

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7358342号
(P7358342)

(45)発行日 令和5年10月10日(2023.10.10)

(24)登録日 令和5年9月29日(2023.9.29)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 5/068(2006.01)

C 0 7 K 5/068

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 39/395

U

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00

請求項の数 33 (全89頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-519241(P2020-519241)

(86)(22)出願日 平成30年10月5日(2018.10.5)

(65)公表番号 特表2020-536867(P2020-536867
A)

(43)公表日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/054581

(87)国際公開番号 WO2019/071110

(87)国際公開日 平成31年4月11日(2019.4.11)

審査請求日 令和3年10月5日(2021.10.5)

(31)優先権主張番号 62/569,118

(32)優先日 平成29年10月6日(2017.10.6)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/728,214

(32)優先日 平成30年9月7日(2018.9.7)

最終頁に続く

(73)特許権者 398076227

ザ・ジョンズ・ホプキンス・ユニバーシ
ティーアメリカ合衆国、メリーランド州 21
218、ボルチモア、ノース・チャール
ズ・ストリート 3400

(73)特許権者 518033613

ウスタヴ オルガニケー ケミエ アー バ
イオケミエ アーヴェー チェーエル ヴ
ェー・ヴェー・イー・
チェコ共和国 166 10 プラハ フレ
ミンゴボ ナメスティ 542/2

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100160923

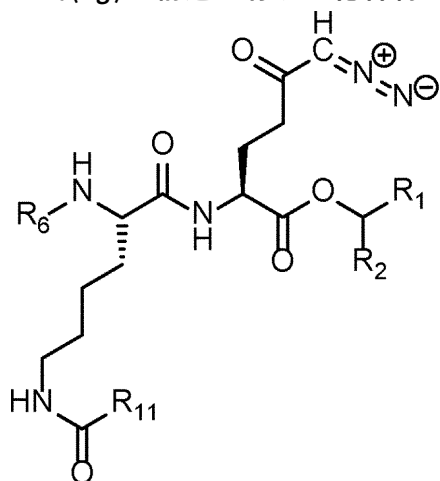
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なグルタミンアンタゴニストおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ig)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩：



(Ig)

式中：

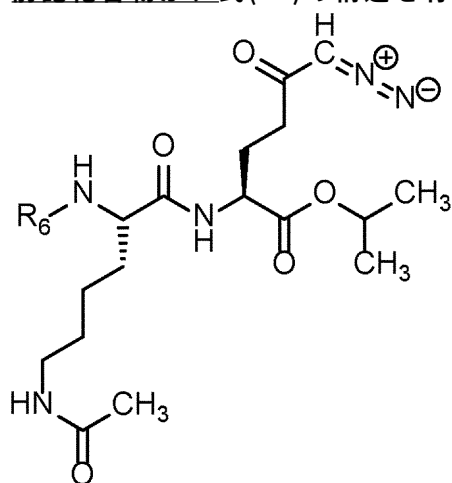
R₁およびR₂はそれぞれ独立してアルキルであり、R₆は、-C(=O)-X₂-R₁₀であり、ここでX₂は存在しているかまたは存在しておらず、存

在している場合は-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_t-、および-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-からなる群より選択され、ここでqおよびtはそれぞれ1であり、各vは0であり、かつR₁₀は直鎖または分枝鎖アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群より選択され；かつ

R₁₁は置換または非置換アルキルである。

【請求項 2】

前記化合物が、式(Ih)の構造を有する、請求項1記載の化合物：



(Ih)

○

【請求項 3】

X₉が存在しかつ-0-である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 4】

R₁₀がt-ブチルおよびアダマンタニルからなる群より選択される、請求項3記載の化合物

○

【請求項 5】

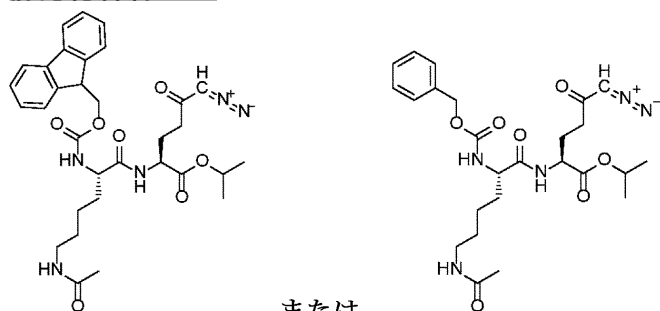
X₂が存在しかつ-O-(CH₂)_q-である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 6】

R₁₀が9H-フルオレン-9-イルおよびフェニルからなる群より選択される、請求項5記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物が、



または

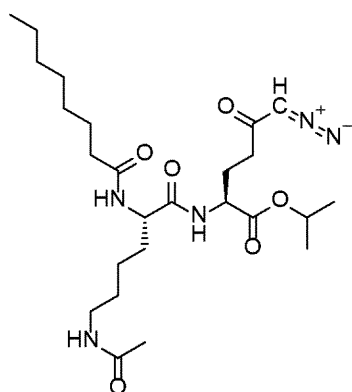
である、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

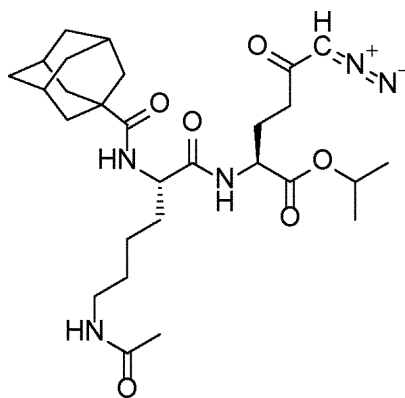
X₂が存在せず、R₁₀がC₂～C₂₀アルキル、アダマンタニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、および置換デカヒドロフェナントレニルからなる群より選択される、請求項1または2記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物が、



または



10

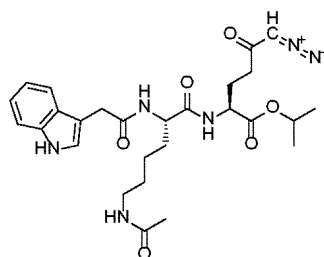
である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

X_2 が $-(CH_2)_t-$ であり、 R_{10} が1H-インドール-3-イルである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項11】

前記化合物が、



20

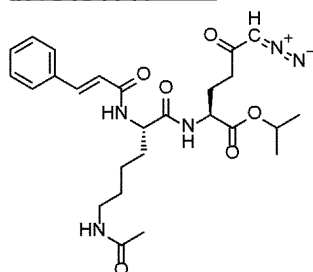
である、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

X_2 が $-(CH_2)_v-CH=CH-(CH_2)_v-$ であり、 R_{10} がアリールである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項13】

前記化合物が、



40

である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項記載の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項15】

少なくとも1つの腫瘍性、免疫性、抗感染性、または神経性物質をさらに含む、請求項14記載の薬学的組成物。

【請求項16】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するのに使用するための

50

、請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害ががんである、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項18】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が細菌感染またはウイルス感染である、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項19】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が自己免疫疾患、免疫障害または炎症性障害である、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項20】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が神経変性障害である、請求項16記載の薬学的組成物。

【請求項21】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害の治療に有用な治療有効量の少なくとも1つの第2の薬剤と組み合わせて使用される、請求項16～20のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項22】

少なくとも1つの第2の薬剤が免疫療法剤である、請求項21記載の薬学的組成物。

【請求項23】

免疫療法剤が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項22記載の薬学的組成物。

【請求項24】

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブである、請求項23記載の薬学的組成物。

【請求項25】

免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める、対象が免疫チェックポイント阻害剤に应答できるようにする、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による毒性または治療の用量もしくは回数を低減させるのに使用するための、請求項14に記載の薬学的組成物であって、

該薬学的組成物が、免疫チェックポイント阻害剤と共に投与される、該薬学的組成物。

【請求項26】

前記薬学的組成物の投与が、免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性または不応性を逆転させる、請求項25記載の薬学的組成物。

【請求項27】

対象ががんを有する、請求項25または26記載の薬学的組成物。

【請求項28】

がんが免疫チェックポイント耐性結腸がん、膠芽腫、または頭頸部がんである、請求項27記載の薬学的組成物。

【請求項29】

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブである、請求項25～28のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項30】

免疫チェックポイント阻害剤療法に対して難治性である腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するのに使用するための、請求項14に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記薬学的組成物が免疫チェックポイント阻害剤と共に投与される、請求項30記載の薬学的組成物。

【請求項32】

10

20

30

40

50

前記薬学的組成物が免疫チェックポイント阻害剤の前、同時、または後に対象に投与される、請求項31記載の薬学的組成物。

【請求項33】

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブである、請求項31または32記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府による資金提供を受けた研究開発

本発明は国立衛生研究所(NIH)により授与されたP30 MH075673-S1の下で政府の支援によって行われた。政府は発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0002】

背景

6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン(DON)およびアザ-セリンなどのグルタミンアンタゴニストは、多くの公開された前臨床およびいくつかの臨床研究において広範な抗ウイルス(Antiviral Res. 1997; 33(3):165-75; Antiviral Res. 1994; 25(3-4):269-79)、抗感染(J. Bacteriol. 1965; 89:1348-53)、抗がん(例を挙げると、Yoshioka et al., 1992; Tokushima J. Exp. Med. 39(1-2):69-76を参照されたい)、抗炎症、および免疫抑制活性(Kulcsar et al., 2014; 111:16053-58; Maciolek et al., 2014; Curr Opin Immunol. 27:60-74; Carr et al., 2010; J Immunol. 185:1037-1044; Colombo et al., 2010; Proc Natl Acad Sci USA. 107:18868-73)や、痙攣の抑制(Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1984 Apr 24; 221(1223):145-68)、多発性硬化症(Tohoku, J. Exp. Med. 2009; 217(2):87-92)、てんかん、およびウイルス性脳炎(J. Neurovirol. 2015 Apr; 21(2):159-73. doi: 10.1007/s13365-015-0314-6)を呈することが示されている。しかしながら、そのようなグルタミンアンタゴニストを治療用量レベルで投与した際の強い毒性(例えば、口腔粘膜炎、胃出血、嘔気および嘔吐、ならびに腹痛などの用量制限GI毒性)の発生がそれらの臨床開発を妨げてきた。

【0003】

DONなどのグルタミンアンタゴニストに伴う強い毒性を緩和するためのこれまでの試みは不成功であった。例えば、DONの一日の投薬を分割し4〜6時間毎に投与することはDONの毒性ポテンシャルを明らかに倍増した(MaGill, et al., 1957)。別の例では、血漿グルタミンを減少させてDONの用量を低減し得るようにPEG化グルタミナーゼと共にDONを投薬することを伴う治療法の開発は臨床試験の公開後に中止された。

【発明の概要】

【0004】

概要

グルタミンアンタゴニストならびに腫瘍性、免疫性、および神経性疾患を治療する際のそれらの使用が提供される。

【0005】

特定の局面では、式(I)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩が提供され、

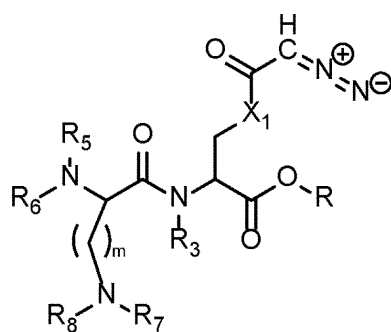
10

20

30

40

50



(I)

10

式中

mは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X₁は-O-および-(CH₂)_p-からなる群より選択され、ここでpは0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

RはH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、およびテトラ(アルキル)アンモニウムであり；

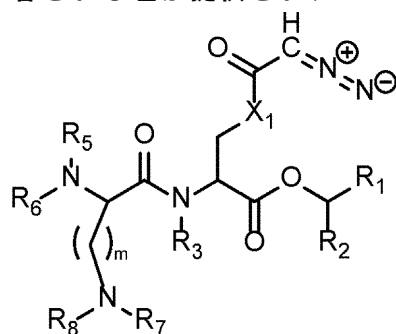
R₃、R₅、およびR₇はそれぞれ独立してH、C₁~C₆アルキル、アルコキシル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールであり；

R₆はH、-(CH₂)_t-CH(NH-C(CH₃)(=O))-(CH₂)_t-R₉、-C(=O)-X₂-R₁₀、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じてR₆に隣接する窒素原子に結合しており、ここでX₂は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_t-、および-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-からなる群より選択され、ここでqおよびtはそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各vは独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつR₉およびR₁₀はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

R₈はHおよび-C(=O)-R₁₁からなる群より選択され、ここでR₁₁は置換または非置換アルキルである。

【0006】

特定の局面では、式(Ia)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩が提供され、



(Ia)

40

式中

mは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X₁は-O-および-(CH₂)_p-からなる群より選択され、ここでpは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R₁およびR₂はそれぞれ独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアル

50

ケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、またはテトラ(アルキル)アンモニウムであり、ここで R_1 および R_2 は同一もしくは異なってもよく、または R_1 および R_2 は一緒になって $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成してもよく；

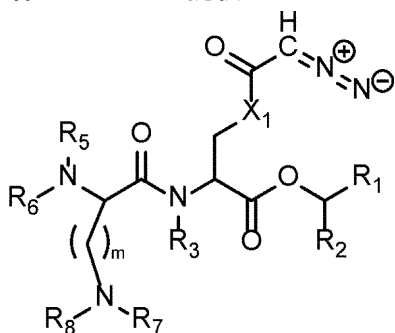
R_3 、 R_5 、および R_7 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_6 はH、 $-(CH_2)_t-CH(NH-C(CH_3)(=O))-(CH_2)_t-R_9$ 、 $-C(=O)-X_2-R_{10}$ 、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じて R_6 に隣接する窒素原子に結合しており、ここで X_2 は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は $-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_t-$ 、および $-(CH_2)_v-CH=CH-(CH_2)_v-$ からなる群より選択され、ここで q および t はそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各 v は独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつ R_9 および R_{10} はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

R_8 はHおよび $-C(=O)-R_{11}$ からなる群より選択され、ここで R_{11} は置換または非置換アルキルである。

【0007】

特定の局面では、式(Ia)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩が提供され、



(Ia)

式中

m は2、3、4、5、および6からなる群より選択される整数であり；

X_1 は $-O-$ および $-(CH_2)-$ からなる群より選択され；

R_1 および R_2 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、トリ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アンモニウム、およびテトラ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アンモニウムからなる群であり、ここで R_1 および R_2 は同一もしくは異なってもよく、または R_1 および R_2 はそれらが結合する炭素と一緒に $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル環を形成してもよく；

R_3 、 R_5 、および R_7 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、O、S、Nからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、ならびにO、S、およびNからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する $C_4 \sim C_{10}$ ヘテロアリールからなる群より選択され；

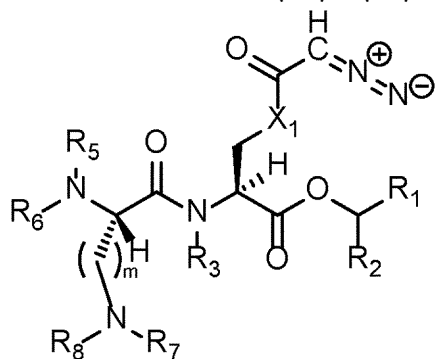
R_6 はH、 $-(CH_2)_t-CH(NH-C(CH_3)(=O))-(CH_2)_t-R_9$ 、 $-C(=O)-X_2-R_{10}$ 、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じて R_6 に隣接する窒素原子に結合しており、ここで X_2 は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は $-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_t-$ 、および $-(CH_2)_v-CH=CH-(CH_2)_v-$ からなる群より選択され、ここで q および t はそれぞれ独立して1、2、3、4、

5、6、7、および8からなる群より選択され、各 v は独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつ R_9 および R_{10} はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

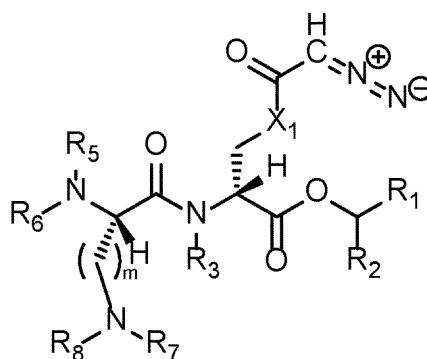
R_8 はHおよび $-C(=O)-R_{11}$ からなる群より選択され、ここで R_{11} は置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ である。

【0008】

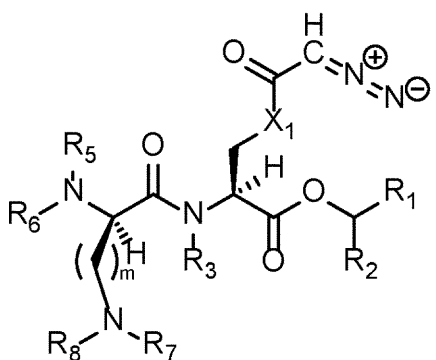
別の局面では、式(Ib)~(Ie)のいずれか1つを有する化合物が提供され、



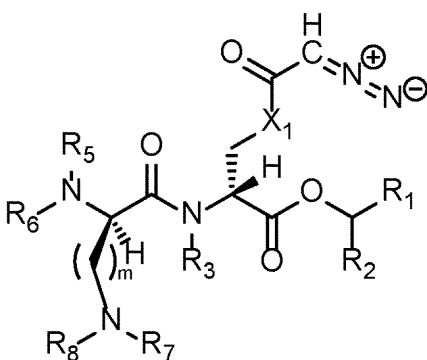
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Ie)

式中、 $R_1 \sim R_3$ および $R_5 \sim R_8$ は式(Ia)に関連して規定したとおりである。

【0009】

開示の化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物も提供される。1つの態様では、薬学的組成物は少なくとも1つの腫瘍性、免疫性、抗感染性、または神経性物質をさらに含む。

【0010】

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、その治療を必要とする対象に治療有効量の開示の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む方法も提供される。

【0011】

1つの態様では、腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害はがんである。別の態様では、腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性の疾患または障害は細菌感染またはウイルス感染である。別の態様では、腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性の疾患または障害は自己免疫疾患、免疫障害または炎症性障害である。別の態様では、腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害はがん神経変性障害である。別の態様では、方法は、腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害の治療に有用な治療有効量の少なくとも1つの第2の薬剤を投与する工程をさらに含む。

【0012】

別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める、対象が免疫チェックポイント阻害剤に应答できるようにする、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による毒性または治療の用量もしくは回数を低減させる方法であって、その治療を必要とする対象に、

治療有効量の開示の化合物の化合物またはその薬学的組成物と免疫チェックポイント阻害剤とを投与する工程を含む方法が提供される。

【0013】

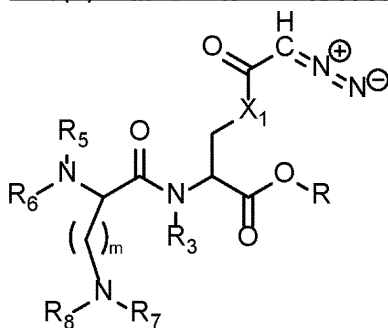
別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤療法に対して難治性である腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、それを必要とし該難治性疾患または障害を有する対象に、治療有効量の開示の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む方法が提供される。

【0014】

[本発明1001]

式(I)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩：

10



(I)

20

式中：

m は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X_1 は-O-および $-(CH_2)_p-$ からなる群より選択され、ここで p は0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R はH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、およびテトラ(アルキル)アンモニウムであり；

R_3 、 R_5 、および R_7 はそれぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシル、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であり；

R_6 はH、 $-(CH_2)_t-CH(NH-C(CH_3)(=O))-(CH_2)_t-R_9$ 、 $-C(=O)-X_2-R_{10}$ 、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じて R_6 に隣接する窒素原子に結合しており、ここで X_2 は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は-O-、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_t-$ 、および $-(CH_2)_v-CH=CH-(CH_2)_v-$ からなる群より選択され、ここで q および t はそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各 v は独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつ R_9 および R_{10} はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

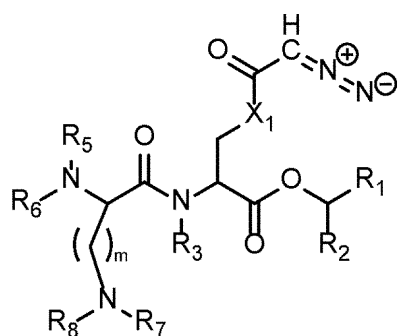
30

R_8 はHおよび $-C(=O)-R_{11}$ からなる群より選択され、ここで R_{11} は置換または非置換アルキルである。

40

[本発明1002]

式(Ia)の構造を有する本発明1001の化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩：



(Ia)

10

式中：

mは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X₁は-O-および-(CH₂)_p-からなる群より選択され、ここでpは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R₁およびR₂はそれぞれ独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、およびテトラ(アルキル)アンモニウムであり、ここでR₁およびR₂は同一もしくは異なってもよく、またはR₁およびR₂は一緒になってC₃~C₆シクロアルキルを形成してもよく；

R₃、R₅、およびR₇はそれぞれ独立してH、C₁~C₆アルキル、アルコキシル、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であり；

20

R₆はH、-(CH₂)_t-CH(NH-C(CH₃)(=O))-(CH₂)_t-R₉、-C(=O)-X₂-R₁₀、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じてR₆に隣接する窒素原子に結合しており、ここでX₂は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_t-、および-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-からなる群より選択され、ここでqおよびtはそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各vは独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつR₉およびR₁₀はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

30

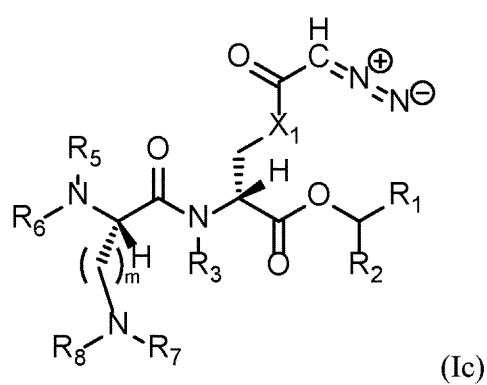
R₈はHおよび-C(=O)-R₁₁からなる群より選択され、ここでR₁₁は置換または非置換アルキルである。

[本発明1003]

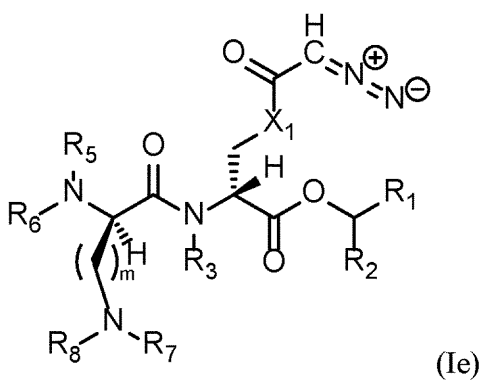
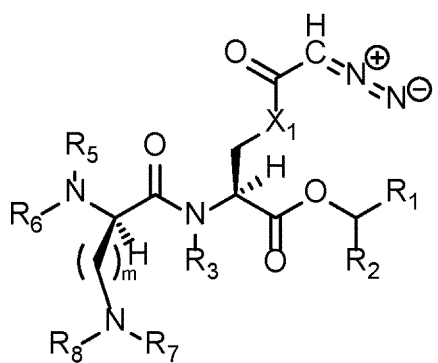
式(Ib)~(Ie)のいずれか1つの構造を有する、本発明1002の化合物；

40

50

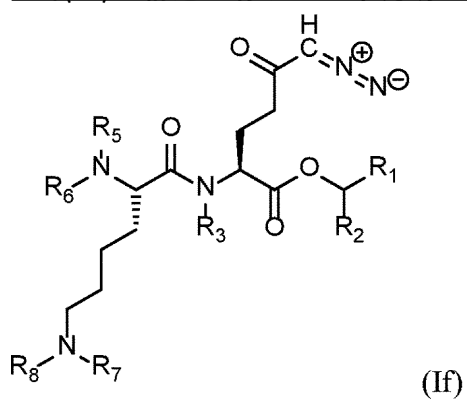


10



20

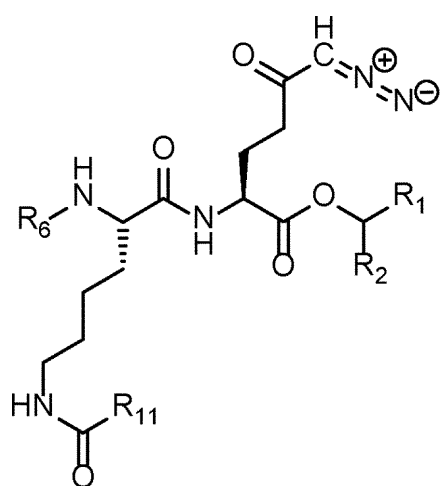
式(I f)の構造を有する、本発明1002の化合物：



30

式(Ig)の構造を有する、本発明1002の化合物：

40

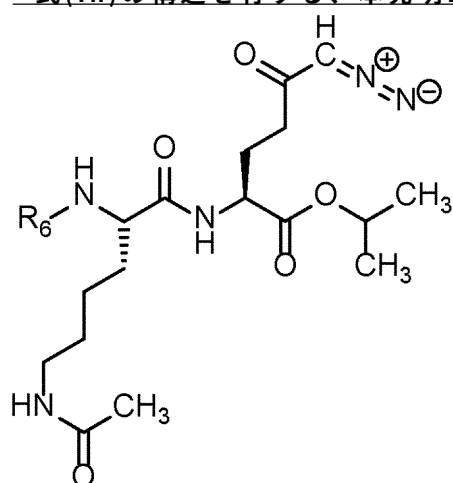


(Ig)

式中、R₁、R₂、およびR₁₁はそれぞれ独立してアルキルである。

[本発明1006]

式(Ih)の構造を有する、本発明1005の化合物：



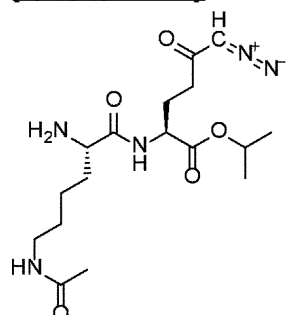
(Ih)

。

[本発明1007]

R₆がHである、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1008]



である、本発明1007の化合物。

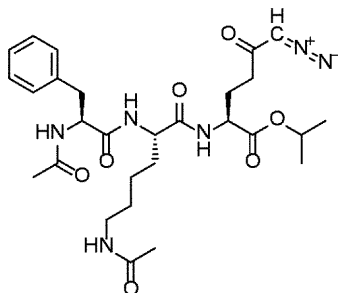
[本発明1009]

R₆が-(CH₂)_t-CH(NH-C(CH₃)(=O))-(CH₂)_t-R₉である、本発明1001～1006のいずれかの化合物。

[本発明1010]

各 t が1であり、 R_9 がアリールである、本発明1009の化合物。

[本発明1011]



10

である、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

R_6 が $-C(=O)-X_2-R_{10}$ である、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

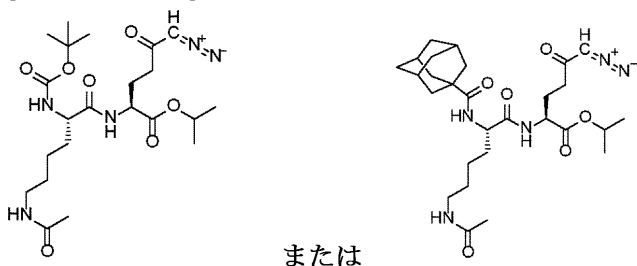
[本発明1013]

X_2 が存在しかつ $-O-$ である、本発明1012の化合物。

[本発明1014]

R_{10} が t -ブチルおよびアダマンタニルからなる群より選択される、本発明1013の化合物。

[本発明1015]



20

である、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

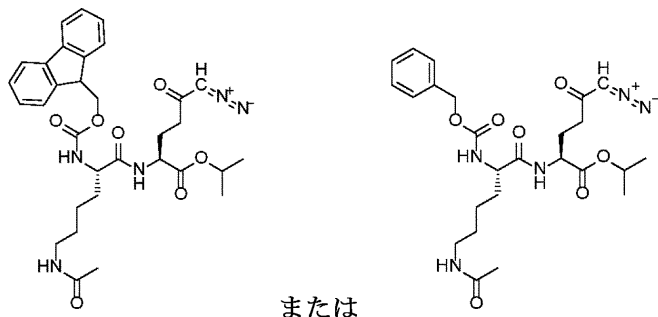
X_2 が存在しかつ $-O-(CH_2)_q-$ である、本発明1012の化合物。

30

[本発明1017]

q が1であり、 R_{10} が9H-フルオレン-9-イルおよびフェニルからなる群より選択される、本発明1016の化合物。

[本発明1018]



40

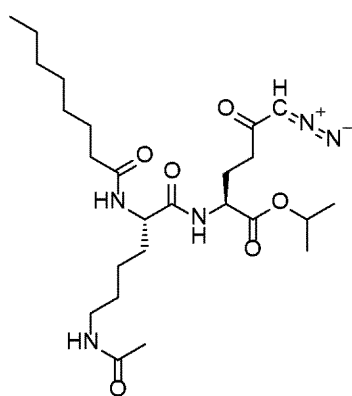
である、本発明1017の化合物。

[本発明1019]

