

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7644006号
(P7644006)

(45)発行日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(24)登録日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
請求項の数 46 (全129頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-531638(P2021-531638)	(73)特許権者	514137997 オハイオ・ステイト・イノベーション・ ファウンデーション アメリカ合衆国43210オハイオ州コ ロンバス、ケニー・ロード2281、エ ナジー・アドバンスメント・アンド・イ ノベーション・センター、セカンド・フ ロア
(86)(22)出願日	令和1年12月3日(2019.12.3)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(65)公表番号	特表2022-510008(P2022-510008 A)	(74)代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(43)公表日	令和4年1月25日(2022.1.25)	(74)代理人	100176474 弁理士 秋山 信彦
(86)国際出願番号	PCT/US2019/064228	(72)発明者	コス, クリストファー チャールズ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/117799		
(87)国際公開日	令和2年6月11日(2020.6.11)		
審査請求日	令和4年11月30日(2022.11.30)		
(31)優先権主張番号	62/774,688		
(32)優先日	平成30年12月3日(2018.12.3)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/798,710		
(32)優先日	平成31年1月30日(2019.1.30)		
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 カルボラン化合物、カルボラン類似体、およびその使用方法

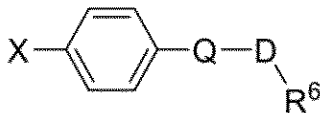
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞または組織の線維化を低減するためまたは線維化状態を治療するための医薬組成物であって、線維化状態の治療とは、細胞または組織の線維化を低減することを含み、

ここで、該医薬組成物は、カルボランと薬学的に許容される賦形剤とを含み、該カルボランはER アゴニストを含み、そして、該カルボランは、式XIで定義される化合物、または薬学的に許容されるそれらの塩を含む、該医薬組成物：

【化1】



式XI

式中、

Qは、置換または非置換の1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボランクラスターであり、

Dは、-S-、-S(O)-、または-S(O)(O)-であり、

Xは、OHであり、

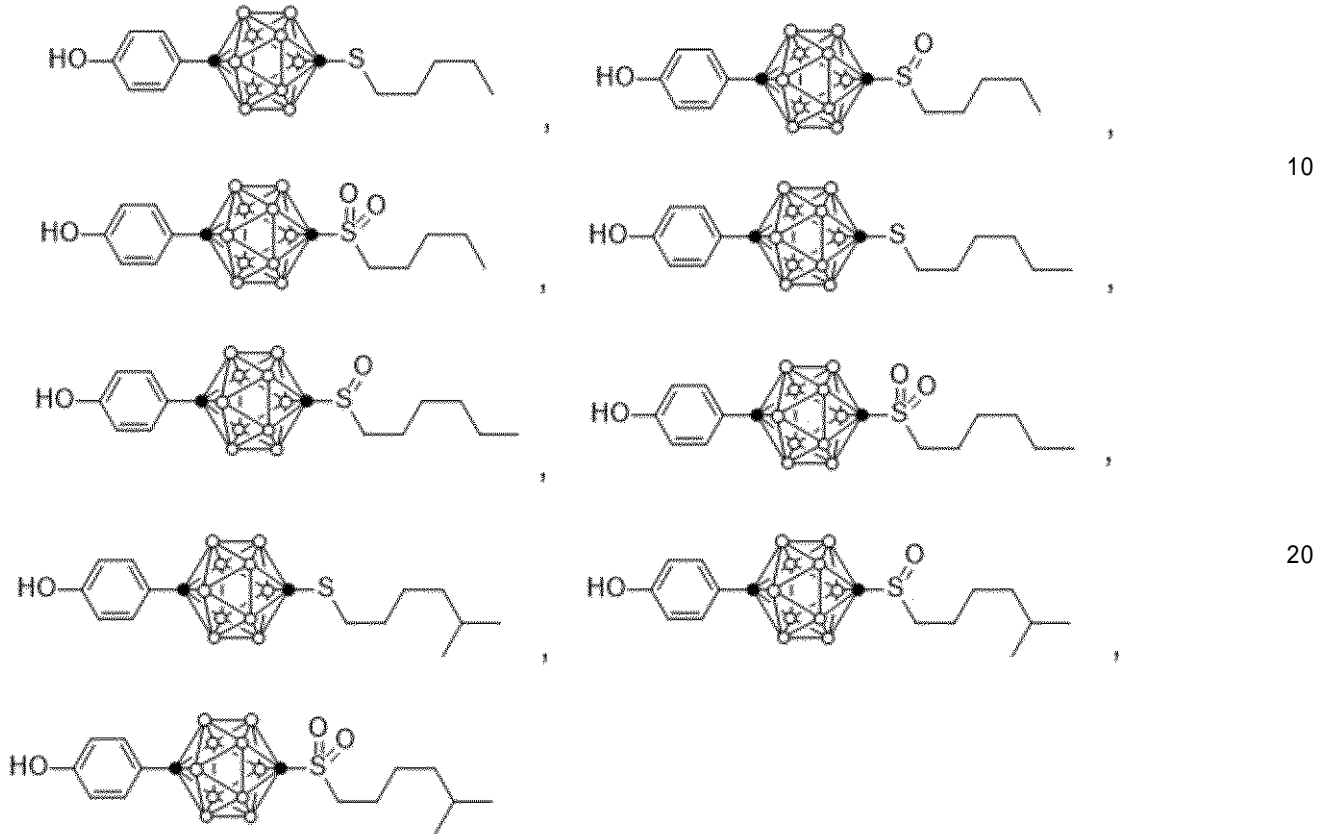
R⁶は、非置換であっても、またはOHもしくはアリール基によって置換されてもよい

、C₄～C₂₀アルキルである、
該医薬組成物。

【請求項 2】

前記カルボランが、

【化 2】



(式中、

は、炭素原子であり、

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH₂である)
および薬学的に許容されるその塩から選ばれる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記カルボランが、選択的 ER アゴニストを含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記カルボランが、エストロゲン受容体 (ER) において、6 nM 以下の EC₅₀ などの 800 nM 以下の EC₅₀ を有する、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記カルボランが、400 以上の ER アゴニスト対 ER アゴニスト比などの 8 以上の ER アゴニスト対 ER アゴニスト比を有する、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記線維化状態を治療することが、組織線維化の形成もしくは堆積のうちの 1 つ以上を低減もしくは抑制すること、または、線維化病変の大きさ、細胞性、組成、細胞もしくはコラーゲン含有率を低減すること、を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

前記線維化状態が、肺の線維化状態、肝臓の線維化状態、心臓または脈管構造の線維化状態、腎臓の線維化状態、皮膚の線維化状態、消化管の線維化状態、骨髄または造血組織の線維化状態、神経系の線維化状態、またはこれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記線維化状態が、感染性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、結合組織疾患、悪性障害もしくはクローン増殖性障害、毒素、環境危険物質、たばこ喫煙、創傷、または外科的切開、化学療法もしくは放射線から選択される医学的処置に対して二次的である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記線維化状態が、前記肺の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記肺の前記線維化状態が、肺線維化、特発性肺線維化（IPF）、通常型間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性線維化性肺炎（CPA）、気管支拡張症のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記線維化状態が、前記肝臓の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記肝臓の前記線維化状態が、脂肪肝疾患、脂肪症、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、肝硬変、アルコール誘導肝線維化、胆管損傷、胆管線維化、肝炎感染症に関連する肝線維化、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、または進行性塊状線維症から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記肝臓の前記線維化状態が、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪肝炎（NASH）から選択される、請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記線維化状態が、前記心臓または脈管構造の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

前記心臓または脈管構造の前記線維化状態が、心筋線維化である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記線維化状態が、前記腎臓の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記腎臓の前記線維化状態が、慢性腎臓線維化、傷害 / 線維化に関連する腎症、糖尿病性腎症、狼瘡、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、IgA 腎症ヒト慢性腎臓病（CKD）に関連する腎線維化、慢性進行性腎症（CPN）、尿細管間質線維化、尿管閉塞、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症、進行性糸球体腎症（PGN）、内皮性 / 血栓性微小血管症、または HIV 関連腎症である、請求項 16 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 18】

前記線維化状態が、前記皮膚の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記皮膚の前記線維化状態が、皮膚線維化、強皮症、腎性全身性線維化、およびケロイドから選択される、請求項 18 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 20】

前記線維化状態が、前記消化管の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

前記消化管の前記線維化状態が、前記消化管のびまん性強皮症である、請求項 20 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記線維化状態が、前記骨髄の線維化状態である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

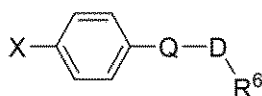
【請求項 23】

前記骨髄または造血組織の前記線維化状態が、原発性骨髄線維症；真性多血症、本態性血小板血症、骨髄異形成、有毛細胞白血病、リンパ腫もしくは多発性骨髄腫から選択される血液障害に関連する線維化；骨髄への固形腫瘍転移から選択される非血液学的障害に対して二次的な線維化、自己免疫障害；感染；または二次性副甲状腺機能亢進症のうちの 1 つ以上から選択される、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

式 X I で定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

【化 3】



式 X I

式中、

Q が、置換または非置換の 1,12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、

D が、- S -、- S (O) -、または - S (O) (O) - であり、

X が、OH であり、

R⁶ が、置換もしくは非置換の C₄ ~ C₂₀ アルキルであり、これは、非置換であっても、または OH もしくはアリアル基によって置換されてもよい、
該化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 25】

R⁶ が、置換または非置換の C₆ ~ C₉ アルキルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

前記化合物が、エストロゲン受容体 (ER) において、6 nM 以下の EC₅₀ を含めた 800 nM 以下の EC₅₀ を有する、請求項 24 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

前記化合物が、400 以上の ER アゴニスト対 ER アゴニスト比を含めた 8 以上の ER アゴニスト対 ER アゴニスト比を有する、請求項 24 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含む、請求項 24 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

カルボランクラスターは、同位体標識原子を含む、請求項 24 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

前記同位体標識原子が ¹⁰B を含む、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記同位体標識原子が、前記カルボランクラスターに結合した放射性ハロゲンを含む、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記癌が、乳癌、大腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記医薬組成物がさらに付加的な抗癌剤を含む、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 5】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、腫瘍増殖を抑制するための医薬組成物。

【請求項 3 6】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、炎症性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 3 7】

前記炎症性疾患が、関節炎および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

医薬組成物がさらに抗炎症剤を含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 3 9】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、神経変性疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 4 0】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、向精神障害を治療するための医薬組成物。

【請求項 4 1】

E R を発現する細胞または細胞の集団を画像化する方法であって、目的とする対象の体から取り出した前記細胞または細胞の集団を、請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させ、請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物を検出することを含む、方法。

30

【請求項 4 2】

前記細胞または細胞の集団が、癌、炎症性疾患、神経変性疾患、向精神障害、またはこれらの組み合わせの指標となる、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記癌が、乳癌、大腸癌、および前立腺癌からなる群から選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記炎症性疾患が、関節炎および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

40

【請求項 4 5】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、さらなる抗癌剤との組み合わせを含む、癌を治療するための薬剤であって、ここで請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物が、さらなる抗癌剤と同時に、その前に、またはその後に投与される、薬剤。

【請求項 4 6】

請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物と、さらなる抗炎症剤との組み合わせを含む、炎症性疾患を治療するための薬剤であって、ここで請求項 2 4 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物が、さらなる抗炎症剤と同時に、その前に、またはその後に投与され

50

る、薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2018年12月3日に出願された米国仮特許出願第62/774,688号、2019年1月30日に出願された米国仮特許出願第62/798,713号、2019年1月30日に出願された米国仮特許出願第62/798,710号、および2019年1月30日に出願された米国仮特許出願第62/798,711号の利益を主張する。

10

【背景技術】

【0002】

エストロゲンは、多くの細胞の成長、分化、および機能に影響を与え得る。例えば、エストロゲンは、女性および男性生殖系において、ならびに、骨維持、中枢神経系、および心臓血管系においても、重要な役割を果たす。非生殖組織、例えば、骨、脳、および尿生殖路における優れた作用のために、エストロゲンは、乳癌、子宮内膜癌、血栓塞栓症、および脳卒中などの重篤な副作用を有しない場合には、理想的な薬物である。

【0003】

エストロゲン化合物の生理機能は、エストロゲン受容体サブタイプアルファ（ER α ）およびベータ（ER β ）によって大きく調節される。2つのERサブタイプの作用は、リガンド結合領域に対する内因性ホルモン17 β -エストラジオールまたは合成非ホルモン性化合物の結合によって制御される。

20

【0004】

ヒトにおいては、両方の受容体サブタイプが、多くの細胞および組織内で発現され、様々な器官系、例えば、生殖系、骨格系、心血管系、および中枢神経系における、ならびに特定の組織（乳房ならびに卵巣および前立腺のサブコンパートメント）における生理機能を制御し得る。ER α は、乳腺、子宮、卵巣（莢膜細胞）、骨、男性生殖器（精巣および精巣上体）、前立腺（間質）、肝臓、および脂肪組織に主に存在する。対照的に、ER β は主に、前立腺（上皮）、膀胱、卵巣（顆粒膜細胞）、結腸、脂肪組織、および免疫系に主に存在する。両方のサブタイプは、心血管系および中枢神経系において著しく発現される。両方のエストロゲン受容体サブシステムについて、例えば、卵巣の発達および機能、ならびに心血管系の保護などにおいて、いくつかの共通の生理学的役割が存在する。アルファサブタイプは、乳腺および子宮において、ならびに骨格ホメオスタシスおよび代謝調節の維持においてより大きな役割を有する。ベータサブタイプは、中枢神経系および免疫系に対してより顕著な効果を有し、乳房および子宮などの組織におけるER α 亢進性細胞過増殖を是正する。

30

【0005】

細胞エストロゲン反応を誘導または抑制する化合物は、薬物開発のための生化学ツールおよび候補としての潜在的価値を有する。殆どのエストロゲン受容体モジュレーターは、ERサブタイプについては非選択的であるが、ERサブタイプ選択性を有する化合物が有用であることが提案されている。しかしながら、ERサブタイプ特異性を処理する化合物の開発は、2つのサブタイプのリガンド結合ドメインが構造およびアミノ酸配列においてかなり類似しているため、いまだに重要な課題を構成している。

40

【発明の概要】

【0006】

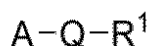
カルボランまたはカルボラン類似体を使用して線維化状態を治療する方法が、本明細書に開示される。カルボランまたはカルボラン類似体は、ER α アゴニストとして機能する。特定の実施形態において、線維化状態は、肝臓の線維化状態、例えば、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を含む。

【0007】

50

また、ジカルバ - クロソ - ドデカボランを含む化合物が開示される。例えば、以下の式で定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

【化 1】




Qは置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、AおよびR¹はパラ配置でQに結合し、Aは置換または非置換ヘテロアリアル環であり、R¹は、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃ ~ C₂₀アルキルアリアル、置換もしくは非置換C₃ ~ C₂₀アルキルヘテロアリアル、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₁ ~ C₂₀アシル、C₁ ~ C₂₀アシル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀ヘテロアルキル、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁ ~ C₂₀アルキル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキルアリアル、置換または非置換C₄ ~ C₂₀アルキルシクロアリアル、および置換または非置換C₂ ~ C₂₀ヘテロアルキルから選択される、化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供される。


【0008】

いくつかの実施形態においては、Qは、以下であり、

【化 2】



式中、は、炭素原子またはホウ素原子であり、



は、C-H、C-ハロゲン、C-アルキル、C-OH、C-NH₂、B-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂である。

【0009】

いくつかの場合において、化合物は、以下の式で定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化 3】



式中、は炭素原子であり、はB-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂であり、Xは、OH、NHR₂、SH、またはS(O)(O)NHR₂であり、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、NまたはCHであり、R¹は、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃ ~ C₂₀アルキルアリアル、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₁ ~ C₂₀アシル、C₁ ~ C₂₀アシル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀ヘテロアルキル、またはNR³R⁴であり、R²は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換C₁ ~ C₄アルキルであり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁ ~ C₂₀アルキル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキルアリアル、置換または非置換C₄ ~ C₂₀

0 アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

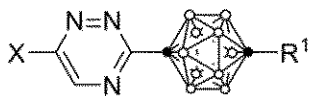
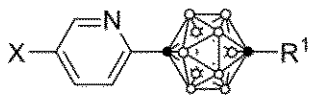
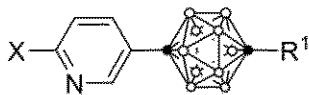
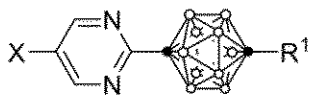
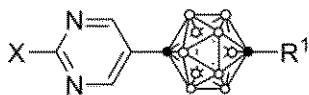
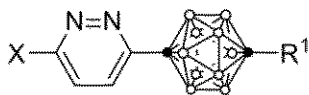
【0010】

いくつかの場合において、Zのうちの1つがNであり得る。いくつかの場合において、Zのうちの2つ以上がNであり得る。いくつかの場合において、Zのうちの3つがNであり得る。

【0011】

いくつかの場合において、化合物は、以下の式で定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化4】



式中、 C は炭素原子であり、 B は B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH_2 であり、X は、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルアリーール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $-\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S(O)}-\text{R}^3$ 、 $-\text{S(O}_2)-\text{R}^3$ 、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリーール、置換または非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

【0012】

10

20

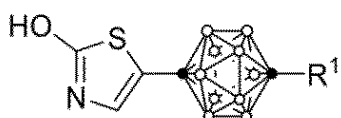
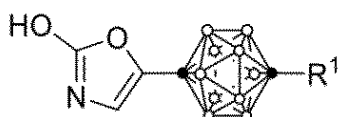
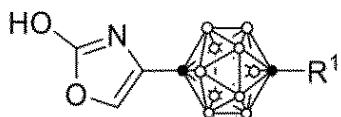
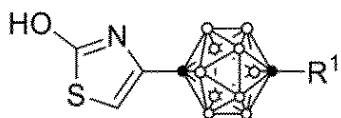
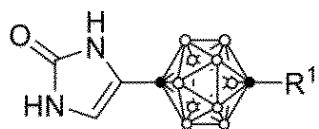
30

40

50

いくつかの場合において、化合物は、以下の式のうちの1つで定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化5】



10

20

式中、 B は炭素原子であり、 X は B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH₂ であり、R¹ は、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキニル、置換もしくは非置換 C₃ ~ C₂₀ アルキルアリール、置換もしくは非置換 C₄ ~ C₂₀ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₀ アシル、C₁ ~ C₂₀ アシル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、または NR³R⁴ であり、R² は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり、R³ および R⁴ は独立して、置換または非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルケニル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキニル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキルアリール、置換または非置換 C₄ ~ C₂₀ アルキルシクロアリール、および置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルキルから選択される。

30

【0013】

上記の実施形態のいくつかにおいて、X は OH であり得る。

【0014】

上記の実施形態のいくつかにおいて、R¹ は、置換または非置換 C₆ ~ C₁₀ アルキル（例えば、C₆ ~ C₁₀ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0015】

上記の実施形態のいくつかにおいて、R¹ は、置換または非置換 C₃ ~ C₁₆ アルキルアリール（例えば、C₃ ~ C₁₆ ヒドロキシアルキルアリール）であり得る。

40

【0016】

上記の実施形態のいくつかにおいて、R¹ は、置換または非置換 C₈ ~ C₂₀ アルキルアリール（例えば、C₈ ~ C₂₀ ヒドロキシアルキルアリール）であり得る。

【0017】

上記の実施形態のいくつかにおいて、R¹ は、置換または非置換 C₅ ~ C₁₀ アシルであり得る。

【0018】

上記の実施形態のいくつかにおいて、R¹ は、置換または非置換分岐 C₄ ~ C₁₀ アルキ

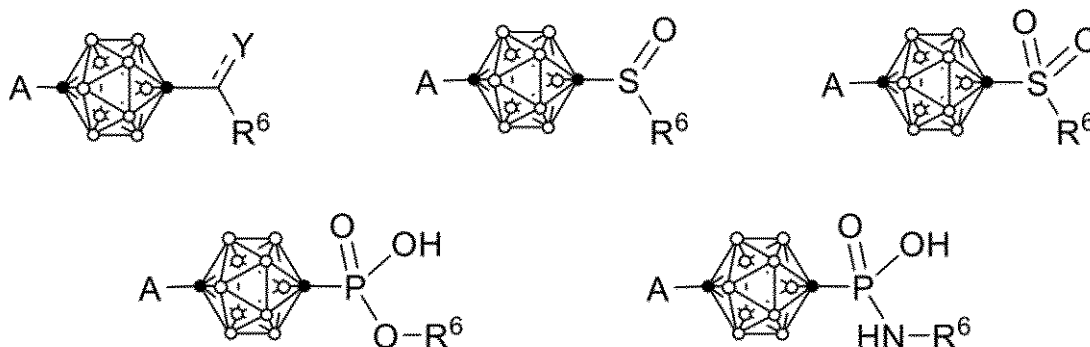
50

ル（例えば、分岐 $C_4 \sim C_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0019】

いくつかの場合において、化合物は、以下の式のうちの1つで定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化6】



10

式中、 C は炭素原子であり、 B は $\text{B}-\text{H}$ 、 $\text{B}-\text{ハロゲン}$ 、 $\text{B}-\text{アルキル}$ 、 $\text{B}-\text{OH}$ 、または $\text{B}-\text{NH}_2$ であり、 Y への点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、 A は、置換または非置換ヘテロアリール環であり、 Y は、存在する場合、 O 、 ハロゲン 、 OR^2 、 NHR^2 、 SH 、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^6 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{19}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{19}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、 ハロゲン 、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^2 は、 H または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアリール、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

20

30

【0020】

これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は OH である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は F である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は O である。

【0021】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、例えば、置換または非置換 $C_6 \sim C_9$ アルキルであり得る。

【0022】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_{15}$ アルキルアリールであり得る。

【0023】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換分岐 $C_2 \sim C_9$ アルキルアリールであり得る。

40

【0024】

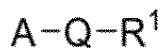
いくつかの実施例において、 R^6 は、 $C_4 \sim C_{10}$ 置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換 $C_6 \sim C_9$ ヘテロアルキルであり得る。

【0025】

また、以下の式で定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

50

【化7】



I

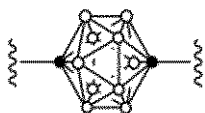
式中、Qは置換または非置換ジカルバ-クロソ-ドデカボランクラスターであり、AおよびR¹はパラ配置でQに結合し、Aは、置換もしくは非置換アリール環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環であり、R¹は、置換もしくは非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、存在する場合に、R³およびR⁴のうちの少なくとも1つがC₂~C₂₀ヘテロアルキルであることを条件として、置換または非置換C₁~C₂₀アルキル、置換または非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換または非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、および置換または非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキルから選択される、化合物が提供される。

10

【0026】

いくつかの実施形態においては、Qは、以下であり、

【化8】



20

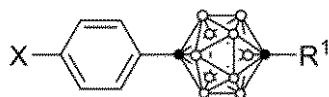
式中、は炭素原子またはホウ素原子であり、はC-H、C-ハロゲン、C-アルキル、C-OH、C-NH₂、B-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂である。

【0027】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の式で定義され得るか、または薬学的に許容されるその塩であり、

30

【化9】



式中、は炭素原子であり、はB-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂であり、Xは、OH、NHR₂、SH、またはS(O)(O)NHR₂であり、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、NまたはCHであり、R¹は、置換もしくは非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、存在する場合に、R³およびR⁴のうちの少なくとも1つがC₂~C₂₀ヘテロアルキルであることを条件として、置換または非置換C₁~C₂₀アルキル、置換または非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換または非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、および置換または非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキルから選択される。

40

【0028】

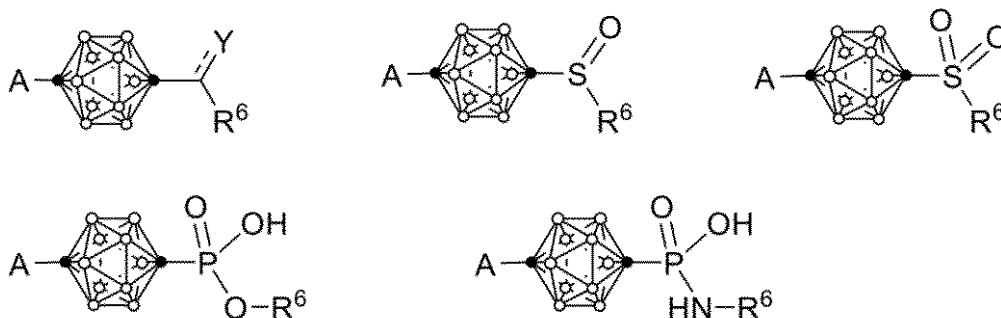
これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHであり得る。

【0029】

また、以下の式のいずれかで定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

50

【化10】



10

式中、 C は炭素原子であり、 B は B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH₂ であり、Y への点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、A は、置換もしくは非置換アリール環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環であり Y は、存在する場合、O、ハロゲン、OR^{2'}、NHR²、SH、または S(O)(O)NHR² であり、R⁶ は、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₁₉ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₁₉ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₁₉ アルキニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₁₉ アルキルアリール、置換もしくは非置換 C₄ ~ C₁₉ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルキル、または NR³R⁴ であり、R² は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり、R^{2'} は、H または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり、R³ および R⁴ は独立して、置換または非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルケニル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキニル、置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキルアリール、置換または非置換 C₄ ~ C₂₀ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 C₂ ~ C₂₀ ヘテロアルキルから選択される、化合物が提供される。

20

【0030】

これらの実施形態のいくつかにおいて、Y は OH である。これらの実施形態のいくつかにおいて、Y は F である。これらの実施形態のいくつかにおいて、Y は O である。

【0031】

いくつかの実施例において、R⁶ は、置換または非置換 C₃ ~ C₁₀ アルキル、例えば、置換または非置換 C₆ ~ C₉ アルキルであり得る。

30

【0032】

いくつかの実施例において、R⁶ は、置換または非置換 C₂ ~ C₁₅ アルキルアリールであり得る。

【0033】

いくつかの実施例において、R⁶ は、置換または非置換分岐 C₂ ~ C₉ アルキルアリールであり得る。

【0034】

いくつかの実施例において、R⁶ は、C₄ ~ C₁₀ 置換または非置換 C₃ ~ C₁₀ ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換 C₆ ~ C₉ ヘテロアルキルであり得る。

40

【0035】

いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体標識原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体標識原子（例えば、¹⁰B）を含み得る。

【0036】

また、本明細書において、ジカルバ - クロソ - ドデカボラン類似体が提供される。例えば、本明細書において、以下の式で定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

50

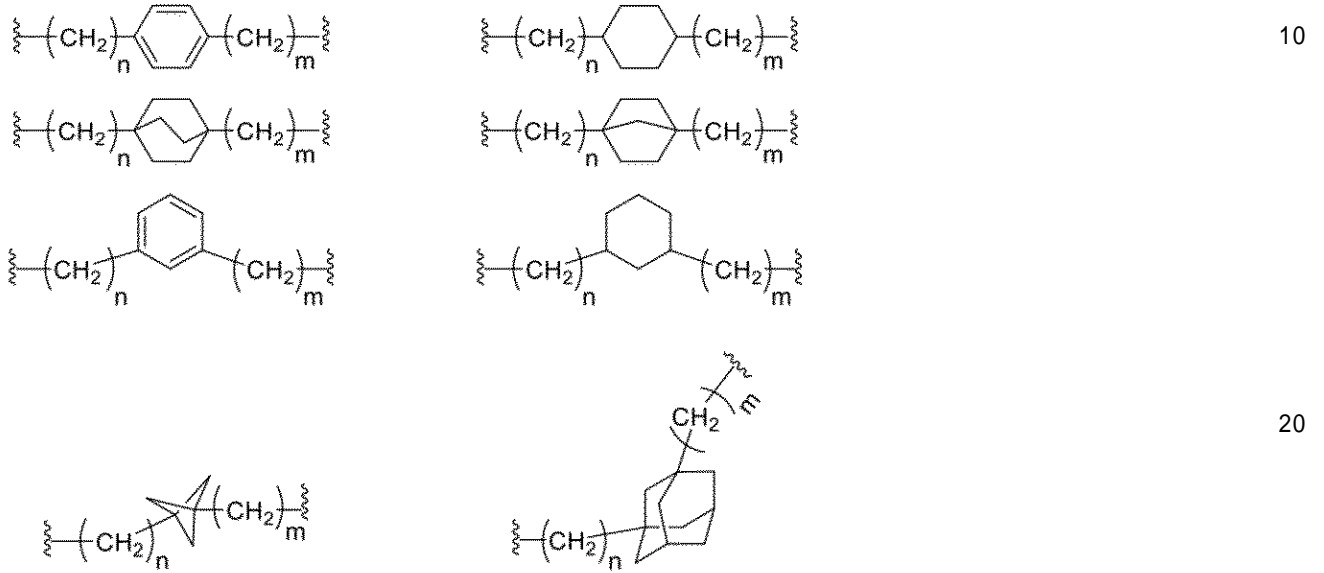
【化 1 1】

A-Q-R¹

式中、Aは、置換もしくは非置換アリール環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環であり、

Qは、以下のうちの1つから選択されるスペーサ基であり

【化 1 2】

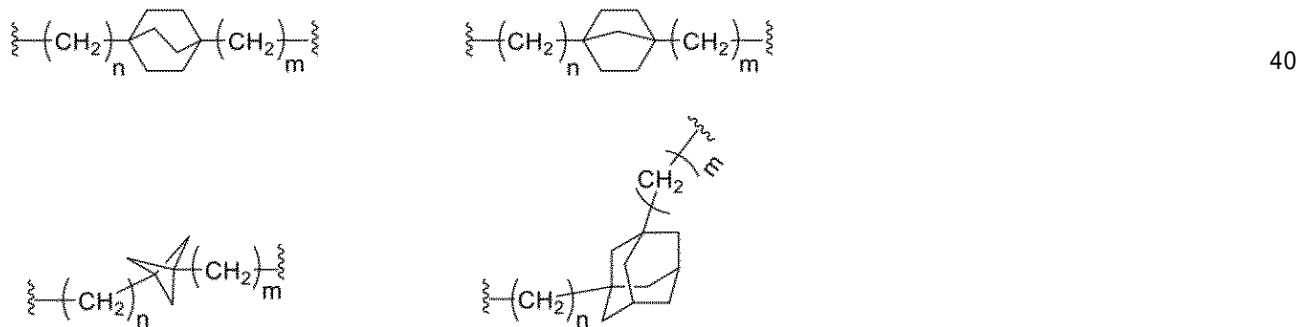


ここで、mおよびnは各々個別に、0、1、2、または3であり、R¹は、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃~C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシル、C₁~C₂₀アシル、-C(O)N R³R⁴、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₁~C₂₀ヘテロアルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、または置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキルから選択される、化合物が開示される。

【0037】

特定の実施形態において、Qは、以下の式のうちの1つから選択され得る：

【化 1 3】



いくつかの実施形態において、Aは、

【化 1 4】

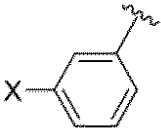


であり、ここで、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0038】

いくつかの実施形態において、Aは

【化 1 5】



であり、ここで、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0039】

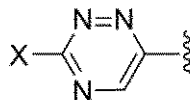
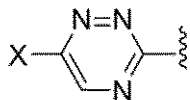
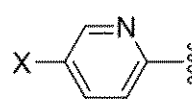
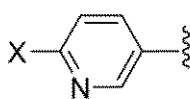
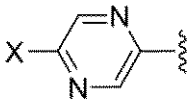
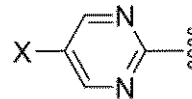
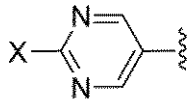
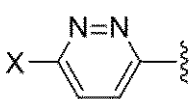
いくつかの実施形態において、Aは

【化 1 6】



であり、ここで、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、NまたはCHであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Aは、以下の式のうちの1つであり得る：

