

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6422936号
(P6422936)

(45) 発行日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日(2018.10.26)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 209/40	(2006.01)	C 0 7 D 209/40	C S P
C 0 7 D 209/48	(2006.01)	C 0 7 D 209/48	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	

請求項の数 20 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502881 (P2016-502881)
(86) (22) 出願日	平成26年3月14日 (2014. 3. 14)
(65) 公表番号	特表2016-514160 (P2016-514160A)
(43) 公表日	平成28年5月19日 (2016. 5. 19)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/028730
(87) 国際公開番号	W02014/153023
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014. 9. 25)
審査請求日	平成29年3月13日 (2017. 3. 13)
(31) 優先権主張番号	61/783, 290
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598004424
	シティ・オブ・ホープ
	City of Hope
	アメリカ合衆国カリフォルニア州9101
	0-0269, デュアーテ, イースト・デ
	ュアーテ・ロード 1500
	1500 East, Duarte Ro
	ad, Duarte, Californi
	a 91010-0269, United
	States of America

(73) 特許権者	515251311
	ナショナル・アンド・カボディストリアン
	・ユニバーシティ・オブ・アシンズ
	ギリシャ国、10561・アシンズ、シー
	・エイチ・ラーダ・6

最終頁に続く

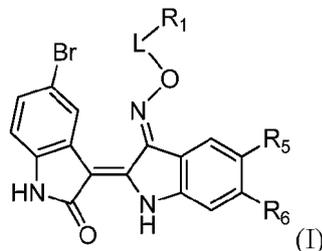
(54) 【発明の名称】 5-プロモ-インジルピン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



10

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩であって、
式中、

L は、置換もしくは非置換アルキレンであり；

R¹ は、ハロゲン、-CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

X¹ は、独立してハロゲンであり；

20

R² および R³ は、独立して、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで R² および R³ は、任意と一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R⁴ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R⁵ および R⁶ は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

X² は、独立してハロゲンであり；

R⁷ および R⁸ は、独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで R⁷ および R⁸ は、任意と一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R⁹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである化合物またはその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 2】

R⁵ および R⁶ が水素である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L が非置換アルキレンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ が、ハロゲン、 $-CX^1_3$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が $-NR^2R^3$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² および R³ が一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R² および R³ が一緒に結合して置換もしくは非置換ピロリジニル、または置換もしくは非置換ピペラジニルを形成する請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

1 つのプロトン化窒素カチオン、または複数のプロトン化窒素カチオンを含む請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

下記式：

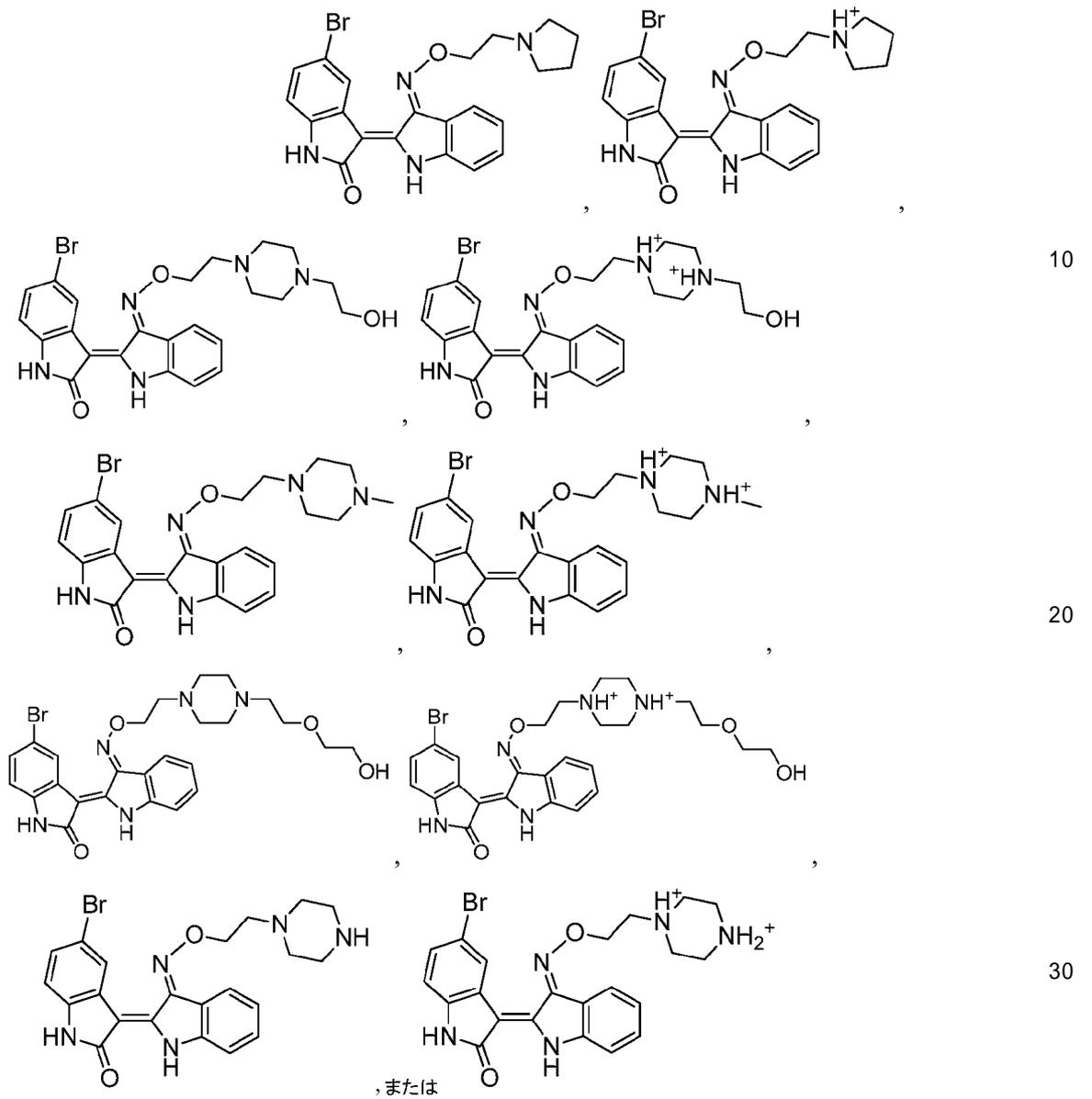
10

20

30

40

【化2】

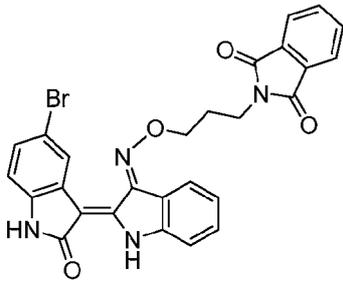


を有し、その医薬塩を含む、請求項1に記載の化合物。

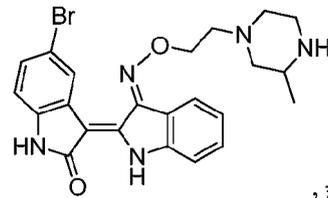
【請求項10】

下記式：

【化3】

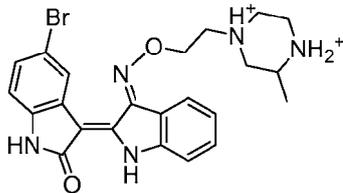


10



, または

20



を有し、その医薬塩を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

医薬的に許容可能な賦形剤と請求項1に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【請求項12】

がんの治療のための医薬の製造における、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物の使用。

30

【請求項13】

前記化合物を、がんの治療を必要とする対象に有効量で投与する、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物中に存在する、請求項12に記載の使用。

【請求項15】

前記がんが、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、または前立腺がんである請求項12に記載の使用。

40

【請求項16】

前記化合物を有効量の抗がん剤と同時投与する請求項12に記載の使用。

【請求項17】

JAK、JAK2、TYK2、Src、c-Src、ABL1、ABL1 T315I、Auroraキナーゼ、Aurora A、GSK-3b、CDK、STAT、またはSTAT3タンパク質を、請求項1から10に記載の化合物と接触させてキナーゼ活性または機能を調節するための、前記化合物を含むキナーゼ調節物質。

【請求項18】

前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物中に存在する、請求項17

50

に記載のキナーゼ調節物質。

【請求項 19】

Janus キナーゼタンパク質を、請求項 1 から 10 に記載の化合物と接触させてキナーゼ活性または機能を調節するための、前記化合物を含むキナーゼ調節物質。

【請求項 20】

前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物中に存在する、請求項 19 に記載のキナーゼ調節物質。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年3月14日に出願された米国仮出願第61/783,290号の利益を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

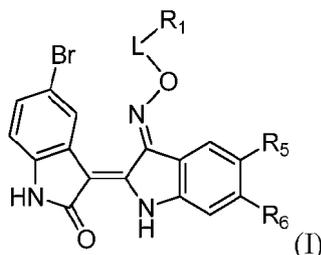
がんは世界中の死の主な原因である。2008年には、がんは世界中の死のおよそ13%を占めた。肺がん、前立腺がん、および大腸がんは、男性における最も一般的ながんの形態であり、2008年には男性における全てのがんの40%を占めた。乳がん、大腸がん、および子宮頸がんは、同年には女性における全てのがんの40%を占めた。全体として、肺がんは最も一般的ながんである。プロテインキナーゼは多くのシグナル伝達および他の細胞過程に関わる。キナーゼ活性の調節不全は多くの形態のがんに関連することが分かっている。本明細書中に開示されるのは、特に、これらおよび当業界における他の問題に解決策を提供する異なるキナーゼもしくは単一キナーゼを調節することが可能なインジルビン誘導体である。

【発明の概要】

【0003】

本明細書中で提供されるのは、特に、式：

【化1】



を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0004】

式 (I) の化合物において、L は結合、または置換もしくは非置換アルキレンである。R¹ は水素、ハロゲン、-CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X¹ は独立してハロゲンである。R² および R³ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R² および R³ は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁴ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール

、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵ および R⁶ は独立して、水素、ハロゲン、-CX²₃、-OCX²₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁹、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-SR⁹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X² は独立してハロゲンである。R⁷ および R⁸ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで R⁷ および R⁸ は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0005】

また、本明細書において提供されるのは、本明細書に記載された、医薬的に許容可能な賦形剤および化合物またはその医薬的に許容可能な塩（例えば、その実施形態を含む式(I)または式(II)の化合物)を含む医薬組成物である。

【0006】

別の態様において、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩を有効量で投与することによるがんの治療方法を提供する。

20

【0007】

別の態様において、疾患に関連するタンパク質のレベル、活性、または機能の調節方法を提供する。本方法は、タンパク質を、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩の有効量と接触させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】5-プロモ-インジルピン-3'-オキシム誘導体(5BIOD)の構造。

【図2】ヒトがん細胞の生存率における5BIODの効果；細胞生存率についてMTSアッセイを行った；ヒトA549非小細胞肺癌(A)、MDA-MB-231およびMDA-MB-468乳がん(B)、A2058黒色腫(C)、DU145前立腺がん(D)、SKOV3卵巣がん(E)、T315I Ab1突然変異KCL-22 CML(F)およびMIA-Paca2膵臓がん(G)細胞を96-ウエルプレート(固形腫瘍細胞株には5000細胞/ウエル、CML細胞株には10000細胞/ウエル)に播種し、5%(v/v)CO₂中で37にて一晚培養し、1μMまたは10μM濃度の5BIODに48時間曝露した；DMSOをビヒクル対照として用いた；ホルマザン染料へのテトラゾリウムの変換によって細胞生存率を判断し、自動化ELISAプレートリーダーを用いて490nmにて吸光度を測定した；各実験を4通りで行った。

30

【図3】化合物1276および1289はSKOV3卵巣がん細胞生存率を減少させた；細胞生存率についてMTSアッセイを図2に示すように行った；IC₅₀値を決定した；各実験を4通りで行った。

40

【図4】卵巣がん細胞および膵臓がんの細胞生存率における化合物1289および810の効果；(A)化合物1289(5-プロモ-インジルピン-3'-オキシム誘導体)および化合物810(6-プロモ-インジルピン-3'-オキシム誘導体)の構造。図3に示すように、SKOV3卵巣(B)および膵臓(C)がん細胞におけるIC₅₀値をMTSアッセイを用いて決定した；各実験を4通りで行った。

【図5】化合物#1276および#1289におけるin vitroでのキナーゼプロファイリング。

【図6】5-プロモ-インジルピン-3'-オキシム誘導体(5BIOD)の構造。

【図7】ヒトがん細胞の生存率における本明細書に記載された化合物の効果：A)A20

50

5 8 黒色腫細胞における効果 ; B) D U 1 4 5 前立腺がん細胞における効果。

【図 8】 A 5 4 9 肺がん S Q 異種移植片における化合物 1 2 8 1 (左パネル) および化合物 1 2 8 9 (右パネル) の有効性。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

本明細書で使用される略語は、化学および生物学の技術分野における従来の意味を有する。本明細書に示される化学構造および化学式は、化学分野において知られている化学原子価数の標準的な規則に従って解釈される。

【 0 0 1 0 】

置換基が従来の化学式によって指定され、左から右に書かれている場合、それらは、その構造を右から左に書くことにより得られるであろう化学的に同一な置換基も等しく包含する。例えば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と等価である。

【 0 0 1 1 】

「アルキル」なる用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、直鎖（すなわち、非分岐鎖）または分枝炭素鎖（または炭素）、あるいはその組み合わせを意味し、それらは完全飽和、モノ-またはポリ不飽和であってよく、一価、二価、および多価の基を含むことができ、指定の数の炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ は、1 から 10 個の炭素を意味する）を有する。アルキルは、非環化鎖である。飽和炭化水素基の例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどの同族体および異性体などの基が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1 つ以上の二重結合または三重結合をもつものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2,4-ペンタジエニル、3-（1,4-ペンタジエニル）、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにより高級の同族体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、酸素リンカー（ $-O-$ ）を介して分子の残余に結合したアルキルである。

【 0 0 1 2 】

「アルキレン」なる用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、限定されないが、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ で例示される、アルキルから誘導される二価の基を意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は 1 から 2 4 個の炭素原子を有し、本発明においては、10 個以下の炭素原子を有する基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般には 8 個以下の炭素原子を有する、短鎖アルキルまたはアルキレン基である。「アルケニレン」なる用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、アルケンから誘導される二価の基を意味する。

【 0 0 1 3 】

「ヘテロアルキル」なる用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、少なくとも 1 つの炭素原子と、O、N、P、Si、および S からなる群から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子とを含む安定な直鎖もしくは分岐鎖、あるいはその組み合わせを意味し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で 4 級化されていてもよい。ヘテロ原子（複数）、O、N、P、S、B、As、および Si は、ヘテロアルキル基の内部の任意の位置にあってもよく、あるいはアルキル基が分子の残余に結合している位置にあってもよい。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2-CH_3$ 、および $-CN$ が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2$

10

20

30

40

50

- O - Si (CH₃)₃ などの最大で2つまたは3つまでのヘテロ原子が連続していてもよい。

【 0 0 1 4 】

同様に、「ヘテロアルキレン」なる用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、限定されないが、- CH₂ - CH₂ - S - CH₂ - CH₂ - および - CH₂ - S - CH₂ - CH₂ - NH - CH₂ - で例示されるヘテロアルキルから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基に関しては、ヘテロ原子は、鎖末端の片方が両方をも占めることができる（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン結合基に関しては、結合基の式が描かれている場合には、結合基の方向は意味しない。例えば、式：- C (O)₂ R ' - は、- C (O)₂ R ' - と - R ' C (O)₂ - のいずれをも表す。上記のように、本明細書中で使用するヘテロアルキル基は、- C (O) R '、- C (O) N R '、- N R ' R "、- O R '、- S R '、および/または - S O₂ R ' などのヘテロ原子を介して分子の残余と結合する基が挙げられる。「ヘテロアルキル」に続いて - N R ' R " などの具体的なヘテロアルキル基を列挙する場合、ヘテロアルキルなる用語および - N R ' R " は重複でも相互排他的でもないとして理解されたい。むしろ、具体的なヘテロアルキル基は、明確にするために列挙される。かくして、「ヘテロアルキル」なる用語は、- N R ' R " などの具体的なヘテロアルキル基を排除するものとして理解すべきではない。

【 0 0 1 5 】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」なる用語は、それ自体または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式型を意味する。シクロアルキルおよびヘテロアルキルは、芳香族ではない。さらに、ヘテロシクロアルキルに関しては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残余に結合している位置を占めることができる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1 - (1 , 2 , 5 , 6 - テトラヒドロピリジル)、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、3 - モルホリニル、テトラヒドロフラン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、テトラヒドロチエン - 2 - イル、テトラヒドロチエン - 3 - イル、1 - ピペラジニル、2 - ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、それ自体または別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから誘導される二価の基を意味する。

【 0 0 1 6 】

「ハロ」または「ハロゲン」なる用語は、それ自体または別の置換基の一部として、特に記載がないかぎり、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。さらに「ハロアルキル」なる用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むものと意味する。例えば、「ハロ (C₁ ~ C₄) アルキル」なる用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、3 - ブロモプロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 1 7 】

「アシル」なる用語は、特に記載がないかぎり、- C (O) R を意味し、ここで R は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールまたは、置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【 0 0 1 8 】

「アリール」なる用語は、特に記載がないかぎり、ポリ不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味し、これは単環または一緒に融合（即ち融合環アリール）または共有結合的に結合した複数の環（好ましくは1 ~ 3個の環）であり得る。融合環アリールは、一緒に融合

10

20

30

40

50

した複数の環を指し、融合環の少なくとも1つがアリーール環である。「ヘテロアリーール」なる用語は、N、O、またはSなどの少なくとも1つのヘテロ原子を含むアリーール基（または環）を指し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化され、（単数または複数の）窒素原子は任意で4級化される。かくして、「ヘテロアリーール」なる用語は、融合環ヘテロアリーール基（すなわち、融合環の少なくとも一つが複素環式芳香族環である一緒に融合した複数の環）を含む。5, 6 - 融合環ヘテロアリーレンは、一緒に結合した2つの環を指し、ここで一方の環は5員であり、他方は6員であり、少なくとも1つの環はヘテロアリーール環である。同様に、6, 6 - 融合環ヘテロアリーレンは、一緒に結合した2つの環を指し、ここで一方の環は6員であり、他方は6員であり、少なくとも1つの環はヘテロアリーール環である。6, 5 - 融合環ヘテロアリーレンは、一緒に結合した2つの環を指し、ここで一方の環は6員であり、他方の環は5員であり、少なくとも1つの環はヘテロアリーール環である。ヘテロアリーール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残余に結合し得る。アリーールおよびヘテロアリーール基の非限定的な例としては、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ビフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソキサゾリル、4 - イソキサゾリル、5 - イソキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジル、4 - ピリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、2 - ベンゾイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル、および6 - キノリルが挙げられる。上記アリーールおよびヘテロアリーール環系各置換基は、以下に記載の許容可能な置換基の群から選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、それ自体または別の置換基の一部として、それぞれアリーールおよびヘテロアリーールから誘導される二価の基を意味する。ヘテロアリーール基置換基は、環ヘテロ原子窒素に結合した - O - であってもよい。

【0019】

「融合環アリーール - ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに融合したアリーールである。「融合環ヘテロアリーール - ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに融合したヘテロアリーールである。「融合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキル」は、シクロアルキルに融合したヘテロシクロアルキルである。「融合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシクロアルキル」は、別のヘテロシクロアルキルに融合したヘテロシクロアルキルである。融合環アリーール - ヘテロシクロアルキル、融合環ヘテロアリーール - ヘテロシクロアルキル、融合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキル、または融合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシクロアルキルは各々独立して、非置換であっても、本明細書に記載された1つ以上の置換基で置換されていてもよい。融合環アリーール - ヘテロシクロアルキル、融合環ヘテロアリーール - ヘテロシクロアルキル、融合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキル、または融合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシクロアルキルは各々独立して、各融合環のサイズに従って命名されていてもよい。かくして、例えば、6, 5アリーール - ヘテロシクロアルキル融合環は、5員のヘテロシクロアルキルに融合した6員のアリーール部分を表す。スピロ環リングは、隣接環が単一原子を介して結合している2つ以上の環である。スピロ環リング内の個々の環は同一であっても異なってもよい。スピロ環リングにおける個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一連のスピロ環リング内に他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。スピロ環リング内の個々の環において可能な置換基は、スピロ環リングの一部ではない場合、同一環において可能な置換基である（例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環の置換基）。スピロ環リングは、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環リング内の個々の環は、全ての環が1種類であるものを含む（例えば、全ての環が置換ヘテロシクロアルキレンであり、各環は同一または異なる置換

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキレンであってもよい)、直前のリストのいずれかであり得る。スピロ環リング系のことを言う場合、複素環スピロ環リングは、少なくとも1つの環が複素環リングであり、各環が異なる環であってもよいスピロ環リングのことを意味する。スピロ環リング系のことを言う場合、置換スピロ環リングは、少なくとも1つの環が置換され、各置換基は任意に異なってもよいことを意味する。

【0020】

本明細書中で使用する「オキソ」なる用語は、炭素原子に二重結合している酸素を意味する。

【0021】

本明細書中で使用する「チオ」なる用語は、炭素または別の硫黄に単結合している硫黄を意味する。

【0022】

上記用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」)はそれぞれ、示された基の置換および非置換形のいずれをも含む。各形の基の好ましい置換基は以下に提供する。

【0023】

アルキルおよびヘテロアルキル基の置換基(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと称されるものを含む)の置換基は、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR''NR''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)OR''$ 、 $-NR'OR''$ 、から選択される1種以上の種々の基であり得るが、これらに限定されず、ここで数字はゼロから $(2m'+1)$ を変動し、 m' はそのような基の炭素原子の総数である。 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' はそれぞれ好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシ、またはチオアルコキシ基、もしくはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1つ以上のR基を含む場合、例えば、これらの基の1つ以上が存在する場合、R基のそれぞれは独立して R' 、 $R''R''''$ 、および $R''''R''''$ 基が選択される。 R' および R'' が同一窒素原子に結合する場合、これらは窒素原子と結合して、4-、5-、6-、または7-員環を形成する。例えば、 $-NR'R''$ としては、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。置換基に関する上記考察から、当業者であれば、「アルキル」なる用語が、ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$)ならびにアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など)などの水素基以外の基に結合している炭素原子を含む基を含むものとする理解するであろう。

【0024】

アルキル基に関して記載された置換基と同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は多様であり、例えば、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$

10

20

30

40

50

R' 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{ONR}'\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ 、フルオロ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルコキシ、およびフルオロ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルキル、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{OR}'$ から選択され、ここで数字はゼロから芳香族環系の自由な価数の総数を変動し、 R' 、 R' 、 R' 、および R' は好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。本発明の化合物が2つ以上のR基を含む場合、例えば、これらの基の2つ以上が存在する場合、R基のそれぞれは R' 、 R' 、 R' 、および R' 基として独立して選択される。

