X は、 $-O-$ である。ある態様において、 X は、 $-S-$ である。ある態様において、 X は、 $xm-S-C(=O)CH_2-xa$ である。ある態様において、 X は、 $-NR^LX-$ である。ある態様において、 X は、 $-O-CH_2-$ である。ある態様において、 X は、 $-S-CH_2-$ である。ある態様において、 X は、 $-NR^LX-CH_2-$ である。ある態様において、 X は、 $-NH-CH_2-$ である。

【0166】

ある態様において、 a_1 は、1である。ある態様において、 a_1 は、2である。ある態様において、 a_1 は、3である。

【0167】

ある態様において、 b_1 は、1である。ある態様において、 b_1 は、2である。ある態様において、 b_1 は、3である。

【0168】

ある態様において、 c_1 は、1である。ある態様において、 c_1 は、2である。ある態様において、 c_1 は、3である。

【0169】

ある態様において、 R^B は、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、 R^B は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^B 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^B は、メチルまたはエチルである。ある態様において、 R^B は、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-CH_2OH$ である。ある態様において、 R^B は、 $-CH_2CH_2OH$ 。ある態様において、 R^B は、 $-N(R^a)_2$ であり、ここで、 R^a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、水素または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-NH_2$ である。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a 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^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、メチルまたはエチルである。ある態様において、 R^B は、 $-NHCH_3$ である。ある態様において、 R^B は、 $-NHR^a$ であり、ここで、 R^a は、窒素保護基である。ある態様において、 R^B は、 $-N(CH_3)R^a$ であり、ここで、 R

10

20

30

40

50

aは、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Bは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、非置換のC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Bは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、メチルまたはエチルである。ある態様において、R^Bは、-N(CH₃)₂である。ある態様において、R^Bは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、窒素保護基である。

【0170】

ある態様において、R^Cは、任意に置換されたアルキルである。ある態様において、R^Cは、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、非置換のC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、メチルまたはエチルである。ある態様において、R^Cは、置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、ヒドロキシC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-CH₂OHである。ある態様において、R^Cは、-CH₂CH₂OHである。ある態様において、R^Cは、-N(R^a)₂であり、ここで、R^aは、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、水素または任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-NH₂である。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、非置換のC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、メチルまたはエチルである。ある態様において、R^Cは、-NHCH₃である。ある態様において、R^Cは、-NHR^aであり、ここで、R^aは、窒素保護基である。ある態様において、R^Cは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、任意に置換されたC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、非置換のC₁～C₆アルキルである。ある態様において、R^Cは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、メチルまたはエチルである。ある態様において、R^Cは、-N(CH₃)₂である。ある態様において、R^Cは、-N(CH₃)R^aであり、ここで、R^aは、窒素保護基である。

【0171】

式(I')の化合物は、環Cに結合したR²を含む。式(I)の化合物は、環Cに結合したR²を含む。式(I)の化合物は、環Bに結合したR²を含む。式(I')の化合物は、環Bに結合したR²を含む。ある態様において、R²は、求電子性部分を含む。ある態様において、R²は、Michaelアクセプター部分を含む。求電子性部分(例えばMichaelアクセプター部分)は、キナーゼ(例えばCDK(例えばCDK7))のシステイン残基と反応して、化合物のキナーゼへの共有結合を可能にし得る。ある態様において、求電子性部分(例えばMichaelアクセプター部分)は、キナーゼ(例えばCDK(例えばCDK7))のシステイン残基と反応し得る。ある態様において、求電子性部分(例えばMichaelアクセプター部分)は、CDK7のCys312残基と反応し得る。ある態様において、共有結合性の結合は、不可逆性である。ある態様において、共有結合性の結合は、可逆性である。

【0172】

本明細書において式(I')、(II')、(I)および(II)において一般的に定義されたとおり、R²は、式(i-1)～(i-41)のうちのいずれか1つであってよい。ある態様において、R²は、式(i-1)：

10

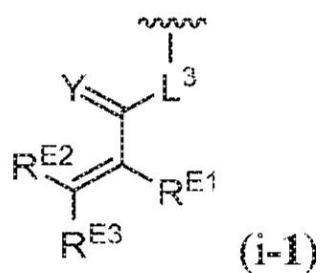
20

30

40

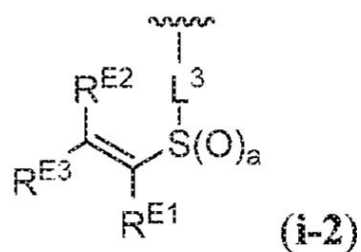
50

【化 7 9】



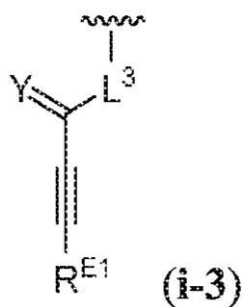
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-2) :

【化 8 0】



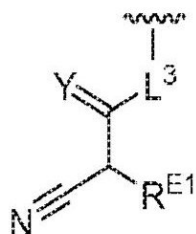
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-3) :

【化 8 1】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-4) :

【化 8 2】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-5) :

10

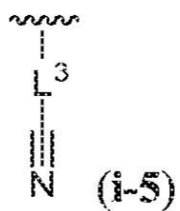
20

30

40

50

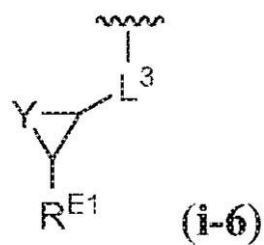
【化 8 3】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-6) :

10

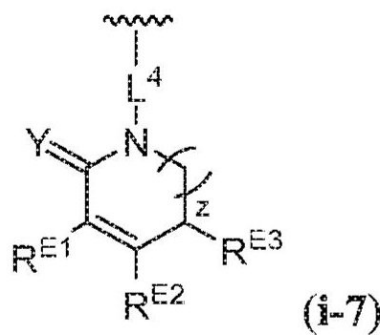
【化 8 4】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-7) :

20

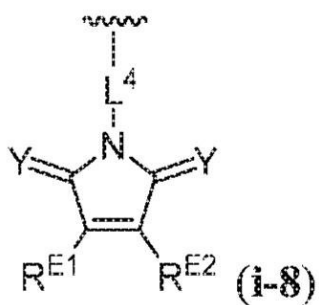
【化 8 5】



30

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-8) :

【化 8 6】

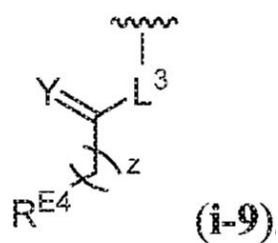


40

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-9) :

50

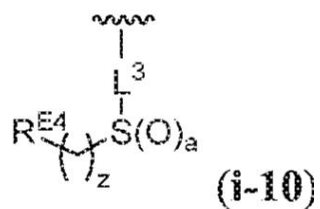
【化 8 7】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-10) :

10

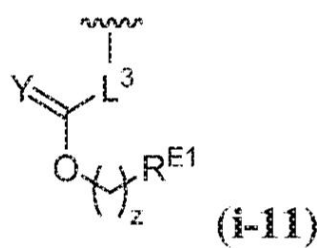
【化 8 8】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-11) :

20

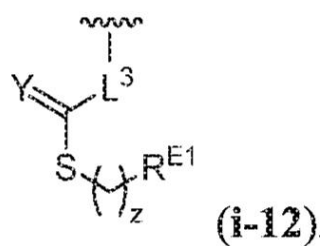
【化 8 9】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-12) :

30

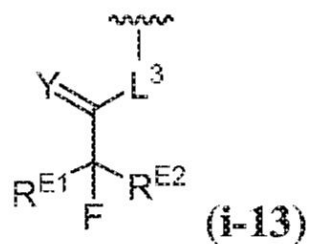
【化 9 0】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-13) :

40

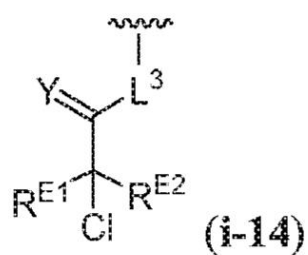
【化 9 1】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-14) :

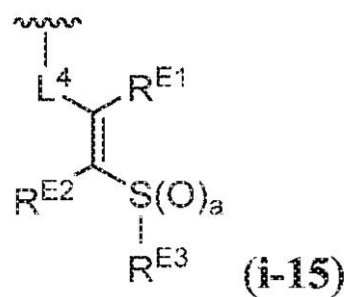
50

【化 9 2】



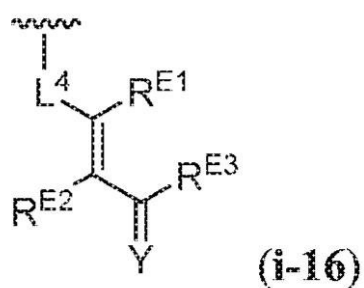
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-15) :

【化 9 3】



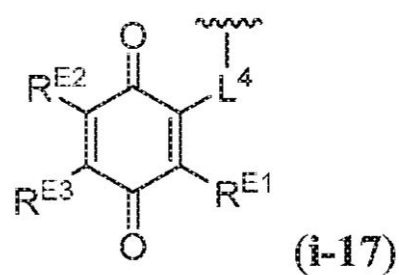
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-16) :

【化 9 4】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-17) :

【化 9 5】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-18) :

10

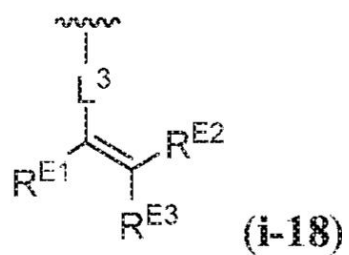
20

30

40

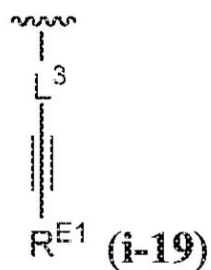
50

【化 9 6】



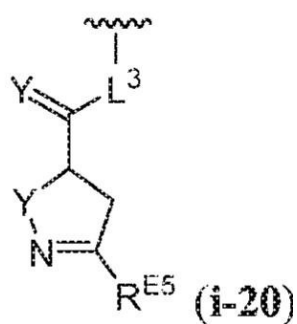
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-19) :

【化 9 7】



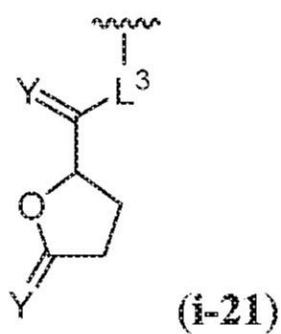
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-20) :

【化 9 8】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-21) :

【化 9 9】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-22) :

10

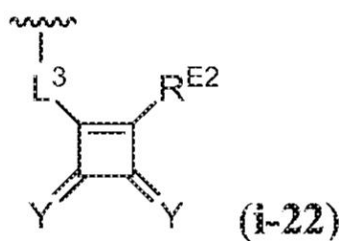
20

30

40

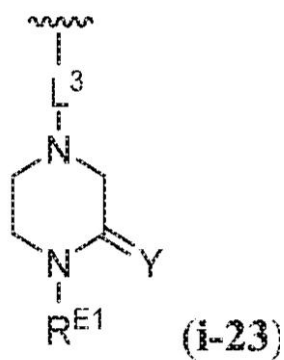
50

【化 1 0 0】



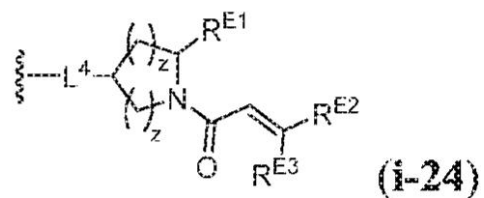
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-23) :

【化 1 0 1】



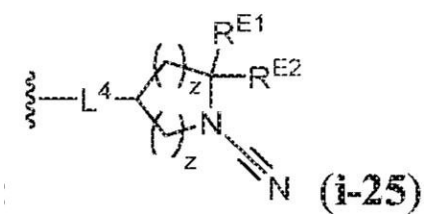
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-24) :

【化 1 0 2】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-25) :

【化 1 0 3】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-26) :

10

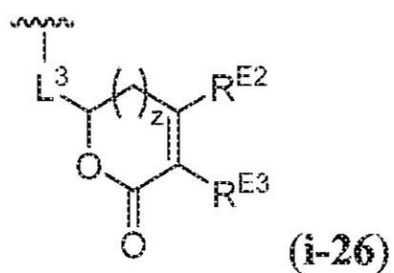
20

30

40

50

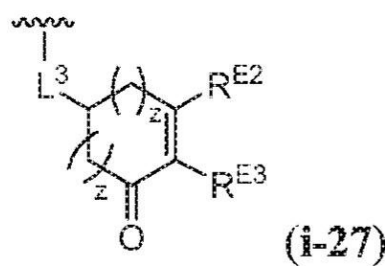
【化 1 0 4】



10

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-27) :

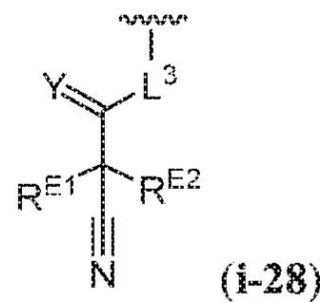
【化 1 0 5】



20

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-28) :

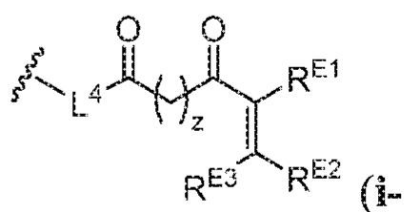
【化 1 0 6】



30

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-29) :

【化 1 0 7】



40

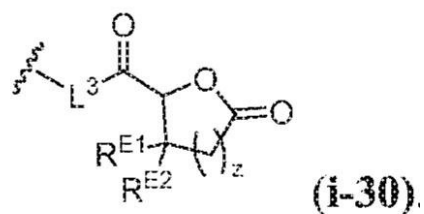
【化 1 0 7 - 2】

29)

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-30) :

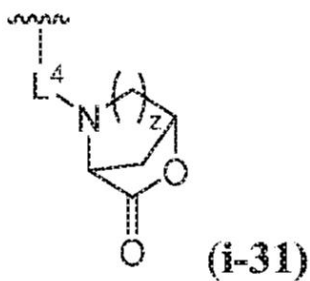
50

【化 1 0 8】



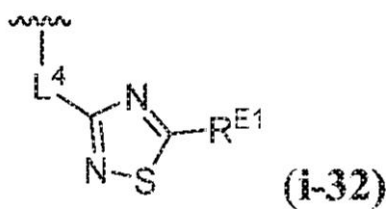
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-31) :

【化 1 0 9】



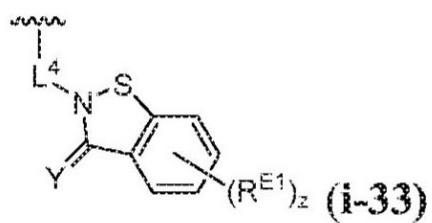
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-32) :

【化 1 1 0】



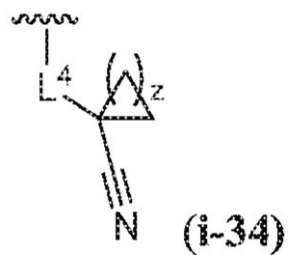
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-33) :

【化 1 1 1】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-34) :

【化 1 1 2】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-35) :

10

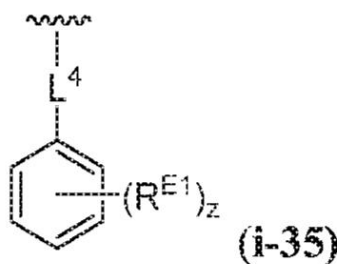
20

30

40

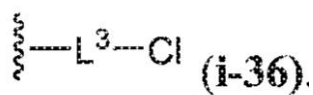
50

【化 1 1 3】



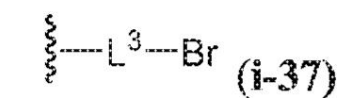
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-36) :

【化 1 1 4】



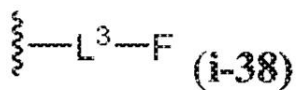
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-37) :

【化 1 1 5】



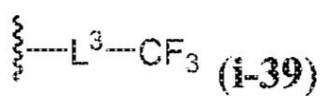
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-38) :

【化 1 1 6】



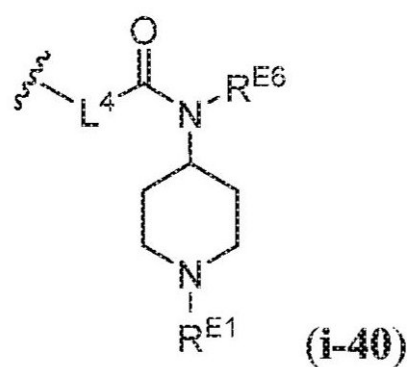
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-39) :

【化 1 1 7】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-40) :

【化 1 1 8】



のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-41) :

10

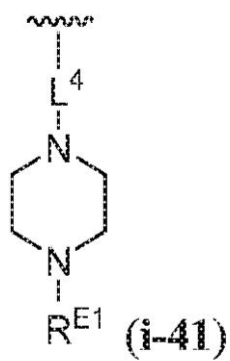
20

30

40

50

【化 1 1 9】



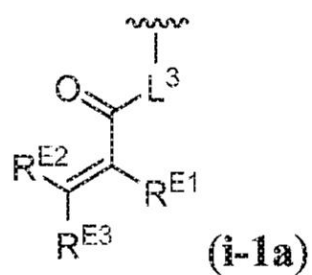
10

のものである。

【 0 1 7 3】

ある態様において、 R^2 は、式 (i-1a) :

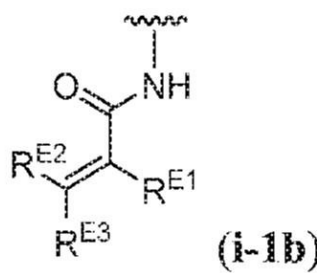
【化 1 2 0】



20

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1b) :

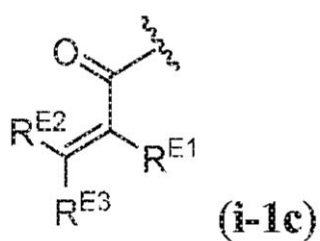
【化 1 2 1】



30

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1c) :

【化 1 2 2】

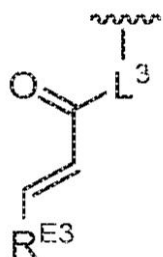


40

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1d) :

50

【化 1 2 3】



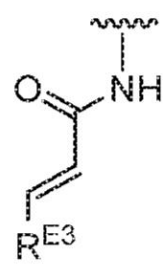
【化 1 2 3 - 2】

10

(i-1d)

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1e) :

【化 1 2 4】

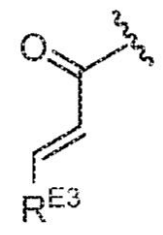


(i-1e)

20

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1f) :

【化 1 2 5】

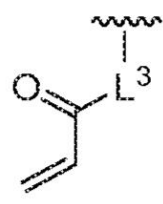


(i-1f)

30

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1g) :

【化 1 2 6】



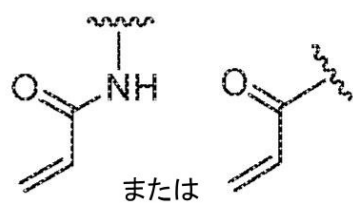
(i-1g)

40

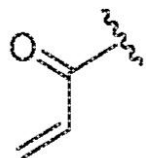
のものである。ある態様において、 R^2 は、

50

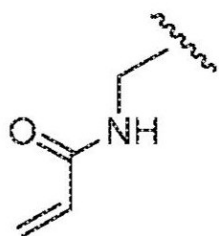
【化 1 2 7】

である。ある態様において、 R^2 は、

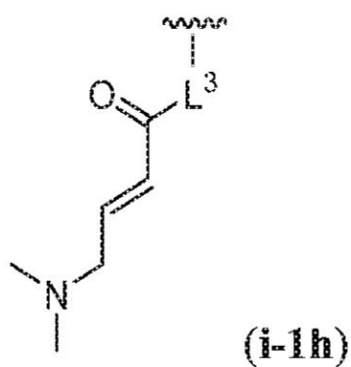
【化 1 2 8】

である。ある態様において、 R^2 は、

【化 1 2 9】

である。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1h) :

【化 1 3 0】

のものである。ある態様において、 R^2 は、

10

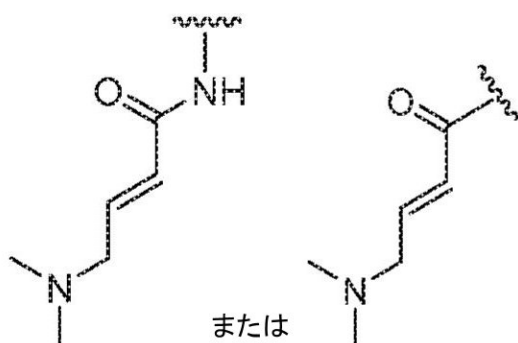
20

30

40

50

【化 1 3 1】



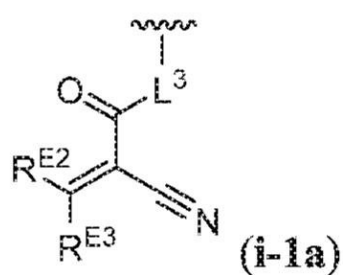
10

である。

【 0 1 7 4】

ある態様において、 R^2 は、式 (i-1a) :

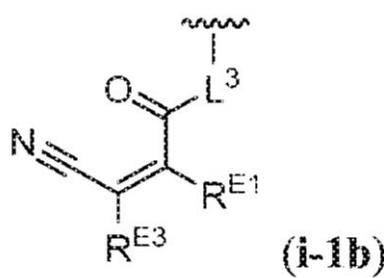
【化 1 3 2】



20

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1b) :

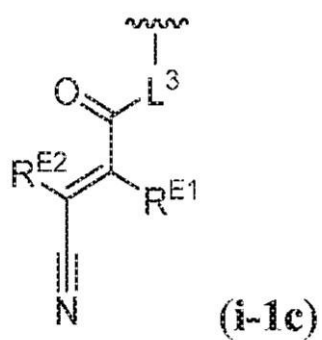
【化 1 3 3】



30

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-1c) :

【化 1 3 4】

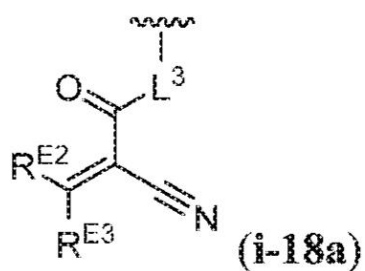


40

【 0 1 7 5】

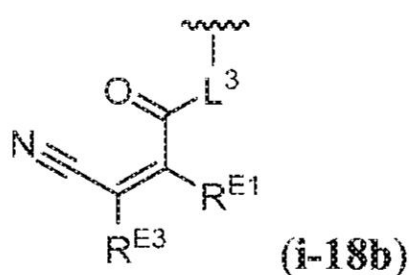
50

ある態様において、 R^2 は、式 (i-18a) :
【化135】



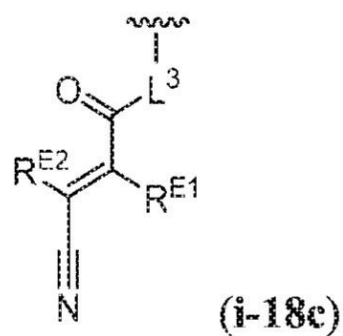
10

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-18b) :
【化136】



20

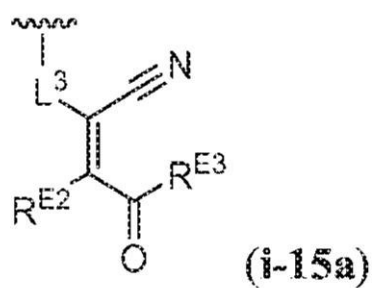
のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-18c) :
【化137】



30

【0176】

ある態様において、 R^2 は、式 (i-15a) :
【化138】

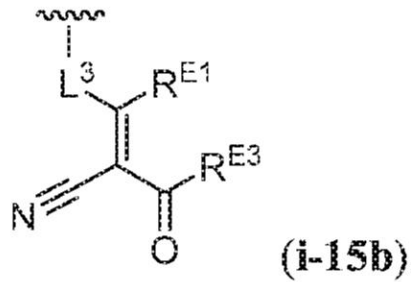


40

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-15b) :

50

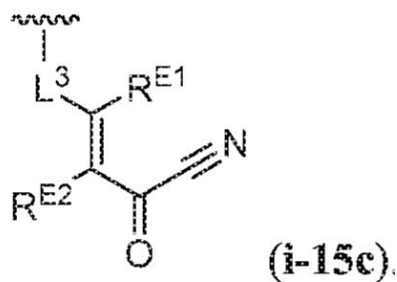
【化 1 3 9】



10

のものである。ある態様において、 R^2 は、式 (i-15c) :

【化 1 4 0】



20

のものである。

【0177】

R^2 は、リンカー L^3 または L^4 を含んでもよい。ある態様において、 L^3 は、結合である。 L^3 は、任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖である。ある態様において、 L^3 は、任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であり、ここで、炭化水素鎖の1つ以上の炭素単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NRL^3a-$ 、 $-NRL^3aC(=O)-$ 、 $-C(=O)NRL^3a-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NRL^3aC(=S)-$ 、 $-C(=S)NRL^3a-$ 、トランス- $CRL^3b=CRL^3b-$ 、シス- $CRL^3b=CRL^3b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NRL^3a-$ 、 $-NRL^3aS(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NRL^3a-$ 、または $-NRL^3aS(=O)_2-$ で置き換えられる。ある態様において、 L^3 は、任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であり、ここで、炭化水素鎖の1つの炭素単位は、 $-NRL^3a-$ (例えば、または $NH-$) で置き換えられる。ある態様において、 L^3 は、式： $-(CH_2)_{1 \sim 4}-NRL^3a-$ のものである (例えば、または $(CH_2)_{1 \sim 4}-NH-$) または $-NRL^3a-CH_2)_{1 \sim 4}-$ (例えば、または $NH-CH_2)_{1 \sim 4}-$)。ある態様において、 L^3 は、 $-NRL^3a-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-NRL^3aC(=O)-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-(C=O)NRL^3a-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-NH-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-(C=O)-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-NH(C=O)-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-(C=O)NH-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-O-$ である。ある態様において、 L^3 は、 $-S-$ である。ある態様において、 L^4 は、結合である。ある態様において、 L^4 は、任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖である。

30

40

【0178】

リンカー L^3 は、基 RL^3a または RL^3b を含んでもよい。ある態様において、 RL^3a は、水素である。ある態様において、 RL^3b のうちの少なくとも1つは、水素である。ある態様において、 RL^3b の各々は、水素である。ある態様において、 RL^3b のうちの少なくとも1つは、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 RL^3b の各々は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 RL^3b

50

のうちの少なくとも1つは、 $-F$ である。ある態様において、 $RL3b$ の各々は、 $-F$ である。ある態様において、 $RL3b$ のうちの少なくとも1つは、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、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、2つの $RL3b$ 基は、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成する。

【0179】

$RE2$ は、基 $RE1$ 、 $RE2$ および／または $RE3$ を含んでもよい。ある態様において、 $RE1$ は、水素である。ある態様において、 $RE2$ は、水素である。ある態様において、 $RE3$ は、水素である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-F$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-F$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-F$ である。ある態様において、 $RE1$ は、任意置換アルキル（例えば、置換または非置換の $C1\sim6$ アルキル）である。ある態様において、 $RE2$ は、任意置換アルキル（例えば、置換または非置換の $C1\sim6$ アルキル）である。ある態様において、 $RE3$ は、任意置換アルキル（例えば、置換または非置換の $C1\sim6$ アルキル）である。ある態様において、 $RE1$ は、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OREE$ 、 $-CH_2N(REE)_2$ 、 $-CH_2SREE$ 、 $-OREE$ 、 $-N(REE)_2$ 、 $-Si(REE)_3$ 、または $-SREE$ である。ある態様において、 $RE2$ は、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OREE$ 、 $-CH_2N(REE)_2$ 、 $-CH_2SREE$ 、 $-OREE$ 、 $-N(REE)_2$ 、 $-Si(REE)_3$ 、または $-SREE$ である。ある態様において、 $RE3$ は、任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニル、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OREE$ 、 $-CH_2N(REE)_2$ 、 $-CH_2SREE$ 、 $-OREE$ 、 $-N(REE)_2$ 、 $-Si(REE)_3$ 、または $-SREE$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-CH_2N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-CH_2N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-CH_2N(REE)_2$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-CH_2N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-CH_2N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-CH_2N(CH_3)_2$ である。ある態様において、 $RE1$ は、 $-CN$ である。ある態様において、 $RE2$ は、 $-CN$ である。ある態様において、 $RE3$ は、 $-CN$ である。

【0180】

ある態様において、 $RE1$ および $RE3$ は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある態様において、 $RE1$ および $RE3$ は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。ある態様において、 $RE2$ および $RE3$ は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある態様において、 $RE2$ および $RE3$ は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。ある態様において、 $RE1$ および $RE2$ は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある態様において、 $RE1$ および $RE2$ は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。

【0181】

$RE2$ は、基 $RE4$ を含んでもよく、ここで、 $RE4$ は、脱離基である。ある態様において、 $RE4$ は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 $RE4$ は、 $-$

Fである。ある態様において、 RE_4 は、 $-OS(=O)RE_4a$ または $-OS(=O)_2RE_4a$ であり、ここで、 RE_4a は、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のカルボシクリル、置換または非置換のヘテロシクリル、置換または非置換のアリール、または置換または非置換のヘテロアリールである。ある態様において、 RE_4 は、 $-ORE_4a$ である。ある態様において、 RE_4 は、 $-OMs$ 、または OTf 、または OTs 、または OBs 、または2-ニトロベンゼンスルホニルオキシである。ある態様において、 RE_4 は、 $-ORE_4a$ である。ある態様において、 RE_4 である。 $-OMe$ 、または OCF_3 、または $-OPh$ である。ある態様において、 RE_4 は、 $-OC(=O)RE_4a$ である。ある態様において、 RE_4 は、 $-OC(=O)Me$ 、または $OC(=O)CF_3$ 、または $OC(=O)Ph$ 、または $-OC(=O)Cl$ である。ある態様において、 RE_4 は、 $-OC(=O)ORE_4a$ である。ある態様において、 RE_4 は、 $-OC(=O)OMe$ または $-OC(=O)O(t-Bu)$ である。

【0182】

R^2 は、基 RE_5 を含んでもよく、ここで、 RE_5 は、ハロゲンである。ある態様において、 RE_5 は、 $-Cl$ 、または Br 、または $-I$ である。ある態様において、 RE_5 は、 $-F$ である。

【0183】

R^2 は、基 RE_6 を含んでもよい。ある態様において、 RE_6 は、水素である。ある態様において、 RE_6 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、 RE_6 は、窒素保護基である。

【0184】

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。

【0185】

ある態様において、 z は、0である。ある態様において、 z は、1である。ある態様において、 z は、2である。ある態様において、 z は、3、4、5または6である。

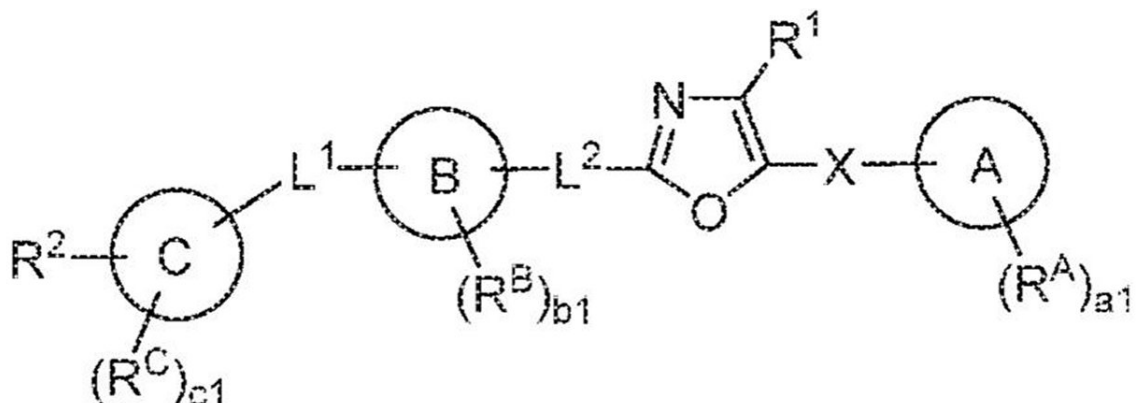
【0186】

R^2 は、基 Y を含んでもよい。ある態様において、 Y は、 O である。ある態様において、 Y は、 S である。ある態様において、 Y は、 NRE_7 である。ある態様において、 Y は、 NH である。ある態様において、式(I')の化合物は、式(I)のものである。

【0187】

ある態様において、式(I)の化合物は、式：

【化141】



またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0188】

ある態様において、式(I)の化合物は、式：

10

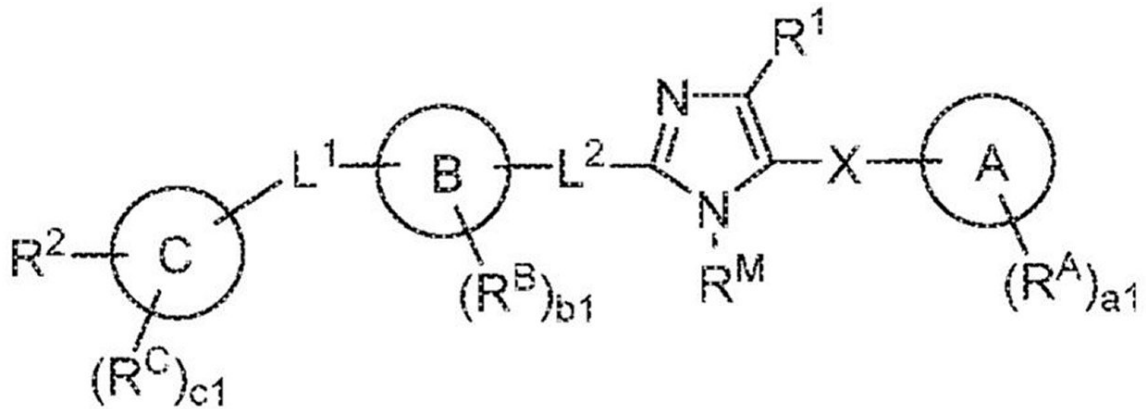
20

30

40

50

【化 1 4 2】



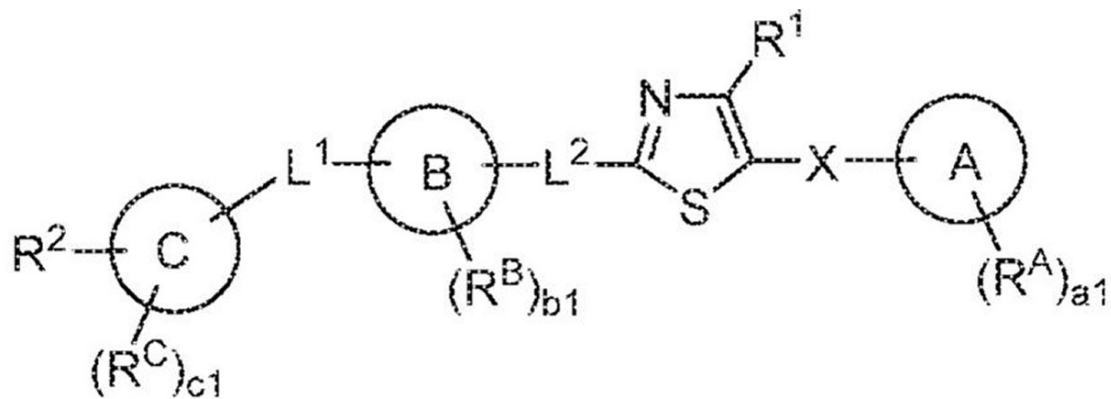
10

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 1 8 9】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 4 3】



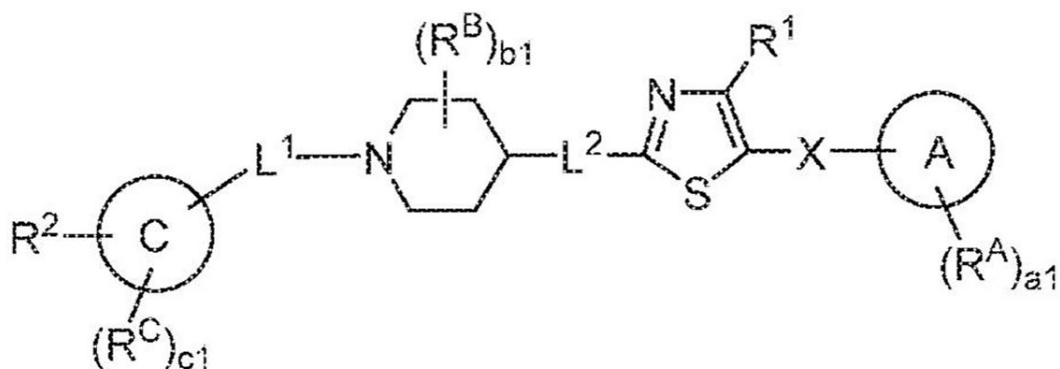
20

またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 1 9 0】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-i)：

【化 1 4 4】



40

(I-i)

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L1、L2、X、環A、環C、R1、R2、RA、RB、RC、a1、b1およびc1は、本

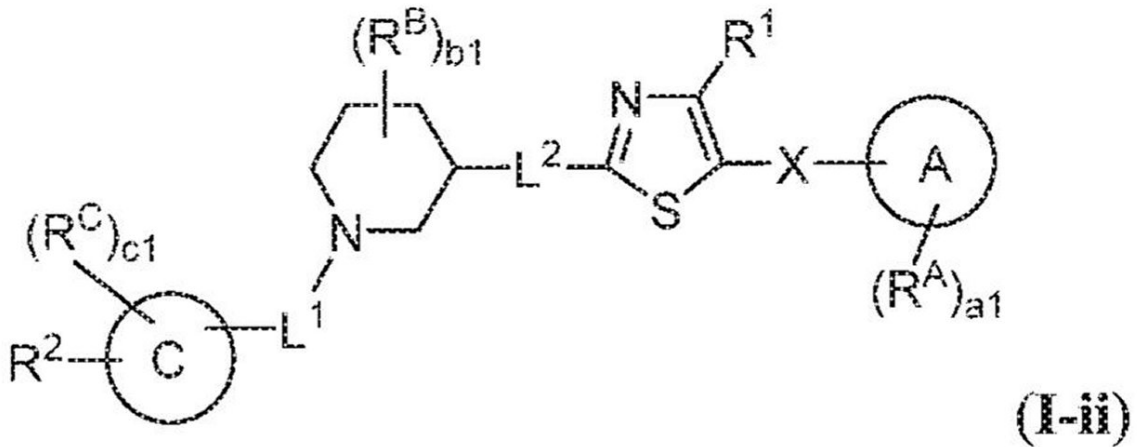
50

明細書において定義されるとおりである。

【0191】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-i i）：

【化145】

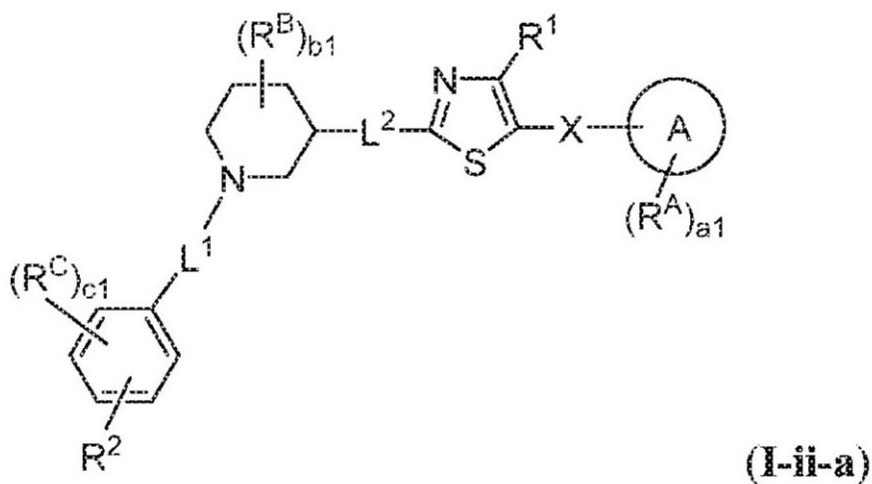


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、環A、環C、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0192】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-i i-a）：

【化146】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、環A、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0193】

ある態様において、式（I）の化合物は、式：

10

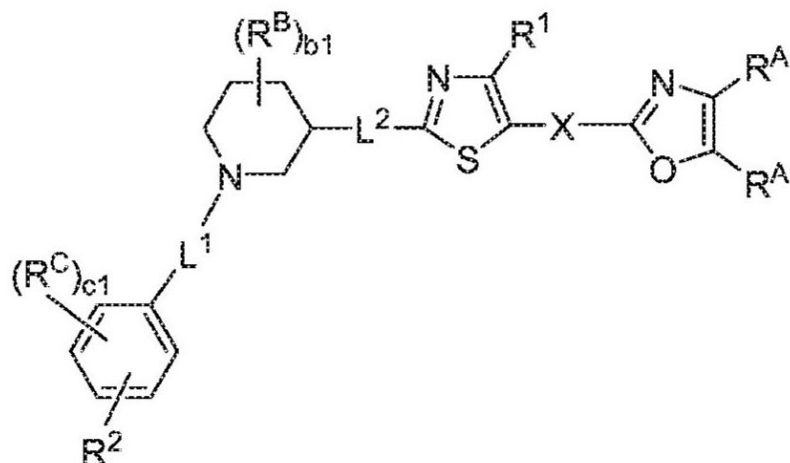
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

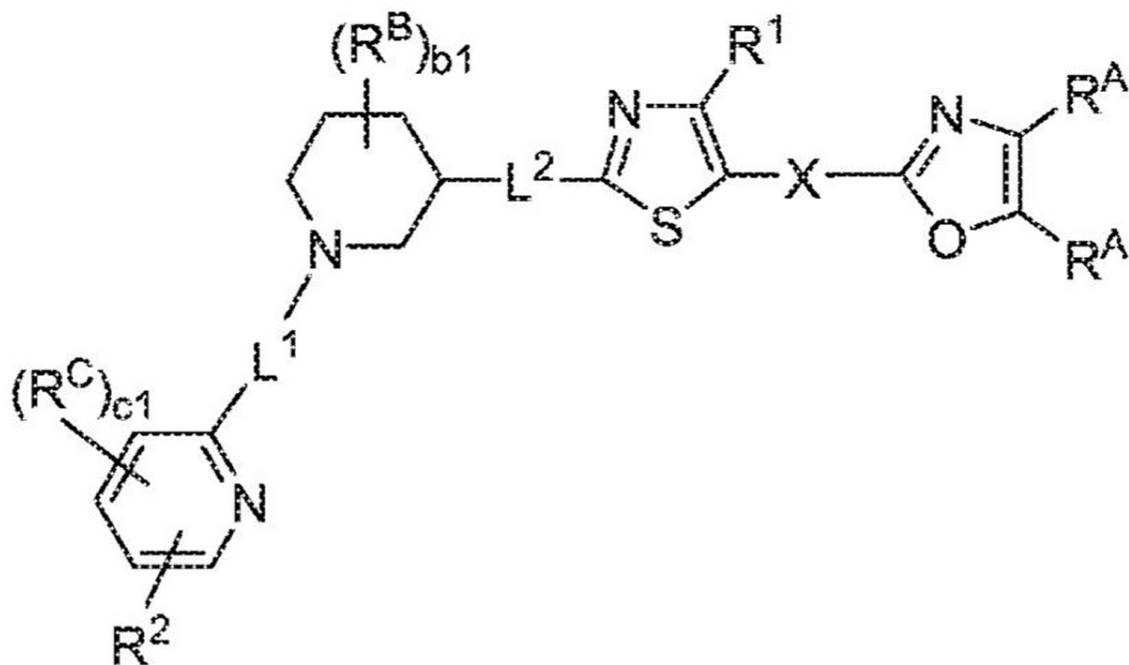
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0194】

20

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 4 8】



30

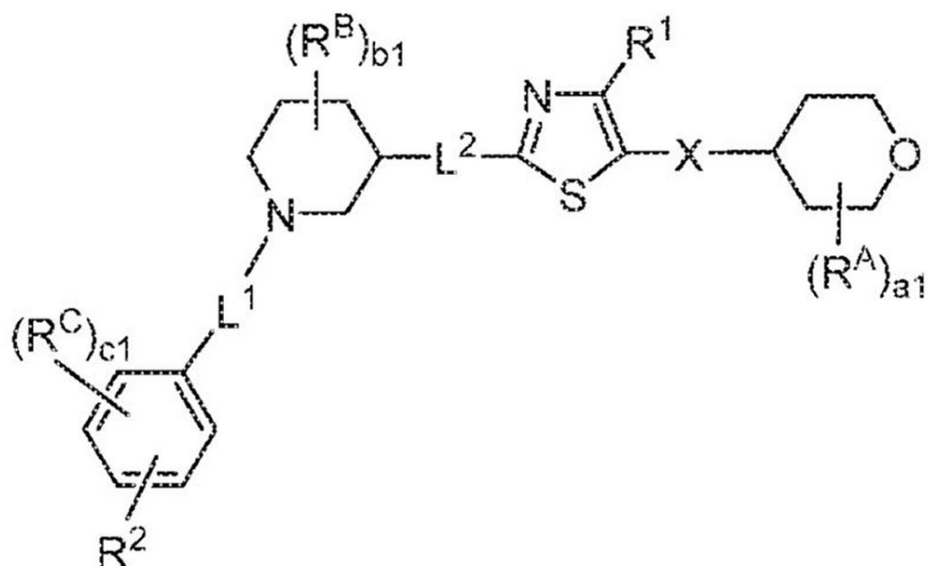
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0195】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

50

【化 1 4 9】



10

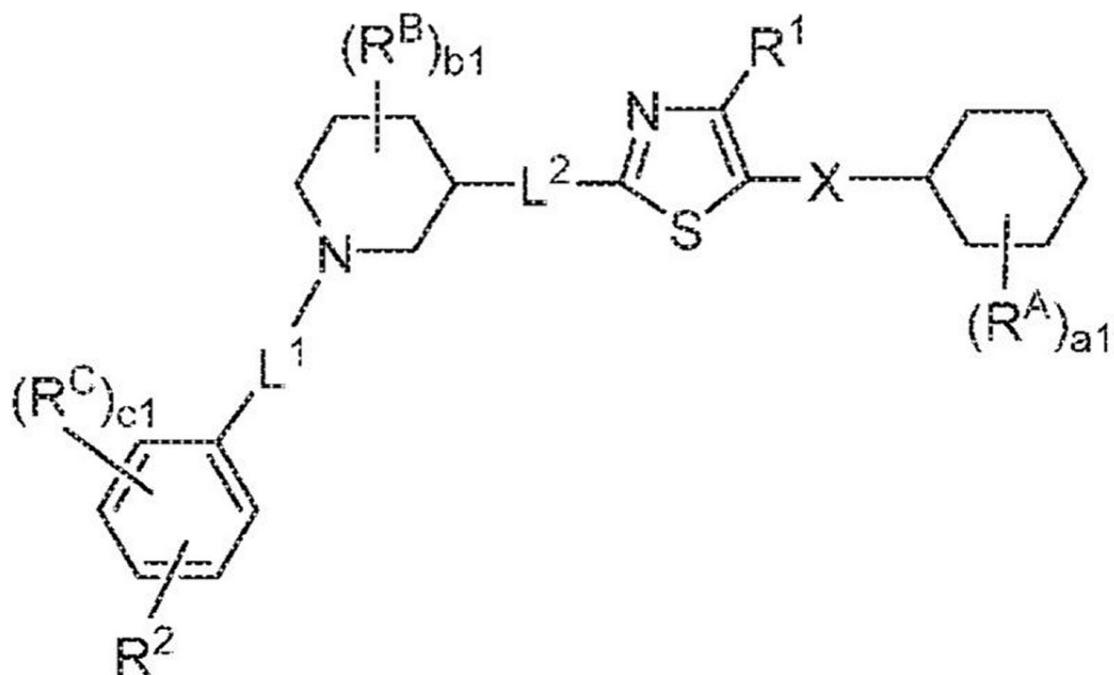
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0196】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 5 0】



30

40

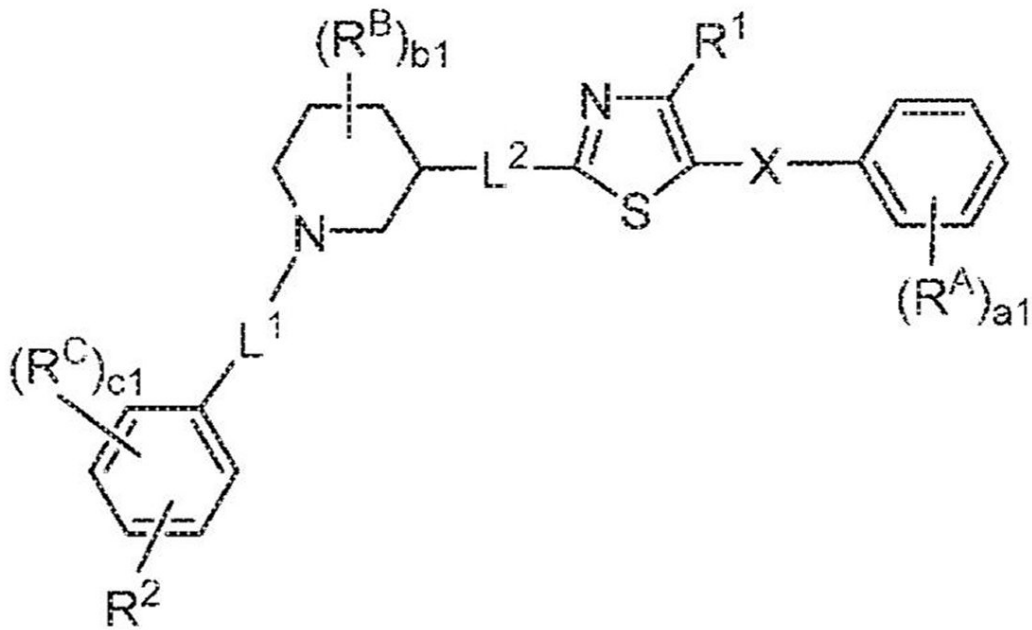
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0197】

50

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 5 1】

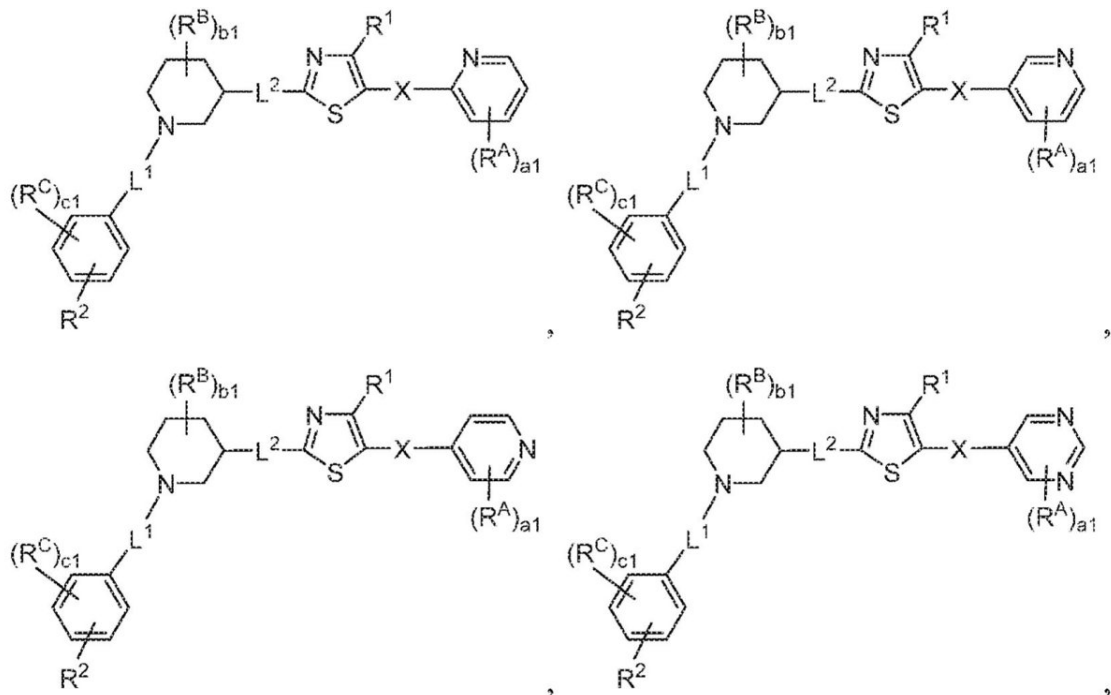


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0198】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 5 2】

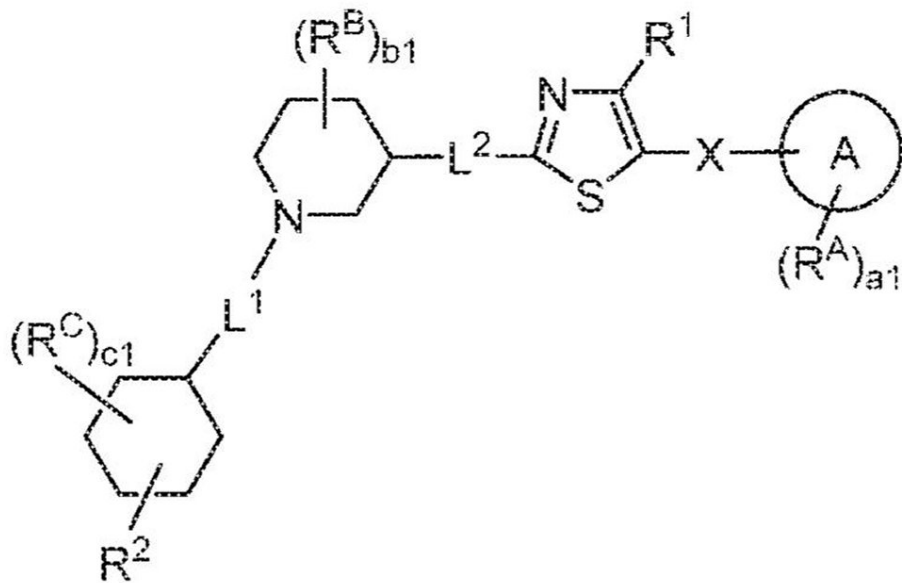


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【 0 1 9 9 】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I - i i - b) :

【 化 1 5 3 】

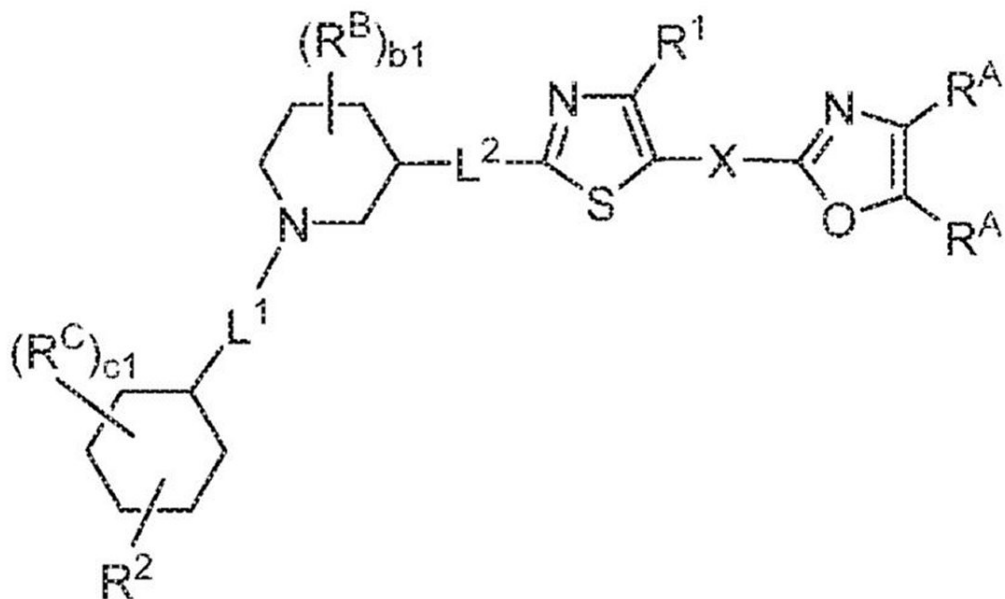


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環A、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【 0 2 0 0 】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 :

【 化 1 5 4 】

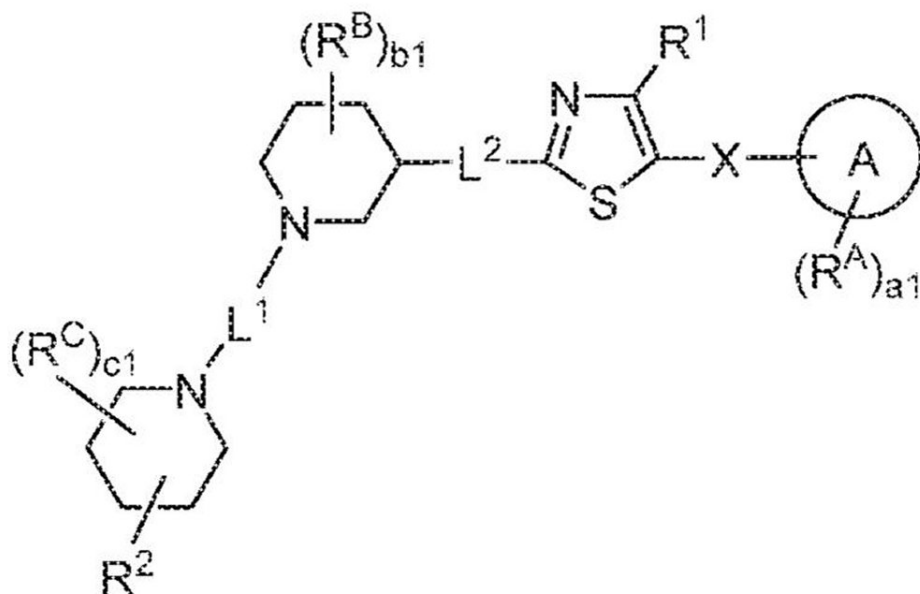


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0201】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-ii-c）：