【化 1 7】

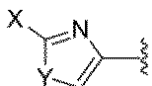


これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0040】

いくつかの実施形態において、Aは

【化 1 8】



10

20

30

40

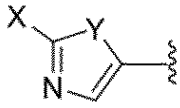
50

であり、ここで、YはSまたはOであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0041】

いくつかの実施形態において、Aは

【化19】



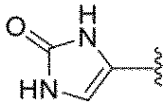
10

であり、ここで、YはSまたはOであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0042】

いくつかの実施形態において、Aは

【化20】



20

である。

【0043】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル（例えば、置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0044】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{16}$ アルキルアリアル（例えば、置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{16}$ ヒドロキシアルキルアリアル）であり得る。

【0045】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{20}$ アルキルアリアル（例えば、置換または非置換 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{20}$ ヒドロキシアルキルアリアル）であり得る。

30

【0046】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ アシルであり得る。

【0047】

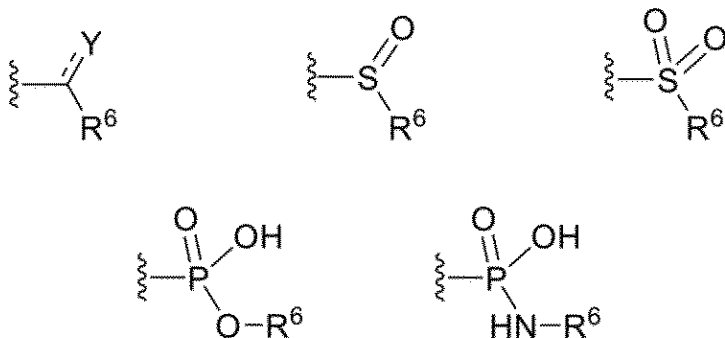
上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換分岐 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ アルキル（例えば、分岐 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0048】

いくつかの実施形態において、 R^1 は以下の式のうちの1つを有し得、

40

【化 2 1】



10

式中、Yへの点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、Yは、存在する場合、O、ハロゲン、OR^{2'}、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、R⁶は、置換もしくは非置換C₁~C₁₉アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキルアリール、置換もしくは非置換C₄~C₁₉アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキル、またはNR³R⁴であり、R²は、H、OHまたは置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、R^{2'}は、Hまたは置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁~C₂₀アルキル、置換または非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換または非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、および置換または非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキルから選択される。

20

【0049】

これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOHである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはFである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOである。

【0050】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₃~C₁₀アルキル、例えば、置換または非置換C₆~C₉アルキルであり得る。

30

【0051】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₂~C₁₅アルキルアリールであり得る。

【0052】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換分岐C₂~C₉アルキルアリールであり得る。

【0053】

いくつかの実施例において、R⁶は、C₄~C₁₀置換または非置換C₃~C₁₀ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換C₆~C₉ヘテロアルキルであり得る。

【0054】

いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、エストロゲン受容体ベータ(ER_β)において800nM以下のEC₅₀を有し得る。いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、エストロゲン受容体ベータ(ER_β)において6nM以下のEC₅₀を有し得る。いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、サブナノモル範囲のEC₅₀(例えば、1nM以下のEC₅₀、0.5nM以下のEC₅₀、または0.1nM以下のEC₅₀)を有し得る。

40

【0055】

いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、8以上のER_α対ER_βアゴニスト比を有し得る。いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、400以上のER_α対ER_βアゴニスト比を有し得る。

50

【 0 0 5 6 】

本明細書に開示されるいくつかの化合物は、ER に対するER の選択性を有するために、ER に対する望ましくない影響なしにER に対するアゴニスト作用を発揮する。したがって、化合物は、様々なER 関連（ER 媒介）疾患、例えば、癌、炎症性疾患、神経変性疾患、心血管疾患、前立腺肥大症および骨粗鬆症の治療で使用され得る。

【 0 0 5 7 】

また、本明細書において、対象における癌の治療、予防、または改善する方法も提供される。この方法は、治療有効量の明細書に開示される化合物または組成物の1つ以上、または薬学的に許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施例において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、および前立腺癌からなる群から選択され得る。明細書において開示される癌を治療または予防する方法は、1つ以上の追加の薬物（例えば、抗癌剤またはイオン化放射線）による治療をさらに含み得る。

10

【 0 0 5 8 】

また、対象における腫瘍を抑制する方法が提供される。この方法は、治療有効量の明細書に記載の化合物または組成物に腫瘍の少なくとも一部を接触させることを含み、治療有効量のイオン化放射線で腫瘍の少なくとも一部を照射するステップを任意選択的に含む。

【 0 0 5 9 】

また、本明細書において、対象における炎症性疾患を治療する方法も開示される。この方法は、対象に明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。いくつかの実施例において、炎症性疾患は、関節炎および炎症性腸疾患からなる群から選択される。明細書に記載される炎症性疾患の治療方法は、1つ以上の追加の薬剤（例えば、抗炎症薬）による治療をさらに含み得る。

20

【 0 0 6 0 】

また、本明細書において、対象における神経変性疾患を治療する方法も開示される。この方法は、対象に明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。

【 0 0 6 1 】

また、本明細書において、対象における向精神障害を治療する方法も開示される。この方法は、対象に明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。

30

【 0 0 6 2 】

また、本明細書において、対象内または対象の周囲でER を発現する細胞または細胞の集団を画像化する方法も開示される。この方法は、対象にある量の明細書に記載される化合物または組成物を投与することと、化合物または組成物を検出することと、を含む。

【 0 0 6 3 】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細について、図面および下記の説明に従って示される。本発明の他の特徴、目的および利点については、説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

40

【 0 0 6 4 】

【 図 1 】 治療期間の経過にわたって4つの試験群において観察された平均体重の変化を示す。

【 図 2 A 】 犠牲の日の動物の体重を示すプロットである。

【 図 2 B 】 犠牲の日の動物の肝臓重量を示すプロットである。

【 図 2 C 】 犠牲の日の動物の肝臓重量対体重比を示すプロットである。

【 図 3 A 】 犠牲の日の血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）レベル（U/L）を示すプロットである。

【 図 3 B 】 犠牲の日の肝臓トリグリセリドレベル（mg/g（肝臓））を示すプロットである。

50

【図4】犠牲の日の非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）活動性スコアを示すプロットである。

【図5A】犠牲の日の脂肪肝スコアを示すプロットである。

【図5B】犠牲の日の炎症スコアを示すプロットである。

【図5C】犠牲の日の風船化スコアを示すプロットである。

【図6】犠牲の日の線維化領域（シリウスレッドポジティブ領域（%））を示すプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0065】

本明細書に記載の化合物、組成物、および方法については、本明細書に含まれる開示される主題の特定の態様および実施例についての以下の詳細説明を参照することによって、容易に理解することができる。

10

【0066】

本化合物、組成物、および方法を開示かつ説明する前に、以下に説明する態様が、特定の合成方法または特定の試薬に限定されるものではなく、それ自体が勿論変更可能であることが理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定の態様のみを説明する目的のための用語であり、限定することを意図していないことが理解される。

【0067】

また、本明細書を通して、様々な刊行物が参照される。これらの刊行物の開示は全体に、開示されている事項が属する最先端技術についてさらに十分に説明するように、参照により本出願に組み込まれる。それらの参照文献はまた、参照が依拠される表現において議論される参照文献に包含される材料について、参照により本明細書に個別かつ具体的に組み込まれる。

20

【0068】

全般的な定義

本明細書においてかつ後に記載する特許請求の範囲において、多くの用語を参照するが、以下の意味を有するように定義されるものとする。

【0069】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、「含む（comprise）」という単語およびこの単語の他の派生表現、例えば、「含む（comprising）」および「含む（comprises）」は、含む（including）を意味するが、それに限定されるものではなく、他の追加物、構成要素、完全体、またはステップを排除するように意図されていない。

30

【0070】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が別段明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「組成物（a composition）」への言及は、2種類以上のそのような組成物の混合物を含み、「薬物（an agent）」への言及は、2種類以上のそのような薬剤の混合物を含み、「構成要素（the component）」への言及は、2種類以上のそのような薬剤の混合物を含む、などである。

40

【0071】

「任意選択的」または「任意選択的に」は、続いて記述される事象もしくは状況が存在し得る、または存在し得ないことを意味し、この記述には、その事象または状況が存在する例および存在しない例が含まれることを意味する。

【0072】

範囲は、本明細書において、1つの特定の値である「約」から、及び/又は別の特定の値である「約」までとして表すことができる。「約」は、値の5%以内を意味し、例えば、値の4、3、2、または1%以内を意味する。そのような範囲が表される場合、別の態様においては、1つの特定の値から、および/または他の特定の値までが含まれる。同様に、値が近似値として表される場合、先行詞の「約」を使用することによって、特定の値

50

が別の態様を構成することが理解されるであろう。各範囲の終点は、他の終点との関連において、及び他の端点とは独立してのどちらでも有意であることが更に理解されるであろう。

【0073】

本明細書を通して、開示される主題の様々な構成要素およびステップを区別するために、識別子「第1」および「第2」が単独で使用されることが理解される。識別子「第1」および「第2」は、これらの用語によって変更される構成要素またはステップに対するなんらかの特定の順序、量、優先度、または重要度を意味するように意図されるものではない。

【0074】

本明細書で使用される場合、「対象」は、個体を意味する。したがって、「対象」は、飼いならされた動物（例えば、ネコ、イヌ、など）、家畜（ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、など）、実験動物（マウス、ウサギ、ラット、モルモット、など）、および鳥を含み得る。「対象」はまた、霊長類またはヒトなどの哺乳動物を含み得る。したがって、対象はヒトまたは獣医用患者であり得る。「患者」という用語は、臨床医、例えば、医師の治療を受けている対象を指す。

【0075】

本明細書で使用される場合、「線維化状態」という用語は、線維組織の形成および/または堆積を含む疾患または状態を指し、例えば、過剰な結合組織が組織内に集積し、かつ/または正常な器官細胞に分布し、またはそれと置き換わる（例えば、Wynn, Nature Reviews 4:583-594 (2004) および Abdel-Wahab, O. et al (2009) Annu. Rev. Med. 60:233-45 に概説されていて、参照により本明細書に組み込まれる）。特定の実施形態において、線維化状態は、過剰なコラーゲンmRNA生成および堆積を含む。特定の実施形態において、線維化状態は、少なくとも部分的に、傷害、例えば、慢性傷害（例えば、発作、創傷、毒素、疾患）によって引き起こされる。特定の実施形態において、線維化状態は、炎症性、自己免疫性または結合組織障害に関連する。例えば、組織における慢性炎症は、その組織の線維化をもたらし得る。例示としての線維化組織としては、胆道組織、肝臓組織、肺組織、心臓組織、腎臓組織、皮膚組織、腸管組織、腹膜組織、骨髄などが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、組織は上皮組織である。

【0076】

「抑制する」という用語は、活動性、反応性、状態、疾患、または他の生物学的パラメータにおける減少を指す。これには、活動性、反応性、状態、または疾患の完全な除去が含まれ得るが、これらに限定されない。これにはまた、例えば、天然レベルまたは制御レベルと比較して、活動性、反応性、状態、または疾患における10%減少が含まれ得る。したがって、減少には、天然レベルまたは制御レベルと比較して、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100%、またはこれらの間のいずれかの量であり得る。

【0077】

「減少する (reduce)」または「減少 (reducing)」もしくは「減少 (reduction)」などのこの単語の他の派生表現は、事象または特徴（例えば、腫瘍増殖）の低下を意味する。これは、典型的には、一部の標準値または期待値に関連すること、換言すれば、それは、言及される標準値または相対値に対して必ずしも必要でないことであると理解される。例えば、「腫瘍増殖を減少させる」という用語は、標準値または制御値と比べて腫瘍の増殖速度を低下させることを意味する。

【0078】

「予防する (prevent)」または「予防 (preventing)」もしくは「予防 (prevention)」などのこの単語の他の派生表現は、特定の事象もしくは特徴を停止させること、特定の事象もしくは特徴の発生もしくは進展を安定化もしくは遅延させること、または特定の事象もしくは特徴が発生する機会を最小化することを意味す

10

20

30

40

50

る。予防するは、例えば、低下させるに比べて通常はより絶対的であるため、制御に対する比較を必要としない。本明細書で使用される場合、何かは減少され得かつ予防され得るが、減少される何かはまた、予防され得る。同様に、何かは予防され得かつ減少され得ないが、予防される何かはまた、減少され得る。減少させるまたは予防するが使用される場合、別段の定めがない限り、他の単語の使用も明確に開示されることが理解される。例えば、「予防する」または「抑制する」という用語は、疾患もしくは状態の発症を未然に防ぐもしくは遅くする、または疾患もしくは状態の重症度を減少させる治療を指し得る。したがって、治療により、疾患の症状を有する対象における疾患を治療し得る場合にはまた、症状の一部または全部になおも被らなければならない対象におけるその疾患を予防または抑制し得る。

10

【0079】

「治療」という用語は、疾患、病態、または障害を治癒、寛解、安定化、または予防する意図での患者の医療管理を指す。この用語には、積極的治療、すなわち、疾患、病態、または障害の改善の方に具体的に導く治療を含み、また、原因治療、すなわち、関連する疾患、病態、または障害の原因の除去の方に導く治療が含まれる。加えて、この用語には、対症療法、すなわち、疾患、病態、または障害の治癒よりむしろ症状の緩和のために設計された治療、予防的治療、すなわち、疾患、病態、または障害の発生を最小化または部分的にもしくは完全に抑制するように導く治療、および、補助的治療、すなわち、疾患、病態、または障害の改善の方に導かれる別の特異療法を補助するために採用された治療が含まれる。例として、線維化状態の文脈において、本明細書で使用される「治療 (treating)」、

20

「治療する (treat)」、および「治療 (treatment)」は、対象が被っている線維化状態を部分的にまたは完全に抑制または減少させることを指す。一実施形態において、この用語は、発生している一方、患者が線維化状態を被っていて、線維化状態と診断され、状態の重症度を低減させ、状態の発症を遅延または遅れさせる作用を指す。治療は、状態の完全な治癒をもたらす必要はなく、線維化状態の部分的抑制または減少は、この用語によって包含される。

【0080】

「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、単独でまたは組み合わされて投与される場合に、状態の治療において治療効果を提供するのに、または状態に関連する1つ以上の症状を遅延または最小化するのに十分であるERの最小量または濃度を指す。「治療有効量」という用語により、全治療法を改善し、症状を軽減または回避し、または別の治療薬剤の治療有効性を向上させる量を包含され得る。治療量は、状態の完全治癒をもたらす必要はなく、線維化状態の部分的抑制または減少は、この用語によって包含される。

30

【0081】

本明細書で使用される場合、別段の定めがない限り、「予防する (prevent)」、「予防 (preventing)」、および「予防 (prevention)」という用語は、対象が状態を被り始める、または再発し始める前に生じる作用を指す。予防は、状態の完全な予防をもたらす必要はなく、線維化状態の部分的予防または減少は、この用語によって包含される。

【0082】

本明細書で使用される場合、別段の定めがない限り、ERの「薬学的有効量」は、単独でまたは組み合わされて投与される場合に、状態を、もしくは状態に関連する1つ以上の症状を予防し、またはその再発を予防する。「薬学的有効量」という用語により、全病気予防を改善し、別の病気予防薬剤の薬学的有効性を向上させる量が包含される。病気予防量は、状態の完全な予防をもたらす必要はなく、線維化状態の部分的予防または減少は、この用語によって包含される。

40

【0083】

「抗癌」という用語は、細胞増殖および/または腫瘍増殖を任意の濃度で治療または制御する能力を指す。

【0084】

50

「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは適正な利益/リスク比と釣り合った合併症なしにヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適する化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0085】

化学の定義

本明細書で使用される用語は、別段の定めがない限り、当該技術分野における慣例的な意味を有する。本明細書に記載される一般式における可変位置を規定する場合に示される有機部分（例えば、「ハロゲン」という用語）は、有機部分によって包含される個々の置換基に対する集合語である。基または部分の前の接頭辞 $C_n \sim C_m$ は、各々の場合において、続く基または部分における可能性のある炭素原子の数を表す。

10

【0086】

本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企画されている。広範な局面において、許容される置換基には、非環状置換基および環状置換基、分岐状置換基および非分岐状置換基、炭素環状置換基および複素環状置換基、ならびに芳香族置換基および非芳香族置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、以下に記載の置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について1つ以上および同じまたは異なり得る。本開示の目的のために、窒素などの化合物または部分に存在するヘテロ原子は、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載される有機化合物のいずれかの許容置換基を有し得る。本開示は、有機化合物の許容置換基によって任意の方法において限定されるように意図されていない。また、「置換」または「置換される」という用語には、そのような置換は置換される原子および置換基の可能な原子価に従うこと、および置換によって安定した化合物（例えば、転移、環化、脱離などによって自発的に形質転換されない化合物）が得られることという暗黙の条件が含まれている。

20

【0087】

「 Z^1 」、「 Z^2 」、「 Z^3 」、および「 Z^4 」が、本明細書では、種々の特定の置換基を表すために包括記号として使用される。これらの記号は、任意の置換基であり得、本明細書に開示されるものに限定されず、それらが1つの事例においてある特定の置換基であると定義される場合に、それらは、別の事例において、ある他の置換基として定義され得る。

30

【0088】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、飽和された直鎖状部分または分岐され、飽和された炭化水素部分を指す。別段の定めがない限り、 $C_1 \sim C_{24}$ （例えば、 $C_1 \sim C_{22}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{18}$ 、 $C_1 \sim C_{16}$ 、 $C_1 \sim C_{14}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、または $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基が意図される。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、1-メチル-エチル、ブチル、1-メチル-プロピル、2-メチル-プロピル、1,1-ジメチル-エチル、ペンチル、1-メチル-ブチル、2-メチル-ブチル、3-メチル-ブチル、2,2-ジメチル-プロピル、1-エチル-プロピル、ヘキシル、1,1-ジメチル-プロピル、1,2-ジメチル-プロピル、1-メチル-ペンチル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-ペンチル、4-メチル-ペンチル、1,1-ジメチル-ブチル、1,2-ジメチル-ブチル、1,3-ジメチル-ブチル、2,2-ジメチル-ブチル、2,3-ジメチル-ブチル、3,3-ジメチル-ブチル、1-エチル-ブチル、2-エチル-ブチル、1,1,2-トリメチル-プロピル、1,2,2-トリメチル-プロピル、1-エチル-1-メチル-プロピル、および1-エチル-2-メチル-プロピルが挙げられる。アルキル置換基は、1つ以上の化学部分で非置換または置換されてもよい。アルキル基は、置換基が立体的に互換的であり、かつ化学結合論およびひずみエネルギーが満たされる場合、以下に記載するように、ヒドロキシ、ハロゲン、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、

40

50

ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない1つ以上の基で置換され得る。アルキル基はまた、炭化水素部分内に組み込まれる1つ以上のヘテロ原子（例えば、1～3つのヘテロ原子）を含み得る。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、およびリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

本明細書全体を通して、「アルキル」は、一般に、非置換アルキル基および置換アルキル基の両方を指すが、また、本明細書ではアルキル基に関して特定の置換基を特定することによって置換アルキル基を特異的に指す。例えば、「ハロゲン化アルキル」という用語は、特に、1つ以上のハロゲン化物（ハロゲン、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素）で置換されるアルキル基を指す。「アルコキシアルキル」という用語は、特に、下記に記載される1つ以上のアルコキシ基で置換されるアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、特に、下記に記載される1つ以上のアミノ基などで置換されるアルキル基を指す。「アルキル」が一事例で使用され、「アルキルアルコール」などの特定の用語が別の事例で使用される場合、「アルキル」という用語が「アルキルアルコール」などの特定の用語も指すことを暗に意味することを意味するものではない。

【0090】

このプラクティスは、本明細書に記載される他の基についても用いられる。すなわち、「シクロアルキル」などの用語は、非置換シクロアルキル部分および置換シクロアルキル部分の両方を指す一方、置換部分は、加えて、本明細書では特異的に特定され得、例えば、特定の置換シクロアルキルは、例えば、「アルキルシクロアルキル」を指し得る。同様に、置換アルコキシは、特に、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」を指し得、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」などを指し得る。繰り返すが、一般用語、例えば、「シクロアルキル」、および特定の用語、例えば、「アルキルシクロアルキル」を使用するプラクティスは、一般用語が特定の用語も含むことを暗に意味することを意味するものではない。

【0091】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、非置換直鎖部分、または二重結合を含有する分岐炭化水素部分を指す。別段の定めがない限り、 $C_2 \sim C_{24}$ （例えば、 $C_2 \sim C_{22}$ 、 $C_2 \sim C_{20}$ 、 $C_2 \sim C_{18}$ 、 $C_2 \sim C_{16}$ 、 $C_2 \sim C_{14}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_4$ ）アルケニル基が意図される。アルケニル基は、1つ以上の非置換結合を含有しもよい。例としては、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、1 - メチルエテニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、1 - メチル - 1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - メチル - 2 - プロペニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、1 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 1 - ブテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - メチル - 3 - ブテニル、2 - メチル - 3 - ブテニル、3 - メチル - 3 - ブテニル、1, 1 - ジメチル - 2 - プロペニル、1, 2 - ジメチル - 1 - プロペニル、1, 2 - ジメチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 1 - プロペニル、1 - エチル - 2 - プロペニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、1 - メチル - 1 - ペンテニル、2 - メチル - 1 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ペンテニル、4 - メチル - 1 - ペンテニル、1 - メチル - 2 - ペンテニル、2 - メチル - 2 - ペンテニル、3 - メチル - 2 - ペンテニル、4 - メチル - 2 - ペンテニル、1 - メチル - 3 - ペンテニル、2 - メチル - 3 - ペンテニル、3 - メチル - 3 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - メチル - 4 - ペンテニル、2 - メチル - 4 - ペンテニル、3 - メチル - 4 - ペンテニル、4 - メチル - 4 - ペンテニル、1, 1 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 1 - ジメチル - 3 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 1 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、

2, 2 - ジメチル - 3 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 3 - ブテニル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブテニル、3, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - エチル - 1 - ブテニル、1 - エチル - 2 - ブテニル、1 - エチル - 3 - ブテニル、2 - エチル - 1 - ブテニル、2 - エチル - 2 - ブテニル、2 - エチル - 3 - ブテニル、1, 1, 2 - トリメチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロペニル、1 - エチル - 2 - メチル - 1 - プロペニル、および 1 - エチル - 2 - メチル - 2 - プロペニルが挙げられる。「ビニル」という用語は、 $-CH=CH_2$ という構造を有する基を指し、1 - プロペニルは $-CH=CH-CH_3$ という構造を有する基を指し、2 - プロペニルは $-CH_2-CH=CH_2$ という構造を有する基を指す。 $(Z^1 Z^2)C=C(Z^3 Z^4)$ などの非対称構造は、E および Z 異性体の両方を含むように意図される。これは、非対称アルケンが存在する本明細書における構造式で推定することができ、または、それは、結合記号 $C=C$ によって明示することができる。アルケニル置換基は、1つ以上の化学部分で非置換または置換されてもよい。好適な置換基の例としては、置換基が立体的に互換的であり、かつ化学結合論およびひずみエネルギーが満たされる場合、下記に記載されるように、例えば、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキシ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールが挙げられる。

10

【0092】

20

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、三重結合を含有する直鎖または分岐炭化水素部分を表す。別段の定めがない限り、 $C_2 \sim C_{24}$ (例えば、 $C_2 \sim C_2$ 、 $C_2 \sim C_{20}$ 、 $C_2 \sim C_{18}$ 、 $C_2 \sim C_{16}$ 、 $C_2 \sim C_{14}$ 、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_{10}$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_6$ 、または $C_2 \sim C_4$) アルキニル基が意図される。アルキニル基は、1つ以上の非置換結合を含有してもよい。例としては、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル (またはプロパルギル)、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - メチル - 2 - プロピニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、1 - メチル - 2 - ブチニル、1 - メチル - 3 - ブチニル、2 - メチル - 3 - ブチニル、1, 1 - ジメチル - 2 - プロピニル、1 - エチル - 2 - プロピニル、1 - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、4 - ヘキシル、5 - ヘキシル、3 - メチル - 1 - ペンチニル、4 - メチル - 1 - ペンチニル、1 - メチル - 2 - ペンチニル、4 - メチル - 2 - ペンチニル、1 - メチル - 3 - ペンチニル、2 - メチル - 3 - ペンチニル、1 - メチル - 4 - ペンチニル、2 - メチル - 4 - ペンチニル、3 - メチル - 4 - ペンチニル、1, 1 - ジメチル - 2 - ブチニル、1, 1 - ジメチル - 3 - ブチニル、1, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、2, 2 - ジメチル - 3 - ブチニル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチニル、1 - エチル - 2 - ブチニル、1 - エチル - 3 - ブチニル、2 - エチル - 3 - ブチニル、および 1 - エチル - 1 - メチル - 2 - プロピニルが挙げられる。アルキニル置換基は、1つ以上の化学部分で非置換または置換されてもよい。好適な置換基の例としては、下記に記載されるように、例えば、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキシ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールが挙げられる。

30

40

【0093】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語、およびアリールオキシなどの派生用語は、3 ~ 20 個の炭素原子の1価の芳香族複素環基を含む基を指す。アリール基は、単環または複数の縮合環を含み得る。いくつかの実施例において、アリール基には $C_6 \sim C_{10}$ アリール基が含まれる。アリール基の例としては、フェニル、ピフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェニルシクロプロピル、およびインダニルが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施例において、アリールは、フェニル、インダニ

50

ルまたはナフチル基であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1つのヘテロ原子を有する芳香族基を含有する基として定義される。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、およびリンが挙げられるが、これらに限定されない。「非ヘテロアリール」という用語は、「アリール」という用語に含まれ、ヘテロ原子を含有しない芳香族基を含有する基として定義される。アリールおよびヘテロアリール置換基は、1つ以上の化学部分で非置換または置換されてもよい。好適な置換基の例としては、本明細書に記載されるように、例えば、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、シクロアルキル、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールが挙げられる。「ビアリール」という用語は、特定の種類のアリール基であり、アリールの定義に含まれる。ビアリールは、ナフタレンにおけるように、縮合環構造を介して共に結合される2つのアリール基を指し、ビフェニルにおけるように、1つ以上の炭素 - 炭素結合を介して結合される。

10

【0094】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、少なくとも3つの炭素原子からなる非芳香炭素系環である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが含まれるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記で定義されるシクロアルキルであり、環の炭素原子の少なくとも1つが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどであるが、これらに限定されない、ヘテロ原子で置換される。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は置換または非置換であり得る。シクロアルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、本明細書に記載されるアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない1つ以上の基で置換され得る。

20

【0095】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも3つの炭素原子からなり、かつ少なくとも1つの二重結合、すなわち、 $C=C$ を含有する、非芳香炭素系環である。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなどが含まれるが、これらに限定されない。「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、上記で定義されるシクロアルケニル基の一種であり、「シクロアルケニル」という用語の意味に含まれ、環の炭素原子の少なくとも1つが、窒素、酸素、硫黄、またはリンなどであるが、これらに限定されない、ヘテロ原子で置換される。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は置換または非置換であり得る。シクロアルケニル基およびヘテロシクロアルケニル基は、本明細書に記載されるアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、スルホニル、スルホン、スルホキシド、またはチオールを含むが、これらに限定されない1つ以上の基で置換され得る。

30

40

【0096】

「環状基」という用語は、本明細書では、アリール基、非アリール基（すなわち、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニル基）、または両方のいずれかを指すように使用される。環状基は、置換または非置換であり得る1つ以上の環系を有する。環状基は、1つ以上のアリール基、1つ以上の非アリール基、または1つ以上のアリール基および1つ以上の非アリール基を含有し得る。

【0097】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環メンバーを有する単環式または多環式芳香族複素環を

50

指す。いくつかの実施例において、ヘテロアリアル環は、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子環メンバーを有する。いくつかの実施例において、ヘテロアリアル部分における任意の環形成Nは、N-酸化物であり得る。いくつかの実施例において、ヘテロアリアルは、5～10個の環原子と、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子環メンバーと、を有する。いくつかの実施例において、ヘテロアリアルは、5～6個の環原子と、窒素、硫黄、および酸素から独立して選択される1または2つのヘテロ原子環メンバーと、を有する。いくつかの実施例において、ヘテロアリアルは、5員または6員ヘテロアリアル環である。5員ヘテロアリアル環は、5つの環原子を有する環を有するヘテロアリアルであり、1つ以上（例えば、1、2、または3つ）の環原子が、N、O、およびSから独立して選択される。例示の5員環ヘテロアリアルは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-チアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,3,4-オキサジアゾリルである。6員ヘテロアリアル環は、6つの環原子を有する環を有するヘテロアリアルであり、1つ以上（例えば、1、2、または3つ）の環原子が、N、O、およびSから独立して選択される。例示の6員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、およびピリダジニルである。

10

【0098】

20

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、O、N、またはSから選択される1つ以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式ヘテロ環を指す。単環式4、5、6、および7員ヘテロシクロアルキル基はヘテロシクロアルキルに含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、スピロ環を含み得る。例示のヘテロシクロアルキル基としては、ピロリドン-2-オン、1,3-イソオキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロフラン、オキサタニル、アゼチジニル、モルフォリノ、チオモルフォリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンザザペンなどが挙げられる。環形成炭素原子およびヘテロシクロアルキル基のヘテロ原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂など）によって任意選択的に置換され得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0～3個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0～2個の二重結合を含有する。また、シクロアルキル環に対して（すなわち、シクロアルキル環と共通の結合を有して）縮合している1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体が、ヘテロシクロアルキルの定義に含まれる。縮合芳香環を含有するヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合され得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択され、かつ1つ以上の酸化された環メンバーを有する1個または2個のヘテロ原子と共に4～10個、4～7個または4～6個の環原子を有する。

30

40

【0099】

ある特定のところで、定義または実施形態は特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）に言及している。別段の定めがない限り、これらの環は、任意の環メンバーに結合され得、ただし、原子の原子価を超えるものではない。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置に結合されてもよく、ピリジン-3-イル環は3位に結合される。

【0100】

本明細書で使用される「アシル」という用語は、式-C(O)Z¹で表され、式中、Z¹は、上記で記載される水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル、ハロゲン化アルキル

50

、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。本明細書で使用される場合、「アシル」という用語は、「カルボニル」と互換可能に使用され得る。本明細書全体を通して、「C(O)」または「CO」は、C=Oの簡易表記である。

【0101】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、式 Z^1-O- の基を指し、式中、 Z^1 は、上記で定義される非置換または置換アルキルである。別段の定めがない限り、アルコキシ基であって、 $C_1 \sim C_{24}$ (例えば、 $C_1 \sim C_{22}$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ 、 $C_1 \sim C_{18}$ 、 $C_1 \sim C_{16}$ 、 $C_1 \sim C_{14}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ 、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ 、または $C_1 \sim C_4$) アルキル基が意図される。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチル-エトキシ、ブトキシ、1-メチル-プロポキシ、2-メチル-プロポキシ、1,1-ジメチル-エトキシ、ペントキシ、1-メチル-ブチルオキシ、2-メチル-ブトキシ、3-メチル-ブトキシ、2,2-ジメチル-プロポキシ、1-エチル-プロポキシ、ヘキソキシ、1,1-ジメチル-プロポキシ、1,2-ジメチル-プロポキシ、1-メチル-ペントキシ、2-メチル-ペントキシ、3-メチル-ペントキシ、4-メチル-ペントキシ、1,1-ジメチル-ブトキシ、1,2-ジメチル-ブトキシ、1,3-ジメチル-ブトキシ、2,2-ジメチル-ブトキシ、2,3-ジメチル-ブトキシ、3,3-ジメチル-ブトキシ、1-エチル-ブトキシ、2-エチルブトキシ、1,1,2-トリメチル-プロポキシ、1,2,2-トリメチル-プロポキシ、1-エチル-1-メチル-プロポキシ、および1-エチル-2-メチル-プロポキシが挙げられる。

【0102】

本明細書で使用される「アルデヒド」という用語は、式 $-C(O)H$ によって表される。

【0103】

本明細書で使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、式 $-NZ^1Z^2$ で表され、式中、 Z^1 および Z^2 は各々、本明細書に記載される置換基、例えば、上記に記載の水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