10

【0025】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）の置換基は、環（一般的に「浮遊置換基」と呼ばれる）の特定原子上よりもむしろ環上の置換基として示してもよい。かかる場合において、置換基は、（化学原子価数の規則に従って）任意の環原子に結合してもよく、融合環またはスピロ環リングの場合において、融合環またはスピロ環リングの1員に関連するものとして示される置換基（単環上の浮遊置換基）は、任意の融合環またはスピロ環リング上の置換基（複数の環上の浮遊置換基）であつてもよい。置換基が特定原子（浮遊置換基）ではなく環に結合し、置換基の下付き文字が1を超える整数である場合、複数の置換基は、同一原子、同一環、異なる原子、異なる融合環、異なるスピロ環リング上であってもよく、各置換基は、任意に異なってもよい。環が分子の残余に結合する点が単一原子（浮遊置換基）に限定されない場合、結合点は、環の任意の原子であってもよく、融合環またはスピロ環リングの場合、化学原子価数の規則に従いながら、任意の融合環またはスピロ環リングの任意の原子であってもよい。環、融合環、またはスピロ環リングが1つ以上の環ヘテロ原子を含み、環、融合環、またはスピロ環リングが1つ以上の浮遊置換基（限定されないが、分子の残余への結合点を含む）と共に示される場合、浮遊置換基はヘテロ原子に結合し得る。環ヘテロ原子が浮遊置換基を持つ構造または式において1つ以上の水素（例えば、環原子に2つ結合し、水素に3番目が結合した環窒素）に結合していると示され、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合している場合、置換基は、化学原子価数の規則に従いながら、水素に置換されるものと理解されたい。

20

30

【0026】

2つ以上の置換基は任意に結合して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成することができる。そのようないわゆる環形成性置換基は、通常、必ずしもというわけではないが、環式ベース構造に結合することが知見されている。1つの実施形態では、環形成性置換基は、ベース構造の隣接構成員に結合する。例えば、環式ベース構造の隣接構成員に結合した2つの環形成性置換基は、融合環構造を作り出す。別の実施形態では、環形成性置換基は、ベース構造の単一構成員に結合する。例えば、環式ベース構造の単一員に結合した2つの環形成性置換基は、スピロ環構造を作り出す。さらに別の実施形態では、環形成性置換基は、ベース構造の非隣接構成員に結合する。

40

【0027】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-\{\text{式中、TおよびUは独立して、}-\text{NR}-、-\text{O}-、-\text{CRR}'-\text{または単結合であり、qは0}\sim\text{3の整数である}\}$ の環を任意に形成する。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-\{\text{式中、AおよびBは独立して}-\text{CRR}'-、-\text{O}-、-\text{NR}-、-\text{S}-、-\text{S}(\text{O})-、-\text{S}(\text{O})_2-、-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-、\text{または単結合であり、rは1}\sim\text{4の整}$

50

数である}の置換基で任意に置換されていてもよい。このようにして形成した新しい環の単結合の1つは、二重結合により任意に置き換えられ得る。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式： $-(CRR')_s-X'-(C'R'R'R')_d$ - {式中、sおよびdは独立して0~3の整数であり、X'は-O、-NR'、-S、-S(O)、-S(O)₂、または-S(O)₂NR'-である}の置換基で任意に置き換えられ得る。置換基R、R'、R

'、およびR''は、好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。

10

【0028】

本明細書中で使用するように、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」なる用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、ホウ素(B)、ヒ素(As)、およびケイ素(Si)を含むものとする。

【0029】

本明細書中で使用する「置換基」とは、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH
SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCH
F₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
クロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

20

(B) 以下のものから選択される少なくとも1つの置換基で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH
SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCH
F₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
クロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

30

(ii) 以下のものから選択される少なくとも1つの置換基で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH
SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCH
F₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
クロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、および

40

(b) オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH
SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCH
F₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
クロアルキル、非置換アリール、および非置換ヘテロアリールから選択される少なくとも
1つの置換基で置換されたアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ
アルキル、アリール、またはヘテロアリール。

【0030】

本明細書中で使用する「サイズ限定置換基(size-limited substituent)

50

tuentまたはsize-limited substituent group)」は、「置換基」に関して先に記載された置換基の全てのものから選択される基を意味し、ここで各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換2～20員のヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換3～8員のヘテロシクロアルキルである。

【0031】

本明細書中で使用する「低級置換基(lower substituentまたはlower substituent group)」は、「置換基」に関して先に記載された置換基の全てのものから選択される基を意味し、ここで各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換3～7員のヘテロシクロアルキルである。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物の各置換基は、少なくとも1つの置換基で置換される。より具体的には、いくつかの実施形態では、本明細書に記載された化合物のそれぞれの置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つもしくは全ては、少なくとも1つのサイズ限定置換基で置換される。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つもしくは全ては、少なくとも1つの低級置換基で置換される。

20

【0033】

本明細書中の化合物の他の実施形態では、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであってもよく、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換2～20員のヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、および/または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換3～8員のヘテロシクロアルキルである。本明細書中の化合物のいくつかの実施形態では、各置換もしくは非置換アルキレンは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは、置換もしくは非置換2～20員のヘテロアルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレンであり、および/または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは非置換3～8員のヘテロシクロアルキレンである。

30

【0034】

いくつかの実施形態では、各置換もしくは非置換アルキルは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは、置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、および/または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは、置換もしくは非置換3～7員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、各置換もしくは非置換アルキレンは、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは、置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキレンであり、および/または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換もしくは非置換3～7員のヘテロシクロアルキレンである。

40

【0035】

50

本発明の特定化合物は、不斉炭素原子（光学またはキラル中心）または二重結合を有し；絶対立体化学の観点から（R）-もしくは（S）-として、またはアミノ酸については（D）-もしくは（L）-として定義され得るエナンチオマー、ラセミ化合物、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性形、および個々の異性体は、本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物には、不安定すぎて合成および/または単離できないことが技術的に分かっているものは含まれない。本発明は、ラセミ形および光学純粋形の化合物を含むものとする。光学的に活性な（R）-および（S）-、または（D）-および（L）-異性体は、キラル合成もしくはキラル試薬を用いて調製され、あるいは常法を用いて分割され得る。本明細書に記載された化合物がオレフィン結合または他の幾何的不斉中心を含む場合、特に断らない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むものとする。

10

【0036】

本明細書中で使用するように、「異性体」なる用語は、同じ数および種類の原子、したがって同じ分子量を有するが、原子の構造配列または配置の点で異なる化合物を指す。

【0037】

本明細書中で使用する「互変異性体」なる用語は、平衡状態で存在し、かつ一方の異性体から別の異性体に容易に変換される、2つ以上の構造異性体の1つを指す。

【0038】

当業者には、本発明の特定化合物が互変異性形で存在し得、該化合物の全ての互変異性形が本発明の範囲内であることが明らかであろう。

20

【0039】

特に断らない限り、本明細書で示される構造は、該構造の全ての立体化学形；すなわち、各不斉中心についてのRおよびS配置も含むものとする。従って、一般には当業者によって安定であると認識されている、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内である。

【0040】

特に断らない限り、本明細書で示される構造は、1つ以上の同位体的に富んだ原子の存在のみで異なる化合物も含むものとする。例えば、水素の重水素もしくは三重水素による置換、または炭素の ^{13}C -もしくは ^{14}C -富化炭素による置換を除き本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

30

【0041】

本発明の化合物は、かかる化合物を構成する1つ以上の原子について不自然な比率の原子同位体も含み得る。例えば、三重水素（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、または炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で本化合物を放射標識してもよい。本発明の化合物の全ての同位体変形が、放射性であるか放射性でなくても本発明の範囲内に包含される。

【0042】

【化2】

「」

40

なる記号は、分子または化学式の残余に化学部分が結合する点を示す。

【0043】

用語「a」または「an」は、本明細書において使用する場合、1つまたは複数を意味する。加えて、語句「[n]で置換されている」は、本明細書において使用する場合、特定の基が、そこに名前の挙げられた置換基の任意のもの1つ以上もしくはその置換基すべてで置換されていてよいことを意味する。例えば、アルキル基またはヘテロアルキル基などの基が「非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキルまたは非置換2~20員のヘテロアルキルで置換されている」場合、当該基は、1つ以上の非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル、および/または1つ以上の非置換2~20員のヘテロアルキルを含有してもよい。

【0044】

50

さらに、ある部分がR置換基で置換される場合、当該基は「R-置換」と呼ぶことがある。ある部分がR-置換である場合、当該部分は少なくとも1つのR置換基で置換され、各R置換基は任意に異なる。特定のR基が(式(I)などの)化学種の記載に存在する場合、ローマアルファベット記号が、その特定のR基の各外観を区別するために使用されることがある。例えば、多数のR^{1 3}置換基が存在する場合、各R^{1 3}置換基はR^{1 3 A}、R^{1 3 B}、R^{1 3 C}、R^{1 3 D}などのように区別されることがあり、ここで、R^{1 3 A}、R^{1 3 B}、R^{1 3 C}、R^{1 3 D}などのそれぞれはR^{1 3}の定義の範囲内で、および任意に異なって定義される。

【0045】

本発明の化合物の記載は、当業者に既知の化学結合の原理により限定される。したがって、基がいくつかの置換基のうちの1つ以上により置換され得る場合、このような置換基は化学結合の原理に従うように、かつ本質的に不安定でない、および/または水性、中性、およびいくつかの既知の生理学的条件などの環境条件下で不安定になりやすいと当業者に知られているであろう化合物を与えるよう選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に既知の化学結合の原理に従って、それにより本質的に不安定な化合物を避けて、環ヘテロ原子を介して分子の残余に結合している。

【0046】

「医薬的に許容可能な塩」なる用語は、本明細書に記載された化合物上で置換された特定の置換基に依存して、比較的非毒性の酸または塩基で調製された活性化合物の塩を含むものとする。本発明の化合物が相対的に酸性の官能性を含む場合、純粋(neat)または適切な不活性溶媒中、そのような化合物の中性形を十分な量の所望塩基と接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能性を含む場合、純粋または適切な不活性溶媒中、そのような化合物の中性形を十分な量の所望酸と接触させることによって酸付加塩を得ることができる。医薬的に許容可能な酸付加塩の例としては、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などから誘導される当該塩、ならびに、比較的非毒性の有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、リンゴ酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などから誘導される塩が挙げられる。また、アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい)。本発明のある特定の化合物は、塩基性と酸性の両官能性を含み、該化合物を塩基または酸付加塩のどちらにも変換することができる。

【0047】

かくして、本発明の化合物は、医薬的に許容可能な塩などの塩として存在しえる。本発明はそのような塩を含む。そのような塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩(例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩または、ラセミ混合物を含むその混合物)、琥珀酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法により調製し得る。

【0048】

化合物の中性形は好ましくは、塩基または酸と前記塩とを接触させ、慣用法にて親化合物を単離することにより再生する。化合物の親形は、極性溶媒における溶解性などの特定の物理的特性において種々の酸の形とは異なる。

【0049】

塩の形に加えて、本発明は、プロドラッグ形の化合物を提供する。本明細書に記載され

10

20

30

40

50

た化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて本発明の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、*ex vivo*環境中で化学的または生化学的方法により本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬と共に経皮パッチリザーバに収納すると、本発明の化合物にゆっくりと変換することができる。

【0050】

本発明の特定の化合物は、非溶媒和形ならびに水素化形を含む溶媒和形で存在し得る。通常、溶媒和形は非溶媒和形と等価であり、本発明の範囲内に包含される。本発明の特定の化合物は、多様な結晶形またはアモルファス形で存在し得る。通常、全ての物理的形狀は本発明で考えられる用途に関して等価であり、本発明の範囲内であることを企図とする。

10

【0051】

本明細書中で使用するように、「塩」なる用語は、本発明の方法で用いられる化合物の酸塩または塩基塩を指す。許容可能な塩の実例は、鉱酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）の塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）の塩、第4級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）の塩である。

【0052】

「治療する」または「治療」なる用語は、損傷、疾患、病状または病態の治療または改善における成功の兆候のことを指し、いずれの客観的または主観的パラメータ、例えば、軽減、緩和、症状の減衰、あるいは、損傷、病状または病態を患者にとってより許容できるようにすること、変性または衰退速度の遅延、変性の最終時点での衰弱をより低減すること、患者の身体的または精神的健康の向上などが含まれる。症状の治療または改善は、健康診断、神経学的検査、および/または精神医学的評価の結果などを含む客観的または主観的パラメータに基づき得る。「治療する」なる用語およびその派生語は、損傷、病状、症状、または疾患の予防を含む。

20

【0053】

「有効量」は、表明された目的（例えば、投与の目的である効果を達成する、疾患を治療する、酵素活性を低下させる、疾患もしくは病態の1つ以上の症状を低減させる、細胞（例えば、JAK2、Src、STAT3、ABL1、T35I突然変異ABL1、TYK2、Aurora A、サイクリン依存性キナーゼ、またはGSK-3）内のキナーゼ活性レベルを低下させる）を達成するのに十分な量である。「有効量」の例は、疾患の1つまたは複数の症状の治療、予防、または低減に寄与するのに十分な量であり、「治療的有効量」と呼ぶこともできよう。1つまたは複数の症状の「低減」（および、この語句と文法的に等価な語句）は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度の低下、または症状（複数可）の消失を意味する。正確な量は、治療の目的によって決まるであろうし、公知の手法を用いて当業者が確認できよう（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1~3巻、1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, (1999); Pickar, Dosage Calculations, (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版、2003、Gennaro編、Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい）。

30

40

【0054】

「対照」または「対照実験」は、そのごく普通の意味に従って使用され、実験の対象または試薬が、当該実験の手順、試薬、または変数の省略以外は、並行した実験と同様に扱われる実験を指す。場合により、対照は、実験効果を評価する際の比較の標準として用いられる。

【0055】

「接触すること」は、そのごく普通の意味に従って使用され、少なくとも2つの別個の

50

種（例えば、生体分子または細胞を含む化合物）を、反応し、相互作用し、または物理的に触れるほど近位になるようにするプロセスを指す。但し、結果として得られる反応生成物は、添加された試薬間の反応により直接生成されることもあれば、反応混合物中で生成する可能性がある、添加された試薬の1つ以上に由来する中間体から生成されることもあることは理解されるべきである。

【0056】

「接触すること」なる用語は、2つの種が反応、相互作用、または物理的接触をすることを可能にすることも含み得、該2つの種は、本明細書に記載された化合物およびタンパク質または酵素（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK）であってもよい。いくつかの実施形態において、接触することは、本明細書に記載された化合物を、シグナル伝達経路（例えば、STAT3経路）に関与するタンパク質または酵素と相互作用することを可能にすることが含まれる。

10

【0057】

本明細書において定義するように、用語「阻害」、「～を阻害する」、「～を阻害すること」などは、タンパク質-阻害剤間の相互作用について言及する場合、タンパク質の活性または機能に、阻害剤（例えば、キナーゼ阻害剤またはキナーゼ阻害剤化合物）の不在下での当該タンパク質（例えば、キナーゼ）の活性または機能と比較して負の方向に影響すること（例えば、低下させること）（例えば、キナーゼによって別のタンパク質のリン酸化を低下させる）を意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、疾患または疾患の症状の低減を指す。いくつかの実施形態において、阻害は、シグナル伝達経路またはシグナル伝達経路の活性の低減（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK、STAT、またはSTAT3に関与する経路の低減）を指す。かくして、阻害には、少なくとも部分的に、部分的に、または完全に、刺激を遮断すること、活性化を減少させる、予防する、もしくは遅らせること、シグナル伝達または酵素活性もしくはタンパク質（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK、STAT、またはSTAT3）の量を、不活性化させる、感度低下させる、もしくは下方調節させることが含まれる。いくつかの実施形態において、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK、STAT、またはSTAT3は、ヒトタンパク質である。

20

30

【0058】

「調節物質」なる用語は、標的分子のレベルまたは標的分子（例えば、標的は、キナーゼ（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK）であってもよい）の機能を向上もしくは低下させる組成物を指し、該機能は、分子をリン酸化することであってもよく、標的分子は、キナーゼ（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK）であってもよく、該機能は、STATまたはSTAT3を含む下流シグナル伝達経路の機能であってもよい。いくつかの実施形態において、キナーゼ調節物質は、細胞内キナーゼ活性を低下させる化合物である。キナーゼ調節物質は、あるキナーゼの活性を低減させるが、別のキナーゼの酵素活性を増大させる場合があり、それぞれによって、細胞成長および増殖の低減または増大をもたらされる。いくつかの実施形態において、キナーゼ疾患調節物質は、キナーゼに関連する疾患（例えば、がん）の1つ以上の症状の重症度を低減する化合物である。

40

【0059】

「患者」または「その必要がある対象」は、本明細書において提供される化合物または医薬組成物の投与により治療できる疾患もしくは病態に罹患しているまたは罹りやすい生体を指す。非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ亜科の動物、ラット、マウ

50

ス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、および他の非哺乳動物が挙げられる。いくつかの実施形態において、患者は、ヒトである。

【0060】

「疾患」または「病態」は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療することが可能な患者または対象の生命の状態または健康状態を指す。いくつかの実施形態において、疾患は、本明細書に記載された活性化もしくは過活性キナーゼまたは異常なキナーゼ活性に関連する（例えば、それによって引き起こされる）疾患である。いくつかの実施形態において、疾患は、阻害キナーゼもしくは減少キナーゼ活性に関連する（例えば、それによって特徴付けられる）疾患（例えば、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、またはCDK活性のレベルが低下した、または、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK、STAT、またはSTAT3に關与する経路におけるシグナル伝達活性が低下したがん）である。疾患、疾病、または病態の例としては、がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、前立腺がん、転移がん、またはがん腫が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの例において、「疾患」または「病態」は、がんを指す。さらにいくつかの例において、「がん」は、ヒトのがんおよびがん腫、肉腫、腺がん、リンパ腫、白血病、黒色腫などを指し、固形腫瘍およびリンパ系のがん、腎臓、乳房、肺、膀胱、結腸、卵巣、前立腺、膵臓、胃、脳、頭頸部、皮膚、子宮、睾丸、神経膠腫、食道、肝臓のがん（例えば、肝細胞がん）、リンパ腫（例えば、B-急性リンパ芽球性リンパ腫）、非ホジキンリンパ腫（例えば、パーキット、小細胞型および大細胞型リンパ腫）、ホジキンリンパ腫、白血病（例えば、AML、ALL、およびCML）、および/または多発性骨髄腫を含む。

【0061】

本明細書中で使用するように、「がん」なる用語は、哺乳動物に見出される全てのタイプのがんまたは新生物もしくは悪性腫瘍を指す（白血病、リンパ腫、がん腫、および肉腫を含む）。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療し得るがんの例としては、リンパ腫、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、白血病、前立腺がん、乳がん（例えば、ER陽性、ER陰性、化学療法抵抗性、ハーセプチン抵抗性、HER2陽性、ドキシソルピシン抵抗性、タモキシフェン抵抗性、腺管がん、小葉がん、原発性、転移性）、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん（例えば、肝細胞がん）、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、扁平上皮型肺がん、腺がん、大細胞肺がん、小細胞肺がん、カルチノイド、肉腫）、多形性膠芽腫、神経膠腫、または黒色腫が挙げられる。さらなる例としては、がん（甲状腺、内分泌系、脳、乳房、頸部、結腸、頭頸部、肝臓、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮）、または髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性膠芽腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド、膀胱がん、前癌性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽細胞腫、食道がん、尿生殖路がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、膵内分泌腺または膵外分泌腺の新生物、甲状腺髄様がん（medullary thyroid cancer）、甲状腺髄様がん（medullary thyroid carcinoma）、黒色腫、大腸がん、甲状腺乳頭がん、肝細胞がん、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、小葉がん、腺管がん、膵星細胞のがん、肝星細胞のがん、または前立腺がんが挙げられる。

【0062】

「白血病」なる用語は、広くは、血液生成器官の進行性の悪性疾患を指し、一般には、血液および骨髄におけるリンパ球およびその前駆体の歪められた増殖及び発生により特徴付けられる。白血病は概して、（1）疾患の持続期間および特徴：急性または慢性）；（

10

20

30

40

50

2) 関わる細胞の種類：骨髄系（骨髄性）、リンパ系（リンパ性）、または単球系；および（3）血液中の異常細胞の数の増加または非増加：白血病的または無白血病的（垂白血病的）に基づいて、臨床学的に分類される。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療し得る白血病の例としては、例えば、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、非白血性白血病、白血球性白血病、好塩基性白血病、芽細胞白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎生細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、ヘアリーセル白血病、血芽球性白血病、血球始原細胞白血病、組織球白血病、幹細胞白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性（lymphatic）白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性（lymphocytic）白血病、リンパ性（lymphogenous）白血病、リンパ性（lymphoid）白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、肥満細胞性白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球性白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞性（plasma cell）白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性（plasmacytic）白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞白血病、垂白血性白血病、または未分化細胞白血病が挙げられる。

10

【0063】

「肉腫」なる用語は、一般には、胚性結合組織のような物質からなる腫瘍を指し、一般には、線維性物質または均質な物質中に埋め込まれた密にパックされた細胞から構成される。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療し得る肉腫としては、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、Abemethy肉腫、脂肪肉腫（adipose sarcoma）、脂肪肉腫（liposarcoma）、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色腫肉腫、絨毛がん腫、胎児性肉腫、Wilms腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性出血性肉腫、B細胞の免疫芽球性肉腫、リンパ腫、T細胞の免疫芽球性肉腫、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クップファー細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉肉腫、傍骨性肉腫、細網肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、または毛細血管拡張性肉腫が挙げられる。

20

【0064】

「黒色腫」なる用語は、皮膚および他の器官のメラニン細胞系から生じる腫瘍を意味することとする。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療し得る黒色腫としては、例えば、末端部黒子黒色腫、メラニン欠乏性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディング-パッセー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、または表在拡大型黒色腫が挙げられる。

30

【0065】

「がん腫」なる用語は、周囲組織へ浸潤し転移を生じる傾向がある上皮細胞からなる悪性の新成長物を指す。本明細書において提供される化合物、医薬組成物、または方法で治療し得るがん腫の例としては、例えば、甲状腺髄様がん腫、家族性甲状腺髄様がん腫、腺房がん腫、腺房細胞がん腫、腺嚢がん腫、腺様嚢胞がん腫、腺腫性がん腫、副腎皮質のがん腫、肺胞がん腫、肺胞細胞がん腫、基底細胞（basal cell）がん腫、基底細胞（basocellulare）がん腫、類基底細胞がん腫、基底有棘細胞がん腫、気管支肺胞上皮がん腫、細気管支がん腫、気管支原性がん腫、大脳様（cerebriform）がん腫、胆管細胞がん腫、絨毛がん腫、コロイドがん腫、面皰がん腫、子宮体がん腫、篩状がん腫、鏝状がん腫、皮膚がん腫、円柱がん腫、円柱細胞がん腫、腺管がん腫、腺管がん腫、緻密がん腫、胎児性がん腫、脳様がん腫、類表皮（epiermoid）がん腫、腺様上皮がん腫、外向発育がん腫、潰瘍がん腫、線維（fibrosus）がん腫、膠様（gelatiniform）がん腫、膠様（gelatinous）がん腫、巨細胞（giant cell）がん腫、巨細胞（gigantocellulare）が