【化155】

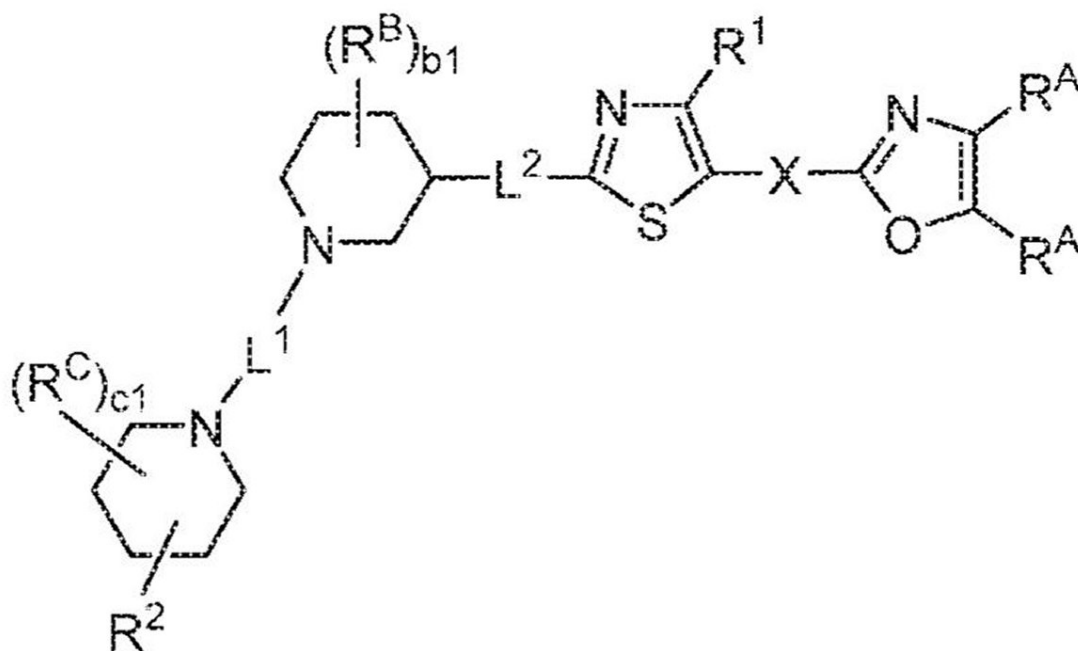


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環A、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0202】

ある態様において、式（I）の化合物は、式：

【化156】



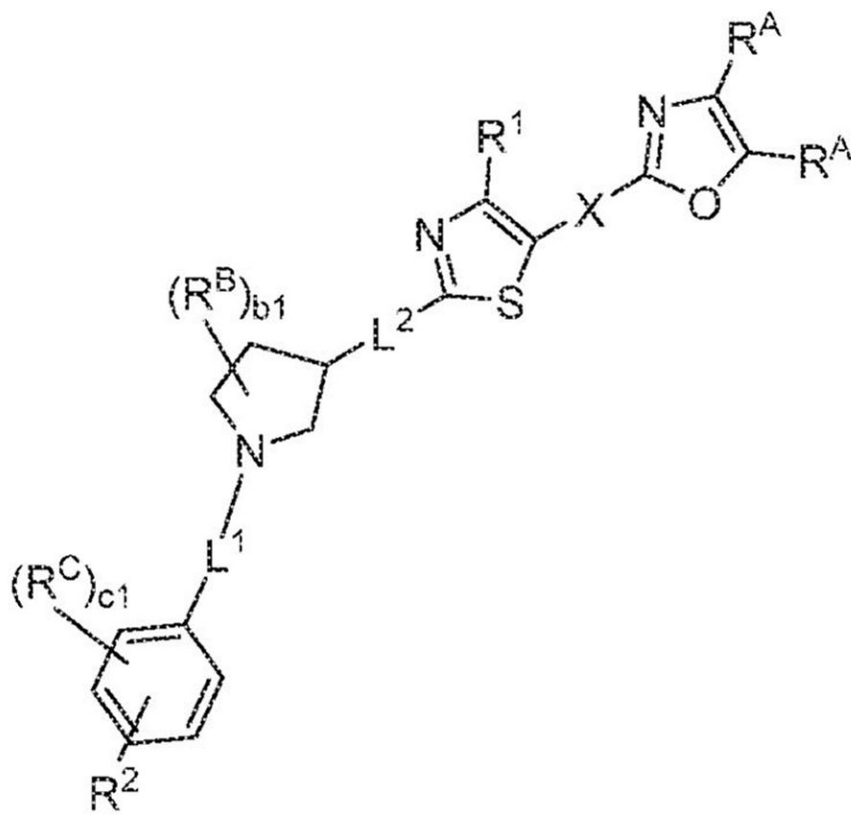
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書におい

て定義されるとおりである。

【0203】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-ii-A）：

【化157】

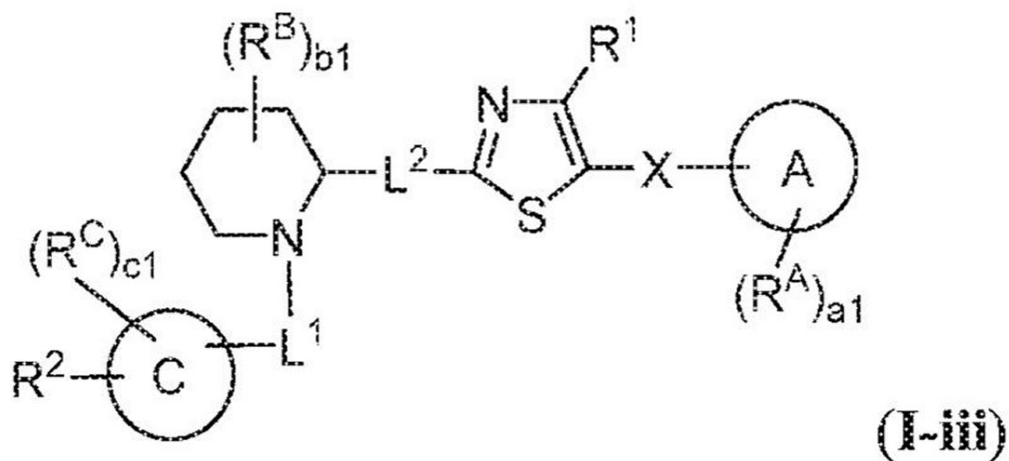


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L1、L2、X、R1、R2、RA、RB、RC、b1およびc1は、本明細書において定義されるとおりである。

【0204】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-iii）：

【化158】



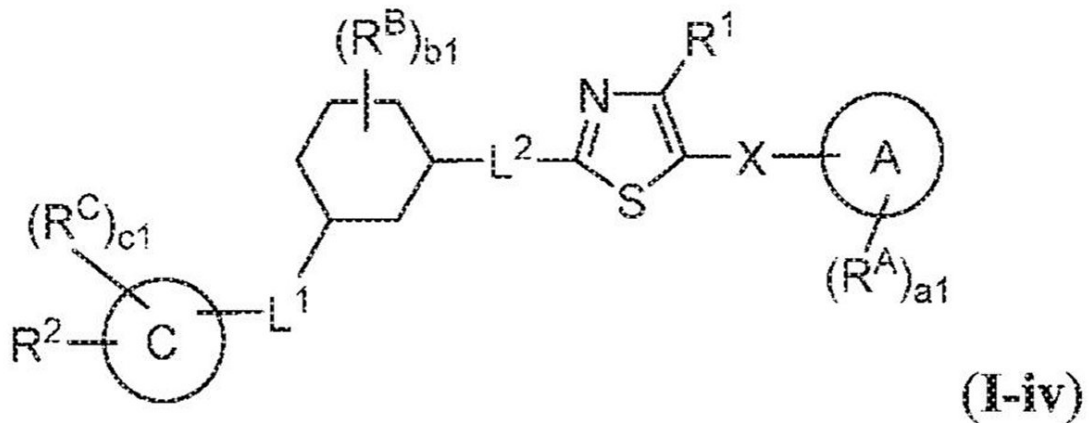
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L1

、 L^2 、 X 、環 A 、環 C 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0205】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-iv）：

【化159】

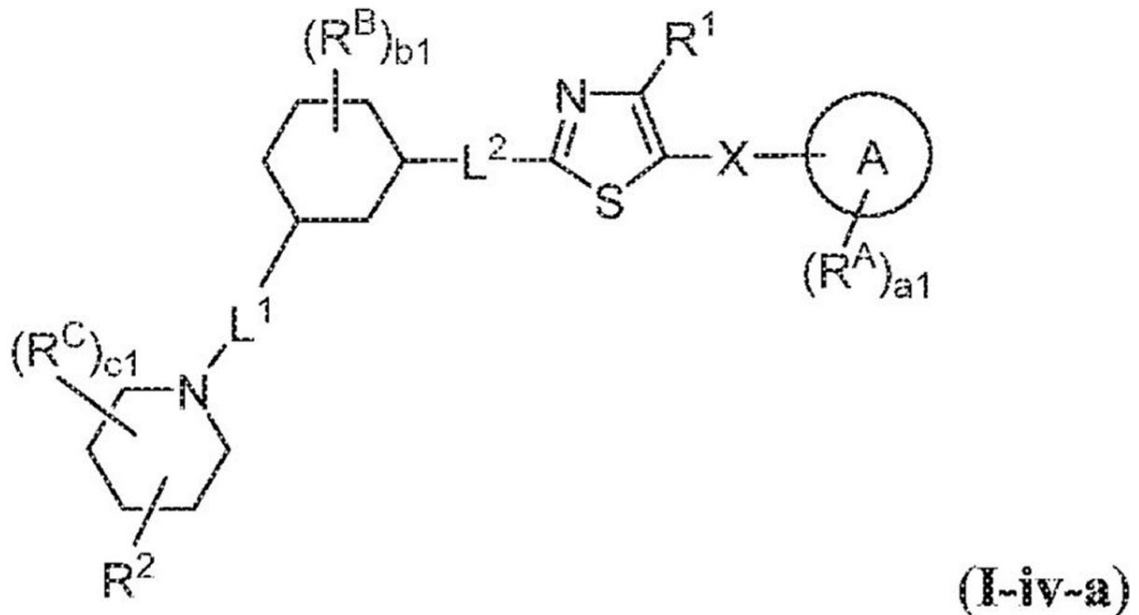


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環 A 、環 C 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0206】

ある態様において、式（I）の化合物は、式（I-iv-a）：

【化160】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環 A 、環 C 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 a_1 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

【0207】

ある態様において、式（I）の化合物は、式：

10

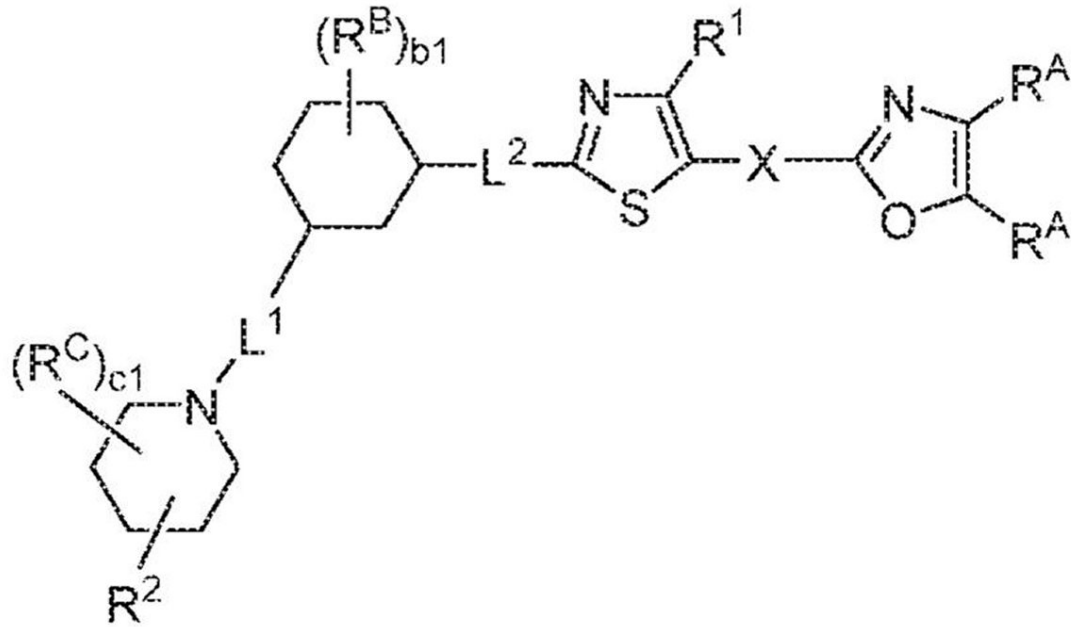
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

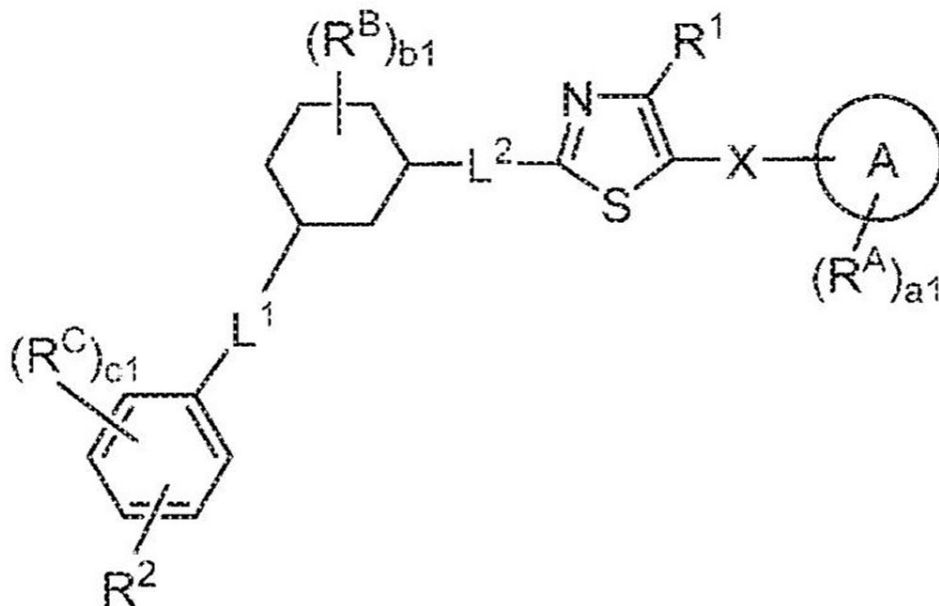
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0208】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-iv-b) :

【化 1 6 2】



30

40

(I-iv-b)

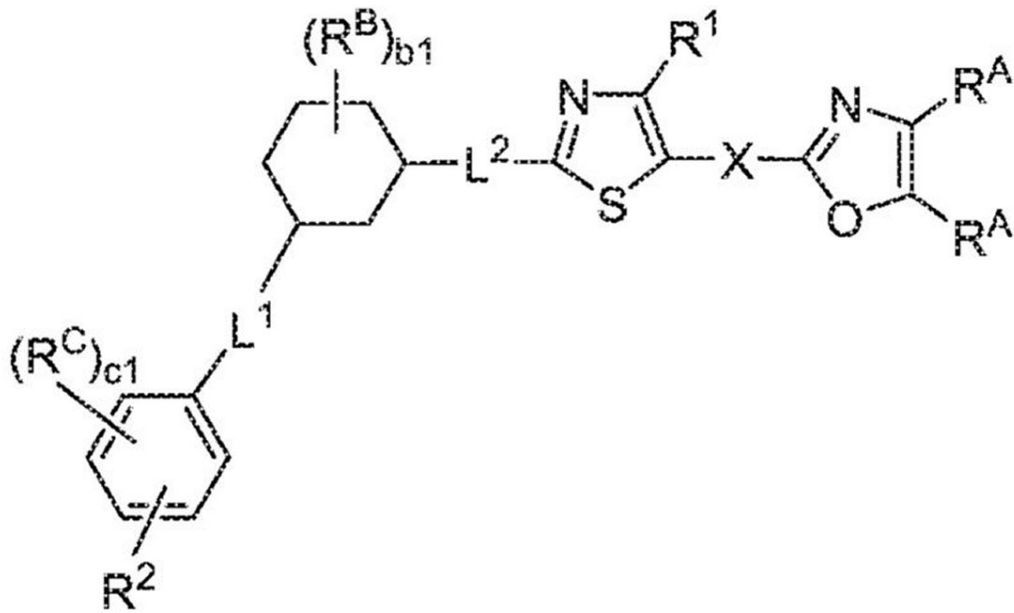
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環A、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0209】

50

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：

【化 1 6 3】

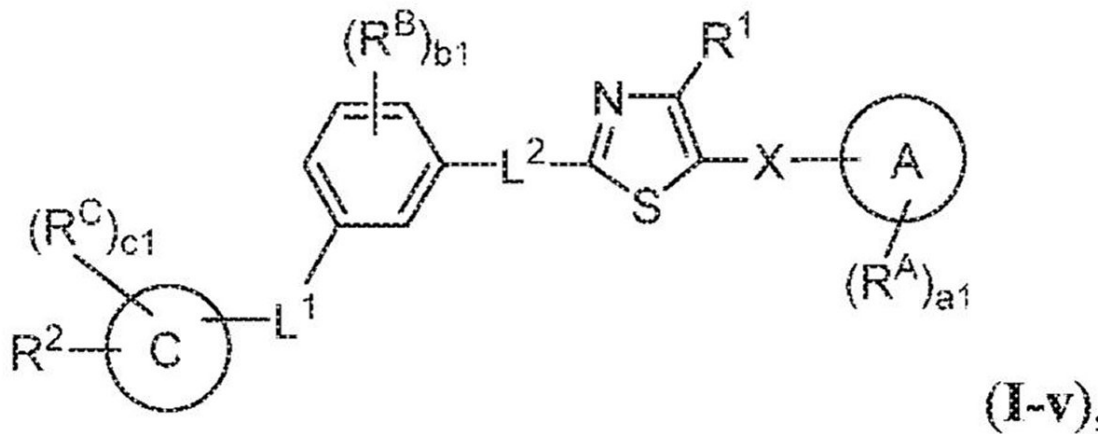


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 1 0】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-v)：

【化 1 6 4】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、環A、環C、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 1 1】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-v-a)：

10

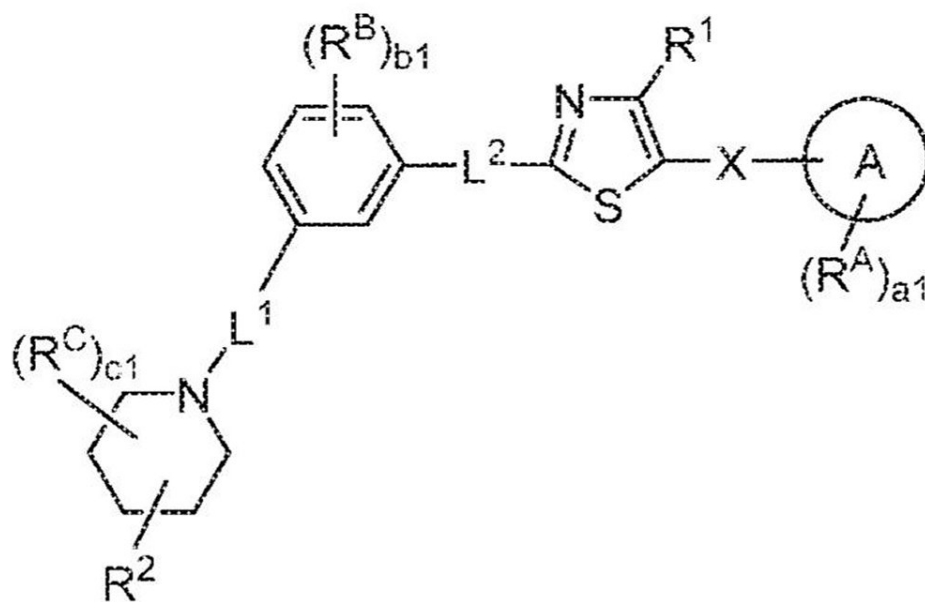
20

30

40

50

【化 1 6 5】

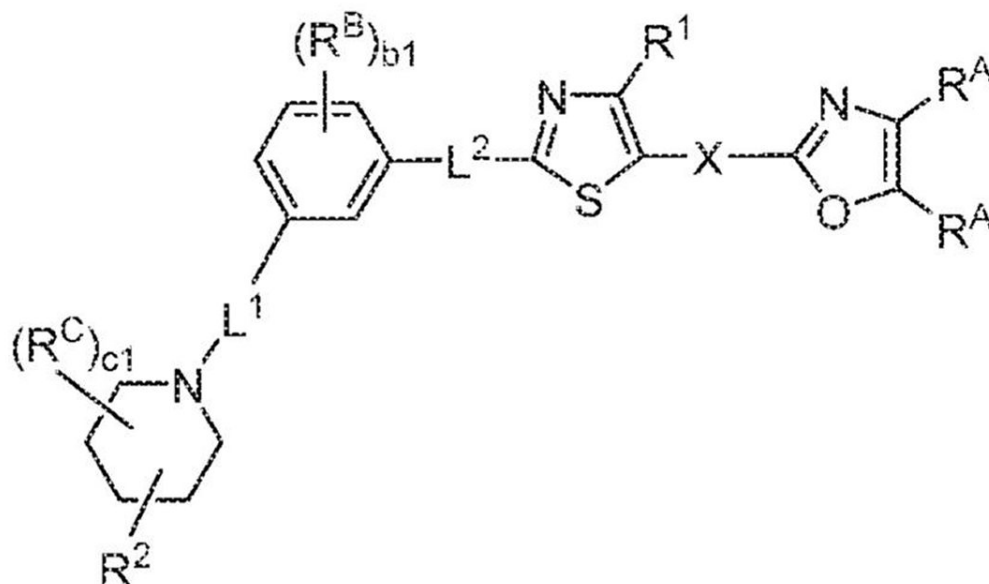


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環A、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0212】

ある態様において、式(I)の化合物は、式：

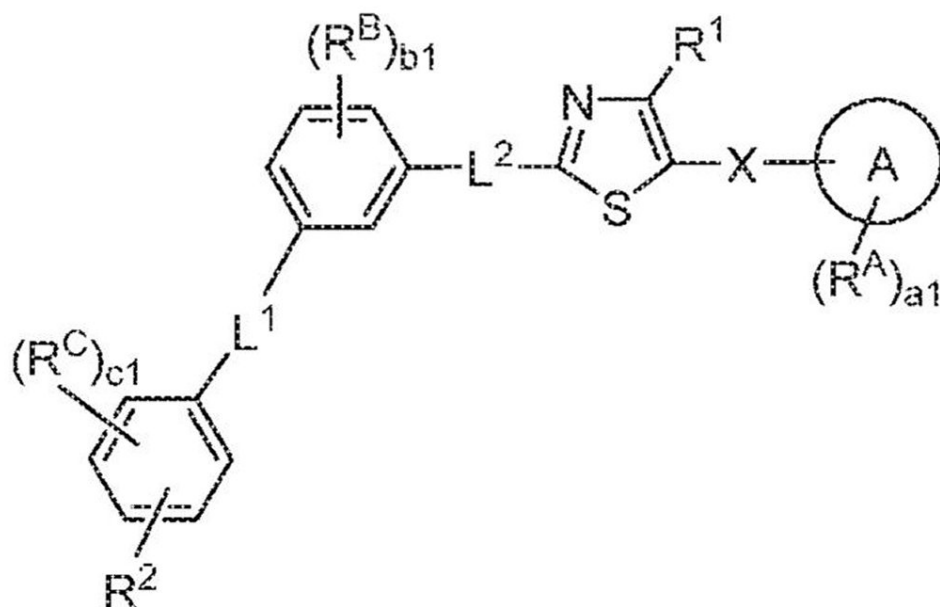
【化 1 6 6】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0213】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式 (I-v-b) :
【化 1 6 7】

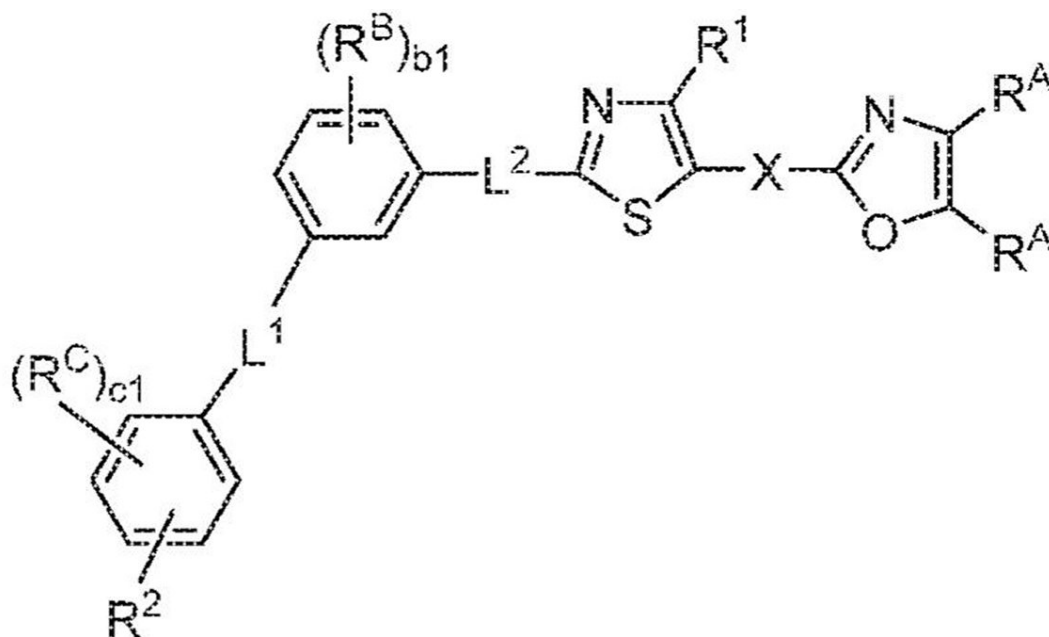


(I-v-b)

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、環A、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a¹、b¹およびc¹は、本明細書において定義されるとおりである。

【0214】

ある態様において、式 (I) の化合物は、式：
【化 1 6 8】



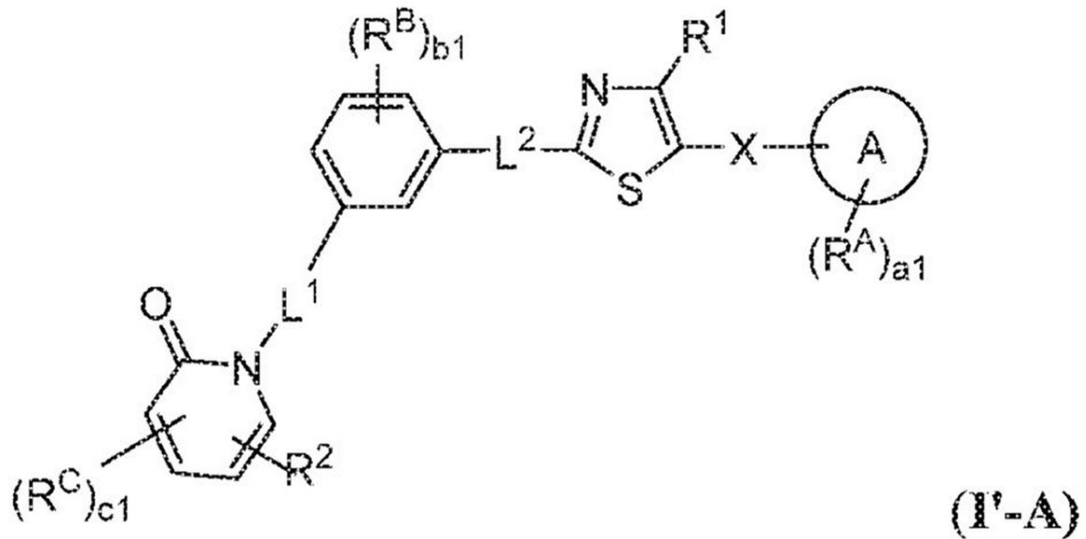
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a¹、b¹およびc¹は、本明細書におい

て定義されたとおりである。

【0215】

ある態様において、式（I'）の化合物は、式（I'-A）：

【化169】

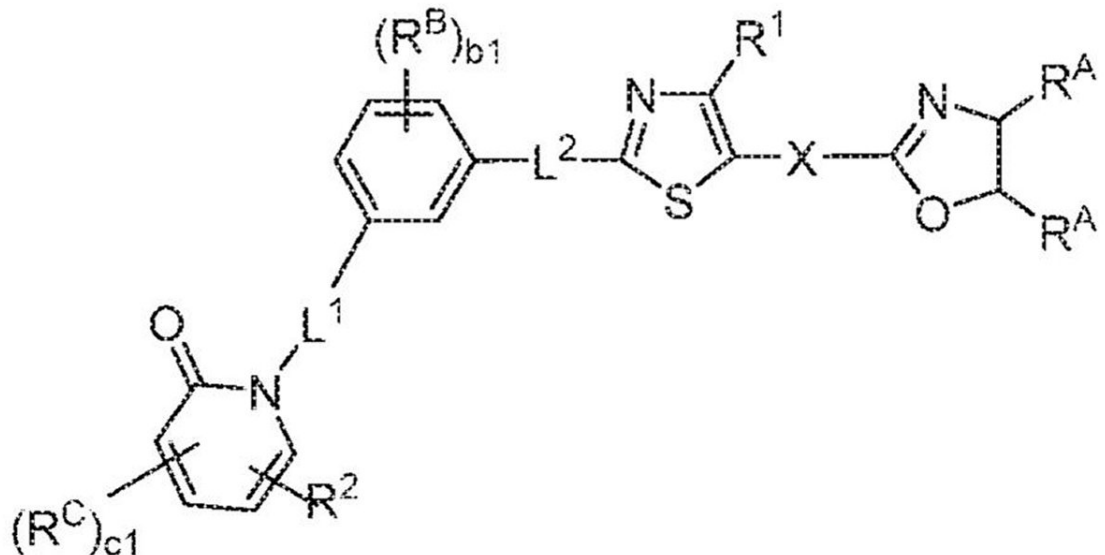


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、環A、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、a₁、b₁およびc₁は、本明細書において定義されたとおりである。

【0216】

ある態様において、式（I'）の化合物は、式：

【化170】

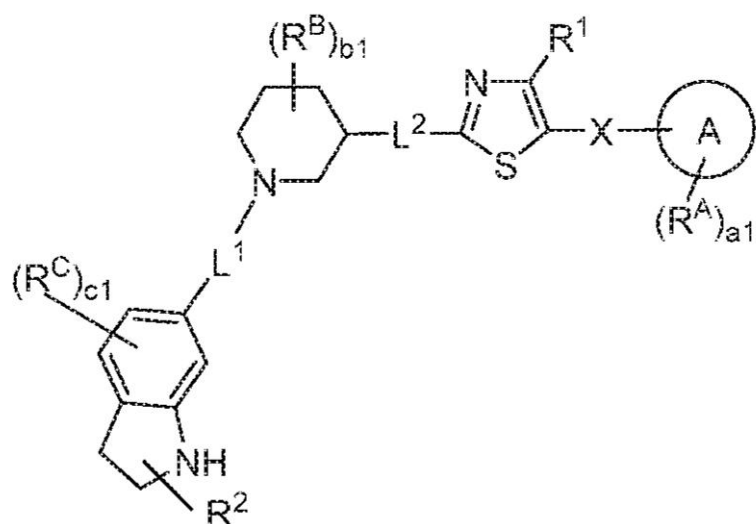


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、L¹、L²、X、R¹、R²、R^A、R^B、R^C、b₁およびc₁は、本明細書において定義されたとおりである。

【0217】

ある態様において、式（I'）の化合物は、式（I'-i）：

【化 1 7 1】



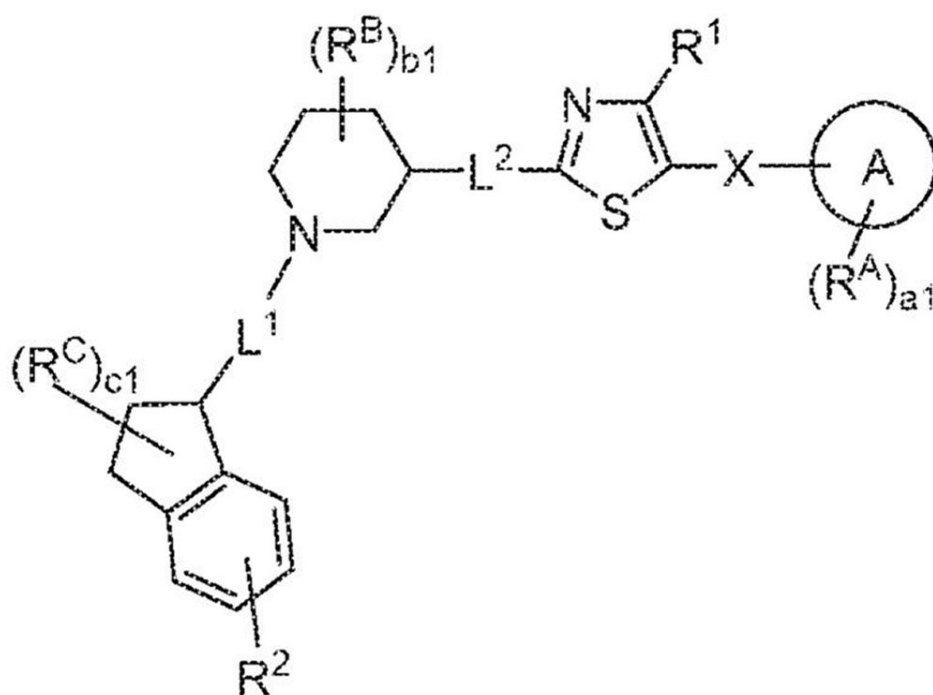
(I'-i)

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 1 8】

ある態様において、式 (I') の化合物は、式 (I' - ii) :

【化 1 7 2】



(I'-ii)

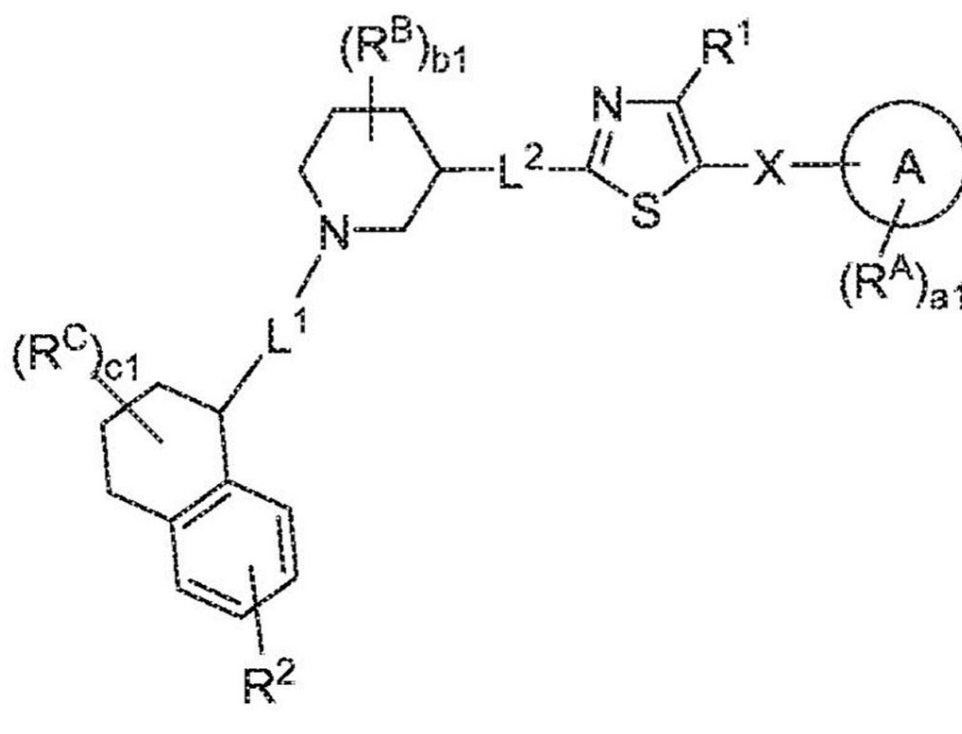
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書

において定義されるとおりである。

【0219】

ある態様において、式（I'）の化合物は、式（I'-iii）：

【化173】

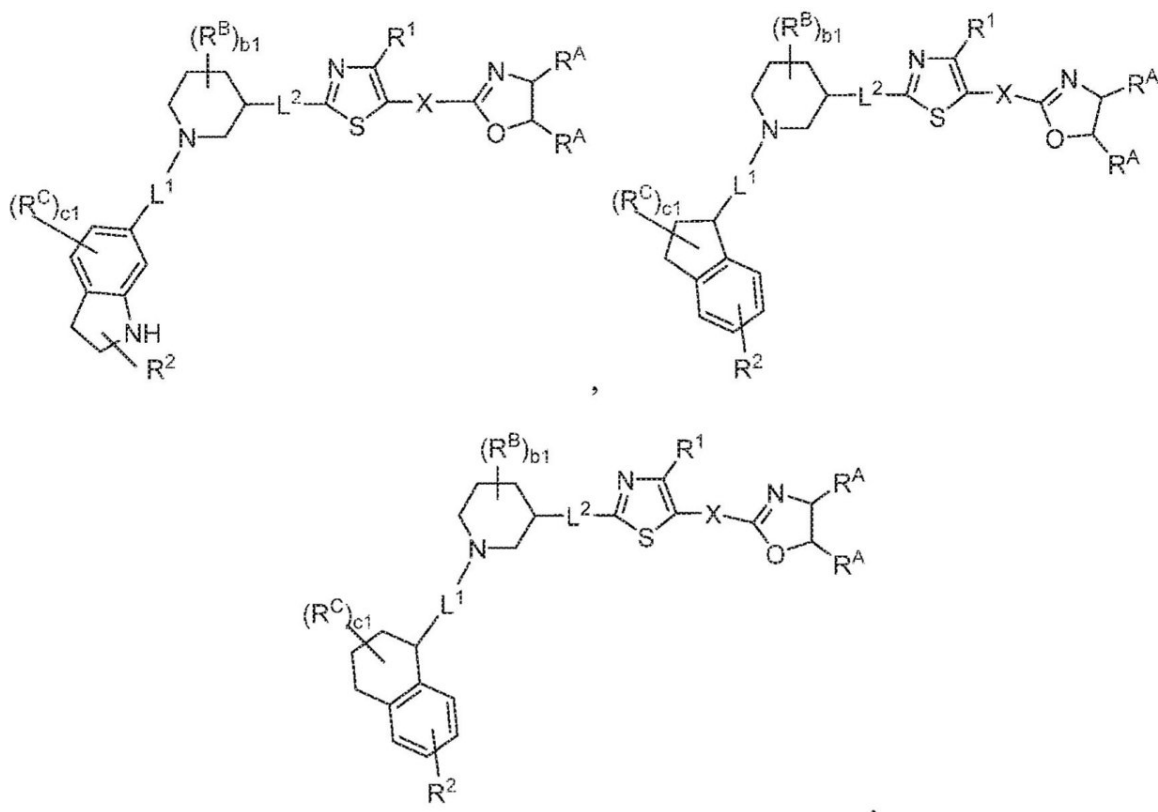


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、環A、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 $a1$ 、 $b1$ および $c1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

【0220】

ある態様において、式（I'）の化合物は、式：

【化 1 7 4】



10

20

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^1 、 L^2 、 X 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 b_1 および c_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

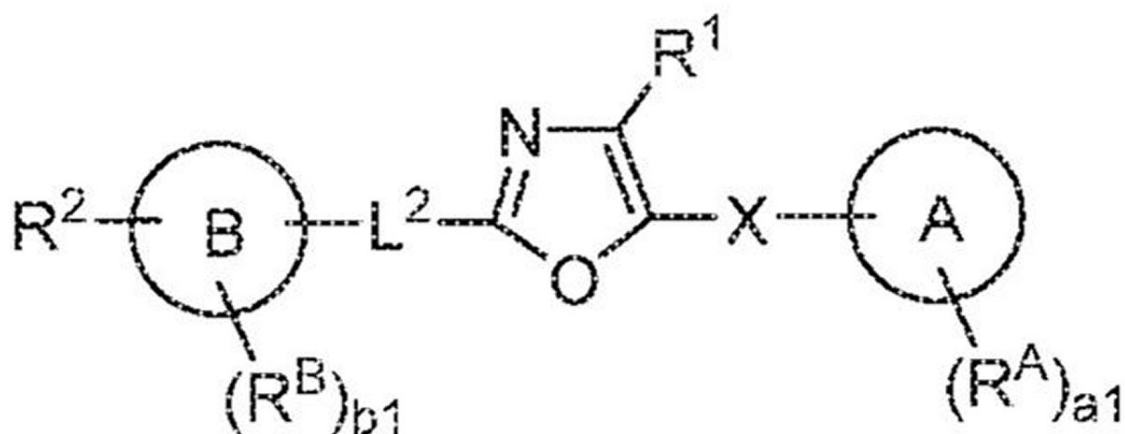
【0 2 2 1】

ある態様において、式 (I I') の化合物は、式 (I I) のものである。

【0 2 2 2】

ある態様において、式 (I I) の化合物は、式：

【化 1 7 5】



40

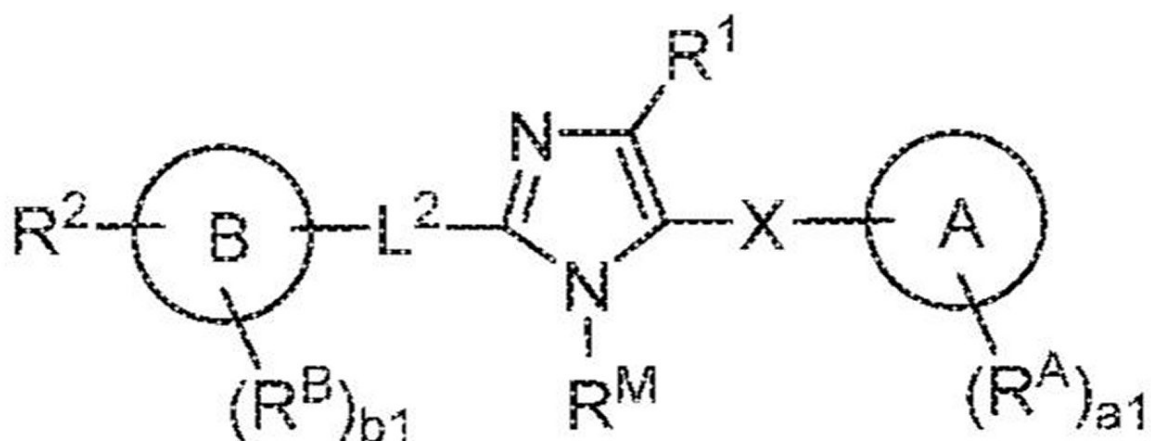
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 2 2 3】

ある態様において、式 (I I) の化合物は、式：

50

【化 1 7 6】

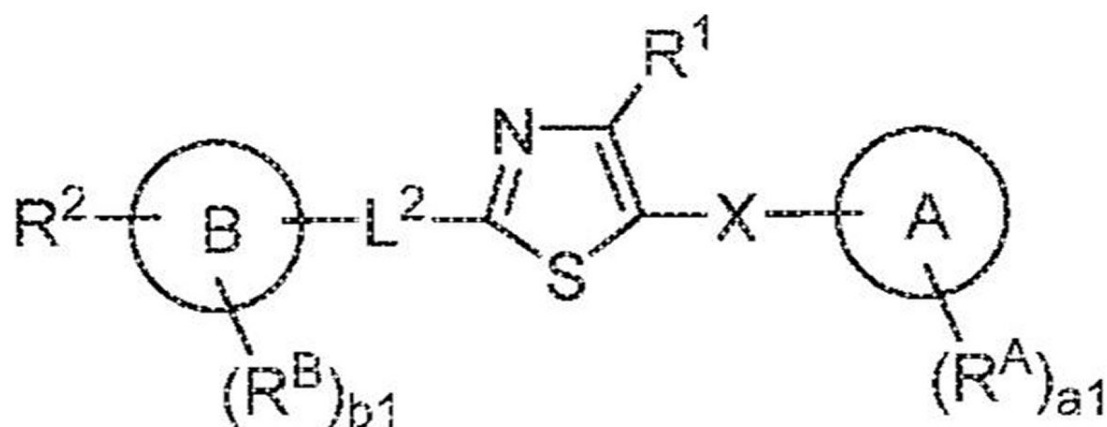


またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 2 2 4】

ある態様において、式 (I I) の化合物は、式：

【化 1 7 7】

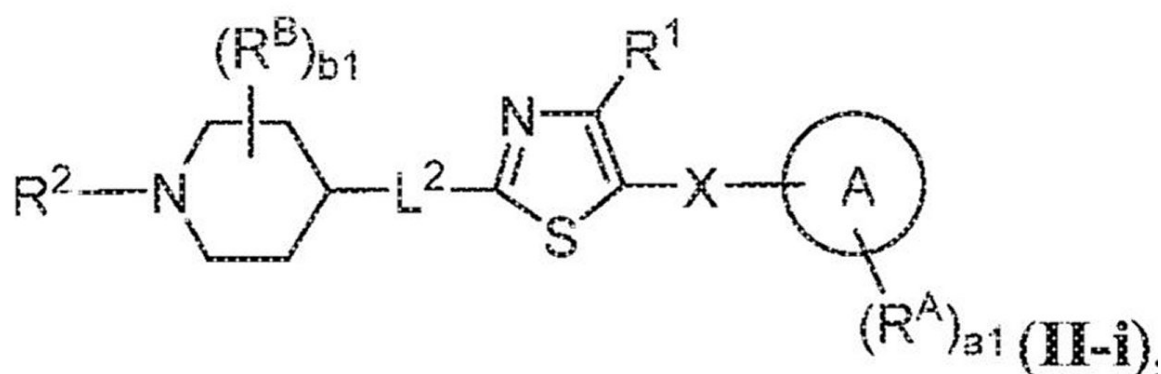


またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 2 2 5】

ある態様において、(I I) の化合物は、式 (I I - i)：

【化 1 7 8】



10

20

30

40

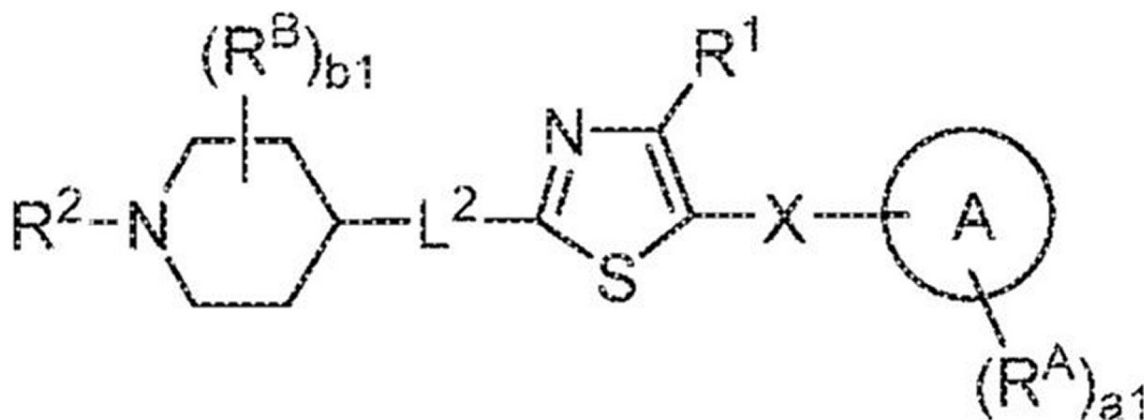
50

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 a_1 および b_1 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0226】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

【化179】

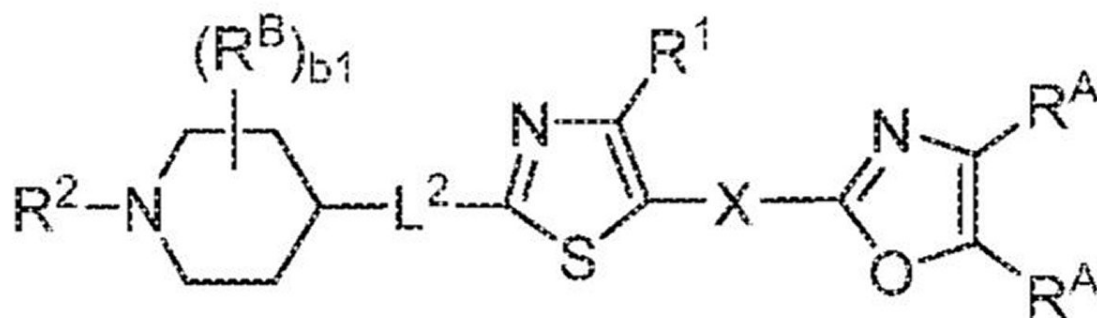


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0227】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

【化180】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0228】

ある態様において、式(II')の化合物は、式(II'-i)：

10

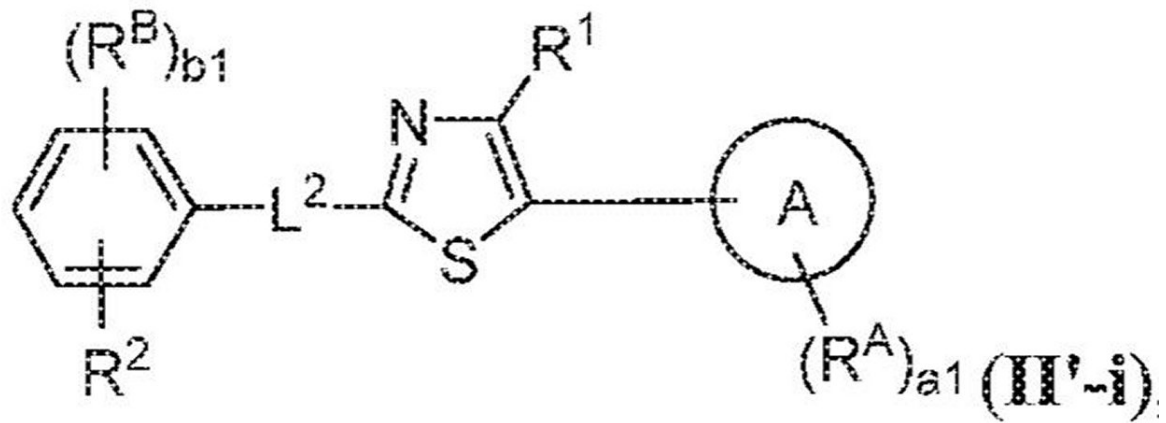
20

30

40

50

【化 1 8 1】



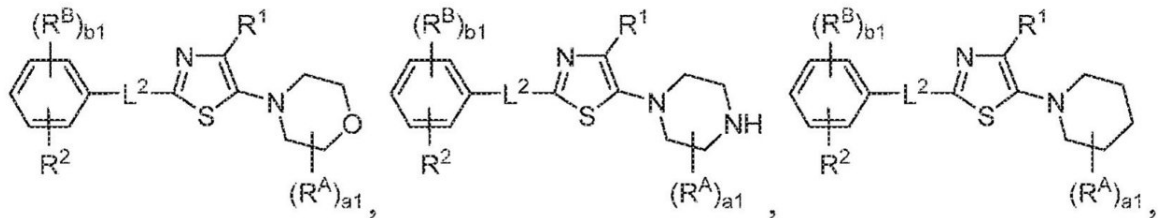
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、および b_1 は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0 2 2 9】

ある態様において、式 (II') の化合物は、式：

【化 1 8 2】

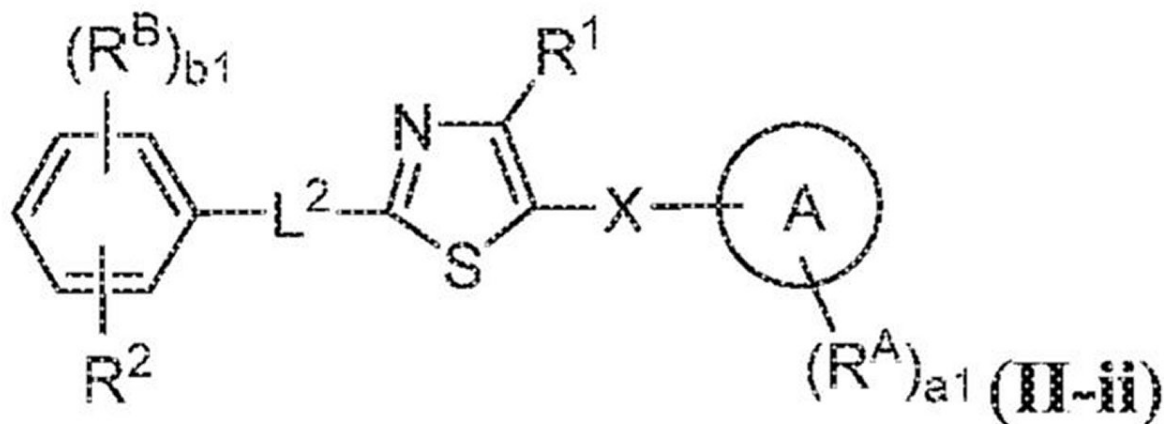


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0 2 3 0】

ある態様において、(II) の化合物は、式 (II-ii)：

【化 1 8 3】

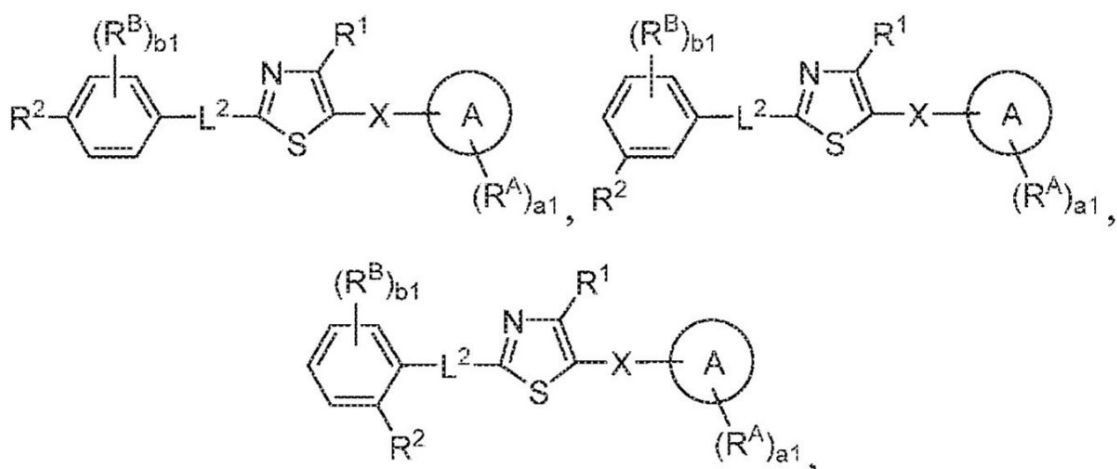


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 a_1 および b_1 は、本明細書において定義されたとおりである。

【0231】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

【化184】



10

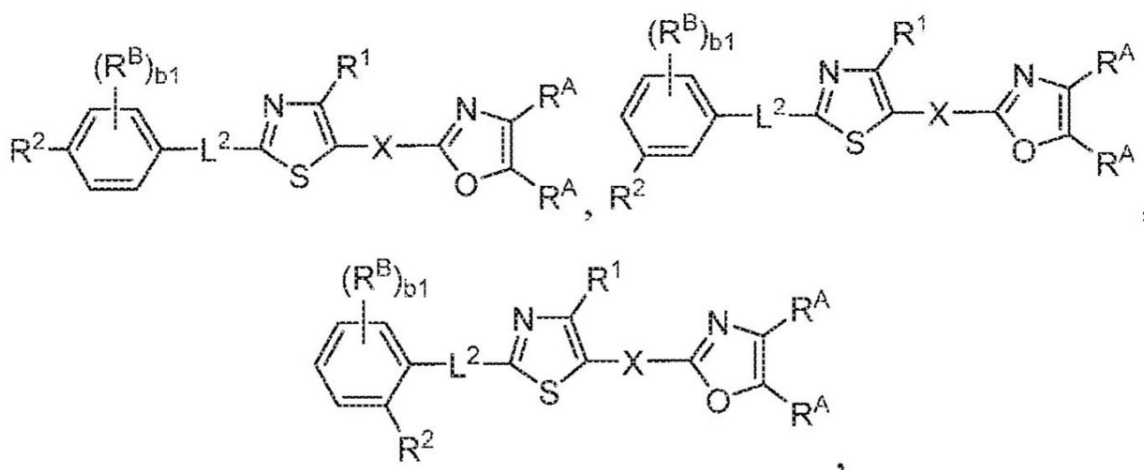
20

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0232】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

【化185】



30

40

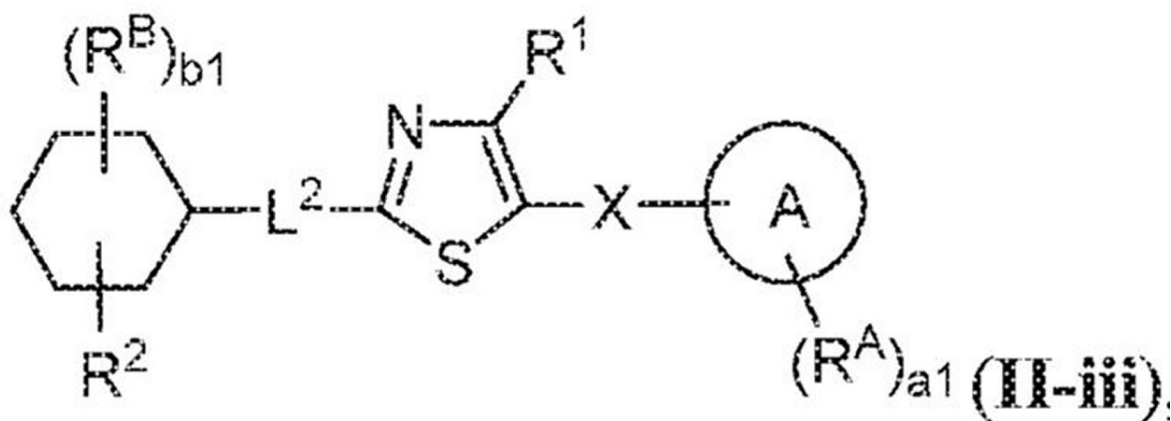
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0233】