【0104】

「アミド」は $-C(O)NZ^1Z^2$ である。

【0105】

本明細書で使用される「カルボン酸」という用語は、式 $-C(O)OH$ で表される。本明細書で使用される「カルボン酸塩」または「カルボキシル」は、式 $-C(O)O-$ で表される。

【0106】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、式 $-OC(O)Z^1$ または $-C(O)OZ^1$ で表され、式中、 Z^1 は、上記に記載のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

【0107】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、式 Z^1OZ^2 で表され、式中、 Z^1 および Z^2 は、上記に記載のアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

【0108】

本明細書で使用される「アシル」という用語は、式 $Z^1C(O)Z^2$ で表され、式中、 Z^1 および Z^2 は、上記に記載されるアルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

【0109】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される「ハロゲン化物」または「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を指す。

【0110】

本明細書で使用される「ヒドロキシル」は、式 - OH で表される。

【0111】

本明細書で使用される「ニトロ」は、式 - NO₂ で現われる。

【0112】

本明細書で使用される「シリル」という用語は、式 - SiZ¹Z²Z³ で表され、式中、Z¹、Z²、および Z³ は、上記で記載される水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

10

【0113】

本明細書で使用される「スルホニル」という用語は、式 - S(O)₂Z¹ で表され、式中、Z¹ は、上記で記載される水素、アルキル、ハロゲン化アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基であり得る。

【0114】

本明細書で使用される「スルホニルアミノ」または「スルホンアミド」は、式 - S(O)₂NH - で表される。

【0115】

本明細書で使用される「チオール」は、式 - SH で表される。

20

【0116】

本明細書で使用される「チオール」は、式 - S - で表される。

【0117】

本明細書で使用される場合、Me はメチル基を指し、OMe はメトキシ基を指し、i-Pr はイソプロピル基を指す。

【0118】

本明細書で使用される場合、n がある整数である「R¹」、「R²」、「R³」、「Rⁿ」などは、上記に挙げられる1つ以上の基を有する。例えば、R¹ が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子のうちの1つは、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミン基、アルキル基、ハロゲン化物などで任意選択的に置換され得る。選択される基に応じて、第1の基は第2の基内に組み込まれ、または代替的に、第1の基は第2の基に対する（すなわち、結合した）側鎖であり得る。例えば、「アルキル基はアミノ基を含む」という表現によると、アミノ基は、アルキル基の主鎖に組み込まれる。あるいは、アミノ基は、アルキル基の主鎖に結合され得る。選択される基の性質は、第1の基が第2の基に組み込まれるまたは結合されるかどうかを決定するであろう。

30

【0119】

特段の記載がない限り、実線のみとして示され、くさび形または破線として示されない式の各々により、立体異性体または立体異性体の混合物（例えば、各光学異性体、各ジアステレオマー、各メソ化合物、ラセミ混合物、またはスカレミック混合物）が意図されている。

40

【0120】

ここで、開示される材料、化合物、組成物、物品、および方法についての特定の態様を参照するが、これらの例が、実施例および図に従って例示される。

【0121】

カルボランおよびカルボラン類似体

ジカルバ - クロソ - ドデカボラン（本明細書では「カボラン」とも呼ばれる）は、両方の原子が6配位になる、2個の炭素原子および10個のホウ素原子を含有する正20面体クラスターである。カルボランにおいては、クラスターにおける炭素原子の位置に応じて、3種類の異性体、すなわち、1,2 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン（オルト - カボ

50

ラン)、1,7-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(メタ-カボラン)、および1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(パラ-カボラン)が存在する。これらの構造は、例えば、炭化水素に比べて、高い熱安定性および疎水性を有し得るため、ホウ素化合物の中では特異である。

【0122】

カルボランは、例えば、 ^{10}B ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)で使用され得る。BNCTは、グリオーマおよびメラノーマのための療法として開発された。 ^{10}B ホウ素が熱中性子(低速中性子)と共に照射されるとき、2.4 MeVのエネルギーを有する線が放射され、その原子は ^7Li と ^4He とに分解される。線の領域は約 $10\ \mu\text{m}$ であり、細胞の直径に対応する。したがって、 ^{10}B 原子が取り込まれる細胞のみが破壊され、他の細胞は損傷を受けないという効果が期待される。BNCTの開発のためには、中性子照射により細胞を破壊することが可能な濃度で ^{10}B 原子が選択的に取り込まれる癌細胞を有することが重要である。そのために、毒性が低く、高い ^{10}B 含有量を有し、合成されるのが容易である他のカルボラン骨格が利用されてきた。さらに、オルト-カボランを含有する、核酸前駆物質、アミノ酸、およびポルフィリンが合成され、評価に供されてきた。

10

【0123】

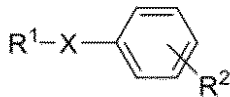
カルボランベースのERアゴニストについては、例えば、Endoによる米国特許第6,838,574号、Tjarksらによる米国特許出願第2018/0264017号に記載されており、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0124】

いくつかの実施形態において、カルボランは、下記の式Iで定義され、

20

【化22】



式I

式中、

R¹は、アルキル基、アルケニル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアルキル基、モノまたはジ-アルキルカルバモイル置換アルキル基、アルカノイル基、アリール基、およびアラルキル基からなる群から選択される1つ以上の置換基を有し得、それらの各々は置換または非置換であり得、

30

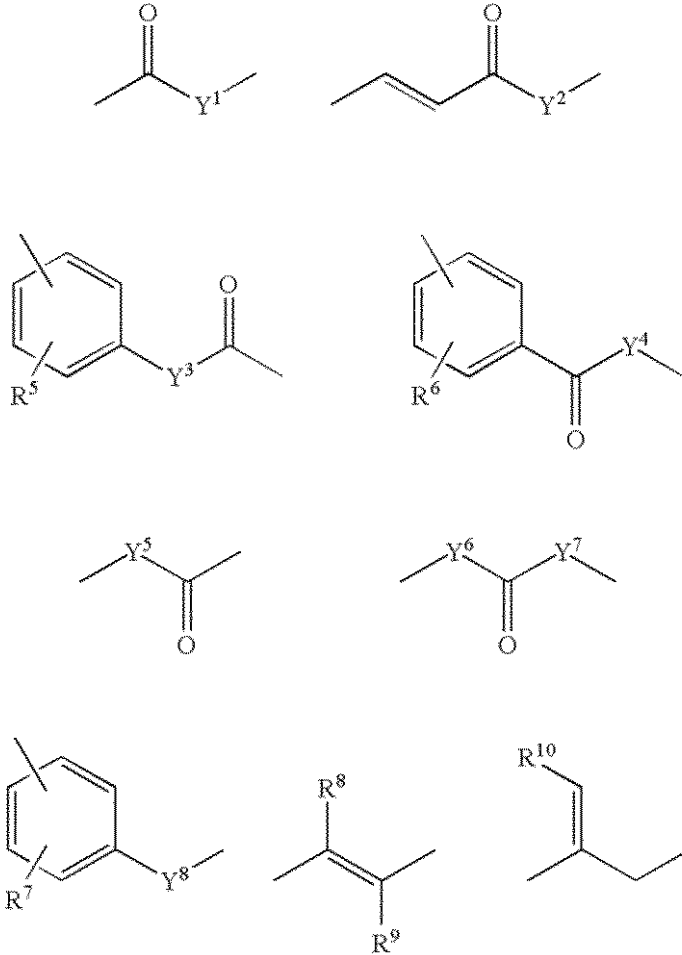
【0125】

R²は、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、またはヒドロキシル基を表し、Xは、単結合、または以下の式で表される基からなる群から選択される連結基を表し、

40

50

【化 2 3】



10

20

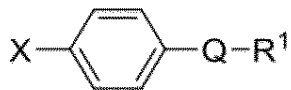
式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、および Y^7 は独立して、酸素原子または $-N(R^3)-$ を表し、 R^3 は水素原子またはアルキル基を表し、 Y^8 は酸素原子、 $-N(R^4)-$ を表し、 R^4 は、水素原子またはアルキル基、 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、または $-C(=CH_2)-$ を表し、 R^5 、 R^6 、および R^7 は独立して、フェニル基における水素または1つ以上の置換基を表し、 R^8 は、置換され得るアルキル基またはアリール基を表し、 R^9 はアルキル基を表し、 R^{10} は置換または非置換アリール基を表す。

30

【0126】

いくつかの実施形態において、カルボランは式 I I で定義され得るか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化 2 4】



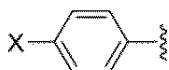
式 I I

40

式中、

Q は置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、

【化 2 5】



および R^1 はパラ配置で Q に結合し、

50

Xは、OH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、
 R¹は、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃~C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₃~C₂₀アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシル、またはNR³R⁴であり、
 R²は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、
 R³およびR⁴は独立して、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアリール、または置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシルから選択され、
 XがOHである場合に、R¹が(CH₂)₅CH(CH₃)₂またはNH₂でないことを条件とする。

10

【0127】

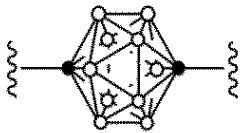
式IIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。
 式IIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子(すなわち、放射標識原子)を含み得る。
 式IIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子(例えば、¹⁰B)を含み得る。

【0128】

式IIのいくつかの実施例において、Qは、以下であり得、

20

【化26】



式中、

は、炭素原子またはホウ素原子であり、
 は、C-H、C-ハロゲン、C-アルキル、C-OH、C-NH₂、B-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂である。

30

【0129】

式IIのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0130】

式IIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₆~C₁₀アルキルである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、C₆~C₁₀ヒドロキシアルキルである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₃~C₁₆アルキルアリールである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、C₃~C₁₆ヒドロキシアルキルアリールである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₅~C₁₀アシルである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換分岐C₄~C₁₀アルキルである。
 式IIのいくつかの実施例において、R¹は、分岐C₄~C₁₀ヒドロキシアルキルである。

40

【0131】

式IIのいくつかの実施例において、化合物は式IIIであり、または薬学的に許容されるその塩であり得、

【化27】



式III

50

式中、

は、炭素原子であり、

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH₂であり、

Xは、OH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

R¹は、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃~C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₃~C₂₀アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルヘテロシクロアリール、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシル、またはNR³R⁴であり、

R²は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、

R³およびR⁴は独立して、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアリール、または置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシルから選択され、

XがOHである場合に、R¹が(CH₂)₅CH(CH₃)₂またはNH₂でないことを条件とする。

【0132】

式IIIのいくつかの実施例において、カルボラクラスタは、ヘテロ原子を含み得る。

【0133】

式IIIのいくつかの実施例において、カルボラクラスタは、同位体的に標識された原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。式IIIのいくつかの実施例において、カルボラクラスタは、同位体的に標識されたホウ素原子（例えば、¹⁰B）を含み得る。

【0134】

式IIIのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0135】

式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₆~C₁₀アルキルである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、C₆~C₁₀ヒドロキシアルキルである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₃~C₁₆アルキルアリールである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、C₃~C₁₆ヒドロキシアルキルアリールである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換C₅~C₁₀アシルである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、置換または非置換分岐C₄~C₁₀アルキルである。式IIIのいくつかの実施例において、R¹は、分岐C₄~C₁₀ヒドロキシアルキルである。

【0136】

式IIIのいくつかの実施例において、化合物は式IVであり、または薬学的に許容されるその塩であり得、

【化28】



式IV

式中、

は、炭素原子であり、

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、またはB - NH₂であり、

Xは、OH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

Yは、O、OR^{2'}、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

R^5 は、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{19}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{19}$ アルキルヘテロシクロアルキル、または NR^3R^4 であり、

R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

$R^{2'}$ は、H または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアリール、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシルから選択される。

10

【0137】

式IVのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。式IVのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。式IVのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子（例えば、 ^{10}B ）を含み得る。

【0138】

式IVのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0139】

式IVのいくつかの実施例において、YはOHである。式IVのいくつかの実施例において、YはOである。

20

【0140】

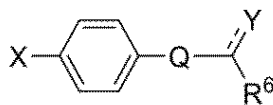
式IVのいくつかの実施例において、 R^5 は、置換または非置換 $C_3 \sim C_9$ アルキルである。式IVのいくつかの実施例において、 R^5 は、置換または非置換 $C_6 \sim C_9$ アルキルである。式IVのいくつかの実施例において、 R^5 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_{15}$ アルキルアリールである。式IVのいくつかの実施例において、 R^5 は、置換または非置換分岐 $C_2 \sim C_9$ アルキルである。

【0141】

また、式Vの化合物、および薬学的に許容されるその塩が開示され、

【化29】

30



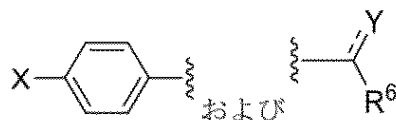
式V

式中、

Qは、置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、

【化30】

40



はパラ配置でQに結合し、

Yへの点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、

Xは、OH、 NHR^2 、SH、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、

Yは、O、 $OR^{2'}$ 、 NHR^2 、SH、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、

R^6 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アル

50

ケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリアル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルヘテロアリアル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキル、または NR^3R^4 であり、

R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^2' は、H または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリアル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアリアル、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシルから選択され、

X が OH である場合に、 R^6 が、 CH_2OH 、 $CH(CH_3)OH$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $(CH_2)_5CH(CH_3)_2$ 、または NH_2 でないことを条件とする。

【0142】

式Vのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。

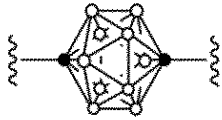
式Vのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子

(すなわち、放射標識原子)を含み得る。式Vのいくつかの実施例において、カルボラン

クラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子(例えば、 ^{10}B)を含み得る。

式Vのいくつかの実施例において、Qは、以下であり得、

【化31】



式中、

は、炭素原子またはホウ素原子であり、

は、 $C-H$ 、 C -ハロゲン、 C -アルキル、 $C-OH$ 、 $C-NH_2$ 、 $B-H$ 、 B -ハロゲン、 B -アルキル、 $B-OH$ 、または $B-NH_2$ であり、

式Vのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0143】

式Vのいくつかの実施例において、YはOHである。式Vのいくつかの実施例において、YはOである。

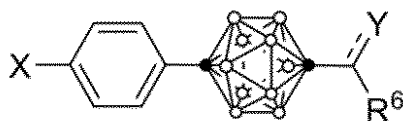
【0144】

式Vのいくつかの実施例において、 R^6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アルキルである。式Vのいくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換 $C_2 \sim C_{15}$ アルキルアリアルである。式Vのいくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換分岐 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0145】

式Vのいくつかの実施例において、化合物は、式VIのもの、または薬学的に許容されるその塩であり得、

【化32】



式VI

式中、

は、炭素原子であり、

10

20

30

40

50

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、またはB - NH₂であり、
Yへの点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、

Xは、OH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

Yは、O、OR^{2'}、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

R⁶は、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルアリアル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルヘテロアリアル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、またはNR³R⁴であり、

10

R²は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、

R^{2'}は、Hまたは置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、

R³およびR⁴は独立して、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀アルキルアリアル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、または置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシルから選択され、

XがOHである場合に、R⁶がCH₂OH、CH(CH₃)OH、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂CH₂OH、(CH₂)₅CH(CH₃)₂、またはNH₂でないことを条件とする。

【0146】

20

式VIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。式VIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子(すなわち、放射標識原子)を含み得る。式VIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子(例えば、¹⁰B)を含み得る。

【0147】

式VIのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0148】

式VIのいくつかの実施例において、YはOHである。式VIのいくつかの実施例において、YはOである。

【0149】

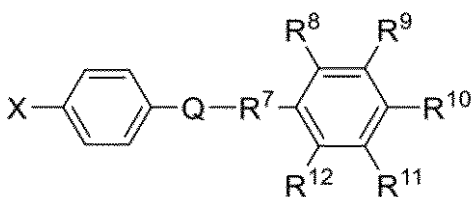
30

式VIのいくつかの実施例において、R⁶は、C₆~C₁₀アルキルである。式VIのいくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₂~C₁₅アルキルアリアルである。式VIのいくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換分岐C₃~C₁₀アルキルである。

【0150】

また、本明細書において、式VIIの化合物、および薬学的に許容されるその塩が開示され、

【化33】



40

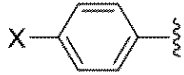
式VII

式中、

Qは置換または非置換ジカルバ-クロソ-ドデカボランクラスターであり、

50

【化34】



および R^7 はパラ配置でQに結合し、

Xは、OH、 NHR^2 、SH、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、

R^7 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{14}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{14}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{14}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{14}$ アシル、または NR^3R^4 であり、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は独立して、H、OH、ハロゲン、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、または NR^3R^4 であり、あるいは、原子価が許容する場合、 R^8 および R^9 、 R^9 および R^{10} 、 R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合する原子と共に、1～3つのヘテロ原子を任意選択的に含む3～10員の置換もしくは非置換環状部分を形成し、

R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシルから選択される。

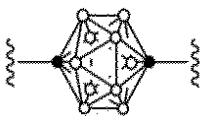
【0151】

式VIIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。式VIIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。式VIIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子（例えば、 ^{10}B ）を含み得る。

【0152】

式VIIのいくつかの実施例において、Qは、以下であり得、

【化35】



式中、

は、炭素原子またはホウ素原子であり、

は、C-H、C-ハロゲン、C-アルキル、C-OH、C-NH₂、B-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂であり、

式VIIのいくつかの実施例において、XはOHである。

式VIIのいくつかの実施例において、 R^7 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_7$ アルキルである。式VIIのいくつかの実施例において、 R^7 は、 $C_1 \sim C_7$ ヘテロアルキルである。

【0153】

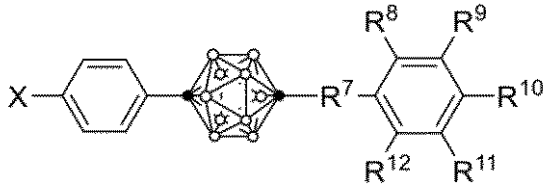
式VIIのいくつかの実施例において、 $R^8 \sim R^{12}$ は独立して、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、原子価が許容する場合、 R^8 および R^9 、 R^9 および R^{10} 、 R^{10} および R^{11} 、または R^{11} および R^{12} は、それらが結合する原子と共に、1～3つのヘテロ原子を任意選択的に含む3～10員の置換もしくは非置換環状部分を形成する。式VIIのいくつかの実施例において、 $R^8 \sim R^{12}$ は各々、Hである。式VIIのいくつかの実施例において、 R^8 、 R^{10} 、および R^{12} は各々、Hであり、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と共に、置換または非置

換 5 ~ 7 員環部分を形成する。

【 0 1 5 4 】

式 V I I のいくつかの実施例において、化合物は、式 V I I I、または薬学的に許容されるその塩であり得、

【 化 3 6 】



式 V I I I

式中、

は、炭素原子であり、

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または B - NH₂ であり、

X は、OH、NHR²、SH、または S(O)(O)NHR² であり、

R⁷ は、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₁₄ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₁₄ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₁₄ アルキニル、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₁₄ アシル、または NR³R⁴ であり、

R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は独立して、H、OH、ハロゲン、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキルアリール、置換もしくは非置換 C₄ ~ C₂₀ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₀ アシル、または NR³R⁴ であり、あるいは、原子価が許容する場合、R⁸ および R⁹、R⁹ および R¹⁰、R¹⁰ および R¹¹、または R¹¹ および R¹² は、それらが結合する原子と共に、1 ~ 3 つのヘテロ原子を任意選択的に含む 3 ~ 10 員の置換もしくは非置換環状部分を形成し、

R² は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R³ および R⁴ は独立して、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₀ アルキル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルケニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキニル、置換もしくは非置換 C₂ ~ C₂₀ アルキルアリール、置換もしくは非置換 C₄ ~ C₂₀ アルキルシクロアルキル、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₂₀ アシルから選択される。

【 0 1 5 5 】

式 V I I I のいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。式 V I I I のいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。式 V I I I のいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子（例えば、¹⁰B）を含み得る。

【 0 1 5 6 】

式 V I I I のいくつかの実施例において、X は OH である。

【 0 1 5 7 】

式 V I I I のいくつかの実施例において、R⁷ は、置換または非置換 C₁ ~ C₇ アルキルである。式 V I I I のいくつかの実施例において、R⁷ は、C₁ ~ C₇ ヒドロキシアルキルである。

【 0 1 5 8 】

式 V I I I のいくつかの実施例において、R⁸ ~ R¹² は独立して、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり、あるいは、原子価が許容する場合、R⁸ および R⁹、R⁹ および R¹⁰、R¹⁰ および R¹¹、または R¹¹ および R¹² は

10

20

30

40

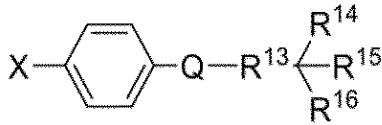
50

、それらが結合する原子と共に、1～3つのヘテロ原子を任意選択的に含む3～10員の置換もしくは非置換環状部分を形成する。式VIIのいくつかの実施例において、 $R^8 \sim R^{12}$ は各々、Hである。式VIIIのいくつかの実施例において、 R^8 、 R^{10} 、および R^{12} は各々、Hであり、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と共に、置換または非置換5～7員環部分を形成する。

【0159】

また、式IXの化合物、および薬学的に許容されるその塩が開示され、

【化37】



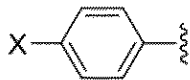
式IX

10

式中、

Qは置換または非置換ジカルバ-クロソ-ドデカボランクラスターであり、

【化38】



20

および R^{13} はパラ配置でQに結合し、

Xは、OH、 NHR^2 、SH、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、

R^{13} は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{19}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシルであり、

R^{14} 、 R^{15} 、および R^{16} は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{18}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{18}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{18}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{18}$ アリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{18}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、または NR^3R^4 であり、あるいは、原子価が許容する場合、 R^{14} および R^{15} 、 R^{14} および R^{16} 、

30

または R^{15} および R^{16} は、それらが結合する原子と共に、1～3つのヘテロ原子を任意選択的に含む3～10員の置換もしくは非置換環状部分を形成し、

R^{14} 、 R^{15} および R^{16} のうちの少なくとも2つが水素、ハロゲン、またはヒドロキシルでないことを条件とし、

【0160】

式IXのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る

。式IXのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された

40

原子(すなわち、放射標識原子)を含み得る。式IXのいくつかの実施例において、カル

ボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子(例えば、 ^{10}B)を含み得る。

式IXのいくつかの実施例において、Qは、以下であり、

【化39】



式中、

50

は、炭素原子またはホウ素原子であり、

は、C - H、C - ハロゲン、C - アルキル、C - OH、C - NH₂、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、またはB - NH₂である。

【0161】

式IXのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0162】

式IXのいくつかの実施例において、R¹³は、置換または非置換C₄~C₈アルキルである。式IXのいくつかの実施例において、R¹³は、C₄~C₈ヒドロキシアルキルである。

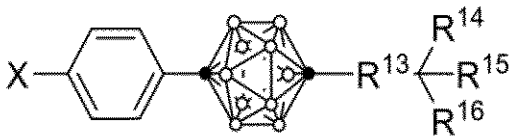
【0163】

式IXのいくつかの実施例において、R¹⁴~R¹⁶は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換または非置換C₁~C₄アルキルであり、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶のうちの少なくとも2つが水素、ハロゲン、またはヒドロキシルでないことを条件とし、XがOHであり、かつR¹³がC₅アルキルである場合に、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶がH、メチル、およびメチルでないことを条件とする。

【0164】

式IXのいくつかの実施例において、化合物は、式X、または薬学的に許容されるその塩であり得、

【化40】



式X

式中、

は、炭素原子であり、

は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、またはB - NH₂であり、

Xは、OH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、

R¹³は、置換もしくは非置換C₁~C₁₉アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキニル、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシルであり、

R¹⁴、R¹⁵、およびR¹⁶は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換C₁~C₁₈アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₁₈アルケニル、置換もしくは非置換C₁~C₁₈アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₈アリール、置換もしくは非置換C₃~C₁₈シクロアルキル、置換もしくは非置換C₁~C₂₀アシル、またはNR³R⁴であり、あるいは、原子価が許容する場合、R¹⁴およびR¹⁵、R¹⁴およびR¹⁶、またはR¹⁵およびR¹⁶は、3~10員環の置換もしくは非置換環状部分に対して結合する原子と共に、1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含み、

R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶のうちの少なくとも2つが、水素、ハロゲン、またはヒドロキシルではないという条件であり、

XがOHであり、かつR¹³がC₅アルキルである場合に、R¹⁴、R¹⁵、およびR¹⁶がH、メチル、およびメチルでないという条件である。

【0165】

式Xのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。

式Xのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子(すなわち、放射標識原子)を含み得る。式Xのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子(例えば、¹⁰B)を含み得る。

【0166】

10

20

30

40

50

式Xのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0167】

式Xのいくつかの実施例において、R¹³は、置換または非置換C₄~C₈アルキルである。式Xのいくつかの実施例において、R¹³は、C₄~C₈ヒドロキシルアルキルである。

【0168】

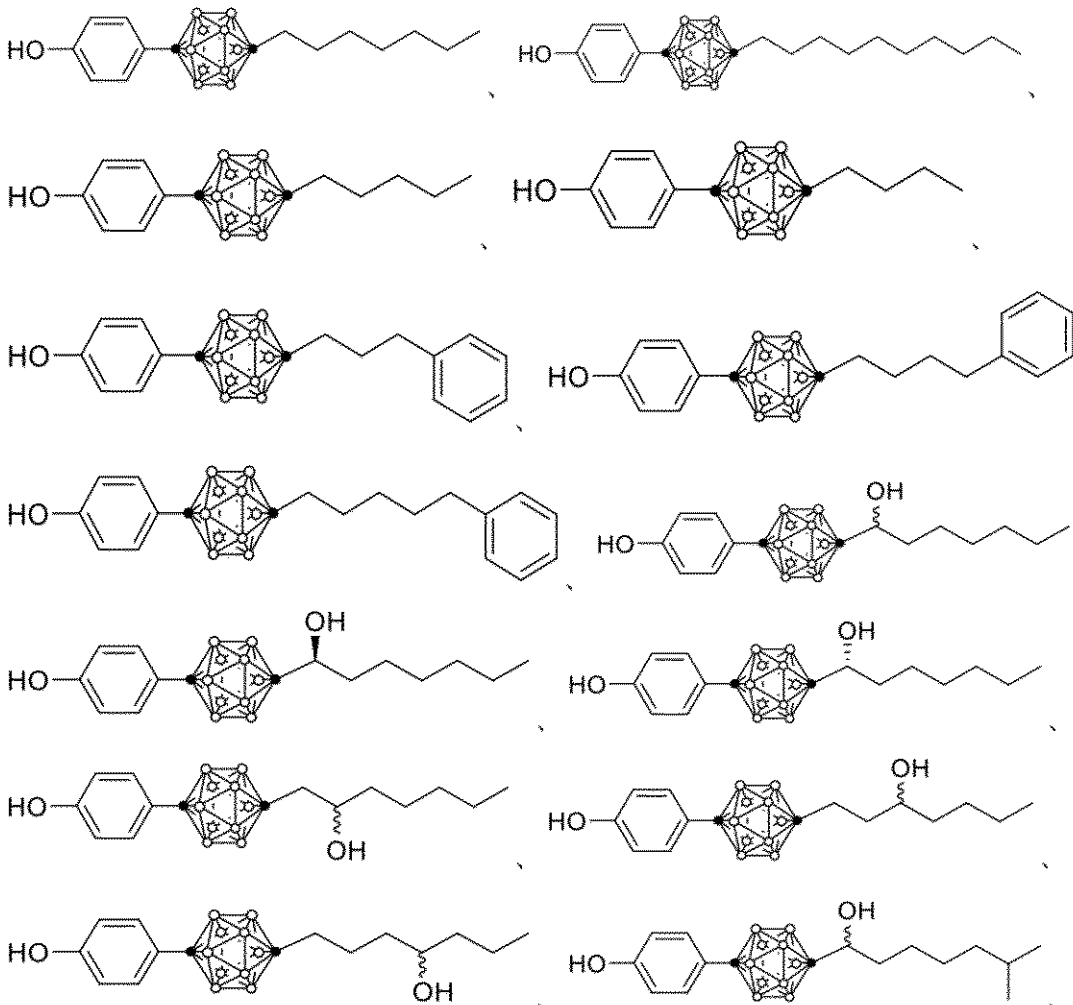
式Xのいくつかの実施例において、R¹⁴~R¹⁶は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換または非置換C₁~C₄アルキルであり、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶のうちの少なくとも2つが水素、ハロゲン、またはヒドロキシルでないことを条件とし、XがOHであり、かつR¹³がC₅アルキルである場合に、R¹⁴、R¹⁵およびR¹⁶がH、メチル、およびメチルでないことを条件とする。

10

【0169】

いくつかの実施例において、化合物は、以下の式、

【化41-1】



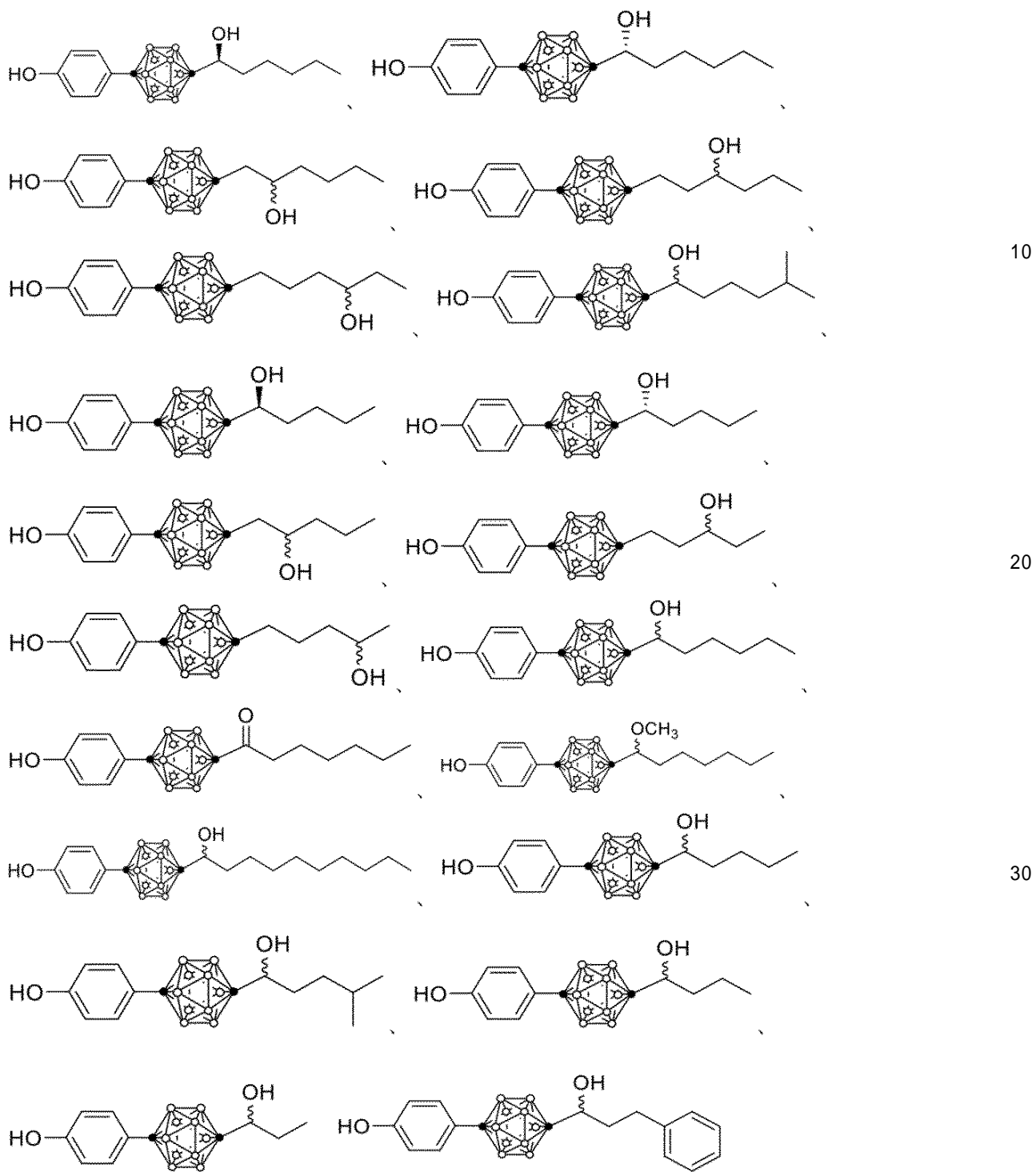
20

30

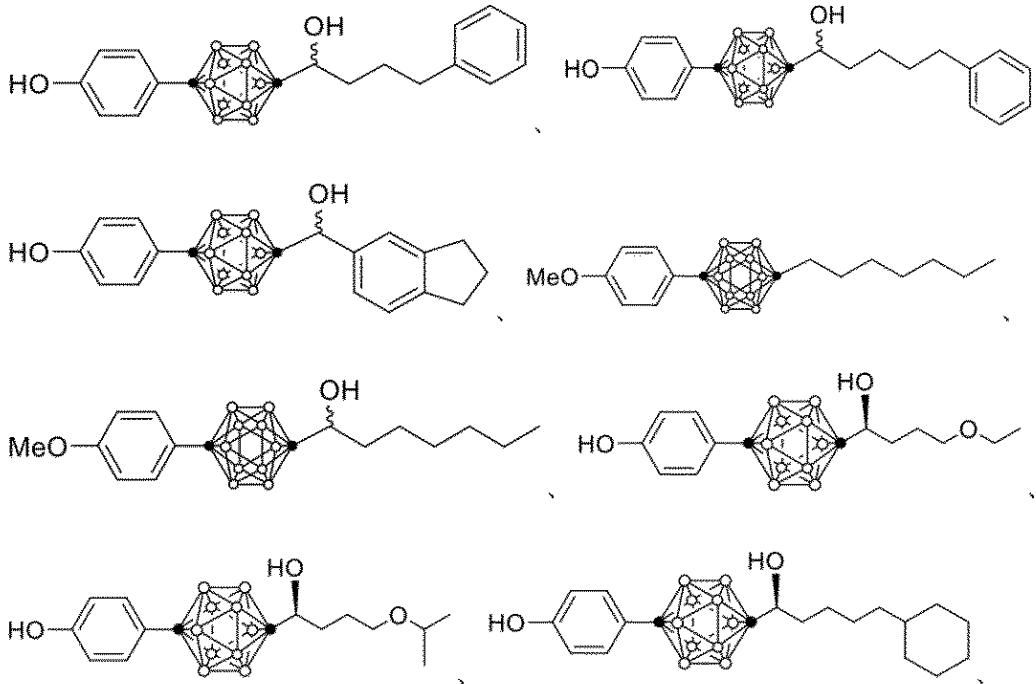
40

50

【化 4 1 - 2】



【化 4 1 - 3】



10

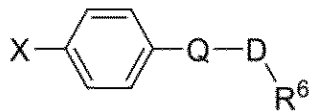
20

および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択され得る。いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。