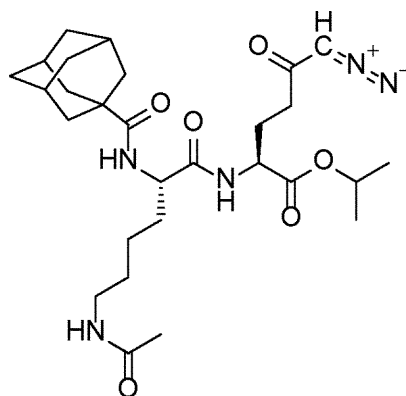
X_2 が存在せず、 R_{10} が $C_2 \sim C_{20}$ アルキル、アダマンタニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、および置換デカヒドロフェナントレニルからなる群より選択される、本発明1012の化合物。

[本発明1020]

50



または



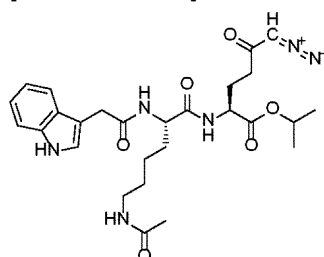
10

である、本発明1019の化合物。

[本発明1021]

X₂が-(CH₂)_t-であり、R₁₀が1H-インドール-3-イルである、本発明1012の化合物。

[本発明1022]



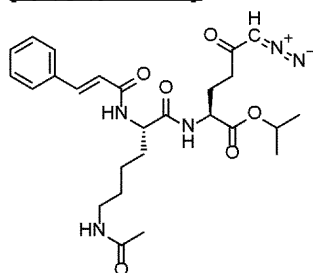
20

である、本発明1021の化合物。

[本発明1023]

X₂が-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-であり、R₁₀がアリールである、本発明1012の化合物。

[本発明1024]



30

である、本発明1023の化合物。

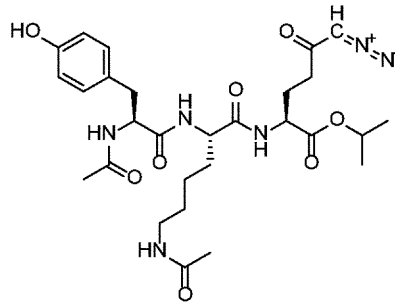
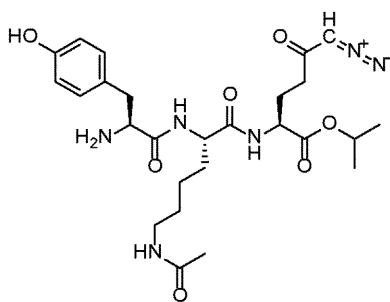
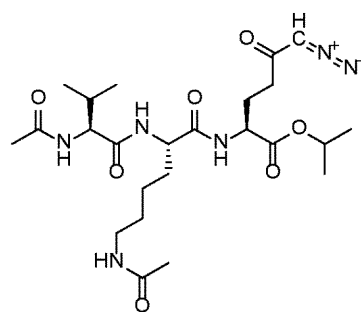
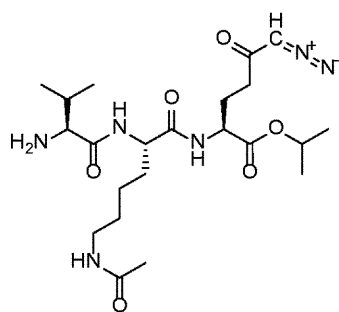
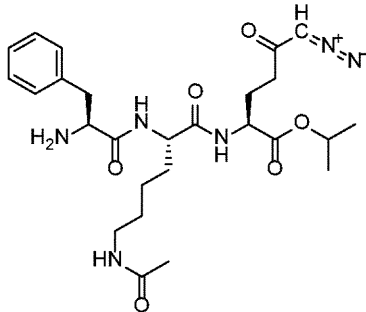
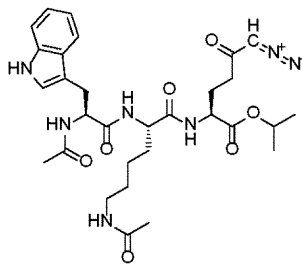
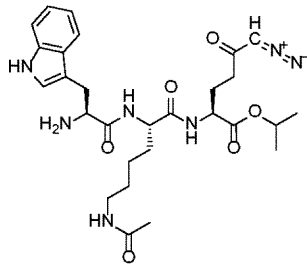
[本発明1025]

R₆が1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸である、本発明1001~1006のいずれかの化合物。

[本発明1026]

40

50



または

である、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

前記1つまたは複数のアミノ酸がバリン-ロイシンである、本発明1025の化合物。

[本発明1028]

本発明1001～1027のいずれかの化合物と、薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1029]

少なくとも1つの腫瘍性、免疫性、抗感染性、または神経性物質をさらに含む、本発明1028の薬学的組成物。

[本発明1030]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、以下の工程を含む方法：

その治療を必要とする対象に治療有効量の本発明1001～1027のいずれかの化合物または本発明1028の薬学的組成物を投与する工程。

[本発明1031]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害ががんである、本発明1030の方法。

[本発明1032]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が細菌感染またはウイルス感染である、本発明1030の方法。

[本発明1033]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が自己免疫疾患、免疫障害または炎症性障害である、本発明1030の方法。

[本発明1034]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害が神経変性障害である、本発明1031の方法。

[本発明1035]

腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害の治療に有用な治療有効量の少なくとも1つの第2の薬剤を投与する工程をさらに含む、本発明1030～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

少なくとも1つの第2の薬剤が免疫療法剤である、本発明1035の方法。

[本発明1037]

免疫療法剤が免疫チェックポイント阻害剤である、本発明1036の方法。

[本発明1038]

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ（ヤーボイ(登録商標)）、ペンブロリズマブ（キイトルーダ(登録商標)）、ニボルマブ（オプジーボ(登録商標)）、アテゾリズマブ（テセントリク(登録商標)）、アベルマブ（バベンチオ(Bravencio)(登録商標)）、またはデュルバルマブ（イミフィンジ(登録商標)）である、本発明1037の方法。

[本発明1039]

免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める、対象が免疫チェックポイント阻害剤に应答できるようにする、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による毒性または治療の用量もしくは回数を低減させる方法であって、以下の工程を含む方法：

その治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明1001～1027のいずれかの化合物または本発明1028の薬学的組成物と免疫チェックポイント阻害剤とを投与する工程。

[本発明1040]

前記化合物またはその薬学的組成物の投与が、免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性または不応性を逆転させる、本発明1039の方法。

[本発明1041]

対象ががんを有する、本発明1039または1040の方法。

[本発明1042]

がんが免疫チェックポイント耐性結腸がん、膠芽腫、または頭頸部がんである、本発明1041の方法。

[本発明1043]

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(登録商標))、またはデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))である、本発明1039～1042のいずれかの方法。

[本発明1044]

免疫チェックポイント阻害剤療法に対して難治性である腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、以下の工程を含む方法：

それを必要とし該難治性疾患または障害を有する対象に、治療有効量の本発明1001～1027のいずれかの化合物または本発明1028の薬学的組成物を投与する工程。

[本発明1045]

前記化合物またはその薬学的組成物が免疫チェックポイント阻害剤と共に投与される、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記化合物または薬学的組成物が免疫チェックポイント阻害剤の前、同時、または後に対象に投与される、本発明1043～1045のいずれかの方法。

[本発明1047]

免疫チェックポイント阻害剤がイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(

10

20

30

40

50

キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(登録商標))、またはデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))である、本発明1043～1046のいずれかの方法。

今回開示する主題によって全体的にまたは部分的に対処される、今回開示する主題の一定の局面が上に記述されており、他の局面は、下に最もよく記載されているように、付随の実施例および図面とあわせて記載を進むにつれて明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0015】

ここまで今回開示する主題を大まかに説明してきたが、ここで、必ずしも縮尺どおりに描かれてはいない添付の図面を参照する。

【図1】図1Aは、ブタ腸ホモジネートの存在下での60分間のインキュベーション後の未変化の化合物1～21の安定性を示す棒グラフである。図1Bは、化合物1～21をブタ腸ホモジネートの存在下で60分間インキュベートした場合のDONの放出の程度を示す棒グラフである。

【図2】図2Aは、ブタ肝臓ホモジネートの存在下での60分間のインキュベーション後の未変化の化合物1～21の安定性を示す棒グラフである。図2Bは、化合物1～21をブタ肝臓ホモジネートの存在下で60分間インキュベートした場合のDONの放出の程度を示す棒グラフである。

【図3】図3Aは、P493腫瘍細胞を含有するヒト血漿において化合物1～21をインキュベートした後のP493腫瘍細胞におけるDONの濃度を示す棒グラフである。図3Bは、P493腫瘍細胞を含有するヒト血漿において化合物1～21をインキュベートした後の血漿におけるDONの濃度を示す棒グラフである。

【図4A】静脈内(IV)注入後のDONおよび化合物2の経時的な濃度を示すグラフである。

【図4B】皮下(SC)投与後のDONおよび化合物2の経時的な濃度を示すグラフである。

【図4C】SC投与後のビーグル犬における化合物7の血漿薬物動態を示す折れ線グラフである。

【図5】図5Aは、ヒトの血漿と1000万個のリンパ腫(P493B)細胞との混合物における化合物のインキュベーション後の腫瘍細胞DON濃度を示す棒グラフである。化合物1、7、および12はDONと同様に腫瘍細胞においてDONの放出を示した。化合物16の示す放出は最も少なかった。図5Bは、化合物1、7、12、および16が1時間のインキュベーション後に血漿においてDONを最小限にしか放出しなかったことを示す棒グラフである。図5Cは、化合物7がDONに対して55倍高い腫瘍細胞対血漿分配を実証したことを示す棒グラフであり、これは腫瘍細胞における取り込みおよび選択的変換を示唆している。

【図6】図6Aは、ヒト血漿において化合物7が安定性を示し、DONの放出が<5%である未変化のプロドラッグとして主に存在していたことを示す折れ線グラフであり、血漿においては代謝およびDONへの変換が最小限であることを示唆している。図6Bは、P493B腫瘍細胞において、経時的なDON放出の時間依存的な増加が観察された(初期濃度の>40%)ことを示す線グラフである。腫瘍細胞においては<1%の未変化の化合物7が観察され、血漿に対して腫瘍細胞における選択的な放出を示唆している。

【図7】化合物7およびDONで処理したP493 Bリンパ腫細胞を用いた細胞増殖アッセイを示す折れ線グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

詳細な説明

今回開示する主題は多くの異なる形態で具体化されてもよく、本明細書において記された態様に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ、これらの態様は適用可能な法的要件を本開示が満たすよう提供されている。実際、前述の記載および関連する図面に示した教示の恩恵にあずかる、今回開示する主題が属する技術分野の当業者には、本明細書において記した今回開示する主題の多くの変更および他の態様が思い浮かぶであろう。したがって、今回開示する主題が開示の具体的な態様に限定されないこと、ならびに変更およ

10

20

30

40

50

び他の態様が添付のクレームの範囲内に含まれることが意図されると理解される。

【0017】

1. 腫瘍標的グルタミンアンタゴニスト

今回開示する主題は、部分的には、腫瘍学的、免疫学的、および神経学的な使用のためのグルタミンアンタゴニストへと向けられている。今回開示する化合物はグルタミンアンタゴニスト(例えば、DON)をヒトの腫瘍細胞に血漿よりも優先的に送達し、肝臓および腸(推定毒性臓器)におけるグルタミンアンタゴニストの曝露が大幅に低いことが予想外にも見出された。任意の1つの特定の理論に拘束されるものではないが、観察された優先的な腫瘍送達は、設計されたプロ部分の切断の原因となるプラスミン、カテプシン、およびヒストンデアクチラーゼ(HDAC)などの、腫瘍で増加する酵素に基づいていると考えられる。この特性により、より全身曝露が少ない、腫瘍への優先的なグルタミンアンタゴニストの送達による今回開示する化合物の患者への投与が可能になり、大幅に向上した治療ウィンドウがもたらされる。

【0018】

DONの薬物動態を改変するためにアミンおよび/またはカルボキシレート官能基をマスクすることによってグルタミンアンタゴニストを調製し、よりゆっくりとした放出動態および細胞ターゲティングが提供されて耐容性が向上する。さらに、該化合物は、いくつかの態様では、選択的に特定の細胞を活性グルタミンアンタゴニストの標的とさせるか、またはDONのよりゆっくりとした放出を提供し、よって薬物分子の毒性を低下させる。

【0019】

α -アミノ基およびカルボキシ官能基を両方マスクすることが安定性および経口バイオアベイラビリティを向上させることが分かった。今回開示する化合物は遊離DONと同程度の安定性も呈する。

【0020】

代表的な開示の化合物の構造を表1に提供する。

化合物	構造
1	
2	

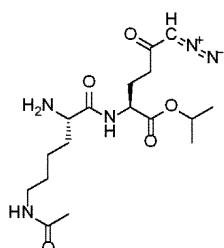
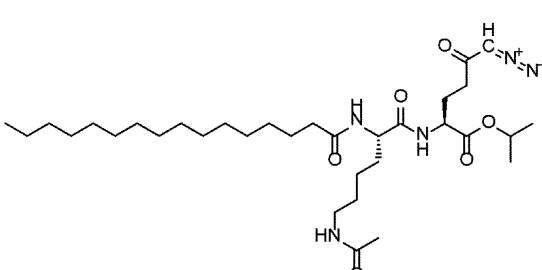
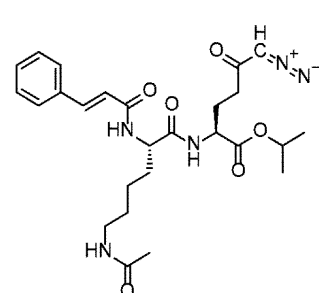
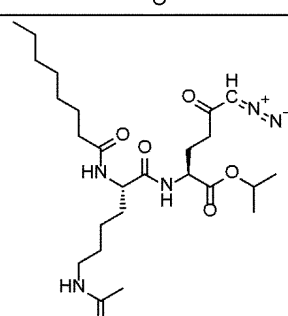
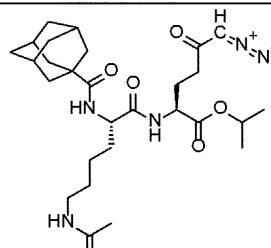
10

20

30

40

50

3	
4	
5	
6	
7	

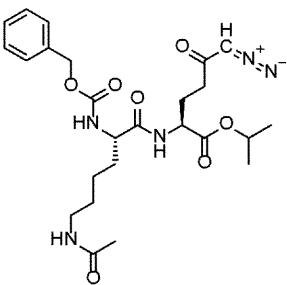
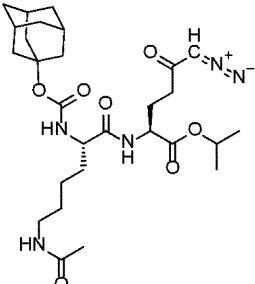
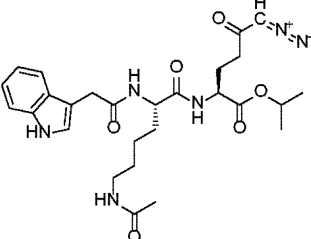
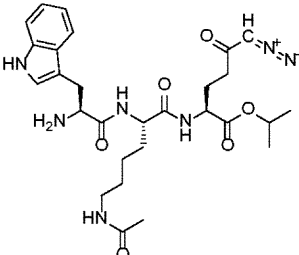
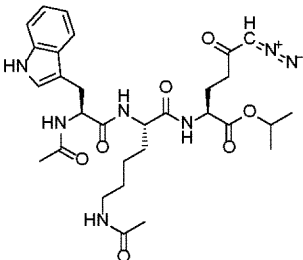
10

20

30

40

50

8	
9	
10	
11	
12	

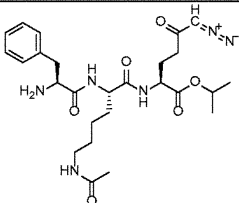
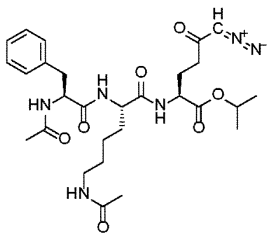
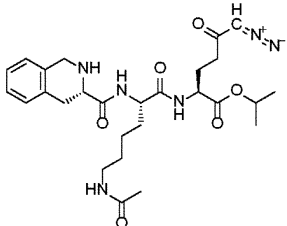
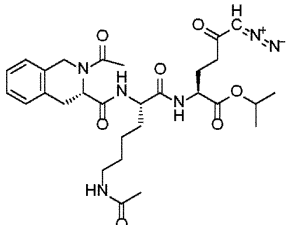
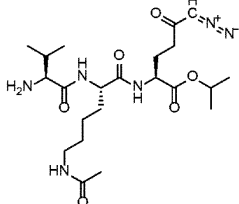
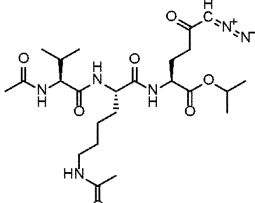
10

20

30

40

50

13	
14	
15	
16	
17	
18	

10

20

30

40

50

19	
20	
21	

10

20

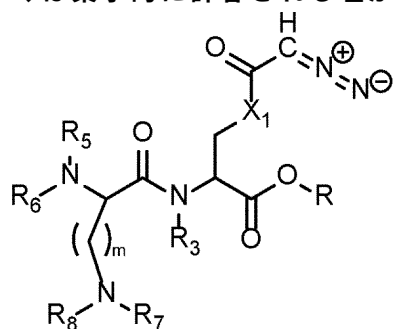
【0021】

当業者であれば、表1に示す代表的な化合物を、本明細書において開示する指針と組み合わせることにより、式(I)の基本構造に例示されるような、L-DONV、アザ-セリンなどの他のグルタミン類似体を含む化合物を当業者が合成できることを認識するであろう。言い換えれば、L-DONV、アザ-セリンなどの他のグルタミンアンタゴニストは表1に示す化合物と同じ置換基で誘導体化し得ることが理解されるはずである。

【0022】

したがって、いくつかの態様では、式(I)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩が提供され、

30



(I)

40

式中

mは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X₁は-O-および-(CH₂)_p-からなる群より選択され、ここでpは0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

RはH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、およびテトラ(アルキル)アンモニウムであり；

R₃、R₅、およびR₇はそれぞれ独立してH、C₁~C₆アルキル、アルコキシル、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であり；

R₆はH、-(CH₂)_t-CH(NH-C(CH₃)(=O))-CH₂-R₉、-C(=O)-X₂-R₁₀、および1つまた

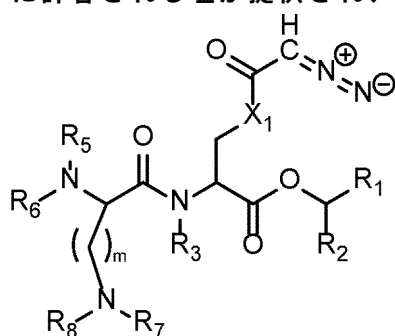
50

は複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じてR₆に隣接する窒素原子に結合しており、ここでX₂は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_t-、および-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-からなる群より選択され、ここでqおよびtはそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各vは独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつR₉およびR₁₀はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

R₈はHおよび-C(=O)-R₁₁からなる群より選択され、ここでR₁₁は置換または非置換アルキルである。

【0023】

いくつかの態様では、式(Ia)の構造を有する化合物またはそのエステルもしくは薬学的に許容される塩が提供され、



(Ia)

式中

mは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

X₁は-O-および-(CH₂)_p-からなる群より選択され、ここでpは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択される整数であり；

R₁およびR₂はそれぞれ独立してH、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、トリ(アルキル)アンモニウム、およびテトラ(アルキル)アンモニウムであり、ここでR₁およびR₂は同一もしくは異なってもよく、またはR₁およびR₂は一緒になってC₃~C₆シクロアルキルを形成してもよく；

R₃、R₅、およびR₇はそれぞれ独立してH、C₁~C₆アルキル、アルコキシ、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であり；

R₆はH、-(CH₂)_t-CH(NH-C(CH₃)(=O))- (CH₂)_t-R₉、-C(=O)-X₂-R₁₀、および1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸からなる群より選択され、ここで該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸は該1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸のカルボキシル部分を通じてR₆に隣接する窒素原子に結合しており、ここでX₂は存在しているかまたは存在しておらず、存在している場合は-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_t-、および-(CH₂)_v-CH=CH-(CH₂)_v-からなる群より選択され、ここでqおよびtはそれぞれ独立して1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、各vは独立して0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群より選択され、かつR₉およびR₁₀はそれぞれ独立して直鎖または分枝鎖アルキル、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からなる群より選択され；かつ

R₈はHおよび-C(=O)-R₁₁からなる群より選択され、ここでR₁₁は置換または非置換である。

【0024】

いくつかの態様では、式(Ib)~(Ie)のいずれか1つの構造を有する化合物が提供され、

10

20

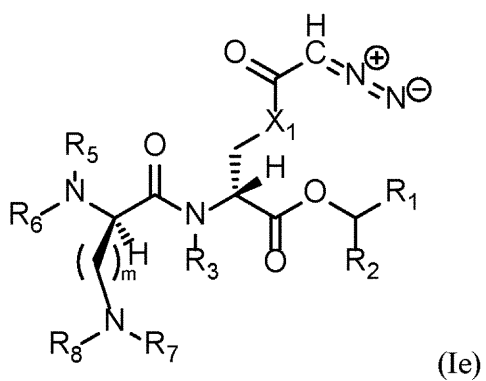
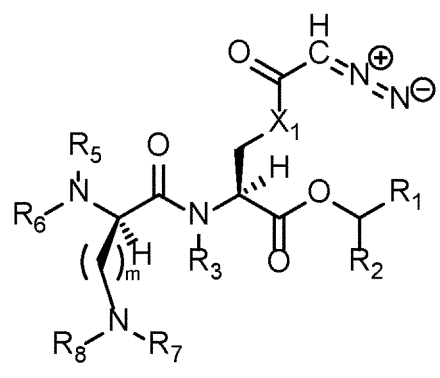
30

40

50



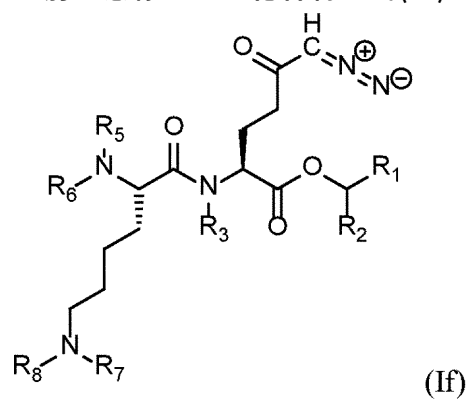
10



20

【 0 0 2 5 】

別の態様では、化合物は式(1f)の構造を有する。

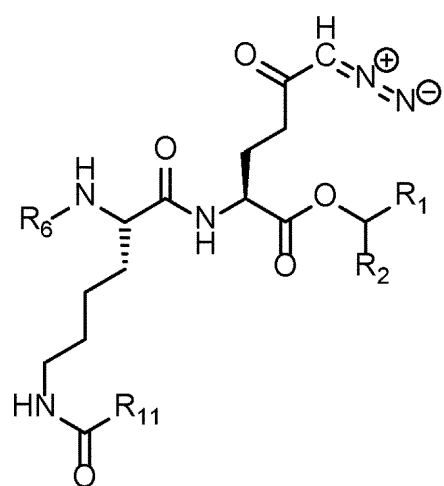


30

【 0 0 2 6 】

具体的な態様では、化合物は式(Ig)の構造を有し、

40

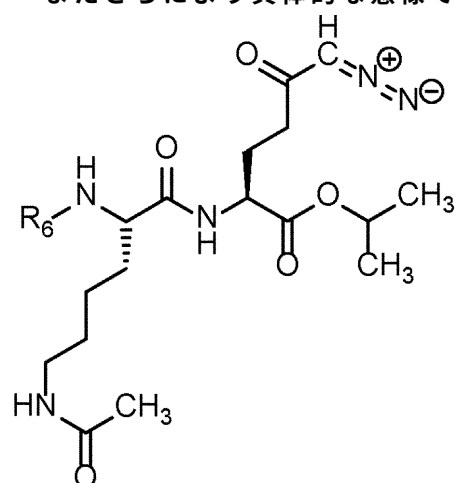


(Ig)

式中、 R_1 、 R_2 、および R_{11} はそれぞれ独立してアルキルである。

【0027】

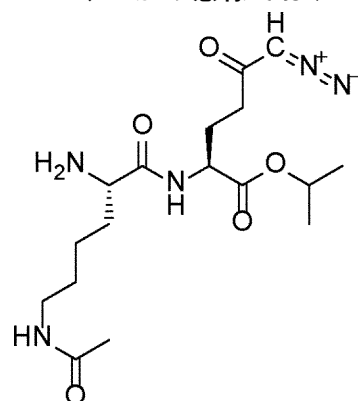
またさらにより具体的な態様では、化合物は式(Ih)の構造を有する。



(Ih)

【0028】

いくつかの態様では、 R_6 はHであり、化合物は



である。

【0029】

いくつかの態様では、 R_6 は $-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}(\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)(=\text{O}))-(\text{CH}_2)_t-\text{R}_9$ である。特定の態様では、各 t は1であり、 R_9 はアリールである。具体的な態様では、化合物は

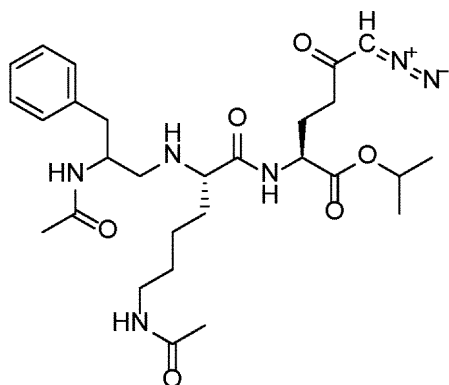
10

20

30

40

50

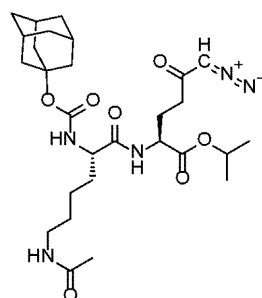
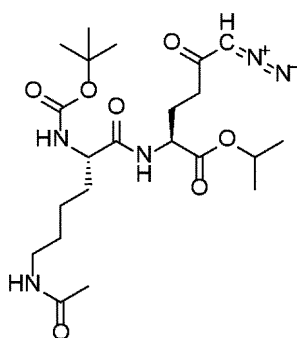


10

である。

【0030】

別の態様では、 R_6 は $-C(=O)-X_2-R_{10}$ である。特定の態様では、 X_2 は存在しかつ-O-である。具体的な態様では、 R_{10} はt-ブチルおよびアダマンチルからなる群より選択される。より具体的な態様では、化合物は



20

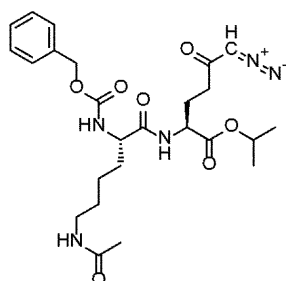
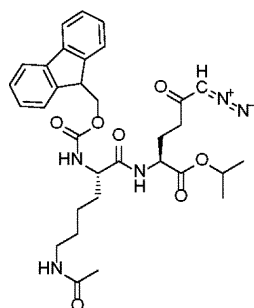
または

である。

【0031】

別の態様では、 X_2 は存在しかつ-O-(CH₂)_q-である。特定の態様では、 q は1であり、 R_{10} は1H-フルオレン-9-イルおよびフェニルからなる群より選択される。具体的な態様では、化合物は

30



または

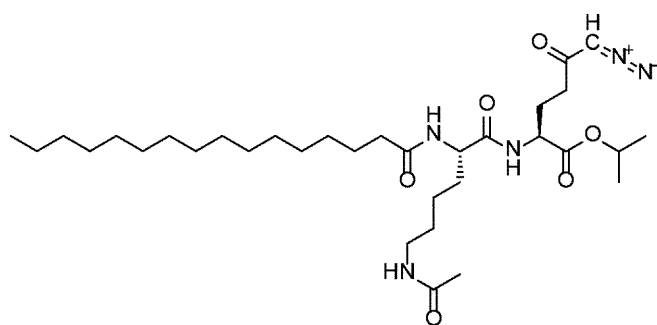
40

である。

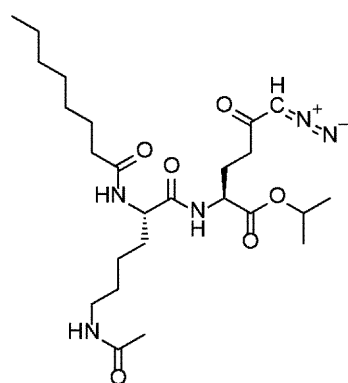
【0032】

別の態様では、 X_2 は存在せず、 R_{10} はC₂~C₂₀アルキルおよびアダマンチル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ピリジニル、および置換デカヒドロフェナントレンからなる群より選択される。具体的な態様では、化合物は