ある態様において、(II)の化合物は、式(II-iii)：

50

【化 1 8 6】



10

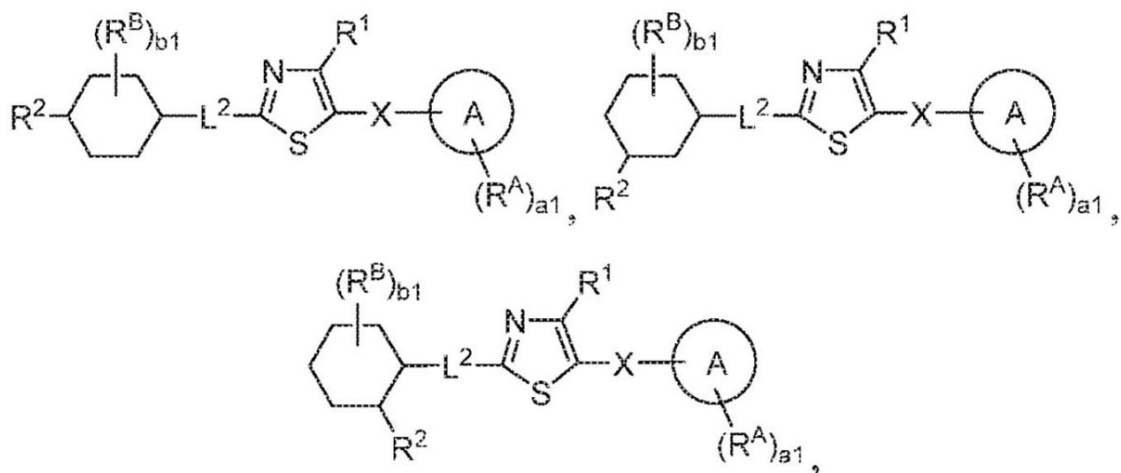
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグであって、ここで、 L^2 、 X 、環 A 、 R^1 、 R^2 、 R^A 、 R^B 、 $a1$ および $b1$ は、本明細書において定義されるとおりである。

20

【0234】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

【化 1 8 7】



30

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

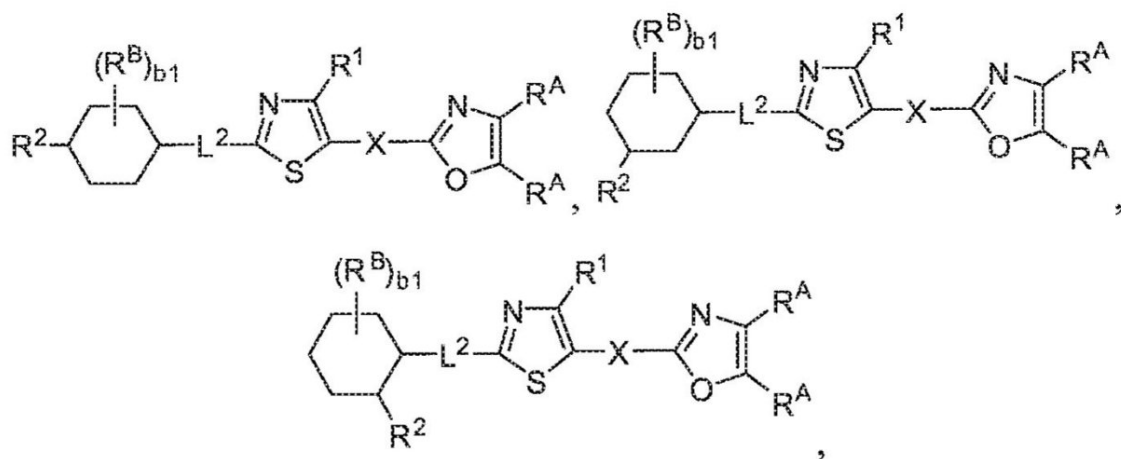
【0235】

ある態様において、(II)の化合物は、式：

40

50

【化 1 8 8】



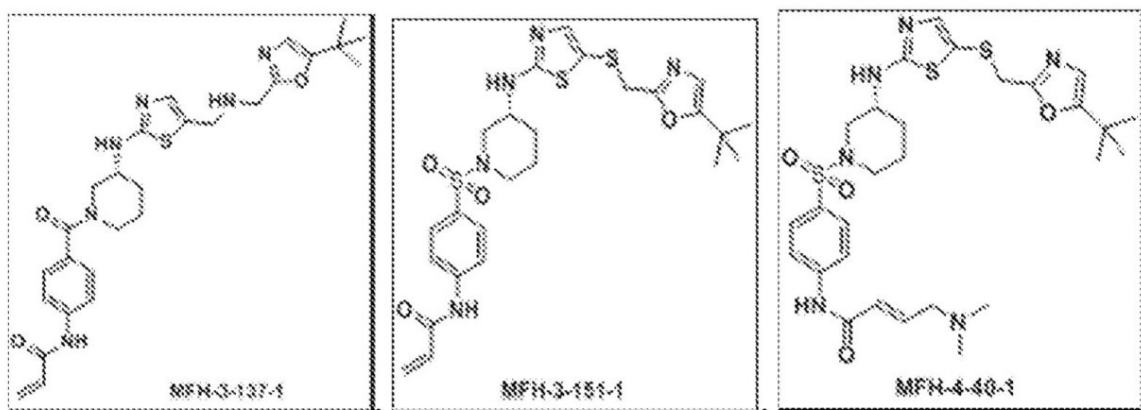
10

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 2 3 6】

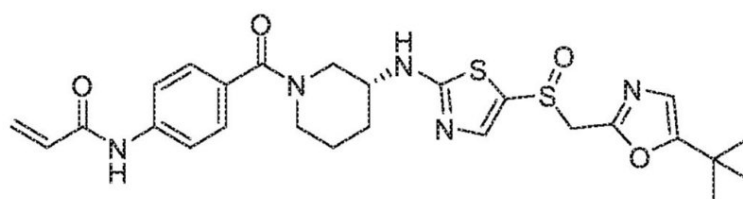
ある態様において、式 (I') の化合物は、式：

【化 1 8 9】



20

30

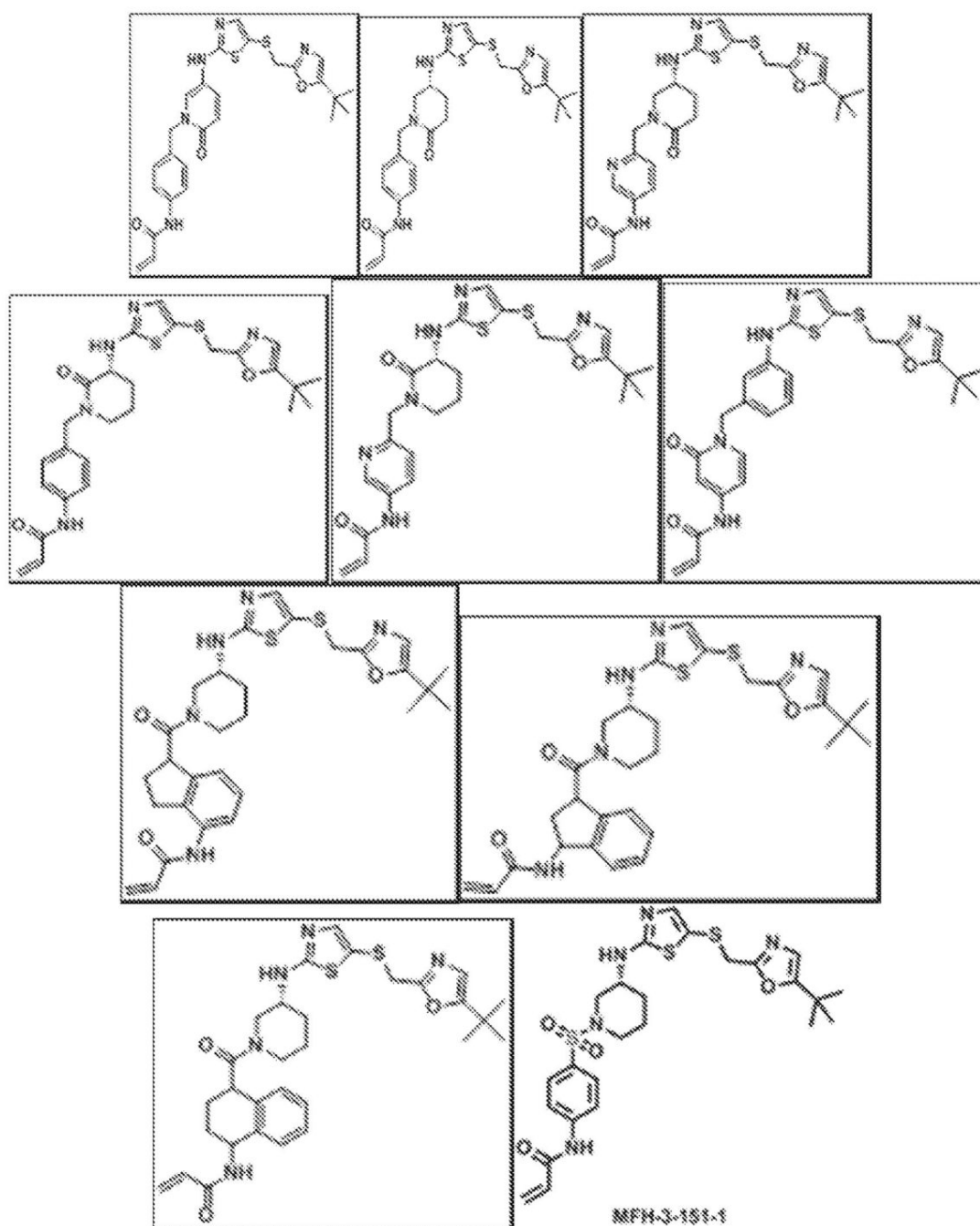


YLIU-01-007-1

40

50

【化 1 8 9 - 2】



10

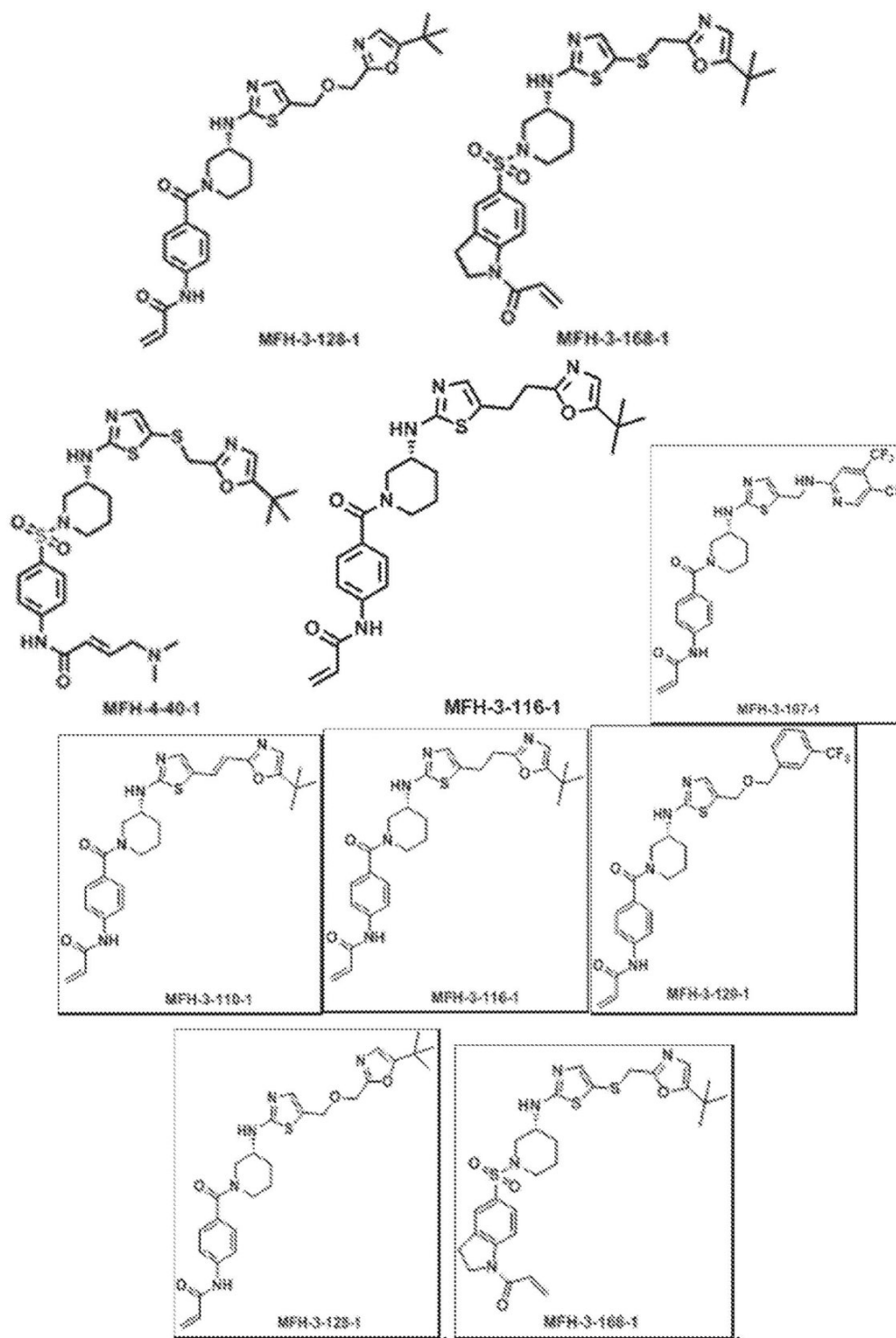
20

30

40

50

【化 1 8 9 - 3】



のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 2 3 7】

ある態様において、式（I）の化合物は、式：

10

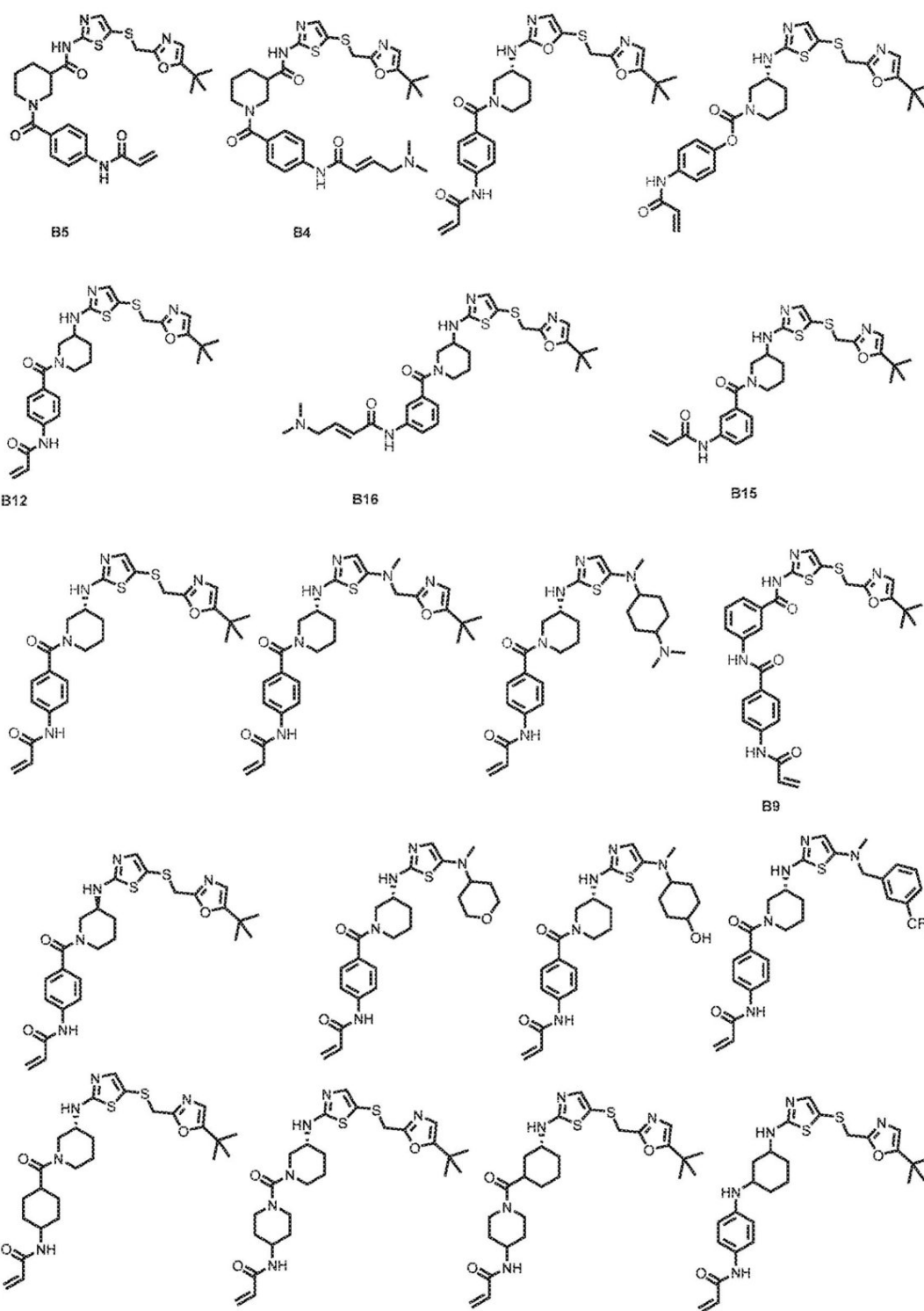
20

30

40

50

【化 190】

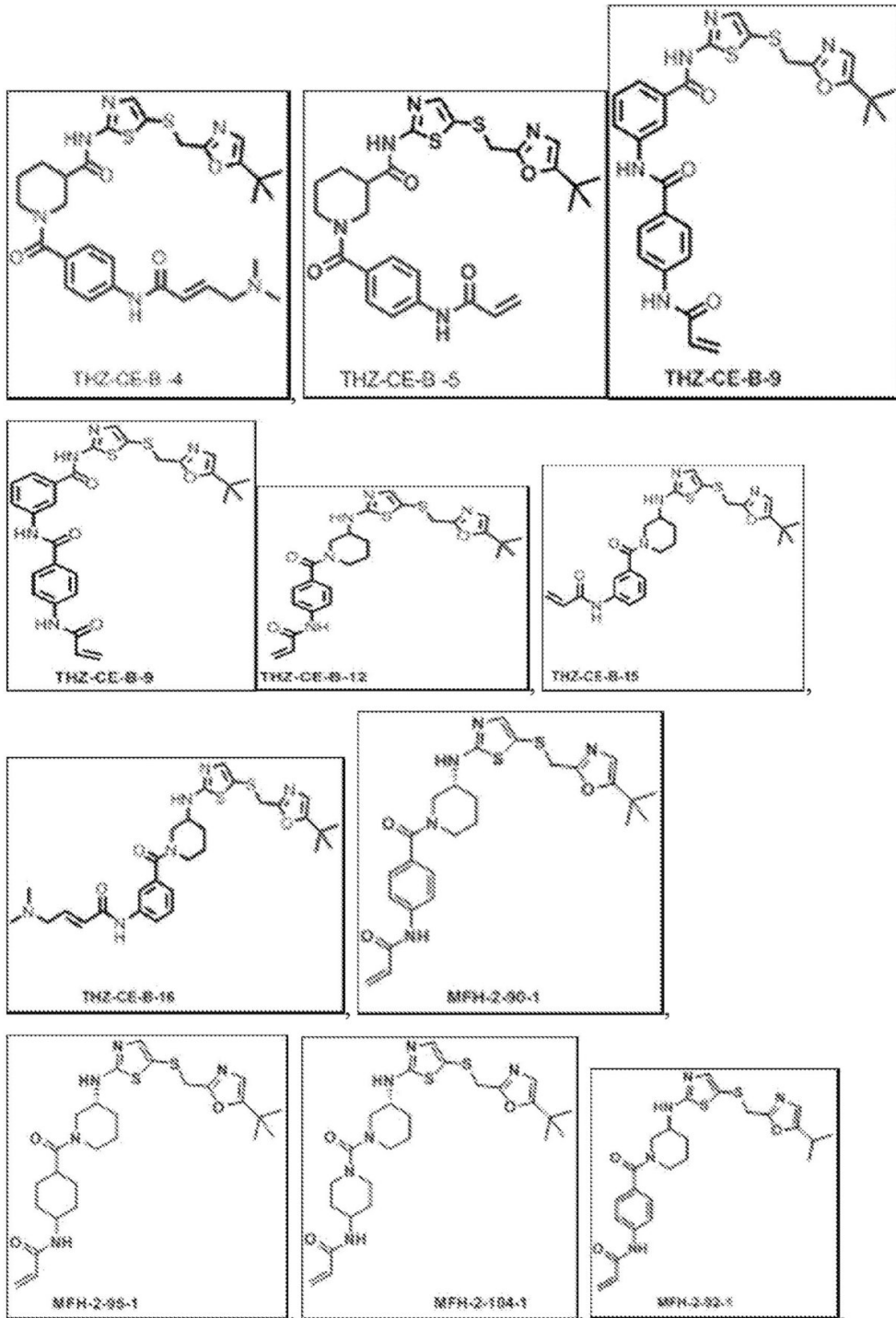


のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0238】

ある態様において、式(I)の化合物は、式：

【化 1 9 1】



10

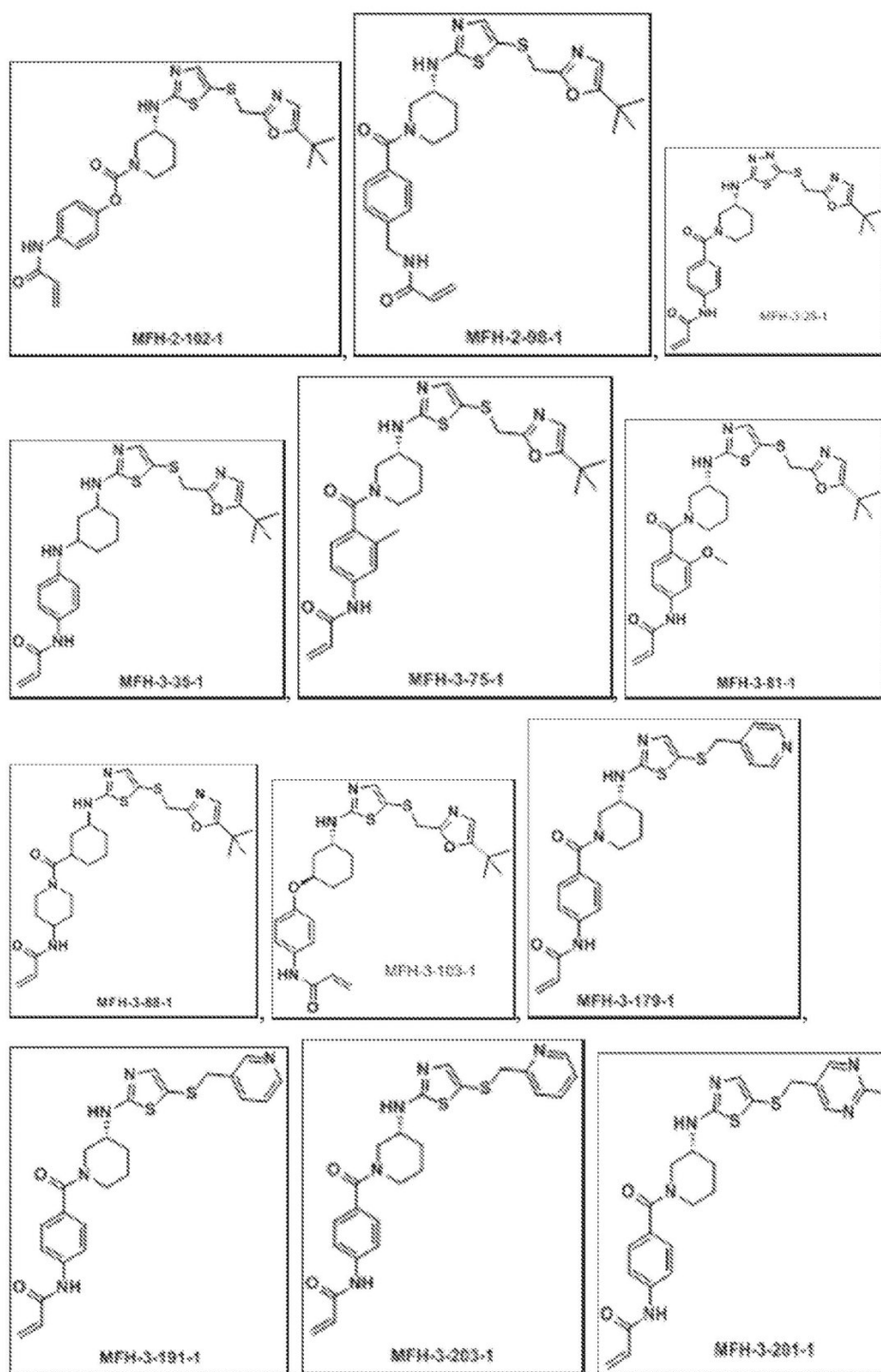
20

30

40

50

【化 1 9 1 - 2】



10

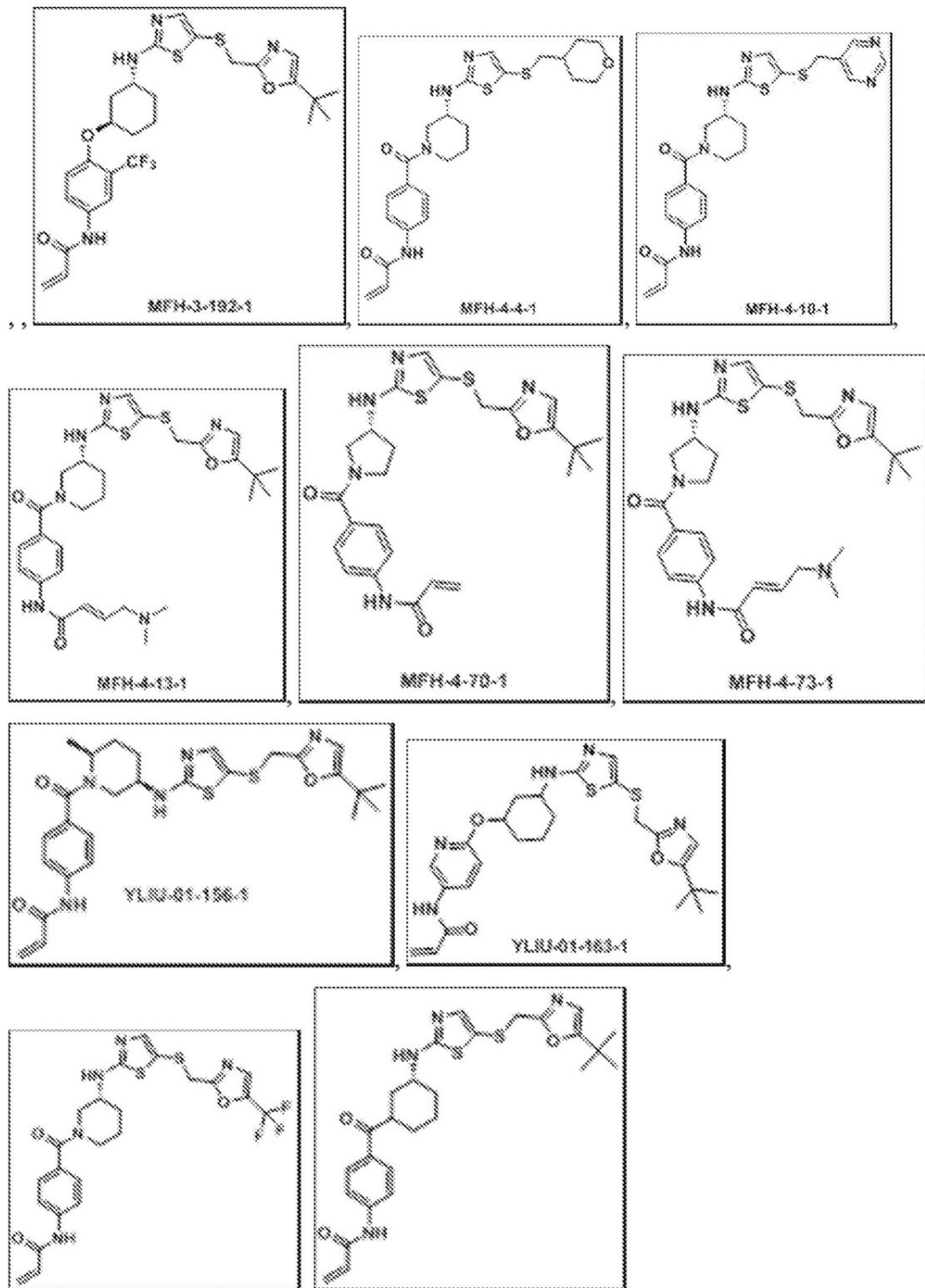
20

30

40

50

【化 1 9 1 - 3】



10

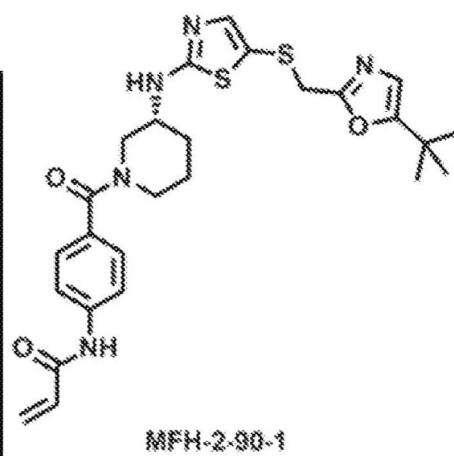
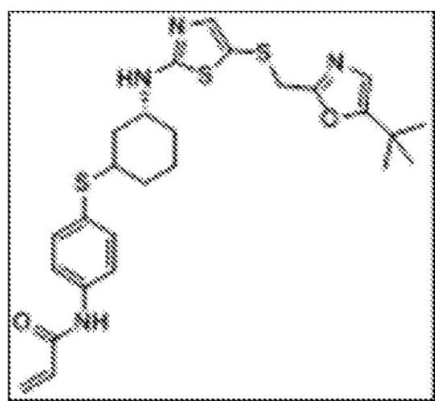
20

30

40

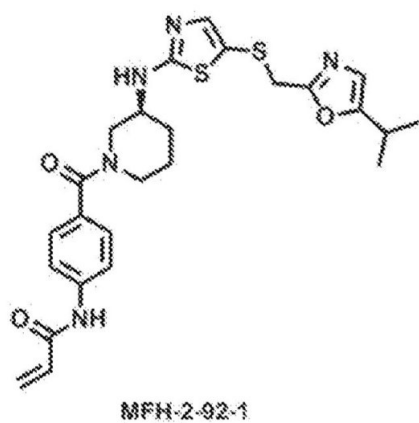
50

【化 1 9 1 - 4】

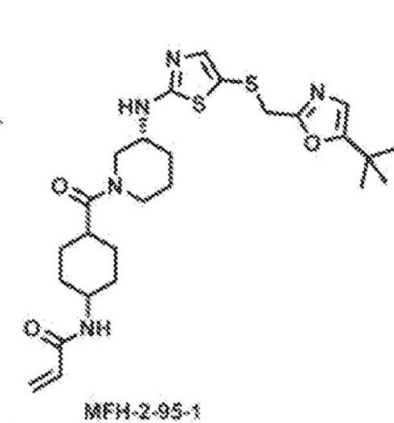


MFH-2-90-1

10

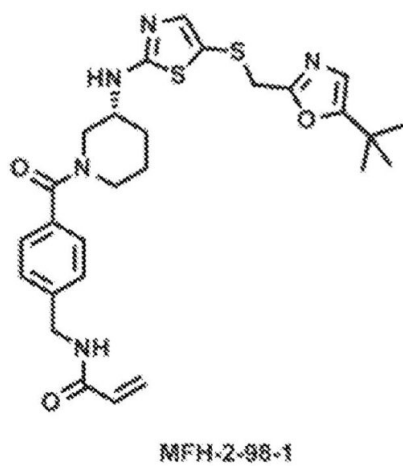


MFH-2-92-1

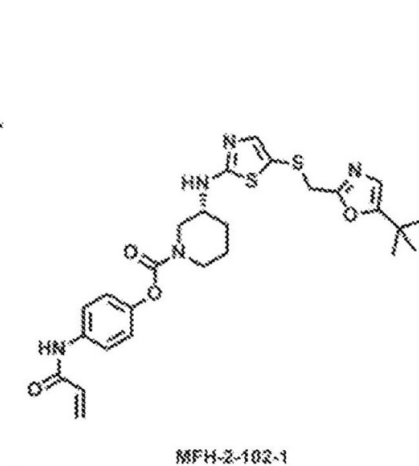


MFH-2-95-1

20



MFH-2-98-1



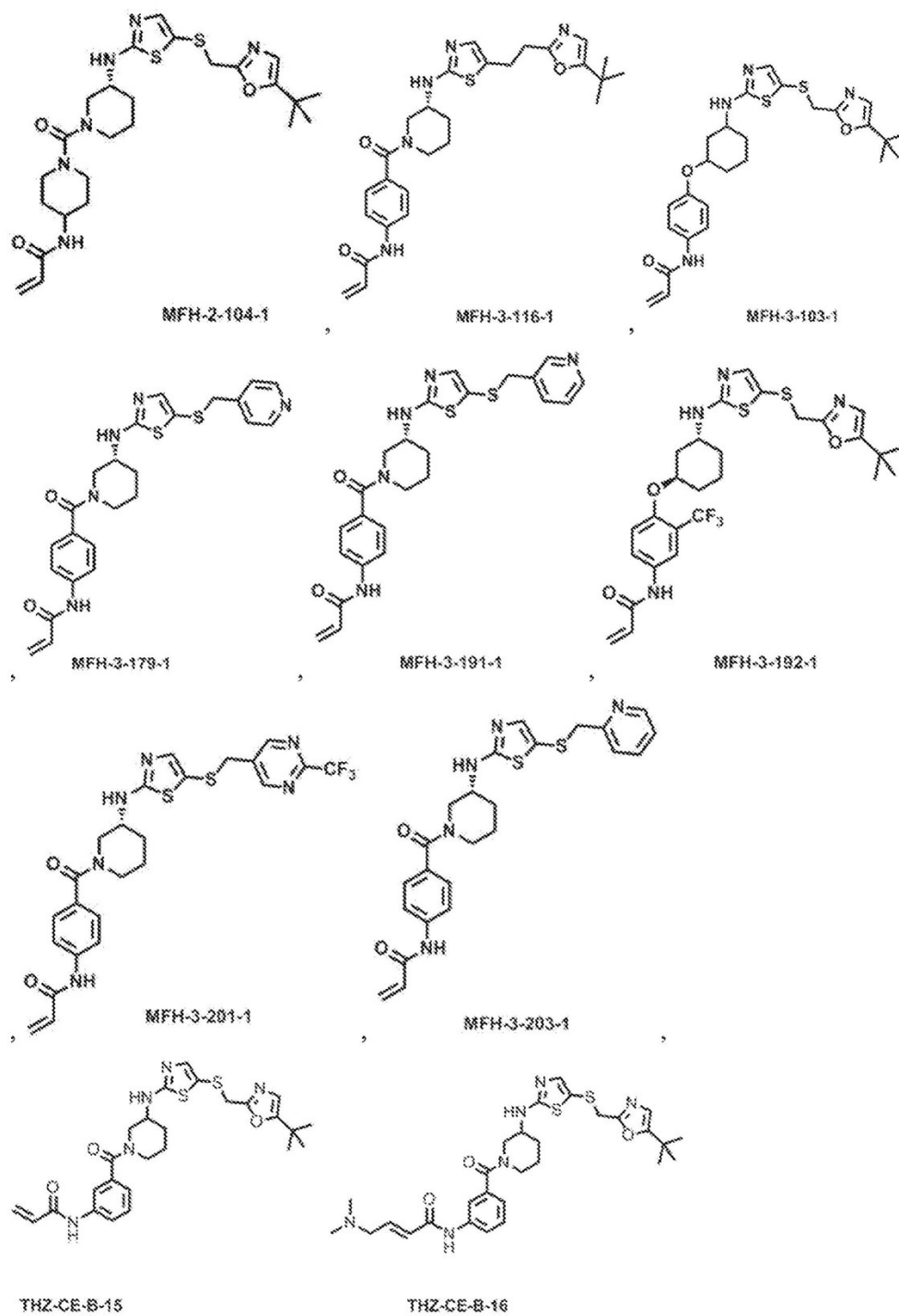
MFH-2-102-1

30

40

50

【化 1 9 1 - 5】



10

20

30

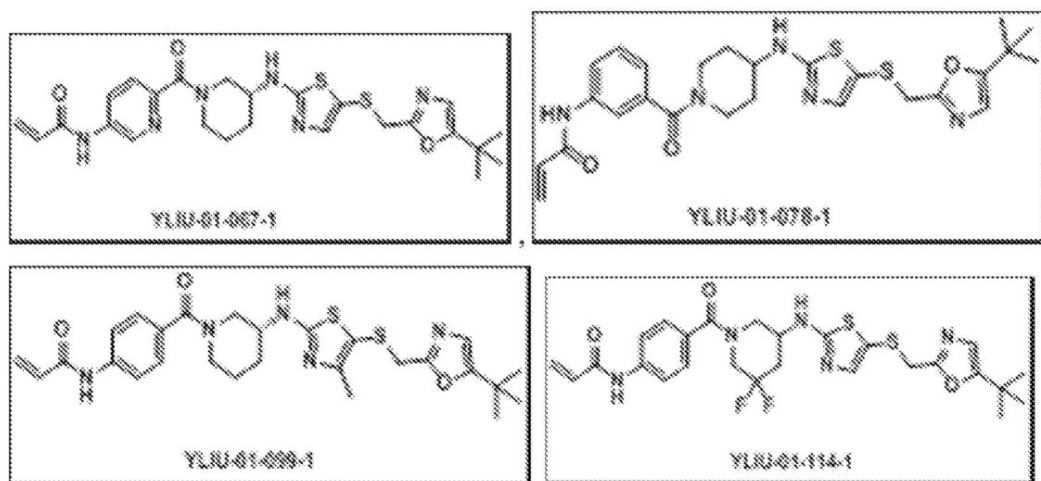
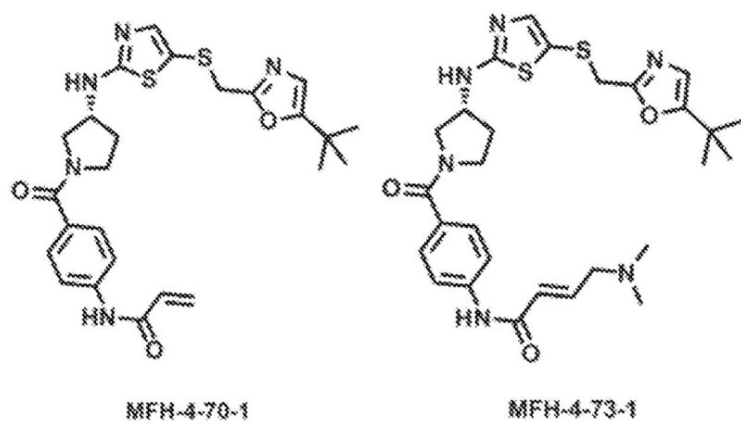
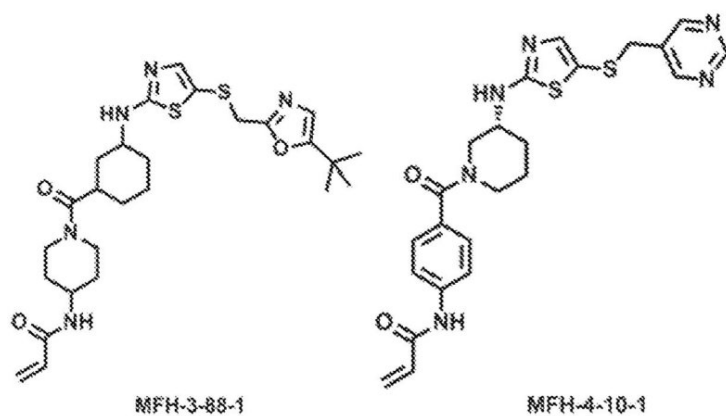
40

50

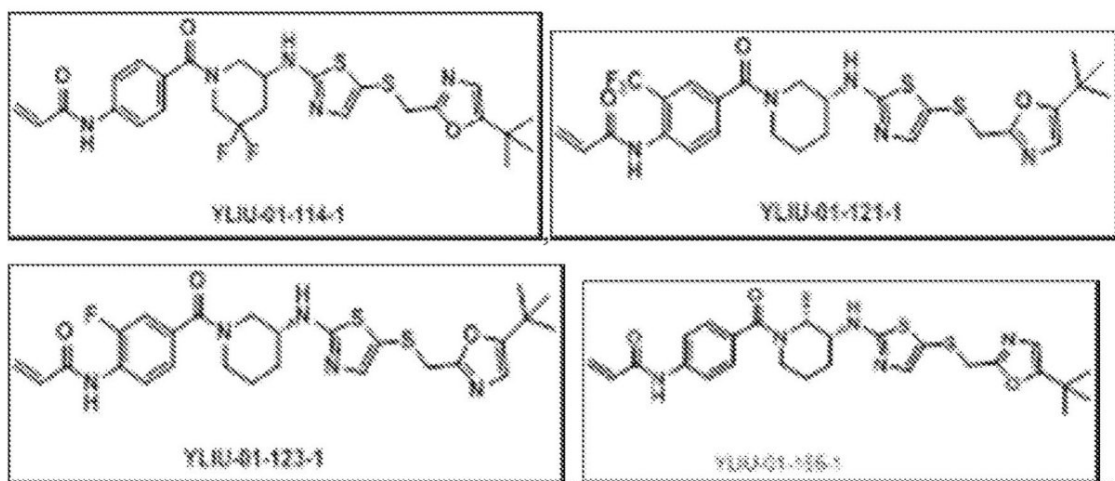
10



【化 1 9 1 - 7】



【化 1 9 1 - 8】



10

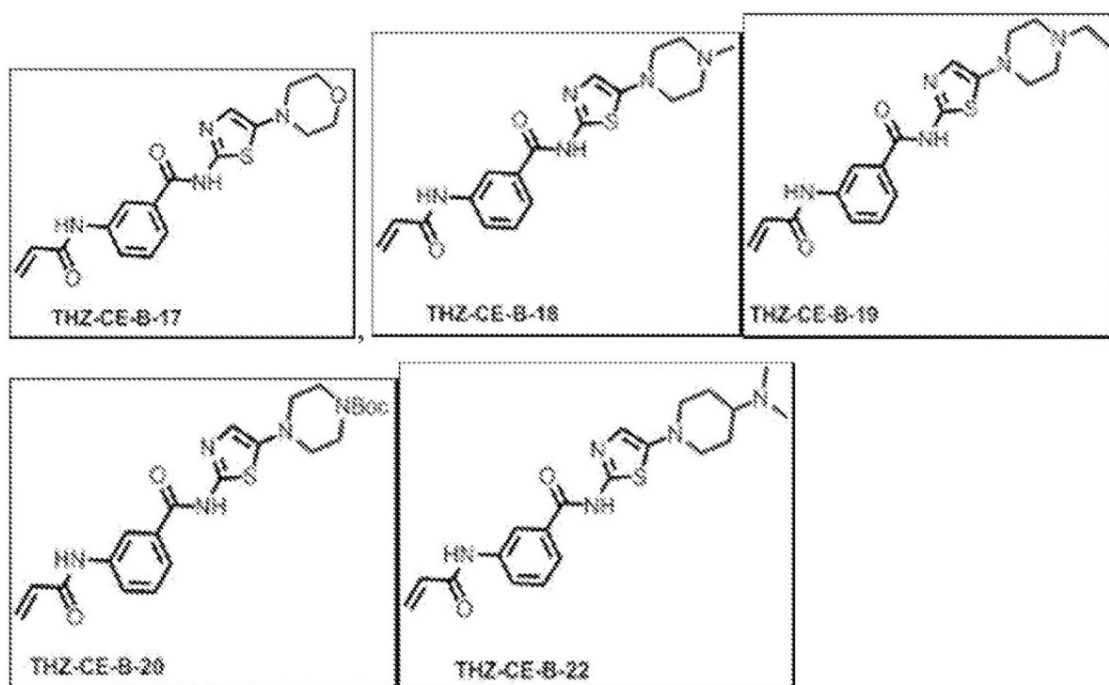
のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【 0 2 3 9】

ある態様において、式 (I I ') の化合物は、式：

20

【化 1 9 2】



30

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

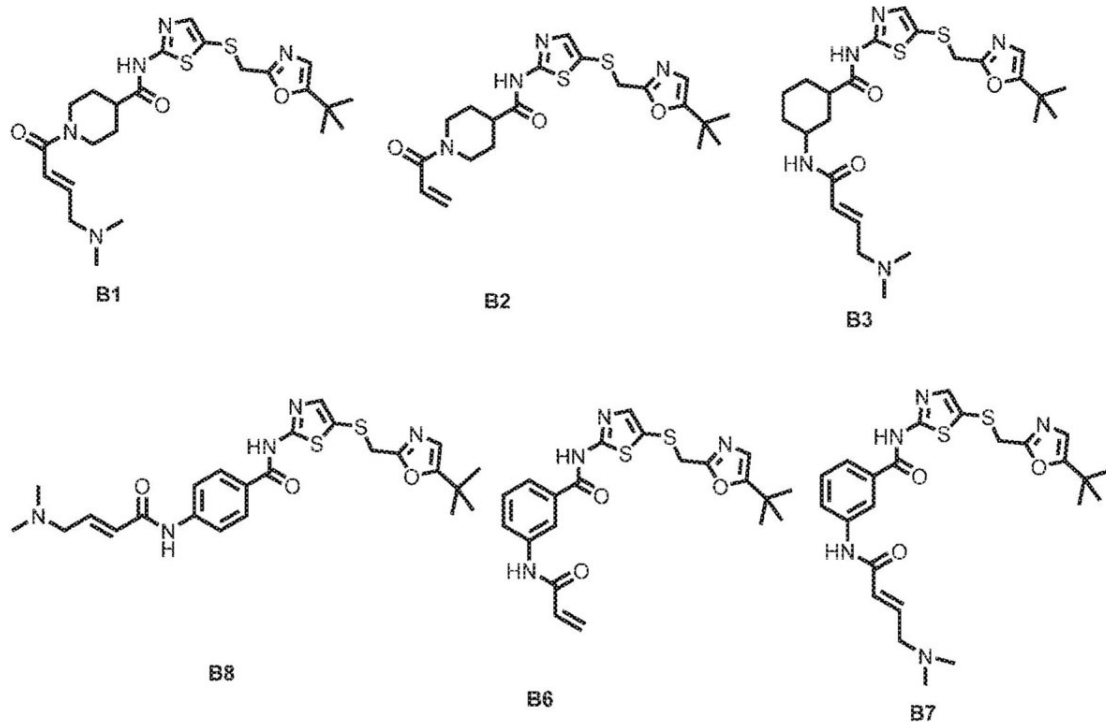
【 0 2 4 0】

ある態様において、(I I) の化合物は、式：

40

50

【化 1 9 3】



10

20

のもの、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグである。

【0241】

医薬組成物および投与

本明細書において記載される医薬組成物は、対象において、増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳癌、神経芽細胞腫、肺癌、大腸癌）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）を処置および／または予防することにおいて有用であり得る。本明細書において記載される組成物はまた、対象、生体試料、組織、または細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を阻害するためにも有用であり得る。本明細書において記載される組成物はまた、細胞においてアポトーシスを誘導するためにも有用であり得る。

30

【0242】

本開示は、本明細書において記載される化合物（例えば、式（I'）、（II'）、（I）、（II）のうちのいずれか1つの化合物）、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、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグと、任意に薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。ある態様において、本発明の医薬組成物は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩と、任意に薬学的に許容し得る賦形剤とを含む。ある態様において、本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る賦形剤とを含む。ある態様において、本明細書において記載される化合物、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、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグは、医薬組成物中で、有効量で提供される。

40

【0243】

ある態様において、有効量は治療有効量である（例えば、その必要がある対象における増殖性疾患を処置するために有効な量）。ある態様において、有効量は、その必要がある対

50

象におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を阻害するために有効な量である。ある態様において、有効量は、細胞におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を阻害するために有効な量である。ある態様において、有効量は、細胞にアポトーシスを誘導するために有効な量である。ある態様において、有効量は予防有効量である（例えば、その必要がある対象における増殖性疾患を防止することおよび／またはその必要がある対象を増殖性疾患の寛解に保つために有効な量）。

【0244】

ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CDKである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19、またはCDK20である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CDK7である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CDK12である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CDK13である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、Srcファミリーキナーゼである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、SRCである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、FGRである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、BUB1Bである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、CHEK2である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、HIPK4である。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、PRKCQである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、RETである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、MELKである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、IRAK1、IRAK4、BMX、またはPI3Kである。ある態様において、阻害されているタンパク質キナーゼは、ABL、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、p38a、SNRK、またはTECである。ある態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼはABL、ACK、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、PIP4K2C、p38a、SNRK、SRC、またはTECである。ある態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼはリン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FGR、JAK3（触媒JH1ドメイン）、KIT、KIT（L576P）、KIT（V559D）、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1（Y253F）、非リン酸化型ABL1、FRK、LYN、非リン酸化型ABL1（Q252H）、DDR1、EPHB1、ERBB4、p38-アルファ、ABL2、リン酸化型ABL1（Q252H）、SIK、EPHA8、MEK5、リン酸化型ABL1（E255K）、非リン酸化型ABL1（F317L）、FYN、LCK、EPHA2、リン酸化型ABL1（M351T）、TXK、EGFR（L858R）、EGFR（L861Q）、ERBB2、ERBB3、EPHA5、非リン酸化型ABL1（F317I）、EGFR（L747-E749del,A750P）、CSK、EPHA1、リン酸化型ABL1（F317L）、BRAF（V600E）、EGFR、自己阻害型KIT、またはEGFR（E746-A750del）である。ある態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼは非リン酸化型ABL1（F317L）、非リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、JAK3（触媒JH1ドメイン）、KIT、KIT（L576P）、KIT（V559D）、LYN、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1、リン酸化型ABL1（Y253F）、ERBB3、FGR、FRK、p38-アルファ、非リン酸化型ABL1（F317I）、DDR1、EPHA2、リン酸化型ABL1（Q252H）、MEK5、非リン酸化型ABL1（Q252H）、ABL2、FYN、EPHB1、リン酸化型ABL1（E255K）、リン酸化型ABL1（F317L）、EPHA1、リン酸化型ABL1（M351T）、ERBB4、TXK、LCK、EPHA8、SIK、EPHA5、EGFR（L861Q）、自己阻害型CSF1R、BRAF（V600E）、BRK、CSK、KIT（D816V）、自己阻害型KIT、EGFR（L747-T751del,Sins）、EGFR（L858R）、EGFR（L747-E749del,A750P）、またはCSF1Rである。

【0245】

ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を少なくとも約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%だけ阻害するために有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、95%以下、または98%以下だけ阻害するために有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13））の活性を、本パラグラフに記載されているあるパーセンテージおよび本パラグラフに記載されている別のパーセンテージの間の範囲（両端を含む）だけ阻害するために有効な量である。

10

【0246】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の分野において知られているいずれかの方法によって調製され得る。一般的に、かかる調製方法は、本明細書に記載される化合物（すなわち「活性成分」）を担体もしくは添加剤および／または1つ以上の他の補助的な成分と結合させることと、それから、必要および／または望ましい場合には、生成物を望ましい単回用量または複数回用量の単位に成形および／またはパッケージングすることとを包含する。

【0247】

20

医薬組成物は、バルクで、単一のユニットドーズとして、および／または単一のユニットドーズの複数として調製、パッケージング、および／または販売され得る。「ユニットドーズ」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別的な量である。活性成分の量は、一般的には、対象に投与されるであろう活性成分の投与量および／またはかかる投与量の便利な分数、例えばかかる投与量の1/2もしくは1/3に等しい。

【0248】

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の成分の相対量は、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経路に応じて、変化し得る。組成物は、約0.1%～約100%（w/w）の間の活性成分を含んでよい。

30

【0249】

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としては、不活性希釈剤、分散および／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／または油が挙げられる。例えば、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、組成物中に存在してもよい。

【0250】

例示の希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびそれらの混合物が挙げられる。

40

【0251】

例示の造粒剤および／または分散剤としては、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、クレイ、アルギン酸、グアガム、シトラスパルプ、寒天、ペントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルスターチナトリウム（デン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（starch 1

50

500)、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、第四級アンモニウム化合物、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0252】

例示の界面活性剤および／または乳化剤としては、以下が挙げられる：天然の乳化剤（例えば、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）、コロイドクレイ（例えば、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（例えば、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（例えば、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（例えば、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（例えば、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（例えば、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（例えば、Cremophor (登録商標)）、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、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／またはそれらの混合物。

【0253】

例示の結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチおよびデンプン糊）、ゼラチン、糖（例えば、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（例えば、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)、イサポール殻 (isapol husk) の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム (Veegum (登録商標))、および落葉松アラボガラクタン）、アルギネート、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、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、および／またはそれらの混合物が挙げられる。

【0254】

例示の保存剤としては、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、および他の保存剤が挙げられる。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。

【0255】

例示の酸化防止剤としては、 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が挙げられる。

【0256】

例示のキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ならびにその塩および水和物（例えば、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、エデト酸ニカリウム等）、クエン酸ならびにその塩および水和物（例えばクエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸塩ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、および酒石酸ならびにその塩および水和物が挙げられる。例示の抗菌性保存剤としては、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、ブロナール、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、およびチメロサルが挙げられる。

【0257】

例示の抗真菌性保存剤としては、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、およびソルビン酸が挙げられる。

【0258】

例示のアルコール保存剤としては、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、ヒドロキシベンゾエート、およびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0259】

例示の酸性保存剤としては、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、およびフィチン酸が挙げられる。

【0260】

その他の他の保存剤としては、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、Germben（登録商標）II、Neolone（登録商標）、Kathon（登録商標）、およびEuxyl（登録商標）が挙げられる。

【0261】

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

【0262】

例示の潤滑剤としては、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、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0263】

例示の天然オイルとしては、以下の油が挙げられる：アーモンド、杏仁、アボカド、ババス、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、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、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、パーム、パームカーネル (kernel)、桃カーネル、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、シーバックソーン、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。例示の合成油としては、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、およびそれらの混合物が挙げられる。

【0264】

経口および非経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容し得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、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、油（例えば、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、およびそれらの混合物を含んでよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、アジュバントを、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料、および香料などを含むことができる。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、可溶化剤と、例えば、Cremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの混合物などと、混合される。

【0265】

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、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、周知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒、例えば1,3-ブタンジオール溶液中の、無菌の注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルジョンであることができる。使用可能な許容し得るビヒクルおよび溶媒としては、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。さらに、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として、従来から使用されている。この目的のために、あらゆる無刺激性の固定油が、合成モノまたはジグリセリドを含めて使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

【0266】

注射用製剤は例えば、細菌保持フィルターを通す濾過により、または、使用の前に、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、滅菌することができる。

【0267】

薬物の効果を延長するために、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、低い水溶性の、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することができる。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。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、達成してよい。

【0268】

直腸または腔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適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製可能な坐剤、または周囲温度では固体であるが、体温では液体となり、したがって直腸または腔で融解して活性成分を放出する、坐剤ワックスである。

【0269】

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、および顆粒剤を含む。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、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムと、および／または、(a) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、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、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、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、(c) 湿潤剤 (humectant)、例えばグリセロール、(d) 崩壊剤、例えば、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、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、(e) 溶解遅延剤 (solution retarding agent)、例えばパラフィン、(f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、(g) 湿潤剤 (wetting agent)、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、(h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ、および(i) 潤滑剤、例えばタルク、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、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、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

【0270】

同様の種類の固体組成物は、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、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などの賦形剤を用いて、使用することができる。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で知られている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、調製することができる。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管の特定の部分において、任意に遅延様式で、放出する組成物であることができる。使用され得る封入組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物は、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、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などの賦形剤を用いて、使用することができる。

【0271】

活性成分は、上述の1以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であることができる。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で知られている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することができる。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することができる。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的な物質、例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤、例えば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を、含むことができる。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、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管の特定の部分において、任意に遅延様式で、放出する組成物であることができる。使用することができるカプセ

ル化剤の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0272】

本明細書に記載の化合物の局所および／または経皮投与用の剤形は、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／または貼付剤を含むことができる。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／または緩衝剤と混合される。さらに本開示は、経皮貼付剤の使用を意図し、これは多くの場合、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、活性成分を適切な媒体中に溶解および／または分配することによって、調製することができる。代替的にまたは付加的に、速度は、速度制御膜を提供することにより、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により、制御することができる。

10

【0273】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達に使用するための好適なデバイスとしては、短針デバイスを含む。皮内組成物は、皮膚への針の有効侵入長を制限するデバイスにより、投与することができる。代替的にまたは付加的に、従来の注射器を、皮内投与の古典的なマントー法で使用するすることができる。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する、衝撃 (ballistic) 粉末／粒子送達デバイスは、好適である。

20

【0274】

局所投与に適した製剤としては、限定はされないが、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／または懸濁液剤が挙げられる。局所投与と製剤は、例えば、約1%～約10% (w/w) 活性成分を含んでもよく、ただし活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度まで高くすることができる。局所投与のための製剤はさらに、本明細書に記載の1種以上の追加の成分を含んでもよい。

【0275】

本明細書に記載の医薬組成物は、口腔を介した肺投与に適した製剤として、調製、包装、および／または販売することができる。かかる製剤は、有効成分を含みかつ、約0.5～約7 nm、または約1～約6 nm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、便利には、乾燥粉末の形態であって、噴射剤の流れを導いて粉末を分散させる乾燥粉末リザーバを備えたデバイスを用いて、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／粉末分注容器を用いて、投与される。かかる粉末剤は、重量において粒子の少なくとも98%が0.5 nm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 nm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 nm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 nm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含んでもよく、単位用量形態で便利に提供される。

30

40

【0276】

低沸点噴射剤は、大気圧で65 °F未満の沸点を有する液体噴射剤を一般に含む。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／もしくは固体アニオン性界面活性剤、および／または固体希釈剤（これは有効成分を含む粒子と同程度の粒径を有してもよい）などの、追加成分をさらに含んでもよい。

【0277】

肺送達のために製剤化された本明細書に記載の医薬組成物は、有効成分を、溶液および／または懸濁液の液滴の形態で提供することができる。かかる製剤は、活性成分を含む任意

50

に滅菌性の水性および／または希釈アルコール溶液および／または懸濁液として、調製、包装、および／または販売されることができ、あらゆる噴霧および／または微粒化デバイスを用いて、便利に投与され得る。かかる製剤はさらに、限定はされないが以下を含む１種以上の追加の成分、例えばサッカリンナトリウムなどの香味剤、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エート等の保存剤を含んでもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約 0.1 ～ 約 200 nm の範囲の平均直径を有してよい。

【0278】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載された製剤は、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。鼻腔内投与に適した別の製剤は、活性成分を含み、約 0.2 ～ 500 μm の平均粒子を有する、粗い粉末である。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末の容器から、鼻腔を通した急速な吸入によって投与される。

10

【0279】

経鼻投与のための製剤は、例えば、わずか 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、および１種以上の本明細書中に記載の追加の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／または販売することができる。かかる製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製した錠剤、および／またはロゼンジの形態であってもよく、例えば、0.1 ～ 20 % (w/w) の活性成分を含んでもよく、バランスは、経口的に溶解可能および／または分解可能な組成物と、任意に、本明細書に記載の１種以上の追加の成分を含む。代替的に、口腔内投与用の製剤は、活性成分を含有する粉末、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、分散された場合、約 0.1 ～ 約 200 nm の範囲の平均粒子および／または液滴サイズを有していてもよく、さらに、本明細書に記載の１種以上の追加の成分を含んでもよい。