【0170】

また、式 X I の化合物、および薬学的に許容されるその塩が開示され、

【化 4 2】



式 X I

30

式中、

Q は、置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、

D は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)(O)-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-P(O)(OH)O-$ 、 $-P(O)(OH)NH-$ 、または $-O-$ であり、

X は、 OH 、 NHR^2 、 SH 、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、

R^6 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリアル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルヘテロアリアル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、または置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキルであり、

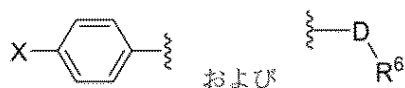
40

R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0171】

式 X I のいくつかの実施例において、

【化 4 3】



50

はパラ配置でQに結合される。

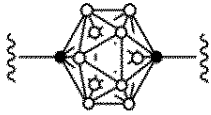
【0172】

式XIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。式XIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識された原子（すなわち、放射標識原子）を含み得る。式XIのいくつかの実施例において、カルボランクラスターは、同位体的に標識されたホウ素原子（例えば、 ^{10}B ）を含み得る。

【0173】

式XIのいくつかの実施例において、Qは、以下であり得、

【化44】



10

式中、

は、炭素原子またはホウ素原子であり、

は、C-H、C-ハロゲン、C-アルキル、C-OH、C-NH₂、B-H、B-ハロゲン、B-アルキル、B-OH、またはB-NH₂である。

【0174】

式XIのいくつかの実施例において、XはOHである。

【0175】

式XIのいくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₆~C₁₀アルキルである。式XIのいくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₂~C₁₅アルキルアールである。式XIのいくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換分岐C₃~C₁₀アルキルである。

【0176】

いくつかの実施例において、以下の式、

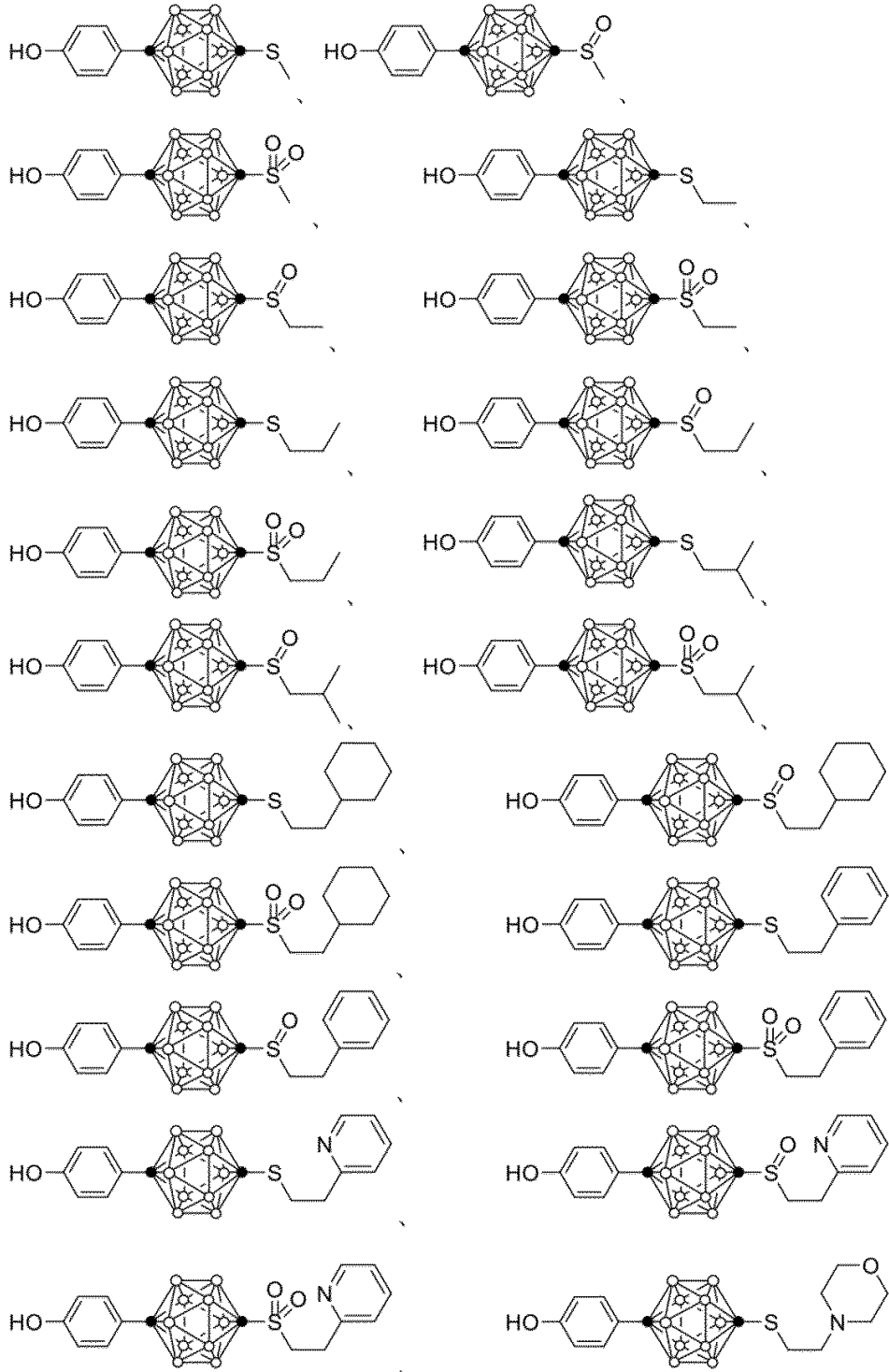
20

30

40

50

【化 4 5 - 1】



10

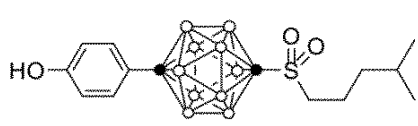
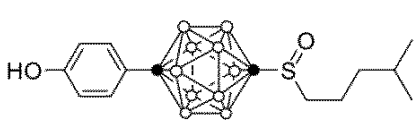
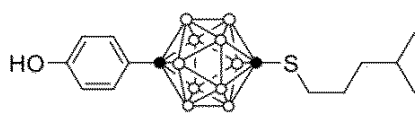
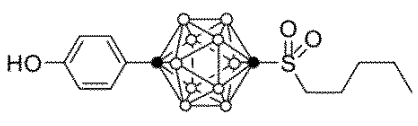
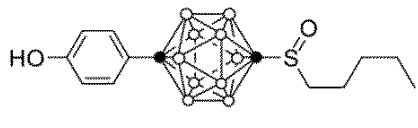
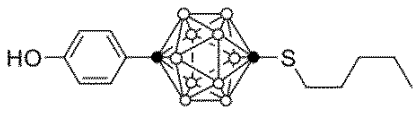
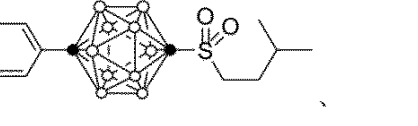
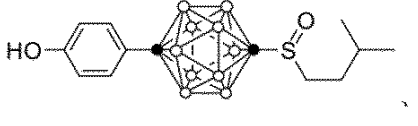
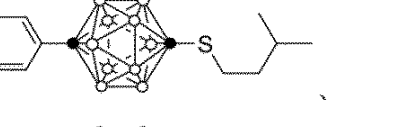
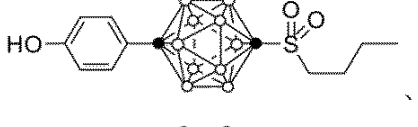
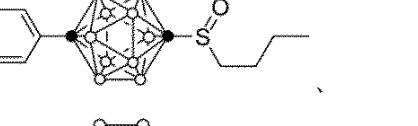
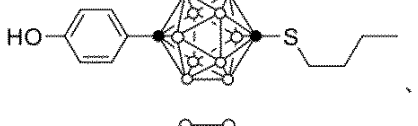
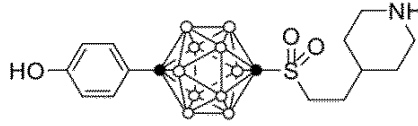
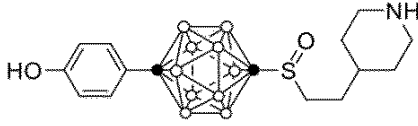
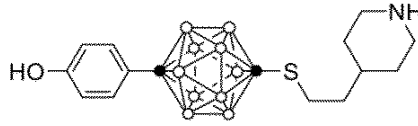
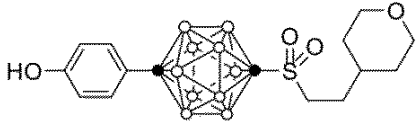
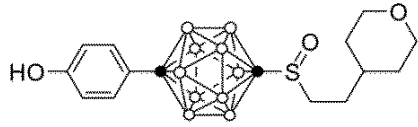
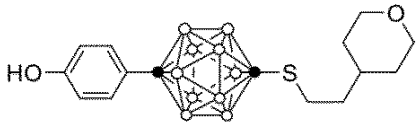
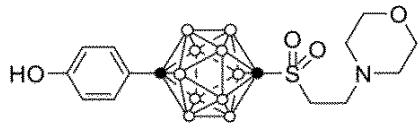
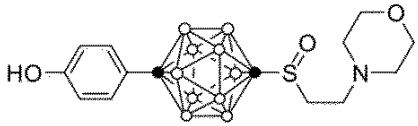
20

30

40

50

【化 4 5 - 2】



10

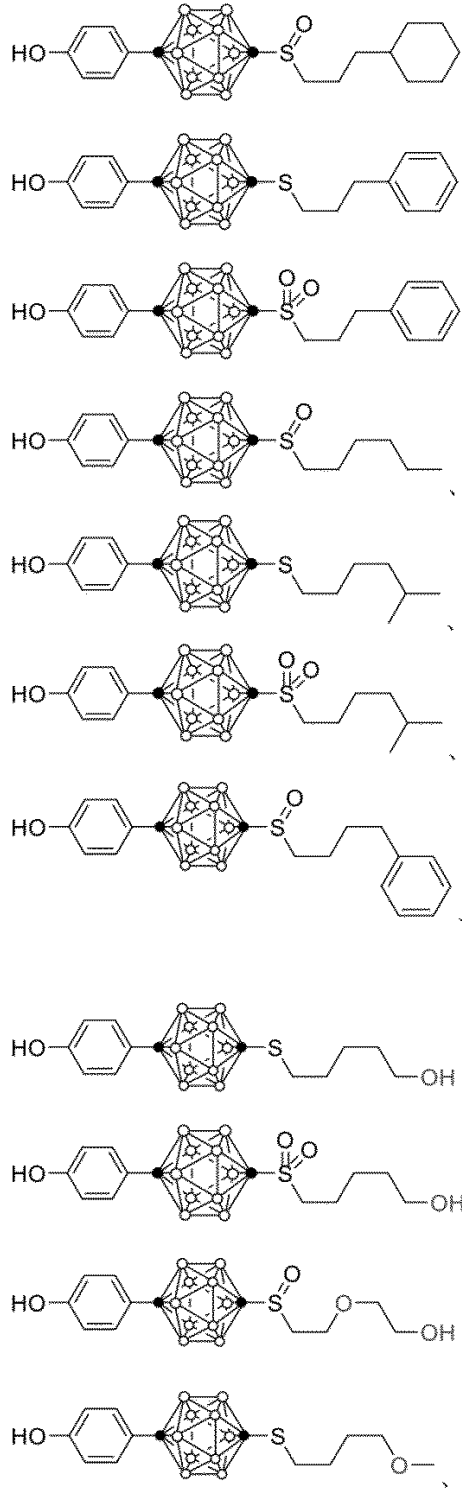
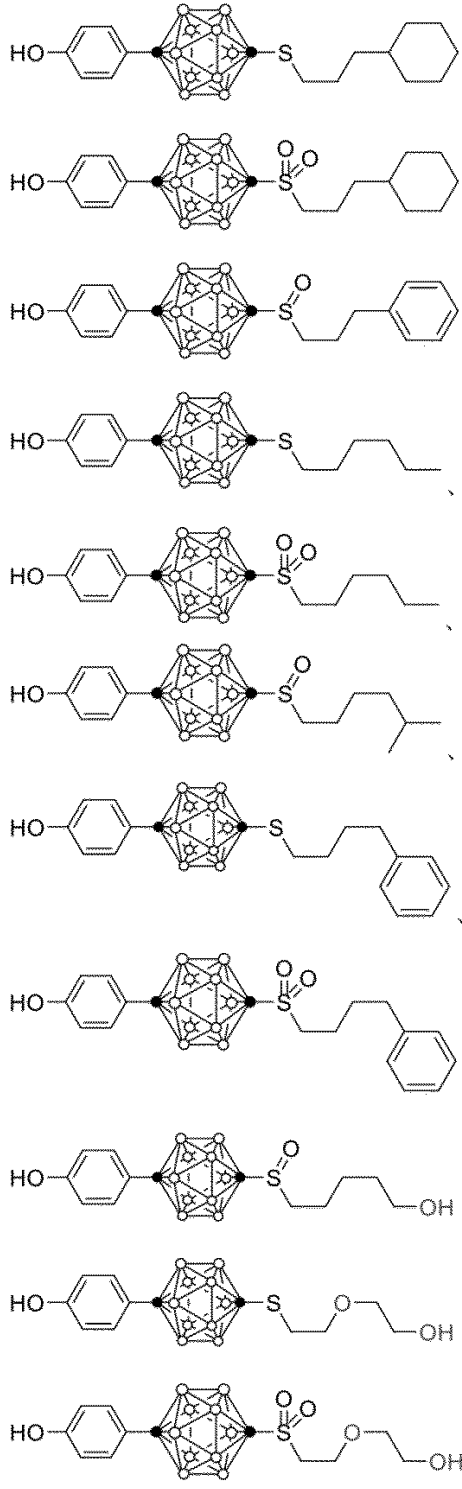
20

30

40

50

【化 4 5 - 3】



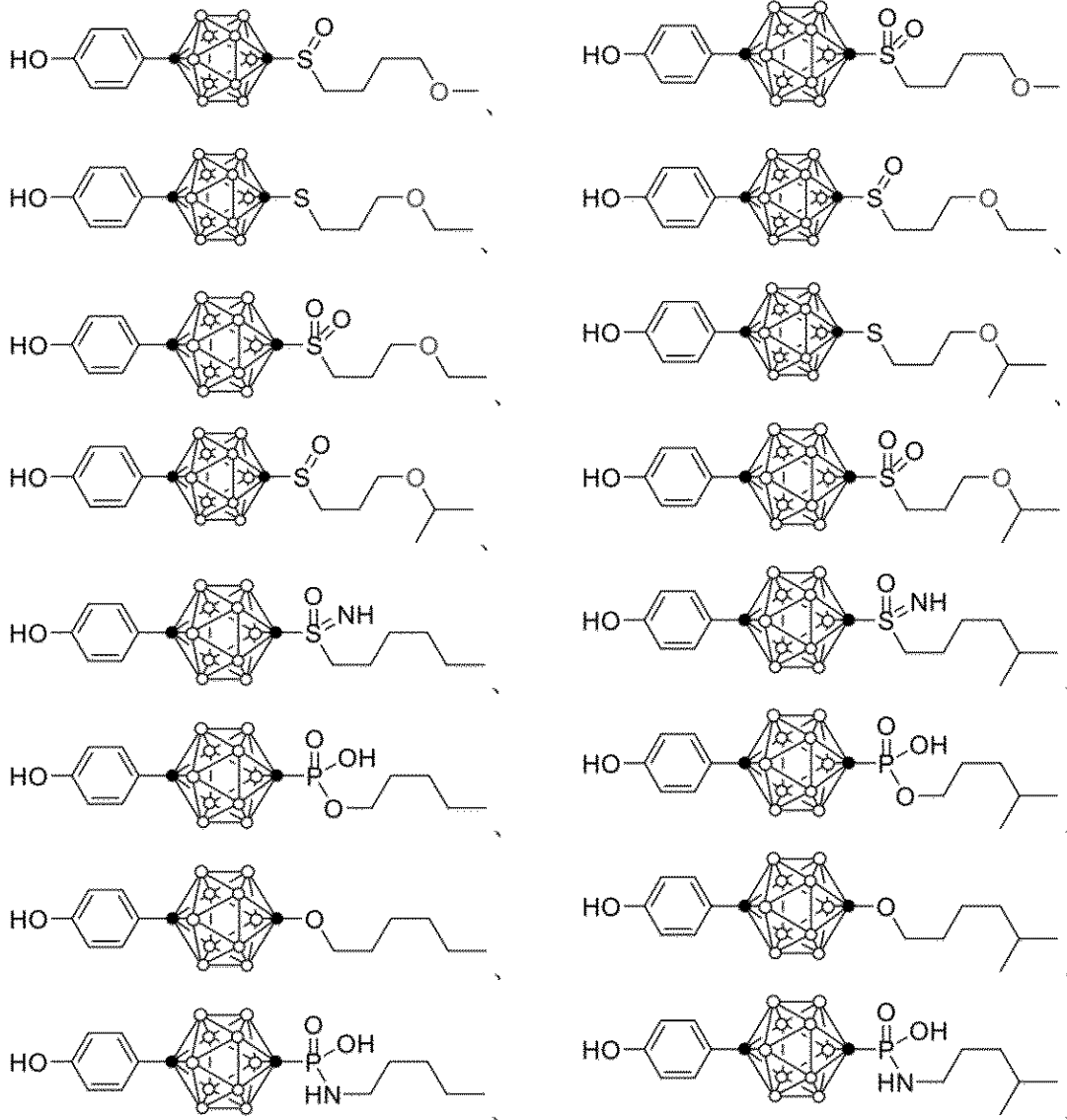
10

20

30

40

【化 4 5 - 4】



10

20

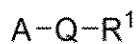
30

および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択され得る。いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。

【0177】

いくつかの実施形態において、カルボランは、式X I Iで定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化 4 6】



式X I I

式中、Qは、置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、AおよびR¹は、パラ配置でQに結合し、Aは、置換または非置換ヘテロアリール環であり、R¹は、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換もしくは非置換C₃ ~ C₂₀アルキルアリール、置換もしくは非置換C₃ ~ C₂₀アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₁ ~ C₂₀アシル、C₁ ~ C₂₀アシル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、置換もしくは非置換C₂ ~ C

40

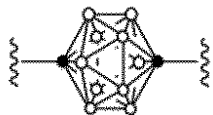
50

C_{20} ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

【0178】

いくつかの実施形態においては、Qは、以下であり、

【化47】



10

式中、 --- は、炭素原子またはホウ素原子であり、 --- は、 $C-H$ 、 C -ハロゲン、 C -アルキル、 $C-OH$ 、 $C-NH_2$ 、 $B-H$ 、 B -ハロゲン、 B -アルキル、 $B-OH$ 、または $B-NH_2$ である。

【0179】

いくつかの実施形態において、Aは、5員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、Aは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、または1,3,4-オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、6員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

20

【0180】

いくつかの場合において、化合物は、式XIIAで定義され得るか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化48】



式XIIA

30

式中、 --- は、炭素原子であり、 --- は、 $B-H$ 、 B -ハロゲン、 B -アルキル、 $B-OH$ 、または、 $B-NH_2$ であり、Xは OH 、 NHR^2 、 SH 、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、Nまたは CH であり、 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-S(O)-R^3$ 、 $-S(O_2)-R^3$ 、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

40

50

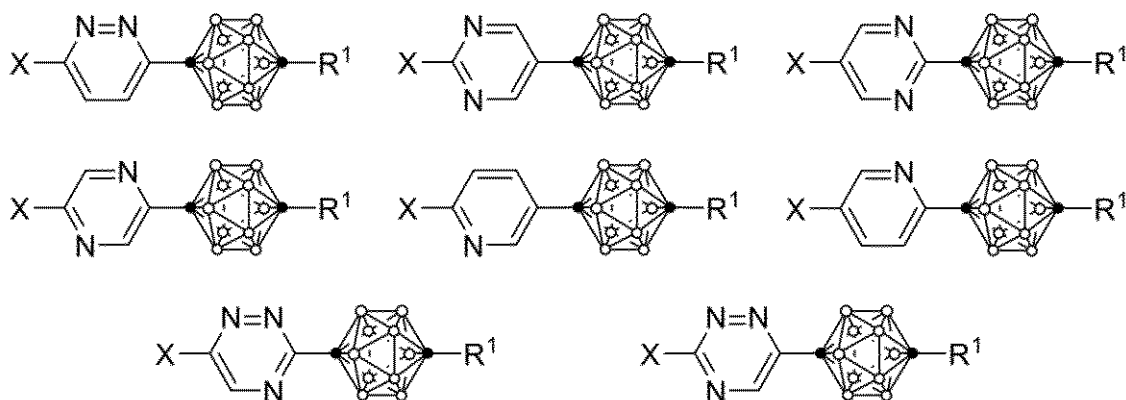
【0181】

いくつかの場合において、Zのうちの1つがNであり得る。いくつかの場合において、Zのうちの2つ以上がNであり得る。いくつかの場合において、Zのうちの3つがNであり得る。

【0182】

いくつかの場合において、化合物は、以下の式のうちの1つで定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化49】



10

20

式中、 B は、炭素原子であり、 N は、 $\text{B}-\text{H}$ 、 $\text{B}-\text{ハロゲン}$ 、 $\text{B}-\text{アルキル}$ 、 $\text{B}-\text{OH}$ 、または、 $\text{B}-\text{NH}_2$ であり、 X は、 OH 、 NHR^2 、 SH 、または $\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{NHR}^2$ であり、 R^1 は、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{20}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^3$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

30

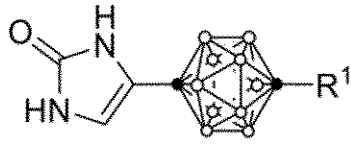
【0183】

いくつかの実施形態において、化合物は、式XII B～XII Fのうちの1つで定義され得るか、または薬学的に許容されるその塩であり、

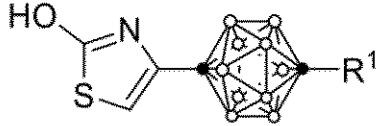
40

50

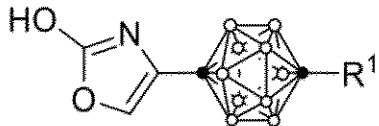
【化50】



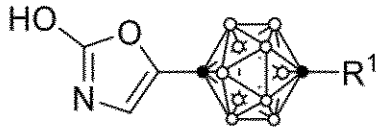
式X I I B



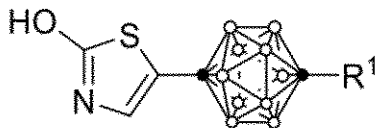
式X I I C



式X I I D



式X I I E



式X I I F

式中、 C は、炭素原子であり、 B は、 $\text{B}-\text{H}$ 、 $\text{B}-\text{ハロゲン}$ 、 $\text{B}-\text{アルキル}$ 、 $\text{B}-\text{OH}$ 、または、 $\text{B}-\text{NH}_2$ であり、 R^1 は、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アシル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^3$ 、置換もしくは非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル、置換または非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

【0184】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 X は OH であり得る。

【0185】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル（例えば、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0186】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{16}$ アルキルア

10

20

30

40

50

リール（例えば、置換または非置換 $C_3 \sim C_{16}$ ヒドロキシルアルキルアリール）であり得る。

【0187】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $C_8 \sim C_{20}$ アルキルアリール（例えば、置換または非置換 $C_8 \sim C_{20}$ ヒドロキシルアルキルアリール）であり得る。

【0188】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $C_5 \sim C_{10}$ アシルであり得る。

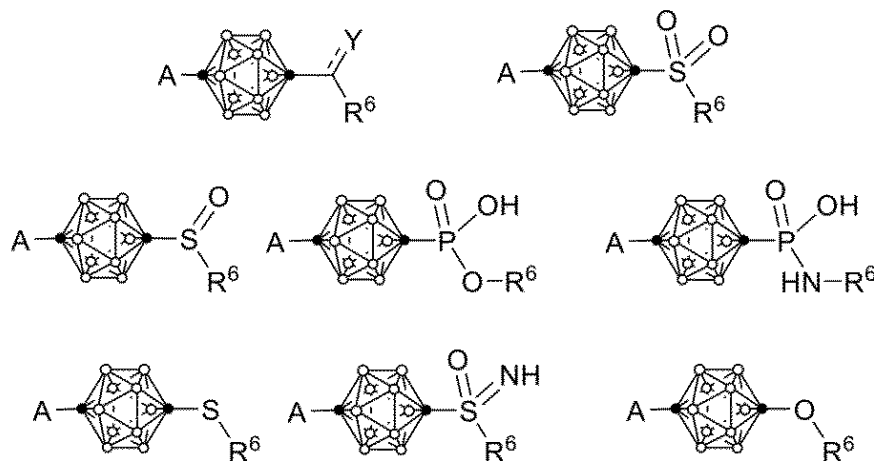
【0189】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換分岐 $C_4 \sim C_{10}$ アルキル（例えば、分岐 $C_4 \sim C_{10}$ ヒドロキシルアルキル）であり得る。

【0190】

いくつかの場合において、化合物は、以下の式で定義されるか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化51】



式中、 A は、炭素原子であり、 B は、 $B-H$ 、 B -ハロゲン、 B -アルキル、 $B-OH$ 、または $B-NH_2$ であり、 Y への点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、 A は、置換または非置換ヘテロアリール環であり、 Y は、存在する場合、 O 、ハロゲン、 $OR^{2'}$ 、 NHR^2 、 SH 、または $S(O)(O)NHR^2$ であり、 R^6 は、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{19}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{19}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{19}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{19}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^{2'}$ は、 H または置換もしくは非置換 $G_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

【0191】

いくつかの実施形態において、 A は、5員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、 A は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,

4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、または1, 3, 4 - オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、6員の置換または非置換ヘテロアリアルール環であり得る。例えば、Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

【0192】

これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOHである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはFである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOである。

【0193】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₃ ~ C₁₀アルキル、例えば、置換または非置換C₆ ~ C₉アルキルであり得る。

10

【0194】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₂ ~ C₁₅アルキルアリアルールであり得る。

【0195】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換分岐C₂ ~ C₉アルキルアリアルールであり得る。

【0196】

いくつかの実施例において、R⁶は、C₄ ~ C₁₀置換または非置換C₃ ~ C₁₀ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換C₆ ~ C₉ヘテロアルキルであり得る。

20

【0197】

また、式XIIIで定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供され、

【化52】



式XIII

式中、Qは、置換または非置換ジカルバ - クロソ - ドデカボランクラスターであり、AおよびR¹は、パラ配置でQに結合し、Aは、置換もしくは非置換アリアルール環または置換もしくは非置換ヘテロアリアルール環であり、R¹は、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀ヘテロアルキル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁ ~ C₂₀アルキル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂ ~ C₂₀アルキルアリアルール、置換もしくは非置換C₂ ~ C₂₀アルキルヘテロアリアルール、置換または非置換C₄ ~ C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄ ~ C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、および置換または非置換C₂ ~ C₂₀ヘテロアルキルから選択され、存在する場合に、R³およびR⁴のうちの少なくとも1つがC₂ ~ C₂₀ヘテロアルキルであることを条件とする。

30

【0198】

いくつかの実施形態において、Aは、置換または非置換アリアルール環（例えば、置換または非置換フェニル環）を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、5員の置換または非置換ヘテロアリアルール環であり得る。例えば、Aは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、または1, 3, 4 - オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、6員の置換または非置換ヘテロアリアルール環であり得る。例えば、Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

40

50

【0199】

いくつかの実施形態においては、Qは、以下であり、

【化53】



式中、 Q は、炭素原子またはホウ素原子であり、 R^1 は、C - H、C - ハロゲン、C - アルキル、C - OH、C - NH₂、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、またはB - NH₂である。

10

【0200】

いくつかの実施形態において、化合物は、式XIIIAで定義され得るか、または薬学的に許容されるその塩であり、

【化54】



式XIIIA

20

式中、 Q は、炭素原子であり、 R^1 は、B - H、B - ハロゲン、B - アルキル、B - OH、または、B - NH₂であり、XはOH、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、NまたはCHであり、R¹は、置換もしくは非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキル、-C(O)NR³R⁴、-S(O)-R³、-S(O₂)-R³、またはNR³R⁴であり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁~C₂₀アルキル、置換または非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキルアリール、置換または非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄~C₂₀アルキルヘテロシクロアルキル、および置換または非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキルから選択され、存在する場合に、R³およびR⁴のうちの少なくとも1つがC₂~C₂₀ヘテロアルキルであることを条件とする。