40

50

ん腫、腺がん腫、顆粒膜細胞がん腫、毛母がん腫、血性 (hematoid) がん腫、肝細胞がん腫、ヒュルトレ細胞がん腫、ヒアリンがん腫、副腎 (hypernephroid) 腫、小児胎児性がん腫、上皮内がん腫、表皮内がん腫、上皮内がん腫、Krompecherがん腫、クルチツキー細胞がん腫、大細胞がん腫、レンズ状 (lenticular) がん腫、レンズ状 (lenticulare) がん腫、脂肪性がん腫、小葉がん腫、リンパ上皮がん腫、髄様がん腫 (carcinoma medullare)、髄様がん腫 (medullary carcinoma)、黒色がん腫、軟がん腫 (carcinoma molle)、粘液性がん腫、粘液分泌がん腫 (carcinoma muciparum)、粘液細胞がん腫、粘液性類表皮癌、粘膜がん腫 (carcinoma mucosum)、粘膜がん腫 (mucous carcinoma)、粘液腫がん腫 (carcinoma myxomatodes)、上咽頭癌、燕麦細胞、骨化性がん腫、類骨がん腫、乳頭状がん腫、門脈周囲がん腫、前浸潤がん腫、有棘細胞がん腫、粥状がん腫 (pultaceous carcinoma)、腎細胞がん腫、予備細胞がん腫、肉腫様がん腫、シュナイダーがん腫、硬性がん腫、陰嚢がん腫、印環細胞がん腫、単純がん腫、小細胞がん腫、ソラノイド (solanoïd) がん腫、回転楕円面細胞がん腫、紡錘体細胞がん腫、海綿様がん腫、扁平上皮がん腫、扁平上皮細胞がん腫、ストリングがん腫 (string carcinoma)、血管拡張性がん腫、毛細管拡張症様がん腫、移行細胞がん腫、結節状がん腫 (carcinoma tuberosum)、結節状がん腫 (tubular carcinoma)、結節状がん腫 (tuberous carcinoma)、いぼ状がん腫、または絨毛がん腫が挙げられる。

10

20

【0066】

疾患 (例えば、タンパク質関連疾患、異常なキナーゼ活性に関連するがん) に関連する物質または物質活性もしくは機能の文脈における「関連」または「~に関連する」なる用語は、その疾患 (例えば、がん) が物質または物質活性もしくは機能によって (全体的または部分的に) 引き起こされる、またはその疾患の症状が、物質または物質活性もしくは機能によって (全体的または部分的に) 引き起こされることを意味する。例えば、異常なキナーゼ活性または機能に関連するがんは、異常なキナーゼ活性または機能 (例えば、酵素活性、タンパク質 - タンパク質相互作用、シグナル伝達経路) を (全体的または部分的に) もたらすかあるいはそれにより特徴付けられるがん、または、その疾患の特定の症状が異常なキナーゼ活性または機能によって (全体的または部分的に) 引き起こされるがん

30

【0067】

本明細書中で使用する「シグナル伝達経路」なる用語は、1つの成分の変化を1つ以上の他の成分に伝達し、次いで、変化を追加の成分に伝達し、他のシグナル伝達経路成分に任意に伝播する、細胞成分と任意の細胞外成分 (例えば、タンパク質、核酸、小分子、イオン、脂質) 間の一連の相互作用を指す。例えば、本明細書に記載された化合物にキナーゼが結合することで、キナーゼの1つ以上のタンパク質 - タンパク質相互作用の変化をもたらす、細胞成長、増殖、または生存の変化をもたらす得る。

40

【0068】

「医薬的に許容可能な賦形剤」および「医薬的に許容可能な担体」は、対象への活性剤の投与および対象による活性剤の吸収を補助する物質を指し、本発明の組成物は、患者に対する有意な有害毒性効果を引き起こすことなく、それらを含むことができる。医薬的に許容可能な賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩液、乳酸加リンガー液、通常スクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、削皮、甘味剤、加香剤、塩類溶液 (例えば、リンゲル溶液)、アルコール、油剤、ゼラチン剤、炭水化物 (例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン)、脂肪酸エステル、ヒドロキ

50

シメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色剤などが挙げられる。そのような調製物は、無菌化することが可能であり、所望により、本発明の化合物と有害な反応を起こさない、滑沢剤、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液、着色剤 (coloring substance)、および/または芳香剤 (aromatic substance) などの助剤と混合することができる。当業者には、他の医薬品賦形剤が本発明に有用であることが分かるであろう。

【0069】

「調製」なる用語は、カプセルを与える担体としてカプセル化剤 (encapsulating material) を含有する活性化合物の製剤が含まれることが意図され、カプセルの中で、他の担体を含んでいてもいなくてもよい活性成分は担体に取り囲まれることにより、それと会合状態にある。同様に、カシエ剤および菓子錠剤も含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシエ剤、および菓子錠剤は、経口投与に適した固体剤形として使用することができる。

10

【0070】

本明細書中で使用するように、「投与」なる用語は、対象への、経口投与、坐剤としての投与、局所的な接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、くも膜下腔内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与、または徐放デバイス (例えば、ミニ浸透圧ポンプ) の埋め込みを意味する。投与は、いかなる経路によっても行われ、例えば、非経口投与および経粘膜投与 (例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、膈内、直腸内、または経皮投与) などである。非経口投与としては、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、細動脈投与内投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、心室内 (intraventricular) 投与、および頭蓋内投与が挙げられる。他の送達様式としては、リポソーム製剤、静脈内点滴、経皮パッチなどの使用が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0071】

「同時投与」は、本明細書に記載された組成物が、1つ以上の追加の治療 (例えば、化学療法、ホルモン療法、放射線療法、または免疫療法などのがん治療) の投与と、同時に、直前に、または直後に投与されることを意味する。本発明の化合物は、患者に、単独投与または同時投与することができる。同時投与には、本化合物の、別々のまたは併用 (2つ以上の化合物または薬剤) における、同時投与または連続投与を含むものとする。かくして、調製物は、所望により、他の作用物質 (例えば、代謝低下剤) と組み合わせることもできる。

30

【0072】

本明細書に記載された化合物は、互いに組み合わせて、本明細書に記載された特定のキナーゼを発現する細胞に関連する疾患の治療に有用であると知られている他の活性剤と組み合わせて、あるいは、そのみでは有効でないが、活性剤の有効性に寄与し得る補助剤と組み合わせて用いてもよい。

【0073】

いくつかの実施形態において、同時投与は、ある活性剤を第2活性剤の0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、または24時間以内に投与することを含む。同時投与は、2つの活性剤を、同時、おおよそ同時 (例えば、互いに約1、5、10、15、20、または30分以内)、または任意の順序で連続して投与することを含む。いくつかの実施形態において、同時投与は、共製剤により、すなわち、両方の活性剤を含む単一の医薬組成物を調製することにより達成してもよい。他の実施形態では、活性剤は別々に製剤化してもよい。いくつかの実施形態において、活性剤および/または補助剤は、互いに結合あるいは共役していてもよい。

40

【0074】

本発明の組成物は、塗付用の棒、液剤、懸濁剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、パスタ剤、ゼリー剤、塗布剤、散剤、およびエアロゾルとして製剤化されて、経皮的に、局所的経路により、送達することができる。経口製剤としては、患者による摂取に適した錠剤、丸剤、散剤、糖衣錠、カプセル剤、液剤、菓子錠剤、カシエ剤、ゲル剤、シロップ

50

剤、スラリー剤、懸濁剤などが挙げられる。固形製剤としては、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシエ剤、坐剤、および分散性粒剤が挙げられる。液状製剤としては、溶液剤、懸濁剤、乳剤、例えば、水または水/プロピレングリコール溶液剤が挙げられる。本発明の組成物はさらに、持続的放出性および/または快適性をもたらす成分を含んでいてもよい。そのような成分としては、高分子陰イオン性のムコ様ポリマー、ゲル状ポリサッカライド、および細分化薬物運搬物質が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号；同第5,403,841号；同第5,212,162号；及び同第4,861,760号にその詳細が検討されている。これらの特許の全ての内容は、その全ての目的に関して本明細書中に参照として組み込まれる。

【0075】

本発明の組成物は、体内での遅延放出のためにマイクロスフェアとして送達してもよい。例えば、マイクロスフェアは、薬剤含有マイクロスフェアの皮内注射を介して（これは、皮下でゆっくりと放出する（*Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995*を参照されたい））；生分解性かつ注射可能なゲル製剤として（例えば、*Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995*を参照されたい）；または、経口投与のためのマイクロスフェアとして（例えば、*Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997*を参照されたい）投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するかまたはエンドサイトーシスされるリポソームを使用することによって、すなわち、リポソームに結合されているか、またはエンドサイトーシスを生じる細胞の表面膜タンパク質レセプターに結合するレセプターリガンドを用いることによって、送達され得る。特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的なレセプターリガンドを保持しているか、そうでなければ特定の器官に優先的に指向されるリポソームを使用することによって、本発明の組成物の送達は *in vivo* で標的細胞に集中し得る（例えば、*A1 - Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996*；*Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995*；*Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989*を参照されたい）。

【0076】

本発明により提供される医薬組成物は、活性成分（例えば、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物）が治療的有効量、即ちその目的を達成するのに有効な量で含まれる組成物が挙げられる。特定の用途に効果的な実際量は、特に、治療される症状に依存する。疾患の治療方法で投与する場合には、かかる組成物は、例えば、本明細書に記載されたキナーゼなどの標的分子の活性を調節する、および/または疾患症状（例えば、がん成長または転移）の進行を減弱、除去、または遅延させるなどの所望の結果を達成するのに有効な量の活性成分を含む。本発明の化合物の治療的有効量の決定は、当業界、特に本明細書中の詳細な開示を考慮すると当業者の能力の範囲内である。

【0077】

哺乳動物に投与される用量および頻度（単回または複数回の用量）は、種々の因子、例えば、哺乳動物が別の疾患に罹患しているかどうか、ならびにその投与経路；受益者のサイズ、年齢、性別、健康、体重、肥満度指数、および食習慣；治療される疾患の性質および症状の程度（例えば、がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、黒色腫、膵臓がん、または前立腺がん）、併用療法の種類、治療される疾患による合併症または他の健康に関連する問題に依存して変動し得る。他の治療計画または治療薬は、本出願人の発明の方法および化合物と併せて使用することができる。確立された用量の調節および操作（例えば、頻度および期間）は、当業者の技量の範囲内である。

【0078】

本明細書に記載された任意の化合物に関して、治療的有効量は、細胞培養アッセイから当初は決定することができる。標的濃度は、本明細書に記載されたまたは当業界で公知の方法を使用して測定した、本明細書に記載された方法を達成し得る（単数または複数種類

10

20

30

40

50

の) 活性化化合物の濃度である。

【0079】

当業者には公知であるように、ヒトにおける使用で治療的有効量は、動物モデルからも決定することができる。例えば、ヒト用の用量は、動物で有効であることが知見された濃度を達成するために配合することができる。ヒトでの用量は、上述のように化合物の有効性をモニターし、用量を上方または下方に調節することによって調整することができる。上記方法および他の方法をベースとするヒトでの最大効能を達成するために用量を調節することは、当業者の能力の範囲内である。

【0080】

用量は、患者の要求条件および使用する化合物に応じて変動し得る。本発明の状況における患者への投与用量は、経時で患者における有効な治療反応を得るのに十分でなければならぬ。用量サイズも、全ての悪い副作用の存在、性質、および程度により決定することができる。特定の状況に対して正しい用量の決定は、開業医の技能の範囲内である。通常、最適用量の化合物よりも少ない量の用量で治療を始める。その後、その状況下で最大の効果が達成されるまで、用量を僅かに増加させることによって増やしていく。

【0081】

投与量および間隔は、治療される特定の臨床適応症に有効な投与化合物のレベルを提供するために個々に調整することができる。これにより、各個人の症状の重篤度に応じた治療計画を提供する。

【0082】

本明細書において提供される教示を使用して、実質的な毒性を生じることなくかつその上特定の患者で示される臨床症状を治療するのに有効である有効な予防的または治療的処置計画を立てることができる。この計画は、化合物の効能、相対的生物学的利用能、患者の体重、副作用の存在および重篤度、選択した薬剤の好ましい投与モードおよび毒性プロファイルなどの因子を考慮することにより活性化化合物を注意深く選択することを伴うべきである。

【0083】

「抗がん剤」は、そのごく普通の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍特性、または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する組成物(例えば、化合物、薬剤、拮抗薬、阻害剤、調節物質)を指す。いくつかの実施形態において、抗がん剤は、化学療法剤である。いくつかの実施形態において、抗がん剤は、がんの治療法において有用であることが本明細書で確認された薬剤である。いくつかの実施形態において、抗がん剤は、FDAまたは米国以外の国の同様の規制当局によって承認された、がん治療用の薬剤である。抗がん剤の例としては、MEK(例えば、MEK1、MEK2、またはMEK1およびMEK2)阻害剤(例えば、XL518、CI-1040、PD035901、セルメチニブ/AZD6244、GSK1120212/トラメチニブ、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318026、AS703026、BAY869766)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、イホスファミド、クロラムブシル、ブスルファン、メルファラン、メクロレタミン、ウラムスチン、チオテパ、ニトロソ尿素、ナイトロジェンマスタード(例えば、メクロロエタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(例えば、ヘキサメチルメラミン、チオテパ)、スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン)、ニトロソ尿素(例えば、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン)、トリアゼン(ダカルバジン)、代謝拮抗剤(例えば、5-アザチオプリン、ロイコボリン、カペシタビン、フルダラビン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、葉酸類似体(例えば、メトトレキサート)、またはピリミジン類似体(例えば、フルオロウラシル、フロキソウリジン、シタラビン)、プリン類似体(例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)など)、植物性アルカロイド(例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルピン、ピンデシン、ポドフィロトキシン、パクリタキセル、ドセタキセルな

10

20

30

40

50

ど)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド(VP16)、リン酸エトポシド、テニポシドなど)、抗癌性抗生物質(例えば、ドキシソルピシン、アドリアマイシン、ダウノルピシン、エピルピシン、アクチノマイシン、プレオマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、プリカマイシンなど)、白金系化合物(例えば、シスプラチン、オキサロプラチン、カルボプラチン)、アントラセンジオン(例えば、ミトキサントロン)、置換尿素(例えば、ヒドロキシウレア)、メチルヒドラジン誘導体(例えば、プロカルバジン)、副腎皮質抑制剤(例えば、ミトタン、アミノグルテチミド)、エピポドフィロトキシシン(例えば、エトポシド)、抗菌剤(例えば、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、プレオマイシン)、酵素(例えば、L-アスパラギナーゼ)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル伝達の阻害剤(例えば、U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142266、SB239063、SP600125、BAY43-9006、ワートマニン、またはLY294002、Syk阻害剤、mTOR阻害剤、抗体(例えば、リツキサン)、ゴシポール、ジーナセンス、ポリフェノールE、クロロフシン、オールトランスレチノイン酸(ATRA)、プリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド(TRAIL)、5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトランスレチノイン酸、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、エトポシド、ゲムシタピン、イマチニブ(グリーベック、RTM)、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AAG)、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY11-7082、PKC412、PD184352、20-エピ-1、25ジヒドロキシビタミンD3、5-エチニルウラシル、アピラテロン、アクラルピシン、アシルフルベン、アデシベノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ALL-TK拮抗薬、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドクス、アミホスチン、アミノレプリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、血管新生抑制剤、拮抗薬D、拮抗薬G、アンタレリクス、抗背方化形態形成タンパク質1、抗アンドロゲン、前立腺癌、抗エストロゲン剤、アンチネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アフィジコリングリシナート、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシス調節因子、アプリン酸、ara-CDP-DL-PTBA、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、アザセトロン、アザトキシシン、アザチロシン、バツカチンIII誘導体、バラノール、バチマスタット、BCR/ABL拮抗薬、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、ラクタム誘導体、アレチン、ベタクラマイシンB、ベツリン酸、bFGF阻害剤、ピカルタミド、ピサントレン、ビスアジリニルスペルミン、ビスナフィド、ピストラテンA、ピセレシン、プレフラート、プロピリミン、ブドチタン、プチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンC、カンプトテシン誘導体、カナリアボックスIL-2、カベシタピン、カルボキサミド-アミノ-トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、CaRest M3、CARN700、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)、カスタノスペルミン、セクロピンB、セトロレリクス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シス-ポルフィリン、クラドリピン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンA、コリスマイシンB、コンプレタスタチンA4、コンプレタスタチン類似体、コナゲニン、クランベシジン816、クリスナトール、クリプトフィシン8、クリプトフィシンA誘導体、クラシンA、シクロペンタアントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、シタラピンオクホスファート、細胞溶解因子、シトスタチン、ダクリズマブ、デシタピン、デヒドロジデムニンB、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシホスファミド、デクスラゾキササン、デクスベラパミル、ジアジクオン、ジデムニンB、ジドクス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ-5-アザシチジン、9-ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンSA、エブセレン、エコムスチン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフロールニチン、エレメン、エミテフル、エピルピシン、

10

20

30

40

50

エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲン作動薬、エストロゲン拮抗薬、
 エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、
 フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチ
 ン、フルアステロン、フルダラビン、塩酸フルオロダウノルニシン、ホルフェニメックス
 、ホルメスタン、フォストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝
 酸ガリウム、ガロシタピン、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタピン、グルタ
 チオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリ
 シン、イバンドロン酸、イダルピシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン
 、イロマスタット、イミダゾアクリドン、イミキモド、免疫賦活ペプチド、インスリン様
 増殖因子 - 1 受容体阻害剤、インターフェロン作動薬、インターフェロン、インターロイ
 キン、ヨーベングアン、ヨードドキシソルピシン、イポメアノール、4 - イロプラクト、イ
 ルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリン B、イタセトロン、ジャスブ
 ラキノリド、カハラリド F、ラメラリン - N トリアセタート、ランレオチド、レイナマイ
 シン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病阻止
 因子、白血球 インターフェロン、ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン、リュ
 ープロレリン、レバミゾール、リアロゾール、直鎖ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチ
 ド、親油性白金化合物、リソクリナミド 7、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメテレキ
 ソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロバスタチン、ロキソリピン、ラルトテカン、
 ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、細胞溶解性ペプチド、マイタンシン、マンノ
 スタチン A、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリライシン阻害剤、マト
 リックスメタロプロテアーゼ阻害剤、メノガリル、メルパロン、メテレリン、メチオニナ
 ーゼ、メトクロプラミド、M I F 阻害剤、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチ
 ム、ミスマッチ二本鎖 RNA、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン類似体、
 ミトナフィド、マイトトキシシン線維芽細胞増殖因子 - サボリン、ミトキサントロン、モフ
 アロテン、モルグラモスチム、モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、モノホ
 スホリルリピド A + マイコバクテリア細胞壁 s k、モピダモール、多剤耐性遺伝子阻害剤
 、複数腫瘍抑制因子 1 に基づく治療、マスタード抗がん剤、ミカペルオキシド B、マイコ
 バクテリア細胞壁抽出物、ミリアボロン、N - アセチルジナリン、N - 置換ベンズアミド
 、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン + ペンタゾシン、ナバピン、ナフテルピン
 、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルピシン、ネリドロロン酸、中性エンドペプチダ
 ーゼ、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素修飾物質、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリ
 ン、O 6 - ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナ
 プリストン、オندانセトロン、オندانセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘導物
 質、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パラウアミ
 ン、パルミトイルリゾキシシン、パミドロロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラ
 バクチン、パゼリプチン、ペガスパルガーゼ、ペルデシン、ペントサンポリ硫酸ナトリウ
 ム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリリルア
 ルコール、フェナジノマイシン、フェニル酢酸塩、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニル、
 塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、ピリトレキシム、プラセチン A、プラセチン B、ブラ
 スミノーゲン活性化因子阻害剤、白金錯体、白金化合物、白金 - トリアミン複合体、ボル
 フィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルビス - アクリドン、
 プロスタグランジン J 2、プロテアソーム阻害剤、プロテイン A ベースの免疫変調成分、
 プロテインキナーゼ C 阻害剤、プロテインキナーゼ C 阻害剤、微細藻類、タンパク質チロ
 シンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピ
 ラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体、r a f 拮抗
 薬、ラルチトレキセド、ラモセトロン、r a s ファルネシルタンパク質トランスフェラー
 ゼ阻害剤、r a s 阻害剤、r a s - G A P 阻害剤、脱メチル化レテリプチン、レニウム R
 e 1 8 6 エチドロネート、リゾキシシン、リボザイム、R I I レチンアミド、ログレチミド
 、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメックス、ルピギノン B 1、ルボキシシル、サフィンゴ
 ール、サイントピン、S a r C N U、サルコフィトール A、サルグラモスチム、S d i 1

10

20

30

40

50

模倣剤、セムスチン、老化由来阻害剤 1、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シグナル伝達調節物質、一本鎖抗原 - 結合タンパク質、シゾフラン、ソブゾキサ、ボロカプト酸ナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシン D、スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンジスタチン 1、スクアラミン、幹細胞阻害剤、幹細胞分裂阻害剤、スチビア