20

【0280】

本明細書に記載の医薬組成物は、眼への投与のための製剤として、調製、包装、および／または販売することができる。かかる製剤は、例えば点眼剤の形態であってもよく、例えば、水性または油性液体担体または賦形剤中の、活性成分の 0.1 ～ 1.0 % (w/w) の溶液および／または懸濁液を含む。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種以上の追加の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としては、微結晶形態および／またはリボソーム製剤中に活性成分を含むものが挙げられる。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考えられる。

30

【0281】

本明細書で提供される医薬組成物の説明は、ヒトへの投与に適した医薬組成物に主として向けられているが、かかる組成物は、一般的にあらゆる種類の動物への投与に適している。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするための改変はよく理解されており、獣医薬理学の当業者は、かかる改変を、通常の実験を用いて設計および／または実施することができる。

【0282】

本明細書で提供される化合物は典型的には、投与の容易さおよび投与量の均一性のために投与量単位形態で処方される。しかし、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有効用量レベルは、様々な要因に依存し、これには、処置される疾患および障害の重症度；使用される特定の活性成分の活性；使用される特定の組成物；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、および使用される特定の活性成分の排出速度；処置期間；使用される特定の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、医療分野で知られている類似の要因を含む。

40

【0283】

50

本明細書で提供される化合物および組成物は、あらゆる経路で、例えば経腸（例えば経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、インターダーマル（interdermal）、直腸、膈内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、クリーム剤、および／または滴剤によるものなど）、粘膜、経鼻、口腔内、舌下；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、投与することができる。具体的に企図される経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）、血液および／またはリンパ供給を介した局所投与、および／または患部への直接適用である。一般的には、投与の最も適切な経路は、薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境でのその安定性）、および／または対象の状態（例えば、対象が経口投与を耐容できるかどうか）、を含む、種々の要因に依存する。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、対象の眼への局所投与に適している。

10

【0284】

有効量を達成するために要求される化合物の厳密な量は、例えば対象の種、年齢、および一般的状態、副作用または障害の重さ、特定の化合物のアイデンティティ、投与モード、ならびに同類に依存して対象毎に変わるであろう。有効量は、単回用量（例えば単回経口用量）または複数回用量（例えば、複数回経口用量）として包含され得る。ある態様において、複数回用量が対象に投与または生体試料、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量のいずれか2つの用量は、本明細書に記載される化合物の、異なるかまたは実質的に同じ量を包含する。ある態様において、複数回用量が対象に投与または生体試料、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日3用量、1日2用量、1日1用量、2日に1用量、3日に1用量、毎週1用量、2週間に1用量、3週間に1用量、または4週間に1用量である。ある態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり1用量である。ある態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり2用量である。ある態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり3用量である。ある態様において、複数回用量が対象に投与または生体試料、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または対象、生体試料、組織、もしくは細胞の寿命である。ある態様において、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は3ヶ月、6ヶ月、または1年である。ある態様において、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は対象、生体試料、組織、または細胞の寿命である。ある態様において、本明細書に記載される用量（例えば、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、本明細書に記載される化合物の0.1 μ gと1 μ gとの間（両端を含む）、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1,000mgとの間、または1gと10gとの間を包含する。ある態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の1mgと3mgとの間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の3mgと10mgとの間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の10mgと30mgとの間（両端を含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載される用量は、独立して最初と最後を含めて本明細書に記載される化合物の30mgと100mgとの間（両端を含む）を包含する。

20

30

40

【0285】

本明細書に記載の用量範囲は、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

50

供する。例えば、小児または青年に投与する量は、医師または当業者によって決定することができ、成人に投与するより少ないか、または同一であることができる。ある態様において、本明細書において記載される用量は、体重が約 70 kg である成人ヒトについての用量である。

【0286】

本明細書に記載の化合物または組成物は、増殖性疾患を処理および／または予防するのに有用な 1 以上の追加の医薬剤（例えば、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。化合物または組成物は、それらの活性（例えば活性（例えば、増殖性疾患の処置を、それを必要とする対象に行うことにおける、増殖性疾患の予防を、それを必要とする対象に行うことにおける、および／または、対象、生体試料、組織または細胞のタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えば CDK7、CDK12 および／または CDK13））の活性を阻害することにおける、効力および／または有効性））を改善する、生物学的利用能を改善する、安全性を改善する、薬物耐性を低下させる、代謝を減少および／または変更する、排出する阻害する、および／または、対象、生体試料、組織または細胞における分布を変更する、追加の医薬剤と組み合わせて、投与され得る。使用される治療法が、同じ障害に対して所望の効果を達成できる、および／または、異なる効果を達成できることもまた理解されるであろう。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含む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 つを含む医薬組成物には存在しない相乗効果を示す。

【0287】

化合物または組成物は、当該化合物または組成物とは異なり、例えば増殖性疾患の治療および／または予防における併用療法として有用であり得る、1 以上の付加医薬剤と同時に、その前に、またはその後に、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な薬剤を含む。医薬剤はまた、予防的に活性な薬剤も含む。医薬剤は、小有機分子を、例えば薬物化合物（例えば、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）に提供されている化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、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、および細胞を含む。ある態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を処置するのに有用な医薬剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を予防するのに有用な医薬剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、対象、生体試料、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えば CDK7、CDK12 および／または CDK13））の活性を阻害するのに有用な医薬剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、細胞においてアポトーシスを誘導するのに有用な医薬剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を処置および／または予防するための、規制機関（例えば USFDA）によって承認された医薬剤である。それぞれの追加の医薬剤は、その医薬剤について決定された用量および／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、本明細書に記載の化合物または組成物と互いに一緒に単回用量で、および／または、単回用量の本明細書に記載の化合物または組成物とともに、投与されてもよく、あるいは、異なる用量で個別に投与されてもよい。レジメンにおいて使用するための特定の組合せには、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）に対する適合性、および／または、達成される所望の治療効果および／または予防効果が、考慮されるであろう。一般に、併用される追加の医薬剤（単数または複数）は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの態様において、組み合わせで利用されるレベルは、個別で利用されるレベルよりも低くなるであろう。

【0288】

ある態様において、付加医薬剤は、細胞傷害剤である。ある態様において、付加医薬剤は抗増殖剤（例えば抗がん剤）である。ある態様において、付加医薬剤は抗白血病剤である

。ある態様において、付加医薬剤はABITREXATE（メトトレキサート）、ADE、Adriamycin RDF（ドキソルビシン塩酸塩）、Ambochlorin（クロラムブシル）、ARRANON（ネララビン）、ARZERRA（オフアツマブ）、BOSULIF（ボスチニブ）、BUSULFEX（ブスルファン）、CAMPATH（アレムツズマブ）、CERUBIDINE（ダウノルビシン塩酸塩）、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（Asparaginase Erwinia Chrysanthemi）、FLUDARA（フルダラビンリン酸エステル）、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（イマチニブメシル酸塩）、Hyper-CVAD、ICLUSIG（ボナチニブ塩酸塩）、IMBRUVICA（イブルチニブ）、LEUKERAN（クロラムブシル）、LINFOLIZIN（クロラムブシル）、MARQIBO（ピンクリスチン硫酸塩リポソーム）、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）、ミトキサントロン塩酸塩、MUSTARGEN（メクロレタミン塩酸塩）、MYLERAN（ブスルファン）、NEOSAR（シクロホスファミド）、ONCASPARG（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（ダウノルビシン塩酸塩）、SPRYCEL（ダサチニブ）、SYNRIBO（オマセタキシンメペスクシネート）、TARABINE PFS（シタラビン）、TASIGNA（ニロチニブ）、TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）、TRISENOX（三酸化ヒ素）、VINCASAR PFS（ピンクリスチン硫酸塩）、ZYDELIG（イデラリシブ）、またはその組み合わせである。ある態様において、付加医薬剤は抗リンパ腫剤である。ある態様において、付加医薬剤は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）、ADRIAMYCIN PFS（ドキソルビシン塩酸塩）、ADRIAMYCIN RDF（ドキソルビシン塩酸塩）、AMBOCHLORIN（クロラムブシル）、AMBOCLORIN（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（シタラビンリポソーム）、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（組み換え体インターフェロナルファ-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（プロカルバジン塩酸塩）、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（プレリキサフォル）、MUSTARGEN（メクロレタミン塩酸塩）、NEOSAR（シクロホスファミド）、OEPA、ONTAK（デニロイキンディフティトックス）、OPPA、R-CHOP、REVLIMID（レナリドミド）、RITUXAN（リツキシマブ）、STANFORD V、TREANDA（ベンダムスチン塩酸塩）、VAMP、VELBAN（ビンブラスチン硫酸塩）、VELCADE（ボルテゾミブ）、VELSAR（ビンブラスチン硫酸塩）、VINCASAR PFS（ピンクリスチン硫酸塩）、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）、またはその組み合わせである。ある態様において、付加医薬剤は抗骨髄異形成剤である。ある態様において、付加医薬剤は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）、またはその組み合わせである。ある態様において、付加医薬剤は抗マクログロブリン血症剤である。ある態様において、付加医薬剤は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）、またはその組み合わせである。ある態様において、付加医薬剤はABITREXATE（メトトレキサート）、ABRAXANE（アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤）、AC、AC-T、ADE、ADRIAMYCIN PFS（ドキソルビシン塩酸塩）、ADRUCIL

10

20

30

40

50

(フルオロウラシル)、AFINITOR (エベロリムス)、AFINITOR DISPERZ (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 (イリノテカン塩酸塩)、CAPOX、CAPRELSA (バンデタニブ)、CARBOPLATIN-TAXOL、CARMUBRIS (カルムスチン)、CASODEX (ビカルタミド)、CEENU (ロムスチン)、CERUBIDINE (ダウノルビシン塩酸塩)、CERVARIX (組み換え体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ーリンゴ酸塩)、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)、DACOG
EN (デシタビン)、DEGARELIX、DOXIL (ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム)、DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE、DOX-SL (ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム)、DTIC-DOME (ダカルバジン)、EFUDEX (フルオロウラシル)、ELLENC (エピルビシン塩酸塩)、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 (ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム)、FARESTON (トレミフェン)、FASLODEX (フルベストラント)、FEC、FEMARA (レトロゾール)、FLUOROPLEX (フルオロウラシル)、FOLEX (メトトレキサート)、FOLEX PFS (メトトレキサート)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL (組み換え体ヒトパピローマウイルス (HPV) 四価ワクチン)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR (ゲムシタビン塩酸塩)、GILOTRIF (アフアチニブニマレイン酸塩)、GLEEVEC (イマチニブメシル酸塩)、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 (トポテカン塩酸塩)、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 (組み換え体インターフェロンアルファ-2b)、IRESSA (ゲフィチニブ)、IXEMPRA (イキサベピロン)、JAKAFI (ルキソリチニブリン酸塩)、JEVTANA (カバジタキセル)、KADCYLA (ado-トラスツズマブエムタンシン)、KEYTRUDA (ペムブロリズマブ)、KYPROLIS (カルフィ
ルゾミブ)、LIPODOX (ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム)、LUPRON (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT-3 MONTH (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT-4 MONTH (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT-PED (酢酸ロイプロリド)、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)、MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE、MITOZYTREX (マイトマイシンc)、MOZOBIL (プレリキサフォル)、MUSTARGEN (メクロレタミン塩酸塩)、MUTAMYCIN (マイトマイシンc)、MYLOSAR (アザシチジン)、NAVELBINE (ビノレルビン酒石酸塩)、NEOSAR (シクロホスファミド)、NEXAVAR (ソラフェニブトシル酸塩)、NOLVADEX (タモキシフェンクエン酸塩)、NOVALDEX (タモキシフェンクエン酸塩)、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 (ポマリドミド)、プレドニゾン、PROLEUKIN (アルデスロイキン)、PROLIA (デノスマブ)、PROVENGE (シプリューセル-7)、REVLIMID (レナリドミド)、RUBIDOMYCIN (ダウノルビシン塩酸塩)、SPRYCEL (ダサチニブ)、STIVARGA (レゴラフェニブ)、SUTENT (スニチニブリンゴ酸塩)、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 (エルロチニブ塩酸塩)、TASIGNA (ニロチニブ)、TAXOL (パクリタキセル)、TAXOTERE (ドセタ

10

20

30

40

50

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 (ラパチニブニトシル酸塩)、VECTIBIX (パニツムマブ)、VEIP、VELBAN (ビンブラスチン硫酸塩)、VELCADE (ボルテゾミブ)、VELSAR (ビンブラスチン硫酸塩)、VE PESID (エトポシド)、VIADUR (酢酸ロイプロリド)、VIDAZA (アザシチジン)、VIN CASAR PFS (ピンクリスチン硫酸塩)、VOTRIENT (パゾパニブ塩酸塩)、WELLCOV ORIN (ロイコボリンカルシウム)、XALKORI (クリゾチニブ)、XELODA (カペシタビン)、XELOX、XGEVA (デノスマブ)、XOFIGO (塩化ラジウム223)、XTANDI (エンザルタミド)、YERVOY (イピリムマブ)、ZALTRAP (ziv-アフリベルセプト)、Z ELBORAF (ベムラフェニブ)、ZOLADEX (ゴセレリン酢酸塩)、ZOMETA (ゾレドロン酸)、ZYKADIA (セリチニブ)、ZYTIGA (酢酸アピラテロン)、またはその組み合わせである。ある態様において、付加医薬剤はキナーゼ阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、タンパク質キナーゼ阻害剤 (例えばチロシントキナーゼ阻害剤) である。ある態様において、付加医薬剤はSrcファミリーキナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤はCDK阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK7阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、ある態様において、付加医薬剤は、CDK12阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK13阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、IRAK1、IRAK4、BMXおよびPI3Kからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、BUB1B、CDK2、CDK9、CHEK2、FGR、HIPK4、PRKCQ、RET、SRC、およびMELKからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、ABL、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、p38a、SNRK、およびTECからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、リン酸化型ABL1 (H396P)、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FGR、JAK3 (触媒JH1ドメイン)、KIT、KIT (L576P)、KIT (V559D)、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1 (H396P)、リン酸化型ABL1 (Y253F)、非リン酸化型ABL1、FRK、LYN、非リン酸化型ABL1 (Q252H)、DDR1、EPHB1、ERBB4、p38-アルファ、ABL2、リン酸化型ABL1 (Q252H)、SIK、EPHA8、MEK5、リン酸化型ABL1 (E255K)、非リン酸化型ABL1 (F317L)、FYN、LCK、EPHA2、リン酸化型ABL1 (M351T)、TXK、EGFR (L858R)、EGFR (L861Q)、ERBB2、ERBB3、EPHA5、非リン酸化型ABL1 (F317I)、EGFR (L747-E749del,A750P)、CSK、EPHA1、リン酸化型ABL1 (F317L)、BRAF (V600E)、EGFR、自己阻害型KIT、およびEGFR (E746-A750del) からなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、非リン酸化型ABL1 (F317L)、非リン酸化型ABL1 (H396P)、リン酸化型ABL1 (H396P)、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、JAK3 (触媒JH1ドメイン)、KIT、KIT (L576P)、KIT (V559D)、LYN、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1、リン酸化型ABL1 (Y253F)、ERBB3、FGR、FRK、p38-アルファ、非リン酸化型ABL1 (F317I)、DDR1、EPHA2、リン酸化型ABL1 (Q252H)、MEK5、非リン酸化型ABL1 (Q252H)、ABL2、FYN、EPHB1、リン酸化型ABL1 (E255K)、リン酸化型ABL1 (F317L)、EPHA1、リン酸化型ABL1 (M351T)、ERBB4、TXK、LCK、EPHA8、SIK、EPHA5、EGFR (L861Q)、自己阻害型CSF1R、BRAF (V600E)、BRK、CSK、KIT (D816V)、自己阻害型KIT、EGFR (L747-T751del,Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L747-E749del,A750P)、およびCSF1Rからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心血管剤、コレステロール降下剤、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、またはその組み合わせである。ある態様において、本明細書に記載される化合物または医薬組成物は抗がん治療との組み合わせで投与または使用され得、移植 (例えば骨髄移植、幹細胞移植)、外科手術、放射線療法、免疫

10

20

30

40

50

療法、および化学療法を包含するが、これらに限定されない。

【0289】

さらに本開示に包摂されるのは、キット（例えば、医薬パック）である。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（例えば、バイアル、アンブル、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、または他の適切な容器）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有する、第2の容器を含んでもよい。いくつかの態様において、第1の容器および第2の容器内に提供される、本明細書に記載の医薬組成物または化合物は、混合されて1単位剤形を形成する。

10

【0290】

処置および使用の方法

本発明はまた、増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳癌、神経芽細胞腫、肺癌、大腸癌）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）の処置または予防のための方法を提供する。

【0291】

本明細書において記載される化合物は、キナーゼ阻害活性；サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ7（CDK7）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ7（CDK7）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ13（CDK13）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ13（CDK13）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ12および13（CDK12およびCDK13）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ12および13（CDK12およびCDK13）を阻害する能力；がんの処置における治療効果および／または予防効果；Myc依存性がんの処置における治療効果および／または予防効果；ならびにあるいは既存の化学療法剤よりも優れた治療的プロフィール（例えば最高の安全性および治療効果）を示してもよい。

20

30

【0292】

いかなる特定の理論によっても拘束されることは望まないが、本明細書において記載される化合物は、阻害されているタンパク質キナーゼに結合（例えば共有結合的に修飾）することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR²基は、タンパク質キナーゼに結合（例えば共有結合的に修飾）することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR²基は、タンパク質キナーゼのシステイン残基に共有結合することができる。ある態様において、化合物は、CDK7（例えばCDK7のCys312）を共有結合的に修飾することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR²基は、CDK7の残基Cys312を共有結合的に修飾することができる。ある態様において、化合物は、CDK12（例えばCDK12のCys1039）を共有結合的に修飾することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR²基は、CDK12の残基Cys1039を共有結合的に修飾することができる。ある態様において、化合物は、CDK13（例えばCDK13のCys1017）を共有結合的に修飾することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR²基は、CDK13の残基Cys1017を共有結合的に修飾することができる。

40

【0293】

別の側面において、本開示は、対象においてタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、該方法は、対象に、本明細書において記載される化合物またはその医薬組成物の有効量（例えば治療有効量）を投与することを含む。

50

【0294】

別の側面において、本開示は生体試料におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、生体試料を本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

【0295】

別の側面において、本開示は組織におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、組織を本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

【0296】

別の側面において、本開示は細胞におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、細胞を本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

10

【0297】

ある態様において、処置されている対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、ヒトである。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愛玩動物である。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、げっ歯類、イヌまたは非ヒト霊長類などの研究動物である。ある態様において、対象は、トランスジェニックマウスまたはトランスジェニックブタなどの非ヒトトランスジェニック動物である。

20

【0298】

ある態様において、化合物または組成物と接触させられている生体試料は、乳房組織、骨髓、リンパ節、リンパ組織、脾臓または血液である。

【0299】

ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、*in vitro*のものである。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、*in vivo*のものである。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、*ex vivo*のものである。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、悪性細胞（例えば悪性血液細胞）である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、悪性造血幹細胞（例えば悪性骨髓系細胞または悪性リンパ球系細胞）。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、悪性リンパ球（例えば悪性T細胞または悪性B細胞）である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、悪性赤血球細胞、悪性白血球細胞、または悪性血小板である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、悪性好中球、悪性マクロファージまたは悪性プラズマ細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、癌性細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、癌性の乳房細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、肉腫細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられている細胞は、乳房組織からの肉腫である。

30

40

【0300】

本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）などのキナーゼの過剰発現と関連していてもよい。真核生物の細胞分裂のプロセスは、広く、G1、S、G2およびMと称される一連の逐次的な期に分けられる。細胞周期の多様な期を通しての正確な進行は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）として知られるタンパク質のファミリー、およびサイクリンと称されるそれらのコグネートタンパク質パートナーの多様なセットの、空間的および時間的制御に決定的に依存することが示されている。CDKは、CDC2（別名CDK1）に相同なセリンースレオニンキナーゼタンパク質であって、配列依存的な状況における多様なポリペプチドのリン酸化においてATPを基質として利用することができるものである。サイクリンは、「サイ

50

クリンボックス」と称される約100アミノ酸を含む相同領域により特徴づけられるタンパク質のファミリーである。「サイクリンボックス」は、特異的なCDKパートナータンパク質に対して結合すること、およびこれについての選択性を定義することにおいて用いられる。

【0301】

細胞周期全体にわたる多様なCDKおよびサイクリンの発現レベル、分解速度、タンパク質レベル、および活性レベルの調節は、CDKが酵素的に活性となる一連のCDK／サイクリン複合体の周期性形成をもたらす。これらの複合体の形成は、別々の細胞周期チェックポイントを通しての継代を制御し、それにより、細胞分裂のプロセスが継続することを可能にする。所与の細胞周期チェックポイントにおいて必須の生化学的条件を満たすことに失敗すること、すなわち、必要とされるCDK／サイクリン複合体を形成することに失敗することにより、細胞周期停止および／または細胞のアポトーシスがもたらされ得る。異常な細胞増殖は、しばしば、正確な細胞周期制御の喪失に起因し得る。CDK酵素活性の阻害は、したがって、異常分裂している細胞が、その分裂を停止させるかおよび／または細胞死する手段を提供する。CDKおよびCDK複合体の多様性、ならびに細胞周期を調節することにおけるそれらの重要な役割は、定義された生化学的原理に基づいて選択される広域性の潜在的治療標的を提供する。

【0302】

CDKファミリーのメンバーであるCDK7は、元々、三量体のCDK活性化キナーゼ（CAK）複合体の触媒サブユニットとして単離された。CDK7、サイクリンHおよびMAT1からなるこの複合体は、*in vitro*で、有糸分裂促進因子の活性化の原因である。CDK7がまた、基底の転写修復因子IIH（TFIIH）の成分でもあったという発見は、TFIIHの一部としての転写における、および三量体CAK複合体としての細胞周期の制御における、CDK7の二重の役割を意味づけた。TFIIHは、RNAポリメラーゼII（RNAP II）により触媒される転写のために必要とされる因子として同定された多サブユニットタンパク質複合体であり、その後、この複合体は、ヌクレオチド除去修復において重要な役割を果たすことが見出された。CDK7は、少なくとも3つの複合体、すなわち、三量体CAK複合体、XPD（またはERCC2：転写とカップリングしたヌクレオチド除去修復に関与するタンパク質）との四次複合体、および9サブユニットのTFIIH複合体の成分である。CAKおよびCTDのリン酸化におけるCDK7の2つの機能は、細胞増殖、細胞周期、および転写の重要な面を支持する。CDK7の過剰発現は、アポトーシスを阻害し、転写および細胞増殖を促進し、ならびに／またはDNA修復を妨害し得、したがって、増殖性疾患を引き起こし得る。ある態様において、本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、CDK（例えば、CDK7）の過剰発現に関連していてもよい。

【0303】

Cdk12およびCdk13は、それらのキナーゼドメインにおいて92%の同一性を共有するCdc2関連タンパク質である（Chen et al., *Exp. Neurol.*, 2014, 261, 10-21）。CDK12は、細胞プロセス、例えば、RNAPIIとDNAとの相互作用を安定化することにより転写およびスプライシングの機構を制御すること、ならびにDDR遺伝子の発現を調節することによりDNA損傷応答（DDR）およびゲノム安定性の維持を制御することにおいて、重要な役割を果たす。CDK12の過剰発現は、転写およびタンパク質の両方のレベルにおいて、乳癌疾患の病理学的パラメーターと相関することが見出されている。

【0304】

増殖性疾患は、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13）の異常な活性に関連していてもよい。CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13）の異常な活性は、上昇した、および／または不適切なCDKの活性であってよい。細胞周期の進行の調節解除は、増殖性疾患の特徴であり、増殖性疾患の多くは、しばしば、上昇した、および／または不適切なCDKの活性化を通して、CDK（例えばCDK7、CDK12および／またはCDK13）の活性の一部の成分において異常を有する。CDK7、CDK12および／またはCDK13の触媒活性の阻害は、細胞周期CDKのリン酸化を遮断することにより、細胞周期の進行

10

20

30

40

50

を阻害すると予期され、さらに、細胞分裂のエフェクターの転写を阻害するであろう。ある態様において、CDK7は過剰発現されず、CDK7の活性が上昇しているか、および／または不適切である。ある他の態様において、CDK7は、過剰発現されており、CDK7の活性は、上昇しているか、および／または不適切である。ある態様において、CDK12は、過剰発現されており、CDK12の活性は、上昇しているか、および／または不適切である。ある他の態様において、CDK12は、過剰発現されており、CDK12の活性は、上昇しているか、および／または不適切である。ある他の態様において、CDK13は、過剰発現されており、CDK13の活性は、上昇しているか、および／または不適切である。ある他の態様において、CDK13は、過剰発現されており、CDK13の活性は、上昇しているか、および／または不適切である。本明細書において記載される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物は、CDK7の活性を阻害することができ、増殖性疾患を処置および／または予防することにおいて有用であり得る。本明細書において記載される化合物、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物は、CDK12および／またはCDK13の活性を阻害することができ、増殖性疾患を処置および／または予防することにおいて有用であり得る。

10

【0305】

増殖性疾患はまた、生体試料または対象中の細胞のアポトーシスの阻害と関連していてもよい。本明細書において記載されるかまたは当該分野において公知の全ての型の生体試料が、本発明の範囲内であるものとして企図される。アポトーシスは、プログラムされた細胞死のプロセスである。アポトーシスの阻害は、制御されない細胞増殖をもたらし得、したがって、増殖性疾患を引き起こし得る。細胞周期CDK（CDK1、2、4および6）は、CDK7／サイクリンH（別名CAK）によるリン酸化により活性化される。CDK7の阻害は、したがって、細胞周期の複数のポイントにおいて、細胞周期CDKの活性化の失敗に起因して、細胞周期停止をもたらすであろう。CDK7は、RNAP IIのCTDをリン酸化することにより、転写を活性化する。CTDリン酸化の阻害は、転写を阻害し、アポトーシスの制御に関与するものを含む短命なタンパク質の発現を減少させることが示されている。RNAポリメラーゼの失速は、p53（別名、タンパク質53または腫瘍タンパク質53；ヒトにおいてはTP53遺伝子によりコードされる腫瘍抑制タンパク質）を活性化させ得、これがアポトーシスをもたらすことは、当該分野において理解されている。したがって、CDK7の活性の阻害は、アポトーシスを誘導することにより、細胞傷害を引き起こすことが予期される。本明細書において記載される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物は、アポトーシスを誘導し得、したがって、増殖性疾患を処置および／または予防することにおいて有用であり得る。

20

30

【0306】

CycK／Cdk12複合体は、RNAポリメラーゼIIのC末端ドメインにおけるSer2のリン酸化、およびヒト遺伝子の小さなサブセットの発現を制御することが、発現マイクロアレイにおいて明らかとなった。DNA損傷応答遺伝子（すなわち、癌遺伝子）の発現の制御を通して、CycK/Cdk12は、ゲノム不安定性から細胞を保護する。ある態様において、DNA損傷応答遺伝子は、BRCA1、BRCA2、HER1、HER2、ATR、FANCIまたはFANCD2である。ある態様において、DNA損傷応答遺伝子は、BRCA1、HER2、ATR、FANCIおよびFANCD2である。ある態様において、DNA損傷応答遺伝子は、BRCA1である。ある態様において、DNA損傷応答遺伝子は、HER2である。

40

【0307】

ある態様において、本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、がんである。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型のがんは、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、BCL-2抗アポトーシスタンパク質に関連するがん（例えばMCL-1および／また

50

はXIAP) (例えば、BCL-2抗アポトーシスタンパク質に対する依存性に関連するがん) である。ある態様において、増殖性疾患は、MYC (転写因子をコードする遺伝子) の過剰発現に関連するがんである。ある態様において、がんは、MYC依存性がんである。ある態様において、増殖性疾患は、BRCA1の増幅に関連するがんである。ある態様において、増殖性疾患は、HER2の増幅に関連するがんである。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性疾患である。ある態様において、増殖性疾患は、血液の癌である。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性疾患である。ある態様において、増殖性疾患は、白血病である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性リンパ球性白血病 (CLL) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) である。ある態様において、増殖性疾患は、T細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性骨髄性白血病 (CML) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性骨髄性白血病 (AML) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性単球性白血病 (AMoL) である。ある態様において、増殖性疾患は、リンパ腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、パーキットリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、非ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、多発性骨髄腫である。ある態様において、増殖性疾患は、メラノーマである。ある態様において、増殖性疾患は、大腸癌である。ある態様において、増殖性疾患は、乳癌である。ある態様において、増殖性疾患は、再発性乳癌である。ある態様において、増殖性疾患は、変異性乳癌である。ある態様において、増殖性疾患は、HER2+乳癌である。ある態様において、増殖性疾患は、HER2-乳癌である。ある態様において、増殖性疾患は、三種陰性乳癌 (TNBC) である。ある態様において、増殖性疾患は、骨癌である。ある態様において、増殖性疾患は、骨肉腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、脳癌である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、神経芽細胞腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、肺癌である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、小細胞肺癌 (SCLC) である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、非小細胞肺癌である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、良性新生物である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の良性新生物は、本発明の範囲内であるものとして企図される。いくつかの態様において、増殖性疾患は、血管新生に関連する。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の血管新生は、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、炎症性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の炎症性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、急性炎症性疾患である。ある態様において、急性炎症性疾患は、関節リウマチ、クローン病または線維症である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、自己炎症性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の自己炎症性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。いくつかの態様において、増殖性疾患は、自己免疫性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の自己免疫性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。

【0308】

本発明の別の側面は、生体試料、組織、細胞または対象におけるキナーゼの活性を阻害する方法に関する。ある態様において、キナーゼは、CDKである。ある態様において、キナーゼは、CDK7である。ある態様において、キナーゼは、CDK12である。ある態様において、キナーゼは、CDK13である。ある態様において、キナーゼの活性は、キナーゼの異常な活性である。ある態様において、キナーゼの活性は、増大したキナーゼの活性である。ある態様において、キナーゼの活性の阻害は、不可逆性である。他の態様において、キナーゼの活性の阻害は、可逆性である。ある態様において、キナーゼの活性を阻害する方法は、本明細書において記載される化合物を、キナーゼに結合させることを含む。

【0309】

また本発明において提供されるのは、生体試料または対象における遺伝子の転写を阻害す

る方法である。ある態様において、CDK7の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。ある態様において、CDK7の活性によりその転写を阻害することができる遺伝子は、MYC、RUNX1、MYB、TAL1、GATA3、KLF2、HNRPD1、p21、ASCL1、MYCN、INSM1、NEUROD1、NEUROG1、FOXG1、FOXO1、SOX2、SOX4、BCL11A、OTX2、GAT2、PHOX2B、PLK2、TAF1、CTGF、WEE1、SDIM、JUN、PIM1、IL8およびFOS1からなる群より選択される1つ以上である。ある態様において、CDK7の活性によりその転写を阻害することができる遺伝子は、MYC、KLF2、E2F2、CDK6、CCND3、E2F3、HNRPD1、TET1、IL7R、BRCA1、BRCA2、HER1およびHER2を含む。ある態様において、CDK12の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。ある態様において、CDK12の活性によりその転写を阻害することができる遺伝子は、BRCA1、FANCI、ATR、FANCD2、APEX1、NEK9、CHEK1、CHEK2、ATM、RAD51C、RAD51D、ORC3L、MDC1、TERF2、ERCC4、FANCF、PARP9、RUNX1、MYB、TAL1、MCL1、MYC、BCL2、ETS1およびEWS-FLI1からなる群より選択される1つ以上である。ある態様において、CDK13の活性により影響を及ぼされる遺伝子の転写は、本発明の化合物により阻害することができる。ある態様において、遺伝子は、SNORA38である。

10

【0310】

本発明はまた、生体試料、組織、細胞または対象における細胞増殖を阻害する方法を提供する。

【0311】

なお別の側面において、本発明は、生体試料、組織、細胞、または対象において細胞のアポトーシスを誘導する方法を提供する。

20

【0312】

ある態様において、本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される化合物、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、互変異生体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物の有効量を、対象に投与するか、または生体試料をこれと接触させることを含む。ある態様において、本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、またはその医薬組成物の有効量を、対象に投与するか、または生体試料をこれと接触させることを含む。ある態様において、化合物を、生体試料と接触させる。ある態様において、化合物を、対象に投与する。ある態様において、化合物を、本明細書において記載される1つ以上の付加医薬剤と組み合わせて投与する。付加医薬剤は、抗増殖剤であってもよい。ある態様において、付加医薬剤は、抗がん剤である。付加医薬剤はまた、キナーゼ阻害剤であってもよい。ある態様において、付加医薬剤は、CDKの阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK7の阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK12の阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK12の選択的阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK12の非選択的阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK13の阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK13の選択的阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、CDK13の非選択的阻害剤である。ある態様において、付加医薬剤は、別のCDKの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、別のCDKの選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、別のCDKの非選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、フラボピリドール、トリプトライド、SNS-032 (BMS-387032)、PHA-767491、PHA-793887、BS-181、(S)-CR8、(R)-CR8、またはNU6140である。ある態様において、さらなる医薬品は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (GSK3) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、AGCキナーゼの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、カルモジュリン依存性キナーゼ (CaMキナーゼ) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、カゼインキナーゼ1の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、STEキナーゼの阻害剤で

30

40

50

ある。ある態様において、さらなる医薬品は、チロシンキナーゼの阻害剤である。

【0313】

いくつかの態様において、さらなる医薬品は、トポイソメラーゼ阻害剤、MCL1阻害剤、BCL-2阻害剤、BCL-xL阻害剤、BRD4阻害剤、BRCA1阻害剤、BRCA2阻害剤、HER1阻害剤、HER2阻害剤、CDK9阻害剤、十文字ヒストンデメチラーゼ阻害剤、またはDNA損傷誘導因子である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、オバトクラックス (obatoclax)、ナビトクラックス (navitoclax)、JQ1、4-((5'-クロロ-2'-((1R, 4R)-4-((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2, 4'-ビピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル、JIB04、またはシスプラチンである。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、オバトクラックス、またはナビトクラックスであり、処置されるべき疾患は、乳癌、例えば、三種陰性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2陰性乳癌、ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、またはER/PR陽性乳癌である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、JIB04、またはシスプラチンであり、処置されるべき疾患は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、JQ1またはNVP2であり、処置されるべき疾患は、白血病、例えば、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、単芽球性白血病、または巨核芽球性白血病である。ある態様において、本明細書において記載される医薬組成物はさらに、本明細書において記載されるさらなる医薬品の組み合わせを含む。

【0314】

本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象において、さらなる医薬品により誘導されるCDK7の阻害を、相乗的に増強することができる。本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象において、付加医薬剤により誘導されたCDK12の阻害を相乗的に増強することができる。本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象において、付加医薬剤により誘導されたCDK12および／またはCDK13の阻害を相乗的に増強することができる。したがって、本発明の化合物または組成物とさらなる医薬品との組み合わせは、本発明の化合物または組成物なしでさらなる医薬品を用いる処置に対して耐性の増殖性疾患を処置することにおいて有用であり得る。

【0315】

いくつかの態様において、タンパク質キナーゼの活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、非選択的に阻害される。いくつかの態様において、阻害されているタンパク質キナーゼの活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるタンパク質（例えば、異なるタンパク質キナーゼ）の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13）の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるタンパク質の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるCDKタンパク質の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、CDK12の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、CDK13の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、CDK12の活性およびCDK13の活性と比較して、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により選択的に阻害される。ある態様において、CDK12の活性は、CDK7の活性と比較して、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により選択的に阻害される。ある態様において、CDK13の活性は、CDK7の活性と比較して、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により選択的に阻害される。

【0316】

異なるタンパク質（例えば、異なるタンパク質キナーゼ）に対して、あるタンパク質キナーゼの活性を阻害する際の本明細書に記載される化合物または医薬組成物の選択性は、タンパク質キナーゼの活性を阻害する際の化合物または医薬組成物のIC₅₀値で割った異なるタンパク質の活性を阻害する際の化合物または医薬組成物のIC₅₀値の商によって測定され得る。異なるタンパク質に対して、あるタンパク質キナーゼについての本明細書に記載される化合物または医薬組成物の選択性は、化合物または医薬組成物とタンパク質キナーゼとのアダクトのK_d値で割った化合物または医薬組成物と異なるタンパク質とのアダクトのK_d値の商によって測定され得る。ある種の態様において、選択性は少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、少なくとも100倍、少なくとも300倍、少なくとも1,000倍、少なくとも3,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも30,000倍、または少なくとも100,000倍である。ある種の態様において、選択性は100,000倍以下、10,000倍以下、1,000倍以下、100倍以下、10倍以下、または2倍以下である。上で参照された範囲の組み合わせ（例えば、少なくとも2倍かつ10,000倍以下）もまた本開示の範囲内である。

【0317】

ある態様において、本明細書において記載されるキットは、本明細書において記載される化合物または医薬組成物を含む第1の容器を含む。ある態様において、本明細書において記載されるキットは、それを必要とする対象において増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳癌、神経芽細胞腫、肺癌、大腸癌）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）を処置すること、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防すること、対象、生体試料、組織もしくは細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13））の活性を阻害すること、ならびに／または細胞においてアポトーシスを誘導することにおいて、有用である。

【0318】

ある態様において、本明細書において記載されるキットは、さらに、キット中に含まれる化合物または医薬組成物を使用するための説明を含む。本明細書において記載されるキットはまた、米国食品医薬品局（FDA）などの規制当局により必要とされる情報を含んでもよい。ある態様において、キット中に含まれる情報は、処方情報である。ある態様において、キットおよび説明は、それを必要とする対象において増殖性疾患を処置すること、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防すること、対象、生体試料、組織もしくは細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13））の活性を阻害すること、ならびに／または細胞においてアポトーシスを誘導することを提供する。本明細書において記載されるキットは、本明細書において記載される1つ以上のさらなる医薬品を、個別の組成物として含んでもよい。

【0319】

例

本明細書において記載される発明がより完全に理解され得るために、以下の例を記載する。本願において記載される合成例および生物学的例は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物および方法を説明するために提供され、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0320】

プルダウンアッセイ（図2～4および7～9）

Jurkat細胞を、DMSOまたは示した濃度の化合物で処置した。処置の6時間後、細胞を洗浄して、溶解バッファー（50mMのHepes（pH7.4）、150mMのNaCl、1%のNP-40、5mMのEDTA、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤）中で再懸濁することにより収集し、氷上で30分間溶解した。ライセートを、15,000rpmでの30分間にわたる遠心分離により清澄化した。ビオチン標識THZ1を、1μMまでライ

10

20

30

40

50

セートに添加し、4℃で一晩回転させた。ストレプトアビジン-アガロースビーズを洗浄し、30 μLのスラリーを各ライセートに添加し、1時間4℃で回転させた。ビーズを、溶解バッファーで5回洗浄し、50 μLの2×LD Sバッファーを各試料に添加した。試料を煮沸し、等容積のタンパク質をゲル上にロードした。ゲルをニトロセルロースにトランスファーし、サイクリンKおよびサイクリンHについてプロットした。

【0321】

結果の解釈

本発明者らは、化合物のうちのいくつかによる細胞の前処理は、ビオチンTHZ1は、CDK12に結合できる能力を遮断し、これはDK12およびCDK13関連サイクリンKのプルダウンを遮断するが、DMSOはそうではないことを結論づける。このことは、活性化化合物が、細胞においてCDK12およびCDK13関連サイクリンK複合体を会合させ、bio-THZ1によるこれらの複合体の結合を遮断することを示す。本発明者らは、サイクリンHのプルダウンの類似の喪失は観察せず、このことは、これらの化合物が、CDK7関連サイクリンH複合体に結合してそのビオチン-THZ1との会合を遮断することができないことを示している。

【0322】

増殖アッセイ (図5)

Jurkat細胞を、30,000細胞/ウェルで播種し、示した用量設定の化合物で処置した。細胞を72時間にわたり増殖させた。CELLTITER GLO (Promega) を用いて細胞をアッセイし、存在するATP (細胞の代謝活性の指標である) の量を測定することにより細胞生存率を決定した。結果を、発光値としてグラフ化する。曲線は、PRISMを用いて作成しIC50値を決定した。

【0323】

結果の解釈

本発明者らは、生成して試験した化合物のうちのいくつかは、Jurkat細胞において、細胞増殖に対して親SNS-032化合物よりも強力であることを結論付けることができる。

【0324】

化合物の合成

本明細書において提供される化合物は、容易に入手可能な出発材料から、以下の一般的方法および手順を用いて、調製することができる。反応は、0.25 mmのE. Merckプレコートシリカゲルプレート (60 F254) およびWaters LCMSシステム (Waters 2489 UV/可視光検出器、Waters 3100 Mass、Waters 515 HPLCポンプ、Waters 2545バイナリーグラジエントモジュール、Watersリージェントマネージャ、Waters 2767サンプルマネージャ) による薄層クロマトグラフィー (TLC) により、SunFire (商標) C18カラム (4.6 × 50 mm、5 μm粒子サイズ) : 溶媒勾配 = 0分において95%のA、5分において0%のA ; 溶媒A = 水中0.5%のTFA ; 溶媒B = メタノール ; 流速 : 1.5 mL / 分を用いて、モニタリングした。反応生成物の精製は、フラッシュクロマトグラフィーにより、CombiFlash (登録商標) Rfを用いて、Teledyne Isco RediSep (登録商標) Rf High Performance GoldまたはSilicycle SiliaSep (商標) High Performanceカラム (4 g、12 g、24 g、40 g、80 gまたは120 g) により、または、Waters調製HPLCシステムにより、C18カラム : 溶媒勾配 = 0分において100%のA、15分において0%のA ; 溶媒A = 水中0.5%のTFA ; 溶媒B = メタノール ; 流速 : 2.0 mL / 分で行った。化合物の純度は、95%より高く、Waters LCMSシステムにより分析した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、Varian Inova-600または400 MHz分光器を用いて得た。化学シフトは、¹H NMRについてクロロホルム (δ = 7.24)、または¹H NMRについてジメチルスルホキシド (δ = 2.50)、および、¹³C NMRについてジメチルスルホキシド (δ = 39.51) に対して相対的に報告された。データは、(b r = 広域、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線) として報告される。

10

20

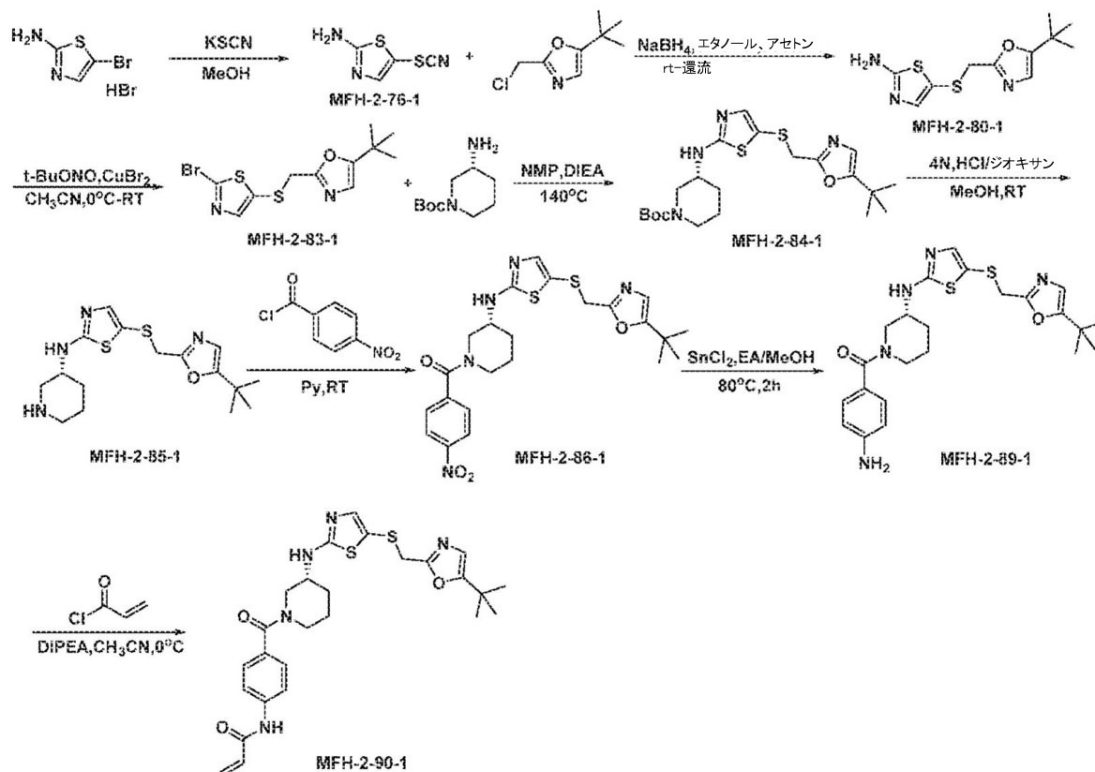
30

40

50

【化 1 9 4】

MFH-2-90-1



10

20

【0 3 2 5】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (MFH-2-76-1)

メタノール (150 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩 (6.0 g、23.08 mmol) およびチオシアン酸カリウム (9.0 g、92.32 mmol) の混合物を室温で 20 時間にわたり攪拌した。メタノールを蒸発させ、水 (20 mL) を添加した。水溶液の pH を、10% の NaOH を用いて pH=12 まで調整すると、沈殿が形成した。固体を濾過により回収することにより、化合物 MFH-2-76-1 (1.5 g、41%) を固体として生じた。LCMS (m/z): 158 [M + H]⁺.

30

【0 3 2 6】

5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-2-80-1)

EtOH (5 mL) 中の化合物 MFH-2-76-1 (315 mg、2 mmol) の溶液に、室温で NaBH₄ (151 mg、4 mmol) を添加した。混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いでアセトン (3 mL) をゆっくりと添加した。1 時間後、EtOH (3 mL) 中の 5-tert-ブチル-2-クロロメチルオキサゾール (348 mg、2 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで 1 時間にわたり加熱し、次いで冷却し、減圧下において濃縮した。残渣を、次いで、酢酸エチル中で溶解し、水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下において濃縮して、粗生成物 MFH-2-80-1 (310 mg、57%) を生じた。LCMS (m/z): 270 [M + H]⁺.

40

【0 3 2 7】

5-[[(5-tert-ブチル-2-オキサゾリル)メチル]チオ]-2-ブロモ (MFH-2-83-1)

アセトニトリル (48 mL) 中の CuBr₂ (1.8 g、8 mmol) の溶液に、0°C で t-BuONO (827 mg、8 mmol) を添加し、その後、化合物 MFH-2-80-1 (1

50

． 8 g、 6． 6 8 m m o l）を添加した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで加温した。酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸（5 0 m L）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、生成物 MFH-2-83-1（1． 5 g、 6 7 %）を生じた。LCMS (m/z): 334 [M + H]⁺。

【 0 3 2 8】

（R）-tert-ブチル 3-（5-（（5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル）メチルチオ）チアゾール-2-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（MFH-2-84-1）

NMP（5 m L）中の MFH-2-83-1（1． 5 g、 4． 5 m m o l）、（R）-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（1． 6 g、 8． 1 m m o l）および DIEA（1． 5 g、 1 1． 2 5 m m o l）の混合物を、1 4 0℃で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4：1）で抽出した。有機相を、鹹水（5 0 m L）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル（MeOH／DCM=0～20%）により精製して、MFH-2-84-1（1． 3 6 g、収率 6 6． 8 %）を得た。LCMS (m/z): 453 [M + H]⁺。

【 0 3 2 9】

（R）-5-（（5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル）メチルチオ）-N-（ピペリジン-3-イル）チアゾール-2-アミン（MFH-2-85-1）

メタノール（1 8 m L）中の MFH-2-85-1（1． 3 6 g、 3 m m o l）の溶液に、4 N の HCl／ジオキサン（1 8 m L）を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 353 [M + H]⁺。

【 0 3 3 0】

（R）-（3-（5-（（5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル）メチルチオ）チアゾール-2-イルアミノ）ピペリジン-1-イル）（4-ニトロフェニル）メタノン（MFH-2-86-1）

ピリジン（3 m L）中の MFH-2-85-1（2 5 0 m g、 0． 6 4 3 m m o l）、4-ニトロ安息香酸クロリド（1 3 2 m g、 0． 7 1 m m o l）の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 502 [M + H]⁺。

【 0 3 3 1】

（R）-（4-アミノフェニル）（3-（5-（（5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル）メチルチオ）チアゾール-2-イルアミノ）ピペリジン-1-イル）メタノン（MFH-2-89-1）

酢酸エチルおよびメタノール（1：1）中の MFH-2-86-1（2 7 0 m g、 0． 5 4 m m o l）の溶液に、塩化（II）スズ無水物（hydrate）（1． 2 g、 5． 4 m m o l）および濃 HCl（0． 2 m L）を添加した。3 時間にわたる 8 0℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4：1）で希釈し、飽和 NaHCO₃で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4：1）で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM=0～20%）により精製して、MFH-2-89-1（1 4 0 m g、収率 5 5 %）を生じた。LCMS (m/z): 472 [M + H]⁺。

【 0 3 3 2】

（R）-N-（4-（3-（5-（（5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル）メチルチオ）チアゾール-2-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）アクリルアミド（MFH-2-90-1）

CH₃CN（2 m L）中の MFH-2-89-1（1 4 0 m g、 0． 3 0 m m o l）および DIPEA（0． 2 m L）の溶液に、DCM（0． 8 m L）中の塩化アクリロイル（3 5 m g、 0． 3 9 m m o l）を滴加した。混合物を、次いで、0℃で 1 時間にわたり攪拌した。溶

10

20

30

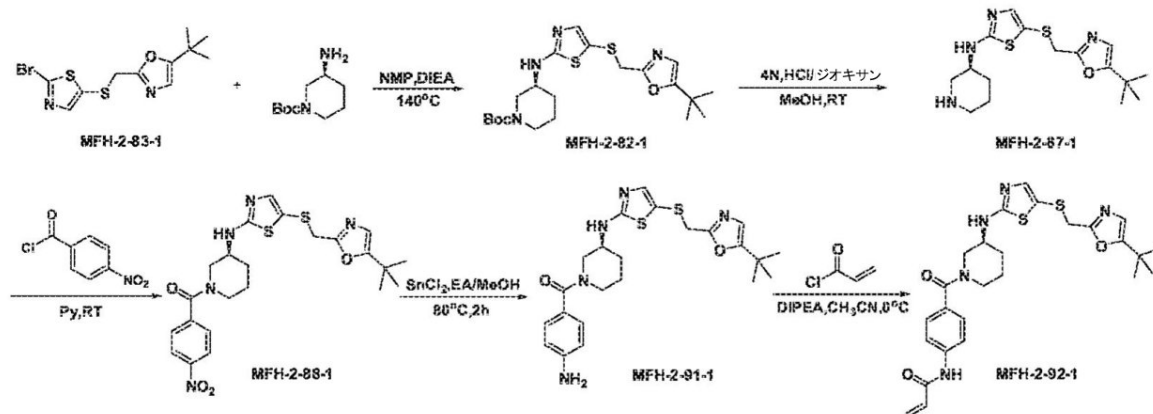
40

50

液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-2-90-1 (24.7 mg、収率16%) を生じた。LCMS (m/z): 526 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 26.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.63 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 65.1 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

【化195】

MFH-2-92-1



【0333】

(S)-tert-ブチル 3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-2-82-1)

NMP (1 mL) 中のMFH-2-83-1 (150 mg、0.45 mmol)、(S)-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.81 mmol) およびDIEA (150 mg、1.13 mmol) の混合物を、140°Cで一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-2-82-1 (136 mg、収率67%) を得た。LCMS (m/z): 453 [M + H]⁺.

【0334】

(S)-5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (MFH-2-87-1)

メタノール (3 mL) 中のMFH-2-82-1 (136 mg、0.3 mmol) の溶液に、4NのHCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 353 [M + H]⁺.

【0335】

(S)-((3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン (MFH-2-88-1)

ピリジン (3 mL) 中のMFH-2-87-1 (250 mg、0.643 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (132 mg、0.71 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 502 [M + H]⁺.

【0336】

10

20

30

40

50

(S) - (4-アミノフェニル) (3 - (5 - ((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-2-91-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1 : 1) 中のMFH-2-88-1 (270 mg、0.54 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (1.2 g、5.4 mmol) および濃HCl (0.2 mL) を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-2-91-1 (140 mg、収率55%) を生じた。LCMS (m/z): 472 [M + H]⁺.

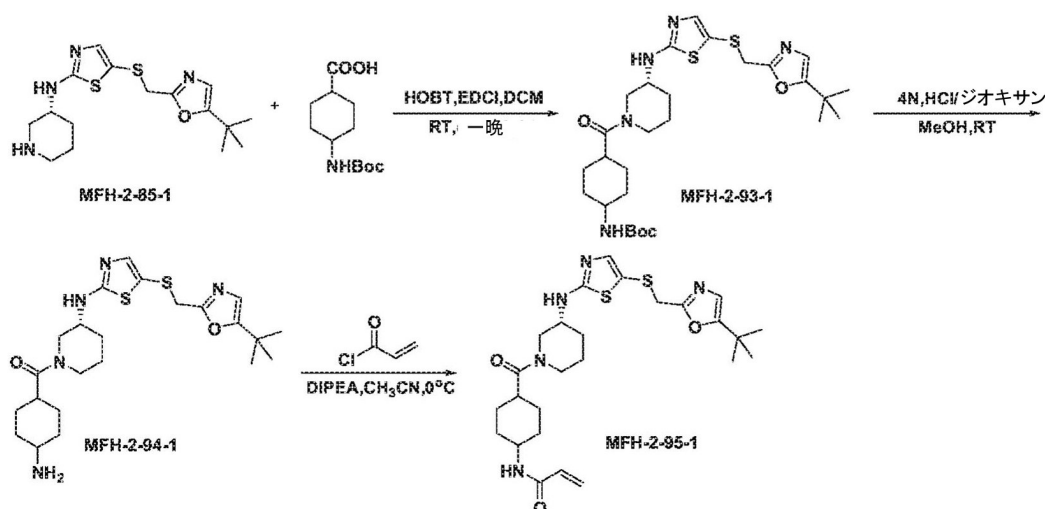
【0337】

(S) - N - (4 - (3 - (5 - ((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-2-92-1)

CH₃CN (2 mL) 中のMFH-2-91-1 (30 mg、0.06 mmol) およびDIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (8 mg、0.08 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-2-92-1 (11 mg、収率33%) を生じた。LCMS (m/z): 526 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.35 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 37.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.63 (d, J = 23.9 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 65.1 Hz, 2H), 1.92 (s, J = 18.7 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

【化196】

MFH-2-95-1



【0338】

(R) - tert-ブチル 4 - (3 - (5 - ((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシルカルバメート (MFH-2-93-1)。

DCM (10 mL) 中のMFH-2-85-1 (116 mg、0.33 mmol)、4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 (120 mg、0.5 mmol)、HOBT (68 mg、0.5 mmol) およびEDCI (96 mg、0.5 mmol)

の混合物を一晩撹拌した。反応混合物を、DCM (25 mL) で希釈した。有機相を、飽和 Na_2CO_3 および鹹水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル ($\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim20\%$) により精製して、MFH-2-93-1 (80 mg、収率 42%) を得た。LCMS (m/z): 578 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0339】

(R) - (4-アミノシクロヘキシル) (3- (5- (5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-2-94-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-2-93-1 (80 mg、0.14 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

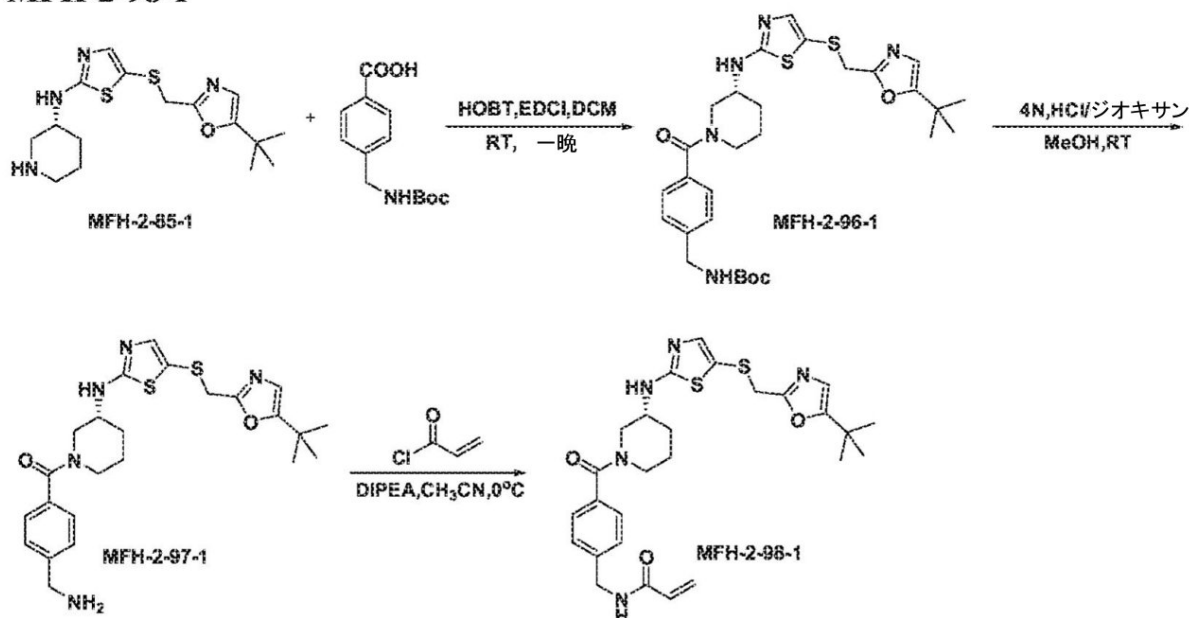
【0340】

(R) - N- (4- (3- (5- (5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル) アクリルアミド (MFH-2-95-1)

CH_3CN (2 mL) 中の MFH-2-94-1 (30 mg、0.06 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (8 mg、0.08 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0°C で1時間にわたり撹拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.05% の TFA) により精製して、MFH-2-95-1 (15.9 mg、収率 48%) を生じた。LCMS (m/z): 532 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【化197】

MFH-2-98-1



【0341】

(R) - tert-ブチル 4- (3- (5- (5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) ベンジルカルバメート (MFH-2-96-1)。

DCM (8 mL) 中の MFH-2-85-1 (88 mg、0.25 mmol)、4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) 安息香酸 (94 mg、0.38 mmol)、HOBT (51 mg、0.38 mmol) および EDCI (72 mg、0.38 mmol) の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を、DCM (25 mL) で希釈した。有機相を、飽和 N

Na₂CO₃および鹹水(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル(MeOH/DCM=0~20%)により精製して、MFH-2-96-1(125 mg、収率85%)を得た。LCMS (m/z): 586 [M + H]⁺。

【0342】

(R)-(4-(アミノメチル)フェニル)(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタンोन(MFH-2-97-1)

メタノール(3 mL)中のMFH-2-96-1(125 mg、0.21 mmol)の溶液に、4 NのHCl/ジオキサン(3 mL)を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 486 [M + H]⁺。

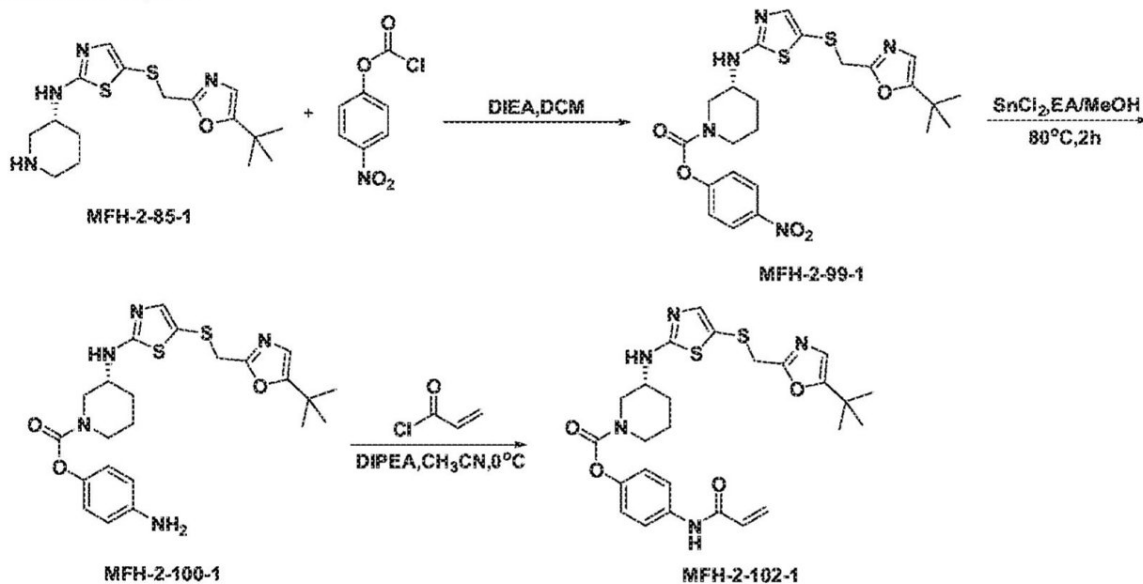
【0343】

(R)-N-(4-(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)ベンジル)アクリルアミド(MFH-2-98-1)

CH₃CN(2 mL)中のMFH-2-97-1(50 mg、0.1 mmol)およびDIPEA(0.2 mL)の溶液に、DCM(0.5 mL)中の塩化アクリロイル(12 mg、0.13 mmol)を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC(MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製して、MFH-2-98-1(16.4 mg、収率30%)を生じた。LCMS (m/z): 540 [M + H]⁺。¹H NMR(500 MHz, DMSO) δ 8.62 (s, 1H), 8.08 (d, J = 54.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 6.91 (d, J = 65.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.14 - 2.83 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.74 (d, J = 65.1 Hz, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.20 (s, 9H)。

【化198】

MFH-2-102-1



【0344】

(R)-4-ニトロフェニル3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(MFH-2-99-1)

DCM(8 mL)中のMFH-2-85-1(210 mg、0.6 mmol)およびDIPEA(

116 mg、0.9 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中のクロロギ酸 4-ニトロフェニル (133 mg、0.66 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0 °C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 20 %) により精製して、MFH-2-99-1 (283 mg、収率 91 %) を得た。LCMS (m/z): 518 [M + H]⁺.