50

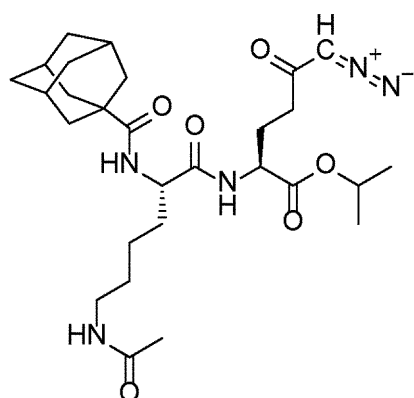


10



20

または

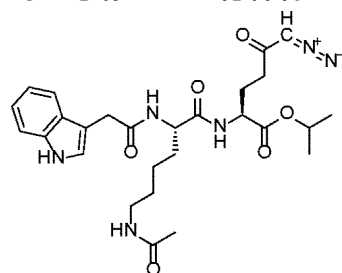


30

である。

【0033】

いくつかの態様では、 X_2 は $-(CH_2)_t-$ であり、 R_{10} は1H-インドール-3-イルである。具体的な態様では、化合物は



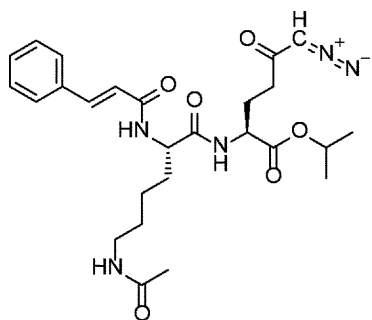
40

である。

【0034】

いくつかの態様では、 X_2 は $-(CH_2)_v-CH=CH-(CH_2)_v-$ であり、 R_{10} はアリールである。具体的な態様では、化合物は

50

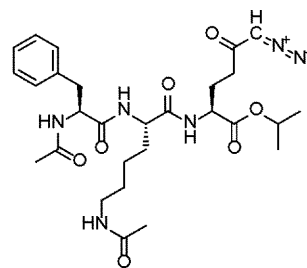
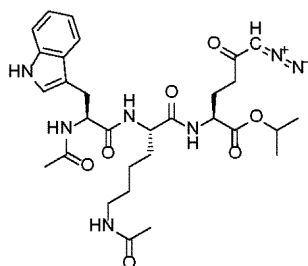
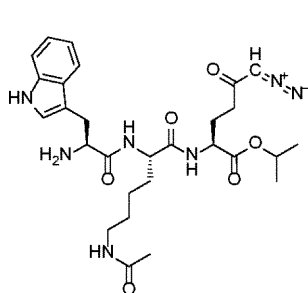


10

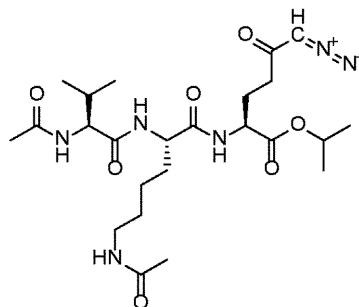
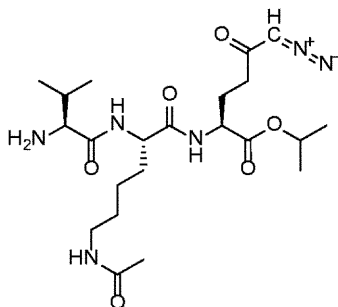
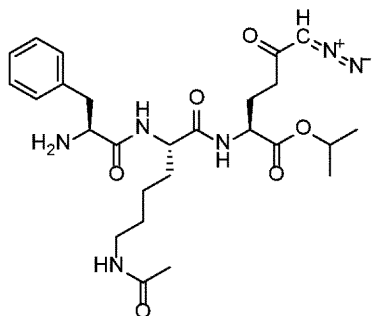
である。

【0035】

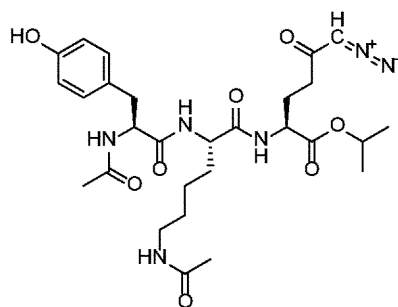
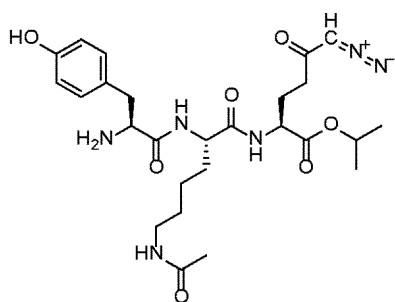
いくつかの態様では、 R_6 は1つまたは複数の置換または非置換アミノ酸である。具体的な態様では、化合物は



20



30



40

または

である。

【0036】

本明細書において用いられる場合、「アミノ酸」という用語は、カルボン酸基およびアミノ基を有する部分を含む。アミノ酸という用語は、よって天然アミノ酸（タンパク質構

50

成アミノ酸を含む) および非天然アミノ酸を両方含む。「天然アミノ酸」という用語は、翻訳時にタンパク質に取り込まれ得る他のアミノ酸(ピロリジンおよびセレノシステインを含む)も含む。さらに、「天然アミノ酸」という用語は、中間代謝時に形成される他のアミノ酸、例えば、尿素サイクルにおいてアルギニンから生じるオルニチンも含む。天然アミノ酸を表2にまとめる。

【0037】

(表2) (タンパク質の生合成のために用いられる) 天然アミノ酸

アミノ酸	3文字表記	1文字表記
アラニン	ALA	A
システイン	CYS	C
アスパラギン酸	ASP	D
グルタミン酸	GLU	E
フェニルアラニン	PHE	F
グリシン	GLY	G
ヒスチジン	HIS	H
イソロイシン	ILE	I
リジン	LYS	K
ロイシン	LEU	L
メチオニン	MET	M
アスパラギン	ASN	N
プロリン	PRO	P
グルタミン	GLN	Q
アルギニン	ARG	R
セリン	SER	S
スレオニン	THR	T
バリン	VAL	V
トリプトファン	TRP	W
チロシン	TYR	Y

【0038】

天然または非天然アミノ酸は、置換されていてもよい。1つの態様では、アミノ酸は、タンパク質構成アミノ酸からなる群より選択される。タンパク質構成アミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セリン、スレオニン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、リジン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンおよびヒスチジンが含まれる。アミノ酸という用語には、アルファアミノ酸ならびに、非限定的にはベータアラニンおよび2-メチルベータアラニンなどのベータアミノ酸が含まれる。アミノ酸という用語には、ピログルタミンなどの天然アミノ酸の特定のラクタム類似体も非限定的に含まれる。アミノ酸という用語は、ホモシトルリン、ホモアルギニン、ホモセリン、ホモチロシン、ホモプロリンおよびホモフェニルアラニンを含むアミノ酸同族体も含む。

【0039】

アミノ酸残基またはペプチドの末端部分は、遊離酸の形態、すなわち-COOH基で終わっていてもよいし、またはカルボン酸エステルまたはカルボキサミドの形態においてなどのマスクされた(保護された)形態であってもよい。特定の態様では、アミノ酸またはペプチド残基は、アミノ基で終わる。1つの態様では、残基は、カルボン酸基-COOHまたはアミノ基-NH₂で終わる。別の態様では、残基は、カルボキサミド基で終わる。さらに別の態様では、残基は、カルボン酸エステルで終わる。

【0040】

本明細書において上で開示しているように、「アミノ酸」という用語には、 —COOH 基および —NH_2 基を有する化合物が含まれる。置換アミノ酸には、一または二置換アミノ基を有するアミノ酸が含まれる。特定の態様では、アミノ基は一置換アミノ基であってもよい（タンパク質構成アミノ酸は、そのアミノ基とは別の部位で置換されて、置換タンパク質構成アミノ酸であるアミノ酸を形成してもよい）。したがって、置換アミノ酸という用語には、N-アセチルシステイン、N-アセチルセリン、およびN-アセチルスレオニンなどのN-アセチルアミノ酸を非限定的に含む天然アミノ酸のN-置換代謝産物が含まれる。

【0041】

例えば、「N-置換アミノ酸」という用語には、 $\text{C}_1\sim 6$ N-置換アルキルアミノ酸（例えば、N-(カルボキシアルキル)アミノ酸（例えば、N-(カルボキシメチル)アミノ酸）およびN-メチルシクロアルキルアミノ酸（例えば、N-メチルシクロプロピルアミノ酸））を含み得るN-アルキルアミノ酸（例えば、サルコシン、N-メチル-アラニン、N-メチル-グルタミン酸およびN-tert-ブチルグリシンなどの $\text{C}_1\sim 6$ N-アルキルアミノ酸）；N,N-ジ-アルキルアミノ酸（例えば、N,N-ジ- $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ酸（例えば、N,N-ジメチルアミノ酸））；N,N,N-トリ-アルキルアミノ酸（例えば、N,N,N-トリ- $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ酸（例えば、N,N,N-トリメチルアミノ酸））；N-アシルアミノ酸（例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ N-アシルアミノ酸）；N-アリールアミノ酸（例えば、N-フェニルグリシンなどのN-フェニルアミノ酸）；N-アミジニルアミノ酸（例えば、N-アミジンアミノ酸、すなわちアミン基がグアニジノ基で置き換わったアミノ酸）が含まれる。

【0042】

「アミノ酸」という用語には、アミノ酸アルキルエステル（例えば、アミノ酸 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルエステル）；およびアミノ酸アリールエステル（例えば、アミノ酸フェニルエステル）も含まれる。

【0043】

側鎖上に存在するヒドロキシ基を有するアミノ酸については、「アミノ酸」という用語は、O-アルキルアミノ酸（例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ O-アルキルアミノ酸エーテル）、O-アリールアミノ酸（例えば、O-フェニルアミノ酸エーテル）；O-アシルアミノ酸エステル；およびO-カルバモイルアミノ酸も含む。

【0044】

側鎖上に存在するチオール基を有するアミノ酸については、「アミノ酸」という用語は、S-アルキルアミノ酸（例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ S-置換アルキルアミノ酸およびS-メチルシクロアルキルアミノ酸（例えば、S-メチルシクロプロピルアミノ酸））を含み得るS-メチルメチオニンなどの $\text{C}_1\sim 6$ S-アルキルアミノ酸）；S-アシルアミノ酸（例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ S-アシルアミノ酸）；S-アリールアミノ酸（例えば、S-フェニルアミノ酸）；硫黄含有アミノ酸のスルホキシド類似体（例えば、メチオニンスルホキシド）またはS-アルキルアミノ酸もしくはS-アリールアミノ酸のスルホキシド類似体（例えば、S-メチルシステインスルホキシド）も含む。

【0045】

非タンパク質構成アミノ酸の例には、シトルリン、ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、 β -ヒドロキシバリン、オルニチン、 β -アミノアラニン、アルビジン、4-アミノ-フェニルアラニン、ピフェニルアラニン、4-ニトロ-フェニルアラニン、4-フルオロ-フェニルアラニン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-フェニルアラニン、ノルロイシン、シクロヘキシルアラニン、 α -アミノイソ酪酸、 α -アミノ酪酸、 α -アミノイソ酪酸、2-アミノイソ酪酸、2-アミノインダン-2-カルボン酸、セレノメチオニン、ランチオニン、デヒドロアラニン、 γ -アミノ酪酸、ナフチルアラニン、アミノヘキサン酸、ピペコリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、tert-ロイシン、tert-ブチルアラニン、シクロプロピルグリシン、シクロヘキシルグリシン、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸、ジエチルグリシン、ジプロピルグリシン、およびアミン窒素がモノまたはジアルキル化されたこれらの誘導体が非限定的に含まれる。

【0046】

II. 合成の方法

本明細書に記載の化合物は、実施例およびスキームIに記載の方法に従って合成し得る。
スキームI:

【0047】

上記スキームに示す化合物11~21の部分は、R立体配置またはS立体配置のいずれかをとり得る。

【0048】

III. 薬学的組成物および投与

別の局面では、式(I)の1つの化合物を、単独でまたは1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて含む、薬学的に許容可能な賦形剤と混合した薬学的組成物が提供される。したがって、いくつかの態様では、本開示の主題は、式(I)の化合物と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む薬学的組成物を提供する。当業者であれば、薬学的組成物が、上に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩を含むことを認識するであろう。

【0049】

薬学的に許容可能な塩は、一般に当業者に周知であり、本明細書に記載の化合物に見出される特定の置換基部分に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される、活性化合物の塩を含む。本開示の化合物が比較酸性の官能基を含有する場合は、そのような化合物の中性形態を未希釈でもしくは適切な不活性溶媒中でのいずれかまたはイオン交換によって十分な量の所望の塩基と接触させることによって塩基付加塩が取得され得、これによってイオン性複合体における1つの塩基性対イオン（塩基）が別のものに置換される。薬学的に許容可能な塩基付加塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または同様の塩が含まれる。

【0050】

本開示の化合物が比較塩基性の官能基を含有する場合は、そのような化合物の中性形態を未希釈でもしくは適切な不活性溶媒中でのいずれかまたはイオン交換によって十分な量の所望の酸と接触させることによって酸付加塩が取得され得、これによってイオン性複合体における1つの酸性対イオン（酸）が別のものに置換される。薬学的に許容可能な酸付加塩の例には、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のような無機酸から誘導された塩や、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、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-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導された塩が含まれる。アルギン酸塩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ような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al (1977)を参照されたい）。本開示のある特定の化合物は、当該化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換させる塩基性官能基および酸性官能基を両方含む。

【0051】

したがって、本開示の主題との使用に適した薬学的に許容可能な塩には、例示としてであるが非限定的に、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭酸塩、エデト酸カルシウム、カルノシン酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストリン酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルソン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、またはテオクル酸塩が含まれる。他の薬学的に許容可能な塩は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。

【0052】

特定の態様では、塩は、トリ(アルキル)アンモニウム塩またはテトラ(アルキル)アンモニウム塩である。さらにより特定の態様では、塩は、トリ(C₁~C₈-アルキル)アンモニウム塩、テトラ(C₁~C₈-アルキル)アンモニウム塩、トリフェニルアンモニウム塩、トリ(ヒドロキシ-C₁~C₈-アルキル)アンモニウム塩、およびテトラ(ヒドロキシ-C₁~C₈-アルキル)アンモニウム塩からなる群より選択される。さらにより特定の態様では、塩は、トリメチルアンモニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、トリ(ヒドロキシエチル)アンモニウム塩、トリプロピルアンモニウム塩、およびトリ(ヒドロキシプロピル)アンモニウム塩からなる群より選択される。

【0053】

治療用途および/または診断用途では、本開示の化合物は、口腔（舌下、パッカル）投与、経口投与、舌下投与、全身投与、および局所または限局投与を含む様々な投与様式向けに製剤化され得る。技術および製剤化全般は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。

【0054】

化合物は、治療される具体的な状態に応じて、液体剤形（例えば、液剤、懸濁剤、またはエマルジョン剤）または固体剤形（カプセル剤または錠剤）で製剤化されてもよく、全身にまたは局所的に投与されてもよい。化合物は、当業者には公知であるように、例えば、時限放出形態、制御放出形態、または持続遅延放出形態で送達されてもよい。製剤化および投与のための技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)に見出すことができる。好適な経路は、経口、パッカル、吸入スプレーによる、舌下、直腸、経皮、経膈、経粘膜、経鼻または腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射を含む非経口送達や、髄腔内、直接脳室内、静脈内、関節内、胸骨内、滑膜内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、もしくは眼内注射またはその他の送達様式を含みうる。いくつかの態様では、薬学的組成物は経口投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物は静脈内投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物は筋肉内投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物は髄腔内投与される。いくつかの態様では、薬学的組成物は皮下投与される。

【0055】

注射の場合、本開示の化合物は、ハanks溶液、リンゲル溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合可能な緩衝液などの水溶液にて配合および希釈されてもよい。前記の経粘膜投与の場合、透過すべきバリアに適切な浸透剤が製剤に用いられる。そのような浸透剤は、当技術分野で一般に公知である。

【0056】

本開示の実施のために本明細書において開示する化合物を全身投与に好適な剤形にて製剤化するための薬学的に許容可能な不活性担体の使用は、本開示の範囲内である。適切な担体の選択および好適な製造手法で、本開示の組成物、特に液剤として製剤化された組成物は、静脈内注射によってなど非経口的に投与されてもよい。化合物は、当技術分野で周知の薬学的に許容可能な担体を用いて経口投与に好適な剤形に容易に製剤化され得る。そのような担体は、治療すべき対象（例えば、患者）による経口摂取のために、本開示の組成物を錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、乳液剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。

【0057】

経鼻送達または吸入送達の場合は、本開示の化合物は、当業者に公知の方法によって製剤化されてもよく、例えば、生理食塩水などの可溶化、希釈、または分散物質；ベンジルアルコールなどの保存剤；吸収促進剤；およびフルオロカーボンの例を非限定的に含んでもよい。

【0058】

本開示における使用に好適な薬学的組成物は、その意図した目的を達成するのに有効な量で活性成分が含有されている組成物を含む。有効な量の決定は、特に本明細書において

10

20

30

40

50

提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。概して、本開示の化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療では、1日あたり0.01~1000mg、0.5~100mg、1~50mg、および5~40mgの投薬量が、用い得る投薬量の例である。非限定的な投薬量は、1日あたり10~30mgである。正確な投薬量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療すべき対象、治療すべき対象の体重、化合物の生物学的利用能、化合物の吸着・分布・代謝・排泄(ADME)毒性、ならびに主治医の嗜好および経験に依存することになる。投薬量の例には、約0.01~約100mg/kg患者体重/日(1日あたりmg/kg)、1日あたり約0.01~約50mg/kg、1日あたり約0.01~約25mg/kg、または1日あたり約0.05~約10mg/kgを、単用量または複数用量で投与し得、特に1日あたり約0.1、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、および約100mg/kgが含まれる。

10

【0059】

これらの薬学的組成物は、活性成分に加えて、活性化合物を薬学的に用いられ得る製剤へと加工しやすくする賦形剤および助剤を含む好適な薬学的に許容可能な担体を含もよい。経口投与向けに製剤化された製剤は、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、または液剤の形態であってもよい。

【0060】

経口使用のための医薬製剤は、化合物を固体賦形剤と組み合わせて、得られた混合物を任意で粉碎し、錠剤または糖衣錠コアを取得するために顆粒の混合物を所望であれば好適な助剤を加えた後に加工して、取得することができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチル-セルロース(CMC)、および/またはポリビニルピロリドン(PVP：ポビドン)である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩(例えばアルギン酸ナトリウム)などの崩壊剤を加えてもよい。

20

【0061】

糖衣錠コアは、好適なコーティングを備える。この目的には、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール(PEG)、ならびに/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を任意で含有してもよい濃縮糖溶液を用いてもよい。識別のため、または活性化合物用量の異なる組み合わせに特徴を与えるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに加えてもよい。

30

【0062】

経口的に用い得る医薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセルや、ゼラチン製の軟質密封カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤が含まれる。プッシュフィットカプセルは、活性成分を、乳糖などの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および任意で安定剤と混合して含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール(PEG)などの好適な液体に溶解させるかまたは懸濁させてもよい。さらに、安定剤を加えてもよい。

40

【0063】

IV. 疾患または障害を治療するための方法

化合物は、経口的に生体利用可能であり、毒性がより少なく、かつ過剰なおよび/または異常なグルタミン活性に関わる疾患または状態のための臨床的に許容可能な投薬パラダイムを可能にする。本明細書において用いられる場合、「グルタミンアンタゴニスト」という用語は、グルタミン代謝経路を妨げる、例えば、グルタミンが1つまたは複数の非グルタミン化合物の前駆体として作用するグルタミンより下流の代謝経路を阻害または遮断す

50

る、グルタミン類似体を指す。そのような代謝経路の例は周知である（例えば、Hensley et al., 2013; DeBerardinis et al., 2009; および Medina et al., 1992を参照されたい）。いくつかの文脈では、グルタミンアンタゴニストという用語は、細胞によるグルタミンの取り込みを阻害し、それによりその生物学的活性を低下させる、グルタミン類似体も含む。過剰なおよび/または異常なグルタミン活性に関わる疾患または状態には、感染症、がん、自己免疫疾患、ならびに神経変性または神経性疾患および他の中枢神経系障害が非限定的に含まれる。

【0064】

概して、方法は、対象における疾患または状態の重症度の低減をもたらす。「低減」という用語は、疾患または状態の症状を阻害する、抑制する、減弱する、減少させる、停止する、または安定化することを意味する。

10

【0065】

本明細書において用いられる場合、「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」、「治療(treatment)」などの用語は、疾患もしくは状態、および/またはそれらに関連する症状を低減または軽減することを指す。除外するものではないが、疾患または状態を治療することは、障害、状態またはそれらに関連する症状が完全になくなることを要しないと認識される。

【0066】

したがって、いくつかの態様では、疾患または状態を治療するための方法であって、その治療を必要とする対象に式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物を、疾患または状態を治療するために有効な量で投与する工程を含む方法が提供される。

20

【0067】

また、感染症を治療するために、任意で少なくとも1つの抗菌剤（例えば、抗生剤、抗ウイルス剤など）と共に、式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物で、疾患または状態を治療する方法が提供される。

【0068】

本明細書において用いられる場合、「感染症」とは、病原生物による宿主生物の体組織への侵入、それらの増殖、ならびにこれらの生物およびそれらが産生する毒素に対する宿主組織の反応を指す。なんらかの細菌またはウイルスによる感染などの感染性疾患には、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物を用いた治療が企図される。

30

【0069】

いくつかの態様では、感染症には細菌感染が含まれる。DONの抗細菌効果は、大腸菌(*E. coli*)で実証されている（Coggin et al., 1965を参照されたい）。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物が、細菌増殖および/または生存を阻害する。

【0070】

いくつかの態様では、感染症にはウイルス感染が含まれる。DONなどのグルタミン類似体の抗ウイルス効果は実証されている（例えば、Cinatl et al., 1997; Nishio et al., 1990を参照されたい）。式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物を用いた治療が企図されるウイルス感染の例には、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)、ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)、ヒトパラインフルエンザウイルス2型(HPIV-2)、マロニー白血病ウイルス(MLV)、流行性耳下腺炎ウイルス、パラミクソウイルス、ポリオウイルス、レオウイルス3型、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、センダイウイルス、および水疱性口内炎ウイルス(VSV)が非限定的に含まれる。

40

【0071】

いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、ウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、単純ヘルペスウイルス2型(HSV-2)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、

50

ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、ヒトパラインフルエンザウイルス2型(HPIV-2)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、マロニー白血病ウイルス(MLV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、ヒトトルブラウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、パラミクソウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、ポリオウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、レオウイルス3型の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)の複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、センダイウイルスの複製を阻害する。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、水疱性口内炎ウイルス(VSV)の複製を阻害する。

【0072】

いくつかの態様では、ウイルス感染はインフルエンザである。本明細書において用いられる場合、「インフルエンザ」は、インフルエンザA、B、またはC、パラインフルエンザウイルス、および任意の他のインフルエンザ様ウイルスを指す（例えば、インフルエンザの治療にアザセリンおよびDONを使用することを開示するU.S. Publication No. 2006/0276438を参照されたい）。

【0073】

ある局面では、本開示の主題は、ウイルス感染を治療するおよび/またはウイルス複製を阻害するための薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬学的組成物の使用（任意で抗ウイルス剤との併用）を提供する。

【0074】

本明細書において用いられる場合、「抗ウイルス剤」は、細胞、組織、または生物におけるウイルスの複製を阻害する化合物を含む。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される抗ウイルス剤の例には、アシクロビル(2-アミノ-1,9-ジヒドロ-9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6H-プリン-6-オン)、バラシクロビル(L-バリリン、2-[(2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)メトキシ]エチルエステル、ペンシクロビル(9-[4-ヒドロキシ-3-(ヒドロキシメチルブチル)]グアニン)、ファムシクロビル(二酢酸2-[2-(アミノ-9H-プリン-9-イル)]エチル-1,3-プロパンジオール)、リバビリリン(1-ベータ-D-リボフラノシル(ribofuanosyl)-1-H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)、ラミブジン((2R,シス)-4-アミノ-1-(2-ヒドロキシメチル-1,3-オキサチオラン-5-イル)-(1H)-ピリミジン-2-オン)、アマンタジン(塩酸1-アマンタンアミン)、およびリマンタジン(塩酸 α -メチルトリシクロ(3.3.1.1^{3,7}デカン-1-メチルアミン)が非限定的に含まれる。

【0075】

また、がんを治療するための使用のための、任意で少なくとも1つの化学療法剤、少なくとも1つの放射線治療剤、および/または少なくとも1つの免疫療法剤と併せた、式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物が提供される。いくつかの態様では、そのような治療には、放射線療法、免疫療法、光線力学療法、陽子療法、および/または外科手術の任意の組み合わせによる治療が含まれる。

【0076】

「化学療法剤」は、がんの治療において投与される化合物または組成物を含むように用いられる。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される化学療法剤には、チオテパおよびシクロホスファミドなどのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドパ(meturedopa)、およびウレドパ(uredopa)などのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリメチレンホスホラミド、トリエチレンチオフォスフォラミドおよびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメ

10

20

30

40

50

チラメラミン(methylamelamine)；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラン、ノベムビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア(nitrosurea)；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン(authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクシノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デルトリシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU)などの抗代謝産物；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シトシンアラビノシド、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、5-FUなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充薬；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート(edatraxate)；デホファミン；デメコルチン；ジアジコン；エルフォルミチン(elformithine)；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK；ラゾキサン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド(Ara-C)；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体；ビンブラスチン；白金；エトポシド；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；CPT11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；ならびに上の任意の薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体が非限定的に含まれる。化学療法剤には、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマトーゼ阻害4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン(ファレストン)を含む抗エストロゲン；ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセリンなどの抗アンドロゲン；ならびに上のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体などの腫瘍に対するホルモン作用を調節するかまたは阻害するように作用する抗ホルモン剤も含まれる。

【0077】

いくつかの態様では、化学療法剤はトポイソメラーゼ阻害剤である。トポイソメラーゼ阻害剤は、トポイソメラーゼ酵素（例えば、トポイソメラーゼIまたはII）の作用を妨げる化学療法剤である。トポイソメラーゼ阻害剤には、ドキシソルビシンHCl、クエン酸ダウノルビシン、ミトキサントロンHCl、アクチノマイシンD、エトポシド、トポテカンHCl、テニポシド、およびイリノテカンや、これらのいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体が非限定的に含まれる。

10

20

30

40

50

【0078】

いくつかの態様では、化学療法剤は抗代謝産物である。抗代謝産物は、通常の生化学反応に必要な代謝産物に類似しているが、細胞分裂などの細胞の1つまたは複数の正常な機能を妨げるには十分に異なる構造を備えた化学物質である。抗代謝産物には、ゲムシタビン、フルオロウラシル、カベシタビン、メトトレキサートナトリウム、ライトレキセド、ペメトレキセド、テガフル、シトシンアラビノシド、チオグアニン、5-アザシチジン、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、6-チオグアニン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、およびクラドリビンやこれらのいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体が非限定的に含まれる。

【0079】

特定の態様では、化学療法剤は抗有糸分裂剤であり、当該剤には、チューブリンに結合する薬剤が非限定的に含まれる。いくつかの態様では、当該剤はタキサンである。特定の態様では、当該剤は、パクリタキセルもしくはドセタキセル、またはパクリタキセルもしくはドセタキセルの薬学的に許容可能な塩、酸、または誘導体である。特定の代替的な態様では、抗有糸分裂剤には、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンOREルビン、もしくはビンデシンなどのビンカルカロイド、またはその薬学的に許容可能な塩、酸、もしくは誘導体が含まれる。

【0080】

本明細書において用いられる場合、「免疫療法剤」という用語は、細胞、組織、臓器または対象における免疫応答を誘導する、高める、または抑制することによって疾患の治療を支援し得る分子を指す。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される免疫療法剤の例には、免疫チェックポイント分子（例えば、免疫チェックポイントタンパク質に対する抗体）、インターロイキン（例えば、IL-2、IL-7、IL-12、IL-15）、サイトカイン（例えば、インターフェロン、G-CSF、イミキモド）、ケモカイン（例えば、CCL3、CCL26、CXCL7）、ワクチン（例えば、ペプチドワクチン、樹状細胞(DC)ワクチン、EGFRvIIIワクチン、メソチリンワクチン、G-VAX、リステリアワクチン）、およびキメラ抗原受容体T細胞(CAR T細胞)を含む養子T細胞治療剤が非限定的に含まれる。

【0081】

本明細書において有用な免疫チェックポイント修飾剤の例は小有機分子(例えば、ハプテン)または小無機分子；糖類；オリゴ糖；多糖類；ペプチド(例えば、アプチド(aptide))、タンパク質、ペプチド類似体および誘導体からなる群より選択される生体高分子；ペプチド模倣薬；miRNA、siRNA、shRNA、アンチセンスRNAなどのアンチセンス核酸、リボザイム、およびアプタマーからなる群より選択される核酸；細菌、植物、真菌、動物細胞、および動物組織からなる群より選択される生物材料から作製される抽出物；天然または合成組成物；ならびにそれらの任意の組み合わせを非限定的に含む。免疫チェックポイント修飾剤の他の例はオルソステリック阻害剤、アロステリック調節剤、界面結合剤、および競合阻害剤として作用する基質の分子類似体を含む。

【0082】

免疫チェックポイント修飾剤の例はPD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、CTLA-4アンタゴニスト、Lag-3アンタゴニスト、CD137アンタゴニスト、KIRアンタゴニスト、Tim3アンタゴニスト、Ox40作動薬、B7-H3アンタゴニスト、およびそれらの組み合わせを非限定的に含む。

【0083】

例示的なCTLA-4アンタゴニストはイピリムマブ、トレメリムマブおよびそれらの組み合わせを非限定的に含む。

【0084】

例示的なLag-3アンタゴニストはBMS-986016およびIMP321を非限定的に含む。

【0085】

例示的なCD137アンタゴニストはCD137特異的抗体、ペプチド、有機小分子、アンチ

10

20

30

40

50

センスオリゴヌクレオチド、siRNA、アンチセンス発現ベクターまたは組換えウイルスを非限定的に含む。いくつかの態様では、CD137特異的抗体は、WIPO国際出願公開第WO 200405513A2号に記載されているように、クローンBBK-2またはクローン4B4-1である。