ミド、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、過剰活性型血管作用性小腸ペプチド拮抗薬、スラジスタ、スラミン、スウェインソニン、合成グリコサミノグリカン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフル、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣剤、チマルファシン、サイモポエチン受容体作動薬、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、エチルエチオプルプリンスズ、チラバザミン、二塩化チタノセン、トブセンチン、トレミフェン、全能性幹細胞因子、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリピン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チロホスチン、UBC 阻害剤、ウベニメクス、尿生殖洞由来増殖阻害因子、ウロキナーゼ受容体拮抗薬、バブレオチド、バリオリン B、ベクター系、赤血球遺伝子治療、ベラレソール、ベラミン、ベルジン、ベルテポルフィン、ビノレルピン、ピンキサルチン、ピタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ、ジノスタチンスチマラマー、アドリアマイシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ピンブラスチン、シスプラチン、アシピシン、アクラルピシン、塩酸アコダゾール、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスバラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ピカルタミド、塩酸ピサントレン、ジメシル酸ビスナフィド、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナルナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、塩酸カルピシン、カルゼレシン、セデフィンゴール、クロラムブシル、シロレマイシン、クラドリピン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、塩酸ダウノルピシン、デシタピン、デキソルマブラチン、デアザグアニン、メシル酸デアザグアニン、ジアジクオン、ドキシソルピシン、塩酸ドキシソルピシン、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、塩酸エフロルニチン、エルサマイシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロビジン、塩酸エピルピシン、エルプロゾール、塩酸エソルピシン、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、エタニダゾール、エトボシド、リン酸エトボシド、エトプリン、塩酸ファドロゾール、ファザラピン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラピン、フルオロウラシル、フルオロシタピン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタピン、塩酸ゲムシタピン、ヒドロキシウレア、塩酸イダルピシン、イホスファミド、イイモホシン、インターロイキン I 1 (、組換えインターロイキン I I、または r 1 L . s u b . 2 を含む)、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 2 b、インターフェロン - n 1、インターフェロン - n 3、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 1 b、イプロプラチン、塩酸イリノテカン、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、塩酸リアロゾール、ロメテレキサートナトリウム、ロムスチン、塩酸ロソキサントロン、マソプロコール、メイタンシン、塩酸メクロレタミン、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリル、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスベル、ミトタン、塩酸ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマブラチン、オキシスラン、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫

10

20

30

40

50

酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、塩酸ピロキサントロン、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、塩酸プロカルバジン、ピューロマイシン、塩酸ピューロマイシン、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド、サフィンゴール、塩酸サフィンゴール、セムスチン、シムトラゼン、スパルホサートナトリウム、スパルソマイシン、塩酸スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェニル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、塩酸テロキサントロン、テモポルフィン、テニボシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシリピン、トリメトレキサート、グルクロン酸トリメトレキサート、トリプトレリン、塩酸ツプロゾール、ウラシルマスタード、ウレデパ、バプレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ピングリシナート、硫酸ビンレウロシン、酒石酸ビノレルピン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、塩酸ゾルピシン、細胞をG2-M期でアレストする、および/または微小管の形成もしくは安定性を調節する薬剤、(例えば、Taxol(登録商標)(すなわち、パクリタキセル)、Taxotere(登録商標)、タキサン骨格を含む化合物、エルプロゾール(すなわち、R-55104)、ドラスタチン10(すなわち、DLS-10およびNSC-376128)、イセチオン酸ミボプリン(すなわち、CI-980)、ピンクリスチン、NSC-639829、ディスコデルモリド(すなわち、NVP-XX-A-296)、ABT-751(アボット社、すなわち、E-7010)、アルトリルチン(例えば、アルトリルチンAおよびアルトリルチンC)、スポンジスタチン(例えば、スポンジスタチン1、スポンジスタチン2、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、およびスポンジスタチン9)、塩酸セマドチン(すなわち、LU-103793およびNSC-D-669356)、エポシロン(例えば、エポシロンA、エポシロンB、エポシロンC(すなわち、デソキシエポシロンAまたはdepoA)、エポシロンD(すなわち、KOS-862、depoB、およびデソキシエポシロンB)、エポシロンE、エポシロンF、エポシロンB N-オキシド、エポシロンA N-オキシド、16-アザ-エポシロンB、21-アミノエポシロンB(すなわち、BMS-310705)、21-ヒドロキシエポシロンD(すなわち、デソキシエポシロンFおよびdepoF)、26-フルオロエポシロン、アウリスタチンPE(すなわち、NSC-654663)、ソプリドチン(すなわち、TZT-1027)、LS-4559-P(ファルマシア社、すなわち、LS-4577)、LS-4578(ファルマシア社、すなわち、LS-477-P)、LS-4477(ファルマシア社)、LS-4559(ファルマシア社)、RPR-112378(アベンティス社)、硫酸ピンクリスチン、DZ-3358(第一製薬社)、FR-182877(藤沢社、すなわち、WS-9265B)、GS-164(武田社)、GS-198(武田社)、KAR-2(ハンガリー科学アカデミー)、BSF-223651(BASF、すなわち、ILX-651およびLU-223651)、SAH-49960(リリー社/ノバルティス社)、SDZ-268970(リリー社/ノバルティス社)、AM-97(アーマッド社(Armad)/協和醗酵社)、AM-132(アーマッド社)、AM-138(アーマッド社/協和醗酵社)、IDN-5005(インデナ社)、クリプトフィシン52(すなわち、LY-355703)、AC-7739(味の素社、すなわち、AVE-8063AおよびCS-39.HCl)、AC-7700(味の素社、すなわち、AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、およびRPR-258062A)、ビチレブアミド、ツブリシンA、カナデンソール、セントアレイジン(すなわち、NSC-106969)、T-138067(ツラリク社、すなわち、T-67、TL-138067およびTI-138067)、COBRA-1(パーカー・ヒューズ・インスティテュート社、すなわちDDE-261およびWHI-261)、H10(カンザス州立大学)、H16(カンザス州立大学)、オンコシジンA

10

20

30

40

50

1 (すなわち、B T O - 9 5 6 および D I M E)、D D E - 3 1 3 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート社)、フィジアノリド B、ラウリマリド、S P A - 2 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート社)、S P A - 1 (パーカー・ヒューズ・インスティテュート社、すなわち、S P I K E T - P)、3 - I A A B U (サイトスケルトン社/マウントサイナイ医科大学、すなわち、M F - 5 6 9)、ナルコシン (N S C - 5 3 6 6 としても知られている)、ノスカピン、D - 2 4 8 5 1 (アスタ・メディカ社)、A - 1 0 5 9 7 2 (アボット社)、ヘミアステリン、3 - B A A B U (サイトスケルトン社/マウントサイナイ医科大学、すなわち、M F - 1 9 1)、T M P N (アリゾナ州立大学)、パナドセンアセチルアセトネート、T - 1 3 8 0 2 6 (ツラリク社)、モナストロール、イナノシン (すなわち、N S C - 6 9 8 6 6 6)、3 - I A A B E (サイトスケルトン社/マウントサイナイ医科大学)、A - 2 0 4 1 9 7 (アボット社)、T - 6 0 7 (ツラリク社、すなわち、T - 9 0 0 6 0 7)、R P R - 1 1 5 7 8 1 (アベンティス社)、エリユテロピン (デスメチルエロイテロピン、デスアセチルエロイテロピン、イソエリユテロピン A、および Z - エリユテロピンなど)、カリベオシド、カリベオリン、ハリコンドリノ B、D - 6 4 1 3 1 (アスタ・メディカ社)、D - 6 8 1 4 4 (アスタ・メディカ社)、ジアゾナミド A、A - 2 9 3 6 2 0 (アボット社)、N P I - 2 3 5 0 (ネレウス社)、タツカロノリド A、T U B - 2 4 5 (アベンティス社)、A - 2 5 9 7 5 4 (アボット社)、ジオゾスタチン、(-) - フェニルアヒスチン (すなわち、N S C L - 9 6 F 0 3 7)、D - 6 2 6 3 8 (アスタ・メディカ社)、D - 6 2 6 3 6 (アスタ・メディカ社)、ミオセベリン B、D - 4 3 4 1 1 (ゼンタリス社、すなわち、D - 8 1 8 6 2)、A - 2 8 9 0 9 9 (アボット社)、A - 3 1 8 3 1 5 (アボット社)、H T I - 2 8 6 (すなわち、S P A - 1 1 0、トリフルオロ酢酸塩) (ワイス社)、D - 8 2 3 1 7 (ゼンタリス社)、D - 8 2 3 1 8 (ゼンタリス社)、S C - 1 2 9 8 3 (N C I)、レスベラスタチンホスフェートナトリウム、B P R - O Y - 0 0 7 (国立健康研究所)、および S S R - 2 5 0 4 1 1 (サノフィ社)、ステロイド類 (例えば、デキサメタゾン)、フィナスチリド、アロマターゼ阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモン作動薬 (G n R H) (例えば、ゴセレリンまたはロイプロリド)、副腎皮質ステロイド (例えば、プレドニゾン)、プロゲステロン (例えば、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン)、エストロゲン (例えば、ジエチルstilbestrol、エチニルエストラジオール)、抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン)、アンドロゲン (例えば、プロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン)、抗アンドロゲン (例えば、フルタミド)、免疫賦活薬 (例えば、カルメット - ゲラン桿菌 (B C G)、レバミゾール、インターロイキン - 2、インターフェロンなど)、モノクローナル抗体 (例えば、抗 C D 2 0、抗 H E R 2、抗 C D 5 2、抗 H L A - D R、および抗 V E G F モノクローナル抗体)、免疫毒素 (例えば、抗 C D 3 3 モノクローナル抗体 - カリチアマイシン結合体、抗 C D 2 2 モノクローナル抗体 - 緑膿菌外毒素結合体など)、放射免疫療法 (例えば、¹¹¹In、⁹⁰Y または ¹³¹I に結合した抗 C D 2 0 モノクローナル抗体など)、トリプトリド、ホモハリントニン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、トポテカン、イトラコナゾール、ピンデシン、セリバスタチン、ピンクリスチン、デオキシアデノシン、セルトラリン、ピタバスタチン、イリノテカン、クロファジミン、5 - ノニルオキシトリプタミン、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、E G F R 阻害剤、上皮増殖因子受容体 (E G F R) 標的療法または治療薬 (例えば、ゲフィチニブ (I r e s s a (商標))、エルロチニブ (T a r c e v a (商標))、セツキシマブ (E r b i t u x (商標))、ラパチニブ (T y k e r b (商標))、パニツムマブ (V e c t i b i x (商標))、パンデタニブ (C a p r e l s a (商標))、アフアチニブ / B I B W 2 9 9 2、C I - 1 0 3 3 / カネルチニブ、ネラチニブ / H K I - 2 7 2、C P - 7 2 4 7 1 4、T A K - 2 8 5、A S T - 1 3 0 6、A R R Y 3 3 4 5 4 3、A R R Y - 3 8 0、A G - 1 4 7 8、ダコミチニブ / P F 2 9 9 8 0 4、O S I - 4 2 0 / デスメチルエルロチニブ、A Z D 8 9 3 1、A E E 7 2 6、ペリチニブ / E K B - 5 6 9

10

20

30

40

50

、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、ソラフェニブ、イマチニブ、スニチニブ、ダサチニブなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

「化学療法」または「化学療法剤」は、そのごく普通の意味に従って使用され、抗悪性腫瘍特性または細胞の成長もしくは増殖を阻害する能力を有する化学組成物または化合物を指す。

【0085】

さらに、本明細書に記載された化合物は、限定されないが、免疫促進剤(例えば、カルメット・ゲラン桿菌(BCG)、レバミゾール、インターロイキン-2、
-インターフェロンなど)、モノクローナル抗体(例えば、抗-CD20、抗-HER2、抗-CD52、抗-HLA-DR、および抗-VEGFモノクローナル抗体)、抗毒素(例えば、抗-CD33モノクローナル抗体-カリケアマイシン共役体、抗-CD22モノクローナル抗体-緑膿菌外毒素共役体など)、および放射免疫療法剤(例えば、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、または ^{131}I などに共役した抗-CD20モノクローナル抗体)を含む従来の免疫療法剤と同時投与され得る。

10

【0086】

別の実施形態において、本明細書に記載された化合物は、限定されないが、任意に腫瘍抗原に対する抗体に結合された ^{47}Sc 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{89}Sr 、 ^{86}Y 、 ^{87}Y 、 ^{90}Y 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{126}Re 、 ^{211}At および ^{212}Bi といった放射性核種を含む放射線療法剤と同時投与され得る。

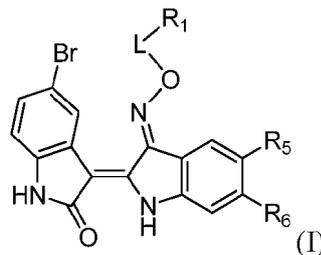
20

【0087】

I. 組成物

本明細書中で提供されるのは、式：

【化3】



30

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0088】

式(I)の化合物において、Lは結合、置換もしくは非置換アルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロアルキレンである。R¹は水素、ハロゲン、-CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X¹は独立してハロゲンである。R²およびR³は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、またはR²およびR³は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁴は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵およびR⁶は独立して、水素、ハロゲン、-CX²₃、-OCX²₃、-CN、

40

50

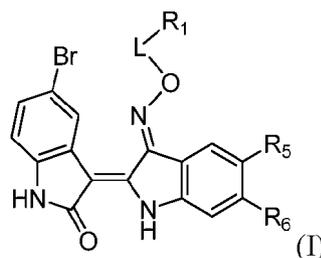
-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁹、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-SR⁹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X²は独立してハロゲンである。R⁷およびR⁸は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、またはR⁷およびR⁸は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0089】

本明細書中で提供されるのは、式：

【化4】



20

を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩である。

【0090】

式(I)の化合物において、Lは結合または置換もしくは非置換アルキレンである。R¹は水素、ハロゲン、-CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X¹は独立してハロゲンである。R²およびR³は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、またはR²およびR³は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁴は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵およびR⁶は独立して、水素、ハロゲン、-CX²₃、-OCX²₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁹、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-SR⁹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X²は独立してハロゲンである。R⁷およびR⁸は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、またはR⁷およびR⁸は、任意に一緒に結合して、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または

30

40

50

置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0091】

いくつかの実施形態において、Lは、置換もしくは非置換アルキレンである。Lは、非置換アルキレンであってもよい。Lは、非置換C₁~C₈アルキレンであってもよい。Lは、非置換C₁~C₄アルキレンであってもよい。Lは、非置換C₂アルキレンであってもよい。Lは、非置換メチレンであってもよい。いくつかの実施形態において、Lは結合である。いくつかの実施形態において、Lは独立して、単結合またはR^{4 7}-置換もしくは非置換アルキレンである。

【0092】

R^{4 7}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{4 8}-置換もしくは非置換アルキル、R^{4 8}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{4 8}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{4 8}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{4 8}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{4 8}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0093】

R^{4 8}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{4 9}-置換もしくは非置換アルキル、R^{4 9}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{4 9}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{4 9}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{4 9}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{4 9}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0094】

いくつかの実施形態において、R¹は、ハロゲン、-CX^{1 3}、-OCX^{1 3}、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、X¹は独立して-Fである。いくつかの実施形態において、X¹は独立して-Clである。いくつかの実施形態において、X¹は独立して-Iである。いくつかの実施形態において、X¹は独立して-Brである。いくつかの実施形態において、R¹は-NR²R³である。いくつかの実施形態において、R¹は置換アルキルである。R¹は置換C₁~C₈アルキルであってもよい。いくつかの実施形態において、R¹は置換C₁~C₄アルキルである。R¹は置換エチルであってもよい。いくつかの実施形態において、R¹は置換メチルである。いくつかの実施形態において、R¹は水素ではない。

30

40

【0095】

いくつかの実施形態において、R¹は独立して、水素、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-OCF₃、-OCHF₂、R^{2 0}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 0}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 0}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 0}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{2 0}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{2 0}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0096】

いくつかの実施形態において、R¹は独立して、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-OCF₃

50

、 $-OCHF_2$ 、 R^{20} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{20} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{20} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{20} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{20} -置換もしくは非置換アリール、または R^{20} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0097】

R^{20} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{21} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{21} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{21} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{21} -置換もしくは非置換アリール、または R^{21} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0098】

R^{21} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{22} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{22} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{22} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{22} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{22} -置換もしくは非置換アリール、または R^{22} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0099】

いくつかの実施形態において、 R^2 は独立して置換もしくは非置換アルキルである。 R^2 は独立して置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して $-OH$ 置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい。 R^2 は独立して置換もしくは非置換メチルであってもよい。 R^2 は独立して置換もしくは非置換エチルであってもよい。 R^2 は独立して置換もしくは非置換プロピルであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^2 は独立して、 R^{23} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{23} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{23} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{23} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{23} -置換もしくは非置換アリール、または R^{23} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0100】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルである。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであってもよい。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルであってもよい。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_5$ アルキルであってもよい。

40

【0101】

いくつかの実施形態において、 R^2 は置換もしくは非置換2～20員のヘテロアルキルである。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換2～20員のヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換2～10員のヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換2～10員のヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は R^{23} -置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は置換もしくは非置換2～6員のヘテロア

50

ルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換2~6員のヘテロアルキルであってもよい。

【0102】

いくつかの実施形態において、R²は置換もしくは非置換3~20員のシクロアルキルである。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~20員のシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~10員のシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~10員のシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~8員のシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~8員のシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~6員のシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~6員のシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換5員のシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5員のシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換6員のシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換6員のシクロアルキルであってもよい。

10

【0103】

いくつかの実施形態において、R²は置換もしくは非置換3~20員のヘテロシクロアルキルである。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~20員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~10員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~10員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~8員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~8員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換3~6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換3~6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換5員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²は置換もしくは非置換6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。

20

【0104】

いくつかの実施形態において、R²は置換もしくは非置換5~10員のアリールである。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5~10員のアリールであってもよい。R²は置換もしくは非置換5~8員のアリールであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5~8員のアリールであってもよい。R²は置換もしくは非置換6員のアリールであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換6員のアリールであってもよい。

30

【0105】

いくつかの実施形態において、R²は置換もしくは非置換5~10員のヘテロアリールである。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5~10員のヘテロアリールであってもよい。R²は置換もしくは非置換5~8員のヘテロアリールであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換5~8員のヘテロアリールであってもよい。R²は置換もしくは非置換6員のヘテロアリールであってもよい。R²はR^{2 3}-置換もしくは非置換6員のヘテロアリールであってもよい。

40

【0106】

R^{2 3}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{2 4}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 4}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 4}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 4}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{2 4}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{2 4}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{2 3}は独立して-OHであってもよい。R^{2 3}は独立して非置換メチルであってもよい。R^{2 3}は独立してR^{2 4}-置換もしくは非置換

50

ヘテロアルキルであってもよい。R^{2 3}は独立してR^{2 4}-置換もしくは非置換アルキルであってもよい。R^{2 3}は独立してR^{2 4}-置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであってもよい。

【0107】

R^{2 4}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{2 5}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 5}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 5}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 5}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{2 5}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{2 5}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{2 4}は独立して-OHであってもよい。

10

【0108】

いくつかの実施形態において、R³は独立して置換もしくは非置換アルキルである。R³は独立して置換もしくは非置換C₁~C₈アルキルであってもよい。R³は独立して置換C₁~C₈アルキルであってもよい。R³は独立して非置換C₁~C₈アルキルであってもよい。R³は独立して置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであってもよい。R³は独立して置換C₁~C₄アルキルであってもよい。R³は独立して非置換C₁~C₄アルキルであってもよい。R³は独立して-OH置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであってもよい。R³は独立して置換もしくは非置換メチルであってもよい。R³は独立して置換もしくは非置換エチルであってもよい。R³は独立して置換もしくは非置換プロピルであってもよい。いくつかの実施形態において、R³は独立して、R^{2 6}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 6}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 6}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 6}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{2 6}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{2 6}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0109】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキルである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換C₁~C₁₀アルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換C₁~C₈アルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換C₁~C₈アルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換C₁~C₅アルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換C₁~C₅アルキルであってもよい。

30

【0110】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換2~20員のヘテロアルキルである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換2~20員のヘテロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換2~10員のヘテロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換2~10員のヘテロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換2~8員のヘテロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換2~8員のヘテロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換2~6員のヘテロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換2~6員のヘテロアルキルであってもよい。

40

【0111】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換3~20員のシクロアルキルである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~20員のシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~10員のシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~10員のシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~8員のシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~8員のシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~6員のシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~6員のシクロアルキルで

50

あってもよい。R³は置換もしくは非置換5員のシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5員のシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換6員のシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換6員のシクロアルキルであってもよい。

【0112】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換3~20員のヘテロシクロアルキルである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~20員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~10員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~10員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~8員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~8員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換3~6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換3~6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換5員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³は置換もしくは非置換6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換6員のヘテロシクロアルキルであってもよい。

10

【0113】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換5~10員のアリールである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5~10員のアリールであってもよい。R³は置換もしくは非置換5~8員のアリールであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5~8員のアリールであってもよい。R³は置換もしくは非置換6員のアリールであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換6員のアリールであってもよい。

20

【0114】

いくつかの実施形態において、R³は置換もしくは非置換5~10員のヘテロアリールである。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5~10員のヘテロアリールであってもよい。R³は置換もしくは非置換5~8員のヘテロアリールであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換5~8員のヘテロアリールであってもよい。R³は置換もしくは非置換6員のヘテロアリールであってもよい。R³はR^{2 6}-置換もしくは非置換6員のヘテロアリールであってもよい。

30

【0115】

R^{2 6}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{2 7}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 7}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 7}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 7}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{2 7}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{2 7}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{2 6}は独立して-OHであってもよい。R^{2 6}は独立して非置換メチルであってもよい。R^{2 3}は独立してR^{2 4}-置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。R^{2 6}は独立してR^{2 7}-置換もしくは非置換アルキルであってもよい。R^{2 6}は独立してR^{2 7}-置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであってもよい。

40

【0116】

R^{2 7}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{2 8}-置換もしくは非置換アルキル、R^{2 8}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{2 8}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{2 8}-置換もしくは非

50

置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2\ 8}$ - 置換もしくは非置換アリール、または $R^{2\ 8}$ - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 $R^{2\ 7}$ は独立して-OHであってもよい。

【0117】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換3~8員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換3~8員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換5~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換5~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換4員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換5員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換6員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。

10

【0118】

R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換5~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換4員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換5~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい、ここで $R^{2\ 3}$ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換5~7員のヘテロシクロアルキルを形成してもよく、ここで $R^{2\ 3}$ は独立して、置換もしくは非置換 C_1 ~ C_8 アルキル、または置換もしくは非置換2~8員のヘテロアルキルである。

20

【0119】

いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ピロリジニルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ピペラジニルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換ピロリジニルを形成する。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 3}$ - 置換もしくは非置換ピペラジニルを形成する。 $R^{2\ 3}$ はその実施形態を含む本明細書に記載された通りである。いくつかの実施形態において、 R^2 および R^3 は一緒に結合して $R^{2\ 4}$ - 置換もしくは非置換フタリイミジルを形成する。

30

【0120】

いくつかの実施形態において、 R^4 は独立して、 $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換アルキル、 $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換シクロアルキル、 $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換アリール、または $R^{2\ 9}$ - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0121】

$R^{2\ 9}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHCO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換アルキル、 $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換シクロアルキル、 $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換アリール、または $R^{3\ 0}$ - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0122】

$R^{3\ 0}$ は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-S$

50

O_2NH_2 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{31} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{31} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{31} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{31} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{31} -置換もしくは非置換アリール、または R^{31} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0123】

R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-I$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-Br$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-F$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-I$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-Br$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-NR^7R^8$ である。