30

【0201】

これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHであり得る。

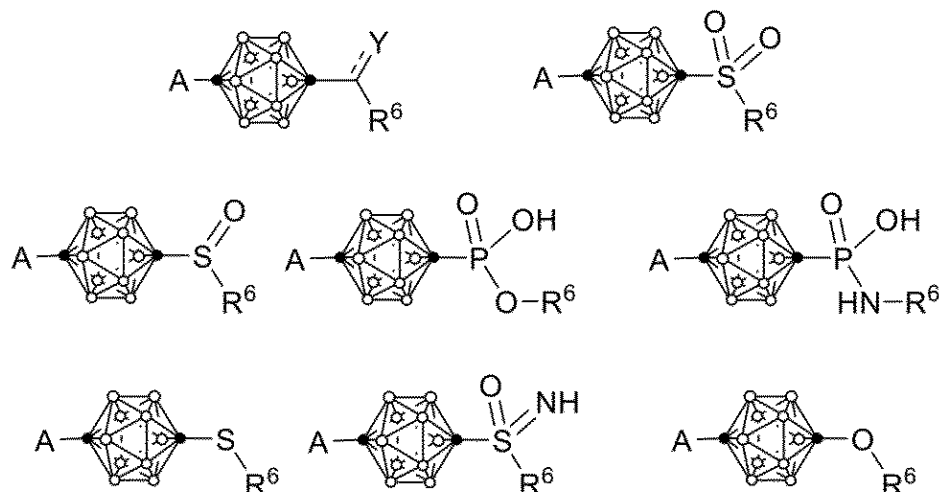
【0202】

また、以下の式のいずれかで定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩であって、

40

50

【化55】



10

式中、 A は、炭素原子であり、 B は、 $\text{B}-\text{H}$ 、 $\text{B}-\text{ハロゲン}$ 、 $\text{B}-\text{アルキル}$ 、 $\text{B}-\text{OH}$ 、または $\text{B}-\text{NH}_2$ であり、 Y への点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、 A は、置換または非置換アリール環置換非置換ヘテロアリール環であり、 Y は、存在する場合、 O 、ハロゲン、 $\text{OR}^{2'}$ 、 NHR^2 、 SH 、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^6 は、置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{19}$ アルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{19}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{19}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{19}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{19}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{19}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{19}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ヘテロアルキル、または NR^3R^4 であり、 R^2 は、 H 、 OH 、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、 $\text{R}^{2'}$ は、 H または置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり、 R^3 および R^4 は独立して、置換または非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルケニル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキルアリール、置換または非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_{20}$ アルキルシクロアルキル、および置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ヘテロアルキルから選択される。

20

30

【0203】

いくつかの実施形態において、 A は、置換または非置換アリール環（例えば、置換または非置換フェニル環）を含み得る。いくつかの実施形態において、 A は、5員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、 A は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、または1,3,4-オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、 A は、6員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、 A は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

40

【0204】

これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は OH である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は F である。これらの実施形態のいくつかにおいて、 Y は O である。

【0205】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ アルキル、例えば、置換または非置換 $\text{C}_6\sim\text{C}_9$ アルキルであり得る。

【0206】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換 $\text{C}_2\sim\text{C}_{15}$ アルキルアリールで

50

あり得る。

【0207】

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換分岐 $C_2 \sim C_9$ アルキルアリアルであり得る。

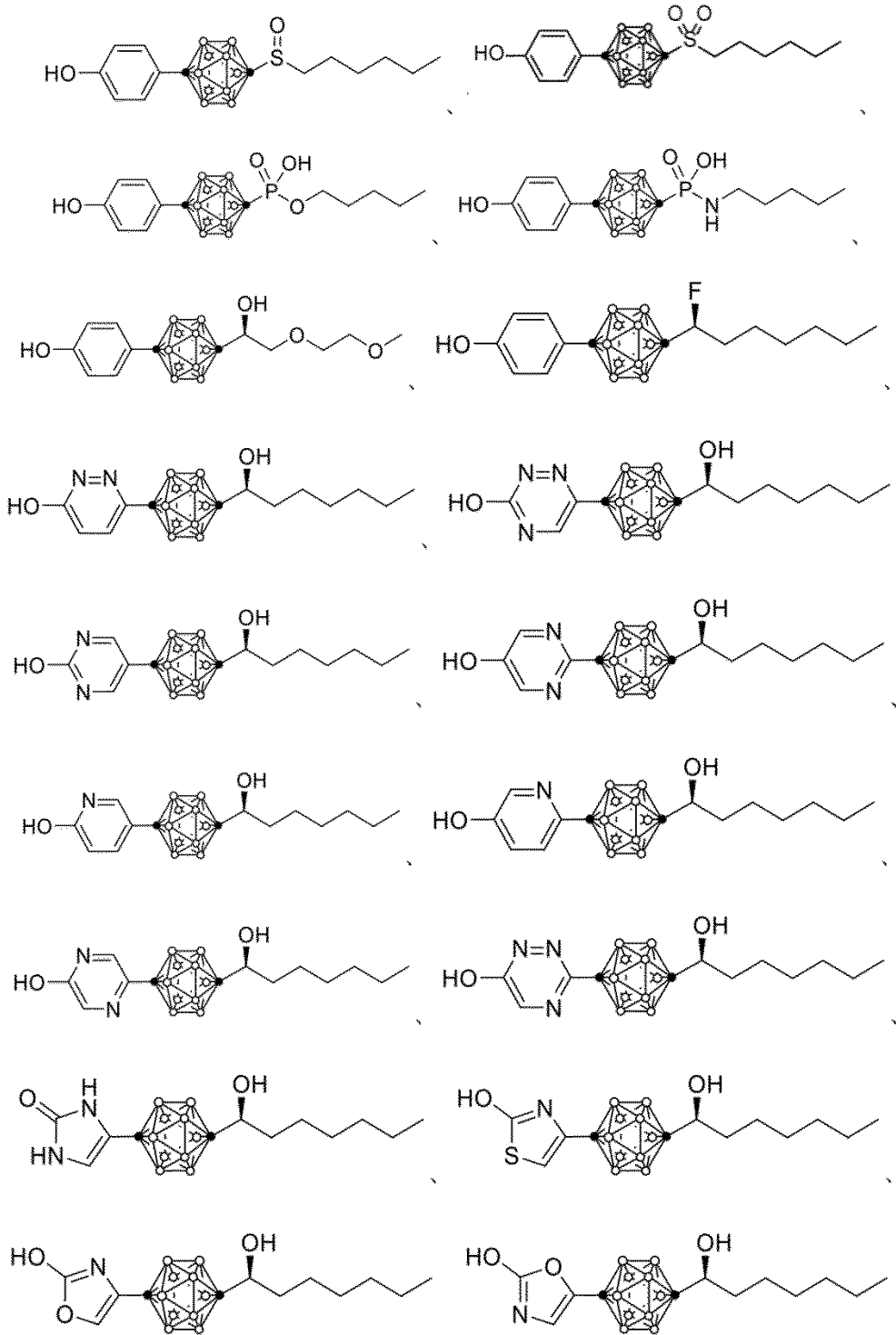
【0208】

いくつかの実施例において、 R^6 は、 $C_4 \sim C_{10}$ 置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換 $C_6 \sim C_9$ ヘテロアルキルであり得る。

【0209】

いくつかの実施例において、カルボランは、以下の式、

【化56-1】



10

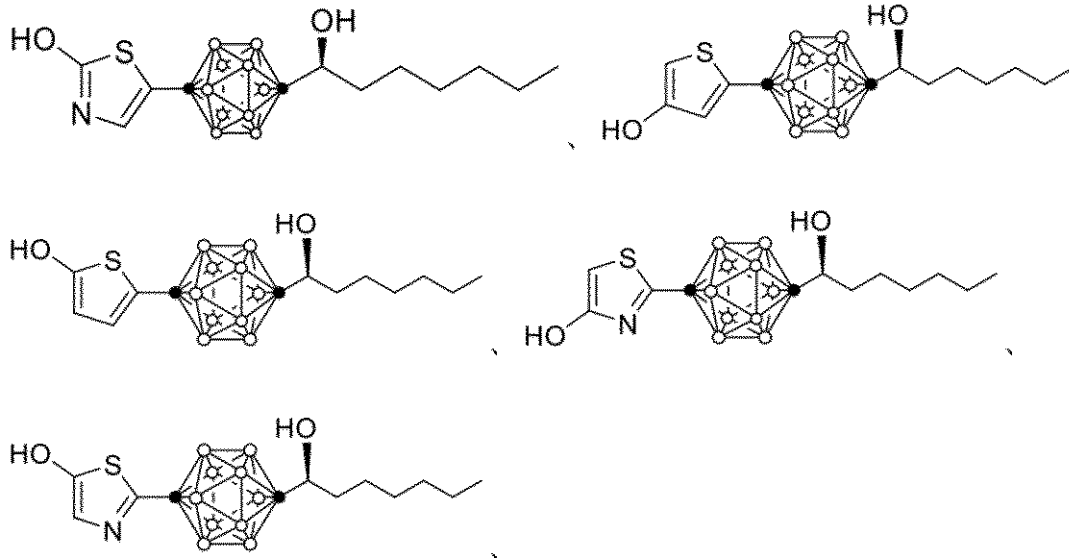
20

30

40

50

【化56-2】



10

および薬学的に許容されるその塩からなる群から選択され得る。いくつかの実施例において、カルボランクラスターは、ヘテロ原子を含み得る。

20

【0210】

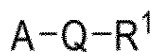
いくつかの実施形態において、化合物は、例えば、TjarksらによるWO2017/049307に記載される化合物のジカルバ-クロソ-ドデカボラン類似体などのカルボラン類似体であり得る。化合物は、それにおける化合物におけるカルボラン部分を置換するスペーサ基を含む。得られる化合物は、WO2017/049307に記載される化合物に類似の生物活性を示し得る。

【0211】

例えば、本明細書において、式XIVで定義される化合物、または薬学的に許容されるその塩が提供され、

【化57】

30



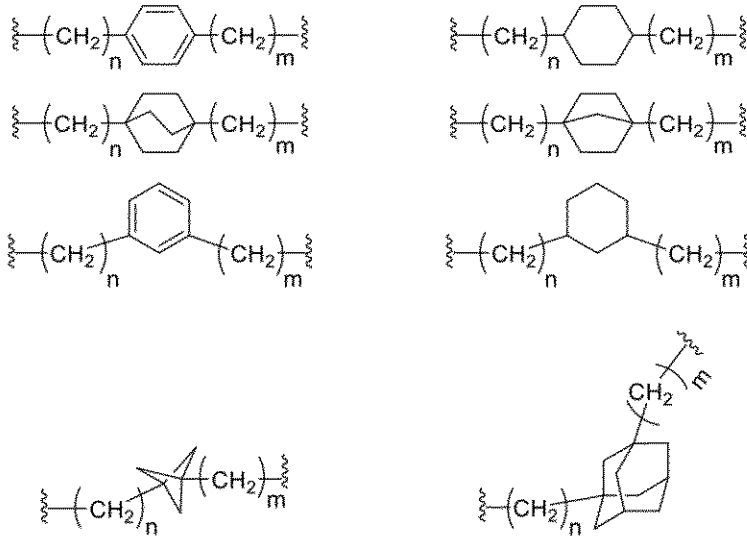
式XIV

式中、Aは、置換もしくは非置換アリール環または置換もしくは非置換ヘテロアリール環であり、Qは、以下のうちの1つから選択されるスペーサ基であり、

40

50

【化58】



10

ここで、 m および n は各々個別に、0、1、2、または3であり、 R^1 は、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルアリール、置換もしくは非置換 $C_3 \sim C_{20}$ アルキルヘテロアリール、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $C_1 \sim C_{20}$ アシル、 $-C(O)NR^3R^4$ 、または NR^3R^4 であり、 R^3 および R^4 は独立して、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、置換もしくは非置換 $C_2 \sim C_{20}$ アルキルアリール、または置換もしくは非置換 $C_4 \sim C_{20}$ アルキルシクロアルキルから選択される。

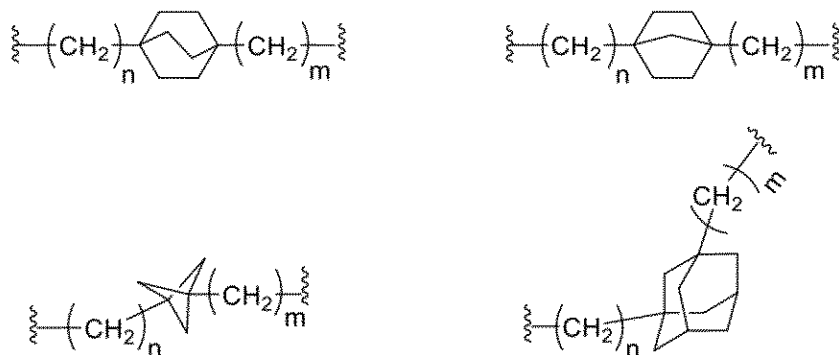
20

【0212】

特定の実施形態において、 Q は、以下の式のうちの1つから選択され得る。

30

【化59】



40

いくつかの実施形態において、 A は、置換または非置換アリール環（例えば、置換または非置換フェニル環）を含み得る。いくつかの実施形態において、 A は、5員の置換または非置換ヘテロアリール環であり得る。例えば、 A は、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、または1,3,4-オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、 A は、

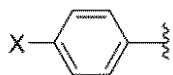
50

6員の置換または非置換ヘテロアリアル環であり得る。例えば、Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

【0213】

いくつかの実施形態において、Aは

【化60】



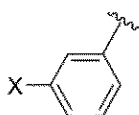
であり、ここで、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

10

【0214】

いくつかの実施形態において、Aは

【化61】



であり、ここで、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

20

【0215】

いくつかの実施形態において、Aは

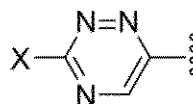
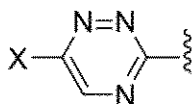
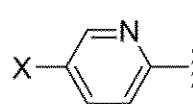
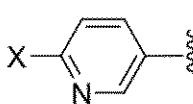
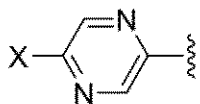
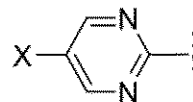
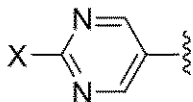
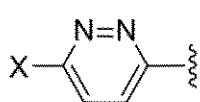
【化62】



であり、ここで、Zは、Zのうちの少なくとも1つがNであることを条件として、各出現ごとに個別に、NまたはCHであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、Aは、以下の式のうちの1つであり得る。

30

【化63】



40

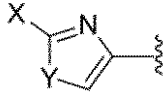
これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0216】

いくつかの実施形態において、Aは

50

【化 6 4】



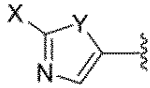
であり、ここで、YはSまたはOであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0217】

いくつかの実施形態において、Aは

10

【化 6 5】



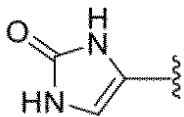
であり、ここで、YはSまたはOであり、Xは、OH、 NHR^2 、SH、または S(O)(O)NHR^2 であり、 R^2 は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである。これらの実施形態のいくつかにおいて、XはOHである。

【0218】

いくつかの実施形態において、Aは

20

【化 6 6】



である。

【0219】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アルキル（例えば、置換または非置換 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

30

【0220】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{16}$ アルキルアリール（例えば、置換または非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{16}$ ヒドロキシアルキルアリール）であり得る。

【0221】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{20}$ アルキルアリール（例えば、置換または非置換 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{20}$ ヒドロキシアルキルアリール）であり得る。

【0222】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_{10}$ アシルであり得る。

40

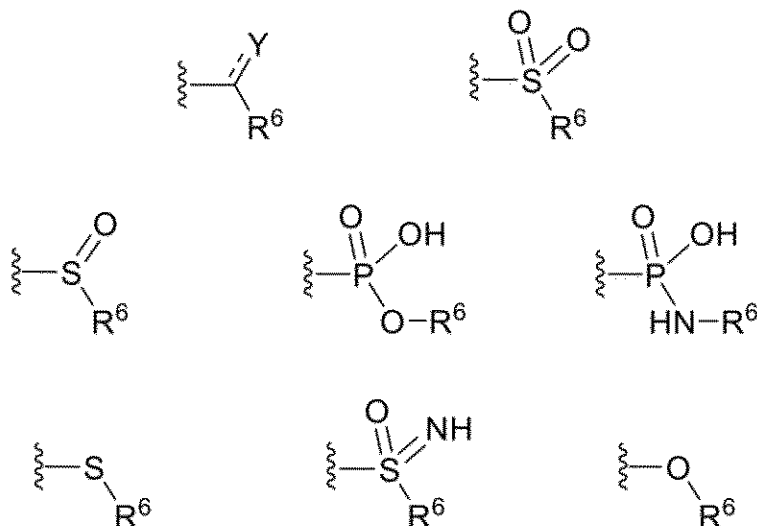
【0223】

上記の実施形態のいくつかにおいて、 R^1 は、置換または非置換分岐 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ アルキル（例えば、分岐 $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ ヒドロキシアルキル）であり得る。

【0224】

いくつかの実施形態において、 R^1 は以下の式のうちの1つを有し得、

【化67】



10

式中、Yへの点線は、原子価が許容する場合、結合が単結合または二重結合であり得ることを示し、Yは、存在する場合、O、ハロゲン、OR^{2'}、NHR²、SH、またはS(O)(O)NHR²であり、R⁶は、置換もしくは非置換C₁~C₁₉アルキル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルケニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキニル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキルアリアル、置換もしくは非置換C₂~C₁₉アルキルヘテロアリアル、置換もしくは非置換C₄~C₁₉アルキルシクロアルキル、置換もしくは非置換C₄~C₁₉アルキルヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキル、またはNR³R⁴であり、R²は、H、OH、ハロゲン、または置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、R^{2'}は、Hまたは置換もしくは非置換C₁~C₄アルキルであり、R³およびR⁴は独立して、置換または非置換C₁~C₂₀アルキル、置換または非置換C₂~C₂₀アルケニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキニル、置換または非置換C₂~C₂₀アルキルアリアル、置換または非置換C₄~C₂₀アルキルシクロアルキル、および置換または非置換C₂~C₂₀ヘテロアルキルから選択される。

20

【0225】

いくつかの実施形態において、Aは、置換または非置換アリアル環（例えば、置換または非置換フェニル環）を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、5員の置換または非置換ヘテロアリアル環であり得る。例えば、Aは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、または1,3,4-オキサジアゾリル環を含み得る。いくつかの実施形態において、Aは、6員の置換または非置換ヘテロアリアル環であり得る。例えば、Aは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、またはピリダジニル環を含み得る。

30

40

【0226】

これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOHである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはFである。これらの実施形態のいくつかにおいて、YはOである。

【0227】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₃~C₁₀アルキル、例えば、置換または非置換C₆~C₉アルキルであり得る。

【0228】

いくつかの実施例において、R⁶は、置換または非置換C₂~C₁₅アルキルアリアルであり得る。

【0229】

50

いくつかの実施例において、 R^6 は、置換または非置換分岐 $C_2 \sim C_9$ アルキルアリアルであり得る。

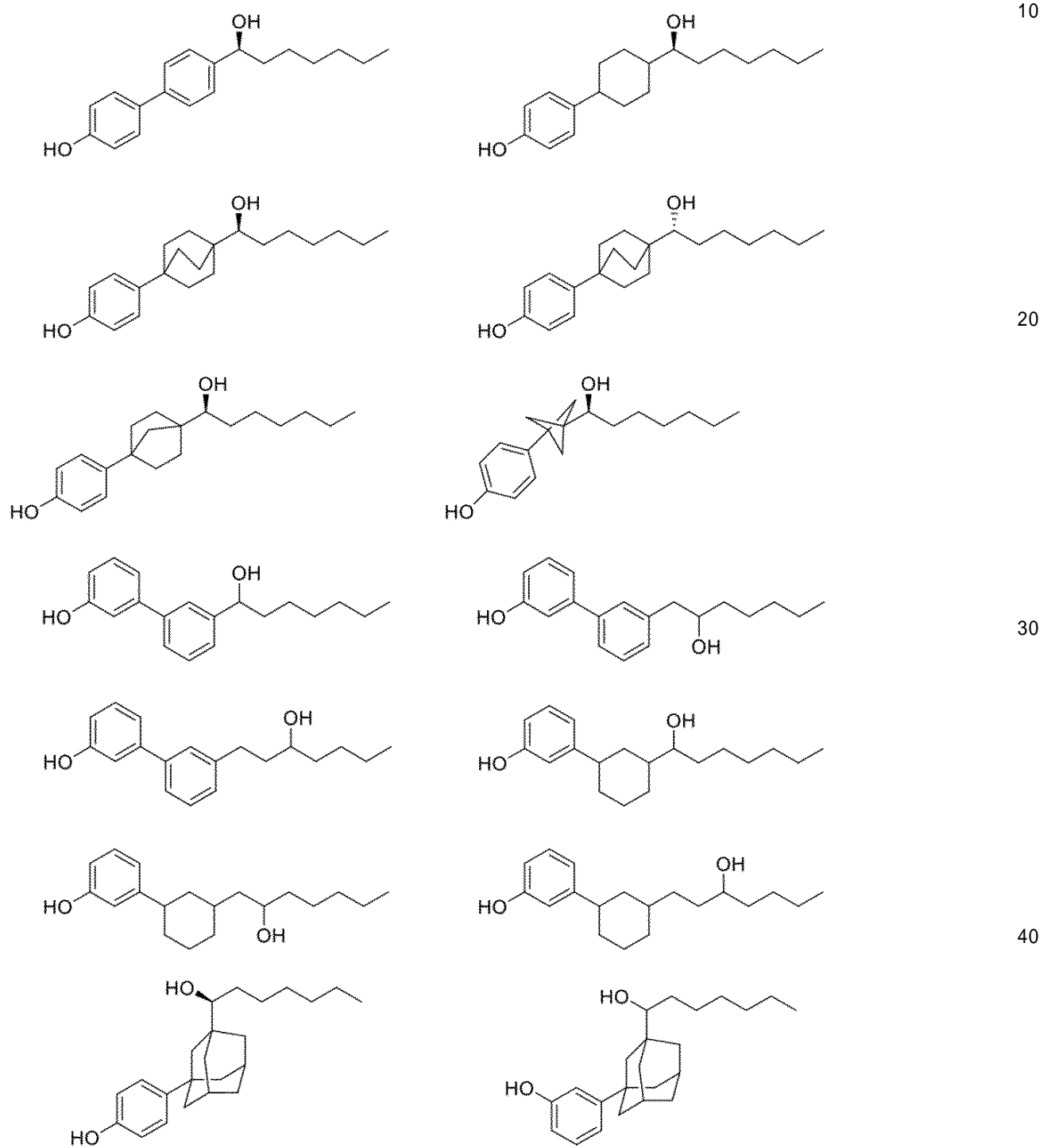
【0230】

いくつかの実施例において、 R^6 は、 $C_4 \sim C_{10}$ 置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアルキル、例えば、置換または非置換 $C_6 \sim C_9$ ヘテロアルキルであり得る。

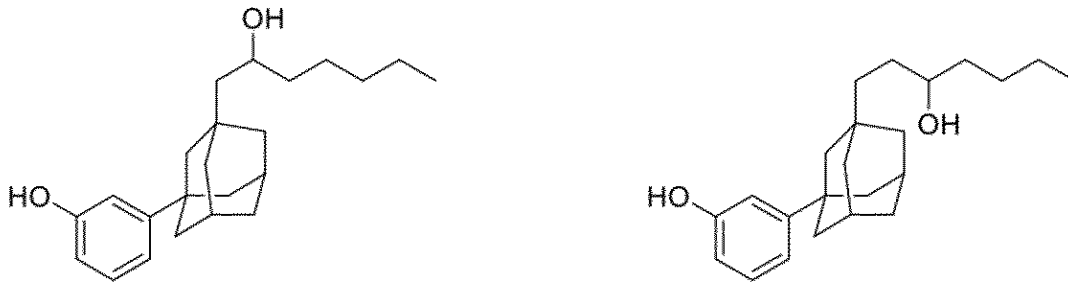
【0231】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の式のうちの1つを含み得る。

【化68-1】



【化 6 8 - 2】



10

また、本明細書に記載される薬学的に許容される塩ならびにカルボランおよびカルボラン類似体が開示される。薬学的許容塩は、化合物上にみられる特定の置換体に応じて、酸または塩基で調製される、開示されているカルボランおよびカルボラン類似体の塩を含む。本明細書に開示されるカルボランおよびカルボラン類似体が、安定した非毒性酸または塩基塩を形成するのに十分塩基性または酸性である条件下では、塩としての化合物の投与が適切であり得る。薬学的許容塩基添加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、またはマグネシウム塩が挙げられる。薬学的許容酸添加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、炭酸、硫酸、有機酸（酢酸、プロピオン酸、安息香酸、コハク酸、フマル酸、マンデル酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、マロン酸、アスコルビン酸、アルファケトグルタル酸、アルファグリコリン酸、マレイン酸、トシル酸、メタンスルホン酸）などが挙げられる。したがって、本明細書において、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、アスコルビン酸塩、アルファケトグルタル酸塩、アルファグリコリン酸塩、マレイン酸塩、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩が開示されている。化合物の薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知の標準的手順、例えば、アミンなどの十分に塩基性の化合物を生理学的に許容される陰イオンを与えるのに好適な酸と反応させることによって、得られ得る。カルボン酸のアルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）塩またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩も、製造され得る。

20

30

【0 2 3 2】

いくつかの実施例において、本明細書に開示されるカルボランおよびカルボラン類似体は、エストロゲン受容体ベータ（ER β ）において800 nM以下のEC₅₀（例えば、700 nM以下、600 nM以下、500 nM以下、400 nM以下、300 nM以下、200 nM以下、100 nM以下、90 nM以下、80 nM以下、70 nM以下、60 nM以下、50 nM以下、40 nM以下、30 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、9 nM以下、8 nM以下、7 nM以下、6 nM以下、5 nM以下、4.5 nM以下、4 nM以下、3.5 nM以下、3 nM以下、2.5 nM以下、2 nM以下、1.5 nM以下、1 nM以下、0.9 nM以下、0.8 nM以下、0.7 nM以下、0.6 nM以下、0.5 nM以下、0.4 nM以下、0.3 nM以下、0.2 nM以下、または0.1 nM以下）を有し得る。

40

【0 2 3 3】

いくつかの実施例において、本明細書に開示されるカルボランおよびカルボラン類似体は、ER β において1 pM以上のEC₅₀（例えば、0.1 nM以上、0.2 nM以上、0.3 nM以上、0.4 nM以上、0.5 nM以上、0.6 nM以上、0.7 nM以上、0.8 nM以上、0.9 nM以上、1 nM以上、1.5 nM以上、2 nM以上、2.5 nM以上、3 nM以上、3.5 nM以上、4 nM以上、4.5 nM以上、5 nM以上、6 nM以上、7 nM以上、8 nM以上、9 nM以上、10 nM以上、20 nM以上、30 nM以上、40 nM以上、50 nM以上、60 nM以上、70 nM以上、80 nM以上、90 nM以上、100 nM以上、200 nM以上、300 nM以上、400 nM以上、500

50

nM以上、600 nM以上、または700 nM以上)を有し得る。

【0234】

ERにおけるカルボランおよびカルボラン類似体のEC₅₀は、上記に記載の最小値～上記に記載の最大値の範囲内にあり得る。例えば、本明細書に開示されるカルボランおよびカルボラン類似体は、ERにおいて1 pM～800 nMのEC₅₀(例えば、1 pM～400 nM、400 nM～800 nM、1 pM～300 nM、1 pM～200 nM、1 pM～100 nM、1 pM～50 nM、1 pM～20 nM、1 pM～10 nM、1 pM～6 nM、1 pM～5 nM、1 pM～2 nM、1 pM～1 nM、1 pM～0.7 nM、1 pM～0.5 nM、1 pM～0.2 nM、1 pM～0.1 nM)を有し得る。

【0235】

いくつかの実施例において、本明細書に開示されるカルボランおよびカルボラン類似体は、選択的ERアゴニストである。いくつかの実施例において、選択的ERアゴニストは、ERにおけるよりエストロゲン受容体(ER)における方がより低いEC₅₀を有する化合物である。化合物の選択性については、いくつかの実施例において、ERにおける化合物のEC₅₀で除算されるERにおける化合物のEC₅₀であるERに対するERのアゴニスト比として表され得る。いくつかの実施例において、本明細書に開示される化合物は、8以上のERに対するERのアゴニスト比(例えば、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、60以上、70以上、80以上、90以上、100以上、150以上、200以上、250以上、300以上、350以上、400以上、450以上、500以上、600以上、700以上、800以上、900以上、1000以上、1100以上、1200以上、1300以上、1400以上、1500以上、2000以上、2500以上)を有し得る。

【0236】

いくつかの実施例において、カルボランおよびカルボラン類似体は、3000以下のERに対するERのアゴニスト比(例えば、2500以下、2000以下、1500以下、1400以下、1300以下、1200以下、1100以下、1000以下、900以下、800以下、700以下、600以下、500以下、450以下、400以下、350以下、300以下、250以下、200以下、150以下、100以下、90以下、80以下、70以下、60以下、50以下、40以下、30以下、20以下、または10以下)を有し得る。

【0237】

ERにおけるカルボランおよびカルボラン類似体のERに対するERのアゴニスト比は、上記に記載の最小値のいずれか～上記に記載の最大値のいずれかの範囲内にあり得る。例えば、カルボランおよびカルボラン類似体は、8～3000のERに対するERのアゴニスト比(例えば、8～1500、1500～3000、400～3000、500～3000、600～3000、700～3000、800～3000、900～3000、1000～3000、2000～3000)を有し得る。

【0238】

作製方法

本明細書に記載される化合物は、当業者に理解されるように、有機合成における当業者に周知の様々な方法、またはそのバリエーションにおいて、調製され得る。本明細書に記載される化合物は、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、このような条件は、当業者によって決定され得る。

【0239】

本明細書に記載される化合物のバリエーションには、各化合物について記載されているような様々な構成要素の追加、減算、または移動が含まれる。同様に、分子内に1つ以上のキラリ中心が存在する場合、分子のキラリティーは変更され得る。加えて、化合物の合成には、様々な化学基の保護と脱保護が含まれ得る。保護および脱保護の使用、および適切な保護基の選択は、当業者により決定され得る。保護基の化学は、例えば、W u t s

10

20

30

40

50

and Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley & Sons, 2006に見出すことができ、参照によりこの全体が本明細書に組み込まれている。

【0240】

開示された化合物および組成物を調製する際に使用される出発物質および試薬は、例えば以下の商業的供給業者から入手可能である：Aldrich Chemical Co., (ウィスコンシン州ミルウォーキー)、Acros Organics (ニュージャージー州モリスブレンズ)、Fisher Scientific (ペンシルベニア州ピッツバーグ)、Sigma (ミズーリ州セントルイス)、Pfizer (ニューヨーク州ニューヨーク)、GlaxoSmithKline (ノースカロライナ州ローリー)、Merck (ニュージャージー州ホワイトハウスステーション)、Johnson & Johnson (ニュージャージー州ニューブランズウィック)、Aventis (ニュージャージー州ブリッジウォーター)、AstraZeneca (デラウェア州ウィルミントン)、Novartis (スイス、バーゼル)、Wyeth (マディソン、ニュージャージー州)、Bristol-Myers-Squibb (ニューヨーク州ニューヨーク)、Roche (スイス、バーゼル)、Lilly (インディアナ州インディアナポリス)、Abbott (アボット・パーク、イリノイ州)、Schering Plough (ケニルワース、ニュージャージー州)、もしくはBoehringer Ingelheim (ドイツ、インゲルハイム)、または以下の参考文献に記載されている手順に従って、当業者に周知の方法によって調製される：Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。他の材料、例えば、本明細書に開示される薬学的賦形剤は、商業的供給源から入手することができる。

【0241】

本明細書に記載される化合物を生成するための反応は、有機合成の当業者によって選択され得る溶媒中で行われ得る。溶媒は、反応が行われる条件(すなわち温度および圧力)下、出発物質(反応物)、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。反応は、1の溶媒または2以上の溶媒の混合物中に行われ得る。生成物または中間体の形成は、当技術分野で周知の任意の好適な方法によって、制御され得る。例えば、生成物の形成は、分光法、例えば、核磁気共鳴分光法(例えば、 ^1H または ^{13}C)、赤外分光法、分光光度法(例えば、UV-可視)、もしくは質量分析法、または高速液体クロマトグラフィー(HPLC)または薄層クロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーによって、制御され得る。

【0242】

使用方法

本明細書に記載される化合物の使用法も、本明細書に提供される。また、本明細書に記載される化合物または組成物のいずれかの治療有効量を対象に投与することを含む、疾患または病態の治療を必要とする対象において疾患または病態を治療するための方法が、本明細書に提供される。