【0086】

T細胞イムノグロブリンおよびムチンドメイン3(TIM3)アンタゴニストは抗TIM3モノクローナル抗体を非限定的に含む。

【0087】

Ox40作動薬はLinch et al, "OX40 Agonists and Combination Immunotherapy: Putting the Pedal to the Metal" Front Oncol 5:34; 2015に記載されている。例示的なOx40作動薬は抗Ox40作動薬抗体を非限定的に含む。他の例示的なOx40作動薬はOX86およびFc-OX40Lを非限定的に含む。

【0088】

例示的なB7-H3アンタゴニストはMGA271を非限定的に含む。

【0089】

例示的なPD-L1アンタゴニストはBMS-936559/MDX-1 105、MEDI4736、MPDL3280A、MPDL3280A、MSB0010718C、およびそれらの組み合わせを非限定的に含む。

【0090】

本明細書において有用なPD-1アンタゴニストはAMP-224、AMP-554、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、およびそれらの組み合わせを非限定的に含む。

【0091】

免疫チェックポイント阻害剤の具体例はイビリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(Bravencio)(登録商標))、およびデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))を含む。

【0092】

免疫チェックポイント阻害剤および開示の化合物は同時に、またはいずれかの順序で逐次的に、投与される。追加の局面では、治療薬は免疫チェックポイント阻害剤の前に投与される。

【0093】

本明細書において用いられる場合、「放射線治療剤」は、放射線照射を通じて標的としての細胞(例えば、悪性細胞)に損傷を与えることを通じて作用する放射線療法で用いられ得る薬剤を意味する。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される例示的な放射線治療剤には、参照によりその全体が本明細書に組み入れられるU.S. Pat. No. 8,580,312に記載されているように、放射線照射を通じてヒドロキシラジカルを生成する基材粒子に含有される過酸化チタンであり、ヒドロキシラジカルは、標的を攻撃する作用を発揮する。

【0094】

本明細書において用いられる場合、患者における「がん」は、がんを引き起こす細胞に典型的な特徴、例えば、制御されない増殖、特化した機能の喪失、不死性、有意な転移能、抗アポトーシス活性の有意な増加、急速な成長および増殖速度、ならびに特定の特徴的形態および細胞マーカー、を保有する細胞の存在を指す。いくつかの状況では、がん細胞は腫瘍の形態であり;そのような細胞は、動物内に局所的に存在するか、または独立した細胞、例えば白血病細胞として血流中を循環し得る。「腫瘍」とは、本明細書において用いられる場合、悪性または良性に関わらずすべての新生物細胞の成長および増殖、ならびにすべての前がん性およびがん性の細胞および組織を指す。「固形腫瘍」とは、本明細書において用いられる場合、概して嚢子または液体領域を含有していない組織の異常な塊である。固形腫瘍は、非限定的な例としては、脳、結腸、乳房、前立腺、肝臓、腎臓、肺、食道、頭頸部、卵巣、子宮頸部、胃、結腸、直腸、膀胱、子宮、精巣、および脾臓にあることがある。いくつかの態様では、本開示の方法で固形腫瘍を治療した後に、固形腫瘍が

10

20

30

40

50

退行するかまたはその成長が減速するかもしれない。別の態様では、固形腫瘍は悪性である。いくつかの態様では、がんは、ステージ0のがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIIIのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、ステージIVのがんを含む。いくつかの態様では、がんは、抵抗性および/または転移性である。例えば、がんは、放射線療法、化学療法による治療、または免疫療法による単剤治療に対して抵抗性であることがある。本明細書において用いられる場合、がんには、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、進行した軟部組織肉腫、脳腫瘍、転移性または侵襲性乳がん、乳房カルシノーマ、気管支がん、絨毛がん、慢性骨髄性白血病、結腸がん、結腸直腸がん、ユーイング肉腫、消化管がん、神経膠腫、多形神経膠芽腫、頭頸部扁平上皮がん、肝細胞がん、ホジキン病、頭蓋内上衣芽腫、大腸がん、白血病、肝臓がん、肺がん、ルイス肺がん、リンパ腫、悪性線維性組織球腫、乳腺腫瘍、メラノーマ、中皮腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、脳橋腫瘍、閉経前乳がん、前立腺がん、横紋筋肉腫、細網細胞肉腫、肉腫、小細胞肺がん、固形腫瘍、胃がん、精巣がん、および子宮がんを非限定的に含む新たに診断されたかまたは再発したがんが含まれる。

【0095】

いくつかの態様では、がんは急性白血病である。いくつかの態様では、がんは急性リンパ性白血病である。いくつかの態様では、がんは急性骨髄性白血病である。いくつかの態様では、がんは進行した軟部組織肉腫である。いくつかの態様では、がんは脳腫瘍である。いくつかの態様では、がんは乳がん（例えば、転移性または侵襲性乳がん）である。いくつかの態様では、がんは乳房カルシノーマである。いくつかの態様では、がんは気管支がんである。いくつかの態様では、がんは絨毛がんである。いくつかの態様では、がんは慢性骨髄性白血病である。いくつかの態様では、がんは結腸がん（例えば、腺がん）である。いくつかの態様では、がんは結腸直腸がん（例えば、結腸直腸カルシノーマ）である。いくつかの態様では、がんはユーイング肉腫である。いくつかの態様では、がんは消化管がんである。いくつかの態様では、がんは神経膠腫である。いくつかの態様では、がんは多形神経膠芽腫である。いくつかの態様では、がんは頭頸部扁平上皮がんである。いくつかの態様では、がんは肝細胞がんである。いくつかの態様では、がんはホジキン病である。いくつかの態様では、がんは頭蓋内上衣芽腫である。いくつかの態様では、がんは大腸がんである。いくつかの態様では、がんは白血病である。いくつかの態様では、がんは肝臓がんである。いくつかの態様では、がんは肺がん（例えば、肺カルシノーマ）である。いくつかの態様では、がんはルイス肺がんである。いくつかの態様では、がんはリンパ腫である。いくつかの態様では、がんは悪性線維性組織球腫である。いくつかの態様では、がんは乳腺腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんはメラノーマである。いくつかの態様では、がんは中皮腫である。いくつかの態様では、がんは神経芽細胞腫である。いくつかの態様では、がんは骨肉腫である。いくつかの態様では、がんは卵巣がんである。いくつかの態様では、がんは膵臓がんである。いくつかの態様では、がんは脳橋腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんは閉経前乳がんである。いくつかの態様では、がんは前立腺がんである。いくつかの態様では、がんは横紋筋肉腫である。いくつかの態様では、がんは細網肉腫である。いくつかの態様では、がんは肉腫である。いくつかの態様では、がんは小細胞肺がんである。いくつかの態様では、がんは固形腫瘍を含む。いくつかの態様では、がんは胃がんである。いくつかの態様では、がんは精巣がんである。いくつかの態様では、がんは子宮がんである。

【0096】

いくつかの態様では、がんには、がんにおける細胞エネルギーにとってグルタミンが重要な燃料源である、グルタミン依存性がん（例えば、造血器腫瘍、ヘパトーマ、エールリッヒがん（Huber et al., "Uptake of glutamine antimetabolites 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) in sensitive and resistant tumor cell lines," Int. J. Cancer, 1988; 41:752-755を参照されたい））が含まれる。

【0097】

いくつかの態様では、がんはMyc依存性がんである。本明細書において用いられる場合、「Myc依存性がん」は、c-Mycの活性化、過剰発現および/または増幅を呈するがんを指す。いくつかの文脈では、「Myc依存性がん」は、c-Mycががん細胞におけるグルタミン代謝の増加に役割を果たすがんである。Myc依存性がんの例には、リンパ腫、神経芽細胞腫、および小細胞肺癌が非限定的に含まれる。

【0098】

いくつかの態様では、がんはmTORC1依存性がんである。本明細書において用いられる場合、「mTORC1依存性がん」は、mTORC1がグルタミンに依存した様式で活性化される、すなわちmTORC1ががん細胞におけるグルタミン代謝の増加に役割を果たす、がんを指す。

【0099】

自己免疫疾患、免疫障害、または炎症性障害を治療するために、式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、任意で少なくとも1つの免疫抑制および/または抗炎症剤と共に、用いる方法が提供される。

【0100】

本明細書において用いられる場合、「免疫抑制剤」とは、細胞、臓器、組織、または対象における免疫応答を低下させるかまたは防止するために免疫療法において用いられ得る薬剤を意味する。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される免疫抑制剤の例には、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、抗増殖剤、SIP受容体アゴニスト、キナーゼ阻害剤、モノクローナル抗リンパ球抗体およびポリクローナル抗リンパ球抗体が含まれる。コルチコステロイドの非限定な例には、プレドニゾン（デルタゾン(登録商標)およびオラゾン(登録商標)）およびメチルプレドニゾロン（ソル・メドロール(登録商標)）が含まれる。カルシニューリン阻害剤の非限定な例には、シクロスポリン（シクロスポリンA、SangCya、サンディミュン(登録商標)、ネオール(登録商標)、ゲングラフ(登録商標)）、ISA、Tx247、ABT-281、ASM981およびタクロリムス（プログラフィ(登録商標)、FK506）が含まれる。抗増殖剤の非限定な例には、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト(登録商標)）、アザチオフェン（イムラン(登録商標)）およびシロリムス（ラパムン(登録商標)）が含まれる。SIP受容体アゴニストの非限定な例には、FTY720またはその類似体が含まれる。キナーゼ阻害剤の非限定な例には、セリン/スレオニンmTORファミリーのメンバーの活性および/または機能を標的とする、低減する、または阻害する化合物、タンパク質または抗体であるmTORキナーゼ阻害剤が含まれる。これらには、CCI-779、ABT578、SAR543、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、AriadからのAP23573、AP23464、AP23675およびAP23841を含むラパログ、エベロリムス（セルチカン、RAD001）、バイオリムス7、バイオリムス9およびシロリムス（ラパムン）を含むラパマイシンならびにその誘導体および類似体が非限定的に含まれる。キナーゼ阻害剤には、PCT公報W02005/097108およびW02005/068455に記載の化合物を含むプロテインキナーゼC阻害剤も含まれる。モノクローナル抗リンパ球抗体の非限定な例には、ムロモナブ-CD3（オルソクロンOKT3(登録商標)）、インターロイキン-2受容体アンタゴニスト（バシリキシマブ、シムレクト(登録商標)）、およびダクリズマブ（ゼナパックス(登録商標)）が含まれる。ポリクローナル抗リンパ球抗体の非限定な例には、抗胸腺細胞グロブリン-エクイン（Atgam(登録商標)）および抗胸腺細胞グロブリン-ウサギ（RATG、サイモグロブリン(登録商標)）が含まれる。他の免疫抑制剤には、US Patent Publication No. 2004/0029801に記載の、悪性ウサギ線維腫ウイルス(MRV)および粘液腫ウイルス(MYX)によって産生されるセリンプロテアーゼ阻害剤SERP-1が非限定的に含まれる。

【0101】

本明細書において用いられる場合、「抗炎症剤」は、細胞、組織、臓器、または対象における炎症反応または炎症を防止するかまたは低下させるために用いられ得る薬剤を指す。式(I)の化合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物との併用が企図される抗炎症剤の例には、ステロイド性抗炎症剤、非ステロイド性抗炎症薬、またはこれらの組み合わせが

10

20

30

40

50

非限定的に含まれる。いくつかの態様では、抗炎症剤には、クロベタゾール、アルクロフェナク、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、アルゲストンアセトニド、アルファアミラーゼ、アムシナファル、アムシナフィド、アンフェナクナトリウム、塩酸アミプリロース、アナキンラ、アニロラク、アニトラザフェン、アパゾン、バルサラジドニナトリウム、ベンダザック、ベノキサプロフェン、塩酸ベンジダミン、プロメライン、プロペラモール、ブデソニド、カルプロフェン、シクロプロフェン、シントゾン、クリプロフェン、プロピオン酸クロベタゾール、酪酸クロベタゾン、クロピラク、プロピオン酸クロチカゾン、酢酸コルメタゾン、コルトドキソン、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸デキサメタゾン、ジクロフェナクカリウム、ジクロフェナクナトリウム、二酢酸ジフロラゾン、ジフルミドンナトリウム、ジフルニサル、ジフルプレドナート、ジフタロン、ジメチルスルホキシド、ドロシノニド、エンドリゾン、エンリモマブ、エノリカムナトリウム、エビリゾール、エトドラク、エトフェナメート、フェルピナク、フェナモール、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロラク、フェンドサール、フェンピパロン、フェンチアザク、フラザロン、フルアザコート、フルフェナム酸、フルミゾール、酢酸フルニソリド、フルニキシン、フルニキシンメグルミン、フルオコルチンブチル、酢酸フルオロメトロン、フルクアゾン、フルルビプロフェン、フルレトフェン、プロピオン酸フルチカゾン、フラプロフェン、フロブフェン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、酢酸ハロブレドン、イブフェナク、イブプロフェン、イブプロフェンアルミニウム、イブプロフェンピコノール、イロニダブ、インドメタシン、インドメタシンナトリウム、インドプロフェン、インドキソール、イントラゾール、酢酸イソフルブレドン、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、塩酸ロフェミゾール、ロモキシカム、エタボン酸ロテブレドノール、メクロフェナム酸ナトリウム、メクロフェナム酸、二酪酸メクロリゾン、メフェナム酸、メサラミン、メセクラゾン、スレブタン酸メチルブレドニゾロン、モミフルメート、ナブメトン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、ナプロキソール、ニマゾン、オルサラジンナトリウム、オルゴテイン、オルパノキシン、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、塩酸パラニリン、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、フェンブタゾンナトリウムグリセラート、ビルフェニドン、ピロキシカム、桂皮酸ピロキシカム、ピロキシカムオラミン、ピルプロフェン、プレドナゼート、プリフェロン、プロドリン酸、プロキアゾン、プロキサゾール、クエン酸プロキサゾール、リメキシロン、ロマザリット、サルコレックス、サルナセジン、サルサレート、塩化サンギナリウム、セクラゾン、セルメタシン、スドキシカム、スリンダク、スプロフェン、タルメタシン、タルニフルメート、タロサレート、テブフェロン、テニダップ、テニダップナトリウム、テノキシカム、テシカム、テシミド、テトリダミン、チオピナク、ピバル酸チキソコルトール、トルメチン、トルメチンナトリウム、トリクロニド、トリフルミデート、ジドメタシン、ゾメピラクナトリウム、アスピリン（アセチルサリチル酸）、サリチル酸、コルチコステロイド、グルココルチコイド、タクロリムス、ピメコルリムス、これらのプロドラッグ、これらの共薬剤(co-drug)、およびこれらの組み合わせが含まれる。抗炎症剤はまた、炎症誘発性シグナル伝達分子の生物学的阻害剤であってもよく、そのような生物学的炎症性シグナル伝達分子に対する抗体を含む。

【0102】

自己免疫は、生物がそれ自身の構成部分（サブ分子レベルまで）を「自己」として認識することができないことであり、それ自身の細胞および組織に対する免疫応答をもたらす。そのような異常な免疫応答に起因するあらゆる疾患が自己免疫疾患と称される。望ましくない免疫応答は、例えば、自己免疫障害、アレルギー、または炎症性障害に関連する免疫応答である場合がある。「免疫障害」という用語は、アレルギー、自己免疫疾患、免疫複合体疾患、免疫不全疾患、および免疫系のがんを非限定的に含み得る免疫系に関わる疾患である。いくつかの態様では、自己免疫疾患、免疫障害、または炎症性障害は、多発性硬化症である。

【0103】

本開示の主題は、神経変性もしくは神経性障害または疾患を治療するために、式(I)の化

合物または式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、任意で少なくとも1つの神経保護剤および/または少なくとも1つの神経栄養因子、および/または少なくとも1つの神経再生剤と共に使用することを企図している。

【0104】

「神経変性障害」は、ニューロンの構造または機能の進行的喪失（例えば、ニューロンまたは他の神経細胞の変性または機能不全）を特徴とする疾患、障害、または状態である。グルタミン酸へのグルタミンのグルタミナーゼ触媒加水分解は、脳内グルタミン酸の主な供給源である。正常な中枢神経系(CNS)シナプス伝達は、主要な興奮性アミノ酸神経伝達物質としてグルタミン酸を用いる。興奮毒性として公知である過度のグルタミン酸作動性シグナル伝達は、脳卒中、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、アルツハイマー病、およびHIV関連認知症などの様々な神経変性疾患におけるCNS損傷を引き起こすと考えられている。したがって、理論に拘束されることは望まないが、例えば、過剰なグルタミン酸作動性シグナル伝達に起因する興奮毒性から生じるCNS損傷を軽減するためにグルタミナーゼを阻害することによってそのような神経変性疾患を治療するために本開示の化合物が用いられ得ると考えられる。

10

【0105】

特定の態様では、神経変性障害は多発性硬化症(MS)である。DONは、多発性硬化症(MS)の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の軽減に有効であることが示されている（例えば、Shijie, et al., 2009を参照されたい）。特定の態様では、神経変性障害はHIV関連認知症(HAD)である。特定の態様では、神経変性障害は虚血（例えば、一過性虚血性脳障害）である。特定の態様では、神経変性障害は脳卒中である。特定の態様では、神経変性障害は筋萎縮性側索硬化症(ALS)である。特定の態様では、神経変性障害はハンチントン病である。特定の態様では、神経変性障害はアルツハイマー病である。

20

【0106】

いくつかの態様では、本開示の主題は、疾患または状態を有する対象において見られる過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害するための方法を提供する。本明細書において用いられる場合、「阻害する」という用語は、対象において見られる過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を低減するまたは減少させることを意味する。「阻害する」という用語は、疾患または状態の発症または進行を低減する、抑制する、減弱する、減少させる、停止する、または安定化することを意味することもある。阻害は、例えば、未処置対照対象または疾患もしくは障害のない対象と比較して少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%またはさらには100%起こることがある。本明細書において用いられる場合、「過剰なグルタミン活性」という用語は、同様の疾患または状態のない対象におけるグルタミン活性と比較して、疾患または状態を有する対象におけるグルタミン活性の例えばおよそ100%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1000%、またはそれより大きい増加を意味する。本明細書において用いられる場合、「異常なグルタミン活性」という用語は、悪性、腫瘍性、または他の病原性細胞過程の成長および/または増殖におけるグルタミンの利用などの、同様の疾患または状態のない対象におけるグルタミン活性と比較した疾患または症状を有する対象におけるグルタミンの生物活性の変化を意味する。

30

40

【0107】

いくつかの態様では、疾患または症状は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を伴う。そのような局面では、方法は、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物が投与された場合に過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害する工程をさらに含む。

【0108】

別の局面では、本開示の主題は、疾患または状態を治療するために、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物の使用を伴う。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、感染症、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、および神経変性または神経性疾患からなる群より選択される疾患または状態を治療するために用いら

50

れる。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、多発性硬化症、痙攣、てんかん、およびウイルス性脳炎からなる群より選択される疾患または状態を治療するために用いられる。いくつかの態様では、式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を伴う疾患または状態を治療するために用いられる。そのような局面では、疾患または状態を治療するために式(I)の化合物またはそのいずれかの薬学的組成物を使用する場合は、使用は、過剰なおよび/または異常なグルタミン活性を阻害することを伴う。

【0109】

別の局面では、免疫チェックポイント阻害剤の効果を高める、対象が免疫チェックポイント阻害剤に応答できるようにする、あるいは免疫チェックポイント阻害剤による毒性または治療の用量もしくは回数を低減させる方法であって、その治療を必要とする対象に、治療有効量の開示の化合物またはその薬学的組成物と免疫チェックポイント阻害剤とを投与する工程を含む方法が提供される。1つの態様では、開示の化合物またはその薬学的組成物の同時投与は免疫チェックポイント阻害剤に対する耐性または不応性を逆転させる。別の態様では、疾患または障害はがんである。別の態様では、疾患または障害は免疫チェックポイント耐性結腸がん、膠芽腫、または頭頸部がんである。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤はイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(登録商標))、またはデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))である。

【0110】

別の局面では、免疫チェックポイント阻害剤療法に対して難治性である腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、それを必要とし該難治性疾患または障害を有する対象に、治療有効量の開示の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む方法が提供される。開示の化合物は単独で、または免疫チェックポイント阻害剤療法と併せて投与してもよい。投与は免疫チェックポイント阻害剤の前、同時、または後に行ってもよい。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤はイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(登録商標))、またはデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))である。

【0111】

別の局面では、免疫チェックポイント阻害剤療法に対して難治性である腫瘍性、免疫性、感染性もしくは神経性疾患または障害を治療するための方法であって、それを必要とし該難治性疾患または障害を有する対象に、治療有効量の開示の化合物またはその薬学的組成物を投与する工程を含む方法が提供される。1つの態様では、化合物またはその薬学的組成物は免疫チェックポイント阻害剤療法と併せて投与される。別の態様では、化合物または薬学的組成物はチェックポイント阻害剤の前、同時、または後に対象に投与される。別の態様では、免疫チェックポイント阻害剤はイピリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、ペンブロリズマブ(キイトルーダ(登録商標))、ニボルマブ(オプジーボ(登録商標))、アテゾリズマブ(テセントリク(登録商標))、アベルマブ(バベンチオ(登録商標))、またはデュルバルマブ(イミフィンジ(登録商標))である。

【0112】

V. 定義

具体的な用語が本明細書において採用されているが、それらは、限定の目的のためではなく一般のおよび説明的な趣旨でのみ用いられている。別途規定しない限り、本明細書において用いられる技術的および科学的用語はすべて、本開示の主題が属する技術分野における当業者によって共通して解釈されるものと同じ意味を有する。

【0113】

式(I)の化合物に関連する以下の用語は、当業者によって十分に理解され则认为られるが、本開示の主題の説明を容易にするために以下の定義を記す。これらの定義は、本開示

を検討すると当業者には明らかになるであろう定義を補足および説明するものであり、他を除外しないことを意図している。

【0114】

本発明において用いられるように、「任意で」という用語が先行するかどうかにかかわらず、置換された、および置換基という用語は、当業者によって認識されるように、分子上の1つの官能性基を別の官能性基に変更する（ただし、すべての原子の価数は維持される）能力を指す。任意の所与の構造における複数の位置が、特定した群より選択される複数の置換基で置換されている可能性がある場合は、置換基は、各位置で同一または異なっているてもよい。置換基はまた、さらに置換されているてもよい（例えば、アリール置換基は、1つまたは複数の位置でさらに置換された別のアリール基などの別の置換基を有しているてもよい）。

10

【0115】

置換基または連結基が、左から右に書かれたそれらの従来の化学式によって特定される場合、構造を右から左に書くことに起因する化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ は、 $-\text{OCH}_2-$ に相当し； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ は $-\text{OC}(=\text{O})-$ に相当し； $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ は $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$ に相当する、などである。

【0116】

「独立して選択される」という用語が用いられる場合、言及されている置換基（例えば、 R_1 基、 R_2 基などのR基、または「m」および「n」などの変数）は、同一であっても異なってもよい。例えば、 R_1 および R_2 の両方が置換アルキルであってもよいし、または R_1 は水素でありかつ R_2 は置換アルキルであってもよい、などである。

20

【0117】

本明細書における置換基の群を参照して用いられた場合、「ある/1つの(a)」、「ある/1つの(an)」、または「ある/1つの(a(n))」という用語は、少なくとも1つを意味する。例えば、化合物が「ある/1つの(an)」アルキルまたはアリールで置換されている場合、当該化合物は、少なくとも1つのアルキルおよび/または少なくとも1つのアリールで置換されているてもよい。また、ある部分がR置換基で置換されている場合、当該基は、「R置換されている」と言及されることがある。ある部分がR置換されている場合、当該部分は、少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は異なっているてもよい。

【0118】

名称付きの「R」または基は、本明細書において別途特定しない限り、その名称を有する基に対応すると当技術分野において認識される構造を概して有する。例示目的のために、上に記したような特定の代表的な「R」基を下にて規定している。

30

【0119】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制限される。したがって、基が1つまたは複数の多くの置換基で置換されているてもよい場合、そのような置換は、化学結合の原理に従いかつ、本質的には不安定ではなくかつ/または水性、中性およびいくつかの公知の生理条件などの周囲条件下では不安定になりやすいことが当業者には公知であろう化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に公知である化学結合の原理に従って環ヘテロ原子を介して分子の残部に結合し、これにより本質的に不安定な化合物が回避される。

40

【0120】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素(すなわち、 $\text{C}_1\sim 12$ アルキル)または指定された炭素原子数の直鎖または分岐鎖脂肪族炭化水素(すなわち、メチルなどの C_1 アルキル、エチルなどの C_2 アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどの C_3 アルキルなど)を指す。1つの態様では、アルキル基は直鎖 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル基から選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $\text{C}_3\sim 10$ アルキル基から選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル基から選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $\text{C}_3\sim 6$ アルキル基から選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル基か

50

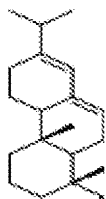
ら選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $C_3 \sim 4$ アルキル基から選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖または分岐鎖 $C_3 \sim 4$ アルキル基から選択される。非限定的で例示的な $C_1 \sim 10$ アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを含む。非限定的で例示的な $C_1 \sim 4$ アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソブチルを含む。

【0121】

本開示の目的では、単独または別の基の一部として用いられる「置換アルキル」という用語は、上に規定したアルキルがニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキルなどから独立して選択される1、2、または3つの置換基で置換されていることを意味する。1つの態様では、置換されてもよいアルキルは2つの置換基で置換されている。別の態様では、置換されてもよいアルキルは1つの置換基で置換されている。非限定的で例示的な置換されてもよいアルキル基は $-CH_2CH_2NO_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2COPh$ 、および $-CH_2C_6H_{11}$ を含む。

【0122】

本開示の目的では、単独または別の基の一部として用いられる「シクロアルキル」という用語は、飽和および部分的に不飽和(1または2つの二重結合を含有する)の、3~14個の炭素原子を有する1~3つの環を含有する環状脂肪族炭化水素(つまり、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル)または指定された炭素数を有する1~3つの環を含有する環状脂肪族炭化水素を指す。1つの態様では、シクロアルキル基は2つの環を有する。1つの態様では、シクロアルキル基は1つの環を有する。別の態様では、シクロアルキル基は $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基から選択される。別の態様では、シクロアルキル基は $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基から選択される。非限定的で例示的なシクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニル、シクロヘキセニルを含む。シクロアルキル基の一例は



を含む。

【0123】

本開示の目的では、単独または別の基の一部として用いられる「置換シクロアルキル」という用語は、上に規定したシクロアルキルがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、および(ヘテロシクロ)アルキルから独立して選択される1、2、または3つの置換基で置換されていることを意味する。1つの態様では、置換されてもよいシクロアルキルは2つの置換基で置換されている。別の態様では、置換されてもよいシクロアルキルは1つの置換基で置換されている。

【0124】

本開示の目的では、単独または別の基の一部として用いられる「アルケニル」という

用語は1、2または3つの炭素間二重結合を含有する上に規定したアルキル基を指す。1つの態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 6$ アルケニル基から選択される。別の態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 4$ アルケニル基から選択される。非限定的で例示的なアルケニル基はエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルを含む。

【0125】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「置換アルケニル」という用語は、上に規定したアルケニルがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから独立して選択される1、2、または3つの置換基で置換されていることを意味する。

【0126】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキニル」という用語は1~3つの炭素間三重結合を含有する上に規定したアルキル基を指す。1つの態様では、アルキニルは1つの炭素間三重結合を有する。1つの態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 6$ アルキニル基から選択される。別の態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 4$ アルキニル基から選択される。非限定的で例示的なアルキニル基はエチニル、プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニル基を含む。

【0127】

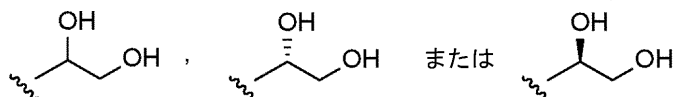
本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「置換アルキニル」という用語は、上に規定したアルキニルがハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロから独立して選択される1、2、または3つの置換基で置換されていることを意味する。

【0128】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ハロアルキル」という用語は1つまたは複数のフッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子で置換されたアルキル基を指す。1つの態様では、アルキル基は1、2、または3つのフッ素および/または塩素原子で置換されている。別の態様では、ハロアルキル基は $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基から選択される。非限定的で例示的なハロアルキル基はフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、およびトリクロロメチル基を含む。

【0129】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヒドロキシアルキル」という用語は1つまたは複数の、例えば、1、2、または3つのヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。1つの態様では、ヒドロキシアルキル基はモノヒドロキシアルキル基である、すなわち1つのヒドロキシ基で置換されている。別の態様では、ヒドロキシアルキル基はジヒドロキシアルキル基である、すなわち2つのヒドロキシ基、例えば



で置換されている。

【0130】

別の態様では、ヒドロキシアルキル基は $C_1\sim 4$ ヒドロキシアルキル基から選択される。非限定的で例示的なヒドロキシアルキル基はヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基、例えば、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イルを含む。

【0131】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルコキシ」という用語は、末端の酸素原子に結合した置換されてもよいアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを指す。1つの態様では、アルコキシ基は $C_1\sim 4$ アルコキシ基から選択される。別の態様では、アルコキシ基は末端の酸素原子に結合した $C_1\sim 4$ アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、およびtert-ブトキシから選択される。