【0124】

いくつかの実施形態において、 R^5 は $-C(O)OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して水素である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して非置換メチルである。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-OCF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-NHAc$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^5 は非置換アルキルである。 R^5 は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^5 は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。 R^5 は非置換エチルであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^5 は非置換メチルである。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{32} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換アリール、または R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^5 は独立して、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{32} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{32} -置換もしくは非置換アリール、または R^{32} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^5 は水素ではない。

【0125】

各 R^{32} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{33} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{33} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{33} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{33} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{33} -置換もしくは非置換アリール、または R^{33} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{33} -置換もしくは非置換アリール、または R^{33} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0126】

各 R^{33} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{34} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{34} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{34} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{34} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{34} -置換もしくは非置換アリール、または R^{34} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0127】

R^6 は独立して、ハロゲン、 $-CX^2_3$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-F$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-I$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-Br$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-F$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-Cl$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-I$ である。いくつかの実施形態において、 X^2 は独立して $-Br$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-NR^7R^8$ である。

20

【0128】

いくつかの実施形態において、 R^6 は $-C(O)OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は $-NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して水素である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して非置換メチルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-OCF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-NHAc$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^6 は非置換アルキルである。 R^6 は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^6 は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。 R^6 は非置換エチルであってもよい。いくつかの実施形態において、 R^6 は非置換メチルである。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{35} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換アリール、または R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^6 は独立してハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{35} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{35} -置換もしくは非置換アリール、または R^{35} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^5 および R^6 は独立して水素である。いくつかの実施形態において、 R^6 は水素ではない。

30

40

【0129】

50

各 R^{35} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{36} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{36} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{36} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{36} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{36} -置換もしくは非置換アリール、または R^{36} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0130】

各 R^{36} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{37} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{37} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{37} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{37} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{37} -置換もしくは非置換アリール、または R^{37} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0131】

いくつかの実施形態において、 R^7 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{38} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{38} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{38} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{38} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{38} -置換もしくは非置換アリール、または R^{38} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0132】

R^{38} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{39} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{39} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{39} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{39} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{39} -置換もしくは非置換アリール、または R^{39} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{38} は独立して $-OH$ であってもよい。 R^{38} は独立して非置換メチルであってもよい。 R^{38} は独立して R^{39} -置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^{38} は独立して R^{39} -置換もしくは非置換アルキルであってもよい。 R^{38} は独立して R^{39} -置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであってもよい。

【0133】

R^{39} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{40} -置換もしくは非置換アルキル、 R^{40} -置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{40} -置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{40} -置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{40} -置換もしくは非置換アリール、または R^{40} -置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0134】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^8 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 R^{41} - 置換もしくは非置換アルキル、 R^{41} - 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{41} - 置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{41} - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{41} - 置換もしくは非置換アリール、または R^{41} - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0135】

R^{41} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{42} - 置換もしくは非置換アルキル、 R^{42} - 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{42} - 置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{42} - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{42} - 置換もしくは非置換アリール、または R^{42} - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0136】

R^{42} は独立して、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-S(O)_2CHCH_2$ 、 $-NHS(O)_2CHCH_2$ 、 R^{43} - 置換もしくは非置換アルキル、 R^{43} - 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{43} - 置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{43} - 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{43} - 置換もしくは非置換アリール、または R^{43} - 置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0137】

いくつかの実施形態において、 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換 3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して R^{38} - 置換 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい、ここで R^{38} は本明細書に記載された通りである。 R^7 および R^8 は一緒に結合して R^{38} - 置換 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい、ここで R^{38} は独立して、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。 R^7 および R^8 は一緒に結合して R^{38} - 置換 5 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルを形成してもよい、ここで R^{38} は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または置換もしくは非置換 2 ~ 8 員のヘテロアルキルである。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換ピロリジニルを形成してもよい。 R^7 および R^8 は一緒に結合して置換もしくは非置換ピペラジニルを形成してもよい。

30

40

【0138】

いくつかの実施形態において、 R^9 は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC$

50

(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{4 4}-置換もしくは非置換アルキル、R^{4 4}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{4 4}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{4 4}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{4 4}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{4 4}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0139】

R^{4 4}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{4 5}-置換もしくは非置換アルキル、R^{4 5}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{4 5}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{4 5}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{4 5}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{4 5}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

10

【0140】

R^{4 5}は独立して、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、R^{4 6}-置換もしくは非置換アルキル、R^{4 6}-置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{4 6}-置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{4 6}-置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{4 6}-置換もしくは非置換アリール、またはR^{4 6}-置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【0141】

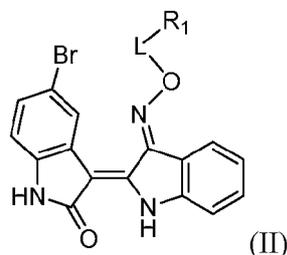
各R^{2 2}、R^{2 5}、R^{2 8}、R^{3 1}、R^{3 4}、R^{3 7}、R^{4 0}、R^{4 3}、R^{4 6}、およびR^{4 9}は独立して、水素、オキソ、ハロゲン、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂SO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。

30

【0142】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)の化合物である：

【化5】



40

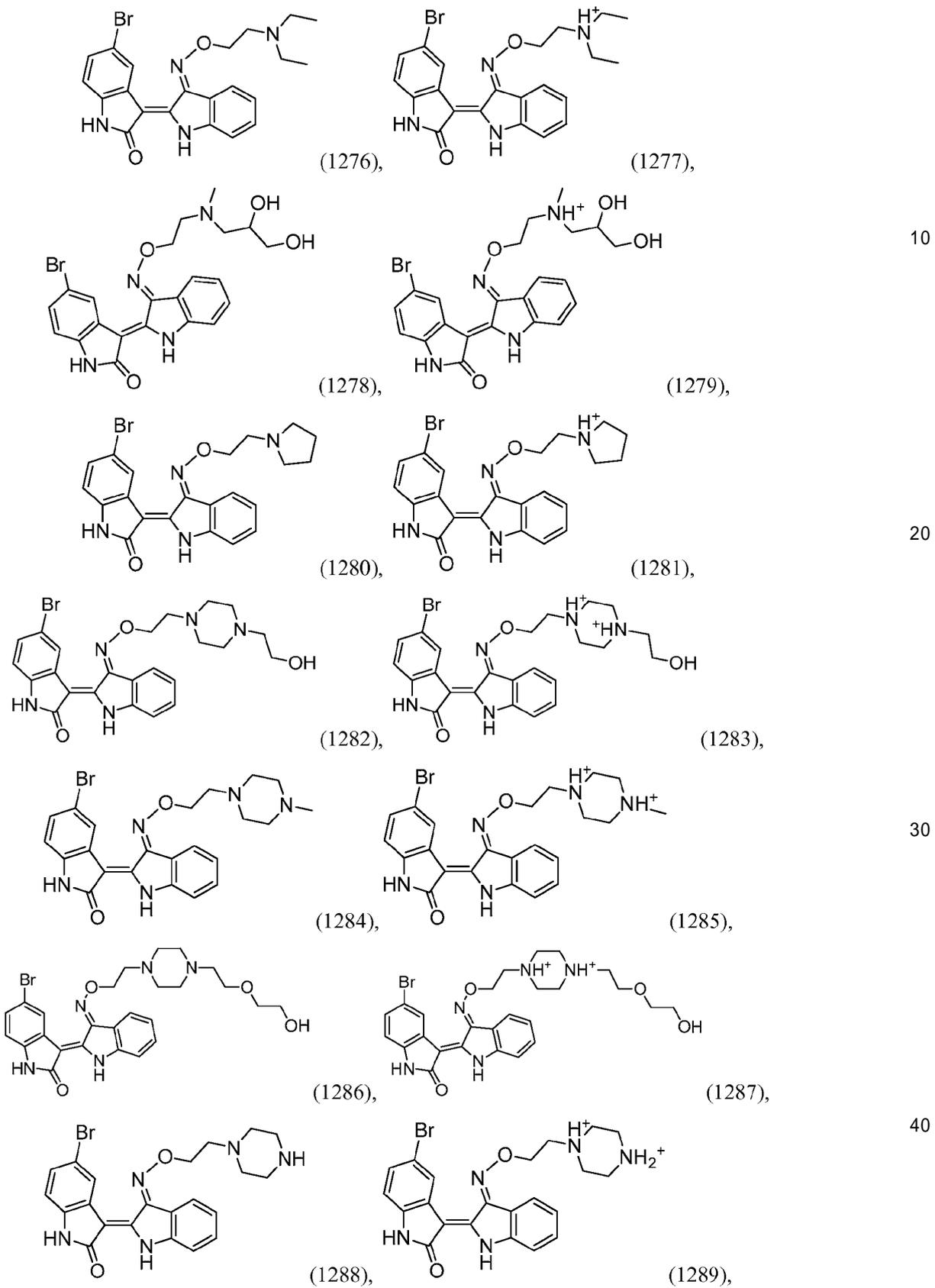
【0143】

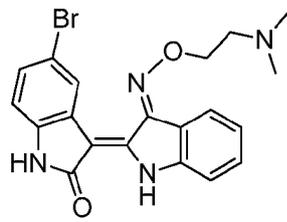
本明細書において提供される化合物またはその医薬的に許容可能な塩は、プロトン化窒素カチオンを含み得る。本明細書において提供される化合物またはその医薬的に許容可能な塩は、複数のプロトン化窒素カチオンを含み得る。

【0144】

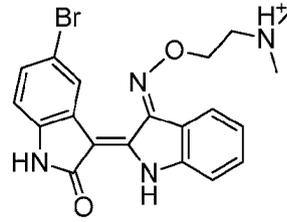
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、下式：

【化 6】

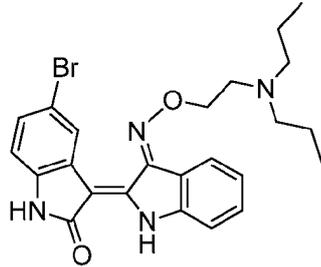




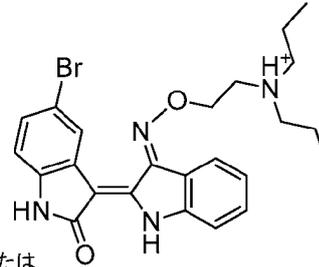
(1501),



(1501p),



(1502) または



(1502p).

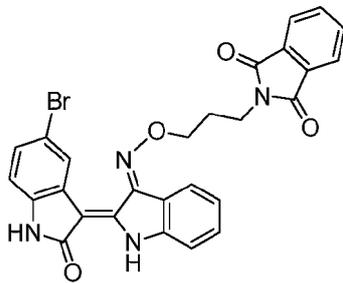
10

を有し、その医薬的に許容可能な塩を含む。

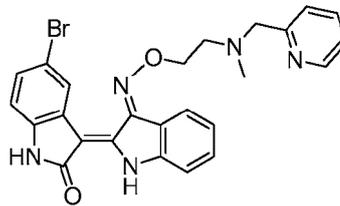
【 0 1 4 5 】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物は、下式：

【 化 7 】

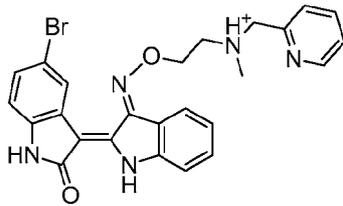


(XNH5),

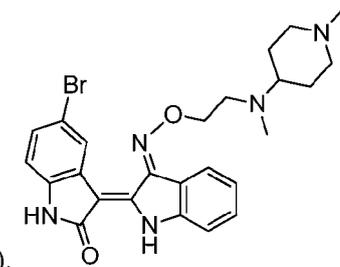


(XNH6),

20

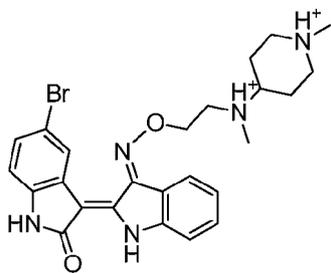


(XNH6p),

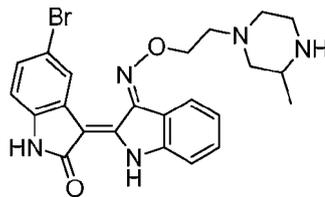


(XNH7),

30

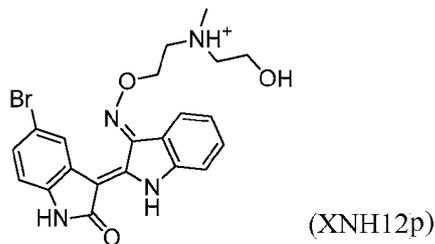
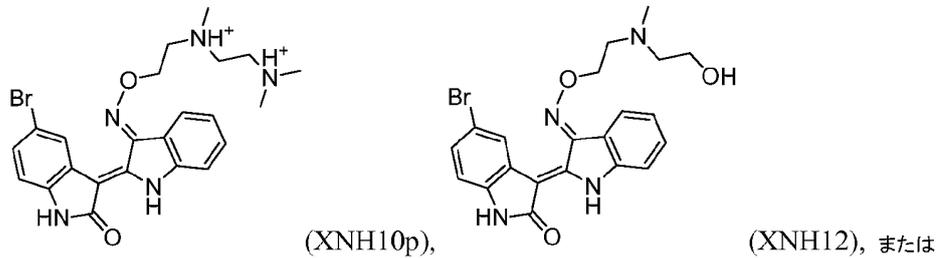
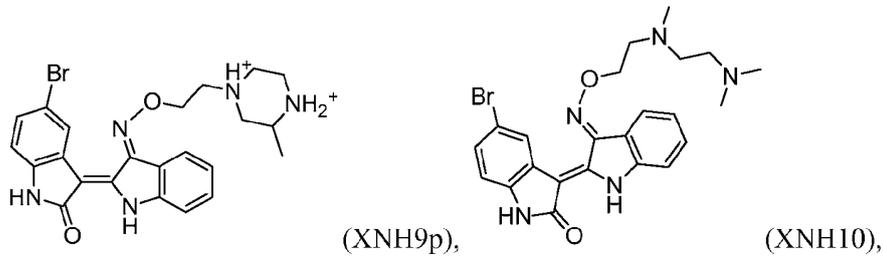


(XNH7p),



(XNH9),

40



を有し、その医薬的に許容可能な塩を含む。

【 0 1 4 6 】

いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 7 6 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 7 7 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 7 8 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 7 9 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 0 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 1 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 2 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 3 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 4 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 5 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 6 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 7 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 8 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 2 8 9 を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 5 0 1 を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 5 0 1 p を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 5 0 2 を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 1 5 0 2 p を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 5 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 6 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 6 p またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 7 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 7 p またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 9 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 9 p またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式 X N H 1 0 またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態において、化合物は、式XNH10pまたはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式XNH12またはその医薬的に許容可能な塩を有する。いくつかの実施形態において、化合物は、式XNH12pまたはその医薬的に許容可能な塩を有する。