【0243】

本明細書に記載されるカルボランおよびカルボラン類似体を使用して対象における線維化状態を治療、予防、または改善する方法が提供される。本明細書に記載されるカルボラ

10

20

30

40

50

ンおよびカルボラン類似体（例えば、本明細書に記載されるER アゴニスト）を使用して治療または予防され得る例示としての線維化状態は、肺、肝臓、心臓、脈管構造、腎臓、皮膚、消化管、骨髄、またはこれらの組み合わせの線維化状態を含むが、これらに限定されない。これらの状態の各々について、本明細書でより詳細に説明する。

【0244】

肺線維化（本明細書では「肺線維化」とも呼ばれる）が、肺内の癒痕組織の形成により特徴付けられ、機能の低下がもたらされる。肺線維化は、息切れに関連し、居部虚弱および疲労を進行させ、最終的には食欲不振および急速な体重減少に繋がる。米国の50万人、および世界の5百万人が、肺線維化を患っていて、米国では毎年4万人がこの疾患で死亡している。肺線維化には、放射線治療を含む多数の原因があるが、また、喫煙または遺

10

【0245】

肺線維化は、石綿症および珪肺症などの疾患過程での副作用として発生する可能性があり、炭鉱労働者、船関連従事者およびサンドブラスターなどの特定の職業でより一般的であると知られていて、環境汚染への露出が職業上の危険となっている、（Green, F H et al. (2007) Toxicol Pathol. 35: 136 - 47）。肺線維化を引き起こす他の要因としては、タバコ喫煙、および自己免疫結合組織疾患（関節リウマチ、強皮症、および全身性エリテマトーデス（SLE）を含む（Leslie, K O et al. (2007) Semin Respir Crit Care Med 28: 369 - 78; Swigris, J J et al. (2008) Chest. 133: 271 - 80; and Antoniou, K M et al. (2008) Curr Opin Rheumatol. 20: 686 - 91）。サルコイドーシスなどの他の結合組織障害としては、疾患の一部としての肺線維化が含まれ得（Paramothayan, S et al. (2008) Respir Med. 102: 1 - 9）、肺の感染症は、感染の長期影響、特に慢性感染症としての線維化に起因し得る。肺の線維化はまた、特定の医学的処置、特に、胸部への放射線療法および特定の医薬（ブレオマイシン、メトトレキサート、アミオダロン、プスルファン、ニトロフラントインなど）の副作用であり得る（Catane, R et al. (1979) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 5: 1513 - 8; Zisman, D A et al. (2001) Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 18: 243 - 52; Rakita, L et al. (1983) Am Heart J. 106: 906 - 16; Twohig, K J et al. (1990) Clin Chest Med. 11: 31 - 54; and Witten C M. (1989) Arch Phys Med Rehabil. 70: 55 - 7）。他の実施形態において、特発性肺線維化は、明確な病因または疾患が特定できないところで発生し得る。ますます、これらの肺線維化の場合に、遺伝的要因が重要な役割を果たし得ると考えられている（Steele, M P et al. (2007) Respiration 74: 601 - 8; Brass, D M et al. (2007) Proc Am Thorac Soc. 4: 92 - 100 and du Bois R M. (2006) Semin Respir Crit Care Med. 27: 581 - 8）。

20

30

40

【0246】

いくつかの実施例において、肺の線維化状態は、肺線維化、特発性肺線維化（IPF）、通常型間質性肺炎（UIP）、間質性肺疾患、特発性線維化性肺肺炎（CPA）、または気管支拡張症の1つ以上から選択され得る。

【0247】

他の実施例において、肺線維化としては、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、強皮症、胸膜線維症、慢性喘息、急性呼吸器症候群、アミロイド症、気管支肺異形成症、カプラン病、ドレスラー症候群、組織球症X、特発性肺ヘモジデリン沈着、リンパ脈管筋腫症、僧帽弁狭窄症、多発性筋炎、肺水腫、肺高血圧症（例えば、特発性肺高血圧症（IPH））、

50

塵肺症、放射線療法（放射線線維症）、リウマチ疾患、シェイパー病、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、熱帯性肺好酸球増多症、結節性硬化症、ウェーバー・クリスチャン病、ウェゲナー肉芽腫症、ウィップル病、または毒素もしくは刺激物質（例えば、医薬品（アミオダロン、プレオマイシン、カルムスチン、クロラムフェニコール、ヘキサメトニウム、メトトレキサート、マイトマイシンC、ニトロフラントイン、ペニシラミン、ペプロマイシン、プラクトロール）タルクもしくは粉塵（例えば、炭じん、シリカ）の吸入）への曝露に関連する肺線維化が含まれ得るが、これらに限定されない。特定の実施形態において、肺線維化は、肺の炎症性疾患、例えば、喘息、COPDに関連する。

【0248】

いくつかの実施形態において、線維化状態は、肝臓の線維化状態（本明細書では、「肝臓線維化」とも呼ばれる）、例えば、脂肪肝疾患、例えば非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの脂肪肝、胆管線維化、胆汁うっ滞性肝疾患（例えば、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、および胆管症（例えば、慢性胆管症））であり得る。

10

【0249】

特定の実施形態において、肝臓の線維化または肝臓線維化は、脂肪肝疾患、脂肪肝（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、胆汁うっ滞性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変（PBC）、胆管線維化、硬変症、アルコール性肝線維化、胆管損傷、感染性またはウイルス性肝線維化、先天性肝線維化、自己免疫性肝炎、または胆管症（例えば、慢性胆管症））のうちの1つ以上から選択され得る。

【0250】

特定の実施形態において、肝臓（hepatic）または肝臓（liver）線維化には、アルコール依存症、ウイルス感染症、例えば、肝炎（例えば、C型、B型、D型肝炎）、自己免疫性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、進行性塊状線維症、毒素もしくは刺激物質（例えば、アルコール、医薬品および環境有害物質（ヒ素など）への曝露）、アルファ1アンチトリプシン欠損症、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、ガラクトース血症、または糖原病が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、肝臓線維化は、肝臓の炎症性疾患に関連する。

20

【0251】

いくつかの実施形態において、肝臓線維化は、心筋線維化などの、心臓または脈管構造の線維化状態であり得る。心臓または脈管構造の線維化状態には、心筋線維化（例えば、放射線心筋炎に関連する心筋線維化、外科手術手技合併症（例えば、心筋手術後の線維化）、血管再狭窄、粥状動脈硬化、脳疾患、末梢血管疾患、感染症（シャーガス病、細菌性、旋毛虫症もしくは真菌心筋炎））；肉芽腫性、代謝性貯蔵障害（例えば、心筋症、ヘモクロマトーシス）；発達障害（例えば、心内膜線維弾性症）；動脈硬化性、または毒素もしくは刺激物質（例えば、薬物誘発性心筋症、薬物誘発性心臓毒性、アルコール依存性心筋症、コバルト中毒または曝露）への曝露が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、心筋線維化は、心臓組織の炎症性疾患（例えば、心筋サルコイドーシス）に関連する。

30

【0252】

いくつかの実施形態において、線維化状態は、腎臓の線維化状態、例えば、腎臓線維症（例えば、慢性腎線維化）であり得る。腎臓線維化には、傷害/線維化に関連する腎症（例えば、糖尿病に関連する慢性腎症（例えば、糖尿病性腎症））、ループス、腎臓の強皮症、糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、ヒト慢性腎臓病（CKD）に関連するIgA新病症性線維症、慢性腎線維化、腎性全身性線維化、慢性進行性腎症（CPN）、尿管間質線維化、尿管閉塞（例えば、胎児性部分尿管閉塞）、慢性尿毒症、慢性間質性腎炎、放射線腎症、糸球体硬化症（例えば、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS））、進行性糸球体腎炎（PGN）、内皮/血栓性微小循環障害、腎臓の強皮症、HIV関連腎症（HIVVAN）、または毒素、刺激物質、化学療法薬への曝露が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態において、腎線維化は、骨形成タンパク質（BMP）によって媒介される。特定の実施形態において、腎臓線維化は、腎臓の炎症性疾患の結果である。

40

50

【0253】

いくつかの実施形態において、線維化状態は、骨髄の線維化状態であり得る。特定の実施形態において、骨髄の線維化状態は、骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症（PMF））、骨髄化生、慢性特発性骨髄線維症、または原発性骨髄線維症である。他の実施形態において、骨髄線維症は、ヘアリーセル白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫のうちの1つ以上から選択される血液障害に関連する。

【0254】

他の実施形態において、骨髄線維症は、本態性血小板血症（ET）、真性多血症（PV）、肥満細胞症、慢性好酸球性白血病、慢性好中球性白血病、または他のMPNから選択される1つ以上の骨髄増殖性腫瘍（MPN）に関連し得る。

10

【0255】

いくつかの実施例において、線維化状態は、原発性骨髄線維症であり得る。原発性骨髄線維症（PMF）（本明細書においては、特発性骨髄化生、および原因不明骨髄化生とも呼ばれる）は、多能性造血前駆細胞（Abdel-Wahab, O. et al. (2009) *Annu. Rev. Med.* 60: 233-45; Varicchio, L. et al. (2009) *Expert Rev. Hematol.* 2(3): 315-334; Agrawal, M. et al. (2010) *Cancer* 1-15において検討された）。疾患は、貧血症、脾腫および髄外造血で特徴付けられ、進行性骨髄線維症および異型性赤血性肥大症により特徴付けられる。CD34+幹/前駆細胞は末梢血内に異常に入り、多臓器髄外造血は、特に、脾臓および肝臓の疾患の特徴である。骨髄構造が、進行性線維化、血管新生、および骨沈着の増加のために、変化する。かなりの割合のPMFの患者が、ヤヌスキナーゼ2（JAK2）（約50%）（例えば、JAK2^{V617F}）またはトロンプオエチン受容体（MPL）（5~10%）を含む造血を調節する細胞内の機能獲得変異を有し、異常巨核球増殖がもたらされる。慢性造血障害が線維芽細胞の二次増殖および過剰なコラーゲン沈着につながることで、研究により示された。骨髄線維症の低減は、貧血症、異常な白血球数、および脾腫を含む臨床徴候および症状を改善し得る。

20

【0256】

骨髄線維症は、ヘアリーセル白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫を含むが、これらに限定されないいくつかの他の血液障害で観察され得る。しかしながら、これらの状態の各々は、PMFに特徴的でない臨床的、病態的、および分子的知見で特徴付けられる（Abdel-Wahab, O. et al. (2009)（上記）235頁を参照されたい）。

30

【0257】

他の実施形態において、骨髄線維症は、骨髄への固形腫瘍転移、自己免疫障害（全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、多発性筋炎）、およびビタミンD欠乏症に関連する二次性副甲状腺機能亢進症に対する二次的であり得る（Abdel-Wahab, O. et al. (2009)（上記）235頁を参照されたい）。稀な場合に、JAK2^{V617F}またはMPLW515L/K変異の存在が、クローンMPNの存在を示し、反応性線維化の可能性を排除するために使用され得るが、殆どの場合、上記の障害とPMFを区別することは可能である。

40

【0258】

任意選択的に、骨髄線維症の対象における臨床効果を監視することにより、末梢血数（例えば、赤血球、白血球、血小板）を監視することの1つ以上が評価され得、末梢血数の増加は改善された予後を示す。他の実施形態において、骨髄線維症の対象における臨床的改善は、脾臓の大きさ、肝臓の大きさ、髄外造血量のうちの1つ以上を監視することにより評価され得、これらのパラメータのうちの1つ以上の減少は改善された予後を示す。

【0259】

他の実施形態において、線維化状態は、皮膚の線維化状態であり得る。特定の実施形態において、線維化状態は、皮膚線維化および/もしくは癩痕、術後癒着、強皮症（全身性強皮症）、またはケロイドなどの皮膚病変のうちの1つ以上から選択される。

50

【0260】

特定の実施形態において、線維化状態は、消化管の線維化状態であり得る。そのような線維化状態は、消化管の炎症性疾患、例えば、強皮症に関連する線維化；放射線誘発性腸線維化；バレット食道および慢性胃炎などの前腸炎症性疾患に関連する線維化、ならびに／または、炎症性腸疾患（IBD）、潰瘍性大腸炎およびクローン病などの後腸炎症性疾患に関連する線維化に関連し得る。特定の実施形態において、線維化状態は、汎発性強皮症であり得る。

【0261】

線維化状態は、ペロニー病（偏向して痛みを伴う陰茎勃起がもたらされる、体の被覆筋膜の拘縮につながる海綿体鞘の線維化）を含む、陰茎の顕在化線維性疾患を有する疾患をさらに含み得る。

10

【0262】

いくつかの場合において、線維化状態は、デュピュイトラン拘縮（手掌線維腫症）を含み得る。

【0263】

いくつかの場合において、線維化状態は、関節リウマチに関連する線維化を含み得る。

【0264】

特定の実施形態において、線維化状態は、肺線維化、気管支拡張症、間質性肺疾患；脂肪肝疾患；胆汁うっ滞性肝疾患、胆管線維化、肝臓線維化；心筋線維化；腎臓線維化から選択され得る。

20

【0265】

特定の実施形態において、線維化状態は、胆管線維化、肝臓線維化、肺線維化、心筋線維化および腎臓線維化から選択され得る。

【0266】

特定の実施形態において、線維化状態は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から選択され得る。

【0267】

本発明の方法および組成物で治療され得る他の線維化状態は、嚢胞性線維症、心内膜心筋線維化、縦隔線維症、サルコイドーシス、脊髄損傷／線維化を含む。

【0268】

線維化が誘発される多数のモデルが、当該技術分野で利用可能である。カルボランおよびカルボラン類似体の投与が、線維化がそのようなモデルにおいて改善されるかどうかを評価するために容易に使用され得る。そのようなモデルの例としては、腎臓線維化の片側尿管結紮モデル（Chevalier et al., "Ureteral Obstruction as a Model of Renal Interstitial Fibrosis and Obstructive Nephropathy" *Kidney International* (2009) 75: 1145 - 1152 を参照されたい）、肺線維化のプレオマイシン誘発性モデル（Moore and Hogaboam "Murine Models of Pulmonary Fibrosis" *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* (2008) 294: L152 - L160 を参照されたい）、種々の肝臓／胆管線維化モデル（Chuang et al., "Animal Models of Primary Biliary Cirrhosis" *Clin Liver Dis* (2008) 12: 333 - 347; Ometti, A. et al. (2007) *Laboratory Investigation* 87: 499 - 514 を参照されたい）（胆汁導管結紮モデル）、または Varicchio, L. (2009)（上記）に記載の多数の骨髄線維化マウスモデルが挙げられるが、これらに限定されない。モデルによらず、カルボランおよびカルボラン類似体は、本質的に3つのパラダイム：1) カルボランおよびカルボラン類似体が線維化状態を抑制し得るかどうかについての試験、2) カルボランおよびカルボラン類似体が、一旦開始された線維化の進行を止め得るかどうかについての試験、および／または3) カルボラ

30

40

50

ンおよびカルボラン類似体が、一旦開始された線維化状態を逆戻りさせ得るかの試験、において評価され得る。

【0269】

特定の実施形態において、線維化状態は、組織（例えば、胆管組織、肝臓組織、肺組織、心臓組織、腎臓組織、皮膚組織、腸組織、または神経組織）に提供される。特定の実施形態において、組織は胆管組織である。特定の実施形態において、組織は肝臓組織である。特定の実施形態において、組織は肺組織である。特定の実施形態において、組織は心臓組織である。特定の実施形態において、組織は腎臓組織である。特定の実施形態において、組織は皮膚組織である。特定の実施形態において、組織は腸組織である。特定の実施形態において、組織は骨髄組織である。特定の実施形態において、組織は上皮組織である。特定の実施形態において、組織は神経組織である。

10

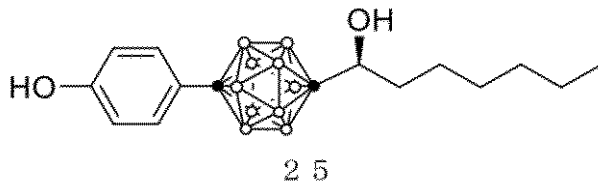
【0270】

本明細書に記載されるカルボランおよびカルボラン類似体を使用するための組成物およびその使用が、単独でまたは別の剤と組み合わせられて、線維化低減での使用、または線維化状態の治療のための1つ以上の薬物の調製のために、提供される。

【0271】

実施例により、NASHの治療のための化合物25の生体内での有効性が調べられる。

【化69】



20

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、世界中での最も流行性の慢性肝臓疾患および肝細胞癌に対する重要な先例状態としてますます認識されている（*J. Gastroenterol.* (2018) 53:362-376）。有効なBおよびC型肝炎治療およびワクチン接種プログラムのそれぞれにより、大部分が適切に、NASH媒介HCCによりすべての他の既知のHCCの原因をまもなく克服できることが期待されている（*Cell Metab.* 2019 Jan 8; 29(1):18-26）。NASH有病率は、拡大している肥満の蔓延と歩調を合わせて全発生率を高くして、肥満の成人の40%に近づいていると考えられ、医学におけるアンメット・メディカル・ニーズの1つを表している。現在まで、脂肪肝、その後の炎症、および結果的に得られるNASHに関連する肝線維化に対処する、FDAが承認した有効な治療は存在していない。しかしながら、抗NASH療法は、医薬品産業に強烈な焦点を当てたままにしている（*J. Gastroenterol.* (2018) 53:362-376）。

30

【0272】

他の肝臓病理学のように、脂肪肝疾患については、既知のリスクファクターについて制御されている場合でさえ、罹患率が女性より男性においてより高いように示される（*Adv Ther.* 2017 Jun; 34(6):1291-1326.）。この二形性は、男性ホルモンがNASHの発展をサポートするように合理的に仮定され得、それとは対照的に、女性ホルモンは保護的役割を果たすことが期待されるような性ホルモンシグナリングのための重要な役割を示唆する。いくつかの一連の証拠から、外因的エストロゲン投与が高脂肪食に関連する脂肪蓄積および有害代謝変化を軽減し得、（*FASEB J.* 2017 Jan; 31(1):266-281.; *Mol Cell Endocrinol.* 2019 Jan 5; 479:147-158.）、高脂肪食に関連する脂肪肝を回復させ得（*Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Mar; 242(6):606-616, *Mol Med Rep.* 2016 Jul; 14(1):425-31.）、両方の高脂肪食に関連する線維化（*Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Mar; 242(6):606-616）または他の肝損傷（*World J*

40

50

Gastroenterol. 2002 Oct; 8(5): 883-7.; J Gastroenterol Hepatol. 2018 Mar; 33(3): 747-755) を防止し得ることが示唆される。全体で、これらのデータは、NASHにおける治療上のエストロゲン投与の複数の潜在的に有益な機構を強調する。しかしながら、純度が高く、強力なエストロゲンの投与には制約がない。

【0273】

ステロイド性内因的エストロゲンの治療的投薬は、非常に低い薬物様の性質、他の不所望のホルモンに対する代謝相互変換、および不所望の著しいエストロゲンの副作用に関連するが、これらに限定されない。例えば、強力な外因的エストロゲンの投与においては、認識された論争により、女性の健康イニシアチブによって課題であるとして示された、閉経後の女性のNASH患者における発生期の乳癌を刺激するとの恐怖が伴う(J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Jul; 142: 4-11.)。同様に、女性の患者においては、外因的エストロゲン投与は、DESが前立腺癌治療として与えられる場合に現れる重大な深部静脈血栓症のリスクに関連する(Urology. 2001 Aug; 58(2 Suppl 1): 108-13.)。

10

【0274】

初期の記載の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERMS)により、望ましいエストロゲンの薬理は不所望のエストロゲンの薬理とは別個であり得ることが明らかになった(Curr Clin Pharmacol. 2013 May; 8(2): 135-55.)。エストロゲンの薬理は、ER に比べて差示的組織分布および生物学を示す追加の関連性が高い、内因的エストロゲンについて元々記載されている受容体であるER アイソフォームアイソフォームの特徴によりさらに進歩された(Proc Natl Acad Sci USA 93: 5925-5930)。ER 生物学は、ますます良好に特徴付けられるようになったため、それを達成するのに、ER ならびに他の密接な関係がある核内ホルモン受容体に対してER を選択的に標的にする治療エストロゲンの開発に大に関心が寄せられた(Expert Opin Ther Pat. 2010 Apr; 20(4): 507-34.)。化合物25である、1つのそのようなりガンドは、カルボランベース高度ER 選択的SERMである。

20

【0275】

化合物25が、組み合わされた抗代謝性疾患、抗脂肪症、および抗線維化作用により抗NASH有効性を提供し得ることが仮定された。この仮定を試験するために、化合物25が、雄のSTAMモデルのマウスに強制経口投与によって2つの用量レベルで1日1回投与された(Cell Metab. 2019 Jan 8; 29(1): 18-26, slide #2)。STAMマウスには、1型糖尿病を模倣するように薬理的なベータ細胞機能障害が与えられ、次いで、NASH進行を繰り返すように67%脂肪食が与えられた。脂肪肝フェーズ中に7週間治療されたマウスは、両方の用量レベルについてかなり良好な耐容性を示した。化合物25の10および100mpk用量レベルの両方は、血漿ALTの予防に関連し、疾患進行を示唆する化合物25に関連する肝臓トリグリセリドレベルは、肝細胞壊死および肝臓脂質の蓄積を予防し得る。特に、この有効性は、現在Bristol Meyer Squibb(BMS)が肺初中のFGF21模倣物と同程度である。批判的には言えば、100mpkの化合物25の投与はまた、コラーゲン染色によって測定される肝臓線維化の著しい減少にも関連していた(Sirius Red)。この抗線維化効果の大きさは、Novartisによる臨床開発におけるFXRアゴニストのための同じモデルで報告されたもの(LJN452)およびBMS FGF21模倣物と類似している。

30

40

【0276】

これは、STAMモデルにおけるER リガンドの有効性の初めての実証であるため、これらの知見は、SGLT阻害剤、PPAR / / アゴニスト、ACC阻害剤、FXRリガンド、FGF-19およびFGF-21または模倣物、GLP-1R阻害剤、LOXL-2阻害剤、Galactin-3阻害剤、HSP-47阻害剤、ASK-1阻害剤

50

、VAP-1阻害剤、SCD阻害剤、CCR2/5アンタゴニストおよびカスパーゼ阻害剤（J Gastroenterol（2018）53：362-376）を含むが、これらに限定されない他の抗NASHとの化合物25（または、他のカルボランベースまたはカルボラン類似体SERMS）の組み合わせについてかなり有望であることが見込まれる。

【0277】

同様に、これは、カルボランベースのSERMの抗線維化効果の最初の実証であるため、これらの知見は、化合物25（または他のカルボランベースまたはカルボラン類似体SERMS）が、IPF、カルシニューリン誘発性腎臓線維化、腎臓線維化NOS、慢性心不全（CHF）に関連する心筋線維化、Post-MI心臓再構築に関連する線維症、デュピュイトラン拘縮、RAに関連する線維化、肺線維化（ウイルス性、アルコール依存性、未確認の原因）、ペロニー病、ケロイド癬痕または他の癬痕（術後など）を含むが、これらに限定されない多くの線維化疾患において広範に有効であり得る。

【0278】

また、本明細書において、対象における癌の治療、予防、または改善する方法も提供される。この方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物または組成物の1つ以上、または薬学的に許容されるそれらの塩を対象に投与することを含む。本明細書に記載される化合物および組成物またはそれらの薬学的に許容される塩は、ヒト、例えば、小児および老年集団における、および動物、例えば、獣医学適用における、癌を治療するために有用である。開示されている方法は、癌の治療を必要とするまたは必要であり得る患者を特定することを任意選択的に含み得る。本明細書に記載されている化合物および組成物で治療可能な癌の種類例としては、膀胱癌、脳癌、乳癌、大腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、頭頸部癌、肺源、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、皮膚癌、および精巣癌を含む。さらなる例としては、肛門、胆管、骨、骨髄、腸（大腸および直腸を含む）、眼、胆嚢、腎臓、口、喉頭、食道、胃、精巣、子宮頸部、中皮、神経内分泌、陰茎、皮膚、脊髄、甲状腺、腔、外陰部、子宮、肝臓、筋肉、血液（リンパ球および免疫系細胞を含む）の癌および/または腫瘍が挙げられる。本明細書に記載される化合物および組成物によって治療可能な癌のさらなる例としては、細胞癌、カポジ肉腫、メラノーマ、中皮腫、軟部肉腫、膵臓癌、肺癌、白血病（急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病など）、およびリンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、および多発性骨髄腫が挙げられる。いくつかの実施例において、癌は、乳癌、大腸癌、および前立腺癌からなる群から選択され得る。

【0279】

本明細書に開示される癌の治療または予防方法は、1つ以上の追加の薬物（例えば、抗癌剤またはイオン化放射線）による治療をさらに含み得る。1つ以上の追加の薬剤ならびに本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩が、同時投与、ならびに最大数日あけられた時間的に間隔をおいた順序を含むいずれかの順序で投与され得る。方法はまた、1つ以上の追加の薬剤ならびに/または本明細書に記載される化合物および組成物もしくは薬学的に許容されるそれらの塩の単回を超える投与を含み得る。1つ以上の追加の薬剤ならびに本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩の投与は、同じまたは異なる経路であり得る。1つ以上の追加の薬剤で治療される場合、本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩は、1つ以上の追加の薬剤を含む薬学的組成物に組み合わせられ得る。

【0280】

例えば、本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩は、例えば、13-cis-レチノイン酸、2-アミノ-6-メルカプトプリン、2-CdA、2-クロロデオキシアデノシン、5-フルオロウラシル、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン、Accutane、アクチノマイシンD、アドリアマイシン、アドルシル、A grylin、Ala-Cort、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、Alkaban-AQ、Alkeran、オールトランスレチノイン酸、

インターフェロン、アルトレタミン、アムトプテリン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アナグレリド、Anandron、アナストロゾール、アラビノシルシトシン、Aranesp、Aredia、Arimidex、Aromasin、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ATRA、Avastin、BCG、BCNU、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、BiCNU、Blenoxane、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、Busulfex、C225、カルシウムロイコボリン、Campath、Camposar、カンプトテシン-11、カペシタピン、カラック、カルボプラチン、カルムスチン、カルムスチンウェハー、Casodex、CCNU、CDDP、CeeNU、セルピジン、セツキシマブ、クロラブシル、シスプラチン、シトロボラムファクター、クラドリピン、コルチソン、コスメゲン、CPT-11、シクロホスファミド、シタドレン、シタラピン、シタラピンリポソーム、シトサル-U、Cytosan、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン、ダウノマイシン、ダウノルピシン、ダウノルピシン塩酸塩、ダウノルピシンリポソーム、ダウノキソーム、デカドロン、デルタ-コルテフ、デルタソン、デニロイキンジフチトクス、デポサイト、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、デキサソン、デクスラゾキサソ、DHAD、DIC、ジオデックス、ドセタキセル、ドキシ、ドキシソルピシン、ドキシソルピシンリポソーム、ドロキシア、DTIC、DTIC-Dome、デュラロン、エフデックス、エリガード、エレンス、エロキサチン、エルスパー、エムサイト、エピルピシン、エポエチン、エルピツックス、エルウィニアL-アスパラギナーゼ、エストラムスチン、エチオール、エトボフォス、エトボシド、エトボシドホスフェート、ユーレキシソ、エビスタ、エキセメスタン、ファレストン、ファスロデックス、Femara、フィルグラスチム、フロクスリジン、フルダラ、フルダラピン、フルオロプレックス、フルオロウラシル、フルオロウラシル(クリーム)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルリン酸、FUDR、フルベスタント、G-CSF、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブオゾガミシン、ゲムザール、Gleevec、ルブロン、ルブロンデポット、マツラン、マキシデックス、メクロレタミン、メクロレタミン塩酸塩、メドラロン、Medrol、メガセ、メゲステロール、酢酸メゲステロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス、メソトレキセート、メソトレキセートナトリウム、メチルプレニソロン、ミロセル、レトロゾール、ネオサー、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボゲン、ニランドロン、ニルタミド、窒素マスタード、ノバルデックス、ノバントロン、オクトレオチド、酢酸オクトレオチド、オンコスパー、オンコピン、オンタック、オンキサール、オペレベルキン、オラブレッド、オラソン、オキサリプラチン、パクリタクセル、パミドロナート、パンレチン、パラプラチン、ペジアブレッド、PEGインターフェロン、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグイントロン、PEG-L-アスパラギナーゼ、フェニルアラニンマスタード、プラチノール、プラチノール-AQ、プレニソロン、プレニソン、プレロン、プロカルバジン、PROCRIIT、プロロイキン、カムスチンインプラントを有するプロリフェプロspan20、プリネトール、ラロキシフェン、リユーマトレックス、リツキサソ、リツキシマブ、Roveron-A(インターフェロン-2a)、ルベックス、ルビドマイシン塩酸塩、Sandostatatin、SandostatatinLAR、サルグラモスチム、ソル-コルテフ、ソル-メドロール、STI-571、ストレプトゾシン、タモキシフェン、タルグレチン、Taxol、タキソテレ、Temodar、テモゾロマイド、テニボシド、TESPA、サリドマイド、Thalomid、TheraCys、チオグアニン、ThioguanineTabletoid、チオホスホアミド、チオプレックス、チオテパ、TICE、トボサー、トボテカン、トレミフェン、トラスツマブ、トレチノイン、トレキサール、トリセノックス、TSPA、VCR、ベルバン、Velcade、ベベシド、ベサノイド、ピアヂュール、ピンブラスチン、ピンブラスチン硫酸塩、ピンカサーPfs、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピノレルピントレート、VLB、VP-16、ブモン、Xeloda、ザノサー、ゼバリン、ゼネカード、Zoladex、ゾレドロン酸、Zometax、グリアデルウエファー、Glivec、GM-CSF、ゴセレリン、果粒球コロニー刺激因子、ハロテスチン、ヘルセプチ

10

20

30

40

50

ン、ヘキサドロール、ヘキサレン、ヘキサメチルメラニン、HMM、ハイカムチン、ハイドレア、Hydrocort Acetate、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、ヒドロコルトンフォスファーズ、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、イダマイシン、イダルピシン、Ifex、IFN-、イホスファミド、IL-2、IL-11、イマチニブメシラート、イミダゾールカルボキサミド、インターフェロン、インターフェロン-2b (PEG結合体)、インターロイキン2、インターロイキン-11、Intron A (インターフェロン-2b)、ロイコボリン、ロイケラン、ロイキン、ロイプロリド、ロイロクリスチン、ロイスタチン、リポソームAra-C、Liquid Pred、ロムスチン、L-PAM、L-サルコリシン、メチコルテン、ミトマイシン、ミトマイシン-C、ミトキサントロン、M-プレニソル、MTC、MTX、ムスタルゲン、ムスチン、ムタマイシン、ミレラン、Iressa、イリノテカン、イソトレチノイン、キドロラゼ、ラナコート、L-アスパラギナーゼ、およびLCRなどの追加の抗癌剤と薬学的組成物に組み合わされ得る。追加の抗癌剤はまた、例えば、抗体などの生物製剤を含む。

10

【0281】

多くの腫瘍および癌は、腫瘍または癌細胞に存在するウイルスゲノムを有する。例えば、エプスタイン・バーウイルス (EBV) は、多くの哺乳動物の悪性腫瘍に関連する。本明細書に記載される化合物はまた、単独で、または抗癌剤もしくは抗ウイルス剤、例えば、ガンシクロビル、アジドチミジン (AZT)、ラミブジン (3TC) などにおいて使用されて、細胞形質転換をもたらすウイルスで感染した患者を治療し、および/または細胞内のウイルスゲノムの存在に関連する腫瘍または癌を有する患者を治療することができる。本明細書に記載される化合物はまた、腫瘍学的疾患のウイルスベースの治療で使用され得る。