【0132】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキルチオ」という用語は置換されてもよいアルキル基で置換された硫黄原子を指す。1つの態様では、アルキルチオ基は $C_1\sim 4$ アルキルチオ基から選択される。非限定的で例示的なアルキルチオ基は-SCH₃および-SCH₂CH₃を含む。

【0133】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルコキシアルキル」という用語はアルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。非限定的で例示的なアルコキシアルキル基はメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチルを含む。

【0134】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ハロアルコキシ」という用語は末端の酸素原子に結合したハロアルキルを指す。非限定的で例示的なハロアルコキシ基はフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および2,2,2-トリフルオロエトキシを含む。

【0135】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アリール」という用語は6~14個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香環系(すなわち、 $C_6\sim C_{14}$ アリール)を指す。非限定的で例示的なアリール基はフェニル(「Ph」と略される)、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニル、およびフルオレニル基を含む。1つの態様では、アリール基はフェニルまたはナフチルから選択される。

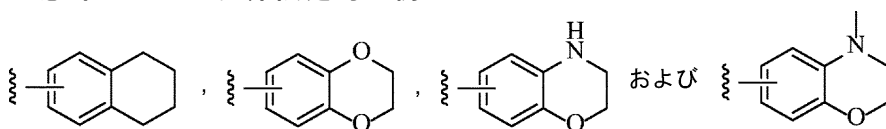
【0136】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「置換されてもよいアリール」という用語は、上に規定したアリールが非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルから独立して選択される1~5つの置換基で置換されていること

を意味する。

【0137】

1つの態様では、置換されてもよいアリールは置換されてもよいフェニルである。1つの態様では、置換されてもよいフェニルは4つの置換基を有する。別の態様では、置換されてもよいフェニルは3つの置換基を有する。別の態様では、置換されてもよいフェニルは2つの置換基を有する。別の態様では、置換されてもよいフェニルは1つの置換基を有する。非限定的で例示的な置換アリール基は2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル,3-メトキシフェニル、2-エチル,3-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、および3-クロロ-4-フルオロフェニルを含む。置換されてもよいアリールという用語は、縮合した置換されてもよいシクロアルキルおよび縮合した置換されてもよいヘテロシクロ環を有する基を含むことを意味している。非限定的な例は



を含む。

【0138】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アリールオキシ」という用語は、末端の酸素原子に結合した置換されてもよいアリールを指す。非限定的で例示的なアリールオキシ基はPhO-である。

【0139】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アラルキルオキシ」という用語は、末端の酸素原子に結合したアラルキル基を指す。非限定的で例示的なアラルキルオキシ基はPhCH₂O-である。

【0140】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヘテロアルキル」という用語は、1~10個の炭素原子と、O、N、またはSからなる群より選択される同一または異なってもよい少なくとも2つのヘテロ原子とを含有する、安定した直鎖または分岐鎖炭化水素基を指し、ここで1)窒素原子および硫黄原子は任意で酸化されてもよく、かつ/または2)窒素原子は任意で四級化されてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置、またはヘテロアルキル基が分子の残りの部分に結合した位置に配置されてもよい。1つの態様では、ヘテロアルキル基は2つの酸素原子を含有する。1つの態様では、ヘテロアルキルは1つの酸素原子および1つの窒素原子を含有する。1つの態様では、ヘテロアルキルは2つの窒素原子を含有する。非限定的で例示的なヘテロアルキル基は-CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHCH₂CH₂OCH₂、-OCH₂CH₂NH₂、-NHCH₂CH₂N(H)CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃および-OCH₂CH₂OCH₃を含む。

【0141】

本開示の目的では、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、5~14個の環原子を有する単環式および二環式芳香環系(すなわち、C₅~C₁₄ヘテロアリール)を指し、ここで1つの環の少なくとも1つの炭素原子は酸素、窒素および硫黄からなる群より独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。1つの態様では、ヘテロアリールは酸素、窒素および硫黄からなる群より独立して選択される1、2、3または4つのヘテロ原子を含有する。1つの態様では、ヘテロアリールは3つのヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは2つのヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは1つのヘ

テロ原子を有する。非限定的で例示的なヘテロアリール基はチエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサントニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルを含む。1つの態様では、ヘテロアリールはチエニル(例えば、チエン-2-イルおよびチエン-3-イル)、フリル(例えば、2-フリルおよび3-フリル)、ピロリル(例えば、1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル)、イミダゾリル(例えば、2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル)、ピリジル(例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル)、ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、およびピリミジン-5-イル)、チアゾリル(例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル)、イソチアゾール(例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル)、イソキサゾリル(例えば、イソキサゾール-3-イル、イソキサゾール-4-イル、およびイソキサゾール-5-イル)、ならびにインダゾリル(例えば、1H-インダゾール-3-イル)から選択される。「ヘテロアリール」という用語は可能なN-オキシドを含むことも意味している。非限定的で例示的なN-オキシドはピリジルN-オキシドである。

【0142】

1つの態様では、ヘテロアリールは5または6員ヘテロアリールである。1つの態様では、ヘテロアリールは5員ヘテロアリール、すなわち、ヘテロアリールは5つの環原子を有する単環式芳香環系であり、ここで環の少なくとも1つの炭素原子は窒素、酸素、および硫黄からなる群より独立して選択されるヘテロ原子で置換されている。非限定的で例示的な5員ヘテロアリール基はチエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびイソオキサゾリルを含む。

【0143】

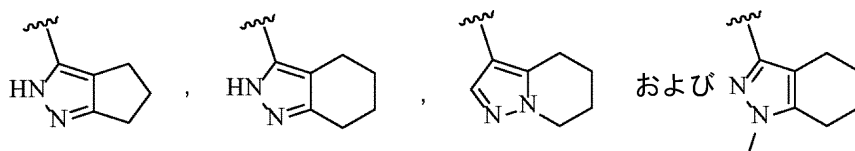
別の態様では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリール、例えば、ヘテロアリールは6つの環原子を有する単環式芳香環系であり、ここで環の少なくとも1つの炭素原子は窒素原子で置換されている。非限定的で例示的な6員ヘテロアリール基はピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルを含む。

【0144】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「置換されてもよいヘテロアリール」という用語は、上に規定したヘテロアリールが非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアリル、アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルから独立して選択される1~4つの置換基、例えば1または2つの置換基で置換されていることを意味する。1つの態様では、置換されてもよいヘテロアリールは1つの置換基を有する。任意の利用可能な炭素または窒素原子が置換されてもよい。

【0145】

置換されてもよいヘテロアリールという用語は、縮合した置換されてもよいシクロアルキルおよび縮合した置換されてもよいヘテロシクロ環を有する基を含むことも意味している。非限定的な例は



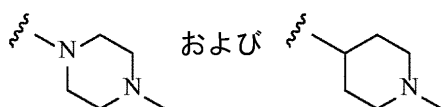
を含む。

【0146】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「ヘテロ環」または「ヘテロシクロ」という用語は、3～14個の環員を有する1、2、または3つの環(すなわち、3～14員のヘテロシクロ)を含有する飽和および部分不飽和(例えば、1または2つの二重結合を含有する)環状基を指し、ここで1つの環の少なくとも1つの炭素原子はヘテロ原子で置換されている。各ヘテロ原子は独立して、酸素、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄、および/または酸化もしくは四級化していてもよい窒素原子からなる群より選択される。「ヘテロシクロ」という用語は、環-CH₂-が-C(=O)-で置換されている基、例えば、2-イミダゾリジノンなどの環状ウレイド基ならびにβ-ラクタム、γ-ラクタム、δ-ラクタム、ε-ラクタム、ピペラジン-2-オンなどの環状アミド基を含むことを意味する。「ヘテロシクロ」という用語は、縮合した置換されてもよいアリール基を有する基、例えば、インドリニル、クロマン-4-イルを含むことも意味する。1つの態様では、ヘテロシクロ基は1つの環と1または2つの酸素および/または窒素原子とを含有する5または6員の環式基である。「ヘテロシクロ」は、任意の利用可能な炭素または窒素原子を通じて分子の残りの部分に任意で結合してもよい。非限定的で例示的なヘテロシクロ基はジオキサニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピロリジン-3-イル、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびインドリニルを含む。

【0147】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「置換されてもよいヘテロシクロ」という用語は、上に規定したヘテロシクロが非置換であるか、もしくはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、CF₃C(=O)-、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、および(ヘテロシクロ)アルキルからなる群より独立して選択される1～4つの置換基で置換されていることを意味する。置換は任意の利用可能な炭素もしくは窒素原子または両方で起こることがある。非限定的で例示的な置換されてもよいヘテロシクロ基は



を含む。

【0148】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アミノ」という用語は-NR¹²R¹³を指し、ここでR¹²およびR¹³はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されて

10

20

30

40

50

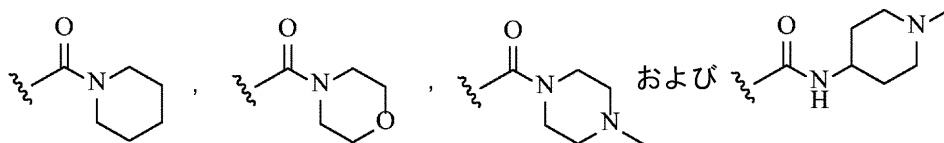
もよいヘテロシクロ、もしくは置換されてもよいヘテロアリールであるか、または R^{11} および R^{12} は一緒になって3～8員の置換されてもよいヘテロシクロを形成する。非限定的で例示的なアミノ基は $-NH_2$ および $-N(H)(CH_3)$ を含む。

【0149】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「(アミノ)アルキル」という用語はアミノ基で置換されたアルキル基を指す。非限定的で例示的なアミノアルキル基は $-CH_2CH_2NH_2$ 、および $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、および $-CH_2N(H)$ シクロプロピルを含む。

【0150】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「カルボキサミド」という用語は式 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ の基を指し、ここで R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、置換されてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、置換されてもよいシクロアルキル、置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロシクロ、もしくは置換されてもよいヘテロアリールであるか、または R^{14} および R^{15} はそれらが結合した窒素と一緒に3～8員の置換されてもよいヘテロシクロ基を形成する。1つの態様では、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素または置換されてもよいアルキルである。1つの態様では、 R^{14} および R^{15} はそれらが結合した窒素と一緒に3～8員の置換されてもよいヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なカルボキサミド基は $-CONH_2$ 、 $-CON(H)CH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-CON(H)Ph$ 、



を非限定的に含む。

【0151】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「スルホンアミド」という用語は式 $-SO_2NR^{16}R^{17}$ の基を指し、ここで R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して水素、置換されてもよいアルキル、もしくは置換されてもよいアリールであるか、または R^{16} および R^{17} はそれらが結合した窒素と一緒に3～8員のヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なスルホンアミド基は $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(H)CH_3$ 、および $-SO_2N(H)Ph$ を含む。

【0152】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキルカルボニル」という用語は、アルキル基で置換された、カルボニル基、すなわち、 $-C(=O)-$ を指す。非限定的で例示的なアルキルカルボニル基は $-COCH_3$ である。

【0153】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アリールカルボニル」という用語は、置換されてもよいアリール基で置換された、カルボニル基、すなわち、 $-C(=O)-$ を指す。非限定的で例示的なアリールカルボニル基は $-COPh$ である。

【0154】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ基で置換された、カルボニル基、すなわち、 $-C(=O)-$ を指す。非限定的で例示的なアルコキシカルボニル基は $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OEt$ 、および $-C(=O)OtBu$ を含む。

【0155】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アルキルスルホニル」という用語は、上記の置換されてもよいアルキル基のいずれかで置換された、スルホニル基、すなわち、 $-SO_2-$ を指す。非限定的で例示的なアルキルスルホニル基は $-SO_2CH_3$ である。

【0156】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アリールスルホニル」という用語は、上記の置換されてもよいアリール基のいずれかによって置換されたスルホニル基、すなわち-SO₂-を指す。非限定的で例示的なアリールスルホニル基は-SO₂Phである。

【0157】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「メルカプトアルキル」という用語は、-SH基によって置換された上記のアルキル基のいずれかを指す。

【0158】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「カルボキシ」という用語は式-COOHの基を指す。

【0159】

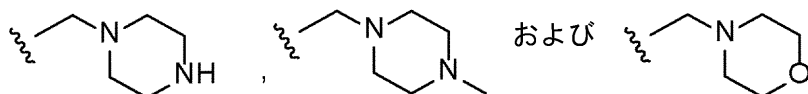
本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「カルボキシアルキル」という用語は、-COOHで置換された上記のアルキル基のいずれかを指す。非限定的で例示的なカルボキシアルキル基は-CH₂CO₂Hである。

【0160】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、1、2、または3つの置換されてもよいアリール基で置換されたアルキル基を指す。1つの態様では、置換されてもよいアラルキル基は1つの置換されてもよいアリール基で置換されたC₁~₄アルキルである。1つの態様では、置換されてもよいアラルキル基は1つの置換されてもよいアリール基で置換されたC₁またはC₂アルキルである。1つの態様では、置換されてもよいアラルキル基は1つの置換されてもよいフェニル基で置換されたC₁またはC₂アルキルである。非限定的で例示的な置換されてもよいアラルキル基はベンジル、フェネチル、-CHPh₂、-CH₂(4-F-Ph)、-CH₂(4-Me-Ph)、-CH₂(4-CF₃-Ph)、および-CH(4-F-Ph)₂を含む。

【0161】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「(ヘテロシクロ)アルキル」という用語は、置換されてもよいヘテロシクロ基で置換されたアルキル基を指す。1つの態様では、(ヘテロシクロ)アルキルは1つの置換されてもよいヘテロシクロ基で置換されたC₁~₄アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基は



を含む。

【0162】

本開示の目的では、単独でまたは別の基の一部として用いられる「(カルボキサミド)アルキル」という用語は1または2つのカルボキサミド基で置換されたアルキル基を指す。1つの態様では、(カルボキサミド)アルキルは1つのカルボキサミド基で置換されたC₁~₄アルキルである。別の態様では、(カルボキサミド)アルキルは2つのカルボキサミド基で置換されたC₁~₄アルキルである。非限定的で例示的な(カルボキサミド)アルキル基は-CH₂CONH₂、-C(H)CH₃-CONH₂、-CH₂CON(H)CH₃、および-CH(CO₂NH₂)CH₂CH₂CO₂NH₂を含む。

【0163】

明細書および特許請求の範囲全体にわたって、所与の化学式または名称は、すべての互変異性体、同族体、ならびに光学および立体異性体や、そのような異性体および混合物が存在する場合にはラセミ混合物を包含することとする。

【0164】

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心もしくはキラル中心）または二重結合を保有してもよく；絶対立体化学の点から(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-として規定され得るエナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体形態、および個々の異性体が、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成するおよび/または単離するには不安定すぎるものが当技術分野で公知のものは含まない。本開示は、ラセミ型、非ラセミ型、および光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学的に活性な(R)-および(S)-、またはD-およびL-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製されるか、または従来の技術を用いて分割されてもよい。本明細書に記載する化合物がオレフィン結合または他の幾何学的非対称中心を含有する場合は、別途特定しない限り、当該化合物はEおよびZ幾何異性体を両方含むことが意図される。

【0165】

別途記述しない限り、本明細書において図示する構造は、構造のすべての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心毎のRおよびS立体配置を含むことも意味する。それゆえ、本化合物の単一立体化学異性体ならびにエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

【0166】

本開示の特定の化合物は互変異性体の形態で存在してもよく、当該化合物のすべてのそのような互変異性体形態が本開示の範囲内であることは当業者には明らかである。本明細書において用いる場合の「互変異性体」という用語は、平衡状態で存在し、一つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

【0167】

別途記述しない限り、本明細書において図示する構造は、1つまたは複数の同位体富化された原子の存在下でのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C -または ^{14}C -富化炭素による炭素の置き換えがある本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0168】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する1つまたは複数の原子について天然にはない割合の原子同位体を含有してもよい。例えば、当該化合物は、例えば、トリチウム(^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放射性標識されてもよい。放射性であるかに関わらず、本開示の化合物のすべての同位体バリエーションが本開示の範囲内に包含される。

【0169】

本開示の化合物は、塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。適用可能な塩形態の例には、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これらの混合物）、コハク酸塩、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含まれる。これらの塩は、当業者には公知の方法により調製され得る。ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩などの塩基付加塩、または類似の塩も含まれる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含む場合は、酸付加塩は、そのような化合物の中性形態を未希釈でまたは適切な不活性溶媒中で十分な量の所望の酸と接触させることによって、またはイオン交換によって取得され得る。許容可能な酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸一水素、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるものや、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、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、メタンスルホン酸などのような有機酸から誘導される塩が含まれる。アルギン酸塩などのアミノ酸の塩、グルクロン酸またはガラクトン酸などのような有機酸の塩も含まれる。本開示の特定の具体的な化合物は、当該化合物が塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換されることを可能にする塩基性および酸性の官能基を両方含有する。

【0170】

化合物の中性形態は、従来の様式で、塩を塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生されてもよい。化合物の親形態は、極性溶媒での溶解性などの特定の物理的性質において様々な塩形態とは異なる。

【0171】

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態や、水和形態を含む溶媒和形態で存在し得る。概して、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶または非結晶形態で存在し得る。概して、すべての物理的形態は、本開示によって企図される使用のためには等価であり、本開示の範囲内にいることが意図される。

【0172】

「ある/1つの (a)」、「ある/1つの (an)」、および「その/1つの (the)」という用語は、特許請求の範囲を含めて本出願において用いられた場合は「1つまたは複数」を指す。よって、例えば、「対象(a subject)」への言及は、文脈上反対のことが明らか（例えば、複数の対象）でない場合は複数の対象などを含む。

【0173】

本明細書および特許請求の範囲全体にわたって、文脈上別の意味に解す場合を除き「含む(comprise)」、「含む(comprises)」、および「含んでいる(comprising)」という用語は、非排他的な意味で用いられる。同様に、「含む(include)」という用語およびその文法上の変形は、リスト内の項目の記述が、列挙された項目に対して置換されていても追加されていてもよい他の同様の項目の除外にならないように、非限定的であることを意図している。

【0174】

本明細書および添付の特許請求の範囲の目的には、別途明記しない限り、量、大きさ、寸法、割合、形状、配合、パラメータ、パーセンテージ、分量、特性、ならびに明細書および特許請求の範囲において用いられる他の数値を表すすべての数は、「約」という用語が値、量または範囲と共に明示的に現れていなくても「約」という用語によってすべての事例において修飾されていると理解される。したがって、反対のことが明示されていない限り、次の明細書および添付の特許請求の範囲に記した数値のパラメータは厳密ではない、である必要はないが、公差、換算係数、四捨五入、測定誤差など、および本開示の主題によって取得しようとする所望の性質によって当業者には公知である他の要因を反映して所望によりおおよそ、および/またはより大きくもしくはより小さくてもよい。例えば、値に言及する場合は「約」という用語は、±10%の変動を包含することを意味し得る。いくつかの態様では、「約」は、特定した量からの、±5%、いくつかの態様では±1%、いくつかの態様では±0.5%、いくつかの態様では±0.1%の変動を、そのような変動が開示した方法を実施するためまたは開示した組成物を採用するためには適切であるので、包含する。

【0175】

さらに、「約」という用語は、1つまたは複数の数または数値範囲に関連して用いられた場合は、範囲内のすべての数を含むすべてのそのような数に言及すると理解されるべきであり、記した数値を上回っておよび下回って境界を広げることによってその範囲を変更する。端点による数値範囲の記述には、その範囲内に入るすべての数、例えば、その分数を含む整数(whole integer)（例えば、1~5という記述は、1、2、3、4、および5や、その分数、例えば、1.5、2.25、3.75、4.1などを含む）、およびその範囲内のあらゆる範囲が含まれる。

【実施例】

【0176】

以下の実施例は、本開示の主題の代表的な態様を実施するために当業者に指針を提供するために含まれている。本開示および当技術分野における一般的な水準に照らして、当業者であれば、以下の実施例は例示のみを意図していること、ならびに本開示の主題の範囲から逸脱することなく多数の変更、修飾、および改変を採用し得ることを認識し得る。以下の合成の記載および具体的な例は、説明の目的を意図するのみであり、別の方法によっ

10

20

30

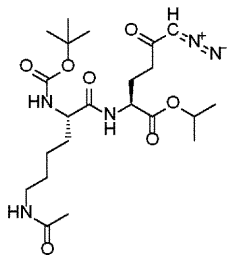
40

50

て本開示の化合物を作製することを何ら制限するものではないと解釈される。

【0177】

実施例1 2-(6-アセトアミド-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物1)



10

Boc-L-Lys(Ac)-OH(446mg、1.55mmol、1.1当量)およびHBTU(641mg、1.69mmol、1.2当量)をドライDCM(8mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(546mg、7.35μL、4.22mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(2mL)中のDONiPr(300mg、1.41mmol、1当量)の溶液をシリンジで5分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で0.5時間および室温で1時間攪拌した。さらにDCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、25:1)に供して所望の生成物1(535mg、79%)を淡黄色の非晶質な固形物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d, *J* = 6.3), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.36 – 1.44 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.46 – 1.56 (2H, m), 1.59 – 1.71 (1H, m), 1.73 – 1.87 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.97 – 2.04 (1H, m), 2.12 – 2.24 (1H, m), 2.34 – 2.47 (2H, m), 3.22 (2H, dq, *J* = 6.5, 3.4), 4.09 (1H, q, *J* = 7.0), 4.36 – 4.55 (1H, m), 5.00 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.26 (1H, d, *J* = 7.3), 5.34 (1H, s), 6.05 (1H, bs), 7.12 (1H, d, *J* = 7.0).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.82, 21.82, 22.41, 23.32, 26.90, 28.43 (3C), 28.87, 32.22, 36.56, 38.94, 52.18, 54.24, 55.11, 69.53, 80.00, 155.79, 170.42, 171.26, 172.29, 194.08.

30

IR (CHCl₃): 3431, 3325, 3116, 2984, 2937, 2867, 2110, 1728, 1708, 1668, 1635, 1518, 1499, 1468, 1387, 1394, 1376, 1369, 1241, 1147, 1166, 1105 cm⁻¹.

旋光度: [α]²²_D - 22.6° (c 0.212, CH₃OH).

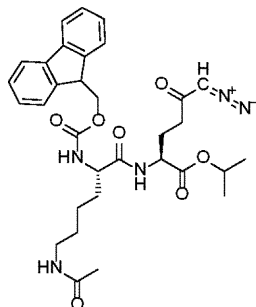
ESI MS: 506 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₂H₃₇O₇N₅Na 506.25852; 測定値 506.25866.

【0178】

実施例2 2-(2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-6-アセトアミドヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物2)

40



Fmoc-L-Lys(Ac)-OH(6.35g、15.5mmol、1.1当量)およびHBTU(6.41g、16.9mmol、1.2当量)をドライDCM(8mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(546mg、7.35μL、4.22mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(2mL)中のDONiPr(300mg、1.41mmol、1当量)の溶液をシリンジで5分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で0.5時間および室温で1時間攪拌した。さらにDCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、25:1)に供して所望の生成物2(535mg、79%)を淡黄色の非晶質な固形物として得た。

50

l、1.2当量)をドライDCM(80mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(5.46g、7.35mL、42.2mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(20mL)中のDONiPr(3.00g、14.1mmol、1当量)の溶液をシリンジで10分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で0.5時間および室温で1時間攪拌した。DCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH、30:1)に供して所望の生成物2(5.72g、67%)を淡黄色の非晶質な固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): 1.15 (3H, d, *J* = 4.2), 1.17 (3H, d, *J* = 4.2), 1.21 – 1.44 (4H, m), 1.47 – 1.67 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.77 – 1.85 (1H, m), 1.89 – 2.03 (1H, m), 2.31 – 2.43 (2H, m), 2.94 – 3.06 (2H, m), 3.90 – 4.09 (1H, m), 4.10 – 4.35 (4H, m), 4.87 (1H, hept, *J* = 6.3), 6.01 (1H, bs), 7.32 (2H, t, *J* = 7.4), 7.42 (2H, t, *J* = 7.1), 7.47 (1H, d, *J* = 8.1), 7.73 (2H, dd, *J* = 8.8, 1.6), 7.79 (1H, t, *J* = 5.4), 7.89 (2H, d, *J* = 7.5), 8.26 (1H, d, *J* = 7.5).

¹³C NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO): 21.46, 21.50, 22.64, 22.99, 25.87, 28.93, 31.60, 36.20, 38.41, 46.67, 51.48, 54.32, 54.92, 65.62, 67.98, 120.12, 125.34, 127.06, 127.65, 140.71, 140.72, 143.80, 143.91, 155.95, 168.93, 171.07, 172.34, 194.06.

IR (CHCl₃): 3450, 3420, 3318, 3270, 3117, 3069, 2986, 2939, 2865, 2110, 1727, 1668, 1638, 1579, 1504, 1479, 1465, 1451, 1386, 1377, 1233, 1184, 1146, 1105, 1033, 622, 426 cm⁻¹.

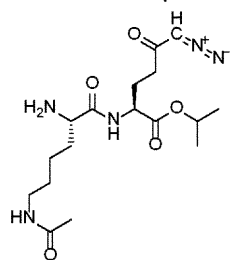
旋光度: [α]²²_D - 18.9° (c 0.111, CH₃OH).

ESI MS: 628 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₃₂H₃₉O₇N₅Na 628.27417; 測定値 628.27430.

【0179】

実施例3 2-(6-アセトアミド-2-アミノヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物3)



化合物2(5.00g、8.26mmol、1当量)をドライDCM(150ml)に溶解し、ジエチルアミン(3.51g、4.97mL、41.3mmol、5当量)を加えた。反応混合物を一晩室温(20時間)で攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルで精製して、2.91g(92%)の黄色の固体化合物3を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.20 (3H, d, $J = 6.0$), 1.21 (3H, d, $J = 6.0$), 1.33 – 1.53 (4H, m), 1.56 – 1.68 (1H, m), 1.72 – 1.84 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.91 – 2.02 (1H, m), 2.09 – 2.21 (1H, m), 2.28 – 2.48 (2H, m), 3.10 – 3.25 (2H, m), 3.43 – 3.73 (3H, m), 4.43 (1H, td, $J = 8.1$, 4.7), 4.97 (1H, hept, $J = 6.0$), 5.46 (1H, bs), 6.51 (1H, bs), 8.05 (1H, d, $J = 7.7$).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.76, 22.57, 23.22, 27.29, 29.06, 29.71, 33.92, 36.70, 39.06, 51.84, 54.53, 55.13, 69.40, 170.66, 171.24, 174.15, 194.15.

IR (KBr): 3432, 2110, 1731, 1635, 1615, 1547, 1453, 1377, 1217, 1106 cm^{-1} .

10

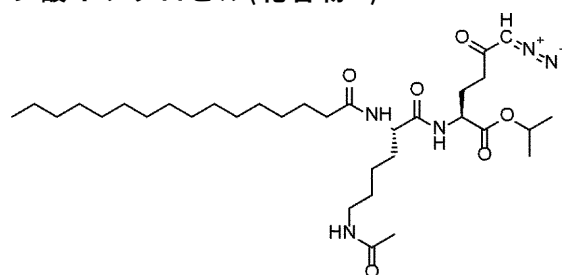
旋光度: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} - 8.8^\circ$ (c 0.283, DMF).

ESI MS: 406 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: 計算値 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_5\text{Na}$ 406.20609; 測定値 406.20612.

【0180】

実施例4 2-(6-アセトアミド-2-パルミタミドヘキサナムド)-6-ジアゾ-5-オキソ-ヘキサナムドイソプロピル(化合物4)



20

パルミチン酸(184mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)をドライDCM(10mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341 μL 、1.96mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(5mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液をシリンジで2分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で15分間および室温で45分間攪拌した。DCM(30mL)を加え、溶液を H_2O (2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 、20:1)に供して所望の生成物4(255mg、63%)を黄色の固形物として得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 0.86 (3H, d, $J = 6.8$), 1.18 – 1.32 (30H, m), 1.34 – 1.44 (2H, m), 1.47 – 1.64 (4H, m), 1.65 – 1.74 (1H, m), 1.77 – 1.88 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.97 – 2.05 (1H, m), 2.13 – 2.24 (3H, m), 2.33 – 2.48 (2H, m), 3.23 (2H, q, $J = 6.3$), 4.48 (2H, m), 5.00 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.35 (1H, bs), 6.14 (1H, t, $J = 5.8$), 6.45 (1H, d, $J = 7.5$), 7.35 (1H, d, $J = 6.4$).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 14.24, 21.83, 21.85, 22.11, 22.80, 23.31, 25.86, 26.59, 28.76, 29.47 (2C), 29.49, 29.64, 29.77 (2C), 29.78, 29.81 (3C), 32.03, 32.07, 36.53, 36.71, 38.75, 52.35, 52.70, 55.18, 69.52, 170.58, 171.23, 172.08, 173.58, 194.13.

40

IR (CHCl_3): 3447, 3417, 3314, 2928, 2871, 2855, 2110, 1731, 1659, 1525, 1507, 1467, 1456, 1385, 1377, 1367, 1236, 1105 cm^{-1} .

旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 6.0^\circ$ (c 0.380, CHCl_3).

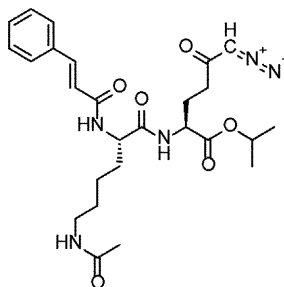
ESI MS: 644 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: 計算値 $\text{C}_{33}\text{H}_{59}\text{O}_6\text{N}_5\text{Na}$ 644.43576; 測定値 644.43572.