【0345】

(R) - 4-アミノフェニル 3 - (5 - ((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-2-100-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1 : 1) 中の MFH-2-99-1 (106 mg、0.21 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (462 mg、2.1 mmol) および濃 HCl (0.1 mL) を添加した。3 時間にわたる 80 °C での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 ~ 20 %) により精製して、MFH-2-100-1 (60 mg、収率 60 %) を生じた。LCMS (m/z): 488 [M + H]⁺.

【0346】

(R) - 4-アクリルアミドフェニル 3 - (5 - ((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-2-102-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-2-100-1 (60 mg、0.12 mmol) および DIP EA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (15 mg、0.16 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0 °C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05 % の TFA) により精製して、MFH-2-102-1 (18.1 mg、収率 27 %) を生じた。LCMS (m/z): 542 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 11.3, 7.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.82 - 5.68 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.26 (d, J = 44.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.21 (s, 9H).

10

20

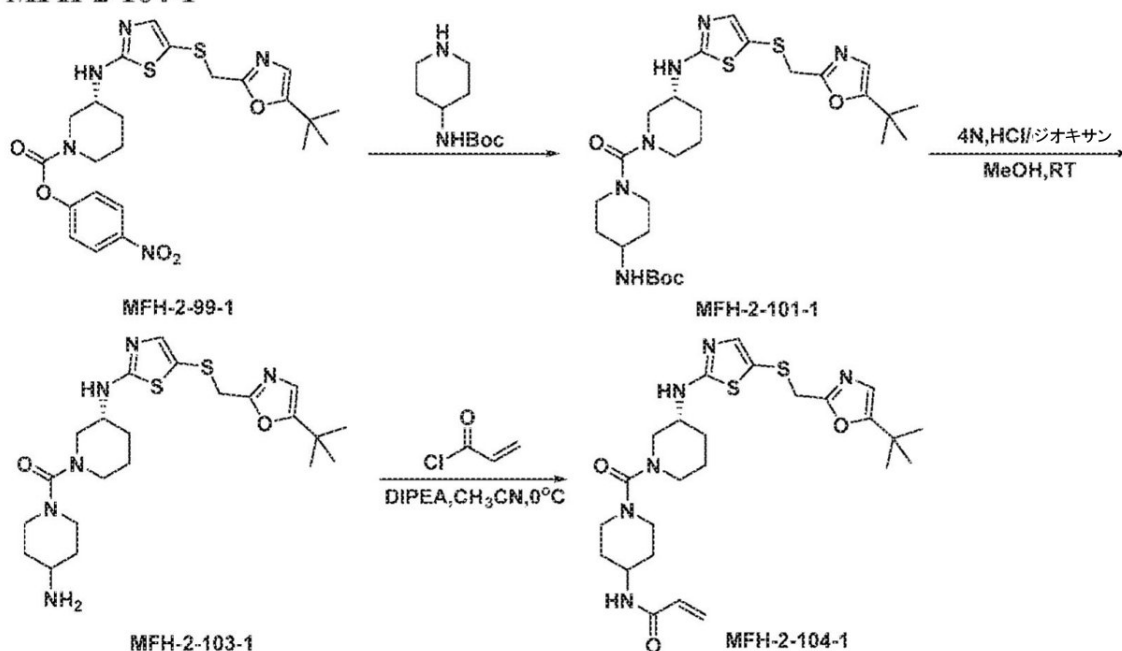
30

40

50

【化199】

MFH-2-104-1



10

20

【0347】

(R)-tert-ブチル 1-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イルカルバメート (MFH-2-101-1)

DMSO (3 mL) 中の MFH-2-99-1 (177 mg、0.34 mmol) および tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (89 mg、0.44 mmol) の混合物を、60°C で一晩撹拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹼水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-2-101-1 (150 mg、収率 76%) を得た。LCMS (m/z): 579 [M + H]⁺.

30

【0348】

(R)-(4-アミノピペリジン-1-イル)(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-2-103-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-2-101-1 (150 mg、0.26 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 479 [M + H]⁺.

【0349】

(R)-N-(1-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)アクリルアミド (MFH-2-104-1)

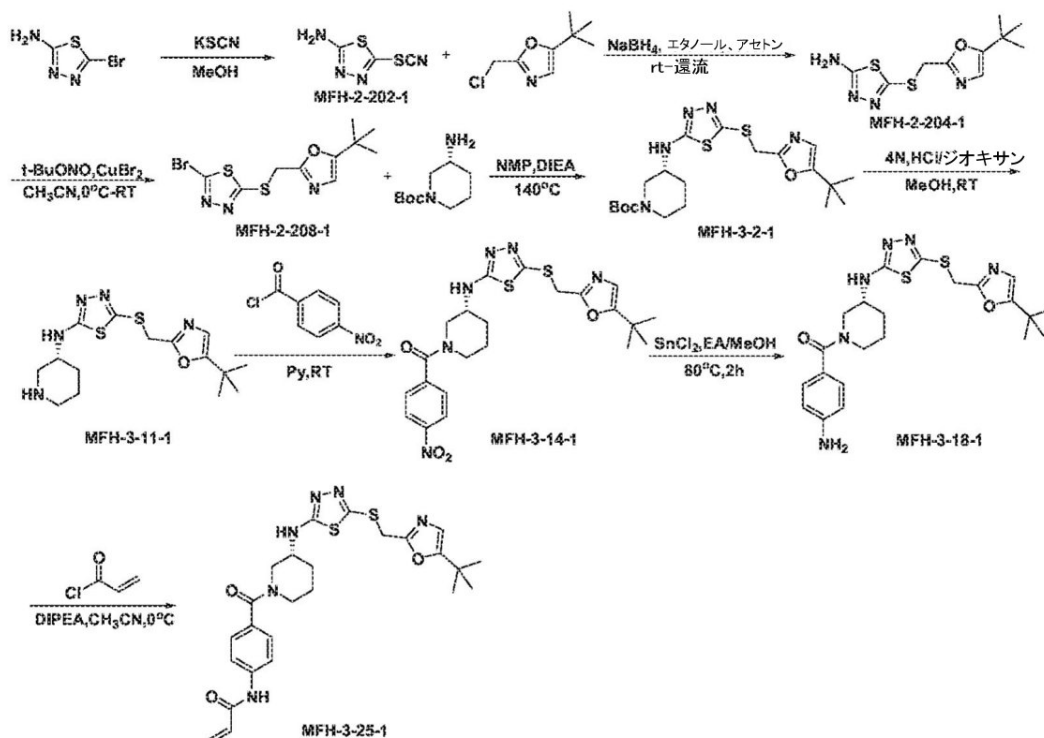
CH₃CN (2 mL) 中の MFH-2-103-1 (30 mg、0.06 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (8 mg、0.08 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0°C で 1 時間にわたり撹拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-2-104-1 (10.2 mg、収率 30%) を生じた。LCMS (m/z): 533 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 3.

40

50

94 (s, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.79 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 2.70 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 13.1 Hz, 3H), 1.43 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).
【化200】

MFH-3-25-1



【0350】

5-チオシアネート-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (MFH-2-202-1) メタノール (30 mL) 中の5-ブromo-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (1.5 g、8.3 mmol) およびチオシアン酸カリウム (3.2 g、33.3 mmol) の混合物を、室温で20時間にわたり攪拌した。メタノールを蒸発させ、水 (10 mL) を添加した。水溶液のpHを、10%のNaOHを用いてpH=12まで調整したところ、沈殿を生じた。固体を濾過により回収して、化合物MFH-2-202-1 (600 mg、46%) を固体として生じた。LCMS (m/z): 159 [M + H]⁺.

【0351】

5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (MFH-2-204-1)

EtOH (5 mL) 中の化合物MFH-2-202-1 (315 mg、2 mmol) の溶液に、室温でNaBH₄ (151 mg、4 mmol) を添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いでアセトン (3 mL) をゆっくりと添加した。1時間後、EtOH (3 mL) 中の5-tert-ブチル-2-クロロメチルオキサゾール (348 mg、2 mmol) の溶液を添加した。生じた反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで冷却し、その後、減圧下において濃縮した。残渣を、酢酸エチル中で溶解した。有機相を、鹹水 (30 mL) で洗浄し、次いで、MgSO₄上で乾燥させた後に溶媒を取り除いた。次いで、粗生成物MFH-2-204-1 (310 mg、57%) を固体として得た。LCMS (m/z): 271 [M + H]⁺.

【0352】

2-((5-ブromo-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルチオ)メチル)-5-tert-ブチルオキサゾール (MFH-2-208-1)

アセトニトリル (8 mL) 中の CuBr_2 (594 mg、2.66 mmol) の溶液に、 0°C で、 $t\text{-BuONO}$ (275 mg、2.66 mmol) を添加し、その後、化合物 MFH-2-204-1 (600 mg、2.22 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで加温した。1 時間にわたり攪拌した後、酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供し、MFH-2-208-1 (700 mg、94%) を生じた。LCMS (m/z): 335 [$M + H$] $^+$.

【0353】

(R)-tert-ブチル 3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-2-1)

10

NMP (1 mL) 中の MFH-2-208-1 (250 mg、0.75 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (225 mg、1.12 mmol) および DIEA (242 mg、1.87 mmol) の混合物を、 140°C で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 20\%$) により精製して、MFH-3-2-1 (180 mg、収率 53%) を得た。LCMS (m/z): 454 [$M + H$] $^+$.

【0354】

20

(R)-5-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-N-(ピペリジン-3-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (MFH-3-11-1)

メタノール (5 mL) 中の MFH-3-2-1 (250 mg、0.55 mmol) の溶液に、4 N の $\text{HCl}/\text{ジオキサン}$ (5 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 354 [$M + H$] $^+$.

【0355】

(R)-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)(4-ニトロフェニル)メタノン (MFH-3-14-1)

30

ピリジン (3 mL) 中の MFH-3-11-1 (140 mg、0.4 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (88 mg、0.48 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 503 [$M + H$] $^+$.

【0356】

(R)-(4-アミノフェニル)(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-18-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中の MFH-3-14-1 (200 mg、0.4 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (904 mg、4 mmol) および濃 HCl (0.2 mL) を添加した。3 時間にわたる 80°C での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和 NaHCO_3 で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 20\%$) により精製して、MFH-3-18-1 (45 mg、収率 24%) を生じた。LCMS (m/z): 473 [$M + H$] $^+$.

40

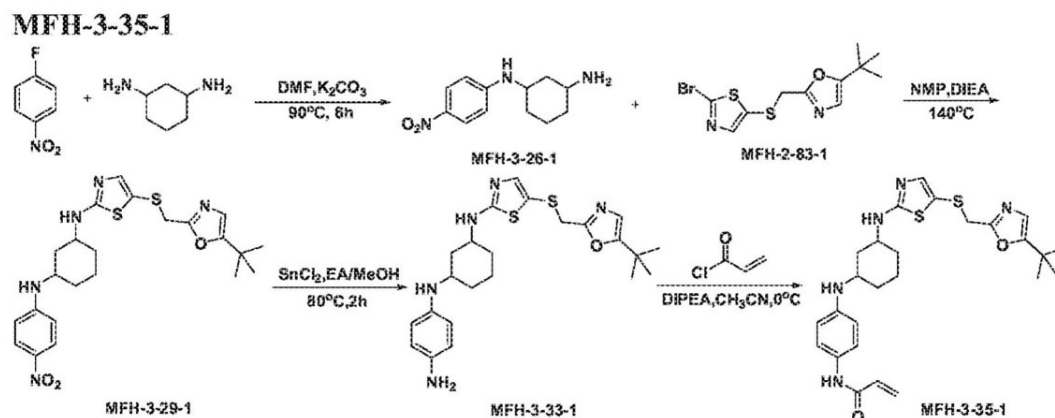
【0357】

(R)-N-(4-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-25-1)

50

CH₃CN (2 mL) 中のMFH-3-18-1 (22 mg、0.05 mmol) およびDIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (6 mg、0.06 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05% のTFA) により精製して、MFH-3-25-1 (8.8 mg、収率36%) を生じた。LCMS (m/z): 527 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.86 - 5.70 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.21 (d, J = 32.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 22.4, 11.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).

【化201】



【0358】

N1-(4-ニトロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジアミン (MFH-3-26-1)
DMF (3 mL) 中の1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (200 mg、1.42 mmol)、シクロヘキサン-1,3-ジアミン (485 mg、4.25 mmol) およびK₂CO₃ (587 mg、4.25 mmol) の混合物を、90℃で6時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-26-1 (230 mg、収率69%) を得た。LCMS (m/z): 236 [M + H]⁺.

【0359】

-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イル)-N3-(4-ニトロフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジアミン (MFH-3-29-1)
NMP (2 mL) 中のMFH-2-83-1 (272 mg、0.82 mmol)、MFH-3-26-1 (230 mg、0.98 mmol) およびDIEA (316 mg、2.46 mmol) の混合物を、140℃で一晩攪拌した。溶液を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-29-1 (80 mg、収率20%) を得た。LCMS (m/z): 458 [M + H]⁺.

【0360】

N1-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキシル)ベンゼン-1,4-ジアミン (MFH-3-33-1)
酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中のMFH-3-29-1 (80 mg、0.16 mmol) の溶液に、塩化(II)スズ無水物 (370 mg、1.6 mmol) および濃HCl (0.1 mL) を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下に

10

20

30

40

50

において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-33-1 (20mg、収率27%) を生じた。LCMS (m/z): 458 [M + H]⁺.

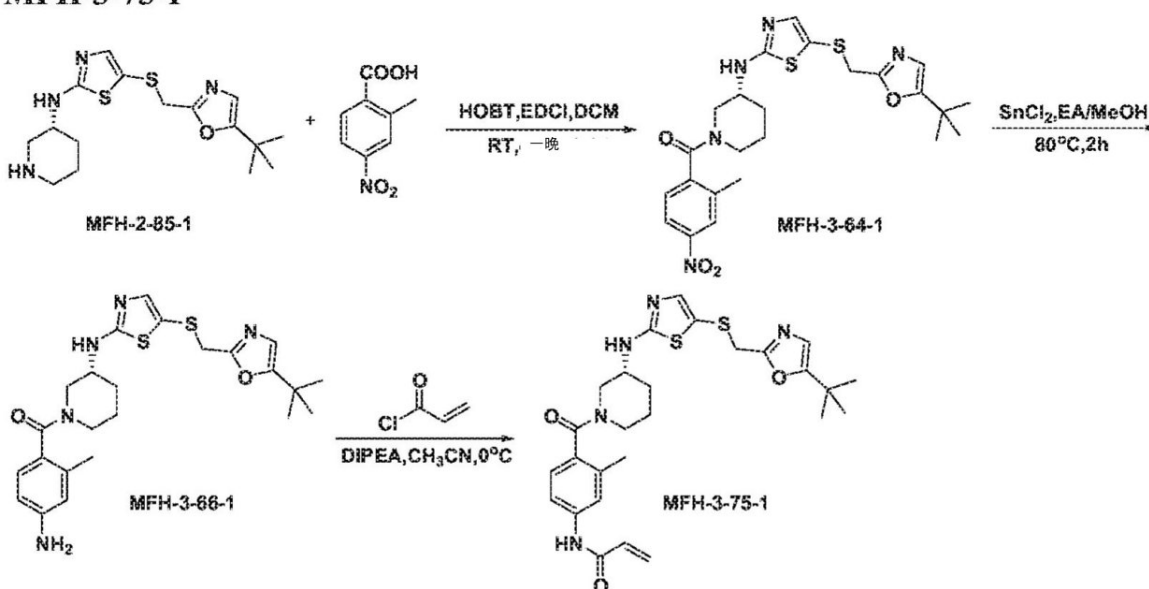
【0361】

N-(4-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキシルアミノ)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-35-1)

CH₃CN (2mL) 中のMFH-3-33-1 (20mg、0.04mmol) およびDIPEA (0.1mL) の溶液に、DCM (0.2mL) 中の塩化アクリロイル (4mg、0.04mmol) を滴加した。混合物を、次いで、-40℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-35-1 (9.3mg、収率41%) を生じた。LCMS (m/z): 512 [M + H]⁺.

【化202】

MFH-3-75-1



【0362】

(R)-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル(2-メチル-4-ニトロフェニル)メタノン (MFH-3-64-1)。

DCM (3mL) 中のMFH-2-85-1 (44mg、0.13mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)安息香酸 (47mg、0.19mmol)、HOBT (25mg、0.19mmol) およびEDCI (36mg、0.19mmol) の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、DCM (25mL) 希釈した。有機相を、飽和Na₂CO₃および鹹水 (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-64-1 (63mg、収率94%) を得た。LCMS (m/z): 516 [M + H]⁺.

【0363】

(R)-(4-アミノ-2-メチルフェニル)(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-66-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中のMFH-3-64-1 (63mg、0.12mmol) の溶液に、塩化(II)スズ無水物 (138mg、0.61mmol) および濃HCl (0.1mL) を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロ

ロホルムおよびイソプロパノール（４：１）で希釈し、飽和 NaHCO_3 で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（４：１）で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ $\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 20\%$ ）により精製して、MFH-3-66-1（ 20mg 、収率 34% ）を生じた。LCMS (m/z): $486 [M + H]^+$.

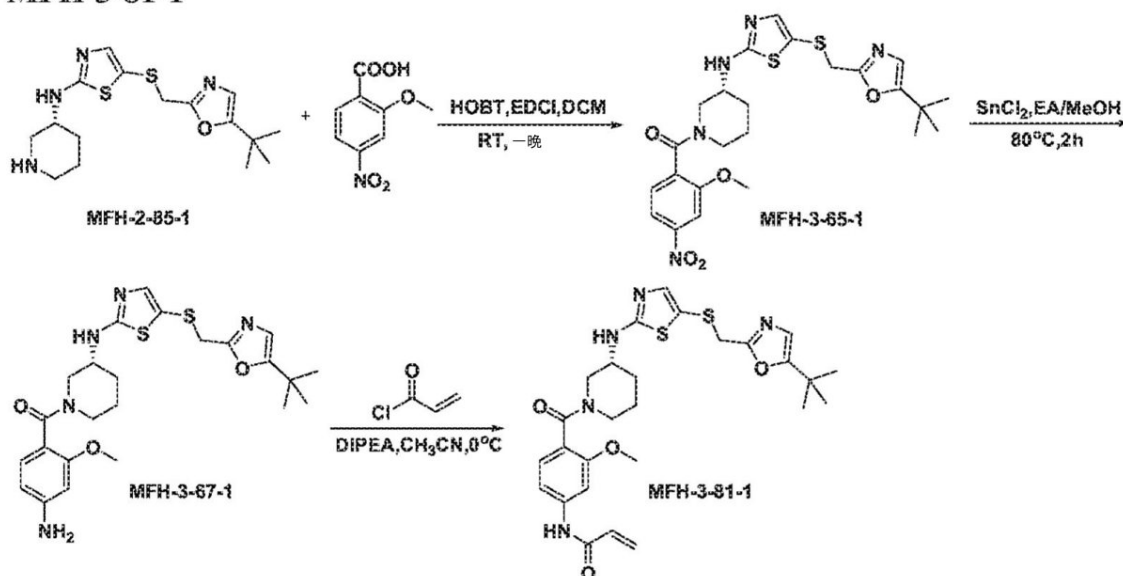
【0364】

(R) - N - (4 - (3 - (5 - (5 - tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) - 3-メチルフェニル) アクリルアミド (MFH-3-75-1)

CH_3CN (2mL) 中の MFH-3-66-1 (20mg 、 0.04mmol) および DIPEA (0.1mL) の溶液に、 DCM (0.2mL) 中の塩化アクリロイル (4mg 、 0.04mmol) を滴加した。混合物を、次いで、 0°C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-75-1 (9.4mg 、収率 41%) を生じた。LCMS (m/z): $540 [M + H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (500MHz , DMSO) δ 10.16 (d, $J = 35.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 59.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.43 (dt, $J = 17.0$, 10.5Hz , 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 5.76 (t, $J = 11.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, $J = 11.8\text{Hz}$, 2H), 3.59 (d, $J = 52.3\text{Hz}$, 4H), 3.00 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (dd, $J = 59.5$, 33.2Hz , 2H), 1.57 (d, $J = 57.5\text{Hz}$, 2H), 1.20 (s, 9H).

【化203】

MFH-3-81-1



【0365】

(R) - (3 - (5 - (5 - tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) (2-メトキシ-4-ニトロフェニル) メタノン (MFH-3-65-1)。

DCM (3mL) 中の MFH-2-85-1 (44mg 、 0.13mmol)、4 - ((tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル) 安息香酸 (47mg 、 0.19mmol)、HOBT (25mg 、 0.19mmol) および EDCI (36mg 、 0.19mmol) の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、 DCM (25mL) で希釈した。有機相を、飽和 Na_2CO_3 および鹼水 (20mL) で洗浄し、 Na_2SO_3 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 0 \sim 20\%$) により精製して、MFH-3-64-1 (71mg 、収率 100%) を得た。LCMS (m/z): $532 [M + H]^+$.

【0366】

(R) - (4-アミノ-2-メトキシフェニル) (3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-67-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中の MFH-3-64-1 (71 mg、0.13 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (151 mg、0.67 mmol) および濃 HCl (0.1 mL) を添加した。3 時間にわたる 80°C で の 攪 拌 の 後 で、反 応 混 合 物 を、ク ロ ロ ホ ル ム お よ び イ ソ プ ロ パ ノ ール (4:1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-67-1 (30 mg、収率 45%) を生じた。LCMS (m/z): 502 [M + H]⁺.

10

【0367】

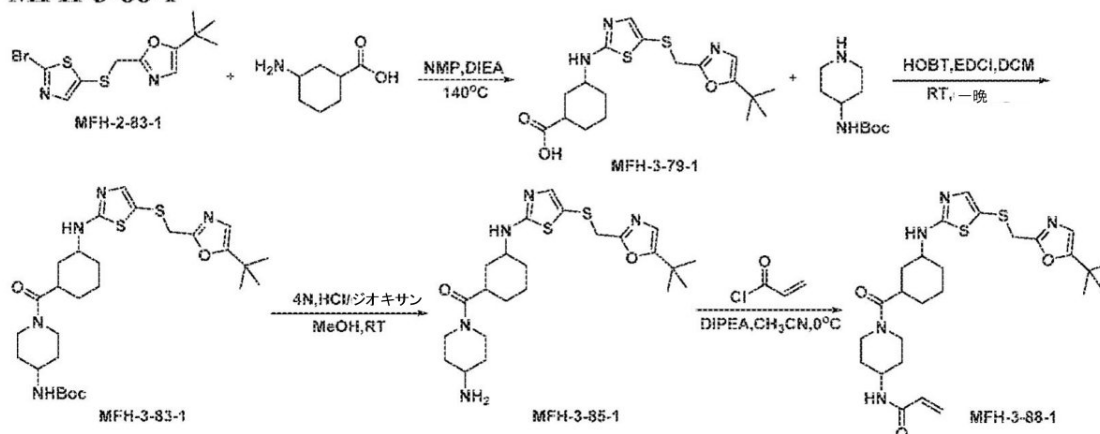
(R) - N - (4 - (3 - (5 - (5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ)チアゾール - 2 - イルアミノ)ピペリジン - 1 - カルボニル) - 3 - メトキシフェニル) アクリルアミド (MFH-3-81-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-3-67-1 (30 mg、0.06 mmol) および DIPEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (7 mg、0.08 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0°C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-81-1 (11.8 mg、収率 35%) を生じた。LCMS (m/z): 556 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.36 - 10.15 (m, 1H), 8.16 - 7.83 (m, 1H), 7.49 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 19.9, 7.7 Hz, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 28.4, 22.6 Hz, 2H), 6.43 (dt, J = 18.7, 9.3 Hz, 1H), 6.27 (ddd, J = 17.0, 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.83 - 5.72 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 3.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 32.2 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 34.4, 22.2 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 1.78 (s, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (s, 9H).

20

【化204】

MFH-3-88-1



30

40

【0368】

(1R, 3S) - 3 - (5 - (5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (MFH-3-79-1)

NMP (1 mL) 中の MFH-2-83-1 (200 mg、0.6 mmol)、3-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (138 mg、0.96 mmol) および DIEA (233 mg、1.8 mmol) の混合物を、140°C で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソ

50

プロパノール（４：１）で抽出した。有機相を、鹹水（５０ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル（ $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim20\%$ ）により精製して、MFH-3-79-1（６０ｍｇ、収率２６％）を得た。LCMS (m/z): 396 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【０３６９】

tert-ブチル 1-((1R, 3S)-3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イルカルバメート (MFH-3-83-1)。

DCM (6 mL) 中の MFH-3-79-1 (60 mg、0.15 mmol)、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (46 mg、0.23 mmol)、HOBt (31 mg、0.23 mmol) および EDCI (44 mg、0.23 mmol) の混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、DCM (25 mL) で希釈した。有機相を、飽和 Na_2CO_3 および鹹水 (20 mL) 洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル ($\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim20\%$) により精製して、MFH-3-83-1 (80 mg、収率 91%) を得た。LCMS (m/z): 578 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【０３７０】

(4-アミノピペリジン-1-イル)((1R, 3S)-3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキシル)メタノン (MFH-3-85-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-3-83-1 (80 mg、0.14 mmol) の溶液に、4 N の $\text{HCl}/\text{ジオキサン}$ (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

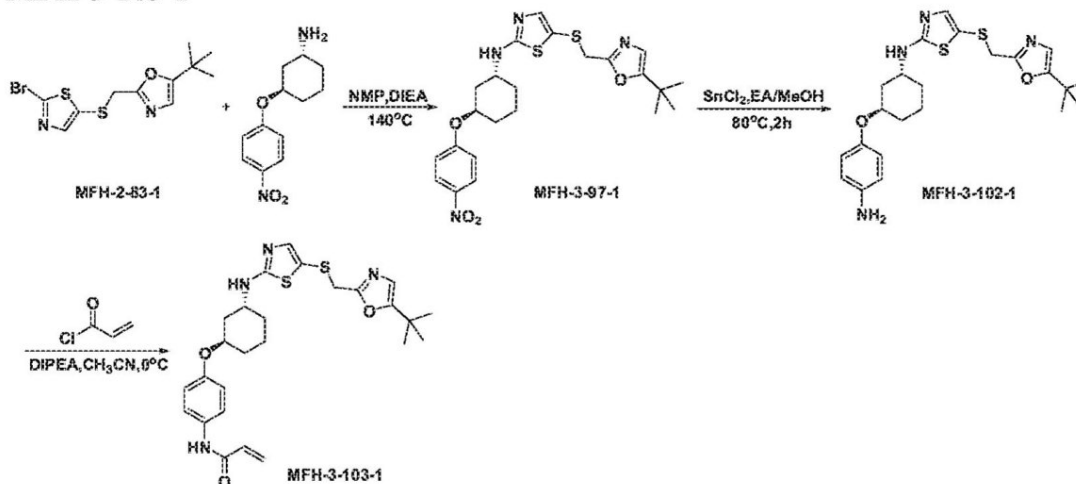
【０３７１】

N-((1-((1R, 3S)-3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキサンカルボニル)ピペリジン-4-イル)アクリルアミド (MFH-3-88-1)

CH_3CN (2 mL) 中の MFH-3-85-1 (20 mg、0.04 mmol) および DIPEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (5 mg、0.05 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、 0°C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-88-1 (3.7 mg、収率 17%) を生じた。LCMS (m/z): 532 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【化 205】

MFH-3-103-1



【０３７２】

5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) - N - ((1 R , 3 R) - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) シクロヘキシル) チアゾール - 2 - アミン (MFH - 3 - 97 - 1)

NMP (1 mL) 中の MFH - 2 - 83 - 1 (180 mg 、 0.54 mmol) 、 (1 R , 3 R) - 3 - (4 - ニトロフェノキシ) シクロヘキサミン (204 mg 、 0.86 mmol) および DIEA (140 mg 、 1.1 mmol) の混合物を、140℃で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 20 %) により精製して、MFH - 3 - 97 - 1 (80 mg 、 収率 30 %) を得た。LCMS (m/z) : 489 [M + H]⁺.

【 0373 】

N - ((1 R , 3 R) - 3 - (4 - アミノフェノキシ) シクロヘキシル) - 5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - アミン (MFH - 3 - 102 - 1)

酢酸エチルおよびメタノール (1 : 1) 中の MFH - 3 - 97 - 1 (80 mg 、 0.16 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (300 mg 、 1.3 mmol) および濃 HCl (0.1 mL) を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 ~ 20 %) により精製して、MFH - 3 - 102 - 1 (40 mg 、 収率 54 %) を生じた。LCMS (m/z) : 459 [M + H]⁺.

【 0374 】

N - (4 - ((1 R , 3 R) - 3 - (5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) シクロヘキシルオキシ) フェニル) アクリルアミド (MFH - 3 - 103 - 1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH - 3 - 102 - 1 (40 mg 、 0.09 mmol) および DIP EA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (10 mg 、 0.11 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH / H₂O 、 0.05 % の TFA) により精製して、MFH - 3 - 103 - 1 (9.6 mg 、 収率 21 %) を生じた。LCMS (m/z) : 513 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.00 (s, 1H), 8.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 2.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.74 - 1.54 (m, 5H), 1.34 (dd, J = 21.1, 11.1 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H).

10

20

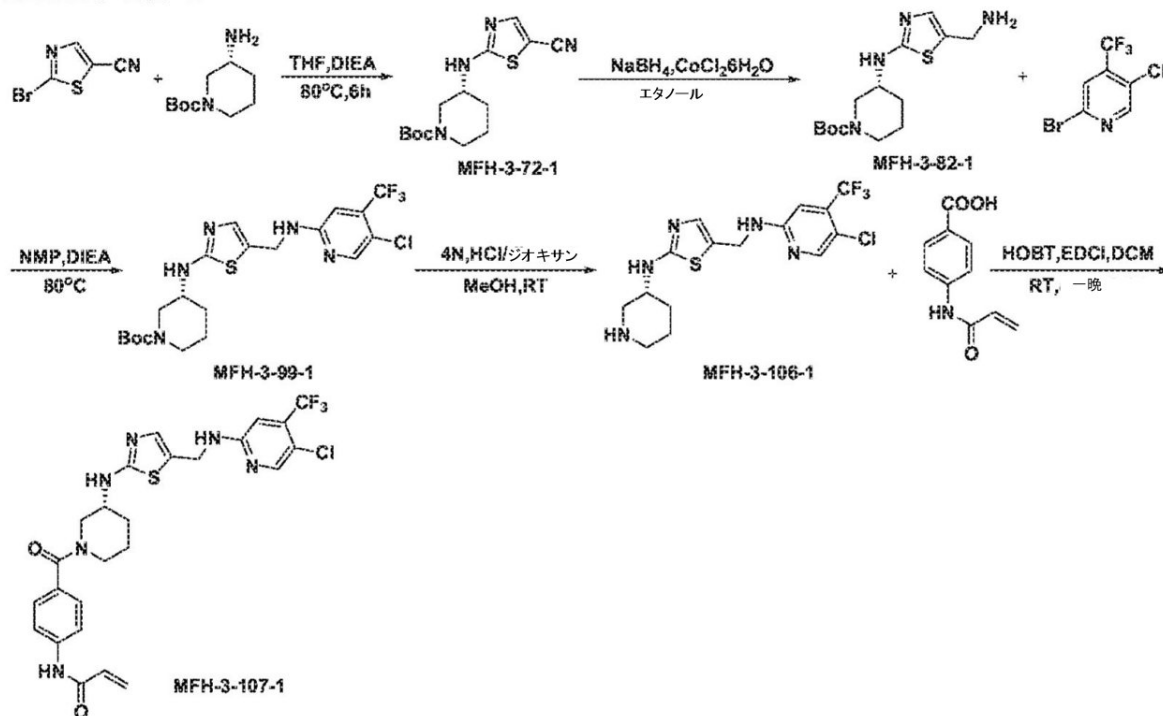
30

40

50

【化 2 0 6】

MFH-3-107-1



10

20

【0 3 7 5】

(R)-tert-ブチル-3-(5-シアノチアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-72-1)

THF (15 mL) 中の2-ブロモチアゾール-5-カルボニトリル (800 mg、4.23 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (1.1 g、5.5 mmol) および DIEA (820 mg、6.35 mmol) の混合物を80°Cで6時間にわたり攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-72-1 (1.3 g、収率100%) を得た。LCMS (m/z): 309 [M + H]⁺.

30

【0 3 7 6】

(R)-tert-ブチル 3-(5-(アミノメチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-82-1)

エタノール (8 mL) 中の MFH-3-72-1 (300 mg、1 mmol) および CoCl₂·6H₂O (232 mg、1 mmol) の溶液に、室温で NaBH₄ (110 mg、3 mmol) を添加した。バイアルを密封し、室温で3時間にわたり攪拌し、次いで水でクエンチした。得られた混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-82-1 (89 g、収率28%) を得た。LCMS (m/z): 313 [M + H]⁺.

40

【0 3 7 7】

(R)-tert-ブチル-3-(5-((5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-99-1)

NMP (1 mL) 中の MFH-2-82-1 (175 mg、0.56 mmol)、2-ブロモ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン (146 mg、0.56 mmol) および DIEA (108 mg、0.84 mmol) の混合物を、80°Cで一晩攪拌した。残渣

50

を、クロロホルムおよびイソプロパノール（４：１）で抽出した。有機相を、鹹水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル（ $\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim20\%$ ）により精製して、MFH-3-99-1（９０ｍｇ、収率５８％）を得た。LCMS (m/z): 492 [$M+H$] $^+$ 。

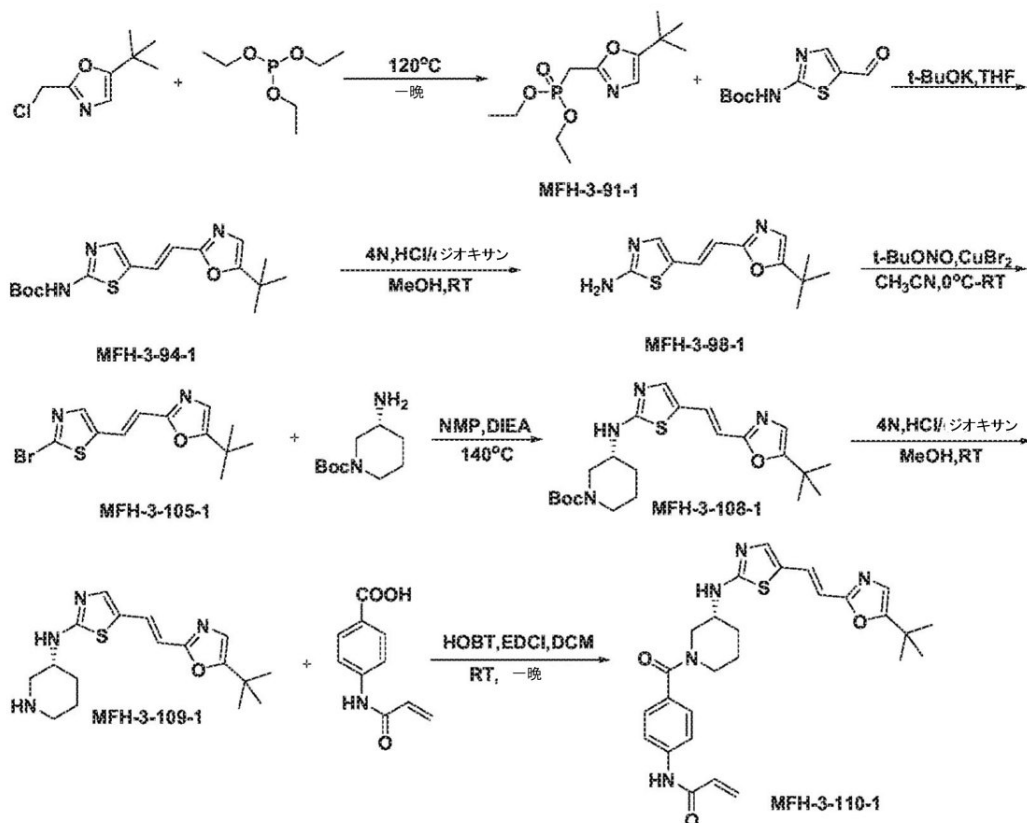
【０３７８】

(R)-5-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)メチル-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン(MFH-3-106-1)メタノール(３ｍＬ)中のMFH-3-99-1(９０ｍｇ、 0.18mmol)の溶液に、 4N の HCl /ジオキサン(３ｍＬ)を添加した。溶液を、次いで室温で３分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 392 [$M+H$] $^+$ 。

【０３７９】

(R)-N-(4-(3-(5-(5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルアミノ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド(MFH-3-107-1)。DMF(0.5mL)中のMFH-3-106-1(20mg、 0.05mmol)、4-アクリルアミド安息香酸(10mg、 0.05mmol)、HOBt(8mg、 0.06mmol)およびEDCI(11mg、 0.06mmol)の混合物。次いで、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、調製HPLC($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 、 0.05% のTFA)により精製して、MFH-3-107-1(3.8mg、収率13%)を生じた。LCMS (m/z): 565 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (s, 3H), 7.36 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.25 - 6.81 (m, 3H), 6.45 (dd, $J=17.0, 10.2\text{ Hz}$, 1H), 6.28 (dd, $J=17.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 5.78 (dd, $J=10.1, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (d, $J=11.7\text{ Hz}$, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (m, 2H)。

【化２０７】



【０３８０】

ジエチル(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルホスホネート(MFH-3-91-

1)

亜リン酸トリエチル (3.83 g、23.04 mmol) 中の 5-tert-ブチル-2-(クロロメチル) オキサゾール (800 mg、4.61 mmol) の溶液を、120℃で一晩加熱した。溶媒を、減圧下において除去することにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 276 [M + H]⁺.

【0381】

(E)-tert-ブチル 5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) ビニル) チアゾール-2-イルカルバメート (MFH-3-94-1)

THF (5 mL) 中の MFH-3-91-1 (500 mg、1.82 mmol) の溶液に、室温で t-BuOK (370 mg、3.3 mmol) を添加した。容器を密封し、室温で 10 分間にわたり攪拌した。次いで、THF (3 mL) 中の tert-ブチル-5-ホルミルチアゾール-2-イルカルバメート (345 mg、1.5 mmol) の溶液を添加した。完了後、反応混合物を、水でクエンチした。得られた混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-94-1 (440 mg、収率 84%) を得た。LCMS (m/z): 350 [M + H]⁺.

【0382】

(E)-5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) ビニル) チアゾール-2-アミン (MFH-3-98-1)

メタノール (5 mL) 中の MFH-3-94-1 (220 mg、0.63 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (5 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 250 [M + H]⁺.

【0383】

(E)-2-(2-(2-ブロモチアゾール-5-イル) ビニル) -5-tert-ブチルオキサゾール (MFH-3-105-1)

アセトニトリル (15 mL) 中の CuBr₂ (172 mg、0.77 mmol) の溶液に、0℃で、t-BuONO (79 mg、0.77 mmol) を添加し、その後、化合物 MFH-3-98-1 (160 mg、0.64 mmol) を添加した。混合物を 0℃で 1 時間にわたり、次いで室温で 1 時間にわたり攪拌し、酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、減圧下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-105-1 (50 mg、25%) を生じた。LCMS (m/z): 314 [M + H]⁺.

【0384】

(R, E)-tert-ブチル-3-(5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) ビニル) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-108-1)

NMP (0.5 mL) 中の MFH-3-105-1 (50 mg、0.16 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (51 mg、0.26 mmol) および DIEA (41 mg、0.32 mmol) の混合物を、140℃で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (10 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-108-1 (40 mg、収率 58%) を得た。LCMS (m/z): 433 [M + H]⁺.

【0385】

(R, E)-5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) ビニル) -N-(ピペリジン-3-イル) チアゾール-2-アミン (MFH-3-109-1)

メタノール (2 mL) 中の MFH-3-108-1 (40 g、0.09 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (2 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌

10

20

30

40

50

し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 333 [$M + H$]⁺.

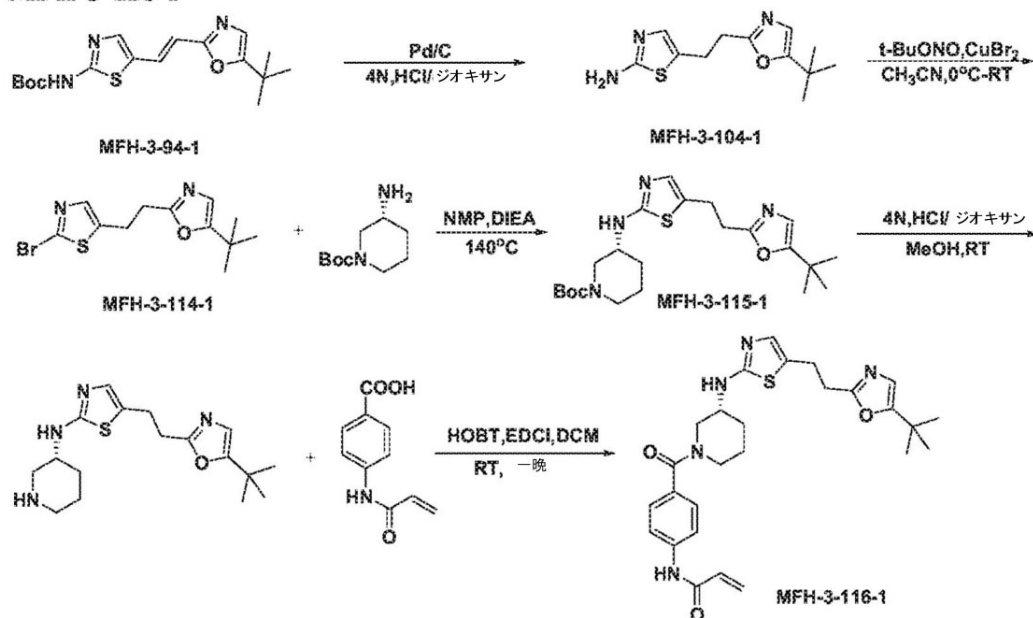
【0386】

(R, E) - N - (4 - (3 - (5 - (2 - (5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) ビニル) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-3-110-1)。

DMF (0.5 mL) 中の MFH-3-109-1 (35 mg、0.1 mmol)、4 - アクリルアミド安息香酸 (30 mg、0.16 mmol)、HOBt (21 mg、0.16 mmol) および EDCI (30 mg、0.16 mmol) の混合物。次いで、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-110-1 (5 mg、収率 10%) を生じた。LCMS (m/z): 506 [$M + H$]⁺.

【化208】

MFH-3-116-1



【0387】

5 - (2 - (5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) エチル) チアゾール - 2 - アミン (MFH-3-104-1)

MeOH (10 mL) 中の化合物 MFH-3-94-1 (250 mg、1 mmol) および 10% の Pd/C (20 mg) 混合物を、5 時間にわたり室温で H₂ バルーン下において攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過した。濾過物に、4 N の HCl/ジオキサン (5 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 252 [$M + H$]⁺.

【0388】

2 - (2 - (2 - ブロモチアゾール - 5 - イル) エチル) - 5 - tert - ブチルオキサゾール (MFH-3-114-1)

アセトニトリル (2 mL) 中の CuBr₂ (53 mg、0.24 mmol) の溶液に、0 °C で、t - BuONO (25 mg、0.24 mmol) を添加し、その後、化合物 MFH-3-104-1 (60 mg、0.24 mmol) を添加した。混合物を、0 °C で 1 時間にわたり攪拌し、次いで、室温まで加温した。酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空中において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-114-1 (40 mg、53%) を生じた。LCMS (m/z): 316 [$M + H$]⁺.

【0389】

(R)-tert-ブチル-3-(5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)エチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-115-1)

NMP (0.5 mL) 中の MFH-3-114-1 (40 mg、0.13 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (41 mg、0.2 mmol) および DIEA (33 mg、0.25 mmol) の混合物を、140°C で一晩撹拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (10 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-115-1 (35 mg、収率 63%) を得た。LCMS (m/z): 435 [M + H]⁺.

10

【0390】

(R)-5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)エチル)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン

メタノール (2 mL) 中の MFH-3-115-1 (35 mg、0.08 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (2 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 335 [M + H]⁺.

【0391】

(R)-N-(4-(3-(5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)エチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-116-1)。

20

DMF (0.5 mL) 中の (R)-5-(2-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)エチル)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (23 mg、0.07 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (15 mg、0.08 mmol)、HOBt (12 mg、0.09 mmol) および EDCI (17 mg、0.09 mmol) の混合物を、一晩撹拌した。反応混合物を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-116-1 (5.5 mg、収率 16%) を生じた。LCMS (m/z): 508 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.38 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 4H), 2.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

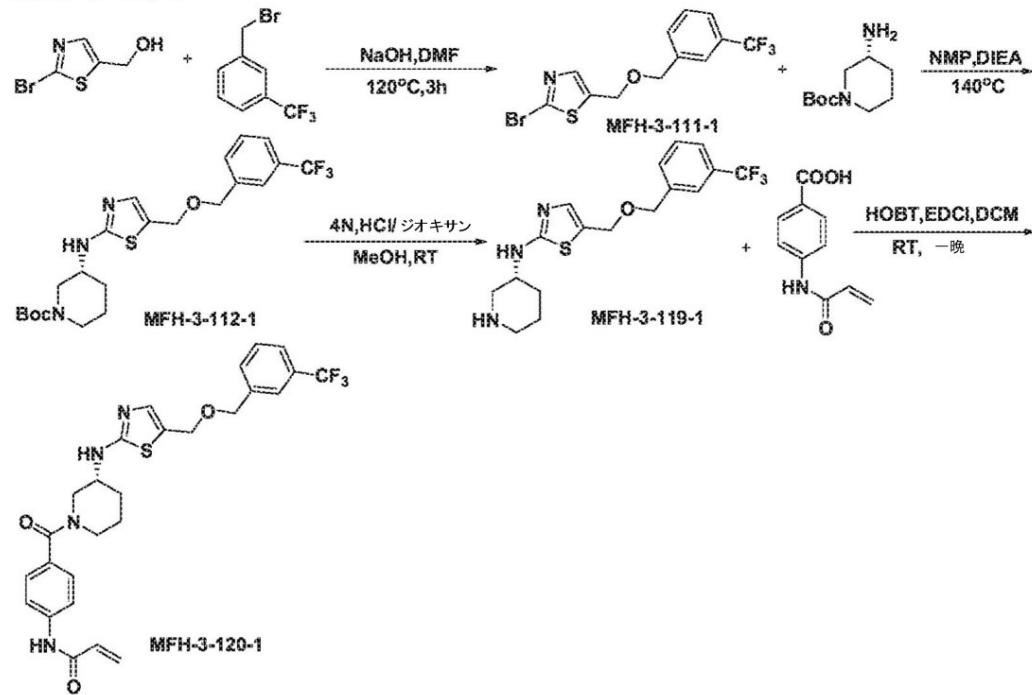
30

40

50

【化 2 0 9】

MFH-3-120-1



10

20

【 0 3 9 2】

2-ブロモ-5-((3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)メチル)チアゾール (MFH-3-111-1)

DMF (2 mL) 中の (2-ブロモチアゾール-5-イル) メタノール (180 mg、0.93 mmol)、1-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (288 mg、1.2 mmol) および NaOH (67 mg、1.67 mmol) の混合物を、120°C で3時間にわたり攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣を、シリカゲル (PE/E A = 0~50%) により精製して、MFH-3-111-1 (160 mg、収率49%) を得た。LCMS (m/z): 353 [M + H]⁺.

30

【 0 3 9 3】

(R)-tert-ブチル-3-(5-((3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-112-1)

NMP (1 mL) 中の MFH-3-111-1 (160 mg、0.34 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (109 mg、0.55 mmol) および DIEA (88 mg、0.68 mmol) の混合物を、140°C で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-112-1 (35 mg、収率22%) を得た。LCMS (m/z): 472 [M + H]⁺.

40

【 0 3 9 4】

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)メチル)チアゾール-2-アミン (MFH-3-119-1)

メタノール (2 mL) 中の MFH-3-112-1 (35 mg、0.08 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (2 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 372 [M + H]⁺.

50

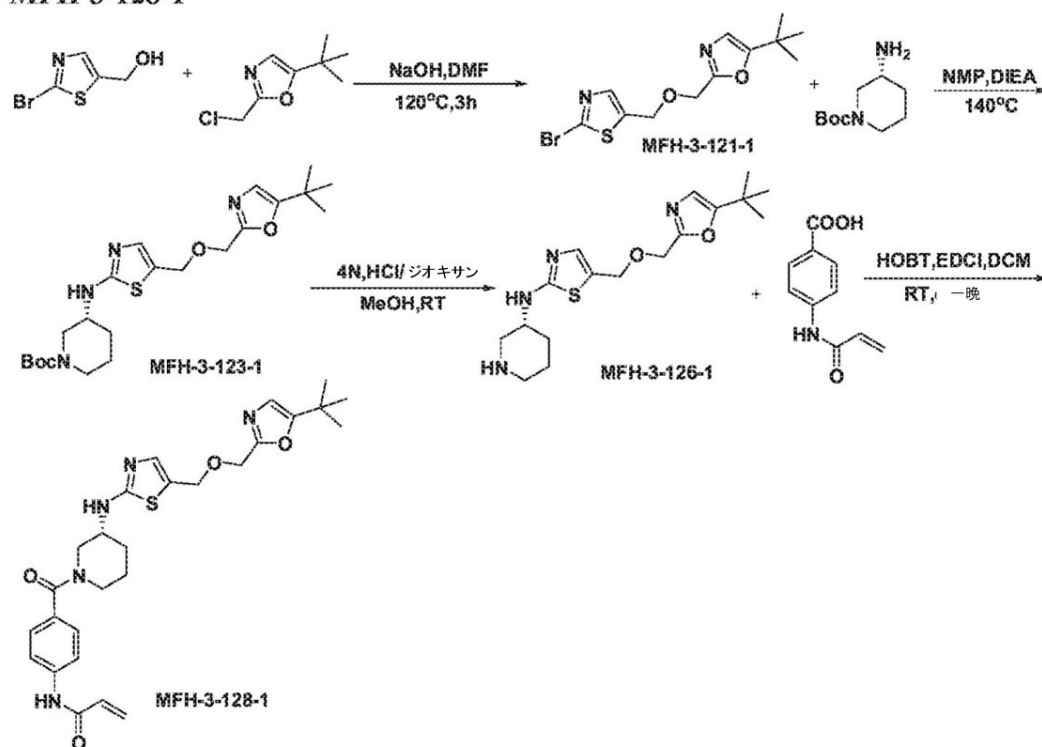
【0395】

(R)-N-(4-(3-(5-(3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-120-1)。

DMF (0.5 mL) 中の MFH-3-119-1 (23 mg、0.06 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (15 mg、0.08 mmol)、HOBT (12 mg、0.09 mmol) および EDCI (17 mg、0.09 mmol) の混合物。次いで、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-120-1 (8.7 mg、収率 26%) を生じた。LCMS (m/z): 545 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 7H), 7.37 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 6.47 - 6.40 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 16.6, 6.9 Hz, 1H), 5.77 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (m, 2H).

【化210】

MFH-3-128-1



【0396】

2-((2-ブロモチアゾール-5-イル)メトキシ)メチル)-5-tert-ブチルオキサゾール (MFH-3-121-1)

DMF (2 mL) 中の (2-ブロモチアゾール-5-イル)メタノール (220 mg、1.1 mmol)、5-tert-ブチル-2-(クロロメチル)オキサゾール (256 mg、1.5 mmol) および NaOH (82 mg、2.04 mmol) の混合物を、120°C で3時間にわたり攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣を、シリカゲル (PE/EA = 0~50%) により精製して、MFH-3-111-1 (170 mg、収率 45%) を得た。LCMS (m/z): 332 [M + H]⁺.

【0397】

(R)-tert-ブチル-3-(5-(((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メトキシ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-123-1)

NMP (1 mL) 中のMFH-3-121-1 (170 mg、0.51 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (164 mg、0.82 mmol) およびDIEA (133 mg、1 mmol) の混合物を、140℃で一晩撹拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM=0~20%) により精製して、MFH-3-123-1 (50 mg、収率22%) を得た。LCMS (m/z): 451 [M + H]⁺。

【0398】

(R)-5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メトキシ)メチル)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (MFH-3-126-1)

メタノール (2 mL) 中のMFH-3-123-1 (50 mg、0.11 mmol) の溶液に、4 NのHCl/ジオキサン (2 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 372 [M + H]⁺。

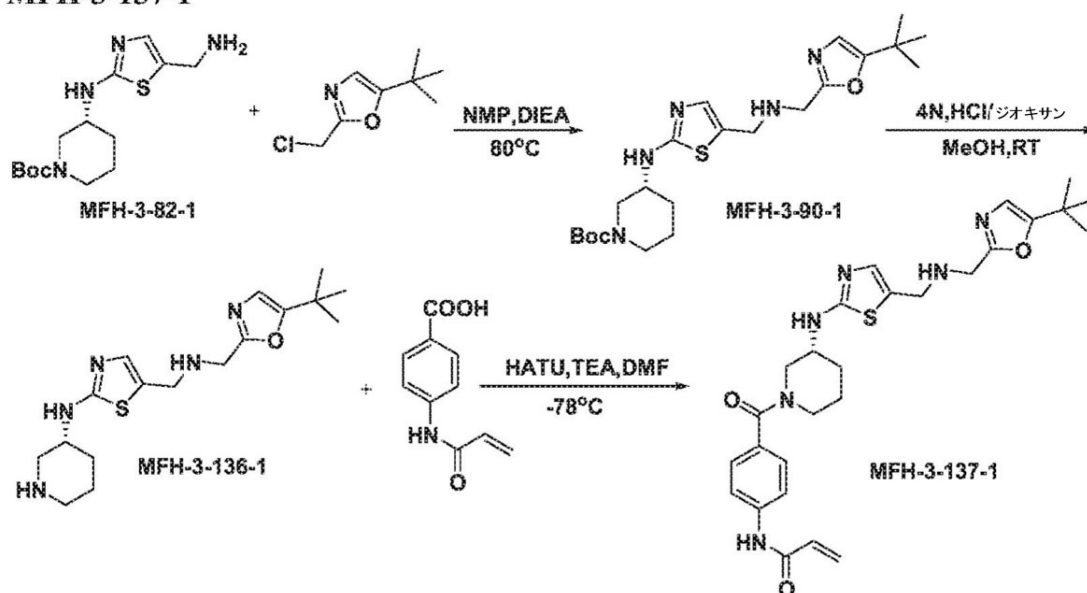
【0399】

(R)-N-(4-(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メトキシ)メチル)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-128-1)。

DMF (0.5 mL) 中のMFH-3-126-1 (23 mg、0.06 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (15 mg、0.08 mmol)、HOBt (12 mg、0.09 mmol) およびEDCI (17 mg、0.09 mmol) の混合物を一晩撹拌した。反応混合物を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-128-1 (7 mg、収率22%) を生じた。LCMS (m/z): 524 [M + H]⁺。1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 38.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.71 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.40 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 2H), 3.33 (dd, J = 31.2, 10.4 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.93 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.62 (s, 2H), 1.23 (s, 9H)。

【化211】

MFH-3-137-1



【0400】

(R)-tert-ブチル-3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メ

チルアミノ) メチル) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-90-1)

NMP (1 mL) 中のMFH-2-82-1 (160 mg、0.51 mmol)、5-tert-ブチル-2-(クロロメチル) オキサゾール (89 mg、0.51 mmol) およびDIEA (132 mg、1 mmol) の混合物を80℃で撹拌した一晚、溶液を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-90-1 (133 mg、収率58%) を得た。LCMS (m/z): 450 [M + H]⁺.