【0147】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩は、複数の例のR²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹、R²⁰~R⁴⁹、X¹、X²、および/または他の変数を含み得る。そのような実施形態において、各変数は任意に異なり、かつ、各基をより明確に区別するために適切に標識されていてもよい。例えば、各R²、R³、R⁴、R⁷、R⁸、R⁹、R²⁰~R⁴⁹、X¹、またはX²が異なる場合、それらは、例えば、それぞれ、R^{2.1}、R^{2.2}、R^{2.3}、R^{2.4}、R^{2.5}、R^{2.6}、R^{2.7}、R^{2.8}、R^{2.9}、R^{2.10}、R^{2.11}、R^{2.12}、R^{2.13}、R^{2.14}、R^{2.15}、R^{2.16}、R^{2.17}、R^{2.18}、R^{2.19}、R^{2.20}、R^{2.21}、R^{2.22}、R^{2.23}、R^{2.24}、R^{2.25}、R^{2.26}、R^{2.27}、R^{2.28}、R^{2.29}、R^{2.30}、R^{2.31}、R^{2.32}、R^{2.33}、R^{2.34}、R^{2.35}、R^{2.36}、R^{2.37}、R^{2.38}、R^{2.39}、R^{2.40}、R^{2.41}、R^{2.42}、R^{3.1}、R^{3.2}、R^{3.3}、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}、R^{3.7}、R^{3.8}、R^{3.9}、R^{3.10}、R^{3.11}、R^{3.12}、R^{3.13}、R^{3.14}、R^{3.15}、R^{3.16}、R^{3.17}、R^{3.18}、R^{3.19}、R^{3.20}、R^{3.21}、R^{3.22}、R^{3.23}、R^{3.24}、R^{3.25}、R^{3.26}、R^{3.27}、R^{3.28}、R^{3.29}、R^{3.30}、R^{3.31}、R^{3.32}、R^{3.33}、R^{3.34}、R^{3.35}、R^{3.36}、R^{3.37}、R^{3.38}、R^{3.39}、R^{3.40}、R^{3.41}、R^{3.42}、R^{4.1}、R^{4.2}、R^{4.3}、R^{4.4}、R^{4.5}、R^{4.6}、R^{4.7}、R^{4.8}、R^{4.9}、R^{4.10}、R^{4.11}、R^{4.12}、R^{4.13}、R^{4.14}、R^{4.15}、R^{4.16}、R^{4.17}、R^{4.18}、R^{4.19}、R^{4.20}、R^{4.21}、R^{4.22}、R^{4.23}、R^{4.24}、R^{4.25}、R^{4.26}、R^{4.27}、R^{4.28}、R^{4.29}、R^{4.30}、R^{4.31}、R^{4.32}、R^{4.33}、R^{4.34}、R^{4.35}、R^{4.36}、R^{4.37}、R^{4.38}、R^{4.39}、R^{4.40}、R^{4.41}、R^{4.42}、R^{7.1}、R^{7.2}、R^{7.3}、R^{7.4}、R^{7.5}、R^{7.6}、R^{7.7}、R^{7.8}、R^{7.9}、R^{7.10}、R^{7.11}、R^{7.12}、R^{7.13}、R^{7.14}、R^{7.15}、R^{7.16}、R^{7.17}、R^{7.18}、R^{7.19}、R^{7.20}、R^{7.21}、R^{7.22}、R^{7.23}、R^{7.24}、R^{7.25}、R^{7.26}、R^{7.27}、R^{7.28}、R^{7.29}、R^{7.30}、R^{7.31}、R^{7.32}、R^{7.33}、R^{7.34}、R^{7.35}、R^{7.36}、R^{7.37}、R^{7.38}、R^{7.39}、R^{7.40}、R^{7.41}、R^{7.42}、R^{8.1}、R^{8.2}、R^{8.3}、R^{8.4}、R^{8.5}、R^{8.6}、R^{8.7}、R^{8.8}、R^{8.9}、R^{8.10}、R^{8.11}、R^{8.12}、R^{8.13}、R^{8.14}、R^{8.15}、R^{8.16}、R^{8.17}、R^{8.18}、R^{8.19}、R^{8.20}、R^{8.21}、R^{8.22}、R^{8.23}、R^{8.24}、R^{8.25}、R^{8.26}、R^{8.27}、R^{8.28}、R^{8.29}、R^{8.30}、R^{8.31}、R^{8.32}、R^{8.33}、R^{8.34}、R^{8.35}、R^{8.36}、R^{8.37}、R^{8.38}、R^{8.39}、R^{8.40}、R^{8.41}、R^{8.42}、R^{9.1}、R^{9.2}、R^{9.3}、R^{9.4}、R^{9.5}、R^{9.6}、R^{9.7}、R^{9.8}、R^{9.9}、R^{9.10}、R^{9.11}、R^{9.12}、R^{9.13}、R^{9.14}、R^{9.15}、R^{9.16}、R^{9.17}、R^{9.18}、R^{9.19}、R^{9.20}、R^{9.21}、R^{9.22}、R^{9.23}、R^{9.24}、R^{9.25}、R^{9.26}、R^{9.27}、R^{9.28}、R^{9.29}、R^{9.30}、R^{9.31}、R^{9.32}、R^{9.33}、R^{9.34}、R^{9.35}、R^{9.36}、R^{9.37}、R^{9.38}、R^{9.39}、R^{9.40}、R^{9.41}、R^{9.42}、R^{20.1}~R^{49.1}、R^{20.2}~R^{49.2}、R^{20.3}~R^{49.3}、R^{20.4}~R^{49.4}、R^{20.5}~R^{49.5}、R^{20.6}~R^{49.6}、R^{20.7}~R^{49.7}、R^{20.8}~R^{49.8}、R^{20.9}~R^{49.9}、R^{20.10}~R^{49.10}、R^{20.11}~R^{49.11}、R^{20.12}~R^{49.12}、R^{20.13}~R^{49.13}、R^{20.14}~R^{49.14}、R^{20.15}~R^{49.15}、R^{20.16}~R^{49.16}、R^{20.17}~R^{49.17}、R^{20.18}~R^{49.18}、R^{20.19}~R^{49.19}、R^{20.20}~R^{49.20}、R^{20.21}~R^{49.21}、R^{20.22}~R^{49.22}、R^{20.23}~R^{49.23}、R^{20.24}~R^{49.24}、R^{20.25}~R^{49.25}、R^{20.26}~R^{49.26}、R^{20.27}~R^{49.27}、R^{20.28}~R^{49.28}、R^{20.29}~R^{49.29}、R^{20.30}~R^{49.30}、R^{20.31}~R^{49.31}、R^{20.32}~R^{49.32}、R^{20.33}~R^{49.33}、R^{20.34}~R^{49.34}、R^{20.35}~R^{49.35}、R^{20.36}~R^{49.36}、R^{20.37}~R^{49.37}、R^{20.38}~R^{49.38}、R^{20.39}~R^{49.39}、R^{20.40}~R^{49.40}、R^{20.41}~R^{49.41}、R^{20.42}~R^{49.42}、R^{20.43}~R^{49.43}、R^{20.44}~R^{49.44}、R^{20.45}~R^{49.45}、R^{20.46}~R^{49.46}、R^{20.47}~R^{49.47}、R^{20.48}~R^{49.48}、R^{20.49}~R^{49.49}、R^{20.50}~R^{49.50}、R^{20.51}~R^{49.51}、R^{20.52}~R^{49.52}、R^{20.53}~R^{49.53}、R^{20.54}~R^{49.54}、R^{20.55}~R^{49.55}、R^{20.56}~R^{49.56}、R^{20.57}~R^{49.57}、R^{20.58}~R^{49.58}、R^{20.59}~R^{49.59}、R^{20.60}~R^{49.60}、R^{20.61}~R^{49.61}、R^{20.62}~R^{49.62}、R^{20.63}~R^{49.63}、R^{20.64}~R^{49.64}、R^{20.65}~R^{49.65}、R^{20.66}~R^{49.66}、R^{20.67}~R^{49.67}、R^{20.68}~R^{49.68}、R^{20.69}~R^{49.69}、R^{20.70}~R^{49.70}、R^{20.71}~R^{49.71}、R^{20.72}~R^{49.72}、R^{20.73}~R^{49.73}、R^{20.74}~R^{49.74}、R^{20.75}~R^{49.75}、R^{20.76}~R^{49.76}、R^{20.77}~R^{49.77}、R^{20.78}~R^{49.78}、R^{20.79}~R^{49.79}、R^{20.80}~R^{49.80}、R^{20.81}~R^{49.81}、R^{20.82}~R^{49.82}、R^{20.83}~R^{49.83}、R^{20.84}~R^{49.84}、R^{20.85}~R^{49.85}、R^{20.86}~R^{49.86}、R^{20.87}~R^{49.87}、R^{20.88}~R^{49.88}、R^{20.89}~R^{49.89}、R^{20.90}~R^{49.90}、R^{20.91}~R^{49.91}、R^{20.92}~R^{49.92}、R^{20.93}~R^{49.93}、R^{20.94}~R^{49.94}、R^{20.95}~R^{49.95}、R^{20.96}~R^{49.96}、R^{20.97}~R^{49.97}、R^{20.98}~R^{49.98}、R^{20.99}~R^{49.99}、R^{20.100}~R^{49.100}、R^{20.101}~R^{49.101}、R^{20.102}~R^{49.102}、R^{20.103}~R^{49.103}、R^{20.104}~R^{49.104}、R^{20.105}~R^{49.105}、R^{20.106}~R^{49.106}、R^{20.107}~R^{49.107}、R^{20.108}~R^{49.108}、R^{20.109}~R^{49.109}、R^{20.110}~R^{49.110}、R^{20.111}~R^{49.111}、R^{20.112}~R^{49.112}、R^{20.113}~R^{49.113}、R^{20.114}~R^{49.114}、R^{20.115}~R^{49.115}、R^{20.116}~R^{49.116}、R^{20.117}~R^{49.117}、R^{20.118}~R^{49.118}、R^{20.119}~R^{49.119}、R^{20.120}~R^{49.120}、R^{20.121}~R^{49.121}、R^{20.122}~R^{49.122}、R^{20.123}~R^{49.123}、R^{20.124}~R^{49.124}、R^{20.125}~R^{49.125}、R^{20.126}~R^{49.126}、R^{20.127}~R^{49.127}、R^{20.128}~R^{49.128}、R^{20.129}~R^{49.129}、R^{20.130}~R^{49.130}、R^{20.131}~R^{49.131}、R^{20.132}~R^{49.132}、R^{20.133}~R^{49.133}、R^{20.134}~R^{49.134}、R^{20.135}~R^{49.135}、R^{20.136}~R^{49.136}、R^{20.137}~R^{49.137}、R^{20.138}~R^{49.138}、R^{20.139}~R^{49.139}、R^{20.140}~R^{49.140}、R^{20.141}~R^{49.141}、R^{20.142}~R^{49.142}、R^{20.143}~R^{49.143}、R^{20.144}~R^{49.144}、R^{20.145}~R^{49.145}、R^{20.146}~R^{49.146}、R^{20.147}~R^{49.147}、R^{20.148}~R^{49.148}、R^{20.149}~R^{49.149}、R^{20.150}~R^{49.150}、R^{20.151}~R^{49.151}、R^{20.152}~R^{49.152}、R^{20.153}~R^{49.153}、R^{20.154}~R^{49.154}、R^{20.155}~R^{49.155}、R^{20.156}~R^{49.156}、R^{20.157}~R^{49.157}、R^{20.158}~R^{49.158}、R^{20.159}~R^{49.159}、R^{20.160}~R^{49.160}、R^{20.161}~R^{49.161}、R^{20.162}~R^{49.162}、R^{20.163}~R^{49.163}、R^{20.164}~R^{49.164}、R^{20.165}~R^{49.165}、R^{20.166}~R^{49.166}、R^{20.167}~R^{49.167}、R^{20.168}~R^{49.168}、R^{20.169}~R^{49.169}、R^{20.170}~R^{49.170}、R^{20.171}~R^{49.171}、R^{20.172}~R^{49.172}、R^{20.173}~R^{49.173}、R^{20.174}~R^{49.174}、R^{20.175}~R^{49.175}、R^{20.176}~R^{49.176}、R^{20.177}~R^{49.177}、R^{20.178}~R^{49.178}、R^{20.179}~R^{49.179}、R^{20.180}~R^{49.180}、R^{20.181}~R^{49.181}、R^{20.182}~R^{49.182}、R^{20.183}~R^{49.183}、R^{20.184}~R^{49.184}、R^{20.185}~R^{49.185}、R^{20.186}~R^{49.186}、R^{20.187}~R^{49.187}、R^{20.188}~R^{49.188}、R^{20.189}~R^{49.189}、R^{20.190}~R^{49.190}、R^{20.191}~R^{49.191}、R^{20.192}~R^{49.192}、R^{20.193}~R^{49.193}、R^{20.194}~R^{49.194}、R^{20.195}~R^{49.195}、R^{20.196}~R^{49.196}、R^{20.197}~R^{49.197}、R^{20.198}~R^{49.198}、R^{20.199}~R^{49.199}、R^{20.200}~R^{49.200}、R^{20.201}~R^{49.201}、R^{20.202}~R^{49.202}、R^{20.203}~R^{49.203}、R^{20.204}~R^{49.204}、R^{20.205}~R^{49.205}、R^{20.206}~R^{49.206}、R^{20.207}~R^{49.207}、R^{20.208}~R^{49.208}、R^{20.209}~R^{49.209}、R^{20.210}~R^{49.210}、R^{20.211}~R^{49.211}、R^{20.212}~R^{49.212}、R^{20.213}~R^{49.213}、R^{20.214}~R^{49.214}、R^{20.215}~R^{49.215}、R^{20.216}~R^{49.216}、R^{20.217}~R^{49.217}、R^{20.218}~R^{49.218}、R^{20.219}~R^{49.219}、R^{20.220}~R^{49.220}、R^{20.221}~R^{49.221}、R^{20.222}~R^{49.222}、R^{20.223}~R^{49.223}、R^{20.224}~R^{49.224}、R^{20.225}~R^{49.225}、R^{20.226}~R^{49.226}、R^{20.227}~R^{49.227}、R^{20.228}~R^{49.228}、R^{20.229}~R^{49.229}、R^{20.230}~R^{49.230}、R^{20.231}~R^{49.231}、R^{20.232}~R^{49.232}、R^{20.233}~R^{49.233}、R^{20.234}~R^{49.234}、R^{20.235}~R^{49.235}、R^{20.236}~R^{49.236}、R^{20.237}~R^{49.237}、R^{20.238}~R^{49.238}、R^{20.239}~R^{49.239}、R^{20.240}~R^{49.240}、R^{20.241}~R^{49.241}、R^{20.242}~R^{49.242}、R^{20.243}~R^{49.243}、R^{20.244}~R^{49.244}、R^{20.245}~R^{49.245}、R^{20.246}~R^{49.246}、R^{20.247}~R^{49.247}、R^{20.248}~R^{49.248}、R^{20.249}~R^{49.249}、R^{20.250}~R^{49.250}、R^{20.251}~R^{49.251}、R^{20.252}~R^{49.252}、R^{20.253}~R^{49.253}、R^{20.254}~R^{49.254}、R^{20.255}~R^{49.255}、R^{20.256}~R^{49.256}、R^{20.257}~R^{49.257}、R^{20.258}~R^{49.258}、R^{20.259}~R^{49.259}、R^{20.260}~R^{49.260}、R^{20.261}~R^{49.261}、R^{20.262}~R^{49.262}、R^{20.263}~R^{49.263}、R^{20.264}~R^{49.264}、R^{20.265}~R^{49.265}、R^{20.266}~R^{49.266}、R^{20.267}~R^{49.267}、R^{20.268}~R^{49.268}、R^{20.269}~R^{49.269}、R^{20.270}~R^{49.270}、R^{20.271}~R^{49.271}、R^{20.272}~R^{49.272}、R^{20.273}~R^{49.273}、R^{20.274}~R^{49.274}、R^{20.275}~R^{49.275}、R^{20.276}~R^{49.276}、R^{20.277}~R^{49.277}、R^{20.278}~R^{49.278}、R^{20.279}~R^{49.279}、R^{20.280}~R^{49.280}、R^{20.281}~R^{49.281}、R^{20.282}~R^{49.282}、R^{20.283}~R^{49.283}、R^{20.284}~R^{49.284}、R^{20.285}~R^{49.285}、R^{20.286}~R^{49.286}、R^{20.287}~R^{49.287}、R^{20.288}~R^{49.288}、R^{20.289}~R^{49.289}、R^{20.290}~R^{49.290}、R^{20.291}~R^{49.291}、R^{20.292}~R^{49.292}、R^{20.293}~R^{49.293}、R^{20.294}~R^{49.294}、R^{20.295}~R^{49.295}、R^{20.296}~R^{49.296}、R^{20.297}~R^{49.297}、R^{20.298}~R^{49.298}、R^{20.299}~R^{49.299}、R^{20.300}~R^{49.300}、R^{20.301}~R^{49.301}、R^{20.302}~R^{49.302}、R^{20.303}~R^{49.303}、R^{20.304}~R^{49.304}、R^{20.305}~R^{49.305}、R^{20.306}~R^{49.306}、R^{20.307}~R^{49.307}、R^{20.308}~R^{49.308}、R^{20.309}~R^{49.309}、R^{20.310}~R^{49.310}、R^{20.311}~R^{49.311}、R^{20.312}~R^{49.312}、R^{20.313}~R^{49.313}、R^{20.314}~R^{49.314}、R^{20.315}~R^{49.315}、R^{20.316}~R^{49.316}、R^{20.317}~R^{49.317}、R^{20.318}~R^{49.318}、R^{20.319}~R^{49.319}、R^{20.320}~R^{49.320}、R^{20.321}~R^{49.321}、R^{20.322}~R^{49.322}、R^{20.323}~R^{49.323}、R^{20.324}~R^{49.324}、R^{20.325}~

$R^{8 \cdot 4}$ 、 $R^{8 \cdot 5}$ 、 $R^{8 \cdot 6}$ 、 $R^{8 \cdot 7}$ 、 $R^{8 \cdot 8}$ 、 $R^{8 \cdot 9}$ 、 $R^{8 \cdot 10}$ 、 $R^{8 \cdot 11}$ 、 $R^{8 \cdot 12}$ 、 $R^{8 \cdot 13}$ 、 $R^{8 \cdot 14}$ 、 $R^{8 \cdot 15}$ 、 $R^{8 \cdot 16}$ 、 $R^{8 \cdot 17}$ 、 $R^{8 \cdot 18}$ 、 $R^{8 \cdot 19}$ 、 $R^{8 \cdot 20}$ 、 $R^{8 \cdot 21}$ 、 $R^{8 \cdot 22}$ 、 $R^{8 \cdot 23}$ 、 $R^{8 \cdot 24}$ 、 $R^{8 \cdot 25}$ 、 $R^{8 \cdot 26}$ 、 $R^{8 \cdot 27}$ 、 $R^{8 \cdot 28}$ 、 $R^{8 \cdot 29}$ 、 $R^{8 \cdot 30}$ 、 $R^{8 \cdot 31}$ 、 $R^{8 \cdot 32}$ 、 $R^{8 \cdot 33}$ 、 $R^{8 \cdot 34}$ 、 $R^{8 \cdot 35}$ 、 $R^{8 \cdot 36}$ 、 $R^{8 \cdot 37}$ 、 $R^{8 \cdot 38}$ 、 $R^{8 \cdot 39}$ 、 $R^{8 \cdot 40}$ 、 $R^{8 \cdot 41}$ 、 $R^{8 \cdot 42}$ によって仮定され、 R^9 の定義は、 $R^{9 \cdot 1}$ 、 $R^{9 \cdot 2}$ 、 $R^{9 \cdot 3}$ 、 $R^{9 \cdot 4}$ 、 $R^{9 \cdot 5}$ 、 $R^{9 \cdot 6}$ 、 $R^{9 \cdot 7}$ 、 $R^{9 \cdot 8}$ 、 $R^{9 \cdot 9}$ 、 $R^{9 \cdot 10}$ 、 $R^{9 \cdot 11}$ 、 $R^{9 \cdot 12}$ 、 $R^{9 \cdot 13}$ 、 $R^{9 \cdot 14}$ 、 $R^{9 \cdot 15}$ 、 $R^{9 \cdot 16}$ 、 $R^{9 \cdot 17}$ 、 $R^{9 \cdot 18}$ 、 $R^{9 \cdot 19}$ 、 $R^{9 \cdot 20}$ 、 $R^{9 \cdot 21}$ 、 $R^{9 \cdot 22}$ 、 $R^{9 \cdot 23}$ 、 $R^{9 \cdot 24}$ 、 $R^{9 \cdot 25}$ 、 $R^{9 \cdot 26}$ 、 $R^{9 \cdot 27}$ 、 $R^{9 \cdot 28}$ 、 $R^{9 \cdot 29}$ 、 $R^{9 \cdot 30}$ 、 $R^{9 \cdot 31}$ 、 $R^{9 \cdot 32}$ 、 $R^{9 \cdot 33}$ 、 $R^{9 \cdot 34}$ 、 $R^{9 \cdot 35}$ 、 $R^{9 \cdot 36}$ 、 $R^{9 \cdot 37}$ 、 $R^{9 \cdot 38}$ 、 $R^{9 \cdot 39}$ 、 $R^{9 \cdot 40}$ 、 $R^{9 \cdot 41}$ 、 $R^{9 \cdot 42}$ によって仮定され、 $R^{20} \sim R^{49}$ の定義は、 $R^{20 \cdot 1} \sim R^{49 \cdot 1}$ 、 $R^{20 \cdot 2} \sim R^{49 \cdot 2}$ 、 $R^{20 \cdot 3} \sim R^{49 \cdot 3}$ 、 $R^{20 \cdot 4} \sim R^{49 \cdot 4}$ 、 $R^{20 \cdot 5} \sim R^{49 \cdot 5}$ 、 $R^{20 \cdot 6} \sim R^{49 \cdot 6}$ 、 $R^{20 \cdot 7} \sim R^{49 \cdot 7}$ 、 $R^{20 \cdot 8} \sim R^{49 \cdot 8}$ 、 $R^{20 \cdot 9} \sim R^{49 \cdot 9}$ 、 $R^{20 \cdot 10} \sim R^{49 \cdot 10}$ 、 $R^{20 \cdot 11} \sim R^{49 \cdot 11}$ 、 $R^{20 \cdot 12} \sim R^{49 \cdot 12}$ 、 $R^{20 \cdot 13} \sim R^{49 \cdot 13}$ 、 $R^{20 \cdot 14} \sim R^{49 \cdot 14}$ 、 $R^{20 \cdot 15} \sim R^{49 \cdot 15}$ 、 $R^{20 \cdot 16} \sim R^{49 \cdot 16}$ 、 $R^{20 \cdot 17} \sim R^{49 \cdot 17}$ 、 $R^{20 \cdot 18} \sim R^{49 \cdot 18}$ 、 $R^{20 \cdot 19} \sim R^{49 \cdot 19}$ 、 $R^{20 \cdot 20} \sim R^{49 \cdot 20}$ 、 $R^{20 \cdot 21} \sim R^{49 \cdot 21}$ 、 $R^{20 \cdot 22} \sim R^{49 \cdot 22}$ 、 $R^{20 \cdot 23} \sim R^{49 \cdot 23}$ 、 $R^{20 \cdot 24} \sim R^{49 \cdot 24}$ 、 $R^{20 \cdot 25} \sim R^{49 \cdot 25}$ 、 $R^{20 \cdot 26} \sim R^{49 \cdot 26}$ 、 $R^{20 \cdot 27} \sim R^{49 \cdot 27}$ 、 $R^{20 \cdot 28} \sim R^{49 \cdot 28}$ 、 $R^{20 \cdot 29} \sim R^{49 \cdot 29}$ 、 $R^{20 \cdot 30} \sim R^{49 \cdot 30}$ 、 $R^{20 \cdot 31} \sim R^{49 \cdot 31}$ 、 $R^{20 \cdot 32} \sim R^{49 \cdot 32}$ 、 $R^{20 \cdot 33} \sim R^{49 \cdot 33}$ 、 $R^{20 \cdot 34} \sim R^{49 \cdot 34}$ 、 $R^{20 \cdot 35} \sim R^{49 \cdot 35}$ 、 $R^{20 \cdot 36} \sim R^{49 \cdot 36}$ 、 $R^{20 \cdot 37} \sim R^{49 \cdot 37}$ 、 $R^{20 \cdot 38} \sim R^{49 \cdot 38}$ 、 $R^{20 \cdot 39} \sim R^{49 \cdot 39}$ 、 $R^{20 \cdot 40} \sim R^{49 \cdot 40}$ 、 $R^{20 \cdot 41} \sim R^{49 \cdot 41}$ 、 $R^{20 \cdot 42} \sim R^{49 \cdot 42}$ によって仮定され、 X^1 の定義は、 $X^{1 \cdot 1}$ 、 $X^{1 \cdot 2}$ 、 $X^{1 \cdot 3}$ 、 $X^{1 \cdot 4}$ 、 $X^{1 \cdot 5}$ 、 $X^{1 \cdot 6}$ 、 $X^{1 \cdot 7}$ 、 $X^{1 \cdot 8}$ 、 $X^{1 \cdot 9}$ 、 $X^{1 \cdot 10}$ 、 $X^{1 \cdot 11}$ 、 $X^{1 \cdot 12}$ 、 $X^{1 \cdot 13}$ 、 $X^{1 \cdot 14}$ 、 $X^{1 \cdot 15}$ 、 $X^{1 \cdot 16}$ 、 $X^{1 \cdot 17}$ 、 $X^{1 \cdot 18}$ 、 $X^{1 \cdot 19}$ 、 $X^{1 \cdot 20}$ 、 $X^{1 \cdot 21}$ 、 $X^{1 \cdot 22}$ 、 $X^{1 \cdot 23}$ 、 $X^{1 \cdot 24}$ 、 $X^{1 \cdot 25}$ 、 $X^{1 \cdot 26}$ 、 $X^{1 \cdot 27}$ 、 $X^{1 \cdot 28}$ 、 $X^{1 \cdot 29}$ 、 $X^{1 \cdot 30}$ 、 $X^{1 \cdot 31}$ 、 $X^{1 \cdot 32}$ 、 $X^{1 \cdot 33}$ 、 $X^{1 \cdot 34}$ 、 $X^{1 \cdot 35}$ 、 $X^{1 \cdot 36}$ 、 $X^{1 \cdot 37}$ 、 $X^{1 \cdot 38}$ 、 $X^{1 \cdot 39}$ 、 $X^{1 \cdot 40}$ 、 $X^{1 \cdot 41}$ 、 $X^{1 \cdot 42}$ によって仮定され、 X^2 の定義は、 $X^{2 \cdot 1}$ 、 $X^{2 \cdot 2}$ 、 $X^{2 \cdot 3}$ 、 $X^{2 \cdot 4}$ 、 $X^{2 \cdot 5}$ 、 $X^{2 \cdot 6}$ 、 $X^{2 \cdot 7}$ 、 $X^{2 \cdot 8}$ 、 $X^{2 \cdot 9}$ 、 $X^{2 \cdot 10}$ 、 $X^{2 \cdot 11}$ 、 $X^{2 \cdot 12}$ 、 $X^{2 \cdot 13}$ 、 $X^{2 \cdot 14}$ 、 $X^{2 \cdot 15}$ 、 $X^{2 \cdot 16}$ 、 $X^{2 \cdot 17}$ 、 $X^{2 \cdot 18}$ 、 $X^{2 \cdot 19}$ 、 $X^{2 \cdot 20}$ 、 $X^{2 \cdot 21}$ 、 $X^{2 \cdot 22}$ 、 $X^{2 \cdot 23}$ 、 $X^{2 \cdot 24}$ 、 $X^{2 \cdot 25}$ 、 $X^{2 \cdot 26}$ 、 $X^{2 \cdot 27}$ 、 $X^{2 \cdot 28}$ 、 $X^{2 \cdot 29}$ 、 $X^{2 \cdot 30}$ 、 $X^{2 \cdot 31}$ 、 $X^{2 \cdot 32}$ 、 $X^{2 \cdot 33}$ 、 $X^{2 \cdot 34}$ 、 $X^{2 \cdot 35}$ 、 $X^{2 \cdot 36}$ 、 $X^{2 \cdot 37}$ 、 $X^{2 \cdot 38}$ 、 $X^{2 \cdot 39}$ 、 $X^{2 \cdot 40}$ 、 $X^{2 \cdot 41}$ 、 $X^{2 \cdot 42}$ によって仮定される。

【0148】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{20} \sim R^{49}$ 、 X^1 、 X^2 の定義内で使用される変数、および/または複数の例で表れかつ異なる他の変数は、同様に、各基をより明確に区別するために適宜標識されていてもよい。

【0149】

本明細書においてさらに提供されるのは、本明細書に記載された、医薬的に許容可能な賦形剤と化合物またはその医薬的に許容可能な塩（例えば、その実施形態を含む、式（I）または式（II）の化合物）を含む医薬組成物である。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、本明細書に記載された、化合物またはその医薬的に許容可能な塩（例えば

10

20

30

40

50

、その実施形態を含む、式(I)または式(II)の化合物)を治療的有効量で含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、第2薬剤(例えば、治療薬)を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、第2薬剤(例えば、治療薬)を治療的有効量で含む。いくつかの実施形態において、第2薬剤(例えば、治療薬)は抗がん剤である。いくつかの実施形態において、第2薬剤(例えば、治療薬)は化学療法剤である。

【0150】

II. 治療方法

また、本明細書において提供されるのは、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩を対象に有効量で投与することによる、その必要がある対象のがんの治療方法である。化合物は、その実施形態を含み、本明細書に記載されたように投与してもよい。本方法は、化合物を本明細書に記載された有効量の抗がん剤と同時に投与することを含み得る。いくつかの実施形態において、抗がん剤は化学療法剤である。

10

【0151】

がんは、例えば、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、または前立腺がんであってもよい。がんの治療方法は、肺がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、乳がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、卵巣がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、リンパ腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、膵臓がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、黒色腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、前立腺がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、肉腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、膀胱がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、骨肉腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、脳腫瘍の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、子宮頸がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、結腸がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、食道がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、胃がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、肝臓がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、頭頸部がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、腎がんの治療方法であってもよい。がんの治療方法は、骨髄腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、多発性骨髄腫の治療方法であってもよい。がんの治療方法は、甲状腺がんの治療方法であってもよい。いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、化合物と医薬的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物として提供される。

20

30

【0152】

また、本明細書において提供されるのは、疾患(例えば、がん)に関連するタンパク質のレベル、活性、または機能の調節方法である。本方法は、タンパク質を、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩の有効量と接触させることを含む。