50

【0181】

実施例5 2-(6-アセトアミド-2-(4-フェニルブタ-3-エンアミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物5)



10

トランス桂皮酸(106mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)をドライDCM(10mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(5mL)中の3(250mg、0.652mmol)の溶液をシリンジで2分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で15分間および室温で45分間攪拌した。DCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH、20:1)に供して化合物5(271mg、81%)を淡黄色の固形物として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.21 (3H, d, *J* = 6.4), 1.23 (3H, d, *J* = 6.4), 1.38 – 1.59 (4H, m), 1.72 – 1.83 (1H, m), 1.84 – 1.93 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.94 – 2.05 (1H, m), 2.15 – 2.25 (1H, m), 2.32 – 2.46 (2H, m), 3.14 – 3.29 (2H, m), 4.45 (1H, dq, *J* = 8.3, 4.7), 4.68 (1H, q, *J* = 7.5), 5.00 (1H, hept, *J* = 6.4), 5.33 (1H, bs), 6.40 (1H, t, *J* = 5.4), 6.59 (1H, d, *J* = 15.7), 7.23 (1H, d, *J* = 7.7), 7.28 – 7.34 (3H, m), 7.43 – 7.49 (2H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 15.7), 7.71 (1H, d, *J* = 7.1).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.80, 21.81, 22.30, 23.28, 26.68, 28.89, 32.11, 36.51, 38.80, 52.29, 53.09, 55.06, 69.44, 120.56, 127.92 (2C), 128.93 (2C), 129.92, 134.73, 141.50, 166.25, 170.67, 171.22, 172.24, 193.97.

30

IR (CHCl₃): 3447, 3412, 3304, 3027, 2110, 1731, 1660, 1629, 1600, 1579, 1528, 1507, 1494, 1450, 1387, 1376, 1370, 1233, 1105, 1082, 1029, 988, 977, 907, 712, 561 cm⁻¹.

旋光度: [α]²⁰_D - 5.3° (c 0.285, CHCl₃).

ESI MS: 536 ([M + Na]⁺).

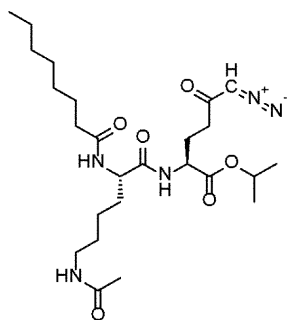
HR ESI MS: 計算値 C₂₆H₃₅O₆N₅Na 536.24795; 測定値 536.24797.

40

【0182】

実施例6 2-(6-アセトアミド-2-オクタナミドヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物6)

50



10

オクタン酸(103mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)をドライDCM(10mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでドライDCM(5mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液をシリンジで2分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で15分間および室温で45分間攪拌した。DCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH、20:1)に供して所望の生成物6(216mg、65%)を淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.87 (3H, t, *J* = 7.0), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3), 1.26 – 1.32 (6H, m), 1.35 – 1.45 (2H, m), 1.49 – 1.60 (2H, m), 1.60 – 1.75 (5H, m), 1.80 – 1.91 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.99 – 2.07 (1H, m), 2.15 – 2.21 (1H, m), 2.22 (2H, t, *J* = 6.9), 2.37 – 2.49 (2H, m), 3.25 (2H, q, *J* = 6.2), 4.44 (2H, m), 5.03 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.34 (1H, bs), 5.97 (1H, t, *J* = 6.3), 6.31 (1H, d, *J* = 7.7), 7.17 (1H, d, *J* = 5.5).

20

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 14.12, 21.78 (2C), 22.13, 22.65, 23.21, 25.81, 26.58, 28.74, 29.07, 29.33, 29.74, 31.74, 32.08, 36.60, 38.75, 52.27, 52.67, 55.08, 69.40, 170.56, 171.19, 172.15, 173.56, 194.04.

IR (CHCl₃): 3449, 3417, 3313, 2931, 2858, 2827, 2110, 1731, 1659, 1524, 1508, 1387, 1377, 1370, 1235, 1106 cm⁻¹.

30

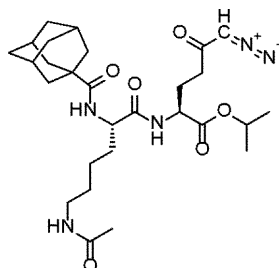
旋光度: [α]_D²⁰ - 4.8° (c 0.227, CHCl₃).

ESI MS: 532 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₅H₄₃O₆N₅Na 532.31056, 測定値 532.31063.

【0183】

実施例7 2-(6-アセトアミド-2-アダマンタン-1-カルボキサミド)ヘキサナムド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物7)



40

1-アダマンタンカルボン酸(129mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)をドライDCM(10mL)に懸濁し、懸濁液を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いでド

50

ライDCM(10mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液をシリンジで2分間かけて加えた。反応混合物を不活性雰囲気下0℃で15分間および室温で45分間撹拌した。DCM(30mL)を加え、溶液をH₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。DCMを真空中で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH、20:1)に供して所望の生成物7(292mg、82%)を淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3), 1.33 – 1.44 (2H, m), 1.49 – 1.61 (2H, m), 1.64 – 1.79 (7H, m), 1.82 – 1.89 (7H, m), 1.97 (3H, s), 1.99 – 2.07 (4H, m), 2.13 – 2.25 (1H, m), 2.33 – 2.48 (2H, m), 3.15 – 3.34 (2H, m), 4.37 – 4.49 (2H, m), 5.02 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.33 (1H, bs), 6.04 (1H, bs), 6.36 (1H, d, *J* = 6.8), 7.18 (1H, bs).

10

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.72, 21.74, 22.05, 23.13, 26.47, 28.04 (3C), 28.57, 32.34, 36.42 (3C), 36.58, 38.82, 39.16 (3C), 40.64, 52.15, 52.24, 54.99, 69.30, 170.44, 171.15, 172.21, 178.14, 193.94.

IR (CHCl₃): 3448, 3419, 3316, 2931, 2912, 2853, 2110, 1731, 1658, 1640, 1541, 1518, 1504, 1453, 1387, 1377, 1370, 1347, 1319, 1236, 1105, 976 cm⁻¹.

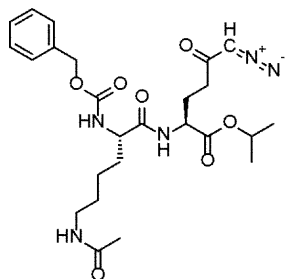
旋光度: [α]_D²⁰ - 4.1° (c 0.220, CHCl₃).

ESI MS: 568 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₈H₄₃O₆N₅Na 568.31056; 測定値 568.31055.

[0184]

実施例8 2-(6-アセトアミド-2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物8)



30

化合物3(250mg、0.652mmol、1当量)をドライDCM(10mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。TEA(82mg、114 μL、0.815mmol、1.25当量)に続いて、ドライDCM(2mL)中のクロロギ酸ベンジル(133mg、112 μL、0.782mmol、1.2当量)の溶液を加えた。得られた混合物を0℃で15分間および室温で45分間撹拌した。DCMを蒸発させ、残渣をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製して化合物8(203mg、60%)を淡黄色の固形物として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.24 (3H, d, $J = 6.2$), 1.26 (3H, d, $J = 6.2$), 1.37 – 1.59 (3H, m), 1.63 – 1.74 (1H, m), 1.74 – 1.90 (2H, m), 1.94 (3H, s), 1.94 – 2.06 (1H, m), 2.11 – 2.26 (1H, m), 2.29 – 2.50 (2H, m), 3.16 – 3.32 (2H, m), 4.19 (1H, q, $J = 7.0$), 4.45 (1H, td, $J = 8.1$, 4.5), 5.02 (1H, hept, $J = 6.2$), 5.10 (2H, bs), 5.26 (1H, bs), 5.56 (1H, d, $J = 7.7$), 5.91 (1H, bs), 7.11 (1H, bs), 7.27 – 7.41 (5H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.80, 21.81, 22.20, 23.27, 26.67, 28.79, 29.78, 32.30, 36.50, 38.87, 52.27, 54.59, 55.18, 66.97, 69.53, 128.01 (2C), 128.24, 128.61 (2C), 136.40, 170.48, 171.23, 171.96, 194.16.

IR (CHCl_3): 3450, 3419, 3316, 3116, 3092, 3068, 3026, 2985, 2930, 2873, 2856, 2110, 1727, 1668, 1635, 1587, 1506, 1466, 1455, 1388, 1377, 1349, 1233, 1184, 1146, 1105, 1082, 1063, 1041, 1029, 1004, 698 cm^{-1} .

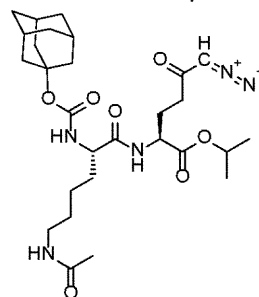
旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 9.3^\circ$ (c 0.043, CHCl_3).

ESI MS: 540 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: 計算値 $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{N}_5\text{Na}$ 540.24287; 測定値 540.24292.

【0185】

実施例9 2-(6-アセトアミド-2-((((アダマンタン-1-イル)オキシ)カルボニル)アミノ)-ヘキサナムド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物9)



化合物3(250mg、0.652mmol、1当量)をドライDCM(10mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。TEA(79mg、109 μL 、0.782mmol、1.2当量)に続いて、ドライDCM(3mL)中のクロロギ酸アダマンタニル(168mg、0.782mmol、1.2当量)の溶液を加えた。得られた混合物を0℃で15分間および室温で45分間攪拌した。DCMを蒸発させ、粗生成物をLC($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1)によって精製した。所望の化合物9が淡黄色の固形物として収率55%(201mg)で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.37 – 1.46 (2H, m), 1.49 – 1.58 (2H, m), 1.59 – 1.69 (7H, m), 1.76 – 1.89 (1H, m), 1.97 (3H, s), 2.06 – 2.11 (6H, m), 2.11 – 2.18 (4H, m), 2.15 – 2.26 (1H, m), 2.30 – 2.52 (2H, m), 3.16 – 3.32 (2H, m), 4.08 (1H, q, *J* = 6.9), 4.47 (1H, ddd, *J* = 8.5, 7.5, 4.4), 5.03 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.16 (1H, d, *J* = 7.2), 5.32 (1H, bs), 5.86 (1H, bs), 6.96 (1H, d, *J* = 6.5).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.79 (2C), 22.42, 23.28, 26.88, 28.81, 30.89 (3C), 36.22 (3C), 36.53, 38.93, 41.69 (3C), 45.40, 52.13, 54.15, 55.06, 69.48, 79.84, 155.41, 170.42, 171.25, 172.31, 194.05.

IR (CHCl₃): 3598, 3445, 3420, 2933, 2918, 2854, 2110, 1730, 1706, 1669, 1637, 1518, 1494, 1456, 1386, 1377, 1367, 1354, 1318, 1272, 1236, 1111, 1104, 1086, 1057, 968, 551 cm⁻¹.

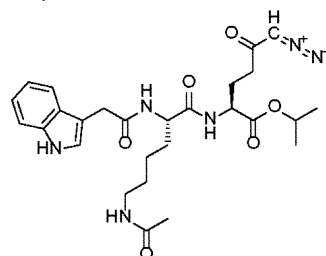
旋光度: [α]_D²⁰ - 2.0° (c 0.151, CHCl₃).

ESI MS: 584 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₈H₄₃O₇N₅Na 584.30547; 測定値 584.30551.

【0186】

実施例10 2-(2-(2-(1H-インドール-3-イル)アセトアミド)-6-アセトアミドヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物10)



3-インドリル酢酸(126mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DCM(8mL)に溶解させ、反応混合物を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DCM(4mL)中の化合物3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を0℃でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。DCM(30mL)を加え、有機相を10%NaHCO₃(50mL)、H₂O(50mL)およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH 20:1)によって精製した。所望の生成物10を淡黄色の固形物(189mg、収率53%)として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.22 (3H, d, $J = 6.3$), 1.24 (3H, d, $J = 6.3$), 1.20 – 1.26 (2H, m), 1.35 – 1.47 (2H, m), 1.48 – 1.61 (1H, m), 1.70 – 1.81 (1H, m), 1.86 – 1.95 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.08 – 2.19 (1H, m), 2.21 – 2.37 (2H, m), 3.13 (2H, q, $J = 6.5$), 3.75 (2H, bs), 4.33 – 4.45 (2H, m), 5.00 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.14 (1H, bs), 5.82 (1H, bs), 6.37 (1H, d, $J = 7.6$), 7.06 (1H, d, $J = 6.4$), 7.13 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$), 7.17 (1H, d, $J = 2.1$), 7.21 (1H, ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.1, 0.9$), 7.58 (1H, dd, $J = 7.8, 1.0$), 8.43 (1H, bs).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 21.83 (2C), 22.24, 23.29, 26.64, 28.73, 31.77, 33.50, 36.39, 38.99, 52.24, 52.95, 55.07, 69.53, 108.73, 111.69, 118.66, 119.89, 122.48, 123.94, 127.14, 136.53, 170.61, 171.20, 171.87, 172.10, 194.23.

IR (KBr): 3304, 3081, 3062, 2106, 1732, 1647, 1542, 1458, 1437, 1375, 1215, 1106 cm^{-1} .

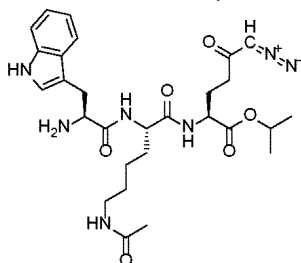
旋光度: $[\alpha]_D^{20} - 1.9^\circ$ (c 0.260, CHCl_3).

ESI MS: 563 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS: 計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{N}_6\text{Na}$ 563.25885; 測定値 563.25890.

【0187】

実施例11 2-(6-アセトアミド-2-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロパンアミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物11)



Fmoc-L-Trp-OH(306mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DMF(8mL)に溶解し、反応混合物を 0°C まで冷却した。DIEA(253mg、341 μL 、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DMF(4mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を 0°C でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。ジエチルアミン(477mg、674 μL 、6.52mmol、10当量)を混合物に加えてFmoc保護基を除去し、溶液を不活性雰囲気下室温で一晩攪拌した。DMFを蒸発させた。DCM(100mL)を加え、粗生成物をLC($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7:1)によって精製した。所望の生成物11(194mg、収率52%)を淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): 1.16 (3H, d, *J* = 6.3), 1.18 (3H, d, *J* = 6.3), 1.18 – 1.24 (2H, m), 1.29 – 1.41 (2H, m), 1.42 – 1.54 (1H, m), 1.55 – 1.67 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.78 – 1.86 (1H, m), 1.90 – 2.03 (1H, m), 2.32 – 2.45 (2H, m), 2.79 (1H, dd, *J* = 14.4, 8.4), 2.97, q, *J* = 6.8), 3.11 (1H, dd, *J* = 14.3, 4.2), 2.08 (2H, bs), 3.55 (dd, 1H, *J* = 8.4, 4.3), 4.16 (1H, ddd, *J* = 9.1, 7.2, 5.2), 4.32 (1H, td, *J* = 7.8, 5.2), 4.88 (1H, hept, *J* = 6.3), 6.04 (1H, bs), 6.97 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.1), 7.06 (1H, ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2), 7.18 (1H, d, *J* = 2.4), 7.33 (1H, dt, *J* = 8.1, 0.9), 7.58 (1H, d, *J* = 7.9), 7.79 (1H, t, *J* = 5.6), 8.11 (1H, d, *J* = 8.2), 8.37 (1H, d, *J* = 7.3), 10.87 (1H, d, *J* = 2.4).

10

¹³C NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO): 21.45, 21.50, 22.34, 22.62, 25.76, 28.98, 30.37, 32.36, 38.43, 41.56, 51.52, 51.68, 54.80, 56.03, 68.00, 110.05, 111.33, 118.23, 118.45, 120.90, 123.99, 127.39, 136.24, 168.95, 170.97, 171.71, 173.59, 194.03.

IR (KBr): 3277, 3084, 2105, 1731, 1666, 1643, 1545, 1457, 1439, 1375, 1212, 1106 cm⁻¹.

旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 37.6^{\circ}$ (c 0.226, CHCl₃).

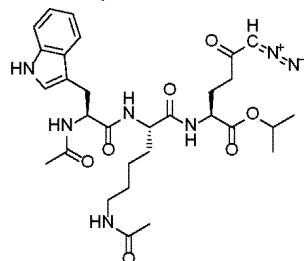
20

ESI MS: 570 ([M + H]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₈H₄₀O₆N₇ 570.30346; 測定値 570.30349.

[0188]

実施例12 2-(6-アセトアミド-2-(2-アセトアミド-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン-アミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル (化合物12)



30

出発物質11(150mg、0.263mmol、1当量)を無水DMF(5mL)に溶解し、ピリジン(42mg、42μL、0.527mmol、2当量)に続いて無水酢酸(32mg、30μL、0.316mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で2時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製して化合物12(129mg、80%)を淡黄色の固形物として得た。

40

50

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOD): 1.25 (3H, d, *J* = 6.3), 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.30 – 1.37 (2H, m), 1.42 – 1.54 (2H, m), 1.55 – 1.68 (1H, m), 1.72 – 1.84 (1H, m), 1.85 – 1.93 (1H, m), 1.93 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.10 – 2.22 (1H, m), 2.36 – 2.47 (2H, m), 3.08 – 3.18 (3H, m), 3.28 (1H, dd, *J* = 9.2, 6.0), 4.27 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.7), 4.33 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.9), 4.69 (1H, dd, *J* = 7.6, 5.9), 5.01 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.72 (1H, bs), 7.02 (1H, t, *J* = 7.4), 7.10 (1H, t, *J* = 7.4), 7.14 (1H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 8.0), 7.61 (1H, d, *J* = 7.8).

¹³C NMR (101 MHz, *d*₄-MeOD): 21.99 (2C), 22.57, 22.60, 23.96, 27.59, 28.73, 29.93, 32.50, 37.25, 40.19, 53.19, 54.62, 55.66, 56.22, 70.34, 110.83, 112.30, 119.34, 119.81, 122.44, 124.53, 128.86, 137.99, 172.42, 173.20, 173.26, 174.07 (2C), 196.98.

IR (KBr): 3295, 3090, 3063, 2107, 1729, 1660, 1644, 1542, 1459, 1437, 1375, 1231, 1106 cm⁻¹.

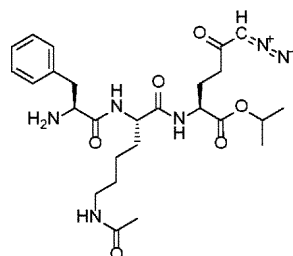
旋光度: [α]_D²⁰ - 18.0° (c 0.260, DMF).

ESI MS: 634 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₃₀H₄₁O₇N₇Na 634.29597; 測定値 634.29598.

【0189】

実施例13 2-(6-アセトアミド-2-(2-アミノ-3-フェニルプロパンアミド)-ヘキササンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物13)



Fmoc-L-Phe-OH(278mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DMF(8mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DMF(4mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を0℃でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。ジエチルアミン(477mg、674μL、6.52mmol、10当量)を混合物に加えてFmoc保護基を除去し、溶液を不活性雰囲気下室温で一晩攪拌した。DMFを蒸発させ、粗生成物をLC(CHCl₃/MeOH 20:1)によって精製した。所望の生成物13(221mg、収率64%)を淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (3H, d, *J* = 6.3), 1.25 (3H, d, *J* = 6.3), 1.19 – 1.28 (2H, m), 1.29 – 1.39 (2H, m), 1.46 – 1.57 (2H, m), 1.62 – 1.72 (1H, m), 1.78 – 1.89 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.95 – 2.04 (1H, m), 2.09 – 2.22 (1H, m), 2.32 – 2.49 (2H, m), 2.72 (1H, ddd, *J* = 13.8, 9.2, 1.5), 3.15 – 3.29 (3H, m), 3.66 (1H, ddd, *J* = 9.2, 3.9, 1.5), 4.37 – 4.48 (2H, m), 5.01 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.34 (1H, bs), 6.09 (1H, bs), 7.18 – 7.25 (3H, m), 7.28 – 7.33 (2H, m), 7.36 (1H, bs), 7.88 (1H, d, *J* = 8.5).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.86 (2C), 22.36, 23.35, 26.50, 28.80, 31.95, 36.59, 38.99, 40.96, 52.41, 52.55, 55.20, 56.45, 69.52, 127.02, 128.84 (2C), 129.42 (2C), 137.67, 170.44, 171.23, 171.84, 174.64, 194.27.

IR (CHCl₃): 3449, 3358, 3334, 2984, 2110, 1731, 1661, 1648, 1632, 1515, 1496, 1467, 1388, 1376, 1349, 1184, 1146, 1105, 1031, 703 cm⁻¹.

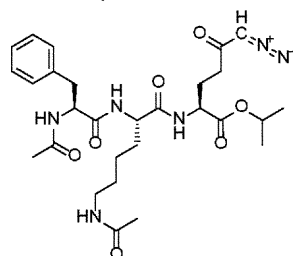
旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 23.3^{\circ}$ (c 0.073, CHCl₃).

ESI MS: 553 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₆H₃₈O₆N₆Na 553.27450; 測定値 553.27490.

【0190】

実施例14 2-(6-アセトアミド-2-(2-アセトアミド-3-フェニルプロパンアミド)-ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物14)



出発物質13(150mg、0.283mmol、1当量)を無水DMF(5mL)に溶解し、ピリジン(45mg、46μL、0.565mmol、2当量)に続いて無水酢酸(35mg、32μL、0.339mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で2時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をLC(CHCl₃/MeOH 20:1)によって精製して化合物14(125mg、77%)を淡黄色の固形物として得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO): 1.17 (3H, d, *J* = 6.3), 1.18 (3H, d, *J* = 6.3), 1.23 – 1.31 (2H, m), 1.32 – 1.43 (2H, m), 1.46 – 1.59 (1H, m), 1.60 – 1.72 (1H, m), 1.74 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.78 – 1.85 (1H, m), 1.90 – 2.01 (1H, m), 2.33 – 2.44 (2H, m), 2.70 (1H, dd, *J* = 14.0, 10.4), 2.95 – 3.03 (3H, m), 4.16 (1H, ddd, *J* = 9.3, 7.4, 5.2), 4.23 (1H, td, *J* = 8.3, 5.3), 4.51 (1H, ddd, *J* = 10.2, 8.3, 4.0), 4.88 (1H, hept, *J* = 6.3), 6.04 (1H, bs), 7.14 – 7.21 (1H, m), 7.22 – 7.30 (4H, m), 7.79 (1H, t, *J* = 5.6), 8.03 (1H, d, *J* = 7.9), 8.07 (1H, d, *J* = 8.3), 8.25 (1H, d, *J* = 7.4).

10

¹³C NMR (101 MHz, *d*₆-DMSO): 21.93, 21.97, 22.92, 23.09, 23.14, 26.31, 29.44, 32.25, 37.88, 38.85, 51.92, 52.74, 54.35, 56.03, 68.45, 126.64, 128.46, 129.56, 138.53, 169.38, 169.70, 171.44, 171.80, 172.18, 194.51.

IR (KBr): 3283, 3082, 3033, 2102, 1725, 1685, 1638, 1547, 1498, 1454, 1388, 1374, 1282, 1224, 1108, 701 cm⁻¹.

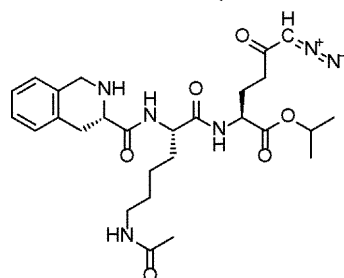
旋光度: [α]_D²⁰ - 14.7° (c 0.156, DMF).

ESI MS: 595 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₈H₄₀O₇N₆Na 595.28507; 測定値 595.28522.

【0191】

実施例15 2-(6-アセトアミド-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物15)



30

Fmoc-L-Tic-OH(286mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DMF(8mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DMF(4mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を0℃でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。ジエチルアミン(477mg、674μL、6.52mmol、10当量)を混合物に加えてFmoc保護基を除去し、溶液を不活性雰囲気下室温で一晩攪拌した。DMFを蒸発させ、粗生成物をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製した。所望の生成物15(202mg、収率57%)を淡黄色の固形物として得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): 1.17 (3H, d, $J = 6.3$), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$), 1.20 – 1.28 (2H, m), 1.29 – 1.41 (2H, m), 1.46 – 1.58 (1H, m), 1.59 – 1.71 (1H, m), 1.77 (3H, s), 1.77 – 1.86 (1H, m), 1.92 – 2.03 (1H, m), 2.35 – 2.47 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 16.3, 10.0$), 2.92 (1H, dd, $J = 16.3, 4.9$), 2.98 (2H, q, $J = 6.9$), 3.46 (1H, dd, $J = 9.7, 4.8$), 3.82 – 3.95 (2H, m), 4.17 (1H, ddd, $J = 9.3, 7.3, 5.1$), 4.33 (1H, dt, $J = 8.2, 5.1$), 4.89 (1H, hept, $J = 6.3$), 6.07 (1H, bs), 7.01 – 7.08 (1H, m), 7.08 – 7.16 (4H, m), 7.77 (1H, t, $J = 5.6$), 7.93 (1H, d, $J = 8.3$), 8.38 (1H, d, $J = 7.4$).

10

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, d_6 -DMSO): 21.46, 21.50, 22.43, 22.60, 25.76, 28.92, 30.84, 32.32, 36.20, 38.37, 46.51, 51.49, 51.67, 55.63, 55.71, 68.01, 125.62, 125.70, 125.87, 128.81, 134.44, 136.21, 168.87, 170.97, 171.75, 172.28, 194.04.

IR (KBr): 3302, 3089, 2106, 1735, 1663, 1630, 1543, 1512, 1451, 1434, 1386, 1375, 1214, 1107, 703 cm^{-1} .

旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 43.2^\circ$ (c 0.118, CHCl_3).

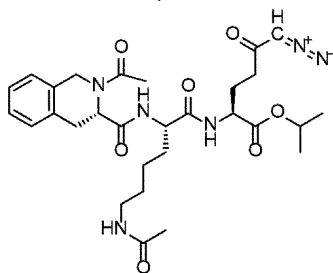
ESI MS: 543 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

20

HR ESI MS: 計算値 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}_6$ 543.29256; 測定値 543.29255.

【0192】

実施例16 2-(6-アセトアミド-2-(2-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキサミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物16)



30

出発物質15(150mg、0.276mmol、1当量)を無水DMF(5mL)に溶解し、ピリジン(44mg、45 μL 、0.553mmol、2当量)に続いて無水酢酸(34mg、31 μL 、0.332mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で3時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をLC($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 15:1)によって精製して化合物16(135mg、83%)を淡黄色の固形物(異性体の混合物約5:1)として得た。

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 主要異性体): 1.23 (3H, d, $J = 6.3$), 1.24 (3H, d, $J = 6.3$), 1.28 – 1.54 (3H, m), 1.64 – 1.75 (1H, m), 1.95 (3H, s), 1.95 – 2.03 (2H, m), 2.09 – 2.18 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.32 – 2.44 (2H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 9.3, 6.2$), 3.12 (2H, q, $J = 6.2$), 3.30 (1H, dd, $J = 15.4, 4.9$), 4.30 (1H, td, $J = 8.0, 4.6$), 4.39 (1H, ddd, $J = 9.1, 7.7, 4.3$), 4.53 – 4.70 (2H, m), 4.96 (1H, dd, $J = 5.2, 4.0$), 5.00 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.38 (1H, bs), 6.23 (1H, t, $J = 5.7$), 6.67 (1H, d, $J = 7.8$), 7.09 (1H, d, $J = 7.7$), 7.13 – 7.25 (4H, m).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , 主要異性体): 21.75, 21.83, 21.84, 22.51, 23.34, 26.70, 28.60, 31.43, 32.95, 36.71, 38.79, 47.42, 52.33, 52.60, 54.89, 58.00, 69.48, 125.97, 127.17, 128.17, 128.19, 133.10, 134.06, 170.52, 171.03, 171.25, 171.44, 171.67, 194.44.

IR (CHCl_3): 3449, 3413, 3337, 3116, 3073, 2109, 1731, 1661, 1636, 1514, 1460, 1437, 1385, 1377, 1365, 1321, 1262, 1235, 1118, 1105, 968, 823 cm^{-1} .

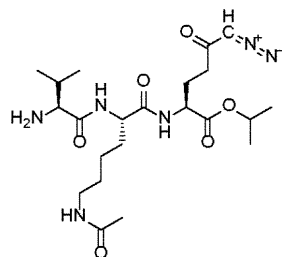
旋光度: $[\alpha]^{20}_{\text{D}} - 5.8^\circ$ (c 0.188, CHCl_3).

ESI MS : 607 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

HR ESI MS : 計算値 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{N}_6\text{Na}$ 607.28507; 測定値 607.28511.