【0401】

(R)-5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルアミノ) メチル-N-(ピペリジン-3-イル) チアゾール-2-アミン (MFH-3-136-1)

メタノール (3 mL) 中のMFH-3-90-1 (60 mg、0.13 mmol) の溶液に、4NのHCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 350 [M + H]⁺.

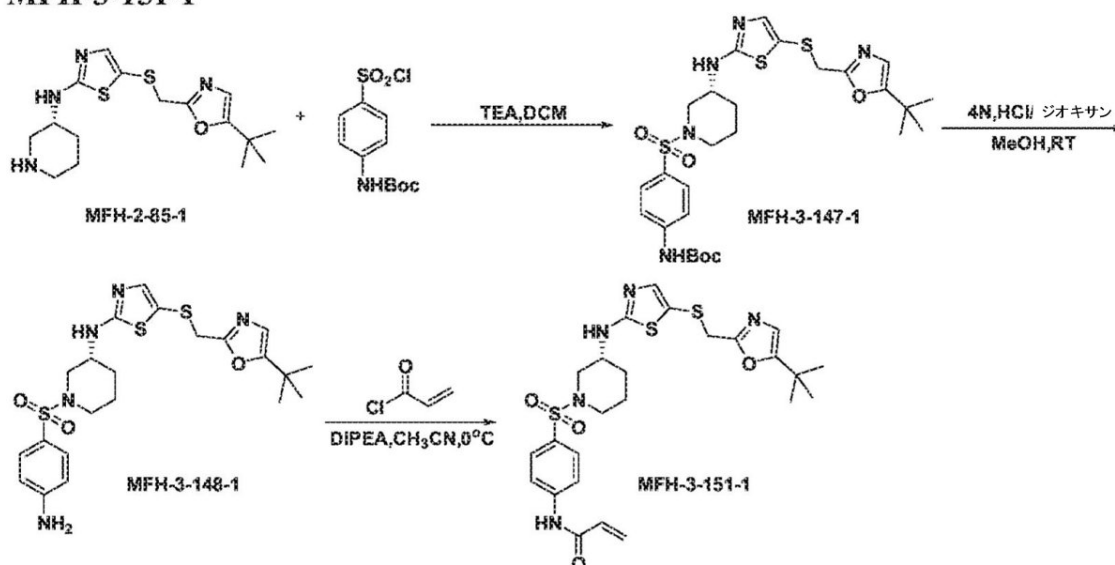
【0402】

(R)-N-(4-(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル) メチルアミノ) メチル) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-3-137-1)。

DMF (1 mL) 中のMFH-3-136-1 (30 mg、0.09 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (17 mg、0.09 mmol) およびTEA (9 mg、0.09 mmol) の混合物。反応混合物を、-60℃まで冷却し、HATU (33 mg、0.09 mmol) を反応混合物中に添加した。反応混合物を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-137-1 (18 mg、収率38%) を生じた。LCMS (m/z): 523 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.79 - 8.59 (m, 2H), 8.10 - 7.97 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.8, 4.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.89 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (s, 9H).

【化212】

MFH-3-151-1



【0403】

(R)-tert-ブチル 4-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニルカルバメート (MFH-3-147-1)。

DCM (1 mL) 中の MFH-2-85-1 (60 mg、0.17 mmol) および TEA (26 mg、0.26 mmol) の混合物を、0℃まで冷却し、次いで、DCM (1 mL) 中の tert-ブチル-4-(クロロスルホニル)フェニルカルバメート (50 mg、0.17 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-147-1 (80 mg、収率 78%) を得た。LCMS (m/z): 608 [M + H]⁺。

10

【0404】

(R)-N-(1-(4-アミノフェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-148-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-3-147-1 (80 mg、0.13 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 507 [M + H]⁺。

【0405】

20

(R)-N-(4-(3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-151-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-3-148-1 (30 mg、0.06 mmol) および DIP EA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (7 mg、0.08 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-151-1 (8.5 mg、収率 25%) を生じた。LCMS (m/z): 561 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.56 (d, J = 22.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 6.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.70 (m, 1H), 6.51 - 6.42 (m, 1H), 6.32 (ddd, J = 17.0, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 10.1, 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.25 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 12.6, 9.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 18.1, 10.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.16 (m, 9H)。

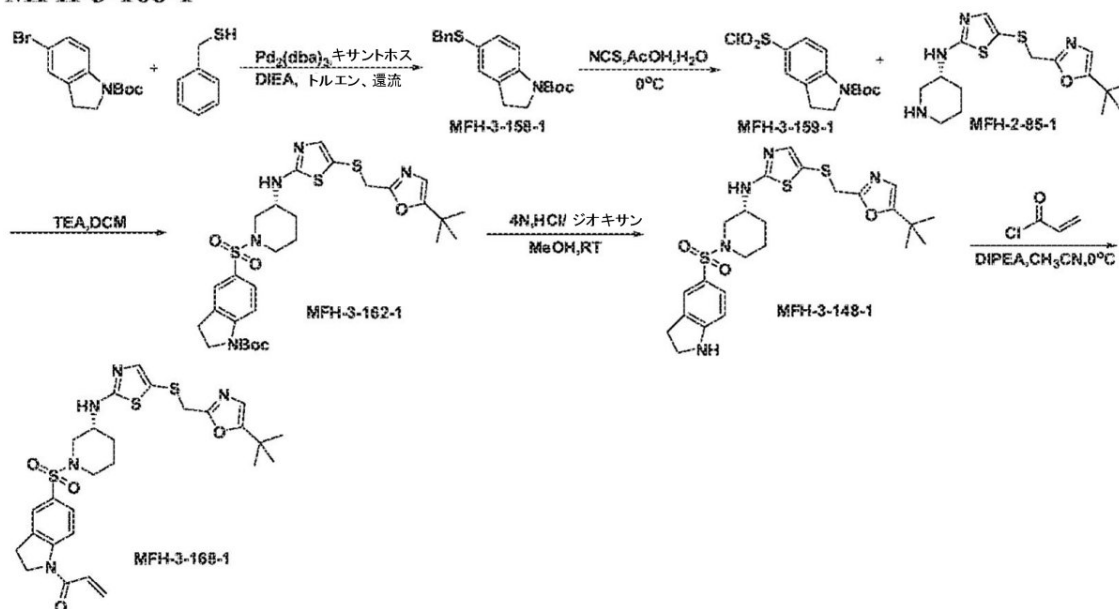
30

40

50

【化 2 1 3】

MFH-3-168-1



10

20

【0406】

tert-ブチル-5-(ベンジルチオ)インドリン-1-カルボキシレート (MFH-3-158-1)

トルエン (25 mL) 中のtert-ブチル-5-ブロモインドリン-1-カルボキシレート (600 mg、2.02 mmol)、フェニルメタチオール (276 mg、2.22 mmol)、Pd₂(dba)₃ (185 mg、0.2 mmol)、キサントホス (117 mg、0.2 mmol) およびDIEA (783 mg、6.06 mmol) の混合物を、N₂雰囲気下において5時間にわたり還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチル (50 mL) およびH₂O (50 mL) を混合物に添加し、不溶性の材料を濾過により除去した。濾過物を、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、水、0.2 Mの塩酸、NaHCO₃水溶液および鹹水で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下において濃縮した。残渣をAcOEt-i-Pr₂Oから結晶化させて、黄色固体として表題の化合物 (660 mg、96%) を生じた。LCMS (m/z): 342 [M + H]⁺。

30

【0407】

tert-ブチル-5-(クロロスルホニル)インドリン-1-カルボキシレート (MFH-3-159-1)。

水 (3 mL) 中の化合物MFH-3-158-1 (660 g、1.94 mmol)、酢酸 (6 mL) の混合物に、0°CでN-クロロコハク酸イミド (1.1 g、7.74 mmol) を添加した。混合物を、室温で4時間攪拌した。沈殿した固体を濾過により回収し、水で洗浄して乾燥させ、淡黄色固体として表題の化合物 (400 mg、65%) を生じた。この化合物を、さらなる精製なしで次のステップのために用いた。

40

【0408】

(R)-tert-ブチル5-(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イルスルホニル)インドリン-1-カルボキシレート (MFH-3-162-1)。

DCM (1 mL) 中のMFH-2-85-1 (60 mg、0.17 mmol) およびTEA (26 mg、0.26 mmol) の混合物を、0°Cまで冷却し、DCM (1 mL) 中のMFH-3-159-1 (54 mg、0.17 mmol) の溶液を添加した。そして反応を完了させ、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカ

50

ゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-162-1 (82 mg、収率 76%) を得た。LCMS (m/z): 634 [M + H]⁺.

【0409】

(R)-5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-N-(1-(インドリン-5-イルスルホニル)ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (MFH-3-164-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-3-162-1 (82 mg、0.13 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 534 [M + H]⁺.

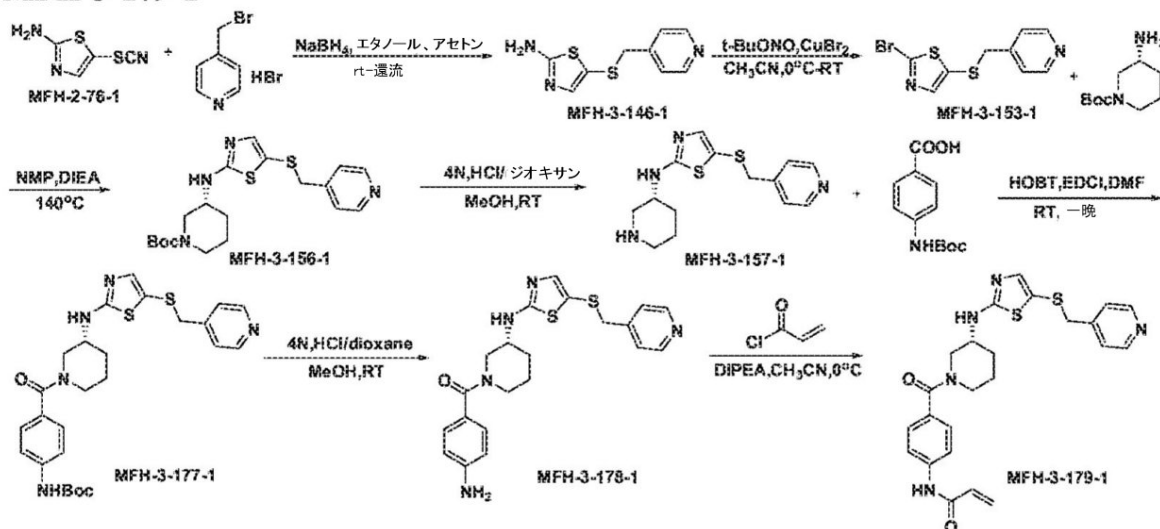
【0410】

(R)-1-(5-(3-(5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イルスルホニル)インドリン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (MFH-3-168-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-3-164-1 (20 mg、0.04 mmol) および DIPEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (5 mg、0.05 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0°C で 1 時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-168-1 (5 mg、収率 23%) を生じた。LCMS (m/z): 588 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.35 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.25 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 17.4, 10.0 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H).

【化214】

MFH-3-179-1



【0411】

5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-146-1)
EtOH (5 mL) 中の化合物 MFH-2-76-1 (300 mg、1.91 mmol) の溶液に、室温で NaBH₄ (144 mg、3.82 mmol) を添加した。混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (3 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (3 mL) 中の 4-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (483 mg、1.91 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで 1 時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAc と水との間で分割し

た。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル／ヘキサンと共に粉碎して、固体として化合物MFH-3-146-1 (240 mg、56%) を生じた。LCMS (m/z): 224 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0412】

2-ブromo-5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール(MFH-3-153-1)アセトニトリル(8 mL)中の CuBr_2 (288 mg、1.29 mmol)の溶液に、 0°C で $t\text{-BuONO}$ (133 mg、1.29 mmol)を添加し、その後、化合物MFH-3-146-1 (240 g、1.08 mmol)を添加した。混合物を、 0°C で1時間にわたり、次いで室温で1時間にわたり攪拌した。酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸(20 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-153-1 (130 mg、42%)を生じた。LCMS (m/z): 288 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0413】

(R)-tert-ブチル-3-(5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(MFH-3-156-1)

NMP (1 mL)中のMFH-3-153-1 (130 mg、0.45 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (145 mg、0.72 mmol)およびDIEA (117 mg、0.91 mmol)の混合物を、 140°C で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール(4:1)で抽出した。有機相を、鹹水(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル($\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim 20\%$)により精製して、MFH-3-156-1 (90 mg、収率49%)を得た。LCMS (m/z): 407 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0414】

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-アミン(MFH-3-157-1)

メタノール(2 mL)中のMFH-3-156-1 (90 mg、0.22 mmol)の溶液に、4 NのHCl／ジオキサン(2 mL)を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 307 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0415】

(R)-tert-ブチル4-(3-(5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニルカルバメート(MFH-3-177-1)。

DMF (1 mL)中のMFH-3-157-1 (60 mg、0.2 mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)安息香酸 (15 mg、0.08 mmol)、HOBt (12 mg、0.09 mmol)およびEDCI (60 mg、0.26 mmol)の混合物を、一晩攪拌した。反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール(4:1)で希釈した。飽和 Na_2CO_3 を添加し、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール(4:1)で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{MeOH}/\text{DCM}=0\sim 20\%$)により精製して、MFH-3-177-1 (90 mg、収率86%)を生じた。LCMS (m/z): 526 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0416】

(R)-(4-アミノフェニル)(3-(5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン(MFH-3-178-1)

メタノール(2 mL)中のMFH-3-177-1 (90 mg、0.17 mmol)の溶液に、4 NのHCl／ジオキサン(2 mL)を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 426 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0417】

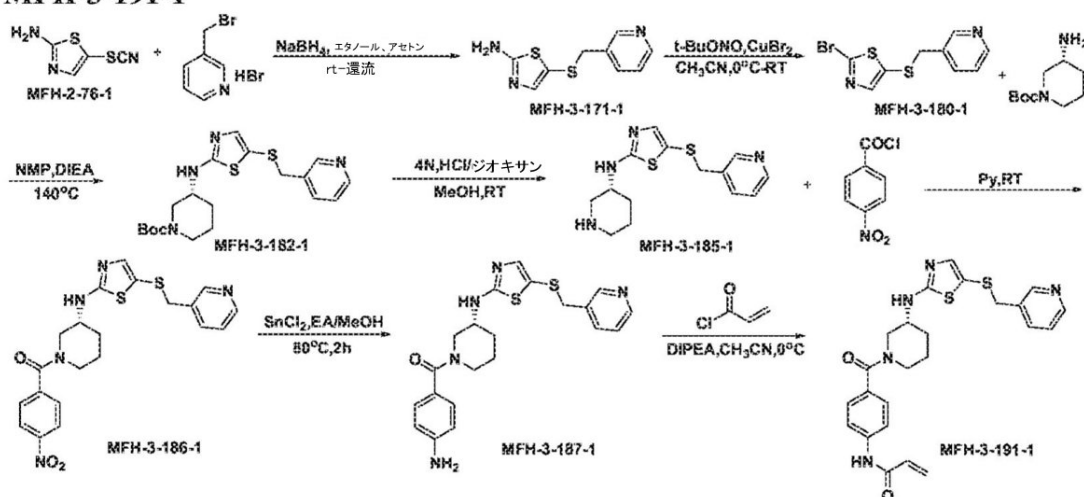
(R)-N-(4-(3-(5-(ピリジン-4-イルメチルチオ)チアゾール-2-イ

ルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-3-179-1) CH_3CN (2 mL) 中の MFH-3-178-1 (40 mg、0.09 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (11 mg、0.12 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05%の TFA) により精製して、MFH-3-179-1 (4.4 mg、収率 10%) を生じた。LCMS (m/z): 480 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.25 - 7.02 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.49 - 6.37 (m, 1H), 6.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.14 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (s, 2H).

10

【化 215】

MFH-3-191-1



20

【0418】

5-(ピリジン-3-イルメチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-171-1) EtOH (5 mL) 中の化合物 MFH-2-76-1 (300 mg、1.91 mmol) の溶液に、室温で NaBH₄ (144 mg、3.82 mmol) を少しずつ添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (3 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (3 mL) 中の 3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩 (483 mg、1.91 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAc と水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル/ヘキサンと共に粉碎して、化合物 MFH-3-171-1 (310 mg、73%) を生じた。LCMS (m/z): 224 [M + H]⁺.

30

【0419】

2-ブromo-5-(ピリジン-3-イルメチルチオ)チアゾール (MFH-3-180-1) アセトニトリル (20 mL) 中の CuBr₂ (370 mg、1.66 mmol) の溶液に、0℃で、t-BuONO (172 mg、1.66 mmol) を添加し、その後、化合物 MFH-3-171-1 (310 mg、1.39 mmol) を添加した。混合物を、0℃で1時間にわたり、次いで、室温で1時間にわたり攪拌し、酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (2×50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-180-1 (288 mg、72%) を生じた。LCMS (m/z): 288 [M + H]⁺.

40

【0420】

(R)-tert-ブチル-3-(5-(ピリジン-3-イルメチルチオ)チアゾール-2-

50

イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-182-1)

NMP (1 mL) 中のMFH-3-180-1 (288 mg、1 mmol)、(R)-tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (320 mg、1.6 mmol) およびDIEA (194 mg、1.5 mmol) の混合物を、140℃で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-182-1 (180 mg、収率44%) を得た。LCMS (m/z): 407 [M + H]⁺.

【0421】

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルメチルチオ) チアゾール-2-アミン (MFH-3-185-1)

メタノール (3 mL) 中のMFH-3-182-1 (180 mg、0.44 mmol) の溶液に、4NのHCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 307 [M + H]⁺.

【0422】

(R)-(4-ニトロフェニル)-(3-(5-(ピリジン-3-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-3-186-1)

ピリジン (2 mL) 中のMFH-3-185-1 (120 mg、0.39 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (72 mg、0.39 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 456 [M + H]⁺.

【0423】

(R)-(4-アミノフェニル)-(3-(5-(ピリジン-3-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-3-187-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中のMFH-3-186-1 (178 mg、0.39 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (881 mg、3.9 mmol) および濃HCl (0.2 mL) を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-187-1 (20 mg、収率12%) を生じた。LCMS (m/z): 426 [M + H]⁺.

【0424】

(R)-N-(4-(3-(5-(ピリジン-3-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-3-191-1)

CH₃CN (2 mL) 中のMFH-3-187-1 (20 mg、0.05 mmol) およびDIEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.5 mL) 中の塩化アクリロイル (6 mg、0.06 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-191-1 (6 mg、収率26%) を生じた。LCMS (m/z): 480 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.58 (d, J = 53.1 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 44.0 Hz, 2H), 7.78 - 7.62 (m, 2H), 7.40 (d, J = 29.7 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 67.0, 35.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 17.4, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 5.84 - 5.74 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.54 (s, 2H).

10

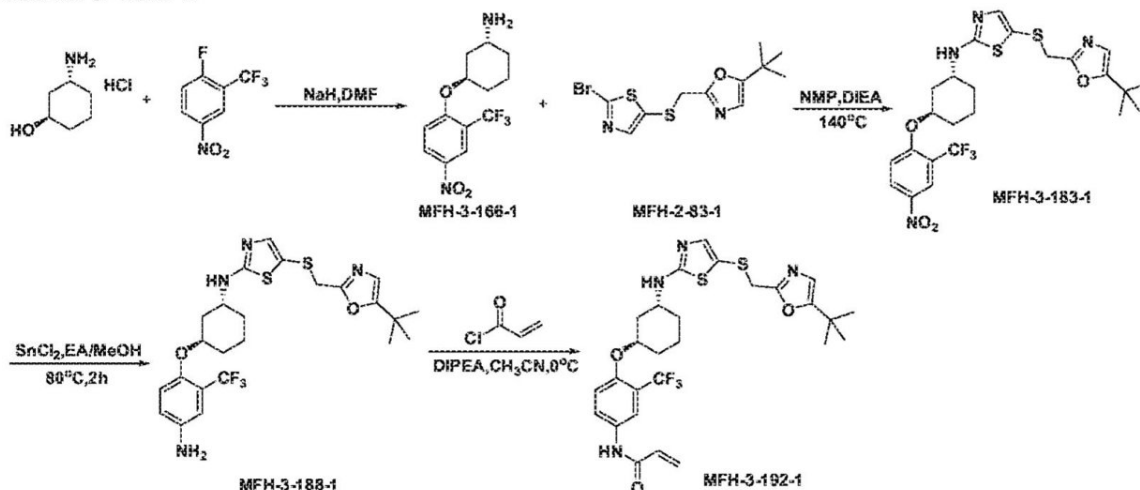
20

30

40

50

【化 2 1 6】
MFH-3-192-1



10

【0 4 2 5】

(1R, 3R) - 3 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキサミン (MFH-3-166-1)

無水DMF (1mL) 中の化合物 (1R, 3R) - 3 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (120mg、0.8mmol) の溶液に、0°Cで、NaH (130mg、3.3mmol) を少しずつ添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、1 - フルオロ - 4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (170mg、0.8mmol) をゆっくりと導入した。3時間後、水をゆっくりと添加した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。有機相を、鹼水 (20mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-3-166-1 (50mg、収率20%) を得た。LCMS (m/z): 305 [M + H]⁺.

20

【0 4 2 6】

5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) - N - ((1R, 3R) - 3 - (4 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル) チアゾール - 2 - アミン (MFH-3-183-1)

NMP (0.5mL) 中のMFH-2-83-1 (55mg、0.16mmol)、MFH-3-166-1 (50mg、0.16mmol) およびDIEA (32mg、0.25mmol) の混合物を、140°Cで一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。有機相を、鹼水 (20mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-3-183-1 (28mg、収率31%) を得た。LCMS (m/z): 557 [M + H]⁺.

30

【0 4 2 7】

N - ((1R, 3R) - 3 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) シクロヘキシル) - 5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - アミン (MFH-3-188-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1 : 1) 中のMFH-3-183-1 (28mg、0.05mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (113mg、0.5mmol) および濃HCl (0.1mL) を添加した。3時間にわたる80°Cでの攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-3-188-1 (20mg、収率75%) を生じた。LCMS (m/z): 527 [M + H]⁺.

40

50

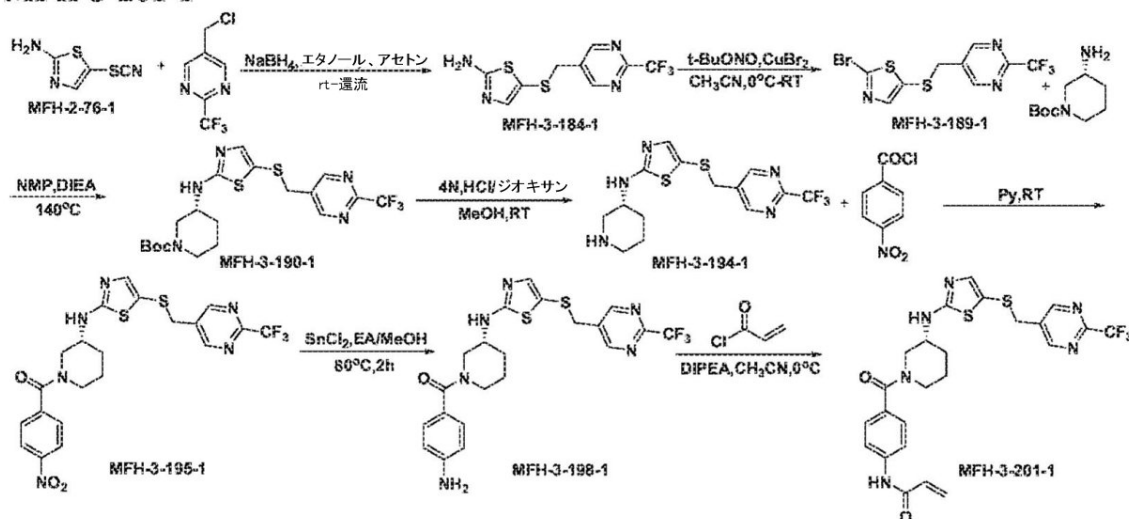
【0428】

N-(4-((1R, 3R)-3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)シクロヘキシルオキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-192-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-3-188-1 (20 mg、0.04 mmol) および DIPEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (5 mg、0.05 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-3-192-1 (5.4 mg、収率 24%) を生じた。LCMS (m/z): 581 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.04 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.93 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.65 (dd, J = 22.7, 11.5 Hz, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.23 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H).

【化217】

MFH-3-201-1



【0429】

5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-184-1)

無水 EtOH (5 mL) 中の化合物 MFH-2-76-1 (300 mg、1.91 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (144 mg、3.82 mmol) を添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (3 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (3 mL) 中の 5-(クロロメチル)-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン (375 mg、1.91 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAc と鹹水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル/ヘキサンと共に粉砕して、化合物 MFH-3-184-1 (500 mg、90%) を生じた。LCMS (m/z): 293 [M + H]⁺.

【0430】

2-ブromo-5-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)メチルチオ)チアゾール (MFH-3-189-1)

アセトニトリル (15 mL) 中の CuBr₂ (458 mg、2.05 mmol) の溶液に、0℃で、t-BuONO (211 mg、2.05 mmol) を添加し、その後、化合物

MFH-3-184-1 (500 mg、1.71 mmol) を添加した。混合物を、0℃で1時間にわたり、次いで室温で1時間にわたり攪拌した。酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-189-1 (430 mg、70%) を生じた。LCMS (m/z): 357 [M + H]⁺.

【0431】

(R) -tert-ブチル 3 - (5 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (MFH-3-190-1)

NMP (1 mL) 中の MFH-3-189-1 (430 mg、1.21 mmol)、(R) -tert-ブチル 3 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシレート (362 mg、1.81 mmol) および DIEA (312 mg、2.4 mmol) の混合物を、140℃で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-3-190-1 (380 mg、収率 66%) を得た。LCMS (m/z): 476 [M + H]⁺.

【0432】

(R) -N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - アミン (MFH-3-194-1)

メタノール (5 mL) 中の MFH-3-190-1 (380 mg、0.8 mmol) の溶液に、4 N の HCl / ジオキサン (5 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 376 [M + H]⁺.

【0433】

(R) - (4 - ニトロフェニル) (3 - (5 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (MFH-3-195-1)。

ピリジン (2 mL) 中の MFH-3-194-1 (230 mg、0.61 mmol)、4 - ニトロ安息香酸クロリド (113 mg、0.61 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 525 [M + H]⁺.

【0434】

(R) - (4 - アミノフェニル) (3 - (5 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メタノン (MFH-3-198-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中の MFH-3-195-1 (280 mg、0.53 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (965 mg、4.27 mmol) および濃 HCl (0.2 mL) を添加した。3時間にわたる 80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、MFH-3-198-1 (200 mg、収率 76%) を生じた。LCMS (m/z): 495 [M + H]⁺.

【0435】

(R) -N - (4 - (3 - (5 - ((2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-3-201-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-3-198-1 (40 mg、0.08 mmol) および DIP EA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (10 mg、

10

20

30

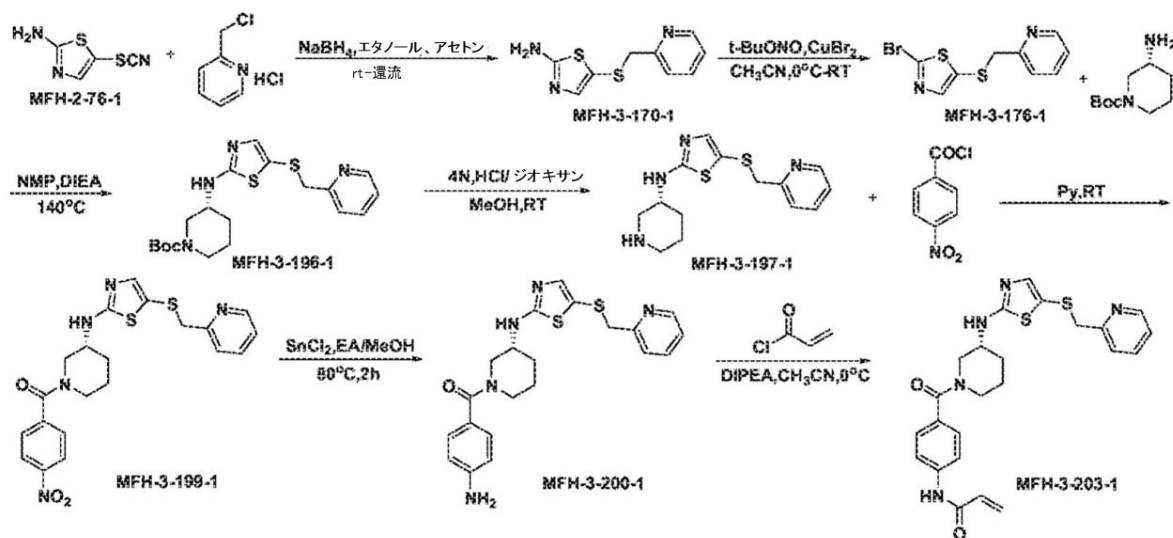
40

50

0.1 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-201-1 (9.8 mg、収率22%) を生じた。LCMS (m/z): 549 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.79 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 6.99 - 6.73 (m, 1H), 6.50 - 6.35 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 3H), 3.45 - 3.20 (m, 2H), 1.94 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.54 (s, 2H).

【化218】

MFH-3-203-1



【0436】

5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-170-1) 無水EtOH (5 mL) 中の化合物MFH-2-76-1 (300 mg、1.91 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (144 mg、3.82 mmol) を少しずつ添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (3 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (3 mL) 中の2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (313 mg、1.91 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAcと鹹水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル/ヘキサンと共に粉碎して、化合物MFH-3-170-1 (260 mg、61%) を生じた。LCMS (m/z): 224 [M + H]⁺.

【0437】

2-ブromo-5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール (MFH-3-176-1) アセトニトリル (20 mL) 中のCuBr₂ (313 mg、1.4 mmol) の溶液に、0℃で、t-BuONO (144 mg、1.4 mmol) を添加し、その後、化合物MFH-3-170-1 (260 mg、1.16 mmol) を添加した。混合物を、0℃で1時間にわたり、次いで室温で1時間にわたり攪拌した。酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-176-1 (90 mg、27%) を生じた。LCMS (m/z): 288 [M + H]⁺.

【0438】

(R)-tert-ブチル3-(5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (MFH-3-196-1)

NMP (1 mL) 中のMFH-3-176-1 (180 mg、0.63 mmol)、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、1 mmol) およびDIEA (162 mg、1.3 mmol) の混合物を、140℃で一晩撹拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-196-1 (120 mg、収率47%) を得た。LCMS (m/z): 407 [M + H]⁺.

【0439】

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-197-1)

メタノール (3 mL) 中のMFH-3-196-1 (120 mg、0.3 mmol) の溶液に、4 NのHCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり撹拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 307 [M + H]⁺.

【0440】

(R)-(4-ニトロフェニル)(3-(5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-199-1)

ピリジン (2 mL) 中のMFH-3-197-1 (80 mg、0.26 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (48 mg、0.26 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 456 [M + H]⁺.

【0441】

(R)-(4-アミノフェニル)(3-(5-(ピリジン-2-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-200-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中のMFH-3-199-1 (118 mg、0.261 mmol) の溶液に、塩化(II)スズ無水物 (472 mg、2.1 mmol) および濃HCl (0.2 mL) を添加した。3時間にわたる80℃での撹拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-200-1 (60 mg、収率54%) を生じた。LCMS (m/z): 426 [M + H]⁺.

【0442】

(R)-N-(4-(3-(5-(ピリジン-3-イルメチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-191-1)

CH₃CN (2 mL) 中のMFH-3-187-1 (40 mg、0.1 mmol) およびDIEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.2 mL) 中の塩化アクリロイル (12 mg、0.12 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり撹拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-3-203-1 (8.4 mg、収率19%) を生じた。LCMS (m/z): 480 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, J = 50.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 21.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.85 - 5.74 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.54 (s, 2H).

10

20

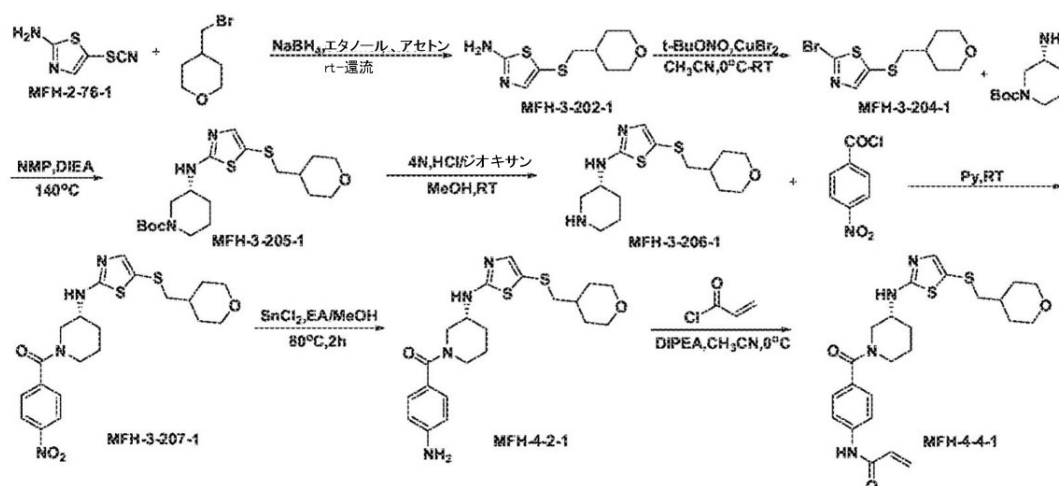
30

40

50

【化 2 1 9】

MFH-4-4-1



10

【 0 4 4 3】

5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-202-1)

無水EtOH (4 mL) 中の化合物MFH-2-76-1 (194 mg、1.23 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (93 mg、2.47 mmol) を添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (2 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (2 mL) 中の4-(ブロモメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン (221 mg、1.23 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAc と鹹水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル/ヘキサンと共に粉碎して、化合物MFH-3-202-1 (250 mg、88%) を生じた。LCMS (m/z): 231 [M + H]⁺.

20

【 0 4 4 4】

2-ブromo-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール (MFH-3-204-1)

アセトニトリル (15 mL) 中のCuBr₂ (290 mg、1.3 mmol) の溶液に、0°Cで、t-BuONO (175 mg、1.3 mmol) を添加し、その後、化合物MFH-3-202-1 (250 mg、1.1 mmol) を添加した。混合物を、0°Cで1時間にわたり攪拌し、次いで、室温で1時間にわたり攪拌し、酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸 (2 × 30 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-3-204-1 (160 mg、50%) を生じた。LCMS (m/z): 295 [M + H]⁺.

30

【 0 4 4 5】

(R)-tert-ブチル 3-((5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート) (MFH-3-205-1) NMP (0.5 mL) 中のMFH-3-204-1 (160 mg、0.54 mmol)、(R)-tert-ブチル 3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (174 mg、0.87 mmol) およびDIEA (112 mg、0.87 mmol) の混合物を、140°Cで一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-3-205-1 (120 mg、収率53%) を得た。LCMS (m/z): 414 [M + H]⁺.

40

【 0 4 4 6】

50

(R)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (MFH-3-206-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-3-205-1 (120 mg、0.3 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 314 [M + H]⁺.

【0447】

(R)-(4-ニトロフェニル)(3-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-3-207-1)

ピリジン (2 mL) 中の MFH-3-206-1 (80 mg、0.26 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (48 mg、0.26 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 463 [M + H]⁺.

【0448】

(R)-(4-アミノフェニル)(3-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (MFH-4-2-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中の MFH-3-207-1 (120 mg、0.26 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (472 mg、2.1 mmol) および濃 HCl (0.2 mL) を添加した。3時間にわたる 80 °C での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-4-2-1 (60 mg、収率 54%) を生じた。LCMS (m/z): 433 [M + H]⁺.

【0449】

(R)-N-(4-(3-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (MFH-4-4-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-4-2-1 (30 mg、0.07 mmol) および DIPEA (0.1 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (8 mg、0.09 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0 °C で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-4-4-1 (4.6 mg、収率 13%) を生じた。LCMS (m/z): 487 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (d, J = 28.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 32.0, 7.9 Hz, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.24 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.70 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.57 (m, 3H), 1.21 (m, 3H).

10

20

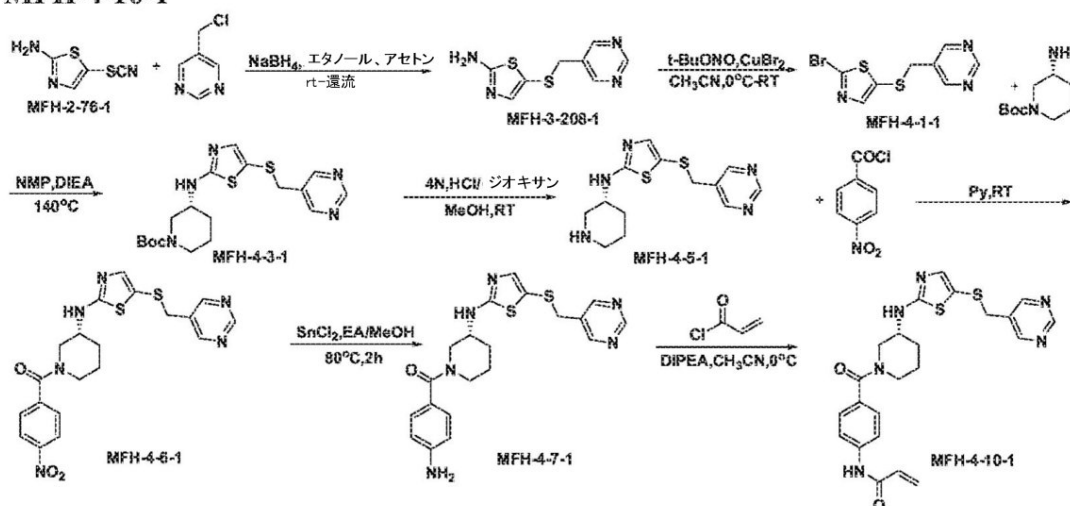
30

40

50

【化 2 2 0】

MFH-4-10-1



【0 4 5 0】

5-（ピリミジン-5-イルメチルチオ）チアゾール-2-アミン（MFH-3-208-1）無水EtOH（5 mL）中の化合物MFH-2-76-1（230 mg、1.46 mmol）の溶液に、室温で、NaBH₄（166 mg、4.38 mmol）を添加した。混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン（3 mL）をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH（3 mL）中の5-（クロロメチル）ピリミジン（241 mg、1.46 mmol）の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、還流するまで1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAcと鹹水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、真空下において濃縮させ、粗固体を生じ、これを、ジエチルエーテル／ヘキサンと共に粉砕して、化合物MFH-3-208-1（180 mg、55%）を生じた。LCMS (m/z): 225 [M + H]⁺.

【0 4 5 1】

2-ブromo-5-（ピリミジン-5-イルメチルチオ）チアゾール（MFH-4-1-1）アセトニトリル（15 mL）中のCuBr₂（215 mg、0.96 mmol）の溶液に、0°Cで、t-BuONO（99 mg、0.96 mmol）を添加し、その後、化合物MFH-3-208-1（180 mg、0.8 mmol）を添加した。混合物を、0°Cで1時間にわたり、次いで、室温で1時間にわたり攪拌し、酢酸エチルを添加し、有機混合物を、塩酸（2×50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーに供することにより、MFH-4-1-1（90 mg、39%）を生じた。LCMS (m/z): 289 [M + H]⁺.

【0 4 5 2】

(R)-tert-ブチル3-（5-（ピリミジン-5-イルメチルチオ）チアゾール-2-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（MFH-4-3-1）NMP（1 mL）中のMFH-4-1-1（90 mg、0.31 mmol）、(R)-tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（100 mg、0.5 mmol）およびDIEA（65 mg、0.5 mmol）の混合物を、140°Cで一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4:1）で抽出した。有機相を、鹹水（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル（MeOH／DCM=0~20%）により精製して、MFH-4-3-1（66 mg、収率52%）を得た。LCMS (m/z): 408 [M + H]⁺.

【0 4 5 3】

(R)-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリミジン-5-イルメチルチオ）チアゾール-2-アミン（MFH-4-5-1）

10

20

30

40

50

メタノール（3 mL）中のMFH-4-3-1（66 mg、0.16 mmol）の溶液に、4 NのHCl／ジオキサン（3 mL）を添加した。溶液を、次いで室温で3分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 308 [M + H]⁺.

【0454】

(R) - (4-ニトロフェニル) (3 - (5 - (ピリミジン-5-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-4-6-1)。

ピリジン（2 mL）中のMFH-4-5-1（50 mg、0.16 mmol）、4-ニトロ安息香酸クロリド（30 mg、0.16 mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 457 [M + H]⁺.

【0455】

(R) - (4-アミノフェニル) (3 - (5 - (ピリミジン-5-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (MFH-4-7-1)

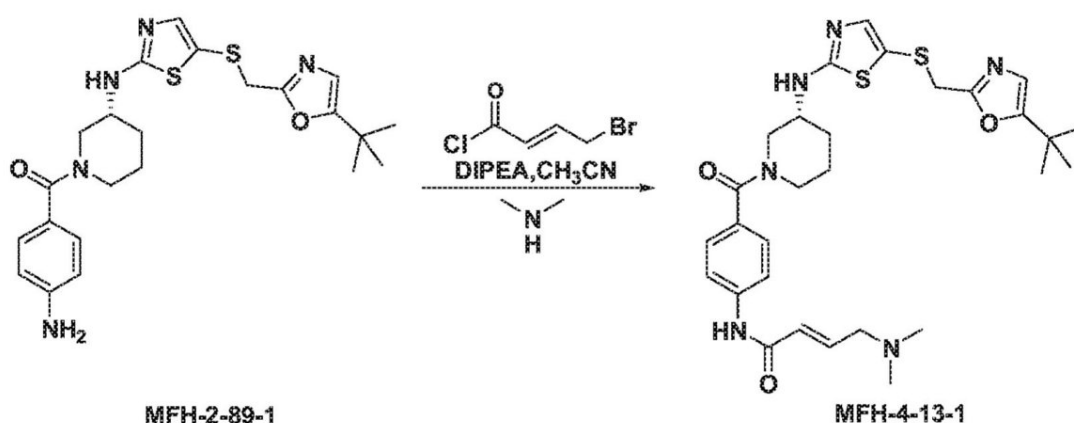
酢酸エチルおよびメタノール（1：1）中のMFH-4-6-1（74 mg、0.16 mmol）の溶液に、塩化（II）スズ無水物（292 mg、1.3 mmol）および濃HCl（0.1 mL）を添加した。3時間にわたる80℃での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4：1）で希釈し、飽和NaHCO₃で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（4：1）で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM = 0 ~ 20%）により精製して、MFH-4-7-1（15 mg、収率22%）を生じた。LCMS (m/z): 427 [M + H]⁺.

【0456】

(R) - N - (4 - (3 - (5 - (ピリミジン-5-イルメチルチオ) チアゾール-2-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-4-10-1) CH₃CN（2 mL）中のMFH-4-7-1（15 mg、0.04 mmol）およびDIPEA（0.1 mL）の溶液に、DCM（0.1 mL）中の塩化アクリロイル（4 mg、0.05 mmol）を滴加した。混合物を、次いで、0℃で1時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製HPLC（MeOH／H₂O、0.05%のTFA）により精製して、MFH-4-10-1（2.2 mg、収率13%）を生じた。LCMS (m/z): 481 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.07 (s, 1H) 8.81 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.79 - 7.59 (m, 2H), 7.38 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 6.99 - 6.73 (m, 1H), 6.50 - 6.35 (m, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 1H), 5.80 (ddd, J = 23.3, 10.0, 2.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 3H), 3.45 - 3.20 (m, 2H), 1.94 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.54 (s, 2H).

【化221】

MFH-4-13-1



10

20

30

40

50

【0457】

(R, E) - N - (4 - (3 - (5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エンアミド (MFH-4-13-1)

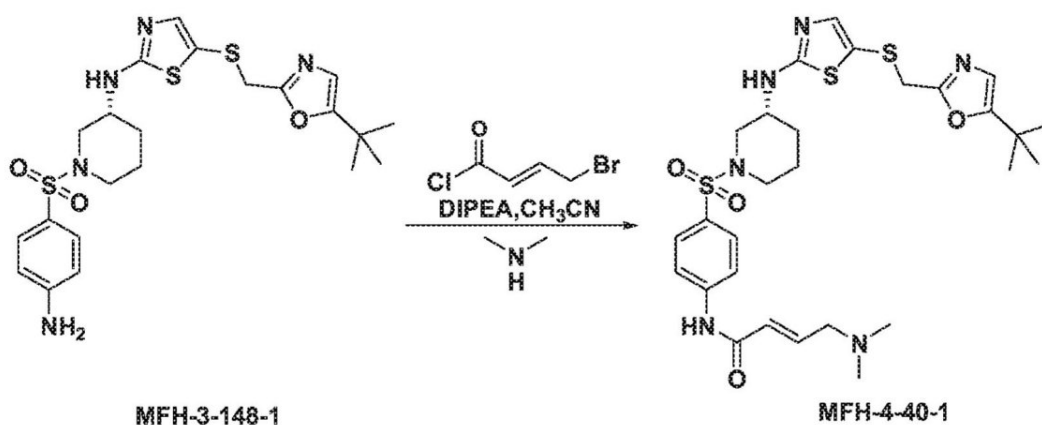
S O C l₂ (0.2 mL) 中の (E) - 4 - プロモブト - 2 - エン酸 (17 mg、0.1 mmol) の溶液。混合物を、70℃で1時間にわたり N₂ 雰囲気下において攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下において濃縮した。残渣を、ジクロロメタンで希釈し、生じた溶液を、0℃で、CH₃CN (2 mL) 中の MFH-2-20-1 (37 mg、0.08 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に滴加した。1時間にわたる 0℃での攪拌の後で、THF (2 mol/L、0.1 mL、0.2 mmol) 中のジメチルアミンの溶液を添加し、反応混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。減圧下における溶媒の除去により残渣を生じ、これを、HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製し、MFH-4-13-1 (18 mg、収率39%) を得た。LCMS (m/z): 583 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.80 - 6.65 (m, 2H), 6.27 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.06 (d, J = 5.8, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.95 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.51 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H).

【化222】

10

MFH-4-40-1

20



30

【0458】

(R, E) - N - (4 - (3 - (5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エンアミド (MFH-4-40-1)

S O C l₂ (0.2 mL) 中の (E) - 4 - プロモブト - 2 - エン酸 (12 mg、0.07 mmol) の溶液。混合物を、70℃で1時間にわたり N₂ 雰囲気下において攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下において濃縮した。残渣を、ジクロロメタンで希釈し、生じた溶液を、0℃で、CH₃CN (2 mL) 中の MFH-4-40-1 (25 mg、0.05 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に滴加した。1時間にわたる 0℃での攪拌の後で、THF (2 mol/L、0.05 mL、0.1 mmol) 中のジメチルアミンの溶液を添加し、反応混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。減圧下における溶媒の除去により残渣を生じ、これを、HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製して、MFH-4-40-1 (20 mg、収率66%) を得た。LCMS (m/z): 619 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 6.5, 4.7 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 6.6, 4.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.53 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.2 Hz, 2H).

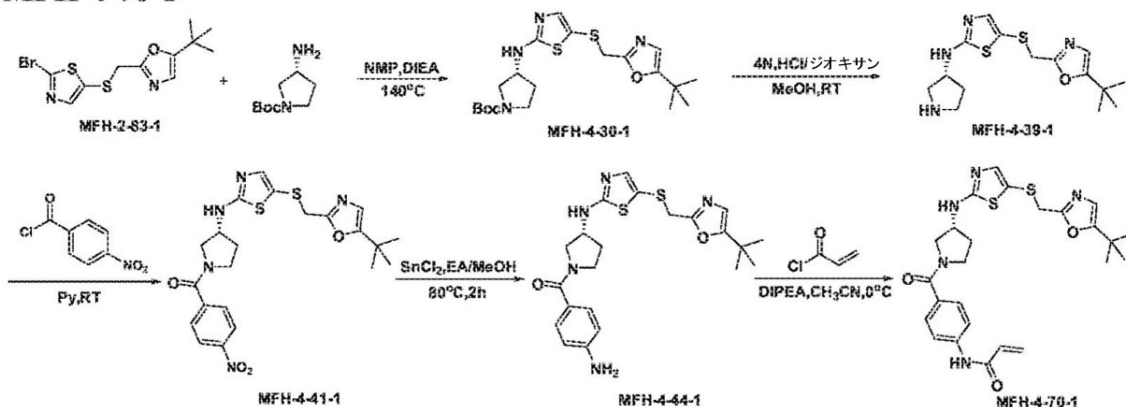
40

50

z, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

【化 2 2 3】

MFH-4-70-1



【 0 4 5 9】

(R) -tert-ブチル-3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート (MFH-4-30-1)

NMP (1 mL) 中の MFH-2-83-1 (150 mg、0.45 mmol)、(R) -tert-ブチル-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (134 mg、0.72 mmol) および DIEA (116 mg、0.9 mmol) の混合物を、140°C で一晩攪拌した。残渣を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒の除去の後で、残渣をシリカゲル (MeOH/DCM = 0~20%) により精製して、MFH-4-30-1 (110 mg、収率 56%) を得た。LCMS (m/z): 439 [M + H]⁺.

【 0 4 6 0】

(R) -5-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)-N-(ピロリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (MFH-4-39-1)

メタノール (3 mL) 中の MFH-4-30-1 (110 mg、0.25 mmol) の溶液に、4 N の HCl/ジオキサン (3 mL) を添加した。溶液を、次いで室温で 3 分間にわたり攪拌し、減圧下において溶媒を取り除くことにより粗生成物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 339 [M + H]⁺.

【 0 4 6 1】

(R) - (3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-イル) (4-ニトロフェニル)メタノン (MFH-4-41-1)

ピロリジン (2 mL) 中の MFH-4-39-1 (80 mg、0.24 mmol)、4-ニトロ安息香酸クロリド (53 mg、0.28 mmol) の混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣を直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 488 [M + H]⁺.

【 0 4 6 2】

(R) - (4-アミノフェニル) (3-(5-(5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-イルアミノ)ピロリジン-1-イル)メタノン (MFH-4-44-1)

酢酸エチルおよびメタノール (1:1) 中の MFH-4-41-1 (117 mg、0.24 mmol) の溶液に、塩化 (II) スズ無水物 (427 mg、1.9 mmol) および濃 HCl (0.1 mL) を添加した。3 時間にわたる 80°C での攪拌の後で、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で中和し、濾

過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール（４：１）で抽出し、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH／DCM＝０～２０％）により精製して、MFH-4-44-1（９０mg、収率８３％）を生じた。LCMS (m/z): 458 [M + H]⁺.

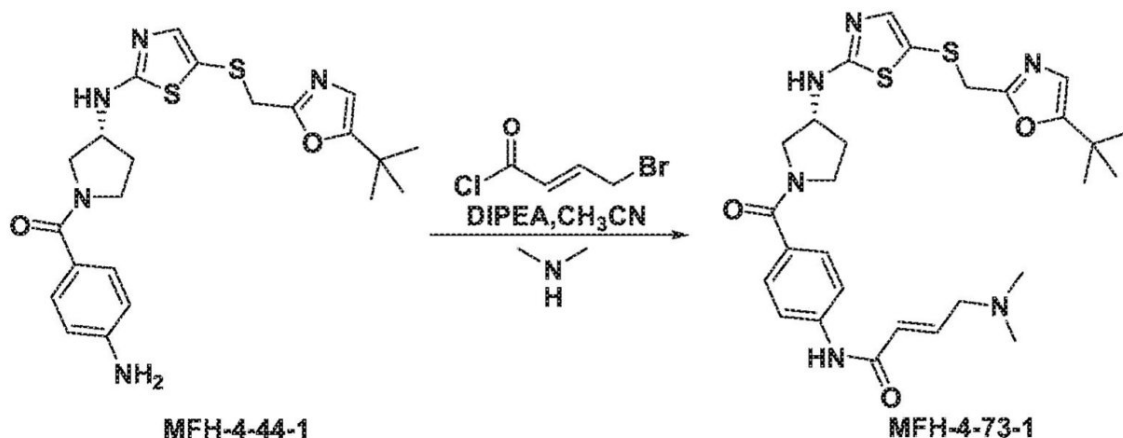
【０４６３】

(R) - N - (4 - (3 - (5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) アクリルアミド (MFH-4-70-1)

CH₃CN (2 mL) 中の MFH-4-44-1 (22 mg、0.05 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に、DCM (0.1 mL) 中の塩化アクリロイル (5 mg、0.06 mmol) を滴加した。混合物を、次いで、0℃で１時間にわたり攪拌した。溶液を、次いで減圧下において濃縮し、残渣を、調製 HPLC (MeOH／H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-4-70-1 (13.4 mg、収率 54%) を生じた。LCMS (m/z): 512 [M + H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 8.38 - 8.21 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.04 - 6.85 (m, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.84 - 5.75 (m, 1H), 3.96 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.57 (ddd, J = 25.0, 12.1, 7.0 Hz, 3H), 3.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 30.0, 14.1 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 9H).

【化 2 2 4】

MFH-4-73-1



【０４６４】

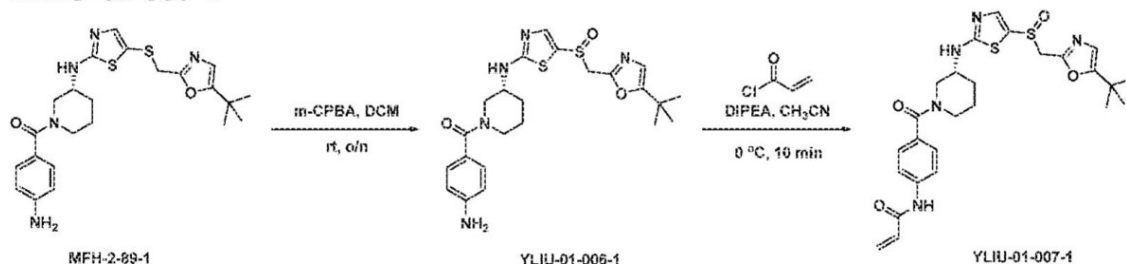
(R, E) - N - (4 - (3 - (5 - ((5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル) メチルチオ) チアゾール - 2 - イルアミノ) ピロリジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エンアミド (MFH-4-73-1)

SOCl₂ (0.2 mL) 中の (E) - 4 - ブロモブト - 2 - エン酸 (15 mg、0.09 mmol) の溶液。混合物を、70℃で１時間にわたり N₂ 雰囲気下において攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次いで、減圧下において濃縮した。残渣を、ジクロロメタンで希釈し、生じた溶液を、0℃で、CH₃CN (2 mL) 中の MFH-4-40-1 (30 mg、0.07 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に滴加した１時間にわたる 0℃での攪拌の後で、THF (2 mol/L、0.1 mL、0.2 mmol) 中のジメチルアミンの溶液を添加し、反応混合物を室温で１時間にわたり攪拌した。減圧下における溶媒の除去により残渣を生じ、これを、HPLC (MeOH／H₂O、0.05% の TFA) により精製して、MFH-4-73-1 (23 mg、収率 61%) を得た。LCMS (m/z): 569 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.30 - 8.19 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 - 6.85 (m, 1H), 6.78 (dd,

$J = 15.1, 7.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $6.75 - 6.65 \text{ (m, 1H)}$, $6.48 \text{ (d, } J = 15.3 \text{ Hz, 1H)}$, 3.97 (s, 2H) , 3.93 (s, 2H) , $3.81 - 3.71 \text{ (m, 1H)}$, $3.65 - 3.42 \text{ (m, 3H)}$, $3.32 \text{ (dd, } J = 10.0, 2.5 \text{ Hz, 1H)}$, $2.81 \text{ (d, } J = 2.5 \text{ Hz, 6H)}$, $2.21 - 2.10 \text{ (m, 1H)}$, $1.99 - 1.85 \text{ (m, 1H)}$, $1.23 - 1.12 \text{ (m, 9H)}$.

【化 2 2 5】

YLIU-01-007-1



10

【0 4 6 5】

(4-アミノフェニル) ((3R)-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)スルフィニル)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (YLIU-01-006-1)

DCM (2 mL) 中の MFH-2-89-1 (30 mg、0.064 mmol) の溶液に、m-CPBA (12 mg、0.07 mmol) を添加し、反応混合物を、室温で一晩攪拌した。次いで、DCM で希釈し、NaHCO₃ 水溶液 (飽和) で洗浄し、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して (DCM 中 0% ~ 15% の MeOH で溶離)、褐色のオイルとして表題の化合物 (20 mg、64%) を生じた。LCMS (m/z): 488 [M + H]⁺.

20

【0 4 6 6】

N-(4-((3R)-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)スルフィニル)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (YLIU-01-007-1)

MeCN (2 mL) 中の YLIU-01-006-1 (20 mg、0.04 mmol) の溶液に、DIPEA (25 mg、0.2 mmol) を添加した。0 °C で、塩化アクリロイル (4 mg、0.044 mmol) を滴加した。LCMS でモニタリングし、反応が完了したら、Na₂CO₃ 水溶液 (飽和) を添加し、生じた混合物を、DCM / i-PrOH (4 / 1) (20 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を、濃縮し、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) で精製して、白色固体として表題の化合物 (8 mg、36.9%) を生じた。LCMS (m/z): 542 [M + H]⁺.