【0153】

いくつかの実施形態において、調節方法は、その実施形態を含む、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩を有効量で投与することを含む。いくつかの実施形態において、タンパク質は、JAK、JAK2、TYK2、c-Src、ABL1、T315I突然変異ABL1、Aurora A、GSK-3、CDK、STAT、およびSTAT3からなる群から選択される。タンパク質はJAKであってもよい。タンパク質はSrcであってもよい。タンパク質はGSK-3bであってもよい。タンパク質はCDKであってもよい。タンパク質はSTAT3であってもよい。いくつかの実施形態において、調節方法は、異なるタンパク質(例えば、キナーゼ)を調節することを含む。いくつかの実施形態において、調節方法は、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つのタンパク質(例えば、キナーゼ)を調節することを含む。

40

【0154】

50

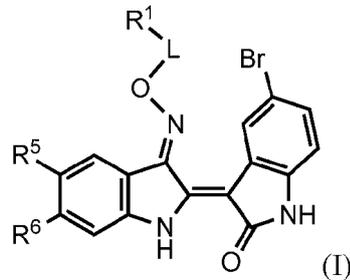
本方法は、疾患（例えば、がん）に関連するタンパク質のレベル（例えば、量）を調節することを含み得る。本方法は、疾患（例えば、がん）に関連するタンパク質の活性を調節することを含み得る。本方法は、疾患（例えば、がん）に関連するタンパク質の機能を調節することを含み得る。いくつかの実施形態において、調節することは阻害することであり、本明細書に記載された化合物またはその医薬的に許容可能な塩（実施形態を含む）は阻害剤である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、化合物と医薬的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物として提供される。

【0155】

III. 実施形態：

実施形態 P 1 は、式：

【化 8】



を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩であり、

L は結合または置換もしくは非置換アルキレンである。R¹ は、水素、ハロゲン、-CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OR⁴、-CONH₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X¹ は独立してハロゲンである。R² および R³ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで R² および R³ は、任意に一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁴ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵ および R⁶ は独立して、水素、ハロゲン、-CX²₃、-OCX²₃、-CN、-OH、-NH₂、-C(O)OH、-C(O)OR⁹、-CONH₂、-NO₂、-SH、NHNH₂、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-SR⁹、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X² は独立してハロゲンである。R⁷ および R⁸ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここで R⁷ および R⁸ は、任意に一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0156】

実施形態 P 2 は、実施形態 1 の化合物であり、ここで R⁵ および R⁶ は水素である。

【0157】

実施形態 P 3 は、実施形態 1 ~ 2 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換アルキレンである。

【 0 1 5 8 】

実施形態 P 4 は、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。

【 0 1 5 9 】

実施形態 P 5 は、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。

【 0 1 6 0 】

実施形態 P 6 は、実施形態 2 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 C_2 アルキレンである。

10

【 0 1 6 1 】

実施形態 P 7 は、実施形態 1 の化合物であり、ここで L は結合である。

【 0 1 6 2 】

実施形態 P 8 は、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^1 は、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-OCX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【 0 1 6 3 】

実施形態 P 9 は、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^1 は $-NR^2R^3$ である。

【 0 1 6 4 】

実施形態 P 10 は、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【 0 1 6 5 】

実施形態 P 11 は、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換アルキルである。

30

【 0 1 6 6 】

実施形態 P 12 は、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【 0 1 6 7 】

実施形態 P 13 は、実施形態 11 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【 0 1 6 8 】

実施形態 P 14 は、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、 $-OH$ 置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

40

【 0 1 6 9 】

実施形態 P 15 は、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【 0 1 7 0 】

実施形態 P 16 は、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【 0 1 7 1 】

実施形態 P 17 は、実施形態 16 の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。

50

【 0 1 7 2 】

実施形態 P 1 8 は、実施形態 1 6 ~ 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R² および R³ は一緒に結合して置換もしくは非置換 C₅ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【 0 1 7 3 】

実施形態 P 1 9 は、実施形態 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R² および R³ は一緒に結合して置換 C₅ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【 0 1 7 4 】

実施形態 P 2 0 は、実施形態 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R² および R³ は一緒に結合して R^{2 3} - 置換 C₅ ~ C₇ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで R^{2 3} は独立して、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。

10

【 0 1 7 5 】

実施形態 P 2 1 は、実施形態 2 0 の化合物であり、ここで R^{2 3} は独立して、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₈ アルキル、または置換もしくは非置換 2 ~ 8 員のヘテロアルキルである。

【 0 1 7 6 】

実施形態 P 2 2 は、実施形態 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R² および R³ は一緒に結合して置換もしくは非置換ピロリジニルを形成する。

【 0 1 7 7 】

実施形態 P 2 3 は、実施形態 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R² および R³ は一緒に結合して置換もしくは非置換ピペラジニルを形成する。

20

【 0 1 7 8 】

実施形態 P 2 4 は、プロトン化窒素カチオンを含む、実施形態 1 ~ 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物である。

【 0 1 7 9 】

実施形態 P 2 5 は、複数のプロトン化窒素カチオンを含む、実施形態 1 ~ 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物である。

【 0 1 8 0 】

実施形態 P 2 6 は、医薬的に許容可能な賦形剤と実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物とを含む医薬組成物。

30

【 0 1 8 1 】

実施形態 P 2 7 は、その必要がある対象のがんの治療方法であって、該方法は、実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物を有効量で投与することを含む。

【 0 1 8 2 】

実施形態 P 2 8 は、実施形態 2 7 に記載の方法であって、化合物は、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

【 0 1 8 3 】

実施形態 P 2 9 は、実施形態 2 7 ~ 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法であって、がんは、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、または前立腺がんである。

40

【 0 1 8 4 】

実施形態 P 3 0 は、実施形態 2 7 ~ 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法であって、該方法は、化合物を有効量の抗がん剤と同時投与することを含む。

【 0 1 8 5 】

実施形態 P 3 1 は、キナーゼ、JAK、JAK2、TYK2、Src、c-Src、ABL1、ABL1 T315I、Auroraキナーゼ、Aurora A、GSK-3b、CDK、STAT、またはSTAT3の調節方法であって、該方法は、前記タンパク質を実施形態 1 ~ 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物と接触させることを含む。

50

【0186】

実施形態P32は、実施形態31に記載の方法であって、前記化合物は、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

【0187】

実施形態P33は、Janusキナーゼの調節方法であって、該方法は、前記Janusキナーゼを実施形態1~25のいずれか1つに記載の化合物と接触させることを含む。

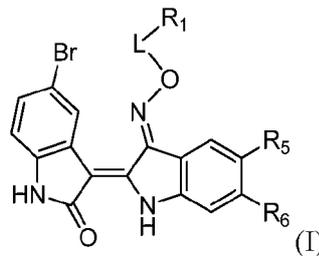
【0188】

実施形態P34は、実施形態33に記載の方法であって、前記化合物は、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である。

【0189】

実施形態1は、式：

【化9】



を有する化合物またはその医薬的に許容可能な塩であり、
 式中、Lは結合または置換もしくは非置換アルキレンである。R¹は、水素、ハロゲン、
 -CX¹₃、-OCX¹₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁴
 、-CONH₂、-NO₂、-SH、NHNH₂、-NR²R³、-OR⁴、-SR⁴、
 置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリー
 ル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X¹は独立してハロゲンである。
 R²およびR³は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアル
 キル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル
 、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここ
 でR²およびR³は、任意に一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、
 または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁴は、置換もしくは非置換アル
 キル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換も
 しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは
 非置換ヘテロアリールである。R⁵およびR⁶は独立して、水素、ハロゲン、-CX²₃
 、-OCX²₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-C(O)OR⁹、-CON
 H₂、-NO₂、-SH、-NHNH₂、-NR⁷R⁸、-OR⁹、-SR⁹、置換も
 しくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロア
 ルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、また
 は置換もしくは非置換ヘテロアリールである。X²は独立してハロゲンである。R⁷およ
 びR⁸は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、
 置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換も
 しくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ここでR⁷お
 よびR⁸は、任意に一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置
 換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。R⁹は、置換もしくは非置換アルキル、置
 換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非
 置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘ
 テロアリールである。

【0190】

実施形態2は、実施形態1の化合物であり、ここでR⁵およびR⁶は水素である。

【0191】

実施形態 3 は、実施形態 1 ~ 2 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換アルキレンである。

【 0 1 9 2 】

実施形態 4 は、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキレンである。

【 0 1 9 3 】

実施形態 5 は、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。

【 0 1 9 4 】

実施形態 6 は、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は非置換 C_2 アルキレンである。

10

【 0 1 9 5 】

実施形態 7 は、実施形態 1 ~ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで L は結合である。

【 0 1 9 6 】

実施形態 8 は、実施形態 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^1 は、ハロゲン、 $-CX_3$ 、 $-OCX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

【 0 1 9 7 】

実施形態 9 は、実施形態 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^1 は $-NR^2R^3$ である。

【 0 1 9 8 】

実施形態 10 は、実施形態 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【 0 1 9 9 】

30

実施形態 11 は、実施形態 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換アルキルである。

【 0 2 0 0 】

実施形態 12 は、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【 0 2 0 1 】

実施形態 13 は、実施形態 1 ~ 12 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【 0 2 0 2 】

実施形態 14 は、実施形態 1 ~ 13 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、 $-OH$ 置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

40

【 0 2 0 3 】

実施形態 15 は、実施形態 1 ~ 14 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は独立して、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【 0 2 0 4 】

実施形態 16 は、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は一緒に結合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

【 0 2 0 5 】

実施形態 17 は、実施形態 1 ~ 16 の化合物であり、ここで R^2 および R^3 は一緒に結

50

合して置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0206】

実施形態18は、実施形態1～17の化合物であり、ここで R^2 および R^3 と一緒に結合して置換もしくは非置換 $C_5 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0207】

実施形態19は、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 と一緒に結合して置換 $C_5 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0208】

実施形態20は、実施形態1～16のいずれか1つに記載の化合物であり、ここで R^2 および R^3 と一緒に結合して $R^{2,3}$ -置換 $C_5 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで $R^{2,3}$ は独立して、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。

10

【0209】

実施形態21は、実施形態20に記載の化合物であり、ここで $R^{2,3}$ は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキル、または置換もしくは非置換2～8員のヘテロアルキルである。

【0210】

実施形態22は、実施形態1～16の化合物であり、ここで R^2 および R^3 と一緒に結合して置換もしくは非置換ピロリジニルを形成する。

【0211】

20

実施形態23は、実施形態1～16の化合物であり、ここで R^2 および R^3 と一緒に結合して置換もしくは非置換ピペラジニルを形成する。

【0212】

実施形態24は、プロトン化窒素カチオンを含む、実施形態1～23の化合物である。

【0213】

実施形態25は、複数のプロトン化窒素カチオンを含む、実施形態1～24の化合物である。

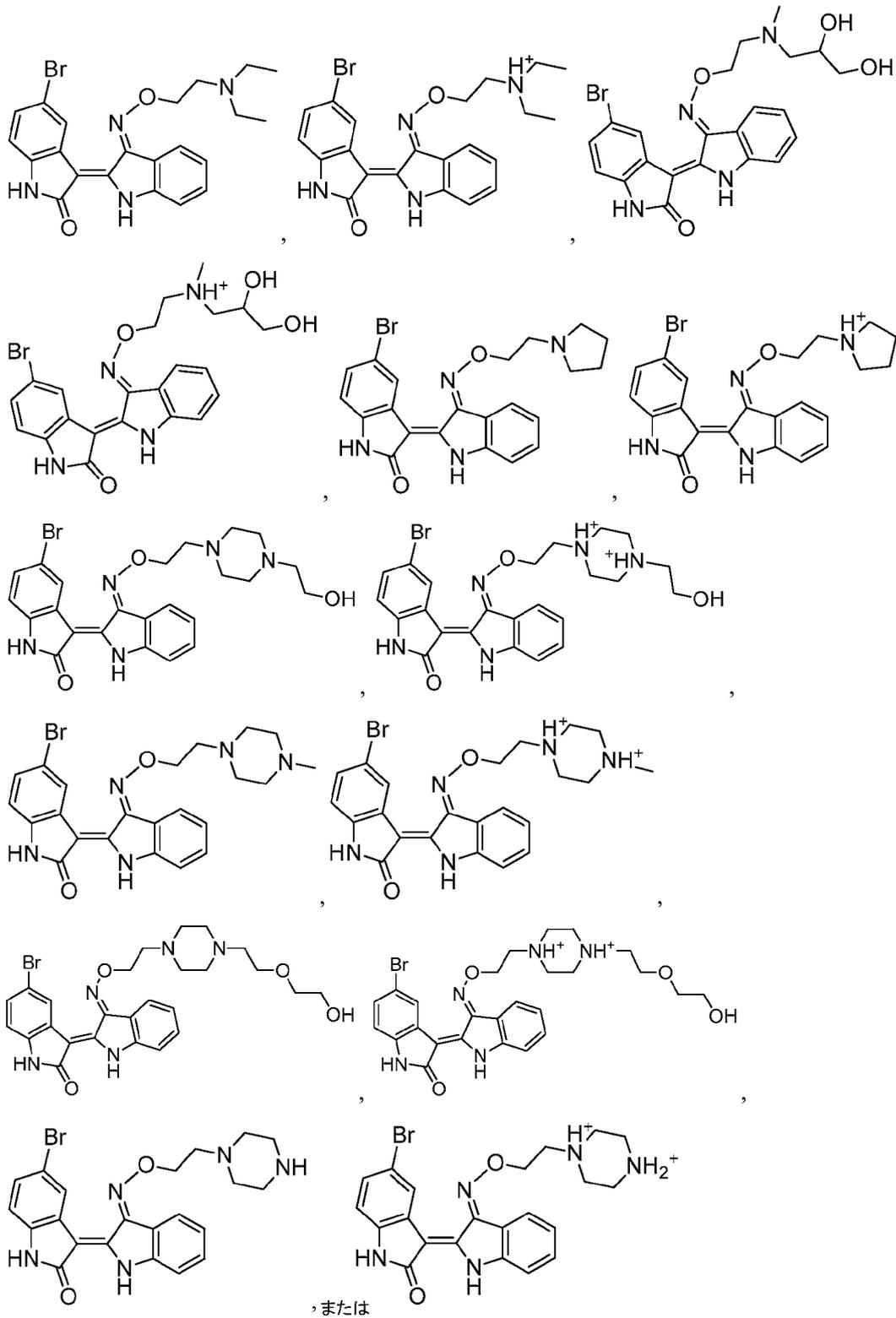
【0214】

実施形態26は、下記式：

下記式：

30

【化10】

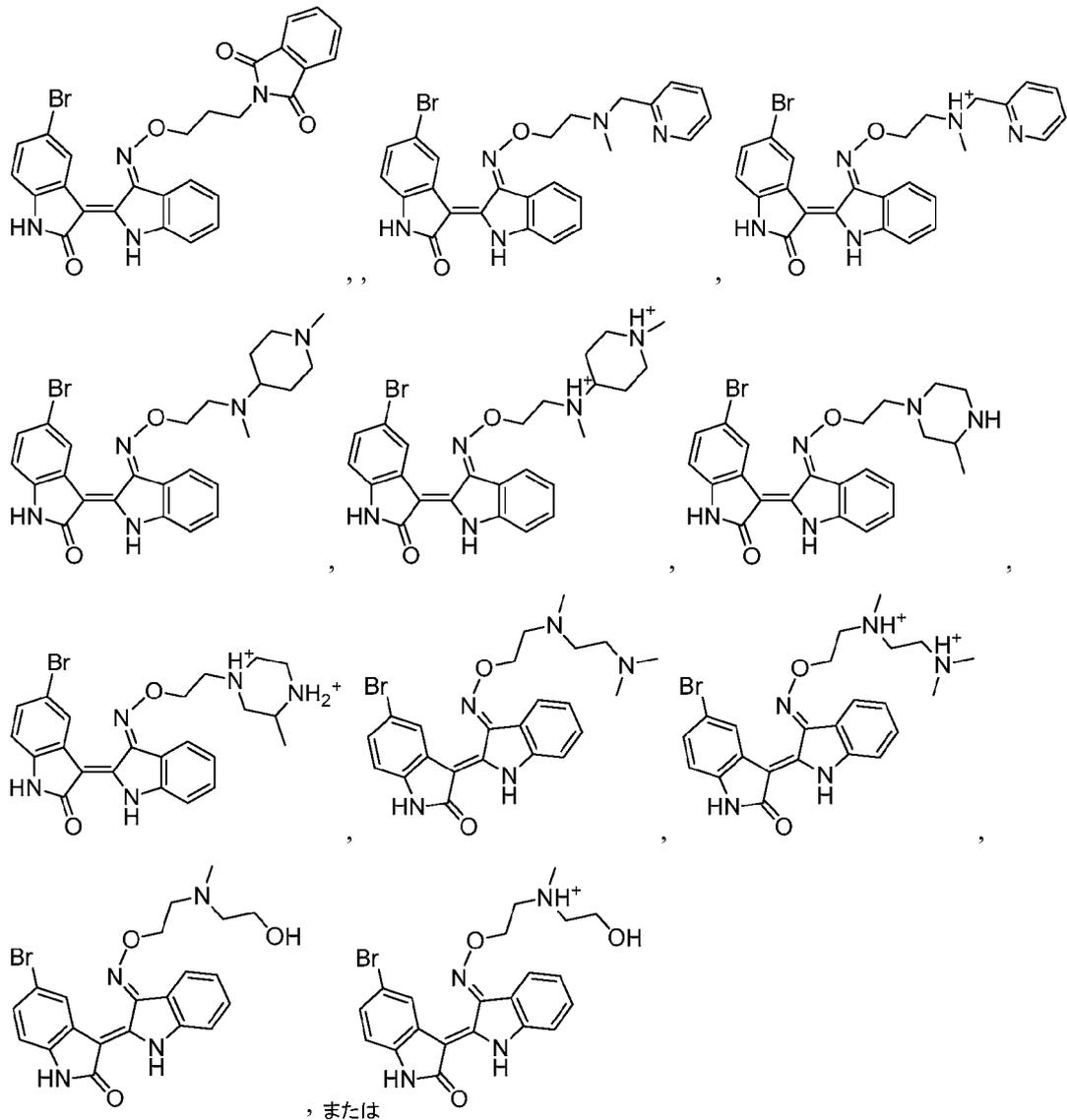


を有し、その医薬塩を含む、実施形態1の化合物である。

【0215】

実施形態27は、下記式：

【化 1 1】



を有し、その医薬塩を含む、実施形態 1 の化合物である。

【 0 2 1 6 】

実施形態 28 は、医薬的に許容可能な賦形剤と実施形態 1 ~ 27 の化合物とを含む医薬組成物である。

【 0 2 1 7 】

実施形態 29 は、その必要がある対象のがんの治療に使用される実施形態 1 ~ 28 の化合物である。

【 0 2 1 8 】

実施形態 30 は、前記化合物を前記対象に有効量で投与する実施形態 29 の化合物である。

【 0 2 1 9 】

実施形態 31 は、前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である実施形態 29 ~ 30 の化合物である。

【 0 2 2 0 】

実施形態 32 は、前記がんが、肺がん、乳がん、卵巣がん、白血病、リンパ腫、黒色腫、膵臓がん、肉腫、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、胃がん、肝臓がん、頭頸部がん、腎がん、骨髄腫、甲状腺がん、または前立腺がんである実施形態 29 ~ 31 の化合物である。

【 0 2 2 1 】

10

20

30

40

50

実施形態33は、前記化合物を有効量の抗がん剤と同時投与する実施形態29～32の化合物である。

【0222】

実施形態34は、キナーゼ、JAK、JAK2、TYK2、Src、c-Src、ABL1、ABL1 T315I、Auroraキナーゼ、Aurora A、GSK-3b、CDK、STAT、またはSTAT3の調節方法であって、前記タンパク質を実施形態1～28の化合物と接触させることを含む方法である。

【0223】

実施形態35は、前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である実施形態34の方法である。

【0224】

実施形態36は、Janusキナーゼの調節方法であって、前記Janusキナーゼを実施形態1～28の化合物と接触させることを含む方法である。

【0225】

実施形態37は、前記化合物が、医薬的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物である実施形態36の方法である。

【実施例】

【0226】

本明細書に記載された実施例および実施形態は、例示のみを目的とするものであること、ならびに、これらの観点からの様々な修正または変更は当業者に示唆されており、本出願の趣旨および範囲に含まれていることを理解されたい。本明細書中で引用した全ての刊行物、特許、および特許出願は、その内容全体があらゆる目的で参照によって組み込まれる。

【0227】

実施例1

【0228】

【表1】

表1. 固形腫瘍および血液腫瘍細胞を用いた5BIODのIC ₅₀ 値の決定。図2に関して記載された細胞生存率についてMTSアッセイを行った。各実験を4通りで行った。 がん細胞に対する5-プロモインジレビンのIC ₅₀ 値 (μM)。							
化合物ID	A549 肺	MDA-MB -231乳房	SKOV 3卵巣	A2058 黒色腫	DU145 前立腺	PaCa2 膵臓	T3151 Alb 突然変異 KCL-22 CML
1276	0.47	0.30	0.41	0.36	0.42	1.2	0.30
1277	*ND	ND	ND	1.9	0.77	ND	ND
1278	0.60	0.71	0.75	1.7	0.78	2.5	0.5
1279	ND	ND	ND	2.2	2.0	ND	ND
1280	0.84	0.66	1.34	1.6	0.66	0.96	0.86
1281	0.40	0.37	0.75	1.8	0.66	0.44	0.58
1282	0.50	0.78	0.77	ND	0.91	1	ND
1283	ND	ND	ND	ND	2.1	ND	ND
1284	0.44	1.0	1.36	ND	ND	ND	ND
1285	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1286	0.93	1.36	1.84	ND	ND	ND	ND
1287	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1226	ND	ND	ND	ND	3.0	ND	ND
1289	0.38	0.40	0.46	1.1	0.69	0.46	0.6
1501	ND	ND	ND	0.88	0.32	ND	ND
1502	ND	ND	ND	1.7	1.5	ND	ND

*ND: 未決定

【0229】

実施例2

【0230】

【表2】

表2. 5BIODは、SrcおよびJanusキナーゼ (JAK) の活性を *in vitro* で阻害する。

組換えタンパク質を用いた <i>in vitro</i> でのキナーゼ活性に対する IC ₅₀ 値 (nM)							
キナーゼ	1276	1277	1278	1279	1281	1226	1289
ABL1	1020	4770	392	1440	2500	432	71.4
ABL1 (T315I)	6580	>10000	1550	5550	7080	1480	214
AuroraA	954	3310	122	301	2050	366	143
c-Src	34.3	95.4	12.1	69.6	19.7	18.2	3.7
JAK2	526	1250	104	410	264.0	274	47.6
TYK2	31.6	146	27	62.7	21.0	138	20.1

10

【0231】

組換えタンパク質でキナーゼアッセイを行った。簡潔に言えば、タンパク質、新たに調製した基質および ³²P-ATP (比活性度 0.01 μCi/μl 最終) を、対照または 5BIOD として DMSO の存在下で反応緩衝液 (20 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT) 中で混合した。混合物を室温で 120 分間反応させた。試料を P81 イオン交換紙上に移し、フィルターを 0.75% リン酸で広範に洗浄した。放射能をモニターした。

20

【0232】

実施例3

【0233】

5-プロモ-インジルピンの調製の一般手順

【0234】

市販の 5-プロモ-イサチン (1 等量) および 3-アセトキシインドール (0.8 等量) を、炭酸ナトリウムの存在下でメタノールに溶解させた。混合物を約 3.5 時間攪拌した。メタノール水 (1/1) を添加した後、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて、5-プロモ-インジルピンを ~80% 収率で得た。

30

【0235】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm, J in Hz): 11.12 (2H, s, N-H, N'-H), 8.94 (1H, s, H-4), 7.66 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'), 7.60 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-6'), 7.45 (2H, m, H-6, 7'), 7.05 (1H, t, J = 7.5 Hz, H-5'), 6.86 (1H, d, J = 8.3 Hz, H-7)。MS (m/z, ESI+): m/z: 341, 343 (M+H)+。

【0236】

5-プロモ-3'-オキシム-インジルピンの調製の一般手順

【0237】

5-プロモ-インジルピン (1 等量) を、過剰なヒドロキシルアミン塩酸塩 (10 等量) の存在下でピリジンに溶解させ、1 時間半還流させた。冷却後に水を添加し、ろ過、水洗浄により、5-プロモ-3'-オキシム-インジルピン (5-BIO) を定量収率で得た。

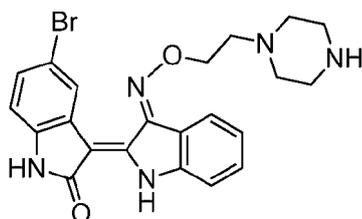
40

【0238】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, ppm, J in Hz): 13.71 (1H, brs, NOH), 11.85 (1H, s, N'-H), 10.84 (1H, s, N-H), 8.76 (1H, brs, H-4), 8.24 (1H, d, J = 7.