【0193】

実施例 17 2-(6-アセトアミド-2-(2-アミノ-3-メチルブタンアミド)-ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物17)



Fmoc-L-Val-OH(243mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DMF(8mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341 μL 、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DMF(4mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を0℃でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。ジエチルアミン(477mg、674 μL 、6.52mmol、10当量)を混合物に加えてFmoc保護基を除去し、溶液を不活性雰囲気下室温で一晩攪拌した。DMFを蒸発させ、粗生成物をLC($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1)によって精製した。所望の生成物17(173mg、収率55%)を淡黄色の固形物として得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.83 (3H, d, *J* = 6.9), 0.99 (3H, d, *J* = 6.9), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.35 – 1.45 (2H, m), 1.48 – 1.62 (4H, m), 1.65 – 1.75 (1H, m), 1.82 – 1.93 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.96 – 2.05 (1H, m), 2.13 – 2.23 (1H, m), 2.24 – 2.32 (1H, m), 2.33 – 2.49 (2H, m), 3.16 – 3.30 (2H, m), 3.27 (1H, d, *J* = 3.8), 4.39 – 4.47 (2H, m), 5.02 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.34 (1H, bs), 6.01 (1H, bs), 7.23 (1H, d, *J* = 7.0), 7.87 (1H, d, *J* = 8.0).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 16.27, 19.84, 21.86, 21.88, 22.49, 23.35, 26.62, 28.75, 31.03, 31.98, 36.55, 39.00, 52.40, 52.52, 55.24, 60.28, 69.55, 170.43, 171.23, 171.92, 174.94, 194.23.

10

IR (CHCl₃): 3412, 3339, 3277, 2982, 2872, 2110, 1731, 1662, 1639, 1515, 1466, 1376, 1349, 1182, 1146, 1105, 1042 cm⁻¹.

旋光度: [α]_D²⁰ - 7.3 ° (c 0.041, CHCl₃).

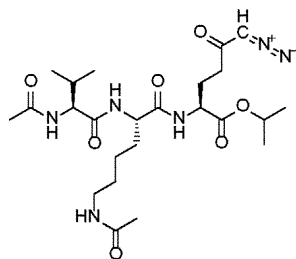
ESI MS: 505 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₂H₃₈O₆N₆Na 505.27450; 測定値 505.27454.

【0194】

実施例18 2-(6-アセトアミド-2-(2-アセトアミド-3-メチルブタンアミド)-ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物18)

20



出発物質17(150mg、0.310mmol、1当量)を無水DMF(5mL)に溶解し、ピリジン(49mg、50μL、0.622mmol、2当量)に続いて無水酢酸(38mg、35μL、0.373mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で2時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製して化合物18(120mg、74%)を淡黄色の固形物として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOD): 0.97 (3H, d, *J* = 6.9), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9), 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3), 1.31 – 1.37 (1H, m), 1.39 – 1.59 (4H, m), 1.63 – 1.76 (1H, m), 1.77 – 1.90 (1H, m), 1.94 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.02 – 2.11 (1H, m), 2.13 – 2.25 (1H, m), 2.39 – 2.55 (2H, m), 3.10 – 3.26 (2H, m), 4.17 (1H, d, *J* = 7.3), 4.32 (1H, dd, *J* = 8.6, 5.7), 4.37 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.7), 5.01 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.83 (1H, bs).

40

¹³C NMR (101 MHz, *d*₄-MeOD): 18.78, 19.77, 21.99 (2C), 22.43, 22.59, 24.10, 27.66, 29.91, 31.77, 32.61, 37.27, 40.17, 53.15, 54.57, 56.22, 60.41, 70.34, 172.45, 173.21, 173.41, 173.85, 174.23, 196.91.

IR (CHCl₃): 3426, 3277, 2960, 2875, 2110, 1721, 1660, 1628, 1537, 1465, 1386, 1376, 1348, 1181, 1147, 1106, 1042 cm⁻¹.

旋光度:[α]_D²⁰ - 38.6 ° (c 0.189, DMF).

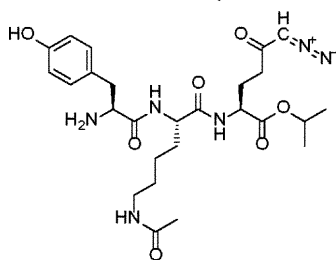
50

ESI MS:547 ($[M + Na]^+$).

HR ESI MS:計算値 $C_{24}H_{40}O_7N_6Na$ 547.28507;測定値 547.28516.

【0195】

実施例19 2-(6-アセトアミド-2-(2-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパンアミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸(化合物19)イソプロピル



10

Fmoc-L-Tyr-OH(289mg、0.717mmol、1.1当量)およびHATU(298mg、0.782mmol、1.2当量)を無水DMF(8mL)に溶解し、反応混合物を0℃まで冷却した。DIEA(253mg、341μL、1.96mmol、3当量)を加え、反応混合物を15分間同じ温度で攪拌した。最後に、無水DMF(4mL)中の3(250mg、0.652mmol、1当量)の溶液を滴下した。混合物を0℃でさらに30分間および室温で3時間攪拌した。ジエチルアミン(477mg、674μL、6.52mmol、10当量)を混合物に加えてFmoc保護基を除去し、溶液を不活性雰囲気下室温で一晩攪拌した。DMFを蒸発させ、粗生成物をLC($CHCl_3$ /MeOH 6:1)によって精製した。所望の生成物19(118mg、収率33%)を淡黄色の固形物として得た。

20

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOD): 1.26 (3H, d, $J = 6.3$), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$), 1.28 – 1.33 (1H, m), 1.33 – 1.58 (4H, m), 1.60 – 1.73 (1H, m), 1.74 – 1.86 (1H, m), 1.95 (3H, s), 2.14 – 2.25 (1H, m), 2.41 – 2.52 (2H, m), 2.76 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4$), 2.97 (1H, dd, $J = 13.8, 5.2$), 3.17 (2H, t, $J = 6.9$), 3.60 (1H, t, $J = 6.3$), 4.29 – 4.40 (2H, m), 5.02 (1H, hept, $J = 6.3$), 5.82 (1H, bs), 6.74 (2H, d, $J = 8.2$), 7.06 (2H, d, $J = 8.2$).

^{13}C NMR (101 MHz, d_4 -MeOD): 21.99 (2C), 22.61, 23.94, 27.51, 29.98, 32.94, 37.27, 40.17, 41.12, 53.25, 53.34, 54.29, 57.33, 70.33, 116.32 (2C), 129.05, 131.51 (2C), 157.33, 172.40, 173.16, 174.15, 176.51, 196.89.

30

IR (KBr): 3290, 3082, 2984, 2953, 2926, 2856, 2107, 1730, 1651, 1638, 1614, 1594, 1543, 1516, 1466, 1384, 1375, 1349, 1292, 1267, 1227, 1173, 1145, 1106, 1029, 826, 690, 645, 404 cm^{-1} .

旋光度: $[\alpha]^{20}_D - 18.6^\circ$ (c 0.167, MeOH).

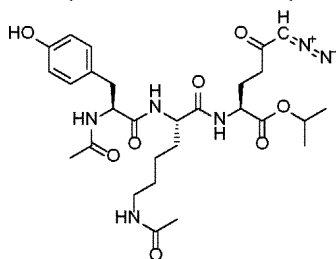
ESI MS:569 ($[M + Na]^+$).

HR ESI MS:計算値 $C_{26}H_{38}O_7N_6Na$ 569.26942;測定値 569.26948.

40

【0196】

実施例20 2-(6-アセトアミド-2-(2-アセトアミド-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパンアミド)ヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物20)



50

出発物質19(150mg、0.274mmol、1当量)を無水DMF(5mL)に溶解し、ピリジン(43mg、44 μ L、0.549mmol、2当量)に続いて無水酢酸(34mg、31 μ L、0.329mmol、1.2当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。DMFを蒸発させ、残渣をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製して化合物20(91mg、56%)を淡黄色の固形物として得た。

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOD): 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.27 (3H, d, *J* = 6.3), 1.29 – 1.33 (1H, m), 1.34 – 1.57 (4H, m), 1.62 – 1.74 (1H, m), 1.76 – 1.87 (1H, m), 1.92 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.14 – 2.24 (1H, m), 2.38 – 2.52 (2H, m), 2.79 (1H, dd, *J* = 14.0, 9.0), 3.04 (1H, dd, *J* = 14.1, 5.5), 3.17 (2H, td, *J* = 6.9, 2.0), 4.35 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.9), 4.29 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.6), 4.56 (1H, dd, *J* = 9.0, 5.5), 5.01 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.81 (1H, bs), 6.70 (2H, d, *J* = 8.5), 7.07 (2H, d, *J* = 8.5).

10

¹³C NMR (101 MHz, *d*₄-MeOD): 21.99 (2C), 22.41, 22.60, 24.04, 27.56, 29.94, 32.68, 37.32, 37.94, 40.20, 50.23, 53.23, 54.55, 56.41, 56.46, 70.37, 116.20 (2C), 129.02, 131.25 (2C), 157.29, 172.44, 173.25, 173.86, 174.09, 196.95.

IR (KBr): 3380, 3284, 3078, 3019, 2978, 2929, 2858, 2108, 1722, 1655, 1635, 1613, 1593, 1543, 1517, 1466, 1449, 1385, 1375, 1350, 1293, 1272, 1234, 1174, 1145, 1106, 1040, 825, 697, 645, 547, 406 cm⁻¹.

20

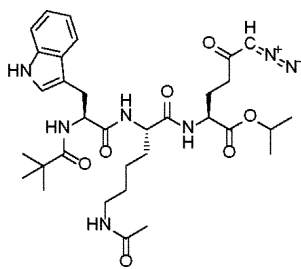
旋光度: [α]²⁰_D - 4.0° (c 0.273, MeOH).

ESI MS: 611 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₂₈H₄₀O₈N₆Na 611.27998; 測定値 611.28000.

【0197】

実施例21 2-(2-(3-(1H-インドール-3-イル)-2-ピバルアミドプロパンアミド)-6-アセトアミドヘキサンアミド)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸イソプロピル(化合物21)



30

化合物11(150mg、0.263mmol)を無水DMF(6mL)に溶解し、DIEA(68mg、92 μ L、0.527mmol、2当量)に続いて塩化トリメチルアセチル(41mg、42 μ L、0.342mmol、1.3当量)を加えた。得られた混合物を不活性雰囲気下室温で5時間攪拌した。DMFを蒸発させ、粗生成物をLC(CHCl₃/MeOH 10:1)によって精製して、83mg(48%)の黄色がかった固体化合物21を得た。

40

50

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.13 (9H, s), 1.24 (3H, d, *J* = 6.3), 1.26 (3H, d, *J* = 6.3), 1.21 – 1.30 (2H, m), 1.35 – 1.50 (2H, m), 1.51 – 1.62 (1H, m), 1.74 – 1.85 (1H, m), 1.93 – 2.04 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 – 2.21 (1H, m), 2.27 – 2.44 (2H, m), 3.08 (1H, dt, *J* = 13.7, 6.8), 3.21 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.8), 3.29 (1H, dt, *J* = 13.7, 6.8), 3.42 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.8), 4.25 – 4.44 (2H, m), 4.73 (1H, td, *J* = 7.1, 4.8), 5.02 (1H, hept, *J* = 6.3), 5.35 (1H, bs), 6.01 (1H, t, *J* = 5.9), 6.41 (1H, d, *J* = 7.3), 6.44 (1H, d, *J* = 7.3), 6.90 (1H, d, *J* = 7.6), 7.09 (1H, d, *J* = 2.4), 7.13 (1H, ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1), 7.19 (1H, ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2), 7.41 (1H, d, *J* = 8.0), 7.69 (1H, d, *J* = 7.8), 9.44 (1H, bs).

10

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 21.82 (2C), 21.95, 23.33, 26.98, 27.48 (3C), 29.20, 29.79, 31.64, 36.53, 39.17, 52.14, 53.07, 54.42, 55.32, 69.48, 109.50, 111.84, 118.39, 119.57, 122.09, 123.73, 127.57, 136.49, 170.91, 171.15, 171.34, 171.72, 179.05, 194.43.

IR (CHCl₃): 3477, 3447, 3418, 3326, 3117, 3084, 3062, 2967, 2110, 1731, 1660, 1620, 1603, 1548, 1524, 1504, 1495, 1458, 1419, 1398, 1385, 1376, 1368, 1321, 1262, 1236, 1105, 1069, 1011 cm⁻¹.

20

旋光度: [α]_D²⁰ - 18.3° (c 0.104, CHCl₃).

ESI MS: 676 ([M + Na]⁺).

HR ESI MS: 計算値 C₃₃H₄₇O₇N₇Na 676.34292; 測定値 676.34300.

【0198】

実施例22 生物学的試験

材料および方法

1. 腸および肝臓ホモジネートにおける代謝安定性: 化合物1~21を安定性およびDONの放出についてブタ組織ホモジネートにおいてエクスピボで評価した。簡単に説明すると、組織(例えば、肝臓または腸; 約10mg)を秤量し、pH=7.4の0.1Mリン酸カリウム緩衝液と共に10% w/vとして加えた。懸濁させた組織を、内容物が乳白色の溶液として存在するまでオンとオフを10秒ずつ交互に、組織音波ディスマンブレーターを用いて氷浴中に沈めたまま均質化した。実験のコンダクタンスのために、化合物を20 μMの最終濃度まで溶液に添加した。所定の時点で、添加された溶液のうち100 μLの分量を0.5 μMの内部標準を含有する300 μLの冷MeOHを入れた印をつけたチューブに取り出し、LC/MS/MSを介して、残存する化合物の割合およびDONの放出について分析した(Rais et al., 2016; Nedelcovych et al., 2017を参照されたい)。

30

【0199】

図1Aはブタ腸ホモジネートの存在下での60分間のインキュベーション後の未変化の化合物1~21の安定性を示す棒グラフである。図1Bは化合物1~21をブタ腸ホモジネートの存在下で60分間インキュベートした場合のDONの放出の程度を示す棒グラフである。

40

【0200】

図2Aはブタ肝臓ホモジネートの存在下での60分間のインキュベーション後の未変化の化合物1~21の安定性を示す棒グラフである。図2Bは化合物1~21をブタ肝臓ホモジネートの存在下で60分間インキュベートした場合のDONの放出の程度を示す棒グラフである。図はほとんどの化合物が肝臓ホモジネートの存在下では実質的に未変化のままであることを示している。

【0201】

2. ヒト腫瘍細胞対血漿分配: 血漿に対するP493リンパ腫腫瘍細胞への化合物の分配を評価するために、1000万個のP493細胞を含有するヒト血漿に化合物を添加し37°Cで60

50

分間インキュベートした。細胞血漿混合液を10,000gで10分間遠心分離し、次いで細胞および血漿中の親化合物およびDONをLC/MS/MS法を用いて定量した(Rais et al., 2016; Nedelcovych et al., 2017を参照されたい)。

【0202】

図3AはP493腫瘍細胞を含有するヒト血漿において化合物1~21をインキュベートした後のP493腫瘍細胞におけるDONの濃度を示す棒グラフである。図3BはP493腫瘍細胞を含有するヒト血漿において化合物1~21をインキュベートした後の血漿におけるDONの濃度を示す棒グラフである。図は血漿と比較してP493B細胞において化合物が優先的に分配されたことを示す。

【0203】

3. 腫瘍細胞対血漿分配における化合物1、7、12および16ならびにDONの直接単一時点比較：化合物1、7、12および16の、腫瘍細胞に取り込まれて開裂されDONを与える能力を評価した。実験条件を下に記載する。

【0204】

a. ヒト腫瘍細胞対血漿分配アッセイ

腫瘍細胞対血漿分配アッセイはP493Bリンパ腫細胞において実施した(Dr. Chi Dang, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; (REF, Nature 458, 762-765, 2009)から入手)。簡単に説明すると、10%(v/v)FBS(Gibco(商標)、米国)ならびに1%ストレプトマイシンおよびゲンタマイシン(Gibco(商標)、米国)を追加したRPMI1640、1X L-グルタミン培地(Corning(商標) cellgro(商標)、米国)を入れた150cm²セルTフラスコ(Falcon(商標)、米国)中で細胞を成長させた。すべての細胞を5%CO₂の加湿雰囲気中37℃でインキュベートした。細胞の集密度(confluency)は3 CCDデジタルカメラを備えたAxiovert 25光学顕微鏡を用いて視覚的にモニタリングした。コンフルエントになったら細胞懸濁液を集め、1000rpmで5分間25℃で遠心分離して細胞ペレットを集めた。上清培地をデカントし、トレース量の培地を除去するために細胞ペレットを20mLのDPBS(Gibco(商標)、米国)に再懸濁し37℃で維持した。

【0205】

細胞数は、0.4%トリパンブルー溶液(Bio-Rad、米国)を含む一定分量の1:1希釈液にした後、自動細胞カウンタ(Bio-Rad、米国)を用いて決定した。DPBS中の細胞懸濁液を1000rpmで5分間25℃で遠心分離して細胞ペレットを集めた。上清DPBSをデカントし、細胞ペレットをヒト血漿(Innovative Research、米国)に再懸濁して、細胞1000万個/血漿1mLの細胞密度を得た。細胞分配細胞血漿懸濁液の分析のために、1mlを37℃で5分間プレインキュベートし、これに続いて最終濃度20μMになるように化合物を添加し、37℃で1時間再インキュベートした。インキュベーション後、細胞懸濁液を10000rpmで10分間4℃で遠心分離した。遠心分離後に得られた上清血漿を集め、未変化の化合物およびDONの分析のために-80℃で保存した。細胞ペレットを氷冷DPBSで1回洗浄した後、遠心分離し、LC-MS/MSによる未変化のプロドラッグおよび/またはDONの分析のために-80℃で保存した。

【0206】

b. 細胞ペレットにおけるDONおよび未変化の化合物の生物分析のための試料調製

DONおよび未変化の化合物の定量のために、細胞ペレットを秤量し、50μLの水に懸濁させた。細胞懸濁液に、内部標準(ロサルタン：0.5μMおよびグルタミン酸D5：10μM)を含む氷冷メタノールを5:1の溶媒対懸濁液の比で加えた。細胞試料をボルテックスし、30秒間混合し、10,000rpmで10分間4℃で遠心分離した。未変化の化合物の生物分析のために、遠心分離後に得られた50μLの上清を50μLの水で希釈し、テフロンキャップで密封した250μLポリプロピレンバイアルに移した。DONの生物分析は少し変更した塩化ダブルシル誘導体化法に従って実施した(Rais et al., 2016; Nedelcovych et al., 2017を参照されたい)。簡単に説明すると、200μLの上清を別のチューブに集め、真空下45℃で1時間乾燥させた。各チューブに、50μLの0.2M重炭酸ナトリウム緩衝液(pH9.0)および100μLの塩化ダブルシル原液を加えた。ボルテックス混合した後、試料を60℃で15分間イ

10

20

30

40

50

ンキュベートして誘導体化し、続いて15000rpmで5分間遠心分離した。100マイクロリットルの上清を96ウェルプレートに移し、400 μ Lの水で希釈し、分析のためにLC-MS/MSに注入した(Nedelcovych et al., 2017を参照されたい)。細胞ペレットにおけるDONの定量のための標準曲線は、試料のものと同等の比率まで水で希釈したナイーブP493B細胞を用いて作製した。

【0207】

c. DONの生物分析

簡単に説明すると、DONは、分析ポンプと、Q Exactive Focus orbitrap質量分析計(Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham MA)を組み合わせたオートサンプラーとからなるDionex超高性能システムで分析した。1.8 μ mのC₁₈固定相を充填したAgilent Eclipse Plusカラム(100×2.1mm内径)を用いて、干渉する可能性のある物質からの検体の分離を35℃で達成した。用いた移動相は水中の0.1%ギ酸およびアセトニトリル中の0.1%ギ酸という勾配溶出からなり、40%の有機物から1.5分では95%まで直線的に増加させ、95%に維持し(1.5~2.5分)、2.5分では40%まで再平衡化させ、ランの終了まで40%の有機物を維持した。総ランタイムは3.5分であった。質量分析計は、誘導体化DON分析物(Dabsyl-DON)にはポジティブイオン化モードでHESIイオン源を用いて操作し、Xcaliburソフトウェア4.0.27.13(Thermo Scientific)によって制御した。キャピラリー温度を350℃に設定して、加熱したイオンスプレーを通じて試料をイオン源に導入した。定量は生成物反応モニタリング(PRM)モードで実施した。分析物トランジションのクロマトグラフピークを統合し定量して検量線に基づく各ピークの濃度を算出した。腫瘍細胞および血漿におけるDON定量化の検量線は0.005~50nmol/gまたはnmol/mLの範囲で作成され、1/(名目濃度)の重み付けによる線形回帰を用いることによる分析物対内部標準のピーク面積の比を用いて計算した。各検量線のパラメータを用いて濃度を逆算し、QC試料および未知の試料の値を補間によって得た。

【0208】

d. 化合物の生物分析 化合物は、1.8 μ m C₁₈固定相を充填したAgilent Eclipse Plusカラム(100×2.1mm内径)で、Accelaオープンオートサンプラーに接続したThermo Scientific Accela UPLCシステム上で周囲温度にて分析した。オートサンプラーを温度制御し10℃で操作した。クロマトグラフィー分離に用いた移動相は0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル/水からなり、5分間0.4mL/minの流速で勾配溶出した。カラム溶出液は、陽イオン化モードに設定したエレクトロスプレープローブを備えたTSQ Vantage三重四重極質量分析検出器を用いてモニタリングした。試料は、加熱した噴霧プローブ(nebulized probe)(350℃)を通じてイオン化源に導入した。化合物の消失は内部標準に対する分析物のピーク面積の比から測定した。ナイーブヒト血漿における0.001~50nmol/g[化合物7]の範囲にわたる校正曲線を1/(名目濃度)の重み付け係数で線形回帰を用いて内部標準に対する分析物のピーク面積比から構築した。0.99を超える相関係数がすべての分析物の分析ランでは許容可能であると見なされた。

【0209】

e. 結果および分析

図5A~CはDONならびに化合物1、7、12、および16の腫瘍細胞対血漿分配を示す。化合物16を除いて、すべての化合物はDONと同様の濃度でリンパ腫細胞への分配およびリンパ腫細胞内でのDONへの生体内活性化を示した(図5A)。特筆すべきは、4つの化合物はすべて、ヒト血漿中で安定で、DONの放出が最小限であった(図5B)。DONと直接比較すると、驚くべきことに、1、7、12、16からのDONの腫瘍細胞対血漿分配比はそれぞれ13、27、12、46倍向上したことが分かった(図5C)。化合物16で最も良好な腫瘍細胞/血漿分配比が得られたが、化合物7は16と比較して増加したDON腫瘍レベルをもたらした(8.81 $\pm$ 0.02 μ M対0.12 $\pm$ 0.04 μ M)。上に示されたように、試験した化合物は血漿と比較してヒト腫瘍細胞へのDONの送達に予想外の優先度を示した。加えて、化合物7はDONの腫瘍細胞対血漿分配比の予想外の向上(27倍)と腫瘍細胞へのDONの送達の増加との両方を達成した。よって、化合物7を経時実験におけるさらなる評価のために選択した。

【0210】

4. 化合物7の時間依存的腫瘍細胞対血漿分配

化合物7は初期の単一時点スクリーニングにおいて最も良好な腫瘍細胞対血漿分配を示し、さらに、試料を0.25、0.5、1および2時間インキュベートして時間依存的分配プロファイルを得た以外は初期の単一時点スクリーニングの場合と同様のプロトコルに従って、経時的な腫瘍対細胞分配試験において評価した。

【0211】

図6Aは、ブタおよびヒト血漿において化合物7が安定性を示すこと、およびDONの放出が<5%である未変化の化合物として主に存在していたことを実証し、血漿においては代謝およびDONへの変換が最小限であることを示唆した。対照的に、P493B腫瘍細胞では、経時的なDON放出の時間依存的な増加が観察された(初期濃度の>40%)(図6B)。腫瘍細胞では<1%の未変化の化合物が観察され、血漿と比べて腫瘍細胞における選択的な放出を示唆した。

【0212】

5. 犬の薬物動態試験：犬の薬物動態試験はGuide for the Care and Use of Laboratory Animalsに推奨されるガイドラインに従って実施され、Absorption Systems (San Diego, CA) Institutional Animal Care and Use Committeeによって承認された。化合物#2を雄のビーグル犬(n=1/群)にボラス皮下投与として投与するか、0.2mg/kgのDONに相当する用量で1時間かけて注入した。血液試料を投与の0分、5分(IVのみ)、15分、1時間、2時間、4時間、8時間、および24時間後に直接的な静脈穿刺を介して頸静脈から採取し(約1mL)、ヘパリンナトリウムチューブに入れ、処理するまで氷上で維持した。血液試料を4℃で3000xgで5分間遠心分離した。血漿をチューブに集め、急速冷凍した。試料を前述の生物分析まで-60℃~-80℃を維持するように設定した冷凍庫に保管した(Rais et al., 2016; Nedelcovych et al., 2017を参照されたい)。

【0213】

図4Aは静脈内(IV)注入後のDONおよび化合物2の経時的な濃度を示すグラフである。図4Bは皮下(SC)注入後のDONおよび化合物2の経時的な濃度を示すグラフである。薬物動態データは以下のとおりであった。

#2投与後のDON薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	IV 注入	SC
T _{max}	<i>h</i>	1	8
C _{max}	<i>pmol/ml</i>	1494	864
AUC _{0-t}	<i>h*pmol/ml</i>	11503	11312

#2投与後の未変化の化合物の薬物動態パラメータ

パラメータ	単位	IV 注入	SC
T _{max}	<i>h</i>	.08	4
C _{max}	<i>pmol/ml</i>	6572	470
AUC _{0-t}	<i>h*pmol/ml</i>	7454	2599

【0214】

データはIVおよびSC投与がDONの非常に類似したAUCを与えることを示している。また、SC投与のC_{max}はIV注入のもののほぼ半分であった。T_{max}はSC投与の方がはるかに長く、ゆっくりとした着実な吸収およびDONへの変換を示している。

【0215】

6. 化合物7の犬の薬物動態試験

化合物7をビーグル犬に皮下投与した。図4Cはイヌにおけるその血漿薬物動態を示す折れ線グラフである。データを以下の表にまとめる。

10

20

30

40

50

化合物	種/ コホート 当たりのN	実際の 用量 (mg/kg)	DON 等価 用量 (mg/kg)	Cmax 化合物7 (nmol/ml)	AUC 化合物7 (nmol.h/ml)	Cmax DON (nmol/ml)	AUC DON (nmol.h/ml)
7	(N=1)	2.6	0.8	0.64	2.1	0.89	8.9

【0216】

7. P493 Bリンパ腫細胞を用いた細胞増殖アッセイにおけるDONおよび化合物7

10

a. 増殖アッセイ

細胞増殖アッセイはCellTiter96(登録商標) AQueous one solution細胞増殖試薬を用いて製造者(Promega、米国)の説明書に従って実施した。簡単に説明すると、P493Bリンパ腫細胞を96ウェルプレートに細胞20,000個/ウェルの密度で最終容量が100 μ Lの増殖培地にプレATINGした。試験化合物原液をDMSO中に作製し、0.2%DMSOの最終濃度で1:10の段階希釈で細胞に加えた。細胞を試験化合物の存在下で72時間増殖させた。その後、20 μ LのCellTiter96(商標)AQueous(Promega #3580)をウェル毎に加え、2時間インキュベートした。吸光度を490nmで測定した。生細胞は、生細胞のミトコンドリアによるテトラゾリウム化合物のホルマゼン生成物への変換により、増加した吸光度を示した。

20

【0217】

b. 結果

DONおよび化合物7をP493Bリンパ腫細胞と72時間インキュベートし、細胞生存率を測定した。どちらの化合物も細胞生存率の濃度依存的な低下を引き起こした。対数変換したデータの非線形回帰分析では、DONのEC₅₀値が10.0 $\pm$ 0.11 μ Mであった一方、化合物7では予想外にもEC₅₀値が5.0 $\pm$ 0.12 μ Mであり腫瘍細胞の死滅が2倍向上した。

【0218】

全体的にみると、上に示した実験は、本明細書に開示される化合物が、血漿と比べてヒトの腫瘍細胞に優先的にグルタミンアンタゴニストであるDONを、肝臓(代謝酵素が豊富)および腸(推定毒性臓器)でのグルタミンアンタゴニストへの曝露を著しく少なく、送達することを予想外にも実証した。この特性はDONの治療安全性濃度域を増大させる。

30

【0219】

参考文献

明細書において言及したすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本開示の主題が関連する技術分野の当業者の水準を示している。明細書において言及したすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献(例えば、ウェブサイト、データベースなど)は、個々の刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献が参照により組み入れられることが具体的にかつ個別に示されたのと同程度に、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。多くの特許出願、特許、および他の参考文献が本明細書において参照されているが、そのような参照は、これらの文書のいずれかが当技術分野における共通の一般的な知識の一部をなしていることを認めているのではないことが理解されるであろう。明細書と組み込まれた参考文献のいずれかとの間に矛盾がある場合は、本明細書(組み込まれた参考文献に基づいている可能性があるその補正を含めて)が優先するものとする。別途示されていない限り、標準的な当技術分野で許容されている用語の意味が本明細書において用いられる。様々な用語について標準的な略語が本明細書において用いられる。

40

Ahluwalia, G. S.; Grem, J. L.; Hao, Z.; Cooney, D. A. Metabolism and action of amino acid analog anti-cancer agents. *Pharmacol Ther* **1990**, *46*, 243-271.

Alt, J.; Potter, M. C.; Rojas, C.; Slusher, B. S. Bioanalysis of 6-diazo-5-oxo-l-norleucine in plasma and brain by ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Biochem* **2015**, *474*, 28-34.

Barclay, R. K.; Phillipps, M. A. Effects of 6-diazo-5-oxol-norleucine and other tumor inhibitors on the biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotide in mice. *Cancer Res* **1966**, *26*, 282-286.

Berge et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19

Cervantes-Madrid, D.; Romero, Y.; Duenas-Gonzalez, A. Reviving Lonidamine and 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine to Be Used in Combination for Metabolic Cancer Therapy. *Biomed Res Int* **2015**, *2015*, 690492.