20

【0282】

また、対象における腫瘍を抑制する方法が提供される。この方法は、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物に腫瘍の少なくとも一部を接触させることを含み、治療有効量のイオン化放射線で腫瘍の少なくとも一部を照射するステップを任意選択的に含む。本明細書で使用される場合、イオン化放射線という用語は、イオン化を生成する原子核相互作用介して、十分なエネルギーを有するまたは十分なエネルギーを生成し得る、粒子または光子を含む放射線を指す。イオン化放射線の一例はx線である。イオン化放射線の治療有効量という用語は、本明細書において記載される化合物との組み合わせで投与されるときに、細胞損傷または死の増加をもたらすイオン化放射線の線量を指す。イオン化放射線は、放射線標識された抗体および放射性同位元素を含む、当該技術分野で既知の方法に従って送達される。

30

【0283】

また、本明細書において、対象における炎症性疾患を治療する方法も開示される。この方法は、対象に本明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。炎症性疾患としては、尋常性ざ瘡、強直性脊椎炎、喘息、自己免疫疾患、セリアック病、慢性前立腺炎、クローン病、糸球体腎炎、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、乾癬、再灌流傷害、関節リウマチ、サルコイドーシス、血管炎、間質性膀胱炎、1型過敏症、全身性強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施例において、炎症性疾患は、関節炎および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

40

【0284】

本明細書に記載される炎症性疾患の治療方法は、1つ以上の追加の薬剤 (例えば、抗炎症薬) による治療をさらに含み得る。1つ以上の追加の薬剤ならびに本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩が、同時投与、ならびに最大数日あけられた時間的に間隔をおいた順序を含むいずれかの順序で投与され得る。方法はまた、1つ以上の追加の薬剤および/または本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩の単回を超える投与を含み得る。1つ以上の追加の薬

50

剤ならびに本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩の投与は、同じまたは異なる経路であり得る。1つ以上の追加の薬剤で治療される場合、本明細書に記載される化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩は、1つ以上の追加の薬剤を含む薬学的組成物に組み合わせられ得る。

【0285】

また、本明細書において、対象の神経変性疾患を治療する方法が開示される。この方法は、対象に本明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。神経変性疾患としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルパース病、パッテン病、ベンソン症候群、脳・眼・顔・骨格（CDFS）症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、認知症、フリートライヒ運動失調症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群、ハンチントン病、レビー小体症候群、リー病、腰椎分離症、運動ニューロン疾患、多系統萎縮症、眼球クローヌス・ミオクローヌス運動失調、進行性多巣性白質脳症、パーキンソン病、プリオン病、原発性進行性失語、進行性核上性麻痺、脊髄小脳失調症、脊髄性筋萎縮症、クールー、およびシャイ・ドレーガー症候群が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0286】

また、本明細書において、対象における向精神障害を治療する方法も開示される。この方法は、対象に本明細書に開示される治療有効量の化合物または組成物を投与することを含み得る。向精神障害としては、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、神経性食欲不振症、不安、双極性障害、過食症、抑うつ状態、不眠症、神経障害性疼痛、躁病、強迫性障害（OCD）、パニック障害、月経前不快気分障害（PMDD）、気分障害、セロトニン症候群、統合失調症、および季節性感情障害が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0287】

本明細書に記載される化合物はまた、循環器疾患（例えば、心臓発作、心不全、虚血性脳卒中、不整脈）、前立腺肥大症、および骨粗鬆症を含む他のER関連（ER介在性）疾患を治療するために使用され得る。

【0288】

また、本明細書において、対象内でまたは対象の周囲でERを発現する細胞または細胞の集団を画像化する方法も開示される。この方法は、対象にある量の本明細書に記載される化合物または組成物を投与することと、化合物または組成物を検出することと、を含む。検出することは、当該技術分野で周知の方法、例えば、陽電子放射断層撮影法*PET）、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（SPECT）、核磁気共鳴画像法（MRI）、X線、顕微鏡、コンピュータ断層撮影法（CT）が含まれ得る。いくつかの実施例において、化合物または組成物は、検出可能な標識、例えば、放射標識、蛍光標識、酵素標識などをさらに含み得る。いくつかの実施例において、検出可能な標識は、 ^{10}B などの放射標識を含み得る。そのような画像化方法は、例えば、疾患の程度および/または治療薬の標的を評価するために、使用され得る。

30

【0289】

本明細書に記載される方法および化合物は、予防処置および治療処置の両方のために有用である。本明細書に記載される場合、処置（treating）または処置（treatment）という用語においては、予防、発症の遅延、発症後の徴候または症候の増悪の減少、根絶、または遅延、および再発の予防が含まれる。予防使用のために、本明細書に記載される治療有効量の化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩は、対象に、発症前に、発症初期の間に（例えば、疾患もしくは障害の初期兆候および症候時に）、または疾患もしくは障害の確立された発生後に投与される。予防投与は、疾患または障害の症候の顕在化の数日～数年前に行われ得る。治療処置は、対象に、疾患または障害が診断された後に本明細書に記載される治療有効量の化合物および組成物または薬学的に許容されるそれらの塩を投与することを含む。

40

【0290】

50

化合物、処方および投与方法

開示される化合物、およびそれらを含む組成物の生体内への適用は、当業者に現在または将来的に周知の任意の好適な方法および技術によって、達成することができる。例えば、開示される化合物は、生理学的または薬学的に許容される形態で処方することができる。例えば、経口、経鼻、経直腸、局所的および非経口経路の投与を含む、当技術分野において周知の任意の好適な経路によって投与され得る。本明細書で使用する場合、非経口という用語には、例えば注射による皮下、皮内、静脈内、筋肉内、腹腔内、および胸骨内投与が含まれる。この開示される化合物または組成物の投与は、単回投与、または、当業者により容易に決定され得るような、連続的または別個の間隔とすることができる。

【0291】

本明細書に開示される化合物、およびそれらを含む組成物はまた、リポソーム技術、徐放性カプセル、埋め込み型ポンプ、および生分解性容器を利用して投与することもできる。これらの送達方法は、有利なことに、長期間にわたって均一な投与量を提供することができる。化合物はまた、これらの塩誘導體形または結晶形で投与され得る。

【0292】

本明細書に開示される化合物は、薬学的に許容される組成物を調製するための周知の方法によって、処方することができる。処方は、当業者に公知、かつ容易に入手できる多くの情報源に詳細に記載されている。例えば、Remington's Pharmaceutical Science by E. W. Martin (1995) に、開示される方法において使用され得る処方について記載されている。一般に、本明細書に開示される化合物は、化合物の効果的な投与を助けるために、化合物の有効量が、好適な賦形剤と組み合わせられるように、処方することができる。使用される組成物はまた、様々な形態であり得る。これらには、固体、半固体、および液体剤形、例えば、錠剤、丸剤、散剤、液体溶液または懸濁液、坐剤、注射および注入可能な溶液、ならびにスプレーなどが含まれる。好ましい形態は、目的の投与方法および治療用途に依存する。組成物はまた、好ましくは従来の薬学的に許容される担体、および当業者に周知の希釈剤を含む。化合物と共に使用するための担体または希釈剤の例として、エタノール、ジメチルスルホキシド、グリセロール、アルミナ、デンプン、生理食塩水、ならびに同等の担体および希釈剤が挙げられる。所望の治療的処置のため、このような用量の投与を提供するために、本明細書に開示される組成物は、担体または希釈剤を含む全組成物の重量に基づいて、1または複数の対象化合物の合計の約0.1重量%~100重量%を有利に含み得る。

【0293】

投与に好適な製剤としては、例えば、水性無菌注射溶液、これは抗酸化剤、緩衝液、細菌発育阻止剤、および製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質を含みうる；ならびに、水性および非水性無菌懸濁液であって、懸濁剤および増粘剤、が挙げられる。製剤は、単位用量または複数回用量の容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルで、提供することができ、無菌液体担体の状態、例えば、使用前に、注射用の水のみを必要とする、凍結乾燥（凍結乾燥した）状態で保存することができる。即時注入溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒、錠剤などから調製され得る。上記で一部述べた賦形剤に加えて、本明細書に開示される組成物には、議論されている種類の処方に関して当該技術分野で

【0294】

有する慣習的な他の薬剤を含み得ることを理解されたい。

本明細書に開示される化合物、およびそれらを含む組成物は、細胞との直接の接触を介して、または担体手段を介して、細胞に送達され得る。化合物および組成物を細胞に送達するための担体手段は、当技術分野で周知であり、例えば、組成物をリポソーム部分に封入することが挙げられる。本明細書に開示される化合物および組成物の細胞への送達における他の手段は、その標的細胞への送達のために標的化されるタンパク質または核酸に、化合物を付着させることを含む。米国特許第6,960,648号明細書および米国特許出願公開第2003/0032594号明細書および第2002/0120100号明細書は、別の組成物に連結することができ、それからその組成物が生体膜を横切って移動す

10

20

30

40

50

ることを可能にする、アミノ酸配列を開示している。米国特許出願公開第20020035243号明細書はまた、細胞内送達のために、細胞膜を越えて生物学的部分を輸送するための組成物を記載する。化合物はまた、ポリマーに組み込むこともでき、この例としては、頭蓋内腫瘍用のポリ(D-Lラクチド-co-グリコリド)ポリマー；ポリ[ビス(p-カルボキシフェノキシ)プロパン：セバシン酸]、モル比20：80(GLIAD E Lで使用されているとおり)；コンドロイチン；キチン；およびキトサン、が挙げられる。

【0295】

腫瘍学的障害の治療のために、本明細書に記載される化合物は、治療を必要とする患者に、他の抗腫瘍もしくは抗癌物質とおよび/または放射線とおよび/または光線力学的療法とおよび/または腫瘍を除去するための外科的治療と組み合わせて投与され得る。これらの他の物質または治療は、本明細書に開示される化合物と同じまたは異なる時間に与えられ得る。例えば、本明細書に開示される化合物は、タキソールもしくはビンブラスチンなどの有糸分裂阻害剤、シクロホスファミドもしくはイホスファミドなどのアルキル化剤、5-フルオロウラシルもしくはヒドロキシ尿素などの代謝拮抗剤、アドリアマイシンもしくはブレオマイシンなどのDNA介入物、エトポシドもしくはカンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、アンジオスタチンなどの抗血管新生薬、タモキシフェンなどの抗エストロゲン剤、例えば、それぞれGLEEVEC (Novartis Pharmaceuticals Corporation) およびHERCEPTIN (Genentech, Inc.) などの他の抗癌剤もしくは抗体、またはイビリムマブおよびボルテゾミブなどの免疫療法と組み合わせて使用され得る。

【0296】

特定の実施例において、本明細書に記載される化合物および組成物は、1つ以上の解剖学的部位、例えば、不所望の細胞増殖の部位(例えば、腫瘍または皮膚腫瘍に注射または局所的に適用される、腫瘍部位または良性皮膚腫瘍など)に、不活性希釈剤などの薬学的に許容される担体と任意選択的に組み合わせて、局所的に投与され得る。本明細書に開示される化合物および組成物は、全身的に、例えば、静脈内にまたは経口的に、任意選択的に、不活性希釈剤、経口送達のための吸収可能な可食担体などの薬学的に許容される担体と任意選択的に組み合わせて、投与され得る。それらは、硬いもしくは軟らかいシェルゼラチンカプセル内に封入され得、タブレット内に圧縮され得、または患者の食事の食べ物に直接組み込まれ得る。経口治療投与のために、活性化化合物が、1つ以上の賦形剤と組み合わせられ、摂取可能なタブレット、バツカルタブレット、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、オブラート、エアロゾルスプレーなどの形態で使用され得る。

【0297】

タブレット、トローチ、ピル、カプセルなどはまた、トラガカントガム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；および蔗糖、果糖、乳糖もしくはアスパルテームなどの甘味剤、またはペパーミント、ウィンターグリーンのオイルなどの香味剤を含有し得、またはチェリーの香味が添加され得る。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類 material に加えて、液体担体、例えば、野菜オイルまたはポリエチレングリコールを含有し得る。種々の他の材料が、コーティングとして、または別様に固体単位剤形の物理的形状を変更するように、存在してもよい。例えば、タブレット、ピル、またはカプセルが、ゼラチン、ワックス、シェラック、または糖などがコーティングされてもよい。シロップまたはエリキシル剤は、活性化化合物、甘味剤としての蔗糖または果糖、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、チェリーまたはオレンジ香味などの色素および香味剤を含有し得る。もちろん、任意の単位剤形内に使用される任意の材料は、用いられる量で、薬学的に許容され、かつ実質的に毒性がない必要がある。加えて、活性化化合物は、持続放出性製剤および装置に組み込まれ得る。

【0298】

本明細書に開示される化合物および組成物は、薬学的に許容されるこれらの塩またはブ

10

20

30

40

50

ロドラッグを含み、注入または注射によって静脈内、筋肉内、または腹腔内に投与され得る。この活性剤またはこの塩の溶液は、水中で調製することができ、任意に無毒の界面活性剤と混合することができる。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、およびそれらの混合物中、ならびに油中で調製することができる。通常の保管および使用条件下では、これらの調製物は、防腐薬を含み、微生物の増殖を防ぐことができる。

【0299】

注射または注入に好適な薬剤の投薬形態としては、活性成分を含む無菌水溶液または分散液または無菌散剤が挙げられ、これらは、任意にリポソームに封入された、無菌の注射可能なもしくは注入可能な溶液または分散液の、即時の調製に適している。最終的な剤形は、製造および保管の条件下で、無菌で流動性があり、かつ安定していなければならない。この液体担体またはビヒクルは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの適切な混合物、を含む溶媒または液体分散媒体であり得る。この適切な流動性は、例えば、リポソームの形成により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、または界面活性剤の使用により、維持され得る。必要に応じて、微生物の活動の防止は、様々な他の抗菌剤および抗カビ剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張性剤、例えば、糖、緩衝液または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの封入によって引き出し得る。

10

20

【0300】

無菌の注射可能溶液は、本明細書に開示された化合物および/または薬剤を必要量で、上に列挙した様々な他の成分と共に、適切な溶媒に組み込み、続いて、必要に応じてフィルター滅菌することにより、調製される。無菌の注射可能溶液の調製のための無菌散剤の場合、この好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、活性成分の粉末と、前もって無菌フィルターにかけられた溶液中に存在する任意の追加の所望の成分が得られる。

【0301】

局所的投与のために、本明細書に記載される化合物および薬剤は、液体または固体として適用され得る。しかしながら、一般に、それらを、固体または液体であり得る、皮膚科学的に許容される担体と組み合わせて、組成物として皮膚に局所的に投与することが望ましい。本明細書に開示される化合物および薬剤および組成物は、対象の皮膚に、悪性または良性増殖の大きさを減少させ（および完全な除去を含み得）、感染部位を治療するように、局所的に適用され得る。本明細書に開示される化合物および薬剤は、増殖または感染部位に直接適用され得る。好ましくは、化合物および薬剤は、増殖または感染部位に、軟膏、クリーム、ローション、溶液、チンキなどの処方でも適用される。

30

【0302】

有用な固体担体は、タルク、粘土、結晶セルロース、シリカ、アルミナなどの微細に分割された固体を含む。有用な液体担体は、水、アルコールもしくはグリコールもしくは水-アルコール/グリコール混合液を含み、化合物は、任意選択的に毒性がない界面活性剤の助けを借りて、有効レベルで、溶解または分散され得る。芳香剤および追加の抗菌剤などの補助剤が、追加されて、所与の使用のための特性を最適化し得る。得られた液体組成物は、吸収パッドから適用され、バンテージおよび他のドレッシング材に染み込ませるように使用され、例えば、ポンプ型またはエアロゾルスプレーを使用して患部に噴霧され得る。

40

【0303】

合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、変性セルロースまたは変性鉱物材料などの増粘剤がまた、ユーザの皮膚に直接塗るために、液体担体と共に用いられて、展着可能なペースト、ゲル、軟膏、せっけんなどを形成し得る。

50

【0304】

本明細書に開示されている化合物および薬剤ならびに医薬組成物の有用な投与量は、それらの生体外活性、および動物モデルにおける生体内活性を比較することにより、決定することができる。マウス、および他の動物における有効用量をヒトに外挿する方法は、当技術分野で周知である。

【0305】

組成物の投与のための投与量範囲は、症状または障害が影響を受ける所望の効果を生み出すのに、十分大きいものである。用量は、有害な副作用、例えば、望ましくない交差反応、アナフィラキシー反応などを引き起こすほど多くすべきではない。一般に、用量は、患者の年齢、状態、性別および疾患の程度によって異なり、当業者が決定することができる。用量は、何らかの禁忌が生じた場合、個々の医師によって調整され得る。用量は、変動する可能性があり、1日又は数日間、毎日1回又は複数回の投与において、投与することができる。

10

【0306】

薬学的に許容される賦形剤と組み合わせられた本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物もまた、開示される。経口、局所または非経口の投与に適した医薬組成物は、好ましい態様を構成する化合物の量を含む。患者、特にヒトに投与される用量は、致死毒性なしに、そして好ましくは許容できるレベルを超えた副作用または病的状態を引き起こさずに、妥当な時間枠にわたり、患者の治療効果を達成するために十分でなければならない。当業者は、用量が、対象の状態（健康）、対象の体重、併用治療の種類、もしあれば、治療の頻度、治療可能比、および病理学的症状の重症度と段階、含む様々な要因に、依存することを認識するであろう。

20

【0307】

1つまたは複数の容器に本明細書に開示される化合物を含む、キットもまた開示される。開示されたキットは、薬学的に許容される担体、および/または希釈剤を任意に含む。1つの実施形態では、キットは、本明細書に記載されるような、1つまたは複数の他の構成成分、添加剤、または補助剤を含む。別の実施形態では、キットは、1つまたは複数の抗癌剤、例えば、本明細書に記載される薬剤を含む。1つの実施形態では、キットは、キットの化合物または組成物を投与する方法を説明する説明書または包装材料を含む。キットの容器は、任意の好適な材料、例えば、ガラス、プラスチック、金属など、および任意の好適なサイズ、形状、または構成であり得る。1つの実施形態では、本明細書に開示される化合物および/または薬剤は、固体、例えば錠剤、丸剤、または粉末形態として、キットで提供される。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物および/または薬剤は、液体または溶液としてキットで提供される。1つの実施形態では、キットは、本明細書に開示される化合物および/または薬剤を液体または溶液の形態で含む、アンプルまたはシリンジを含む。

30

【0308】

本発明のいくつかの実施形態が説明した。それにもかかわらず、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変更を行ってもよいことが理解されるであろう。よって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

40

【実施例】

【0309】

以下の実施例は、開示される主題に従った方法および結果を例示するように記載される。これらの実施例においては、本明細書に開示される主題のすべての態様を包括するように意図されていないが、むしろ代表的な方法および結果を例示するように意図されている。これらの実施例においては、当業者にとって明らかである等価物および変動物を排除することが意図されるものではない。

【0310】

数値（例えば、量、温度など）について正確性を確保する努力がなされているが、いくつかの誤差および偏差が考慮されるべきである。特に明記しない限り、部は重量部、温度

50

は 又は周囲温度、圧力は大気圧若しくは大気圧に近い圧力とする。生成物純度および記載されるプロセスから得られる歩留まりを最適化するように使用され得る反応条件、例えば、構成要素濃度、温度、圧力ならびに他の反応範囲および条件の多くの変更および組み合わせが存在する。合理的かつ日常的な実験のみが、そのようなプロセス条件を最適化するために必要である。

【0311】

^1H -および ^{13}C -NMRスペクトルは、The Ohio State University College of PharmacyにおいてBruker AVIII400HD NMRスペクトロメーターもしくはa Bruker DRX400 NMRスペクトロメーターを使用して、またはThe Ohio State University Campus Chemical Instrumentation CenterにおいてBruker Ascend 700 MHz NMRを使用して記録された。化学シフト()は、内部の重水素化クロロホルムおよび重水素化アセトンからppmを単位として記録される。結合定数はHzを単位として記録される。 ^{13}C NMRスペクトルは完全に分離される。NMRスペクトルが、Mnova Lite SE (Mestrelab Research, Bajor, Spain)により分析された。融点が、Thomas Hoover「UNI-MELT」キャピラリー融点装置において得られた。旋光が、JASCO J-810質量分析計で測定された。高精度かつ高分解能の質量スペクトルが、Waters Micromass LCT質量分析計もしくはWaters Micromass Q-TOF II質量分析計を使用してOhio State University Campus Chemical Instrumentation Centerにより、Waters Micromass Q-TOFマイクロ質量分析計もしくはThermo LTQ Orbitrap質量分析計を使用してThe Ohio State University College of Pharmacyにより得られ、またはWaters Micromass 70-VSE質量分析計を使用してThe University of Illinois Urbana-Champaign Mass Spectrometry Laboratoryにより得られた。すべてのカルボラン含有化合物について、理論的な同位体パターンの最も強いピークに対応する求められた質量が報告された。測定パターンは計算パターンと一致していた。

【0312】

シリカゲル60(0.063~0.200mm)が、グラビティカラムクロマトグラフィー用に使用された。試薬用溶剤が、シリカゲルカラムクロマトグラフィー用に使用された。Dynamic Adsorbents(Norcross, GA)製のシリカゲルがプレコートされたガラスが裏打ちされたTLCプレート60 F254(層の厚さ0.25-mm)がTLC用に使用された。TLC用の一般化合物の視認が、UV光によって達成された。カルボラン含有化合物は、 PdCl_2 (0.06%) / HCl (1%)溶液でプレートを噴霧し、120 で加熱することによって選択的に視認され、これにより、 Pd^{2+} から Pd^0 への還元によるグレースポットの低速(15~45s)形成が生じた。キラル分析HPLCを、Windowsベースでデータを取得するHitachiのHPLCシステム(L-2130)およびHitachiのDiodeアレイ検出器(L-2455)を使用するChiral Technologies(PA USA)製のCHIRAL PAK(登録商標)IB-3カラム(250x4.6mm、3 μm 粒径)を使用して、実施した。HPLC用グレードの溶剤を、HPLC用に使用した。

【0313】

反作用の無水溶媒をAcros Organics(Morris Plains, NJ)からまたはSigma Aldrich(Milwaukee, WI)から直接購入した。他の溶剤および化学物質は標準的なベンダーから入手した。別段の定めがない限り、すべての反応をアルゴン環境下で実施した。

【0314】

実施例 1

10

20

30

40

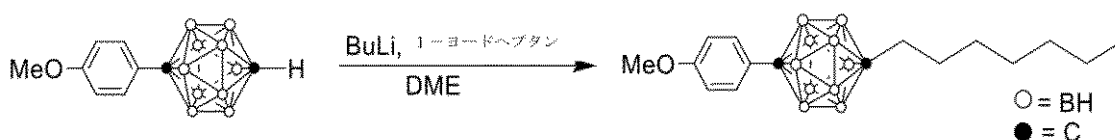
50

1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341 - 355) (500 mg, 2 mmol) 溶液 (無水ジメトキシエタン (DME, 40 mL) 中) に、n - ブチルリチウム (1 mL, 2.5 mmol, 2.5 M 溶液 (ヘキサン中)) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。0.49 mL (3.0 mmol) の量の 1 - ヨードヘプタンを 0 で添加した。室温で 4 時間攪拌した後、反応混合物を 60 mL の HCl (1 M) 中に注意深く注ぎ入れて、酢酸エチルで抽出した。有機相を、10% チオ硫酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン、Rf: 0.38) で精製して、550 mg (79%) の生成物が、融点 45 ~ 46 を有する白色固体として得られた。

10

スキーム 1.1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 12 - ヘプチル - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成。

【化 70】



【0315】

20

¹H NMR (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, CH₃), 1.08 ~ 1.28 (m, 10H, 5 × CH₂), 1.64 (m, 2H, Cカルボラン - CH₂), 1.85 ~ 3.0 (br. m, 10H, BH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.67 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.11 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): 14.21, 22.73, 29.02, 29.24, 29.67, 31.82, 38.05, 55.39, 80.92, 113.36, 128.49, 128.97, 159.61. 精密質量 HRMS (EI⁺): C₁₆H₃₂B₁₀O (M)⁺ に対して計算された m/z 348.3465、実測値 348.3461.

【0316】

実施例 2

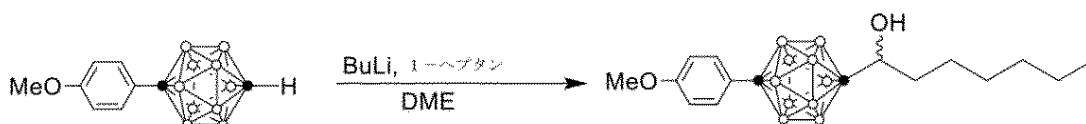
30

1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341 - 355) (500 mg, 1.0 mmol) 溶液 (無水ジメトキシエタン DME (100 mL) 中) に、n - ブチルリチウム (4.8 mL, 12 mmol, 2.5 M 溶液 (ヘキサン中)) を 0 で添加した。反応混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。1.83 mL (13 mmol) の量の 1 - ヘプタナールを 0 で添加した。室温で一晩中攪拌した後、反応混合物を 150 mL の HCl (1 M) 中に注意深く注ぎ入れて、酢酸エチルで抽出した。有機相を、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc, 19 / 1, v / v, Rf: 0.43) で精製して、融点 45 ~ 46 を有する 3.0 g (82%) の白色固体が得られた。

40

スキーム 2. (RS) - 1 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン - 12 - イル] ヘプタン - 1 - オールの合成。

【化 71】



【0317】

¹H NMR (CDCl₃): 0.88 (t, 3H, CH₃), 1.15 ~ 1.30 (m

50

, 8 H, 4 x CH₂), 1.38 ~ 1.47 (m, 2 H, CH₂), 1.59 (br. s, 1 H, OH), 1.85 ~ 3.0 (br. m, 10 H, BH), 3.47 (m, 1 H, CH), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 6.68 (d, 2 H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.12 (d, 2 H, 芳香族, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): 14.20, 22.71, 26.59, 28.98, 31.83, 36.92, 55.39, 73.10, 83.53, 86.36, 113.41, 128.43, 128.84, 159.73.

【0318】

精密質量 HRMS (EI⁺): C₁₆H₃₂B₁₀O₂ (M)⁺ に対して計算された m/z 364.3414、実測値 364.3423。

10

【0319】

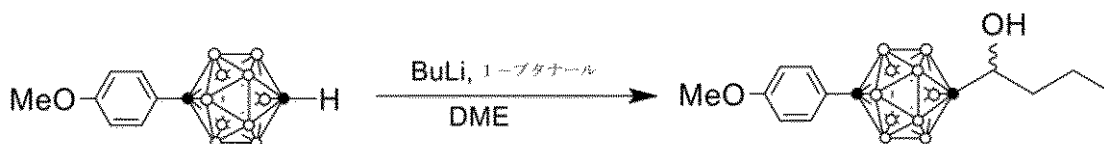
実施例 3

(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ブタン-1-オール の合成のために、(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール の合成のために記載される手順および条件が、500 mg (2 mmol) の 1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341-355) を開始材料として使用して、適用された。

スキーム 3. (RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ブタン-1-オール の合成。

20

【化 7 2】



【0320】

収量: 500 mg (78%、白色固体)、R_f: 0.33 (ヘキサン/EtOAc、19/1、v/v)、m.p.: 96 ~ 97. ¹H NMR (CDCl₃): 0.87 (t, 3 H, CH₃), 1.16 ~ 1.27 (m, 4 H, 2 x CH₂), 1.35 ~ 1.39 (m, 2 H, CH₂), 1.45 ~ 1.52 (m, 2 H, CH₂), 1.59 (br. s, 1 H, OH), 1.85 ~ 3.0 (br. m, 10 H, BH), 3.49 (m, 1 H, CH), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 6.68 (d, 2 H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.12 (d, 2 H, 芳香族, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): 13.75, 19.82, 38.94, 55.40, 72.84, 83.54, 86.34, 113.42, 128.43, 128.84, 159.73. 精密質量 HRMS (EI⁺): C₁₃H₂₆B₁₀O₂ (M)⁺ に対して計算された m/z 322.2943、実測値 322.2929。

30

【0321】

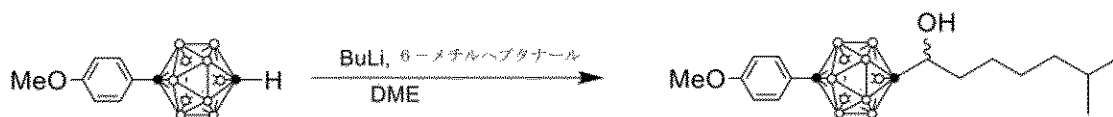
実施例 4

(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-6-メチルヘプタン-1-オール の合成のために、(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール の合成のために記載された手順および条件が、1 g (4 mmol) の 1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341-355) および 0.75 g (5.85 mmol) の 6-メチルヘプタナール (Kuhnke J & Bohlman F., Tetrahedron Lett. 1985, 26, 3955-3958) を開始材料として使用して、適用された。

40

50

スキーム4：(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-6-メチルヘプタン-1-オール
【化73】



【0322】

収量：1.16 mg (77%、白色の固体)、 R_f ：0.49 (ヘキサン/EtOAc、19/1、v/v)、 $m.p.$ ：95~96。 1H NMR (CDCl₃)：0.85 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 3H, CH₃), 1.11~1.28 (m, 6H, 3xCH₂), 1.39~1.44 (m, 2H, CH₂), 1.47~1.53 (m, 1H, CH), 1.45~1.52 (m, 2H, CH₂), 1.58 (br. s, 1H, OH), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 3.47 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.68 (d, 2H, 芳香族, $J=9.0$ Hz), 7.12 (d, 2H, 芳香族, $J=9.0$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl₃)：22.71, 22.78, 26.89, 27.08, 28.04, 36.94, 38.95, 55.40, 73.10, 83.54, 86.39, 113.42, 128.43, 128.84, 159.73。精密質量HRMS (EI+)：C₁₇H₃₄B₁₀O₂ (M)⁺に対して計算された m/z 378.3571、実測値 378.3576。

10

20

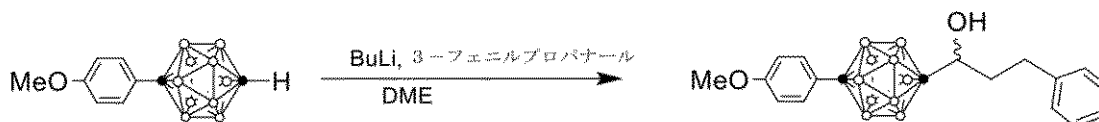
【0323】

実施例5

(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-3-フェニルプロパン-1-オールの合成のために、(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成のために記載された手順および条件が、250 mg (1 mmol) の1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341-355) および0.17 g (1.5 mmol) の3-フェニルプロパノールを開始材料として使用して、適用された。スキーム5：(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-3-フェニルプロパン-1-オールの合成

30

【化74】



【0324】

収量：344 mg (90%、白色の固体)、 R_f ：0.27 (ヘキサン/EtOAc、19/1、v/v)、 $m.p.$ ：123~124。 1H NMR (CDCl₃)：0.49~1.77 (m, 2H, CH₂), 1.69 (br. s, 1H, OH), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 2.51~2.83 (m, 2H, CH₂), 3.48 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.68 (d, 2H, 芳香族, $J=9.0$ Hz), 7.11 (d, 2H, 芳香族, $J=9.0$ Hz), 7.14 (d, 2H, 芳香族), 7.20 (t, 1H, 芳香族), 7.28 (t, 2H, 芳香族)。 ^{13}C NMR (CDCl₃)：32.69, 38.29, 55.39, 72.31, 83.64, 86.02, 113.42, 126.19, 128.41, 128.52, 128.61, 128.77, 141.15, 159.74。精密質量HRMS (EI+)

40

50

: $C_{18}H_{28}B_{10}O_2(M)^+$ に対して計算された m/z 384.3102、実測値 38.3101。

【0325】

実施例 6

(RS) - (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]メタノールの合成のために、(RS) - 1 - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成のために記載される手順および条件が、450 mg (1.8 mmol) の 1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン (Endo Y et al. Chemistry & Biology, 2001, 8, 341-355) および 100 g (0.69 mmol) の 5-ホルミルインダンを開始材料として使用して、適用された。反応の後、過剰な 1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボランが最初に、カラムクロマトグラフィーによってヘキサンのみを使用して、回収された。

10

スキーム 6: (RS) - (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]メタノールの合成

【化 75】



20

【0326】

収量: 240 mg (79%、白色の個体)、 R_f : 0.28 (ヘキサン/EtOAc、19/1、v/v)、 $m.p.$: 123~124. 1H NMR ($CDCl_3$): 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 2.06~2.10 (m, 3H, CH_2 , OH), 2.89 (m, 4H, 2x CH_2), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (s, 1H, CH), 6.66 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.0$ Hz), 6.92 (d, 1H, 芳香族), 7.03 (s, 1H, 芳香族), 7.09 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (d, 2H, 芳香族). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 25.56, 32.77, 32.95, 55.39, 76.11, 83.65, 85.84, 113.39, 122.74, 123.95, 124.92, 128.41, 128.86, 138.24, 144.29, 144.95, 159.71. 精密質量 HRMS (EI+): $C_{19}H_{28}B_{10}O_2(M)^+$ に対して計算された m/z 396.3102、実測値 396.3096。

30

【0327】

実施例 7

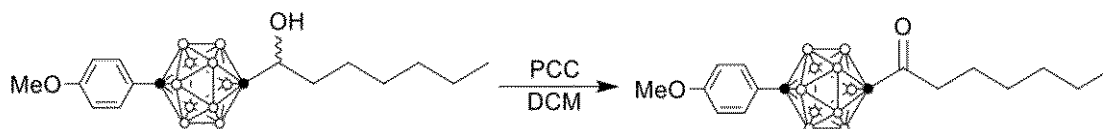
クロロクロム酸ピリジニウム (PCC, 2.0 g, 9.34 mmol) が、無水 DCM (50 mL) 中に分散された。(RS) - 1 - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール (1.7 g, 4.67 mmol) 溶液 (無水 DCM (15 mL) 中) が次いで、黒っぽい反応混合物を得るために加えられ、それを室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル (60 mL) が加えられ、次いで、モレキュラーシーブ後に 1 時間攪拌された。上清が移され、不溶解残渣を乾燥エーテル (3x20 mL) で洗浄した。複合有機相を、フロリジールの短いカラムを通過させた後、蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン, R_f : 0.13) によって精製し、1.6 g (95%) の白色のワックス状固体が得られ、それは 36~37 の融点を有していた。

40

スキーム 7: 1 - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成。

50

【化76】



【0328】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, CH_3), 1.14~1.46 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 2.39 (m, 2H, $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2$), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.69 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.10 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.9 \text{ Hz}$). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 14.14, 22.58, 23.60, 28.51, 31.60, 39.39, 55.41, 83.75, 85.64, 113.50, 128.28, 128.73, 159.92, 195.48. 精密質量HRMS (EI+): $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{B}_{10}\text{O}_2$ (M)⁺ に対して計算された m/z 362.3257、実測値 362.3254.