30

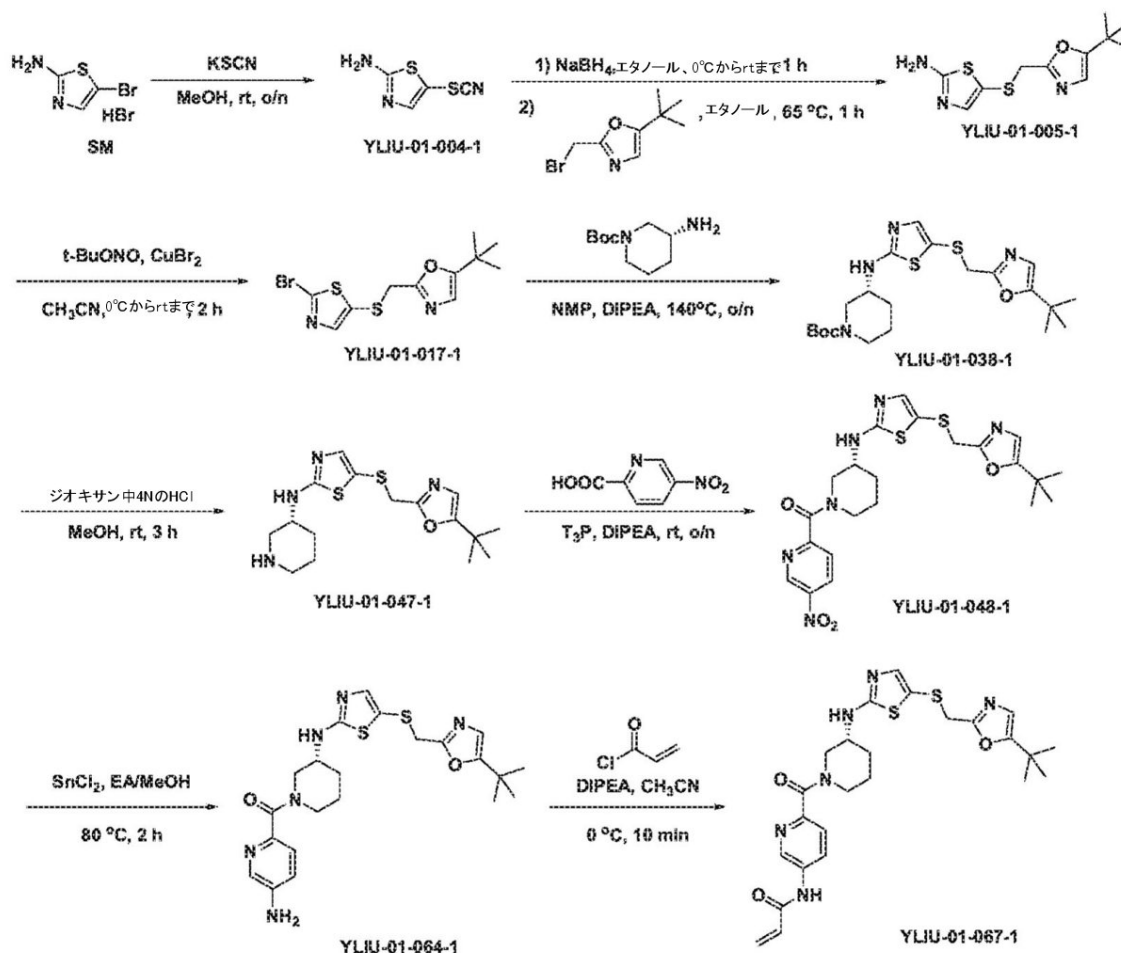
【0 4 6 7】

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.71 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.10 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 1H), 6.23 - 6.06 (m, 1H), 5.77 - 5.57 (m, 1H), 4.62 - 4.44 (m, 2H), 4.42 - 4.20 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 2.02 - 1.68 (m, 2H), 1.57 - 1.32 (m, 2H), 0.99 (s, 9H).

40

【化 2 2 6】

YLIU-01-067-1



【0 4 6 8】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (YLIU-01-004-1)

メタノール (230 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモチアゾール臭化水素酸塩 (7.8 g、30 mmol) およびチオシアン酸カリウム (20.46 g、210.93 mmol) の混合物を、室温で 48 時間にわたり攪拌した。メタノールを蒸発させ、水 (30 mL) を添加した。水溶液の pH を、10% の NaOH 水溶液で pH = 12 まで調整し、沈殿を形成させた。固体を濾過により回収して、褐色っぽい固体として化合物 YLIU-01-004-1 (3.3 g、70%) を生じた。LCMS (m/z): 158 [M + H]⁺。

【0 4 6 9】

5-((5-tert-ブチルオキサゾール-2-イル)メチルチオ)チアゾール-2-アミン (YLIU-01-005-1)

無水 EtOH (3 mL) 中の化合物 YLIU-01-004-1 (156 mg、1 mmol) の溶液に、0°C で、NaBH₄ (76 mg、2 mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (2 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (2 mL) 中の 2-(ブロモメチル)-5-(tert-ブチル)オキサゾール (240 mg、1.1 mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、65°C で 1 時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAc と水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して (DCM 中 0% ~ 10% の MeOH で溶離)、茶色固体として表題の化合物 (120 mg、44%) を生じた。LCMS (m/z): 270 [M + H]⁺。

【0 4 7 0】

2 - (((2-ブROMOチアゾール-5-イル) チオ) メチル) - 5 - (tert-ブチル) オキサゾール (YLIU-01-017-1)

アセトニトリル (50 mL) 中の CuBr_2 (2.32 g、10 mmol) の溶液に、0 °Cで、 $t\text{-BuONO}$ (1.1 g、10 mmol) を添加し、その後、化合物 YLIU-01-04-1 (1.66 g、6.13 mmol) を添加した。混合物を、0 °Cで1時間にわたり、次いで室温で1時間にわたり攪拌した。酢酸エチルを添加し、有基層を、塩酸 (2 × 50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製し、橙色のオイルとして YLIU-01-017-1 (690 mg、33%) を生じた。LCMS (m/z): 333 [M + H]⁺.

【0471】

tert-ブチル (R) - 3 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (YLIU-01-038-1)

NMP (3 mL) 中の YLIU-01-017-1 (150 mg、0.45 mmol)、tert-ブチル (R) - 3 - アミノピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.9 mmol)、DIPEA (0.24 mL、1.35 mmol) の混合物を、140 °Cまで一晩加熱した。溶液を、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。有機相を、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH / DCM、0 ~ 20%) で精製して、YLIU-01-038-1 (150 mg、73%) を生じた。LCMS (m/z): 453 [M + H]⁺.

【0472】

(R) - 5 - (((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) - N - (ピペリジン-3-イル) チアゾール-2-アミン (YLIU-01-047-1)

メタノール (2 mL) 中の化合物 YLIU-01-038-1 (150 mg、0.33 mmol) の混合物に、4 N の HCl / ジオキサン (2 mL) を添加し、生じた溶液を室温で3時間にわたり攪拌した。混合物を、減圧下において濃縮し、 HCl 塩として表題の化合物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 353 [M + H]⁺.

【0473】

(R) - (3 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) (5-ニトロピリジン-2-イル) メタノン (YLIU-01-048-1)

DCM (2 mL) 中の YLIU-01-047-1 (50 mg、0.12 mmol)、5-ニトロピコリン酸 (23 mg、0.14 mmol) および DIPEA (78 mg、0.6 mmol) の混合物に、室温で、 T_3P (EA 中 50% 溶液、230 mg、0.36 mmol) を滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20 mL) で希釈し、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH / DCM、0 ~ 20%) で精製して、黄色固体として表題の化合物 (46 mg、76%) を生じた。LCMS (m/z): 503 [M + H]⁺.

【0474】

(R) - (5-アミノピリジン-2-イル) (3 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン (YLIU-01-064-1)

酢酸エチルおよびメタノール (2 mL、1 : 1) 中の YLIU-01-048-1 (46 mg、0.091 mmol) の溶液に、室温で、塩化 (II) スズ (138 mg、0.73 mmol) を添加した。2時間にわたり 80 °Cで攪拌した後、反応混合物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、濾過した。濾過物を、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。組み合わせた有機層を、減圧下において濃縮し、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 ~ 20%) により精製して、黄色固体として YLIU-01-064-1 (16 mg、37%) を生じた。LCMS (m/z): 473 [M + H]⁺.

10

20

30

40

50

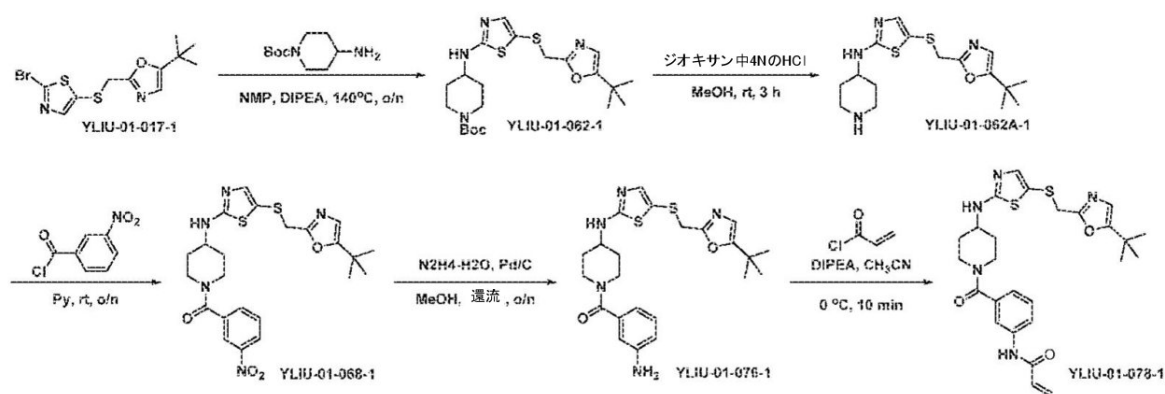
【0475】

(R)-N-(6-(3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-3-イル)アクリルアミド (YLIU-01-067-1)

MeCN (2 mL) 中の YLIU-01-064-1 (16 mg、0.034 mmol) および DIPEA (13 mg、0.1 mmol) の溶液に、0℃で、塩化アクリロイル (4 mg、0.044 mmol) を滴加した。LCMS でモニタリングし、反応が完了したら、Na₂CO₃ 水溶液 (飽和) を添加し、生じた混合物を、DCM/i-PrOH (4/1) (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮し、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) で精製して、白色固体として表題の化合物 (1.3 mg、7.27%) を生じた。LCMS (m/z): 527 [M + H]⁺.

【化227】

YLIU-01-078-1



【0476】

tert-ブチル-4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (YLIU-01-062-1)

NMP (3 mL) 中の YLIU-01-017-1 (150 mg、0.45 mmol)、tert-ブチル-4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.9 mmol)、DIPEA (0.24 mL、1.35 mmol) の混合物を、140℃まで一晩加熱した。溶液を、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~20%) で精製して、YLIU-01-062-1 (150 mg、73%) を生じた。LCMS (m/z): 453 [M + H]⁺.

【0477】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ-N-(ピペリジン-4-イル)チアゾール-2-アミン (YLIU-01-062A-1)

メタノール (2 mL) 中の化合物 YLIU-01-062-1 (150 mg、0.33 mmol) の混合物に、4N の HCl/ジオキサン (2 mL) を添加し、生じた溶液を室温で3時間にわたり攪拌した。混合物を、減圧下において濃縮し、HCl 塩として表題の化合物を生じ、これを直接次のステップにおいて用いた。LCMS (m/z): 353 [M + H]⁺.

【0478】

(4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)(3-ニトロフェニル)メタノン (YLIU-01-068-1)

ピリジン (2 mL) 中の YLIU-01-062A-1 (330 mg、0.89 mmol)、3-ニト

ロベンゾイルクロリド (330 mg、1.78 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、減圧下において濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (MeOH / DCM、0 ~ 20%) で精製して、黄色固体として YLIU-01-068-1 (320 mg、72%) を生じた。LCMS (m/z): 502 [M + H]⁺。

【0479】

(3-アミノフェニル) (4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)メタノン (YLIU-01-076-1)

MeOH (3 mL) 中の YLIU-01-068-1 (100 mg、0.2 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、20 mg) および N₂H₄·H₂O (0.1 mL) を添加した。反応混合物を、80℃で一晩撹拌し、次いで、セライトを通して濾過した。濾過物を濃縮して、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製して、黄色のオイルとして表題の化合物 (27 mg、29%) を生じた。LCMS (m/z): 472 [M + H]⁺。

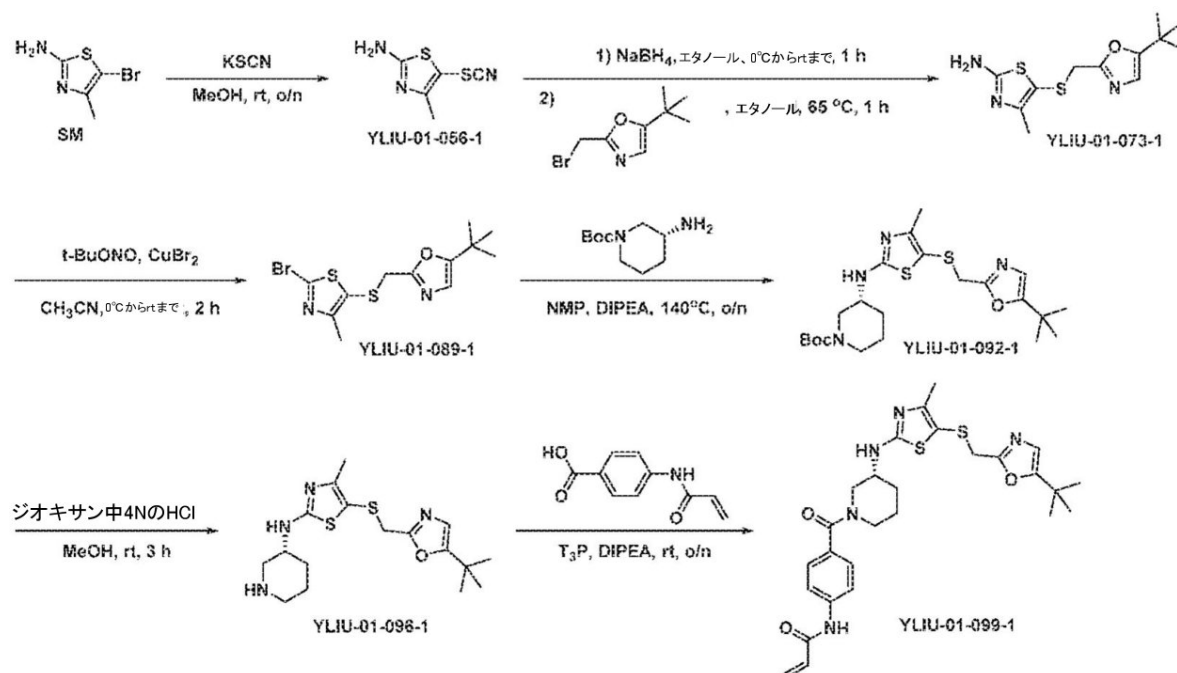
【0480】

N-((3-((4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (YLIU-01-078-1)

MeCN (2 mL) 中の YLIU-01-076-1 (20 mg、0.042 mmol) および DIPEA (17 mg、0.13 mmol) の溶液に、0℃で、塩化アクリロイル (4.2 mg、0.046 mmol) を滴加した。LCMS でモニタリングし、反応が完了したら、Na₂CO₃ 水溶液 (飽和) を添加し、生じた混合物を、DCM / i-PrOH (4 / 1) (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮し、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) で精製して、白色固体として表題の化合物 (1.4 mg、6.3%) を生じた。LCMS (m/z): 526 [M + H]⁺。

【化228】

YLIU-01-099-1



【0481】

4-メチル-5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (YLIU-01-056-1) メタノール (20 mL) 中の 2-アミノ-5-プロモチアゾール臭化水素酸塩 (580 mg、3 mmol) およびチオシアン酸カリウム (2.9 g、30 mmol) の混合物を、室温で48時間にわたり撹拌した。メタノールを蒸発させ、水 (3 mL) を添加した。水

溶液のpHを、10%のNaOH水溶液でpH=12まで調整し、沈殿を形成させた。固体を濾過により回収して、褐色っぽい固体として化合物YLIU-01-056-1 (480mg、93%)を生じた。LCMS (m/z): 172 [M + H]⁺.

【0482】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-4-メチルチアゾール-2-アミン (YLIU-01-073-1)

無水EtOH (3mL) 中の化合物YLIU-01-056-1 (171mg、1mmol) の溶液に、0℃で、NaBH₄ (76mg、2mmol) を少しずつ添加した。混合物を室温で1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (2mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (2mL) 中の2-(ブロモメチル)-5-(tert-ブチル)オキサゾール (240mg、1.1mmol) の溶液を添加した。生じた暗色の反応混合物を、65℃で1時間にわたり加熱し、次いで、真空下において冷却して濃縮した。残渣を、EtOAcと鹹水との間で分割した。有機相を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、シリカゲルカラムで濃縮および精製して (DCM中0%~10%のMeOHで溶離)、褐色のオイルとして表題の化合物 (314mg、>100%) を生じた。LCMS (m/z): 284 [M + H]⁺.

【0483】

2-((2-ブromo-4-メチルチアゾール-5-イル)チオ)メチル)-5-(tert-ブチル)-4-メチルオキサゾール (YLIU-01-089-1)

0℃のアセトニトリル (10mL) 中のCuBr₂ (423mg、1.9mmol) の溶液に、t-BuONO (200mg、1.9mmol) を添加し、その後、化合物YLIU-01-073-1 (314mg、1.1mmol) を添加した。混合物を0℃で1時間、次いで室温で1時間にわたり攪拌した。酢酸エチルを添加し、有基層を、塩酸 (2×50mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、真空下において濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上で精製し、橙色のオイルとしてYLIU-01-089-1 (140mg、37%) を生じた。LCMS (m/z): 347 [M + H]⁺.

【0484】

tert-ブチル (R)-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (YLIU-01-092-1)

NMP (3mL) 中のYLIU-01-089-1 (140mg、0.4mmol)、tert-ブチル (R)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (160mg、0.8mmol)、DIPEA (0.22mL、1.2mmol) の混合物を、140℃まで一晩加熱した。溶液を、水 (20mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~20%) で精製して、YLIU-01-092-1 (220mg、>100%) を生じた。LCMS (m/z): 467 [M + H]⁺.

【0485】

(R)-5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-4-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (YLIU-01-096-1)

メタノール (2mL) 中の化合物YLIU-01-092-1 (220mg、0.47mmol) の混合物に、4NのHCl/ジオキサン (2mL) を添加し、生じた溶液を室温で3時間にわたり攪拌した。混合物を濃縮して、残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (88mg、51%) を生じた。LCMS (m/z): 367 [M + H]⁺.

【0486】

(R)-N-(4-(3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-4-メチルチアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (YLIU-01-099-1)

DCM (2mL) 中のYLIU-01-096-1 (22mg、0.06mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (14mg、0.072mmol) およびDIPEA (39mg、0.3

10

20

30

40

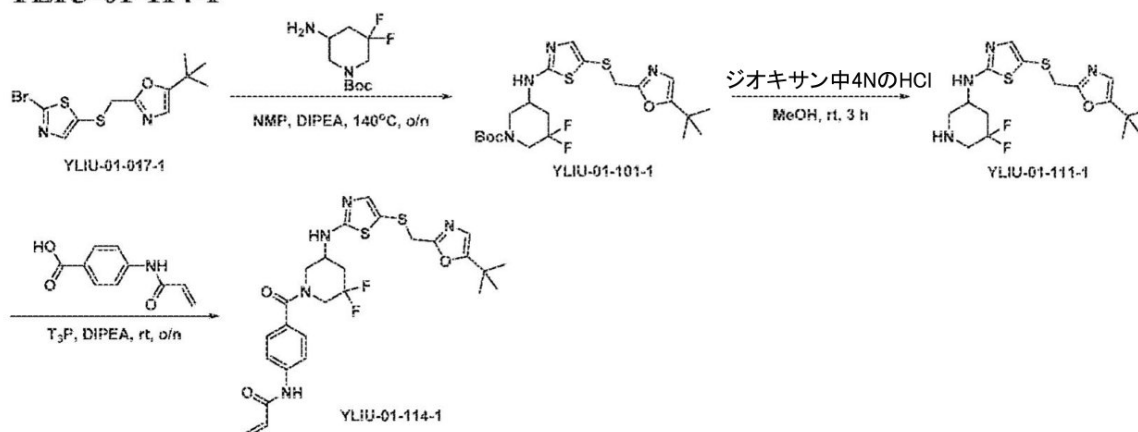
50

mmol) の混合物に、室温で T_3P (EA 中 50% 溶液、57 mg、0.18 mmol) を、滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20 mL) で希釈し、鹹水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (17.1 mg、53%) を生じた。LCMS (m/z): 540 [$M + H$]⁺. [0487]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.44 - 7.89 (m, 1H), 7.81 - 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.81 - 6.60 (m, 1H), 6.51 - 6.36 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 1H), 5.88 - 5.67 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.63 - 1.39 (m, 5H), 1.19 (s, 9H).

【化229】

YLIU-01-114-1



【0488】

tert-ブチル-5-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (YLIU-01-101-1)

NMP (3 mL) 中の YLIU-01-017-1 (130 mg、0.4 mmol)、tert-ブチル-5-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg、1.5 mmol)、DIPEA (0.36 mL、1.8 mmol) の混合物を、140°C まで一晩加熱した。溶液を、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~20%) で精製して、YLIU-01-101-1 (12 mg、6%) を生じた。LCMS (m/z): 489 [$M + H$]⁺.

【0489】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-N-(5,5-ジフルオロピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン (YLIU-01-111-1)

メタノール (2 mL) 中の化合物 YLIU-01-101-1 (12 mg、0.024 mmol) の混合物に、4N の HCl/ジオキサン (2 mL) を添加し、生じた溶液を室温で3時間にわたり攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を、HCl 塩として直接次のステップに用いた。LCMS (m/z): 389 [$M + H$]⁺.

【0490】

N-(4-(5-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (YLIU-01-114-1)

DCM (2 mL) 中の YLIU-01-111-1 (10 mg、粗 HCl 塩)、4-アクリルアミド安息香酸 (6 mg、0.03 mmol) および DIPEA (16 mg、0.12 mmol)

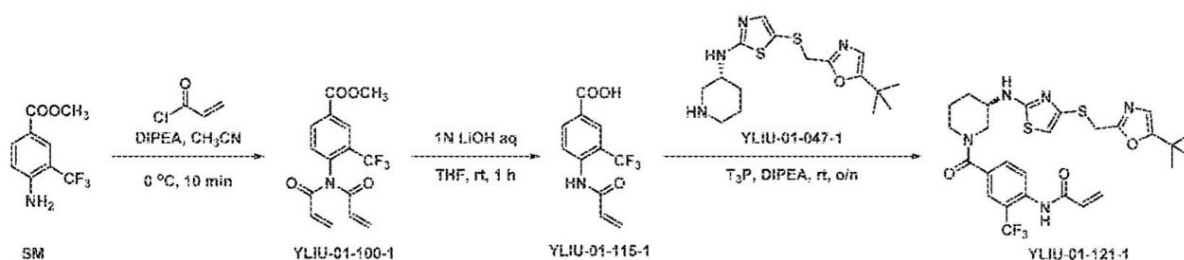
の混合物に、室温でT₃P (EA中50%溶液、46mg、0.07mmol)を滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20mL)で希釈し、鹼水 (50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製し、黄色固体として表題の化合物 (2.5mg、19%)を生じた。LCMS (m/z): 562 [M + H]⁺.

【0491】

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.83 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 3.22 - 2.90 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

【化230】

YLIU-01-121-1



【0492】

メチル-4-(N-アクリロイルアクリルアミド)-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (YLIU-01-100-1)

MeCN (5mL)中のメチル-4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾエート (220mg、1mmol)およびDIPEA (390mg、3mmol)の溶液に、0℃で塩化アクリロイル (108mg、1.2mmol)を滴加した。反応を室温で1時間にわたり攪拌し、次いで、Na₂CO₃水溶液 (飽和)を添加し、生じた混合物を、DCM (20mL×2)で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮し、SGC (ヘキサン/EA = 4/1)で精製して、白色固体としてYLIU-01-100-1 (114mg、35%)を生じた。LCMS (m/z): 328 [M + H]⁺.

【0493】

4-アクリルアミド-3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (YLIU-01-115-1)

THF (4mL)中のYLIU-01-100-1 (114mg、0.35mmol)の溶液に、1NのLiOH水溶液 (4mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたり攪拌し、次いで、4NのHCl水溶液でpH<7に調整した。生じた混合物を、EA (20mL×3)で抽出し、鹼水 (50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過および濃縮して、白色固体として所望される生成物 (110mg、>100%)を生じた。LCMS (m/z): 260 [M + H]⁺.

【0494】

(R)-N-(4-(3-((4-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリルアミド (YLIU-01-121-1)

DCM (2mL)中のYLIU-01-047-1 (20mg、0.057mmol)、YLIU-01-115-1 (18mg、0.068mmol)およびDIPEA (37mg、0.285mmol)の混合物に、T₃P (EA中50%溶液、108mg、0.17mmol)を室温で滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20mL)で希釈し、鹼水 (50mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製HPLC (MeOH/H₂O、0.05%のTFA)により精製し、黄色固体として表題の化合物 (17.8mg、53%)を生じた。LCMS (m/z): 594 [M + H]⁺. ¹H

10

20

30

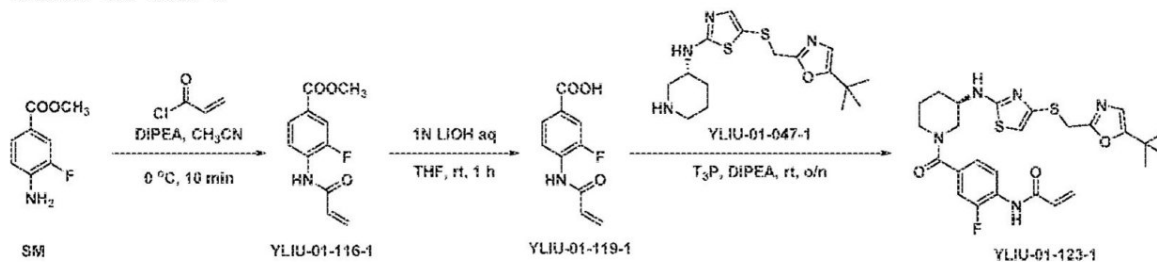
40

50

NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.87 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.08 - 6.66 (m, 2H), 6.64 - 6.50 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.93 - 5.70 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.07 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 9H).

【化231】

YLIU-01-123-1



10

【0495】

メチル-4-アクリルアミド-3-フルオロベンゾエート (YLIU-01-116-1)

MeCN (5 mL) 中のメチル-4-アミノ-3-フルオロベンゾエート (500 mg、3 mmol) および DIPEA (1.65 mL、9 mmol) の溶液に、0°C で塩化アクリロイル (320 mg、3.6 mmol) を滴加した。反応を室温で1時間にわたり攪拌し、次いで、Na₂CO₃ 水溶液 (飽和) を添加し、生じた混合物を、DCM (20 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を濃縮し、EA から再結晶化させて、白色固体として YLIU-01-116-1 (190 mg、28%) を生じた。LCMS (m/z): 224 [M + H]⁺.

20

【0496】

4-アクリルアミド-3-フルオロ安息香酸 (YLIU-01-119-1)

THF/水 (4 mL/4 mL) 中の YLIU-01-116-1 (190 mg、0.85 mmol) の溶液に、LiOH (204 mg、8.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間にわたり攪拌し、次いで、次いで、4N の HCl 水溶液で pH < 7 に調整した。生じた混合物を、EA (20 mL × 3) で抽出し、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮して、白色固体として所望される生成物 (110 mg、61%) を生じた。LCMS (m/z): 210 [M + H]⁺.

30

【0497】

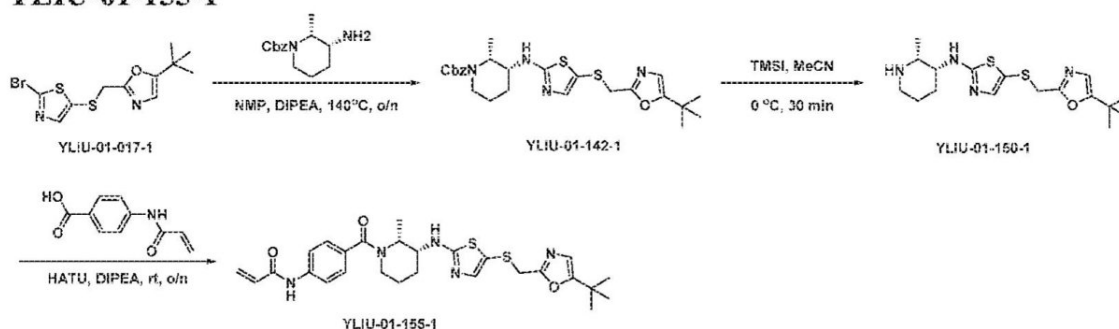
(R)-N-(4-(3-(4-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)アクリルアミド (YLIU-01-123-1)

DCM (2 mL) 中の YLIU-01-047-1 (20 mg、0.057 mmol)、YLIU-01-119-1 (15 mg、0.068 mmol) および DIPEA (37 mg、0.285 mmol) の混合物に、T₃P (EA 中 50% 溶液、108 mg、0.17 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20 mL) で希釈し、鹼水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (23.8 mg、77%) を生じた。LCMS (m/z): 544 [M + H]⁺.¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.44 - 6.97 (m, 2H), 6.74 - 6.53 (m, 3H), 6.36 - 6.21 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.31 - 3.01 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.16 (s, 9H).

40

【化 2 3 2】

YLIU-01-155-1



10

【0498】

ベンジル (2R, 3R) - 3 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール - 2 - イル) メチル) チオ) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (YLIU-01-142-1)

NMP (3 mL) 中の YLIU-01-017-1 (80 mg、0.24 mmol)、ベンジル (2R, 3R) - 3 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、1.2 mmol)、DIPEA (0.42 mL、2.4 mmol) の混合物を、140°C まで一晩加熱した。溶液を、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4 : 1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (MeOH / DCM、0 ~ 20%) で精製して、黄色固体として YLIU-01-142-1 (70 mg、58%) を生じた。LCMS (m/z): 501 [M + H]⁺.

20

【0499】

5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール - 2 - イル) メチル) チオ) - N - ((2R, 3R) - 2 - メチルピペリジン - 3 - イル) チアゾール - 2 - アミン (YLIU-01-150-1)

MeCN (4 mL) 中の化合物 YLIU-01-142-1 (70 mg、0.14 mmol) の混合物に、TMSI (280 mg、1.4 mmol) を添加し、生じた溶液を、0°C で 30 分間にわたり攪拌した。反応を水でクエンチし、生じた溶液を、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (34 mg、66%) を生じた。LCMS (m/z): 367 [M + H]⁺.

30

【0500】

N - (4 - ((2R, 3R) - 3 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール - 2 - イル) メチル) チオ) チアゾール - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) フェニル) アクリルアミド (YLIU-01-155-1)

DMF (2 mL) 中の YLIU-01-150-1 (17 mg、0.046 mmol)、4 - アクリルアミド安息香酸 (10 mg、0.055 mmol) および DIPEA (0.04 mL、0.23 mmol) の混合物に、室温で HATU (35 mg、0.093 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20 mL) で希釈し、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製 HPLC (MeOH / H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (8.2 mg、33%) を生じた。LCMS (m/z): 540 [M + H]⁺.

40

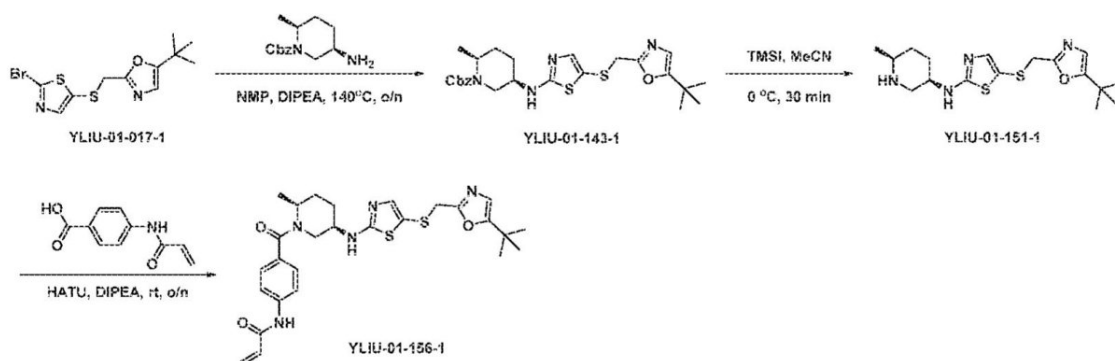
【0501】

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 1.84 - 1.38 (m, 4H), 1.19 (s, 9H), 1.04 (s, 3H).

50

【化 2 3 3】

YLIU-01-156-1



10

【0502】

ベンジル (2S, 5R) - 5 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (YLIU-01-143-1)

NMP (3 mL) 中の YLIU-01-017-1 (80 mg、0.24 mmol)、ベンジル (2S, 5R) - 5-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.2 mmol)、DIPEA (0.42 mL、2.4 mmol) の混合物を、140°C まで一晩加熱した。溶液を、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出した。有機相を、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた、濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラム (MeOH/DCM、0~20%) により精製し、黄色固体として YLIU-01-143-1 (50 mg、42%) を生じた。LCMS (m/z): 501 [M + H]⁺.

20

【0503】

5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) - N - ((3R, 6S) - 6-メチルピペリジン-3-イル) チアゾール-2-アミン (YLIU-01-151-1)

MeCN (4 mL) 中の化合物 YLIU-01-143-1 (50 mg、0.1 mmol) の混合物に、TMSI (200 mg、1 mmol) を添加し、生じた溶液を、0°C で 30 分間にわたり攪拌した。反応を水でクエンチし、生じた溶液を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (20 mg、54%) を生じた。LCMS (m/z): 367 [M + H]⁺.

30

【0504】

N - (4 - ((2S, 5R) - 5 - ((5 - ((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) - 2-メチルピペリジン-1-カルボニル) フェニル) アクリルアミド (YLIU-01-156-1)

DMF (2 mL) 中の YLIU-01-151-1 (20 mg、0.054 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (12.5 mg、0.065 mmol) および DIPEA (0.05 mL、0.27 mmol) の混合物に、HATU (41 mg、0.108 mmol) を室温で添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶液を、DCM (20 mL) で希釈し、鹹水 (50 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮した。残渣を、調製 HPLC (MeOH/H₂O、0.05% の TFA) により精製し、黄色固体として表題の化合物 (11 mg、38%) を生じた。LCMS (m/z): 540 [M + H]⁺.

40

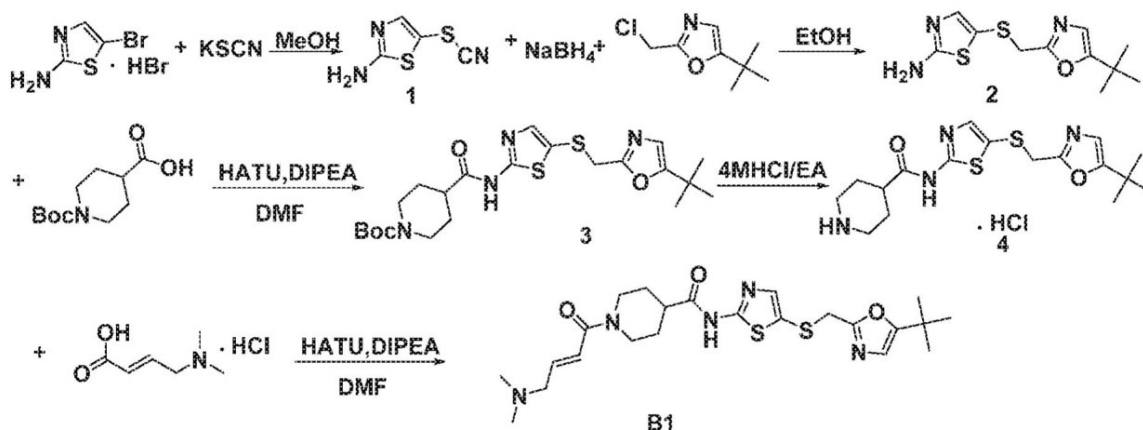
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.45 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.34 - 3.02 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.71 (m, 4H),

50

1.35 - 0.88 (m, 12H).

【化 2 3 4】

B1の合成



10

【0505】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺.

20

【0506】

5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-((tert-ブチル)-2-((クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

30

【0507】

tert-ブチル-4-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3)

DMF (1 mL) および DCM (2 mL) 中の 5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (186 mg、0.69 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (229 mg、0.94 mmol)、DMAP (42.8 mg、0.35 mmol)、およびトリエチルアミン (0.2 mL、1.4 mmol) の溶液に、室温で EDAC (267 mg、1.4 mmol) を添加した。反応混合物を、1.5 時間にわたり攪拌し、EtOAc で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (226 mg、83%) を得た。MS m/z 481.18 [M+H]⁺.

40

【0508】

50

N-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(4)

4MのHCl EtOAc(5mL)中のtert-ブチル-4-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(117mg、0.24mmol)の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物(4)(100mg、100%)を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 381.14 [M+H]⁺.

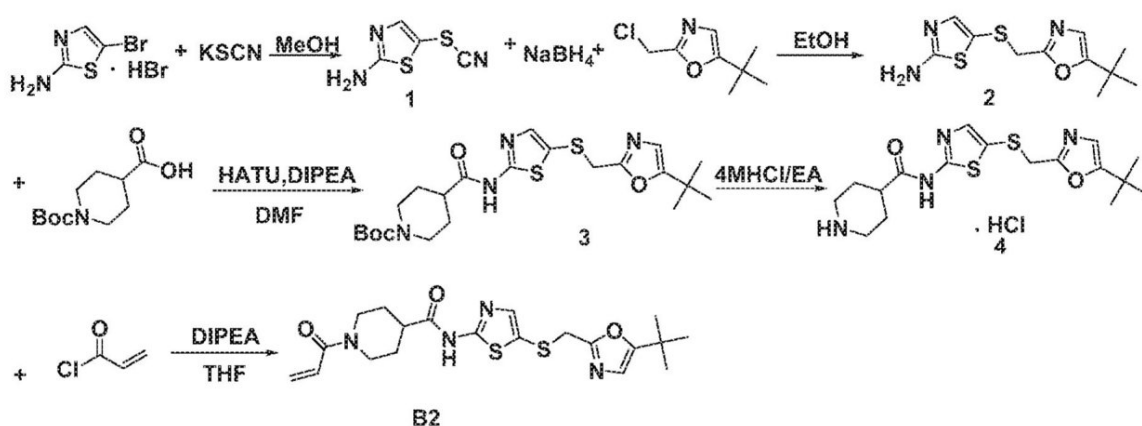
【0509】

(E)-N-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペリジン-4-カルボキサミド(B1)

DMF(1mL)中のN-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(100mg、0.24mmol)の溶液に、HATU(110mg、0.29mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン酸塩酸塩(45mg、0.27mmol)およびDIPEA(125mg、0.96mmol)を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc(100mL)で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物(6mg、5.1%)を得た。MS m/z 492.21[M+H]⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42(s, 1H), 10.66(s, 2H), 7.77(s, 2H), 7.40(s, 3H), 6.83(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.51(d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.52-4.17(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.63(s, 1H), 3.08(s, 2H), 2.77(s, 6H), 2.02(s, 2H), 1.72(s, 3H), 1.46(s, 2H), 1.19(s, 9H).

【化235】

B2の合成



【0510】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン(1)

メタノール(100mL)中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(5.2g、20mmol)の溶液に、室温でKSCN(19.5g、200mmol)を添加した。生じた混合物を、20時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O(150mL)で希釈した。溶液のpHを、10%のNa₂CO₃で10まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物(1)(1.8g、58%)を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺.

【0511】

5-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン(2)

無水EtOH (50 mL) 中の5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (10 mL) 中の5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル) オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いでEtOAcと鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

【0512】

tert-ブチル-4-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3)

DMF (1 mL) およびDCM (2 mL) 中の5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-アミン (186 mg、0.69 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (229 mg、0.94 mmol)、DMAP (42.8 mg、0.35 mmol)、およびトリエチルアミン (0.2 mL、1.4 mmol) の溶液に、室温で、EDAC (267 mg、1.4 mmol) を添加した。反応混合物を、1.5時間にわたり攪拌し、EtOAcで希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (226 mg、83%) を得た。MS m/z 481.18 [M+H]⁺.

【0513】

N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩 (4)

4 MのHCl EtOAc (3 mL) 中のtert-ブチル-4-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (20 mg、0.047 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (100 mg、100%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 381.14 [M+H]⁺.

【0514】

1-アクリロイル-N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド (B2)

THF (5 mL) 中のN-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩 (20 mg、0.05 mmol) の溶液に、0℃で1時間かけて、DIPEA (17 mg、0.15 mmol) および塩化アクリロイル (43 mg、0.05 mmol) を添加した。生じた混合物を、室温で2時間にわたり攪拌した。次いでそれを濃縮して、シリカゲルカラムにより精製して、やや白色の固体として表題の化合物 (11 mg、50.7%) を得た。MS m/z 435.15 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.64 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.58 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 17.6, 10.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.68 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.24 (s, 9H).

10

20

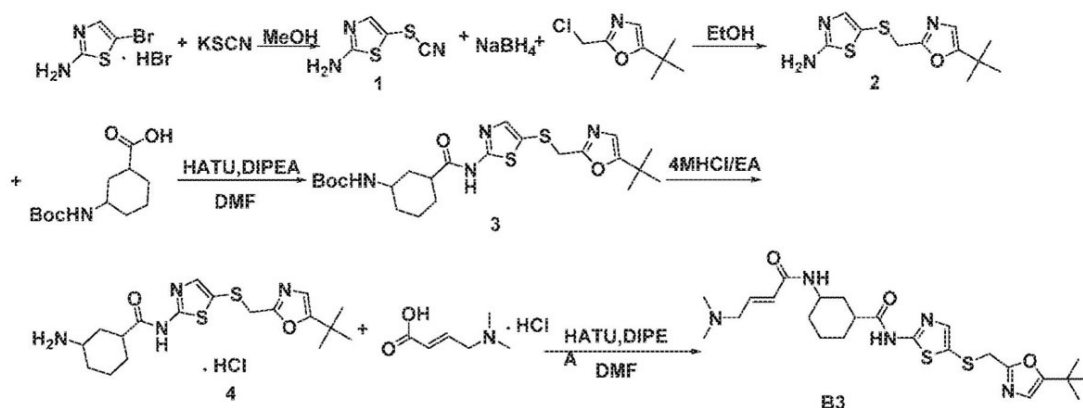
30

40

50

【化 2 3 6】

B3の合成



10

【0 5 1 5】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10%の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

20

【0 5 1 6】

5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-((tert-ブチル)-2-((クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

30

【0 5 1 7】

tert-ブチル (3-((5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート (3) DMF (2 mL) 中の 5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (160 mg、0.6 mmol) の溶液に、HATU (456 mg、1.2 mmol)、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (292 mg、1.2 mmol)、および DIPEA (143 mg、2.4 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (150 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (210 mg、70%) を得た。MS m/z 495.20 [M+H]⁺。

40

【0 5 1 8】

3-アミノ-N-(5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド塩酸塩 (4)

4 M の HCl EtOAc (5 mL) tert-ブチル (3-((5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロヘキシル)カルバメート (3) (210 mg、70%) を得た。MS m/z 495.20 [M+H]⁺。

50

チル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) シクロヘキシル) カルバメート (210mg、0.424mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (182mg、99%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 395.15 $[M+H]^+$.

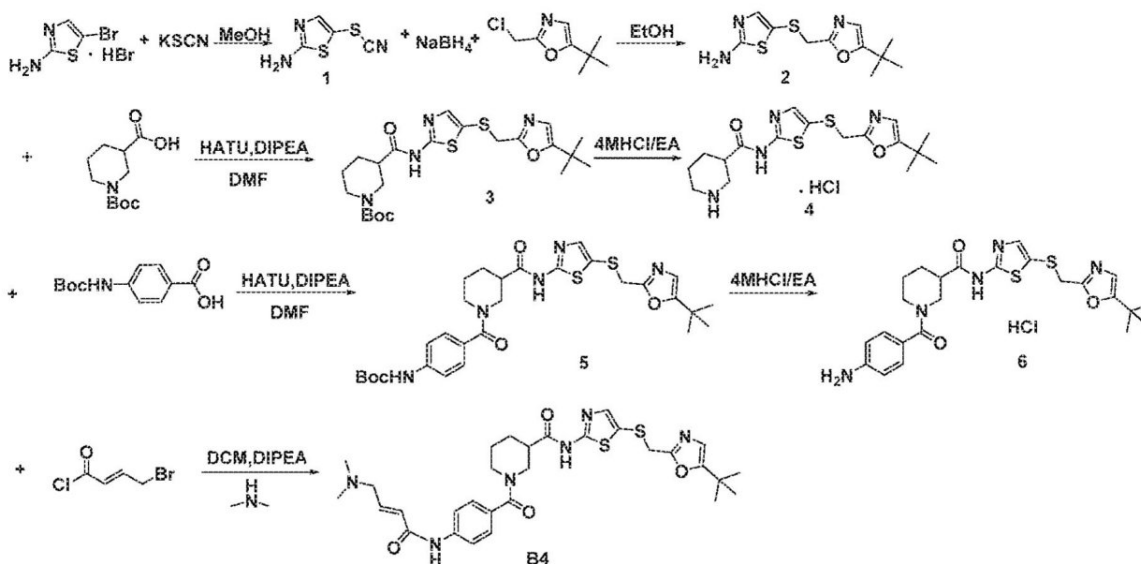
【 0 5 1 9 】

(E)-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)シクロヘキサン-1-カルボキサミド (B3)

DMF (1 mL) 中の 3-アミノ-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)シクロヘキサン-1-カルボキサミド塩酸塩 (130 mg、0.3 mmol) の溶液に、HATU (228 mg、0.6 mmol)、(E)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン酸塩酸塩 (100 mg、0.6 mmol)、および DIPEA (0.214 mL、1.2 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹼水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (48 mg、33%) を得た。MS m/z 506.26 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.63 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.30 (s, 4H), 1.18 (s, 9H).

【化 2 3 7】

B4の合成



【 0 5 2 0 】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール（100 mL）中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩（5.2 g、20 mmol）の溶液に、室温でKSCN（19.5 g、200 mmol）の添加した。生じた混合物を、20時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O（150 mL）で希釈した。溶液のpHを、10%のNa₂CO₃で10まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物（1）（1.8 g、58%）を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺.

【 0 5 2 1 】

5 - (((5 - (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-アミン (2)

無水EtOH (50 mL) 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (10 mL) 中の5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル) オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いでEtOAcと鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

【0522】

tert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (3)

DMF (2 mL) 中の5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-アミン (200 mg、0.74 mmol) の溶液に、HATU (562 mg、1.5 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-カルボン酸 (343 mg、1.5 mmol)、およびDIPEA (0.54 mL、3 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (150 mL) 希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (260 mg、73%) を得た。MS m/z 481.19 [M+H]⁺.

【0523】

N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (4)

4 MのHCl EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (260 mg、0.54 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (180 mg、80%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 381.14 [M+H]⁺.

【0524】

tert-ブチル (4-(3-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) カルバメート (5)

DMF (2 mL) 中のN-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (180 mg、0.43 mmol) の溶液に、HATU (329 mg、0.86 mmol)、4-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) 安息香酸 (205 mg、0.86 mmol)、およびDIPEA (0.38 mL、2.15 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (5) (80 mg、31%) を得た。MS m/z 600.23 [M+H]⁺.

【0525】

1-(4-アミノベンゾイル)-N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (6)

4 MのHCl EtOAc (3 mL) 中のtert-ブチル (4-(3-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) カルバメート (80 mg、0.13

10

20

30

40

50

3 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で 30 分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (6) (65 mg、91%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 381.14 [M+H]⁺.

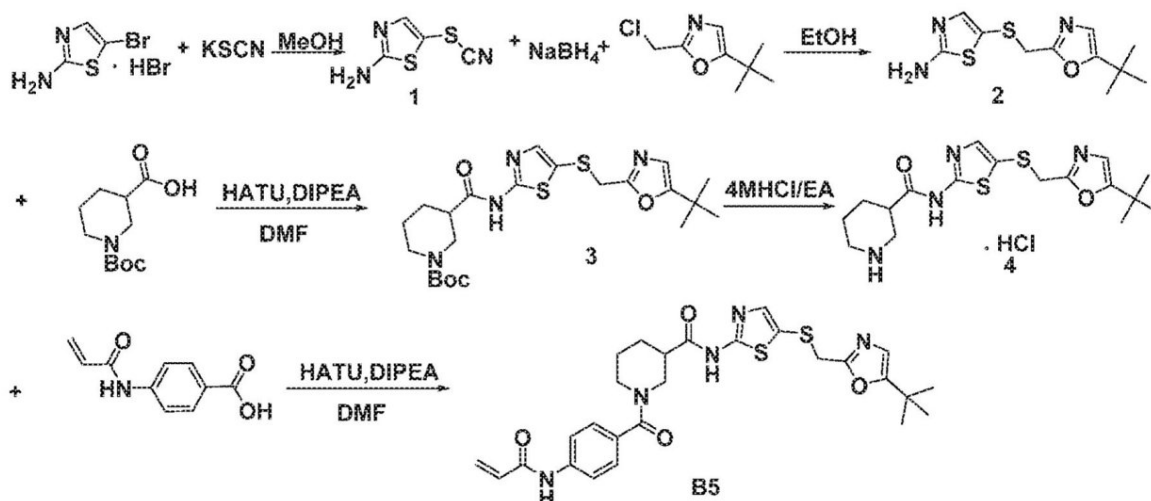
【0526】

(E)-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)-1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)ベンゾイル)ピペリジン-3-カルボキサミド (B4)

DCM (5 mL) 中の 1-(4-アミノベンゾイル)-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (0.60 g、0.112 mmol) の溶液に、0℃で 3 時間にわたり DIPEA (0.2 mL、1.34 mmol) および (E)-4-ブロモブト-2-エノイルクロリド (22.5 mg、0.134 mmol) を添加した。次いで、それに、THF (2 mL) 中の 4.0 M のジメチルアミンを添加した。生じた混合物を、室温で 2 時間にわたり攪拌した。次いでそれを濃縮して、シリカゲルカラムにより精製して、やや白色の固体として表題の化合物を得た (8 mg、11.7%)。MS m/z 611.24 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (s, 1H), 10.66 (s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.40 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.17 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.02 (s, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.46 (s, 2H), 1.19 (s, 9H).

【化238】

B5の合成



【0527】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10%の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺.

【0528】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL

をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (10 mL) 中の5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いでEtOAcと鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

【0529】

tert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3)

DMF (2 mL) 中の5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (65 mg、0.24 mmol) の溶液に、HATU (183 mg、0.48 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (83 mg、0.36 mmol) およびDIPEA (126 mg、0.96 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (23 mg、20%) を得た。MS m/z 481.19 [M+H]⁺.

【0530】

N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (4)

4 MのHCl EtOAc (2 mL) 中のtert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (23 mg、0.048 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (16 mg、80%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 381.14 [M+H]⁺.

【0531】

1-(4-アクリルアミドベンゾイル)-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド (B5)

DMF (1 mL) 中のN-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド塩酸塩 (50 mg、0.12 mmol) の溶液に、HATU (92 mg、0.24 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (46 mg、0.24 mmol)、およびDIPEA (0.22 mL、1.2 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (8 mg、12%) を得た。MS m/z 554.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 - 7.22 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.44 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.12 (s, 9H).

10

20

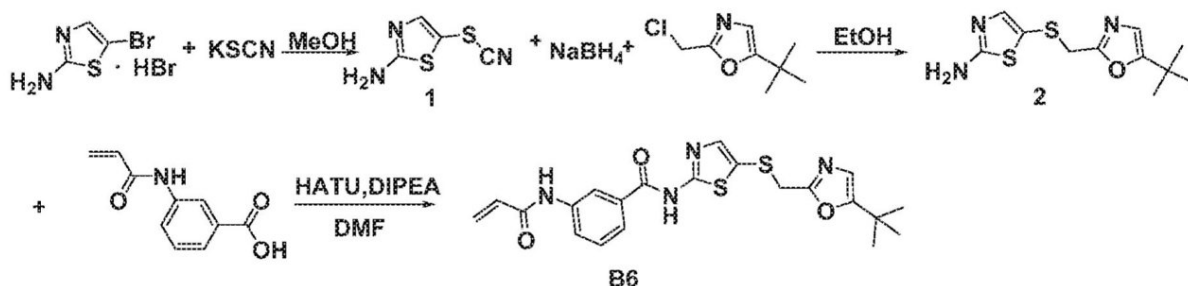
30

40

50

【化 2 3 9】

B6の合成



10

【0 5 3 2】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

【0 5 3 3】

5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-((tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

30

【0 5 3 4】

3-アクリルアミド-N-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (B6)

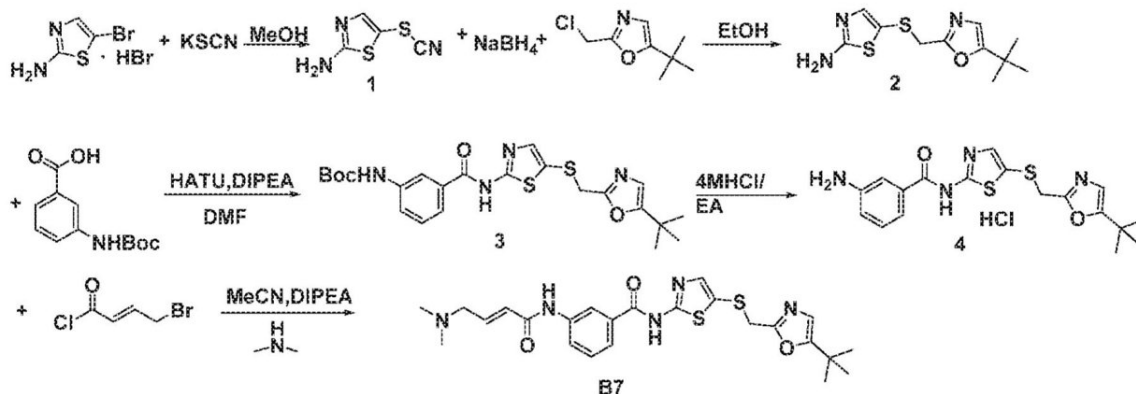
DMF (1 mL) 中の 5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (54 mg、0.2 mmol) の溶液に、HATU (160 mg、0.42 mmol)、3-アクリルアミド安息香酸 (60 mg、0.31 mmol)、および DIPEA (52 mg、0.4 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (7 mg、8%) を得た。MS m/z 443.12 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.36 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.24 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 1.23 (s, 9H)。

40

50

【化 2 4 0】

B7の合成



10

【0 5 3 5】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10%の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

20

【0 5 3 6】

5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-((tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

30

【0 5 3 7】

tert-ブチル (3-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (3)

DMF (2 mL) 中の 5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (404 mg、1.5 mmol) の溶液に、HATU (1.14 g、3 mmol)、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸 (573 mg、3 mmol)、および DIPEA (1.05 mL、6 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (200 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (490 mg、67%) を得た。MS m/z 489.15 [M+H]⁺。

40

【0 5 3 8】

3-アミノ-N-(5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド塩酸塩 (4)

4MのHCl EtOAc (5 mL) tert-ブチル (3-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (3) (490 mg、67%) を得た。MS m/z 489.15 [M+H]⁺。

50

チル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) カルバメート (245 mg、0.5 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (212 mg、100%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 389.11 [M+H]⁺。

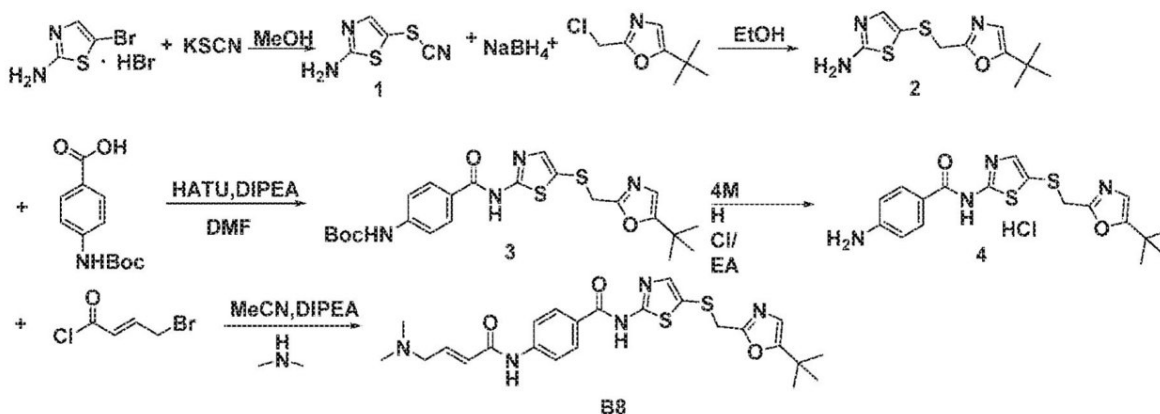
【0539】

(E)-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)ベンズアミド (B7)

MeCN (5 mL) 中の3-アミノ-N-(5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド塩酸塩 (83 mg、0.195 mmol) の溶液に、0℃で3分間にわたりDIPEA (77.6 mg、0.6 mmol)、および(E)-4-ブロモブト-2-エノイルクロリド (40.26 mg、0.22 mmol) を添加した。次いで、それに、THF (1 mL) 中の4.0 Mのジメチルアミンを添加した。生じた混合物を、室温で2時間にわたり攪拌した。次いでそれを濃縮して、シリカゲルカラムにより精製して、やや黄色固体として表題の化合物 (7 mg、7.2%) を得た。MS m/z 500.18 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.01 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。

【化241】

B8の合成



【0540】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液のpHを、10%のNa₂CO₃で10まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

【0541】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水EtOH (50 mL) 中の5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を1時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL

をゆっくりと導入した。1時間後、EtOH (10 mL) 中の5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いでEtOAcと鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

【0542】

tert-ブチル (4-(5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (3)

DMF (1 mL) 中の5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (220 mg、0.82 mmol) の溶液に、HATU (623 mg、1.64 mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ安息香酸 (390 mg、1.64 mmol) およびDIPEA (0.6 mL、3.28 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (150 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (200 mg、50%) を得た。MS m/z 489.15 [M+H]⁺.

【0543】

4-アミノ-N-(5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド塩酸塩 (4)

4 MのHCl EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチル (4-(5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (200 mg、0.41 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (174 mg、100%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 389.11 [M+H]⁺.

【0544】

(E)-N-(5-(5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エナミド)ベンズアミド (B8)

MeCN (5 mL) 中の4-アミノ-N-(5-(5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド塩酸塩 (75 mg、0.177 mmol) の溶液に、0℃で3分間かけて、DIPEA (0.3 mL、2.6 mmol) および(E)-4-ブロモブト-2-エノイルクロリド (46.85 mg、0.256 mmol) を添加した。次いで、それに、THF (1 mL) 中の4.0 Mのジメチルアミンを添加した。生じた混合物を、室温で2時間にわたり攪拌した。次いでそれを濃縮して、シリカゲルカラムにより精製して、やや黄色の固体として表題の化合物 (7 mg、8%) を得た。MS m/z 500.18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.27 (s, 9H).