50

【化13】



1288

【0247】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm, J in Hz): 11.73 (1H, s, N-H), 10.90 (1H, s, N-H), 8.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-4), 8.14 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-4'), 7.45 (2H, m, H-6', 7'), 7.30 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-6), 7.07 (1H, m, H-5'), 6.86 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-7), 4.70 (2H, t, $J=5.8$ Hz, H-1'''), 2.85 (2H, t, $J=5.8$ Hz, H-2'''), 2.69 (4H, m, H-2''', 5'''), 2.49 (4H, m, H-3''', 4'''). MS (m/z , ESI+): 453, 455 ($M+H$)⁺.

【0248】

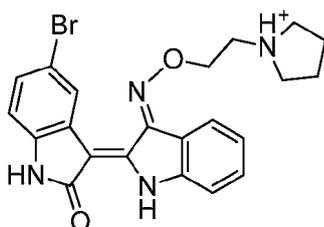
5-ブロモ-インジルピン-3'-(O-エチルアミン)オキシム塩の調製の一般手順 20

【0249】

各アミノ誘導体を無水THFに溶解させ、沈殿物が得られなくなるまで2M HCl-Et₂O溶液を一滴ずつ添加し、対応する塩化物塩を得る。

【0250】

【化14】



1281

30

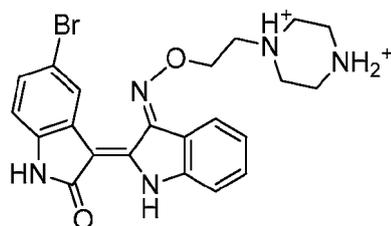
【0251】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ ppm, J in Hz): 11.75 (1H, s, N'-H), 10.97 (1H, s, N-H), 9.92 (1H, br s, H-1'''), 8.79 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-4), 8.24 (1H, dd, $J=7.8, 0.8$ Hz, H-4'), 7.49 (2H, m, H-6', 7'), 7.33 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-6), 7.09 (1H, m, H-5'), 6.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz, H-7), 4.91 (2H, m, H-1'''), 3.86 (2H, m, H-2'''), 3.67 (2H, m, H-2''', a, 5''', a), 3.16 (2H, m, 2''', b, 5''', b), 2.03 (2H, m, H-3''', a, 4''', a), 1.86 (2H, m, H-3''', b, 4''', b).

【0252】

40

【化15】



1289

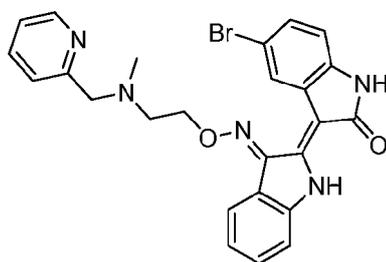
【0253】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, ppm, J in Hz): 11.82 (1H, s, N'-H), 11.05 (1H, s, N-H), 9.32 (2H, br, H-1''', 4'''), 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz, H-4), 8.25 (1H, d, J = 7.5 Hz, H-4'), 7.48 (2H, m, H-6', 7'), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz, H-6), 7.06 (1H, ddd, J = 7.5, 4.1, 1.4 Hz, H-5'), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-7), 4.98 (2H, m, H-1'''), 3.70 (2H, m, H-2'''), 3.50 (8H, 重複, H-2''', 3''', 5''', 6''').

10

【0254】

【化16】



XNH6

20

【0255】

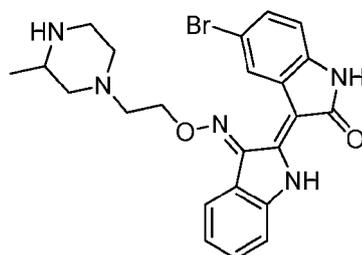
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 11.72 (b, 1H), 10.88 (b, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.36 (m, 4H), 7.27 (d, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.9, 151.8, 149.1, 145.8, 145.4, 138.0, 136.7, 133.5, 128.8, 128.6, 125.7, 124.9, 123.0, 122.5, 122.3, 116.6, 112.9, 112.6, 111.0, 99.3, 75.1, 63.8, 55.9, 42.9; HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 算出値 504.1030、実測値 504.1039。

30

40

【0256】

【化17】



XNH9

50

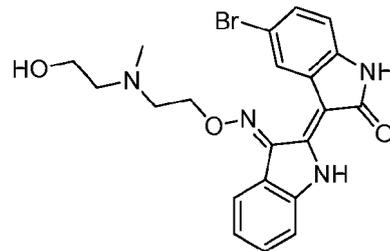
【0257】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 11.72 (b, 1H)、10.89 (b, 1H)、8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.15 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)、7.48 - 7.40 (m, 2H)、7.28 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H)、7.09 - 7.00 (m, 1H)、6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、4.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、3.40 - 3.30 (m, 4H)、2.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、2.85 - 2.70 (m, 3H)、2.70 - 2.60 (m, 2H)、2.10 - 2.00 (m, 1H)、1.72 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H)、0.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.9、151.8、145.8、145.4、138.0、133.4、128.7、128.7、125.7、124.9、122.3、116.6、112.9、112.6、111.0、99.2、74.9、61.6、57.3、53.9、50.6、45.7、19.9; HRMS $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}_2$ [M+H]⁺ 算出値 482.1186、実測値 482.1183。

10

【0258】

【化18】



XNH12

20

【0259】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 11.73 (b, 1H)、10.89 (b, 1H)、8.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.48 - 7.40 (m, 2H)、7.28 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H)、7.09 - 7.01 (m, 1H)、6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、4.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、4.34 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H)、3.46 (dd, $J = 6.2, 11.8$ Hz, 1H)、2.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)、2.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)、2.3 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.9、151.8、145.8、145.4、138.0、133.4、128.8、128.6、125.7、124.9、122.4、116.6、112.9、112.5、111.0、99.2、75.4、60.2、59.5、56.5、43.3; HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}_3$ [M+H]⁺ 算出値 457.0870、実測値 457.0863。

30

【0260】

実施例4

【0261】

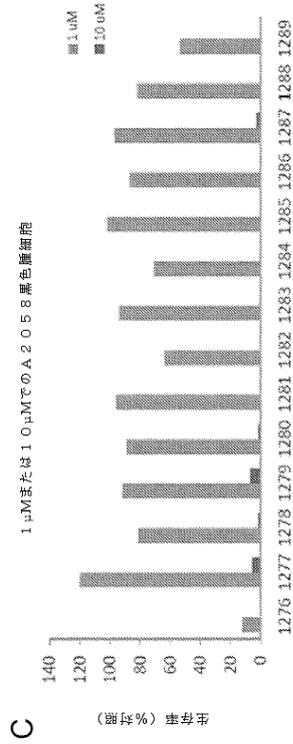
1276および1289の*in vitro*でのキナーゼプロファイリング。図5を参照されたい。組換えタンパク質でキナーゼアッセイを行った。簡潔に言えば、タンパク質、新たに調製した基質および ^3P -ATP (比活性度 $0.01 \mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ 最終) を、対照1276または1289としてDMSOの存在下で反応緩衝液 (20 mM HEPES pH 7.5、10 mM MgCl_2 、1 mM EGTA、0.02% Brij 35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na_3VO_4 、2 mM DTT) 中で混合した。混合物を室温で120分間反応させた。試料をP81イオン交換紙上に移し、フィルターを0.75%リン酸で広範囲に洗浄した。放射能をモニターした。GraphPad Prismソフトウェアを用いてIC₅₀値を決定した。

40

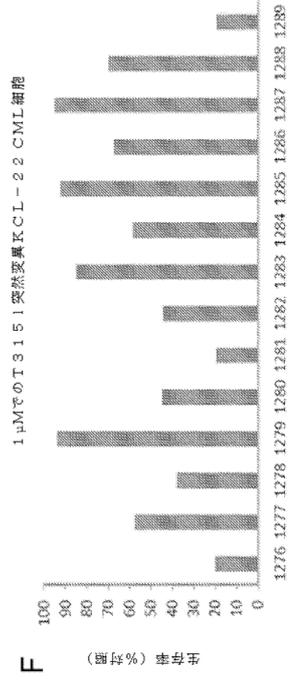
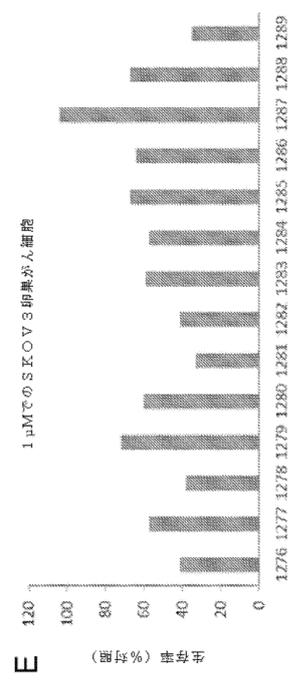
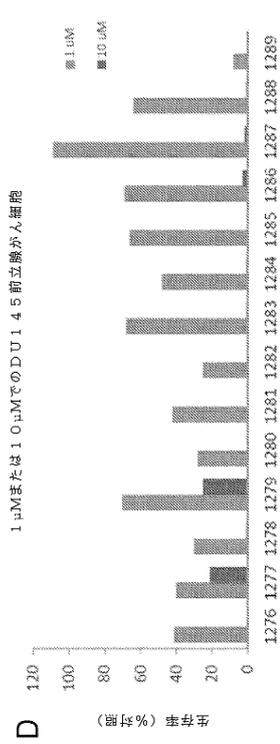
【0262】

50

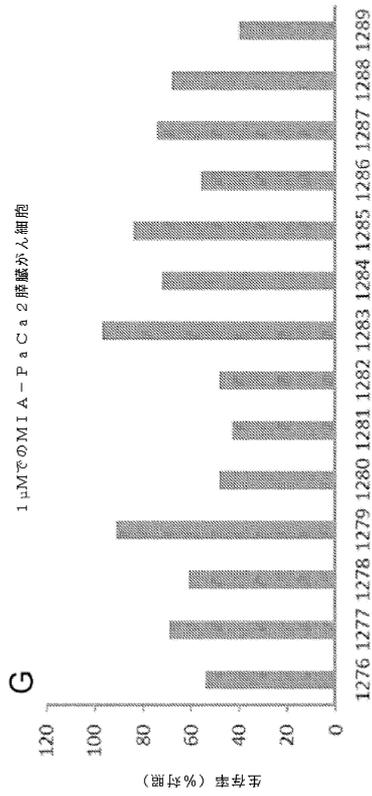
【 図 2 - 1 】



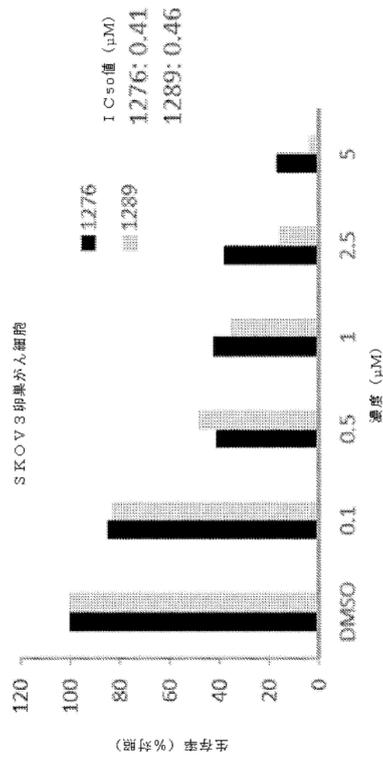
【 図 2 - 2 】



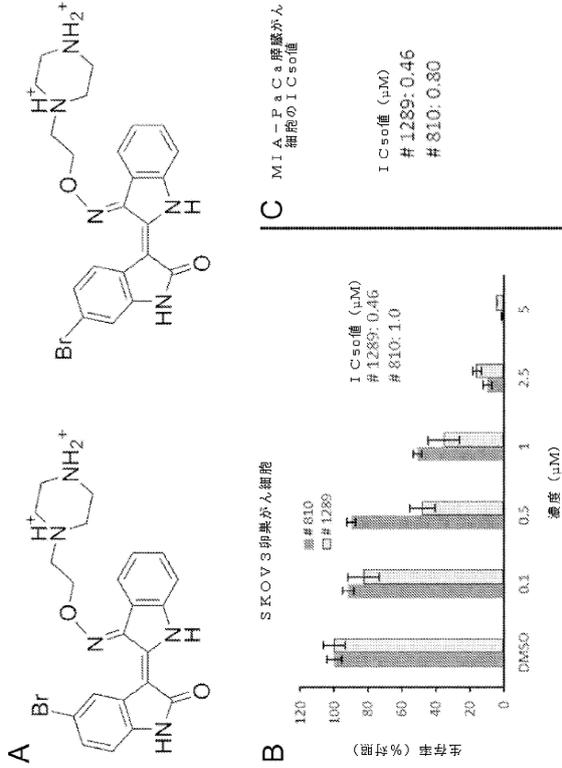
【 図 2 - 3 】



【 図 3 】



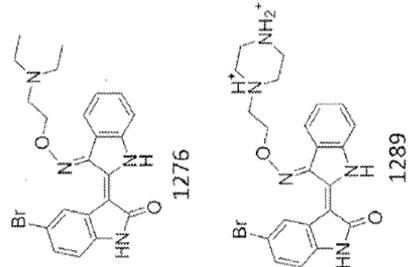
【図4】



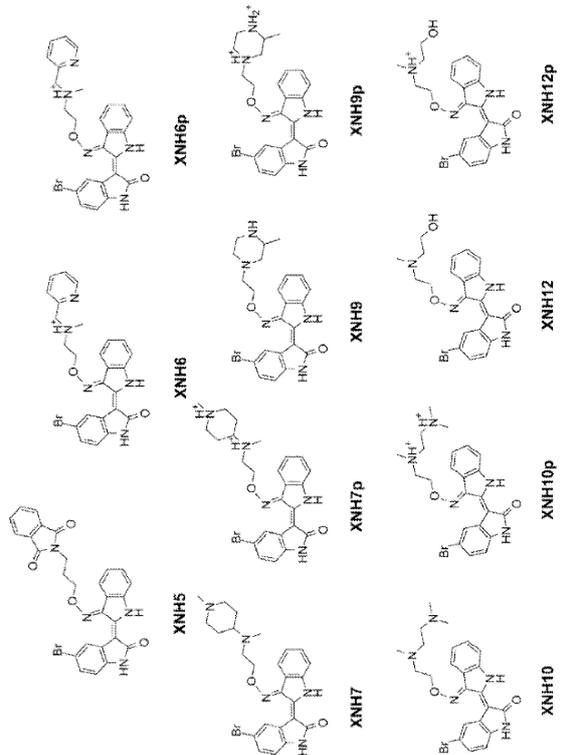
【図5】

#1276および#1289のin vitroでのキナーゼプロファイリング

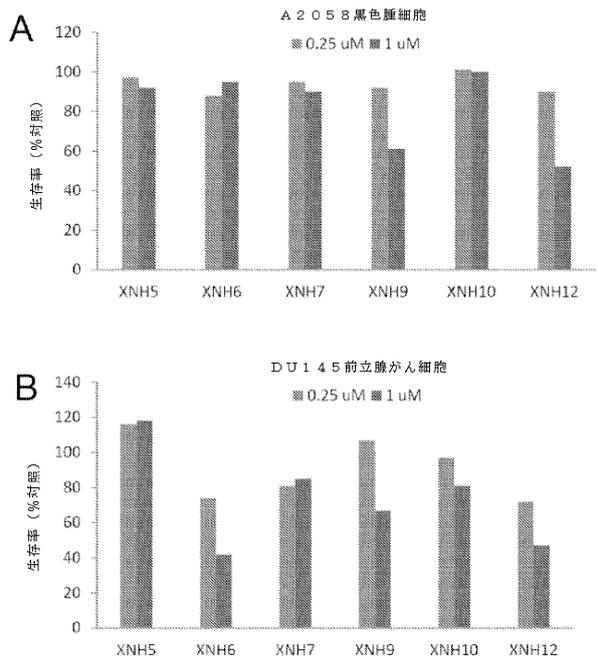
キナーゼ	化合物 IC ₅₀ (nM)	
1276	1289	
AKT1	3430.00	204
BRAF	>10000	>10000
c-KIT	91.60	47.70
c-MET	>10000	8960.00
CDK2/サイクリンA	0.50	0.59
EGFR	>10000	348.00
GSK3b	3.79	3.01
IGF1R	163	12.4
KDR/VEGFR2	1530	17.30
mTOR/FRAP1	>10000	>10000
ABL1	1020	71.4
ABL1 (T316I)	6580	214
Aurora A	954	143
c-Src	34.3	3.7
HCK	304	3.36
LYN	7.95	0.83
JAK1	56.5	33.9
JAK2	526	47.6
TYK2	31.6	20.1



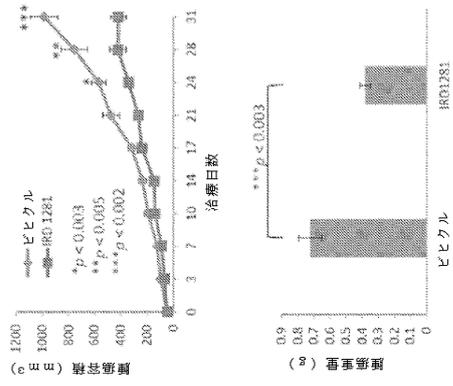
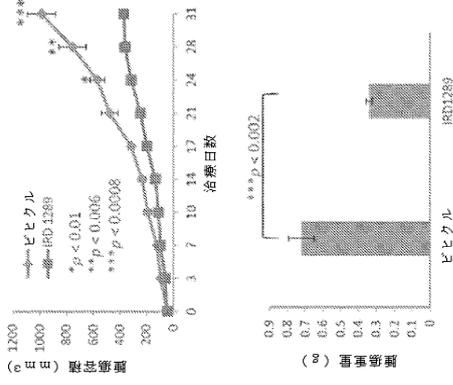
【図6】



【図7】



【 図 8 】



NSCマカス、
 ビヒカルグループ: 10
 治療グループ: 10
 2.5 mg / kg で 2 回 / 日の経口投与

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
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	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

(74)代理人 110001173

特許業務法人川口国際特許事務所

(72)発明者 ジョブ, リチャード

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 1 0 1、パサデナ、イースト・グリーン・ストリート、2 7 5、ナンバー・1 5 3 0

(72)発明者 ナム, サンキル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 4 2、タジャンガ、フランス・アベニュー、1 0 1 2 0

(72)発明者 ホーン, デイビッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 0 1、アルタデナ、チャップマン・コート・3 9 0 4

(72)発明者 シエ, ジュン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 1 0、ドゥアーテ、ハンティントン・ドライブ・1 9 3 3、ユニット・ビー

(72)発明者 スカルソーニス, アレクシオス・レアンドロス

ギリシャ国、1 5 7 7 1・アシンズ、ユニバーシティ・オブ・アシンズ、デパートメント・オブ・ファーマシー・アンド・ナチュラル・プロダクツ・ケミストリー

(72)発明者 カリサニダ, マリーナ

ギリシャ国、1 5 7 7 1・アシンズ、ユニバーシティ・オブ・アシンズ、デパートメント・オブ・ファーマシー・アンド・ナチュラル・プロダクツ・ケミストリー

(72)発明者 ガボリオ - コラル, ニコラ

ギリシャ国、1 5 7 7 1・アシンズ、ユニバーシティ・オブ・アシンズ、デパートメント・オブ・ファーマシー・アンド・ナチュラル・プロダクツ・ケミストリー

審査官 吉海 周

(56)参考文献 特表2 0 1 1 - 5 2 9 8 7 3 (J P , A)

特表2 0 0 9 - 5 2 3 1 2 5 (J P , A)

特表2 0 0 7 - 5 2 2 1 1 4 (J P , A)

特表2 0 0 3 - 5 1 4 8 5 0 (J P , A)

国際公開第2 0 1 3 / 0 1 1 8 4 1 (W O , A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 1 0 7 4 6 6 (W O , A 1)

欧州特許出願公開第0 2 5 1 8 1 3 9 (E P , A 1)

Chemistry & Biodiversity, 2 0 1 2 年, Vol.9, No.10, pp.2175-2185, DOI:10.1002/cbdv.201200147

International Journal for Parasitology, 2 0 0 9 年, Vol.39, No.12, pp.1289-1303, DOI:10.1016/j.ijpara.2009.04.005

Photochemical & Photobiological Sciences, 2 0 0 8 年, Vol.7, No.3, pp.328-336, DOI:10.1039/b711261k

Journal of Medicinal Chemistry, 2 0 0 8 年, Vol.51, No.20, pp.6421-6431, DOI:10.1021/jm800648y

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2 0 0 6 年, Vol.14, No.18, pp.6434-6443, DOI:10.1016/

j.bmc.2006.05.036

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

P u b M e d