Cinatl et al., "Antiviral effects of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine on replication of herpes simplex virus type 1" *Antiviral Research*. **1997**; *33*:165-175.

Coffey, G. L.; Ehrlich, J.; Fisher, M. W.; Hillegas, A. B.; Kohberger, D. L.; Machamer, H. E.; Rightsel, W. A.; Roegner, F. R. 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine, a new tumor-inhibitory substance. I. Biologic studies. *Antibiot Chemother (Northfield)* **1956**, *6*, 487-497.

Coggin et al., "6-Diazo-5-Oxo-L-Norleucine Inhibition of Escherichia coli, " *Journal of Bacteriology*. **1965**; *86*.

Cui, F.; Wang, W.; Wu, D.; He, X.; Wu, J.; Wang, M. Overexpression of Cathepsin L is associated with gefitinib resistance in non-small cell lung cancer. *Clinical and Translational Oncology* **2016**, *18*, 722-727.

D'Andrea, S.; Zheng, Z.; Scola, P. Inhibitors of Hepatitis C Virus, U.S. Pat. Appl. 2008/0107624.

DeBerardinis et al., "Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer" *Oncogene*. **2009**; *29*(3):313-324.

Dion, H. W.; Fusari, S. A.; Jakubowski, Z. L.; Zora, J. G.; Bartz, Q. R. 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine, A New Tumor-inhibitory Substance. II.1 Isolation and Characterization. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3075-3077.

Dranoff, G.; Elion, G. B.; Friedman, H. S.; Bigner, D. D. Combination chemotherapy in vitro exploiting glutamine metabolism of human glioma and medulloblastoma. *Cancer Res* **1985**, *45*, 4082-4086.

Dranoff, G.; Elion, G. B.; Friedman, H. S.; Campbell, G. L.; Bigner, D. D. Influence of glutamine on the growth of human glioma and medulloblastoma in culture. *Cancer Res* **1985**, *45*, 4077-4081.

10

20

30

40

50

Eagan, R. T.; Frytak, S.; Nichols, W. C.; Creagan, E. T.; Ingle, J. N. Phase II study on DON in patients with previously treated advanced lung cancer. *Cancer Treat Rep* **1982**, *66*, 1665-1666.

Earhart, R. H.; Amato, D. J.; Chang, A. Y.; Borden, E. C.; Shiraki, M.; Dowd, M. E.; Comis, R. L.; Davis, T. E.; Smith, T. J. Phase II trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine versus aclacinomycin-A in advanced sarcomas and mesotheliomas. *Invest New Drugs* **1990**, *8*, 113-119.

10

Earhart, R. H.; Koeller, J. M.; Davis, H. L. Phase I trial of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) administered by 5-day courses. *Cancer Treat Rep* **1982**, *66*, 1215-1217.

Erickson, J. W.; Cerione, R. A. Glutaminase: a hot spot for regulation of cancer cell metabolism? *Oncotarget* **2010**, *1*, 734-740.

Eshleman, J. S.; Carlson, B. L.; Mladek, A. C.; Kastner, B. D.; Shide, K. L.; Sarkaria, J. N. Inhibition of the mammalian target of rapamycin sensitizes U87 xenografts to fractionated radiation therapy. *Cancer Res* **2002**, *62*, 7291-7297.

20

Fogal, V.; Babic, I.; Chao, Y.; Pastorino, S.; Mukthavaram, R.; Jiang, P.; Cho, Y. J.; Pingle, S. C.; Crawford, J. R.; Piccioni, D. E.; Kesari, S. Mitochondrial p32 is upregulated in Myc expressing brain cancers and mediates glutamine addiction. *Oncotarget* **2015**, *6*, 1157-1170.

Gallop, M. A.; Xu, F.; Phan, T.; Dilip, U.; Peng, G. Acyloxyalkyl carbamate prodrugs, methods of synthesis and use, U.S. Pat. Appl. 2008/0146526.

Grayzel, A. I.; Seegmiller, J. E.; Love, E. Suppression of uric acid synthesis in the gouty human by the use of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *J Clin Invest* **1960**, *39*, 447-454.

30

Gross, M. I.; Demo, S. D.; Dennison, J. B.; Chen, L.; Chernov-Rogan, T.; Goyal, B.; Janes, J. R.; Laidig, G. J.; Lewis, E. R.; Li, J.; MacKinnon, A. L.; Parlati, F.; Rodriguez, M. L. M.; Shwonek, P. J.; Sjogren, E. B.; Stanton, T. F.; Wang, T.; Yang, J.; Zhao, F. Y.; Bennett, M. K. Antitumor Activity of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther* **2014**.

Harding, J. J. T., M.L.; Munster, P.N.; Le, M.H.; Molineaux, C.; Bennett, M.K.; Mittra, E.; Burris, H.A.; Clark, A.S.; Dunphy, M.; Meric-Bernstam, F.; Patel, M.R.; DeMichele, A.; Infante, J.R. Safety and tolerability of increasing doses of CB-839, a first-in-

40

class, orally administered small molecule inhibitor of glutaminase, in solid tumors. *J Clin Oncol* **2015**.

Henderson, J. M.; Zhang, H. E.; Polak, N.; Gorrell, M. D. Hepatocellular carcinoma: Mouse models and the potential roles of proteases. *Cancer letters* **2017**, 387, 106-113.

Hensley, C. T.; Wasti, A. T.; DeBerardinis, R. J. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J Clin Invest* **2013**, 123, 3678-3684.

Hofer, A.; Steverding, D.; Chabes, A.; Brun, R.; Thelander, L. Trypanosoma brucei CTP synthetase: a target for the treatment of African sleeping sickness. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2001**, 98, 6412-6416. 10

Hu, X.; Stern, H. M.; Ge, L.; O'Brien, C.; Haydu, L.; Honchell, C. D.; Haverty, P. M.; Peters, B. A.; Wu, T. D.; Amler, L. C.; Chant, J.; Stokoe, D.; Lackner, M. R.; Cavet, G. Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. *Mol Cancer Res* **2009**, 7, 511-522.

Hutchinson, J.; Burholt, S.; Hamley, I. Peptide hormones and lipopeptides: from self-assembly to therapeutic applications. *Journal of Peptide Science* **2017**, 23, 82-94. 20

Keicher, J. D.; Roberts, C. D.; Rajwanshi, V. K.; Griffith, R. C.; Zheng, X.; Liehr, S. J. R.; Prhavic, M.; Kim, C. U.; Ray, A. S. Amino tricyclic-nucleoside compounds, compositions, and methods of use, U.S. Pat. Appl. 2009/0062223.

Konopleva, M. Y.; Flinn, I. W.; Wang, E.; DiNardo, C. D.; Bennett, M.; Molineaux, C.; Le, M.; Maris, M.; Frankfurt, O. In *Phase I study: Safety and tolerability of increasing doses of cb-839, an orally-administered small molecule inhibitor of glutaminase, in acute leukemia*, Haematologica, 2015; Ferrata Storti Foundation Via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy: 2015; pp 378-379. 30

Kovach, J. S.; Eagan, R. T.; Powis, G.; Rubin, J.; Creagan, E. T.; Moertel, C. G. Phase I and pharmacokinetic studies of DON. *Cancer Treat Rep* **1981**, 65, 1031-6.

Le, A.; Lane, A. N.; Hamaker, M.; Bose, S.; Gouw, A.; Barbi, J.; Tsukamoto, T.; Rojas, C. J.; Slusher, B. S.; Zhang, H.; Zimmerman, L. J.; Liebler, D. C.; Slebos, R. J.; Lorkiewicz, P. K.; Higashi, R. M.; Fan, T. W.; Dang, C. V. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* **2012**, 15, 110-121. 40

Lee, Y. Z.; Yang, C. W.; Chang, H. Y.; Hsu, H. Y.; Chen, I. S.; Chang, H. S.; Lee, C. H.; Lee, J. C.; Kumar, C. R.; Qiu, Y. Q.; Chao, Y. S.; Lee, S. J. Discovery of selective inhibitors of Glutaminase-2, which inhibit mTORC1, activate autophagy and inhibit proliferation in cancer cells. *Oncotarget* **2014**, *5*, 6087-6101.

Liu, W.; Le, A.; Hancock, C.; Lane, A. N.; Dang, C. V.; Fan, T. W.; Phang, J. M. Reprogramming of proline and glutamine metabolism contributes to the proliferative and metabolic responses regulated by oncogenic transcription factor c-MYC. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2012**, *109*, 8983-8.

10

Lynch, G.; Kemeny, N.; Casper, E. Phase II evaluation of DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucine) in patients with advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* **1982**, *5*, 541-543. Magill, G. B.; Myers, W. P. Alterations in calcium metabolism in cancer patients treated with 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *Proc Soc Exp Biol Med* **1956**, *93*, 314-318.

MaGill, G. B.; Myers, W. P.; Reilly, H. C.; Putnam, R. C.; Magill, J. W.; Sykes, M. P.; Escher, G. C.; Karnofsky, D. A.; Burchenal, J. H. Pharmacological and initial therapeutic observations on 6-diazo-5-oxo-1-norleucine (DON) in human neoplastic disease. *Cancer* **1957**, *10*, 1138-1150.

20

Medina et al., "Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth" *Mol Cell Biochem.* **1992**; 113(1):1-15.

McDermott, L. A.; Iyer, P.; Verneti, L.; Rimer, S.; Sun, J.; Bobby, M.; Yang, T.; Fioravanti, M.; O'Neill, J.; Wang, L.; Drakes, D.; Katt, W.; Huang, Q.; Cerione, R. Design and evaluation of novel glutaminase inhibitors. *Bioorg Med Chem* **2016**, *24*, 1819-1839.

Nedelcovych, M. T.; Tenora, L.; Kim, B. H.; Kelschenbach, J.; Chao, W.; Hadas, E.; Jancarik, A.; Prchalova, E.; Zimmermann, S. C.; Dash, R. P.; Gadiano, A. J.; Garrett, C.; Furtmuller, G.; Oh, B.; Brandacher, G.; Alt, J.; Majer, P.; Volsky, D. J.; Rais, R.; Slusher, B. S. N-(Pivaloyloxy)alkoxy-carbonyl Prodrugs of the Glutamine Antagonist 6-Diazo-5-oxo-1-norleucine (DON) as a Potential Treatment for HIV Associated Neurocognitive Disorders. *J Med Chem* **2017**, *60*, 7186-7198.

30

Nishio et al., "Antiviral effect of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine, antagonist of γ -glutamyl transpeptidase, on replication of human parainfluenza virus type 2," *Journal of General Virology*. **1990**; 71:61-67.

40

Ostrom, Q. T.; Gittleman, H.; Fulop, J.; Liu, M.; Blanda, R.; Kromer, C.; Wolinsky, Y.; Kruchko, C.; Barnholtz-Sloan, J. S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* **2015**, *17 Suppl 4*, iv1-iv62.

Ovejera, A. A.; Houchens, D. P.; Catane, R.; Sheridan, M. A.; Muggia, F. M. Efficacy of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and N-[N-gamma-glutamyl-6-diazo-5-oxo-norleucinyl]-6-diazo-5-oxo-norleucine against experimental tumors in conventional and nude mice. *Cancer Res* **1979**, *39*, 3220-4.

10

Potter, M. C.; Baxter, V. K.; Mathey, R. W.; Alt, J.; Rojas, C.; Griffin, D. E.; Slusher, B. S. Neurological sequelae induced by alphavirus infection of the CNS are attenuated by treatment with the glutamine antagonist 6-diazo-5-oxo-L-norleucine. *J Neurovirol* **2015**, *21*, 159-173.

Rahman, A.; Smith, F. P.; Luc, P. T.; Woolley, P. V. Phase I study and clinical pharmacology of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON). *Invest New Drugs* **1985**, *3*, 369-374.

Rais, R.; Jancarik, A.; Tenora, L.; Nedelcovych, M.; Alt, J.; Englert, J.; Rojas, C.; Le, A.; Elgogary, A.; Tan, J.; Monincova, L.; Pate, K.; Adams, R.; Ferraris, D.; Powell, J.; Majer, P.; Slusher, B. S. Discovery of 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) Prodrugs with Enhanced CSF Delivery in Monkeys: A Potential Treatment for Glioblastoma. *J Med Chem* **2016**, *59*, 8621-33.

20

Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Jarvinen, T.; Savolainen, J. Prodrugs: design and clinical applications. *Nat Rev Drug Discov* **2008**, *7*, 255-270.

Reitzer, L. J.; Wice, B. M.; Kennell, D. Evidence that glutamine, not sugar, is the major energy source for cultured HeLa cells. *J Biol Chem* **1979**, *254*, 2669-76.

30

Ru, P.; Williams, T. M.; Chakravarti, A.; Guo, D. Tumor metabolism of malignant gliomas. *Cancers (Basel)* **2013**, *5*, 1469-1484.

Rubin, J.; Sorensen, S.; Schutt, A. J.; van Hazel, G. A.; O'Connell, M. J.; Moertel, C. G. A phase II study of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON, NSC-7365) in advanced large bowel carcinoma. *Am J Clin Oncol* **1983**, *6*, 325-6.

Schulze, A.; Harris, A. L. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption. *Nature* **2012**, *491*, 364-373.

40

Shelton, L. M.; Huysentruyt, L. C.; Seyfried, T. N. Glutamine targeting inhibits systemic metastasis in the VM-M3 murine tumor model. *Int J Cancer* **2010**, 127, 2478-85.

Shukla, K.; Ferraris, D. V.; Thomas, A. G.; Stathis, M.; Duvall, B.; Delahanty, G.; Alt, J.; Rais, R.; Rojas, C.; Gao, P.; Xiang, Y.; Dang, C. V.; Slusher, B. S.; Tsukamoto, T. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide 3 (BPTES) analogs as glutaminase inhibitors. *J Med Chem* **2012**, 55, 10551-10563.

10

Sklaroff, R. B.; Casper, E. S.; Magill, G. B.; Young, C. W. Phase I study of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON). *Cancer Treat Rep* **1980**, 64, 1247-1251.

Stupp, R.; Hegi, M. E.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Taphoorn, M. J.; Janzer, R. C.; Ludwin, S. K.; Allgeier, A.; Fisher, B.; Belanger, K.; Hau, P.; Brandes, A. A.; Gijtenbeek, J.; Marosi, C.; Vecht, C. J.; Mokhtari, K.; Wesseling, P.; Villa, S.; Eisenhauer, E.; Gorlia, T.; Weller, M.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Mirimanoff, R. O. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* **2009**, 10, 459-466.

20

Shijie, et al., "Blockade of glutamate release from microglia attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice," *Tohoku J. Exp. Med.* **2009**; 217:87-92).

Stupp, R.; Mason, W. P.; van den Bent, M. J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M. J.; Belanger, K.; Brandes, A. A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; Curschmann, J.; Janzer, R. C.; Ludwin, S. K.; Gorlia, T.; Allgeier, A.; Lacombe, D.; Cairncross, J. G.; Eisenhauer, E.; Mirimanoff, R. O. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **2005**, 352, 987-996.

30

Sullivan, M. P.; Beatty, E. C., Jr.; Hyman, C. B.; Murphy, M. L.; Pierce, M. I.; Severo, N. C. A comparison of the effectiveness of standard dose 6-mercaptopurine, combination 6-mercaptopurine and DON, and high-loading 6-mercaptopurine therapies in treatment of the acute leukemias of childhood: results of a cooperative study. *Cancer Chemother Rep* **1962**, 18, 83-95.

Sullivan, M. P.; Nelson, J. A.; Feldman, S.; Van Nguyen, B. Pharmacokinetic and phase I study of intravenous DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucine) in children. *Cancer Chemother Pharmacol* **1988**, 21, 78-84.

40

Tanaka, K.; Sasayama, T.; Irino, Y.; Takata, K.; Nagashima, H.; Satoh, N.; Kyotani, K.; Mizowaki, T.; Imahori, T.; Ejima, Y.; Masui, K.; Gini, B.; Yang, H.; Hosoda, K.; Sasaki, R.; Mischel, P. S.; Kohmura, E. Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment. *J Clin Invest* **2015**, *125*, 1591-1602.

Tarnowski, G. S.; Stock, C. C. Effects of combinations of azaserine and of 6-diazo-5-oxo-L-norleucine with purine analogs and other antimetabolites on the growth of two mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* **1957**, *17*, 1033-9.

10

Thangavelu, K.; Chong, Q. Y.; Low, B. C.; Sivaraman, J. Structural basis for the active site inhibition mechanism of human kidney-type glutaminase (KGA). *Sci Rep* **2014**, *4*, 3827.

Tran, T. Q.; Ishak Gabra, M. B.; Lowman, X. H.; Yang, Y.; Reid, M. A.; Pan, M.; O'Connor, T. R.; Kong, M. Glutamine deficiency induces DNA alkylation damage and sensitizes cancer cells to alkylating agents through inhibition of ALKBH enzymes. *PLoS Biol* **2017**, *15*, e2002810.

Ueki, N.; Wang, W.; Swenson, C.; McNaughton, C.; Sampson, N. S.; Hayman, M. J. Synthesis and Preclinical Evaluation of a Highly Improved Anticancer Prodrug Activated by Histone Deacetylases and Cathepsin L. *Theranostics* **2016**, *6*, 808-16.

20

Upadhyay, R. K. Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*, 869269.

Weller, M.; van den Bent, M.; Hopkins, K.; Tonn, J. C.; Stupp, R.; Falini, A.; Cohen-Jonathan-Moyal, E.; Frappaz, D.; Henriksson, R.; Balana, C.; Chinot, O.; Ram, Z.; Reifenberger, G.; Soffietti, R.; Wick, W. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol* **2014**, *15*, e395-403.

30

Willis, R. C.; Seegmiller, J. E. The inhibition by 6-diazo-5-oxo-L-norleucine of glutamine catabolism of the cultured human lymphoblast. *J Cell Physiol* **1977**, *93*, 375-382.

Windmueller, H. G.; Spaeth, A. E. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* **1974**, *249*, 5070-5079.

Wise, D. R.; DeBerardinis, R. J.; Mancuso, A.; Sayed, N.; Zhang, X. Y.; Pfeiffer, H. K.; Nissim, I.; Daikhin, E.; Yudkoff, M.; McMahon, S. B.; Thompson, C. B. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**, *105*, 18782-7.

40

Wise, D. R.; Thompson, C. B. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci* **2010**, 35, 427-433.

Zhang, W.; Wang, S.; Wang, Q.; Yang, Z.; Pan, Z.; Li, L. Overexpression of cysteine cathepsin L is a marker of invasion and metastasis in ovarian cancer. *Oncology reports* **2014**, 31, 1334-1342.

Zimmermann, S. C.; Tichý, T. s.; Vávra, J.; Dash, R. P.; Slusher, C. E.; Gadiano, A. J.; Wu, Y.; Jančařík, A.; Tenora, L. s.; Monincova, L. N-substituted prodrugs of mebendazole provide improved aqueous solubility and oral bioavailability in mice and dogs. *Journal of medicinal chemistry* **2018**, 61, 3918-3929.

10

【 0 2 2 0 】

前述の主題は、理解の明瞭化を目的として図示および例示によってある程度詳細に記載したが、添付の特許請求の範囲内で何らかの変更および改変が実施され得ることが当業者には理解されるであろう。

20

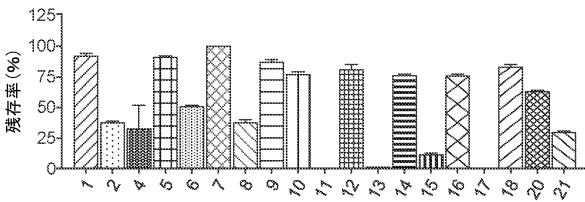
30

40

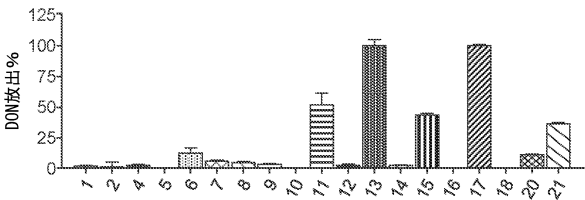
50

【図面】
【図 1】

A

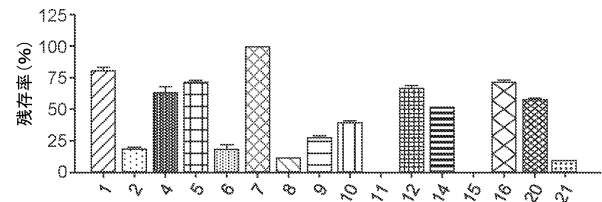


B

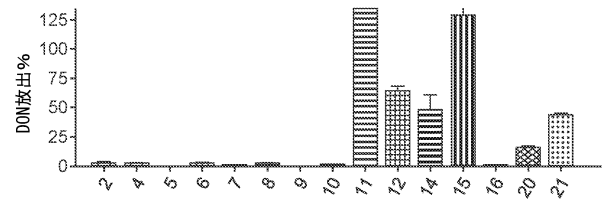


【図 2】

A

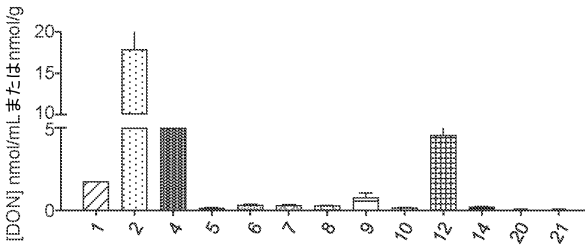


B

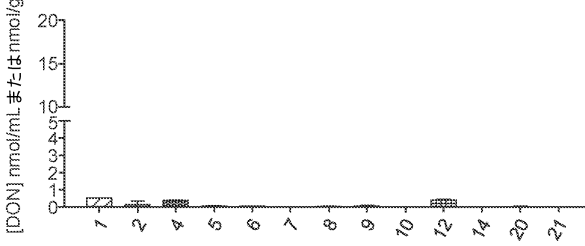


【図 3】

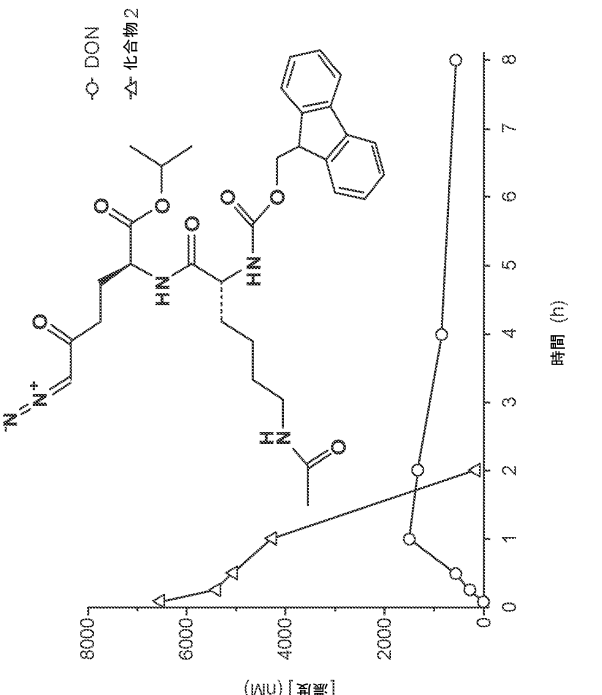
A



B



【図 4 A】



10

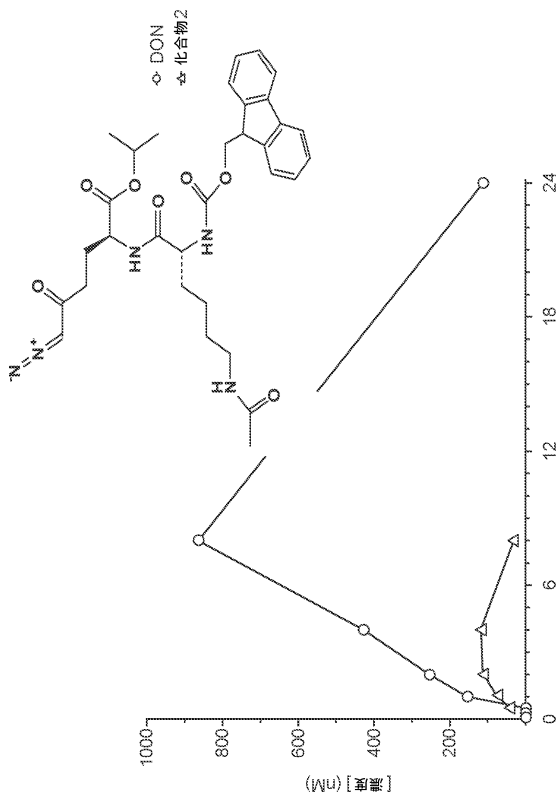
20

30

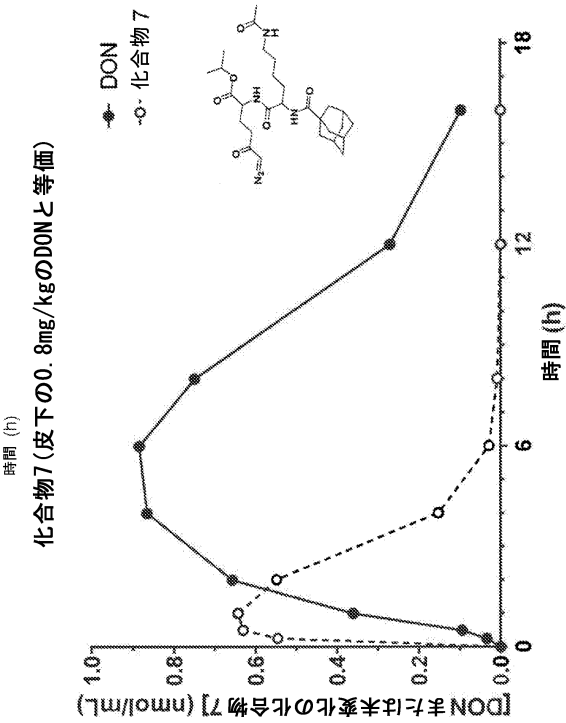
40

50

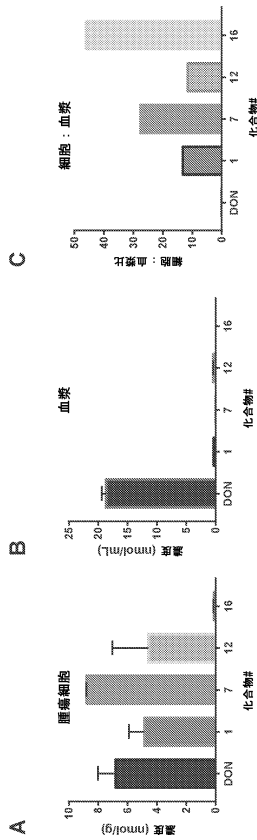
【図 4 B】



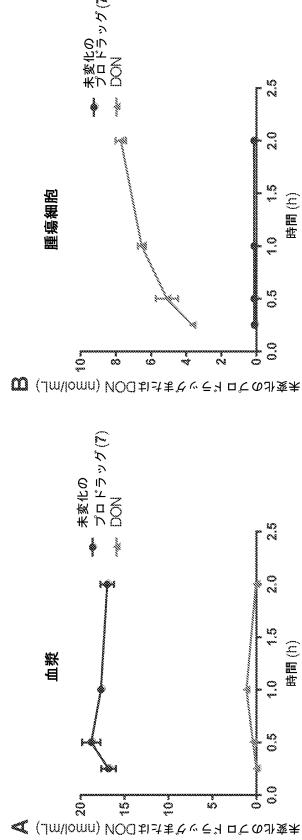
【図 4 C】



【図 5】



【図 6】



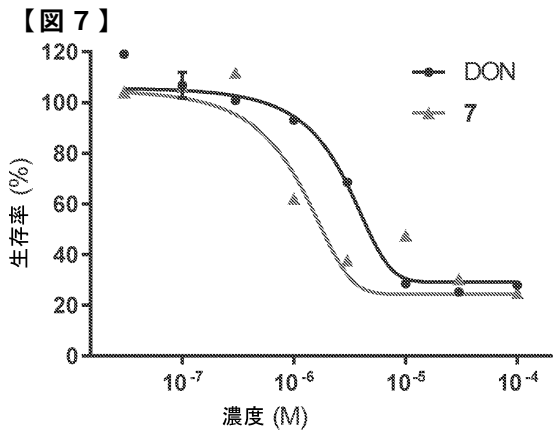
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 C 0 7 K 16/28 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/04
 C 0 7 K 16/28

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 スラッシャー バーバラ

アメリカ合衆国 2 1 0 8 7 メリーランド州 キングズビル ロングフィールド ドライブ 7 4 2 4

(72)発明者 ライス ラナ

アメリカ合衆国 2 1 1 1 7 メリーランド州 オーウィングス ミルズ ヴァン ガード コート 9 3 2 7

(72)発明者 マイヤー パヴェル

アメリカ合衆国 2 1 7 8 4 メリーランド州 サイクスビル ロング メドウ ドライブ 6 2 0 1

(72)発明者 テノラ ルーカス

チェコ共和国 6 7 9 6 2 クジェティーン ヴラノヴァー 2 1

(72)発明者 ノヴォトナ カテリーナ

チェコ共和国 5 6 1 1 6 リブハヴィ ドルニー リブハヴィ 2 2 9

(72)発明者 アルト ジェシー

アメリカ合衆国 2 1 2 3 6 メリーランド州 ノッティンガム ミスピリオン ロード 4 2 1 9

審査官 山▲崎▼ 真奈

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 3 7 7 4 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 2 3 7 8 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)