10

20

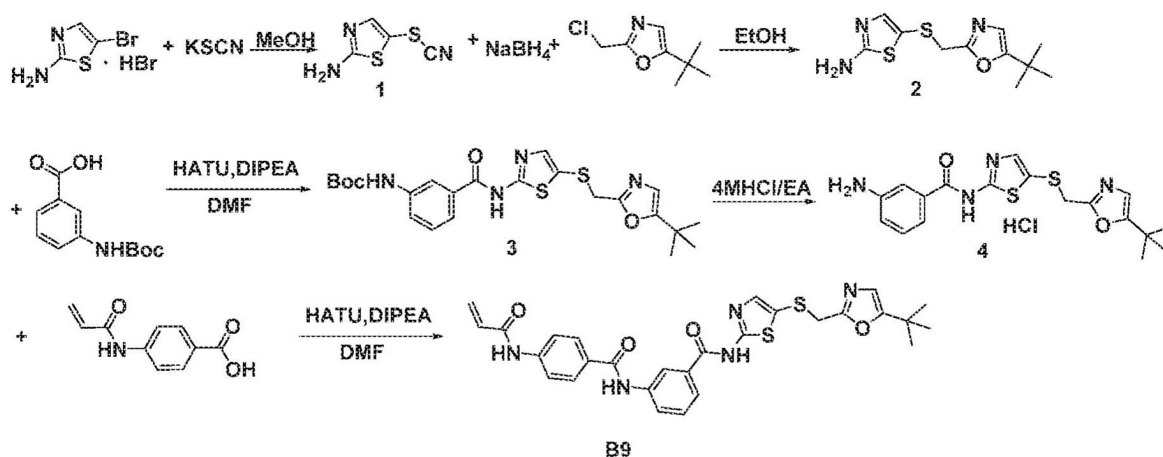
30

40

50

【化 2 4 2】

B9の合成



10

【0 5 4 5】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (100 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (5.2 g、20 mmol) の溶液に、室温で KSCN (19.5 g、200 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (150 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (1.8 g、58%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

20

【0 5 4 6】

5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1.8 g、11.46 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (0.87 g、2.3 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-((tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.19 g、12.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.1 g、68%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

30

【0 5 4 7】

tert-ブチル (3-((5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)カルバモイル)フェニル)カルバメート (3)

DMF (2 mL) 中の 5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (404 mg、1.5 mmol) の溶液に、HATU (1.14 g、3 mmol)、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)安息香酸 (573 mg、3 mmol)、および DIPEA (1.05 mL、6 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (200 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (3) (490 mg、67%) を得た。MS m/z 489.15 [M+H]⁺。

40

【0 5 4 8】

3-アミノ-N-(5-((5-((tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)ベンズアミド塩酸塩 (4)

50

4 M の HCl EtOAc (5 mL) 中の tert-ブチル (3-((5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) カルバモイル) フェニル) カルバメート (245 mg、0.5 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で 30 分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (4) (212 mg、100%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 389.11 [M+H]⁺。

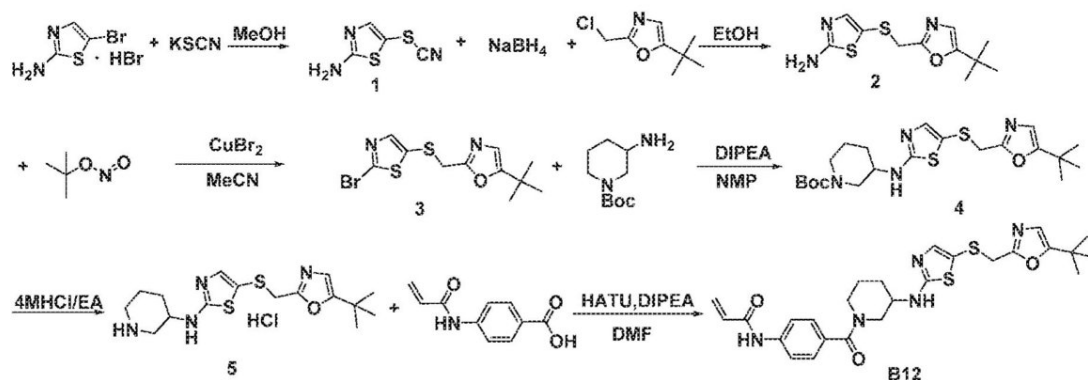
【0549】

3-(4-アクリルアミドベンズアミド)-N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ベンズアミド (B9)

DMF (2 mL) 中の 3-アミノ-N-(5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) ベンズアミド塩酸塩 (212 mg、0.5 mmol) の溶液に、HATU (380 mg、1 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (191 mg、1 mmol)、および DIPEA (0.5 mL、3 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で 1 時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (200 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (93 mg、34%) を得た。MS m/z 562.18 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 15.5, 5.0 Hz, 3H), 7.83 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.22 (s, 9H)。

【化243】

B12の合成



【0550】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (500 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (26 g、100 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (50 g、500 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (300 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (8 g、51%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

【0551】

5-((5-(tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (2 g、13 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (1 g、26 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル

）オキサゾール（2.71 g、15.6 mmol）の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いでEtOAcと鹹水との間で分割し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物（2）（2.8 g、80%）を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺.

【0552】

2-（（（2-ブロモチアゾール-5-イル）チオ）メチル）-5-（tert-ブチル）オキサゾール（3）

MeCN（10 mL）中の5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）チアゾール-2-アミン（404 mg、1.5 mmol）の溶液に、0℃で、硝酸tert-ブチル（239 mg、2.25 mmol）を添加した。生じた混合物を、10分間にわたり攪拌し、次いで、CuBr₂（402 mg、1.8 mmol）を導入した。生じた混合物を、室温で3時間にわたり攪拌した。生じた混合物を、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡黄色のオイルとして表題の化合物（3）（143 mg、29%）を得た。MS m/z 333.96 [M+H]⁺.

【0553】

tert-ブチル-3-（（5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）チアゾール-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（4）

NMP（0.1 mL）中の2-（（（2-ブロモチアゾール-5-イル）チオ）メチル）-5-（tert-ブチル）オキサゾール（80 mg、0.22 mmol）の溶液に、tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート（80 mg、0.4 mmol）およびDIPEA（0.084 mL、0.48 mmol）を添加した。生じた混合物を、140℃で8時間にわたり加熱した。次いでそれを、室温でEtOAc（150 mL）で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、やや黄色の固体として表題の化合物（4）（30 mg、28%）を得た。MS m/z 453.20 [M+H]⁺.

【0554】

5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）-N-（ピペリジン-3-イル）チアゾール-2-アミン塩酸塩（5）

4 MのHCl EtOAc（5 mL）中のtert-ブチル-3-（（5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）チアゾール-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（38 mg、0.084 mmol）の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物（5）（35 mg、98%）を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 353.14 [M+H]⁺.

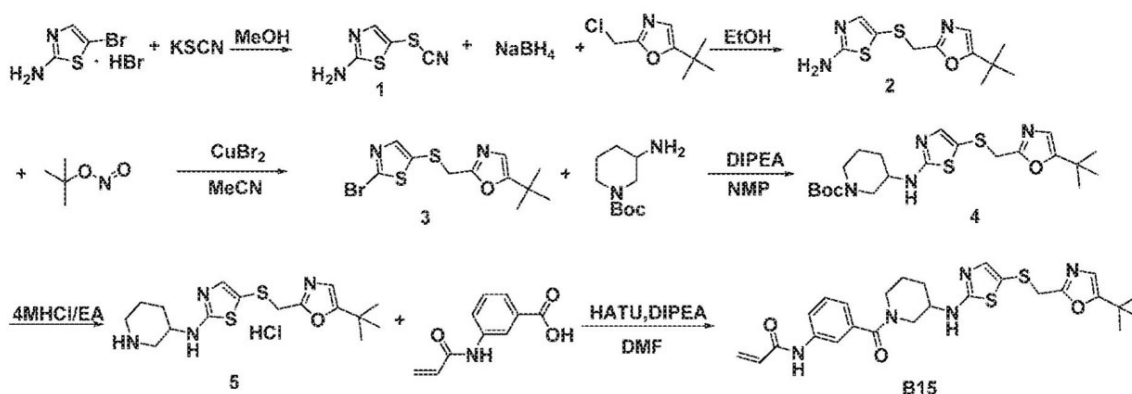
【0555】

N-（4-（3-（（5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）チアゾール-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボニル）フェニル）アクリルアミド（B12）

DMF（0.5 mL）中の5-（（（5-（tert-ブチル）オキサゾール-2-イル）メチル）チオ）-N-（ピペリジン-3-イル）チアゾール-2-アミン塩酸塩（35 mg、0.082 mmol）の溶液に、HATU（62.4 mg、0.164 mmol）、4-アクリルアミド安息香酸（31.5 mg、0.164 mmol）、およびDIPEA（42.6 mg、0.33 mmol）を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc（70 mL）で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物（5 mg、12%）を得た。MS m/z 526.21 [M+H]⁺. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.83 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.44 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.46 (d, J = 31.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.32 (s, 9H).

【化 2 4 4】

B15の合成



10

【0 5 5 6】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (500 mL) 中の 5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (26 g、100 mmol) の溶液に、室温で、KSCN (50 g、500 mmol) を添加した。生じた混合物を、20 時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、H₂O (300 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (8 g、51%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

20

【0 5 5 7】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオチアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (2 g、13 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (1 g、26 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.71 g、15.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.8 g、80%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

30

【0 5 5 8】

2-((2-ブロモチアゾール-5-イル)チオ)メチル-5-(tert-ブチル)オキサゾール (3)

MeCN (50 mL) 中の 5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオチアゾール-2-アミン (2.02 g、7.5 mmol) の溶液に、0℃で、硝酸tert-ブチル (1.2 g、11.7 mmol) を添加した。生じた混合物を、10 分間にわたり攪拌し、次いで、CuBr₂ (2.01 mg、9 mmol) を導入した。生じた混合物を、室温で 3 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡黄色のオイルとして表題の化合物 (3) (0.6 g、24%) を得た。MS m/z 333.96 [M+H]⁺。

40

【0 5 5 9】

tert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4)

NMP (0.6 mL) 2-((2-ブロモチアゾール-5-イル)チオ)メチル-5-(tert-ブチル)オキサゾール (0.6 g、1.8 mmol) の溶液に、tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (0.72 mg、3.6 mmol) およ

50

びDIPEA (0.65 mL、3.6 mmol) を添加した。生じた混合物を、140℃で8時間にわたり加熱した。次いでそれを、室温で、EtOAc (200 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、やや黄色の固体として表題の化合物 (4) (150 mg、18.5%) を得た。MS m/z 453.20 [M+H]⁺.

【0560】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン塩酸塩 (5)

4 MのHCl EtOAc (5 mL) 中のtert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.33 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (5) (130 mg、93%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 353.14 [M+H]⁺.

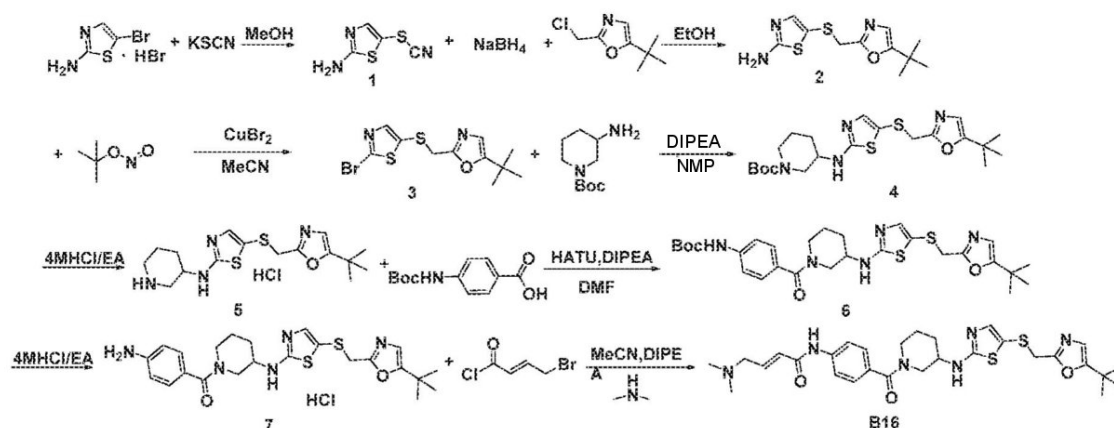
【0561】

N-(3-(3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)アクリルアミド (B12)

DMF (0.5 mL) 5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン塩酸塩 (55 mg、0.13 mmol) の溶液に、HATU (99 mg、0.26 mmol)、3-アクリルアミド安息香酸 (49.7 mg、0.26 mmol)、およびDIPEA (67 mg、0.52 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (70 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (12 mg、18%) を得た。MS m/z 526.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.45 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 6.41 - 6.20 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.29 (s, 9H).

【化245】

B16の合成



【0562】

5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (1)

メタノール (500 mL) 中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (26 g、100 mmol) の溶液に、室温でKSCN (50 g、500 mmol) を添加した。生じた混合物を、20時間にわたり攪拌し、次いで、真空下において濃縮した。残渣を、

H₂O (300 mL) で希釈した。溶液の pH を、10% の Na₂CO₃ で 10 まで調整した。沈殿を濾過し、水で洗浄して、茶色固体として表題の化合物 (1) (8 g、51%) を得た。MS m/z 158.95 [M+H]⁺。

【0563】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2)

無水 EtOH (50 mL) 中の 5-チオシアネートチアゾール-2-アミン (2 g、13 mmol) の溶液に、室温で、NaBH₄ (1 g、26 mmol) を少しずつ添加した。生じた混合物を 1 時間にわたり攪拌し、次いで、アセトン (20 mL) をゆっくりと導入した。1 時間後、EtOH (10 mL) 中の 5-(tert-ブチル)-2-(クロロメチル)オキサゾール (2.71 g、15.6 mmol) の溶液を添加し、生じた混合物を冷却し、真空下において濃縮し、次いで EtOAc と鹹水との間で分割し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡赤茶色の固体として表題の化合物 (2) (2.8 g、80%) を得た。MS m/z 270.06 [M+H]⁺。

【0564】

2-((2-ブロモチアゾール-5-イル)チオ)メチル)-5-(tert-ブチル)オキサゾール (3)

MeCN (50 mL) 中の 5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-アミン (2.02 g、7.5 mmol) の溶液に、0℃で、硝酸tert-ブチル (1.2 g、11.7 mmol) を添加した。生じた混合物を、10 分間にわたり攪拌し、次いで、CuBr₂ (2.01 mg、9 mmol) を導入した。生じた混合物を、室温で 3 時間にわたり攪拌した。生じた混合物を、真空下において濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、淡黄色のオイルとして表題の化合物 (3) (0.6 g、24%) を得た。MS m/z 333.96 [M+H]⁺。

【0565】

tert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (4)

NMP (0.6 mL) 中の 2-((2-ブロモチアゾール-5-イル)チオ)メチル)-5-(tert-ブチル)オキサゾール (0.6 g、1.8 mmol) の溶液に、tert-ブチル-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (0.72 mg、3.6 mmol) および DIPEA (0.65 mL、3.6 mmol) を添加した。生じた混合物を、140℃で 8 時間にわたり加熱した。次いでそれを、室温で EtOAc (200 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、やや黄色の固体として表題の化合物 (4) (150 mg、18.5%) を得た。MS m/z 453.20 [M+H]⁺。

【0566】

5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン塩酸塩 (5)

4 M の HCl EtOAc (5 mL) tert-ブチル-3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.33 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で 30 分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空下において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (5) (130 mg、93%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 353.14 [M+H]⁺。

【0567】

tert-ブチル(4-(3-((5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)カルバメート (6)

DMF (0.5 mL) 中の 5-((5-(tert-ブチル)オキサゾール-2-イル)メチル)チオ)-N-(ピペリジン-3-イル)チアゾール-2-アミン塩酸塩 (65 mg

10

20

30

40

50

、0.153 mmol) の溶液に、HATU (118 mg、0.31 mmol)、4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) 安息香酸 (72 mg、0.31 mmol)、および DIPEA (79 mg、0.612 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (70 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (6) (40 mg、43%) を得た。MS m/z 572.22 [M+H]⁺.

【0568】

(4-アミノフェニル) (3- ((5- ((5- (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン塩酸塩 (7)

4 M の HCl EtOAc (1 mL) 中の tert-ブチル (4- (3- ((5- ((5- (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) カルバメート (40 mg、0.07 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを真空中において濃縮して、白色固体として表題の化合物 (7) (35 mg、93%) を得、これを、さらなる精製なしで用いた。MS m/z 472.18 [M+H]⁺.

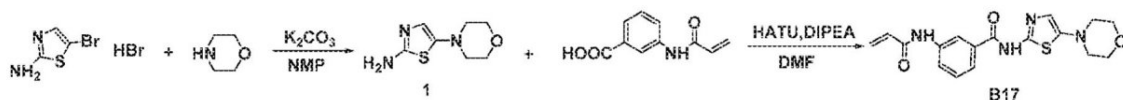
【0569】

(E)-N- (4- (3- ((5- ((5- (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボニル) フェニル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エンアミド (B16)

MeCN (5 mL) 中の (4-アミノフェニル) (3- ((5- ((5- (tert-ブチル) オキサゾール-2-イル) メチル) チオ) チアゾール-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-イル) メタノン塩酸塩 (50 mg、0.1 mmol) の溶液に、0℃で3分間かけて、DIPEA (65 mg、0.5 mmol) および (E)-4-ブromoブト-2-エノイルクロリド (22 mg、0.12 mmol) を添加した。次いで、それに、THF (1 mL) 中の 4.0 M のジメチルアミンを添加した。生じた混合物を、室温で2時間にわたり攪拌した。次いでそれを濃縮して、シリカゲルカラムにより精製して、白色固体として表題の化合物 (10 mg、17%) を得た。MS m/z 500.18 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.72 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.01 - 6.88 (m, 1H), 6.74 (d, J = 22.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.86 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.27 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 6H), 2.23 (d, J = 21.3 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 9H).

【化246】

B17の合成



【0570】

5-モルホリノチアゾール-2-アミン (1)

NMP (5 mL) 中の 5-ブromoチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (2.6 g、10 mmol) および粉末化炭酸カリウム (2.77 g、20 mmol) の混合物に、モルホリン (1.73 mL、20 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下において60℃で3時間にわたり加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷冷水 (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出し、鹹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下において濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、茶色固体として表題の化合物 (1) (420 mg、45.4%) を得た。MS m/z 186.07 [M+H]⁺.

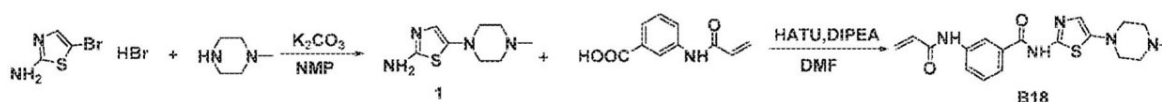
【0571】

3-アクリルアミド-N-(5-モルホリノチアゾール-2-イル)ベンズアミド (B17) DMF (0.5 mL) 中の5-モルホリノチアゾール-2-アミン (90 mg、0.5 mmol) の溶液に、HATU (380 mg、1 mmol)、3-アクリルアミド安息香酸 (191 mg、1 mmol)、およびDIPEA (129 mg、1 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈し、水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物 (36 mg、21%) を得た。MS m/z 359.14 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 15.8, 10.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.05 (s, 4H).

10

【化247】

B18の合成



【0572】

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (1) NMP (5 mL) 中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (2.6 g、10 mmol) および粉末化炭酸カリウム (2.77 g、20 mmol) の混合物に、1-メチルピペラジン (2.25 mL、20 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下において60℃で3時間にわたり加熱した。反応混合物を、減圧下において濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、茶色固体として表題の化合物 (1) を得た (340 mg、34.3%)。MS m/z 199.10 [M+H]⁺.

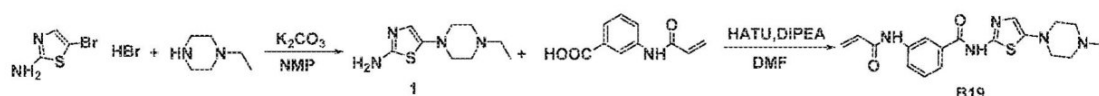
20

【0573】

3-アクリルアミド-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (B18) DMF (0.5 mL) 中の5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (99 mg、0.5 mmol) の溶液に、HATU (380 mg、1 mmol)、3-アクリルアミド安息香酸 (191 mg、1 mmol)、およびDIPEA (129 mg、1 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いで、それをシリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物を得た (41 mg、22%)。MS m/z 372.17 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.88 – 5.68 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.47 (s, 4H), 2.22 (s, 3H).

30

【化248】



40

【0574】

5-(4-エチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (1) NMP (5 mL) 中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (2.6 g、10 mmol) および粉末化炭酸カリウム (2.77 g、20 mmol) の混合物に、1-エチルピペラジン (2.28 mL、20 mmol) を添加し、アルゴン雰囲気下において6

50

0℃で3時間にわたり加熱した。反応混合物を、減圧下において濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、茶色固体として表題の化合物(1)を得た(382mg、36%)。MS m/z 213.11 $[M+H]^+$ 。

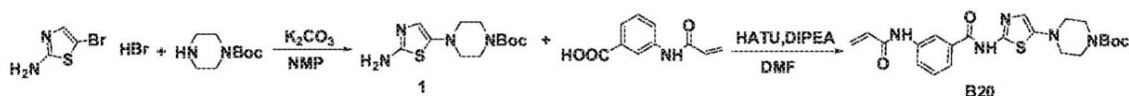
【0575】

3-アクリルアミド-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド(B19)

DMF(0.5mL)中の5-(4-エチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-アミン(106mg、0.5mmol)の溶液に、HATU(380mg、1mmol)、3-アクリルアミド安息香酸(191mg、1mmol)およびDIPEA(129mg、1mmol)を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いで、それをシリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物を得た(20mg、10.3%)。MS m/z 386.20 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.91(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49(d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.58 – 6.43(m, 1H), 6.31(d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.81(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.07(s, 4H), 2.52(s, 4H), 2.38(d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.03(s, 3H)。

【化249】

B20の合成



【0576】

tert-ブチル-4-(2-アミノチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1)

NMP(5mL)中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩(2.6g、10mmol)および粉末化炭酸カリウム(2.77g、20mmol)の混合物に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(3.72g、20mmol)を添加し、アルゴン雰囲気下において60℃で3時間にわたり加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷冷水(100mL)上に注ぎ、EtOAc(3×100mL)で抽出し、鹼水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下において濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、茶色固体として表題の化合物(1)を得た(600mg、42.3%)。MS m/z 285.13 $[M+H]^+$ 。

【0577】

tert-ブチル-4-(2-(3-アクリルアミドベンズアミド)チアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(B20)

DMF(0.5mL)中のtert-ブチル-4-(2-アミノチアゾール-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(142mg、0.5mmol)の溶液に、HATU(380mg、1mmol)、3-アクリルアミド安息香酸(191mg、1mmol)、およびDIPEA(129mg、1mmol)を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc(100mL)で希釈し、水および鹼水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物を得た(31mg、13%)。MS m/z 458.25 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29(s, 1H), 10.35(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.91(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48(t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.57 – 6.40(m, 1H), 6.31(d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.85 – 5.68(m, 2H), 3.49(s, 4H), 3.03(s, 4H), 1.43(s, 9H)。

【0578】

10

20

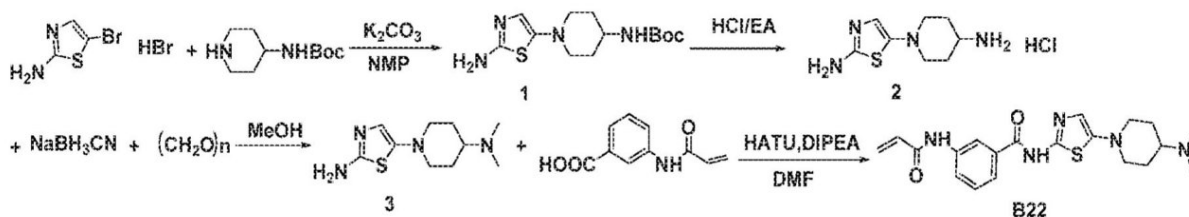
30

40

50

【化 2 5 0】

B22の合成



【0 5 7 9】

tert-ブチル-1-(2-アミノチアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート (1)

NMP (5 mL) 中の5-ブロモチアゾール-2-アミン臭化水素酸塩 (2.6 g、10 mmol) および粉末化炭酸カリウム (2.77 g、20 mmol) の混合物に、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート (4.0 g、20 mmol) をアルゴン雰囲気下において添加し、60℃で3時間にわたり加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷冷水 (100 mL) 上に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出し、鹹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下において濾過および濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、表題の化合物 (1) を茶色固体として得た (400 mg、13.4%)。MS m/z 299.15 [M+H]⁺。

【0 5 8 0】

5-(4-アミノピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (2)

4 M の HCl EtOAc (4 mL) 中の tert-ブチル-1-(2-アミノチアゾール-5-イル)ピペリジン-4-イルカルバメート (200 mg、0.67 mmol) の溶液。生じた混合物を、室温で30分間にわたり攪拌した。次いでそれを、EtOAc (100 mL) で希釈した。溶液の pH を、1 M の NaOH で7まで調整した。有機物を水および鹹水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、やや茶色の固体として表題の化合物 (2) を得た (120 mg、90%)。MS m/z 199.10 [M+H]⁺。

【0 5 8 1】

5-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (3)

MeOH (5 mL) 中の5-(4-アミノピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (120 mg、0.61 mmol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (90 mg、3 mmol)、AcOH (1滴) および NaBH₃CN (251 mg、4 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で15時間にわたり攪拌した。次いで、それを減圧下において濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにより精製して、茶色固体として表題の化合物 (3) を得た (9 mg、5.8%)。MS m/z 227.15 [M+H]⁺。

【0 5 8 2】

3-アクリルアミド-N-(5-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル)ベンズアミド (B22)

DMF (0.5 mL) 中の5-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)チアゾール-2-アミン (100 mg、0.442 mmol) の溶液に、HATU (335 mg、0.884 mmol)、3-アクリルアミド安息香酸 (169 mg、0.884 mmol)、および DIPEA (228 mg、1.768 mmol) を添加した。生じた混合物を室温で1時間にわたり攪拌した。次いで、それをシリカゲルカラムにより精製して、黄色固体として表題の化合物を得た (35 mg、17.5%)。MS m/z 400.20 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 1H), 6.30 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 7H), 1.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 10.9 Hz, 2H)。

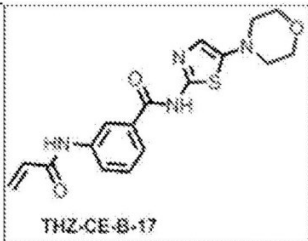
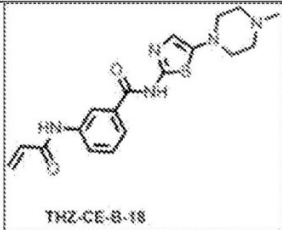
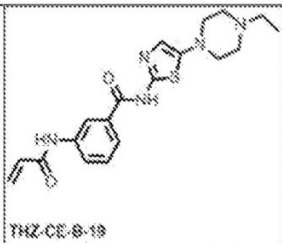
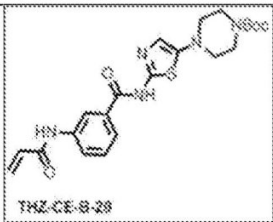
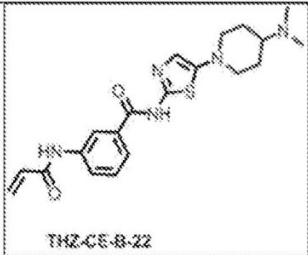
【 0 5 8 3 】

選択された化合物についての構造－活性分析

本明細書において記載される選択された化合物を、構造－活性分析について評価した。例示的な結果を表 1 において示す。

【表 4】

表 1. 本明細書に記載される例示的な化合物のIC₅₀値

化合物	CDK2 (nM)	CDK7 (nM)	CDK9 (nM)	WT HAP1 IC ₅₀ (nM)	CDK12/CDK13 CS HAP1 IC ₅₀ (nM)
 THZ-CE-8-17	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 THZ-CE-8-18	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 THZ-CE-8-19	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 THZ-CE-8-20	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 THZ-CE-8-22	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000

10

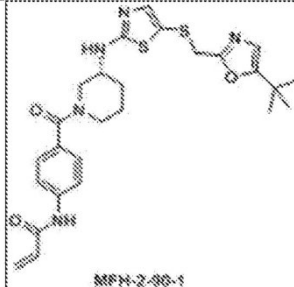
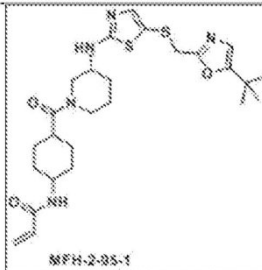
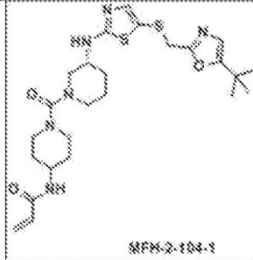
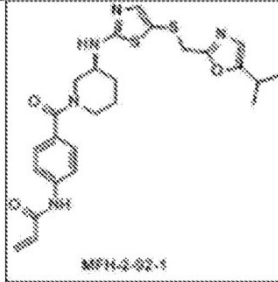
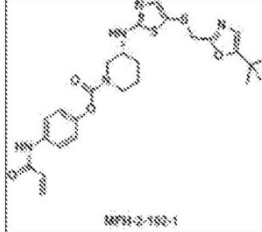
20

30

40

50

【表 4 - 2】

 MFH-2-00-1		120	6020	114	8	308
 MFH-2-05-1		185	5550	227		
 MFH-2-104-1		174	6170	182		
 MFH-2-02-1		> 10,000	> 10,000	> 10,000		
 MFH-2-102-1		24.6	362	20.4		

10

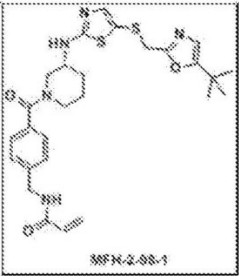
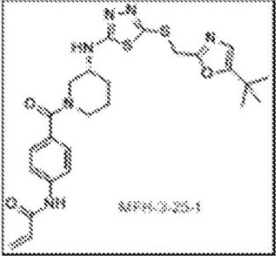
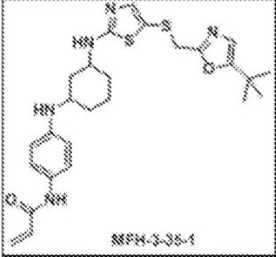
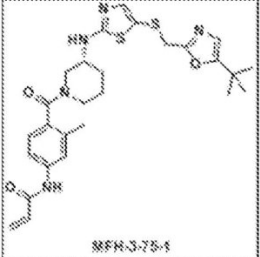
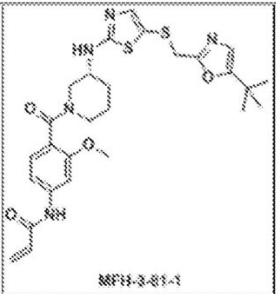
20

30

40

50

【表 4 - 3】

 MFH-2-98-1		267	9230	212		
 MFH-3-25-1		> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 MFH-3-35-1		15.7	557	30.9		
 MFH-3-75-1						
 MFH-3-81-1		126	> 10,000	164		

10

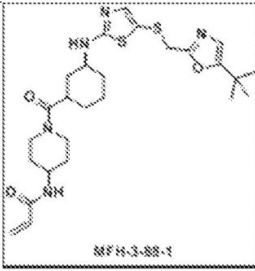
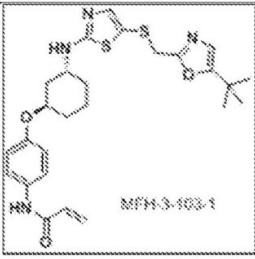
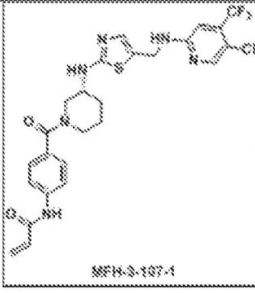
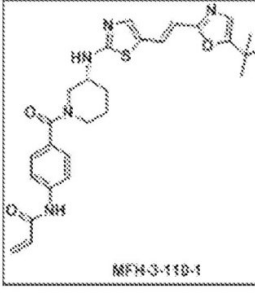
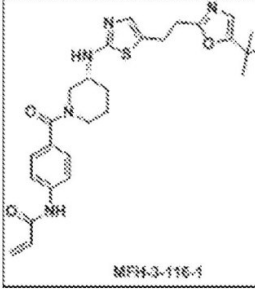
20

30

40

50

【表 4 - 4】

 MFH-3-88-1		93.5	4400	199		
 MFH-3-103-1		334	1280	66.5	119	591
 MFH-3-107-1		> 1,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 MFH-3-110-1		22.9	3400	15.1		
 MFH-3-116-1		> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000

10

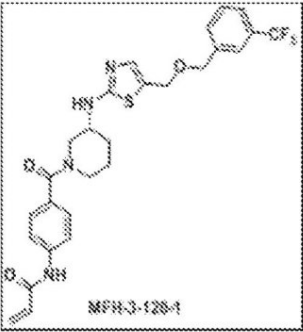
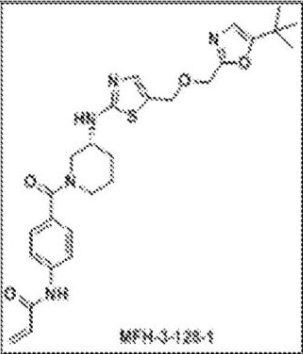
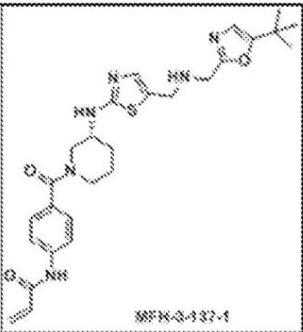
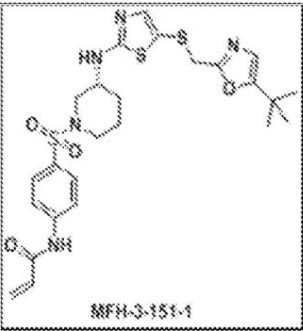
20

30

40

50

【表 4 - 5】

 MFH-3-128-1		> 1,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 MFH-3-128-1		> 1,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000	> 10,000
 MFH-3-132-1		3170	8870	7140	> 10,000	> 10,000
 MFH-3-151-1		264	224	197	197	1096

10

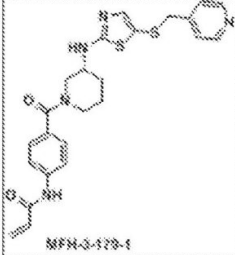
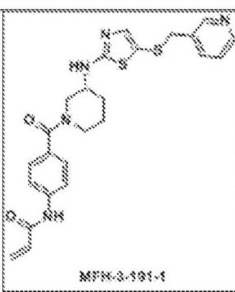
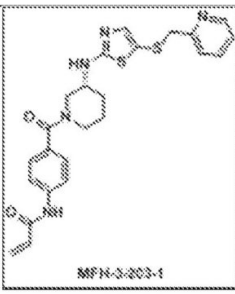
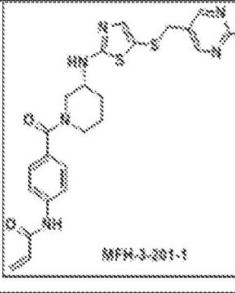
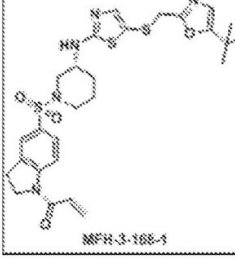
20

30

40

50

【表 4 - 6】

 MFH-3-179-1		> 1,000	> 1,000	> 1,000		
 MFH-3-191-1		> 1,000	> 1,000	> 1,000		
 MFH-3-203-1		> 370	2870	1000		
 MFH-3-201-1		> 1,000	> 1,000	> 1,000		
 MFH-3-166-1		124	447	1570		

10

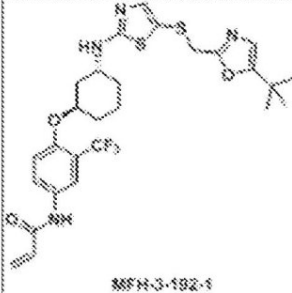
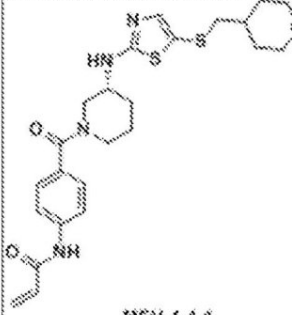
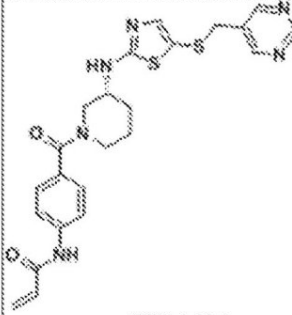
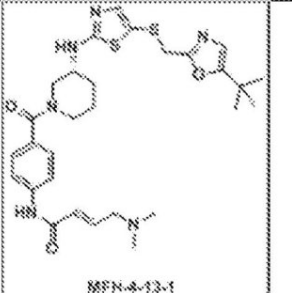
20

30

40

50

【表 4 - 7】

 MFH-3-192-1		251	498	298		
 MFH-4-4-1		> 1,000	> 1,000	> 1,000		
 MFH-4-10-1		> 1,000	> 1,000	7280		
 MFH-4-13-1		92.3	5000	65		

10

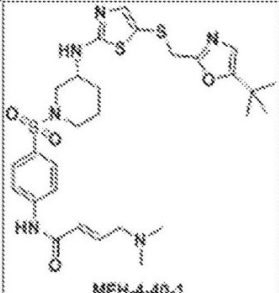
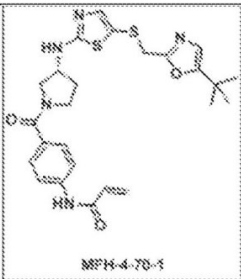
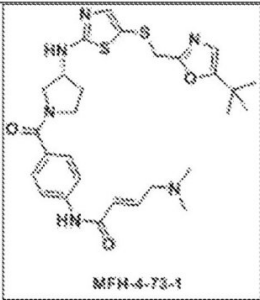
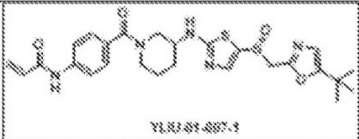
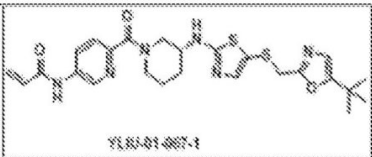
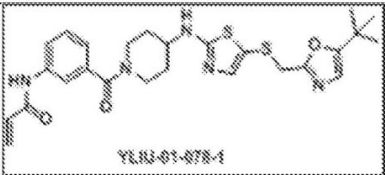
20

30

40

50

【表 4 - 8】

 MPH-4-49-1		689	158	474		
 MPH-4-70-1		9.86	242	33		
 MPH-4-73-1		11.9	230	54.5		
 YLBJ-01-087-1					10,000	10,000
 YLBJ-01-087-1					122	2111
 YLBJ-01-078-1					1539	3331

10

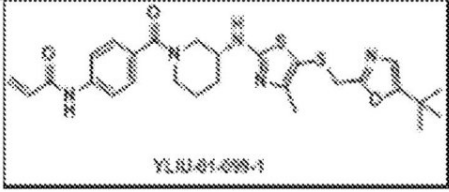
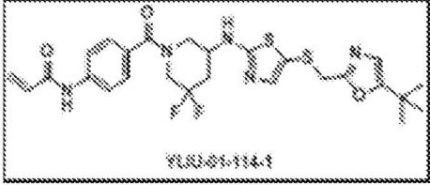
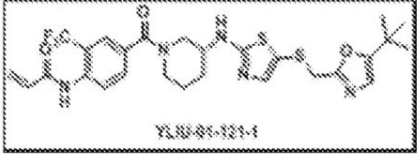
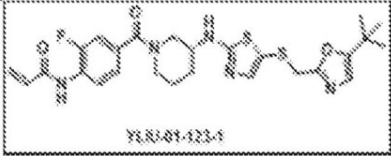
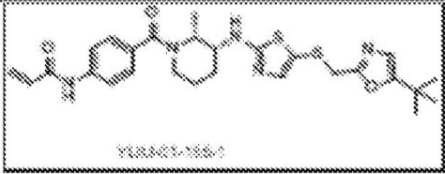
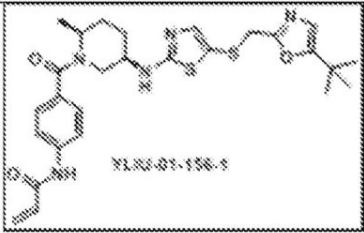
20

30

40

50

【表 4 - 9】

 YLRJ-01-099-1				7480	10,000
 YLRJ-01-114-1				1180	4960
 YLRJ-01-121-1				412	944
 YLRJ-01-123-1				61	618
 YLRJ-01-155-1					
 YLRJ-01-156-1					

【0584】

ゲノム編集：

上の表1において示す細胞アッセイについての例示的な結果に関して、以下のとおりゲノム編集を行った。CRISPR/Cas9系を用いて、内在性CDK12およびCDK13の遺伝子座を、いずれも推定のCDK12/13阻害剤不応性変異体であるDK12 C1039SおよびCDK13 C1017Sをコードするように変異させた。標的的特異的オリゴヌクレオチドを、Cas9のコード最適化されたバージョンを有し、形質移入体を同定するためのGFPを発現するようにさらに改変したpX330中にクローニングした。細胞を、1) Cas9およびCDK12ターゲティングガイドRNAを発現するpX330、2) CDK12中のCRISPRターゲティング部位の周囲に中心を置く1500bpの改変されたCDK12参照ゲノムを含むpUC57-AMPコンストラクトと共にコトランスフェクトした(X-tremeGENE 9 (Roche))。トランスフェクションの2日後、細胞を、形質移入された細胞のマーカーとしてGFPを用いてソートし、細胞を5日間にわたり再播種した。細胞を、次いで、個々のクローンの単離を容易にするために、低密度で再播種した。個々のクローンを単離して、変異体特異的なPCRプライマーを用いてPCRにより遺伝子型を同定した。最初のPCRスクリーニングの後で、個々のクローンを、サンガー法で配列決定して、所望される変異の存在を確認した。ウェスタ

ンブロットにより、完全なCDK12 キナーゼの存在を確認した。プロセスを、今回はCDK13遺伝子座をターゲティングして置き換えるためにCas9/sgRNAコンストラクトを用いて、連続的に繰り返した。その後の実験は、CDK12 C1039S/ CDK13 C1017Sクローン、および、全CRISPRプロトコルを通過しているが、CDK12およびCDK13についてWTであることがサンガー配列決定により確認されているWT対照クローンを用いて行った。pX330中にクローニングされ、ゲノム編集実験において用いられたCDK12を指向するガイドRNAに対して相補的なゲノム配列は、以下のとおりである：GGCAGGATTGCCCATGAGTTG。pX330中にクローニングされ、ゲノム編集実験において用いられたCDK13を指向するガイドRNAに対して相補的なゲノム配列は、以下のとおりである：GGCAAGATTGTTCATGAGTTA。CDK12およびCDK13 CRISPRについての修復鋳型として用いられる参照ゲノム配列を、1) セリンをコードするDNAを導入し、2) CRISPR/Cas9によりターゲティングされるPAM部位(NGG)を取り除くか、またはガイドRNAが修復鋳型を認識することができず、したがってCRISPR/Cas9により切断されることができないように、十分なゆらぎ変異を導入し、ならびに、3) 変異体およびWTに特異的なPCR増幅を可能にし得る変異を導入するために、編集した。

【0585】

HAP1細胞増殖アッセイ：

上の表1において示す例示的な結果に関して、HAP1細胞増殖アッセイを、以下のとおり行った。HAP1 WTおよび二重変異体細胞を、96ウェルプレート中に、12,000細胞/ウェルの密度で播種した。24時間後、次いで、細胞を、1nM~10μMの100pt用量増大フォーマットの示される化合物、またはDMSO対照で、72時間にわたり処置した。72時間後、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega)を用いて細胞をアッセイし、各試料細胞集団中に存在する細胞の代謝活性の指標であるATPの量を測定することにより、細胞生存率を決定した。結果を、72時間におけるDMSO対照の分率としてグラフ化した。全てのデータポイントを、生物学的三つ組みにおいて行った。

【0586】

CDK12 (C1039S) およびCDK13 (C1017S) において推定の阻害剤抵抗性変異体を発現するHAP1細胞は、例示的な化合物に対して、対照WT HAP1細胞と比較して、20倍まで低い感受性を示す。この結果は、細胞内での化合物活性の実質的な部分が、CDK12および/またはCDK13の共有結合による阻害から来ており、ターゲティングされるシステイン(CDK12におけるC1039およびCDK13におけるC1017)の、より求核性の低いセリンへの変異が、抗増殖活性の実質的な部分のレスキューのために十分であることを示す。

【0587】

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「または」を含む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、所定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、あるいはそれとは別に、それに関係があるか、を満たすと考え、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、厳密に1つのメンバーが、所定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含む。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、所定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含む。

【0588】

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包含する。例えば、別の請求項に従属するいずれの請求項も、同じ基本クレームに従属するいずれか

10

20

30

40

50

他の請求項中に見出される1以上の限定を含むように修飾され得る。要素が、例えばマーカッシュ群形式において列挙されたものとして提示されている場合、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／または特徴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／または特徴からなるか、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で具体的に記載されていない。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、エンドポイントも含まれる。その上、別段の指示がないか、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た値は、いずれか具体的な数値、または、本発明の異なる態様において述べられた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分の1まで、想定し得る。

【0589】

本願は種々の発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、および他の公刊物を参照し、それらの全ては参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参照のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書がコントロールするものとする。加えて、先行技術に属する本発明のいずれかの特定の態様は請求項のいずれかの1つ以上からはっきりと除外され得る。かかる態様は当業者に知られていると思われるので、それらは除外が本明細書においてははっきりと示されていない場合であっても除外され得る。本発明のいずれかの特定の態様は、先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、いずれかの請求項からいずれかの理由で除外され得る。

【0590】

当業者は、本明細書に記載される具体的な態様の多くの均等物を認識するか、またはせいぜい通例の実験作業を用いて確かめる能力があるであろう。本明細書に記載される本発明の態様の範囲は上の明細書に限定されることを意図されず、むしろ添付の請求項に示されている通りである。当業者は、以下の請求の範囲において定義される本発明の趣旨または範囲から離れることなしに、本明細書の種々の変更および改変がなされ得るということを理解するであろう。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

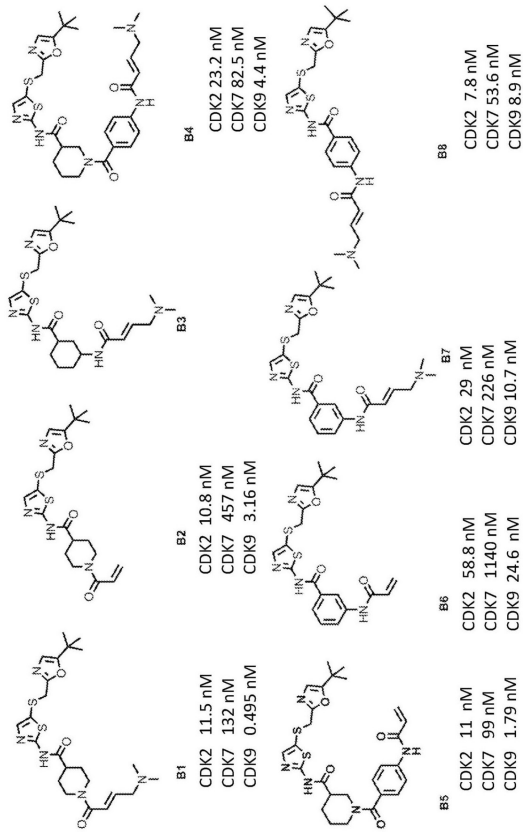


図 1

【図 1 - 2】

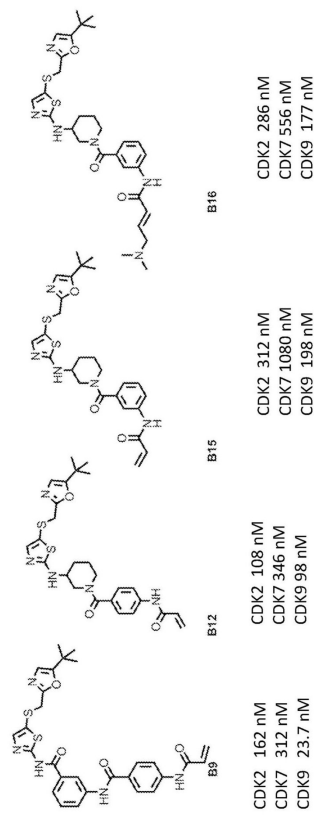


図 1 (続き)

【図 2】

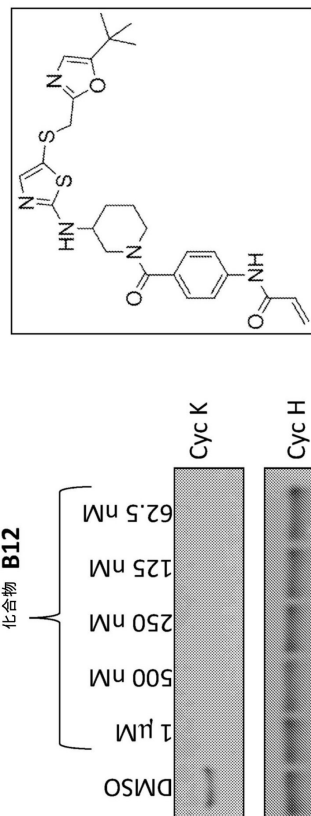


図 2A

図 2B

【図 3】

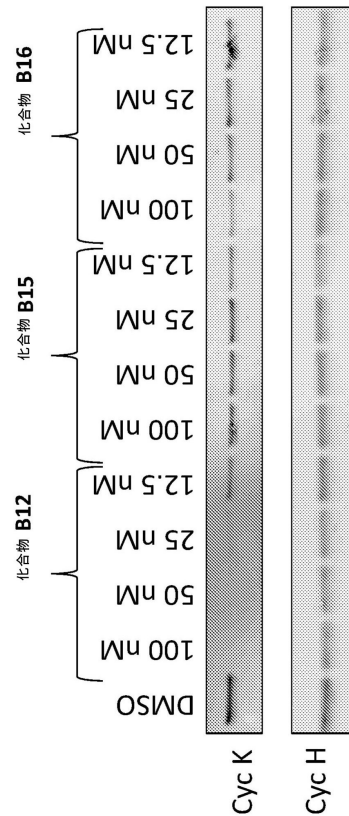


図 3

【図 4】

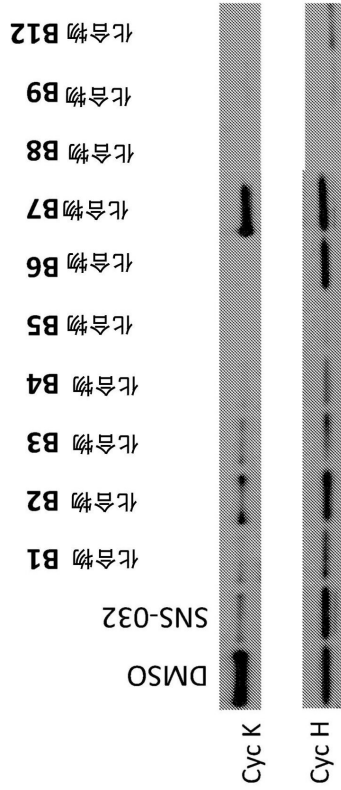


図 4

【図 5】

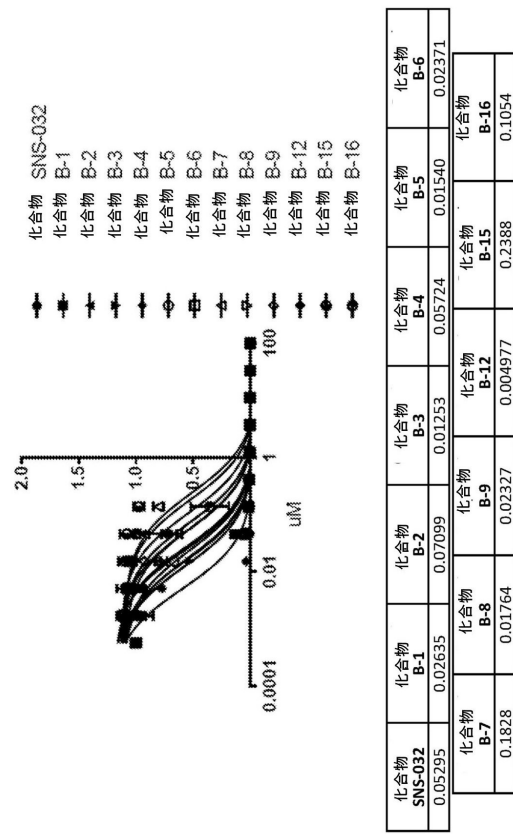


図 5

【図 6】

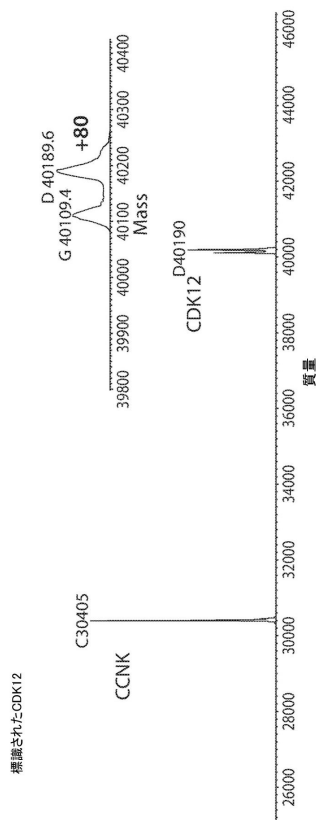


図 6

【図 6 - 2】

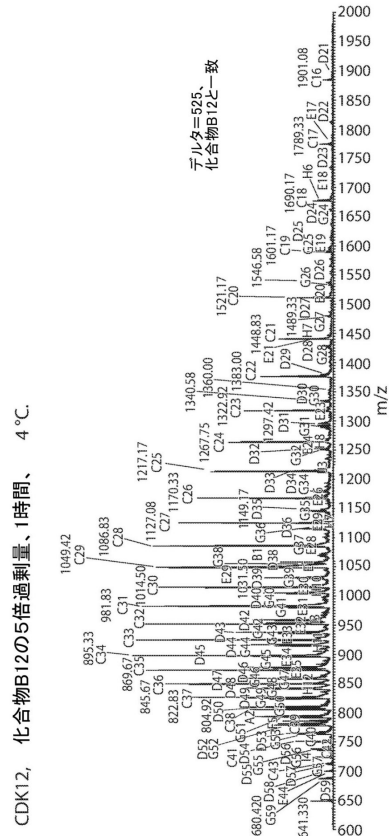


図 6 (続き)

【図 7】

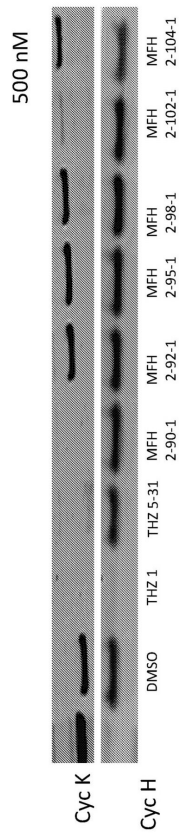


図 7A

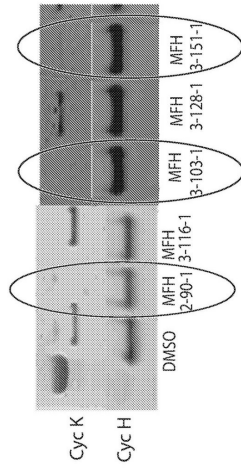


図 7B

【図 8】

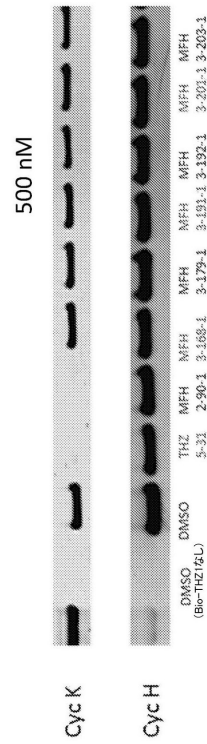


図 8A

図 8B

【図 9】

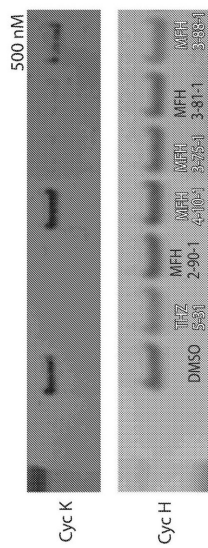


図 9A

500nM 4 hrs

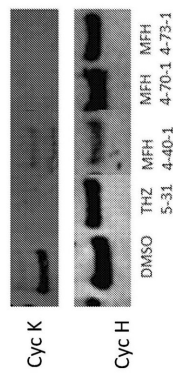


図 9B

【配列表】

0007028766000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
C 1 2 N	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	C 1 2 N	9/12	Z N A
		C 1 2 N	9/99	

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5、ブルックライン、フランクリン ストリート
1 1 8, アpartment 2

(72)発明者 クファトコフスキ, ニコラス, ピー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 5 0 1、オーバーン、ブライン マウル アベニュー 2 3 6

(72)発明者 ハオ, ミンフェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 5、ボストン、シェパード アベニュー 1 0、ア
partment 2

審査官 小森 潔

(56)参考文献

国際公開第2007/086584 (WO, A1)
 特表2008-538749 (JP, A)
 特表2010-514686 (JP, A)
 国際公開第2007/056023 (WO, A1)
 特表2005-533808 (JP, A)
 特表2003-516981 (JP, A)
 特表2001-522842 (JP, A)
 国際公開第2015/025197 (WO, A1)
 特表2005-506950 (JP, A)
 特表2003-516987 (JP, A)
 特表2007-509130 (JP, A)
 国際公開第2014/147021 (WO, A1)
 国際公開第2012/090219 (WO, A1)
 特表2012-529519 (JP, A)
 国際公開第2010/001166 (WO, A1)
 国際公開第2009/036016 (WO, A1)
 国際公開第2007/076161 (WO, A1)
 国際公開第2006/093247 (WO, A1)
 米国特許出願公開第2005/0228031 (US, A1)
 国際公開第2004/002948 (WO, A1)
 国際公開第2004/000214 (WO, A1)
 国際公開第2001/053267 (WO, A1)
 特表2003-509342 (JP, A)
 特表2006-518368 (JP, A)
 PLoS One, 2013年, Vol. 8, No. 3, e57888, p1-9

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)