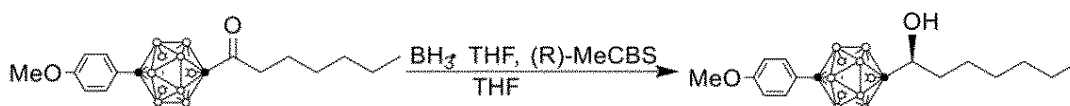
【0329】

実施例8

ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (16.5 mL, 16.5 mmol, 1.0 M) 溶液 (THF中) が、0.005 MのN-イソプロピル-N-メチル-tert-ブチルアミン (NIMBA) で、次いで、(S)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン [(S)-MeCBS] (1.65 mL, 1.65 mmol, 1.0 M 溶液 (トルエン中)) により安定化されて、15 mLの無水THFに加えられた。反応混合物が、室温で10分間攪拌され、1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オン (600 mg, 1.65 mmol) (15 mLの無水THF中) が、25℃で2時間の期間、ゆっくり加えられた。反応混合物を、室温で追加の6時間、攪拌し、次いで、2.0 M HCl (30 mL) を少量添加することによって注意深く急冷して、 H_2 の発生を制御した。ジエチルエーテル (50 mL) を加え、有機相を塩水および飽和 NaHCO_3 で洗浄した。有機相を MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 19/1, v/v) で精製して、白色の固体を得た。キラルHPLC (CHIRALPAK IB-3 [Chiral Technologies, INC.]、ヘキサン/DCM [9/1]、1 mL 流量)、および対応するMosherエステルの $^1\text{H NMR}$ スペクトルの分析に基づいて、鏡像体過剰率 (ee) を評価したところ、>85%であった。絶対配置を、対応するMosherエステルの $^1\text{H NMR}$ スペクトルの分析により決定した。

スキーム8. (R)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール

【化77】



【0330】

収量: 440 mg (73%)、 R_f : 0.43 (ヘキサン/EtOAc, 19/1, v/v)、m.p.: 95~96、 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27^\circ$ (0.1, DCM)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (t, 3H, CH_3), 1.15~1.31 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.38~1.48 (m, 2H, CH_2), 1.58 (br. s, 1H, OH), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 3.47 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 6.68 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.12 (d, 2H, 芳香族, $J = 9.0 \text{ Hz}$)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 1

4.20, 22.72, 26.60, 28.98, 31.83, 36.92, 55.40, 73.10, 83.53, 86.39, 113.42, 128.43, 128.85, 159.73。精密質量HRMS(EI+): C₁₆H₃₂B₁₀O₂(M)⁺に対して計算されたm/z 364.3414、実測値364.3417。

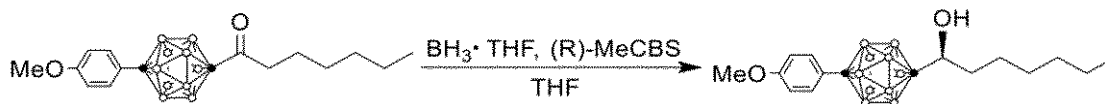
【0331】

実施例9

(R)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール¹⁰の合成のために、(S)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール¹⁰の合成のために記載される手順および条件が、(R)-MeCBSの500 mg (1.38 mmol)の1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オンおよび1.38 mL (1.38 mmol, 1.0 M溶液(トルエン中))を使用して、適用される。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 19/1, v/v)によって精製して、白色の固体を得た。キラルHPLC(CHIRALPAK IB-3 [Chiral Technologies, INC.], ヘキサン/DCM [9/1], 1 mL流量)に基づいて、鏡像体過剰率(ee)を評価したところ、>85%であった。絶対配置の帰属が、Mosherエステル²⁰の(S)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの¹H-NMRスペクトルの分析から導出された。

スキーム9: (R)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成

【化78】



【0332】

収量: 400 mg (80%)、R_f: 0.43 (ヘキサン/EtOAc, 19/1, v/v)、m.p.: 95~96、[α]_D²⁰ = -24° (0.1, DCM)。¹H NMR(CDCl₃): 0.87 (t, 3H, CH₃), 1.15~1.31 (m, 8H, 4xCH₂), 1.38~1.47 (m, 2H, CH₂), 1.57 (br.s, 1H, OH), 1.85~3.0 (br.m, 10H, BH), 3.47 (m, 1H, CH), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 6.68 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz), 7.12 (d, 2H, 芳香族, J = 9.0 Hz)。¹³C NMR(CDCl₃): 14.20, 22.72, 26.60, 28.99, 31.83, 36.92, 55.40, 73.10, 83.54, 86.39, 113.42, 128.43, 128.85, 159.73。精密質量HRMS(EI+): C₁₆H₃₂B₁₀O₂(M)⁺に対して計算されたm/z 364.3414、実測値364.3406。

【0333】

実施例10

1-(4-メトキシフェニル)-12-ヘプチル-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(600 mg, 1.72 mmol)溶液(無水DCM(40 mL)中)に、三臭化ホウ素(3.4 mL, 3.4 mmol)、1 M溶液(DCM中)を0 で添加した。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、氷冷した1 M HCl(60 mL)中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機相を、10%チオ硫酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶剤を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v)によって精製して、白色の固体を得た。さらなる精製は、ペンタンまたはヘキサン(-20)により達成することができる。

スキーム10. 1-(4-ヒドロキシフェニル)-12-ヘプチル-1,12-ジカルバ

- クロソ - ドデカボランの合成。

【化79】



【0334】

収量：380 mg (66%)、 R_f ：0.36 (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v)、 $m.p.$ ：114~115。 1H NMR (CDCl₃)：0.87 (t, 3H, CH₃), 1.08~1.29 (m, 10H, 5×CH₂), 1.64 (m, 2H, Cカルボラン-CH₂), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 4.68 (br. s, 1H, OH), 6.60 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.8$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl₃)：14.20, 22.73, 29.02, 29.23, 29.67, 31.87, 38.04, 80.82, 80.98, 81.21, 114.83, 128.76, 129.30, 155.59。精密質量HRMS (ESI)：C₁₅H₂₉B₁₀O (M-1)⁻に対して計算された m/z 333.3216、実測値333.3213。

10

【0335】

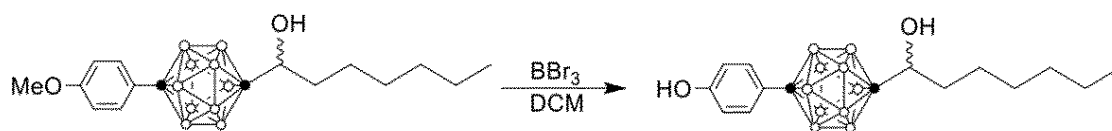
実施例11

(RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール(570 mg, 1.57 mmol)溶液(無水DCM(40 mL)中)に、三臭化ホウ素(4.7 mL, 4.7 mmol, 1 M溶液(DCM中))を0 で添加した。反応混合物を、室温で一晩中攪拌し、氷冷した1 M HCl(60 mL)中に注ぎ入れ、DCMで抽出した。有機相を、10%チオ硫酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶剤を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v)によって精製して、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール[24:1]からの再結晶化および得られた残渣の氷冷ペンタンでの洗浄によって達成することができる。スキーム11。(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成。

20

30

【化80】



【0336】

収量：400 mg (73%)、 R_f ：0.23 (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v)、 $m.p.$ ：129~130。 1H NMR (CDCl₃)：0.87 (t, 3H, CH₃), 1.14~1.30 (m, 8H, 4×CH₂), 1.38~1.45 (m, 2H, CH₂), 1.62~1.63 (m, ~2H, OH&H₂O), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 3.46 (m, 1H, CH), 4.96 (br. s, 1H, OH), 6.61 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.9$ Hz)。 ^{13}C NMR (CDCl₃)：14.19, 22.71, 26.58, 28.97, 31.82, 36.91, 73.14, 83.57, 86.37, 114.90, 128.68, 129.06, 155.82。精密質量HRMS (ESI)：C₁₅H₃₁B₁₀O₂ (M+1)⁻に対して計算された m/z 351.3329、実測値351.3322。

40

【0337】

実施例12

50

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール

の合成のために記載される手順および条件が、450 mg (1.4 mmol) の (RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ブタン-1-オールを開始材料として用いて、適用される。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) により実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] からの再結晶化および得られた残渣の氷冷ペンタンでの洗浄によって達成することができる。

スキーム 12. (RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ブタン-1-オールの合成。

10

【化 8 1】



【0338】

収量: 265 mg (62%), R_f : 0.22 (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v), $m.p.$: 184~185. 1H NMR (CDCl₃): 0.87 (t, 3H, CH₃), 1.15~1.26 (m, 2H, CH₂), 1.33~1.51 (m, 2H, CH₂), 1.55 (br. s, ~2H, OH & H₂O), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 3.48 (m, 1H, CH), 4.69 (br. s, ~1H, OH), 6.61 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl₃): 13.75, 19.82, 38.95, 72.86, 83.41, 86.39, 114.90, 128.71, 129.15, 155.75. 精密質量 HRMS (ESI): C₁₂H₂₃B₁₀O₂ (M-1)⁻ に対して計算された m/z 307.2701、実測値 307.2700。

20

【0339】

実施例 13

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成のために記載される手順および条件が、550 mg (1.46 mmol) の (RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-6-メチルヘプタン-1-オールを初期材料として使用して、適用された。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) によって実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] からの再結晶化および得られた残渣の氷冷ペンタンでの洗浄によって達成することができる。

30

スキーム 13. (RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-6-メチルヘプタン-1-オールの合成。

【化 8 2】

40



【0340】

収量: 340 mg (72%), R_f : 0.23 (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v), $m.p.$: 120~121. 1H NMR (CDCl₃): 0.84 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.10~1.28 (m, 6H, 3xCH₂), 1.38~1.45 (m, 2H, CH₂), 1.46~1.52 (m, 1H, CH

50

), 1.61 (br. s, ~2H, OH & H₂O), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 3.47 (m, 1H, CH), 4.88 (br. s, ~1H, OH), 6.61 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃): 22.71, 22.78, 26.88, 27.07, 28.04, 36.93, 38.94, 73.13, 83.33, 86.38, 114.90, 128.69, 129.09, 155.80. 精密質量HRMS (ESI): C₁₆H₃₁B₁₀O₂ (M-1)⁻ に対して計算された m/z 363.3322、実測値 363.3331。

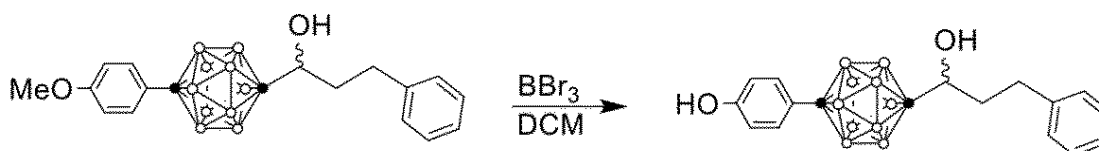
【0341】

実施例 14

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール の合成のために記載される手順および条件が、250 mg (0.65 mmol) の (RS)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-3-フェニルプロパン-1-オール を初期材料として使用して、適用された。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) により実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] からの再結晶化および得られた残渣の氷冷ペンタンでの洗浄によって達成することができる。

スキーム 14: (RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]-3-フェニルプロパン-1-オール の合成

【化83】



【0342】

収量: 200 mg (83%), R_f: 0.15 (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v)、m.p.: 135~136. ¹H NMR (CDCl₃): 0.149~1.77 (m, 2H, CH₂), 1.70 (br. s, ~1H, OH), 1.85~3.0 (br. m, 10H, BH), 2.50~2.78 (m, 2H, CH₂), 3.48 (m, 1H, CH), 4.81 (br. s, 1H, OH), 6.60 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz), 7.06 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 2H, 芳香族), 7.19 (t, 1H, 芳香族), 7.28 (t, 2H, 芳香族). ¹³C NMR (CDCl₃): 32.68, 38.29, 72.35, 83.56, 86.01, 126.20, 128.52, 128.61, 128.68, 129.04, 141.12, 155.78. 精密質量HRMS (ESI): C₁₇H₂₅B₁₀O₂ (M-1)⁻ に対して計算された m/z 369.2852、実測値 369.2851。

【0343】

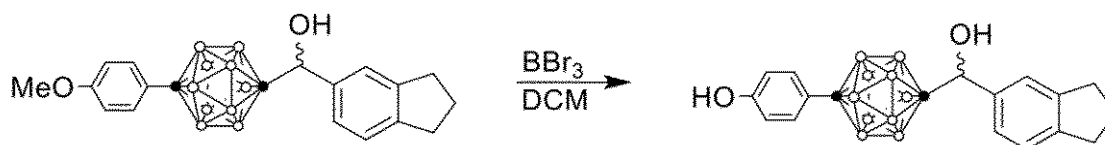
実施例 15

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール の合成のために記載される手順および条件が、280 mg (0.63 mmol) の (RS)-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]メタノール を初期材料として使用して、適用された。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) により実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] 中に生成物の懸濁液を還流させ、懸濁液を 0 に冷却した後、得られた残渣を

氷冷ペンタンで洗浄することによって、達成することができる。

スキーム 15 : (RS) - (2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - [1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]メタノールの合成

【化 8 4】



10

【0344】

収量 : 240 mg (89%), R_f : 0.19 (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v)、 $m.p.$: 231 (decomp.)。 1H NMR (アセトン- d_6) : 1.9 ~ 3.0 (br. m, 10H, BH), 2.06 (m, ~2H, CH_2), 2.88 (m, ~4H, $2 \times CH_2$), 4.68 (s, H, OH), 4.99 (m, 1H, CH), 6.66 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, 芳香族), 7.05 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.9$ Hz), 7.08 (s, 1H, 芳香族), 7.13 (d, 2H, 芳香族), 8.51 (s, H, OH)。 ^{13}C NMR (アセトン- d_6) : 26.41, 33.09, 33.31, 75.96, 84.58, 88.01, 115.65, 123.59, 124.21, 125.86, 128.30, 129.09, 140.63, 144.24, 144.71, 158.58。精密質量 HRMS (ESI) : $C_{18}H_{25}B_{10}O_2$ (M-1) $^-$ に対して計算された m/z 381.2852、実測値 381.2855。

20

【0345】

実施例 16

1 - [1-(4-メトキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オン (630 mg, 1.74 mmol) 溶液 (無水 DCM (40 mL) 中) に、三臭化ホウ素 (5.2 mL, 5.2 mmol, 1M 溶液 (DCM 中)) を 0 で添加した。反応混合物を、室温で一晩中攪拌し、氷冷の 1M HCl (60 mL) に注意深く注ぎ入れ、DCM で抽出した。有機相を、10% チオ硫酸ナトリウム溶液および塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させた。溶剤を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v) によって精製して、白色の固体を得た。さらなる精製は、ペンタンまたはヘキサン (-20) により達成することができる。

30

スキーム 16 . 1 - [1-(4-ヒドロキシフェニル) - 1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オンの合成。

【化 8 5】



40

【0346】

収量 : 520 mg (86%), R_f : 0.31 (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v)、 $m.p.$: 79 ~ 80。 1H NMR ($CDCl_3$) : 0.86 (t, 3H, H_3), 1.12 ~ 1.27 (m, 6H, $3 \times CH_2$), 1.39 ~ 1.46 (m, 2H, CH_2), 1.55 ~ 3.40 (br. m, 10H, BH), 2.39 (t, 2H, C(O)- CH_2), 5.11 (br. s, 1H, OH), 6.62 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (d, 2H, 芳香族, $J = 8.9$ Hz)。 ^{13}C NMR (C

50

DCI₃) : 14.09, 22.52, 23.53, 28.44, 31.54, 39.40, 83.61, 85.83, 114.95, 128.49, 128.87, 155.99, 195.87。精密質量HRMS (ESI) : C₁₅H₂₇B₁₀O₂ (M-1)⁻ に対して計算された m/z 347.3001、実測値 347.3014。

【0347】

実施例17

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール¹⁰の合成のために記載される手順および条件が、300 mg (0.825 mmol) の (S)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールを開始材料として使用して、適用される。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) により実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] 中に生成物の懸濁液を還流させ、懸濁液を 0 に冷却した後、得られた残渣を氷冷ペンタンで洗浄することによって、達成することができる。鏡像体過剰率 (ee) は、対応する Mosher エステルの¹H-NMR スペクトルの分析に従って、> 85% であると評価された。絶対配置を、対応する Mosher エステルの¹H-NMR スペクトルの分析により決定した。

スキーム17 : (S)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成

【化86】



【0348】

収量 : 220 mg (76%), R_f : 0.23 (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v)、m.p. : 120~121, [α]_D²⁰ = +23° (0.1, DCM)。¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (t, 3H, CH₃), 1.15~1.30 (m, 8H, 4xCH₂), 1.39~1.45 (m, 2H, CH₂), 1.66~1.71 (m, ~2H, OH & H₂O), 1.85~3.0 (br.m, 10H, BH), 3.46 (m, 1H, CH), 5.08 (br.s, 1H, OH), 6.61 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, J = 8.9 Hz)。¹³C-NMR (CDCl₃) : 14.19, 22.70, 26.58, 28.97, 31.81, 36.90, 73.16, 83.49, 86.33, 114.90, 128.67, 129.03, 155.84。精密質量HRMS (ESI) : C₁₅H₂₉B₁₀O₂ (M-1)⁻ に対して計算された m/z 349.3165、実測値 349.3162。

【0349】

実施例18

(RS)-1-[1-(4-ヒドロキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オール⁴⁰の合成のために記載される手順および条件が、300 mg (0.825 mmol) の (R)-1-[1-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールを初期材料として使用して、適用された。生成物の精製が、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/EtOAc, 9/1, v/v) により実施されて、白色の固体を得た。さらなる精製は、ヘキサン/i-プロパノール [24:1] 中に生成物の懸濁液を還流させ、懸濁液を 0 に冷却した後、得られた残渣を氷冷ペンタンで洗浄することによって、達成することができる。鏡像体過剰率 (ee) は、対応する Mosher エステルの¹H-NMR スペクトルの分析に従って、> 85% であると評価された。絶対配置を、対応する Mosher エステルの¹H-NMR スペクトルの分析により決定した。⁵⁰

スキーム 18 : (R) - 1 - [1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 , 1 2 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン - 1 2 - イル] ヘプタン - 1 - オールの合成

【化 8 7】



【 0 3 5 0】

収量 : 180 mg (62%), R_f : 0.23 (ヘキサン/EtOAc、9/1、v/v)、m.p. : 120 - 121, [α]_{D20} = -28° (0.1, DCM)。。
¹H NMR (CDCl₃) : 0.87 (t, 3H, CH₃), 1.15 ~ 1.30 (m, 8H, 4xCH₂), 1.39 ~ 1.45 (m, 2H, CH₂), 1.68 ~ 1.76 (m, ~2H, OH & H₂O), 1.9 ~ 3.0 (br.m, 10H, BH), 3.47 (m, 1H, CH), 5.17 (br.s, 1H, OH), 6.61 (d, 2H, 芳香族, J = 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, 芳香族, J = 8.9 Hz)。¹³C NMR (CDCl₃) : 14.19, 22.70, 26.58, 28.96, 31.81, 36.90, 73.17, 83.50, 86.31, 114.90, 128.67, 129.01, 155.86。精密質量 HRMS (ESI) : C₁₅H₂₉B₁₀O₂ (M - 1)⁻ に対して計算された m/z 349.3165、実測値 349.3158。

【 0 3 5 1】

実施例 19

エストロゲン受容体ベータ (ER_β) アゴニストは、乳癌、結腸癌、前立腺癌などの癌の治療で腫瘍抑制因子としての機能する可能性を有する。そのような薬剤は、関節炎および炎症性腸疾患などの炎症性疾患、ならびに神経変性障害および向精神障害の治療でもまた、使用され得る。

【 0 3 5 2】

22 個の化合物のライブラリ (表 2) が、合成され (例えば、上記のように、または上記から導出される方法を使用して)、エストロゲン受容体ベータ (ER_β) 選択的アゴニスト活性のために生体外で生物学的に評価された。22 個の化合物のライブラリは、基準化合物 (表 1) に基づいて合成された。合成された構造 (表 2) 内では、内因性リガンド E₂ の B 環および C 環がカルボランクラスターで置換された。カルボランの疎水性および球形形状は、エストロゲン受容体へのリガンドの結合親和性を高める役割を果たし得る。

【 0 3 5 3】

3 つの基準化合物 (表 1) および 22 個の合成化合物のライブラリ (表 2) に加えて、Thirumamagal, BTSら (Bioconj. Chem. 2006, 17, 114 - 1150) により記載された 3 つの化合物もまた、ER_β 選択的アゴニスト活性の生体外評価に含まれた。

【 0 3 5 4】

種々の化合物の選択性および効力が、ER_α および ER_β 細胞ベースレポーターアッセイにおける生体外試験により達成された。選択された化合物の活性が、HEK293 細胞において細胞ベースレポーターアッセイで判定された。HEK293 細胞株が、有意なレベルで内在性 ER_α または ER_β を発現しないために、選択された。

【 0 3 5 5】

HEK293 細胞は、10% のウシ胎仔血清、2 mM の Glutamax およびペニシリン/ストレプトマイシン (Thermo Fisher Scientific、マサチューセッツ州、米国) を補充したフェノールレッド不含 DMEM 内の単層で増殖され、5% CO₂ 加湿雰囲気中 37 °C でインキュベートされた。トランスフェクション直前に、増殖培地は、4% の Hyclone Fetal Bovine Serum、Charcoal/Dextran Treated (GE Healthcare Life Sci

ences、米国)および2mMのGlutamax(スターベーション培地(starvation medium))が追加されたフェノールレッド不含DMEMに変えられた。細胞は、ヒト全長ER またはER をコードする発現ベクターで、およびエストロゲン応答配列(ERE)の3つの反復配列を含有するレポーターベクターで、続いて、pGL4ベクターにおける単純ヘルペスウイルス由来の最小チミジンキナーゼプロモーター(Promega、米国)により、トランスフェクトされた。ルシフェラーゼは、レポーター遺伝子として機能した。トランスフェクションは、10cmディッシュ(Nunc)内でスターベーション培地において行った。24時間後、細胞は、トリプシン処理され、計数され、4μlの総培地体積において1500細胞/ウェルで細胞培養処理済み白色ソリッド1536ウェルプレート(Corning Inc.、ニューヨーク、米国)に播種された。試験する化合物を、DMSOで希釈し、アコースティックディスペンサーEcho 520(Labcyte)を使用して、細胞に移した。化合物を、10μM~100pMの範囲内の少なくとも12の異なる濃度点で三重に試験した。ルシフェラーゼ活性を、メーカーのプロトコルに従って、Britelite plus luciferase reporter gene assay reagent(Perkin Elmer、米国)を用いて化合物と共に24時間インキュベーションした後に、測定した。ルシフェラーゼ信号を、Envison multimode plate reader(Perkin Elmer、米国)において、測定した。データを、自社内構築のLIMSシステムScreenXおよびGraphPad Prismソフトウェアを使用してデータを収集し、処理した。EC50値を、回帰関数(用量反応、可変傾斜)を使用して計算した。アッセイについての説明を、表4にまとめた。

10

20

【0356】

エストロゲン受容体ベータ(ERβ)選択的アゴニスト活性についての化合物の生体外評価の結果について、表5にまとめた。化合物04の実験により、ERβで>5000nMのEC50を有し、ERαで46nMのEC50を有したことが示され、高いERβ選択性が示された。化合物05の実験により、ERβで>5000nMのEC50を有し、ERαで64nMのEC50を有したことが示され、高いERβ選択性が示された。

【0357】

結果(表5)は、合成ライブラリの活性カルボラニル化合物が、E2のパラ-ヒドロフェニル環(A環)を保持して受容体との水素結合スタッキング相互作用およびパイスタッキング相互作用を可能にする化合物であることを、示した。その結果により、合成ライブラリからの活性化合物が、17β-ヒドロキシル基を含有するE2のD環がアルキル-ヒドロキシアルキル基または1-ヒドロキシアルキル基と置換された化合物であることが、さらに示された。後者の構造要素は、ERβの選択性に関連していると考えられる。

30

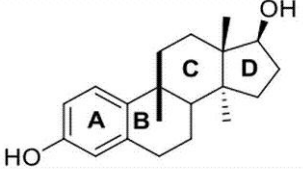
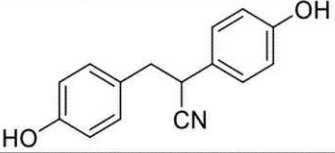
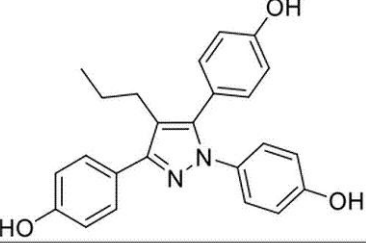
【0358】

このライブラリの1つの有望な化合物は、1-(4-ヒドロキシフェニル)-12-(1-ヒドロキシヘプチル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(06)であった。ヒト胎児由来腎臓(HEK)細胞内のルシフェラーゼレポーターベース細胞アッセイにおけるこの化合物の評価(Sedlak, D. et al. Comb. Chem. High T. Scr. 2011, 14, 248-266)により、ERβにおける5nMのEC50および1,800のERβ対ERαアゴニスト比において結果が得られた。比較のために、基準ERβ選択的アゴニストジアリールプロピオニトリル(DPN)は、6.3nMのEC50および358のERβ対ERαアゴニスト比を有していた。

40

【表 1】

表 1. 基準化合物。

化合物名	構造
エストラジオール(E2)	
ジアリールプロピオニトリル(DPN) (ERβ 選択的アゴニスト)	
プロピルピラゾールトリオール(PPT) (ERα 選択的アゴニスト)	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 化合物の合成ライブラリ

化合物	構造
04	
05	
06	
07	
08	
09	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物	構造
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

10

20

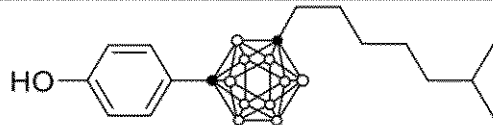
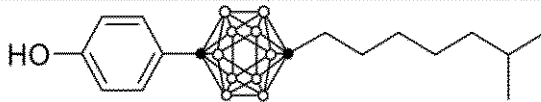
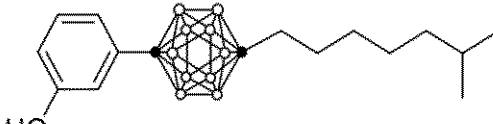
30

40

50

【表 3】

表3. Thirumamagal BTS et al. Bioconj. Chem. 2006, 17, 114-1150からの化合物。

化合物	構造
01	
02	
03	

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4. アッセイ記述

アッセイ	レポーターモード	ステロイド受容体	レポーターベクター	細胞	遺伝子組み換え
ER α	アゴニスト	ヒト全長 ER α	pGL4-3xERE-Luc2	HEK293	一時的にトランスフェクトされた細胞
ER β	アゴニスト	ヒト全長 ER β	pGL4-3xERE-Luc2	HEK293	一時的にトランスフェクトされた細胞
AR	アゴニスト	ヒト全長 AR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	安定発現株、クローン 22
AR	アンタゴニスト	ヒト全長 AR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	安定発現株、クローン 22
GR	アゴニスト	ヒト全長 GR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	安定発現株、クローン 26
GR	アンタゴニスト	ヒト全長 GR	pGL4-MMTV-Luc2	U2OS	安定発現株、クローン 26
生存能	-	-	-	HEK293	-

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

アッセイ	化合物との細胞インクベーション	アンタゴニストモード	アッセイ読み取り	アッセイ試薬
ER α	24 時間	-	ルシフェラーゼ (発光)	Britelite Plus(Perkin Elmer)
ER β	24 時間	-	ルシフェラーゼ (発光)	Britelite(Perkin Elmer)
AR	24 時間		ルシフェラーゼ (発光)	Britelite(Perkin Elmer)
AR	24 時間	2nM ジヒドロテストステロン	ルシフェラーゼ (発光)	Britelite(Perkin Elmer)
GIR	24 時間		ルシフェラーゼ (発光)	Britelite(Perkin Elmer)
GIR	24 時間	10nM デキサメサゾン	ルシフェラーゼ (発光)	Britelite(Perkin Elmer)
生存能	24 時間		ルシフェラーゼ (発光)	ATPlite 1step(Perkin Elmer)

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表5. ER α およびER β 細胞ベースレポーターアッセイにおける化合物の生体外試験の結果。

化合物	ER α			ER β			ER β 選択性			
	Log(EC ₅₀)(M)	SD	EC ₅₀ (nM)	有効性(%)	SD	Log(EC ₅₀)(M)		SD	EC ₅₀ (nM)	有効性(%)
E2	-10.16	0.16	0.07	99	6.1	-10.58	0.10	0.03	93	2.7
DPN	-5.78	0.11	1668	95	8.7	-8.88	0.06	1.33	113	2.4
PPT	-8.48	0.13	3.3	101	7.2	低い		低い		
01	-5.11	0.02	7810	80	1.7	低い		低い		
02	-5.49	0.08	3268	120	7.9	-7.48	0.05	33	110	2.5
03	-5.17	0.01	6684	93	1.3	-6.56	0.07	277	95	4.3
04	-4.20	1.98	92635			-5.56	0.07	2780	64	4.5
05	-4.46	0.03	35000	57	2.7	-5.89	0.01	1292	47	0.4
06	-5.90	0.11	1251	113	9.7	-7.10	0.07	80	96	3.4
07	低い		低い			-5.22	0.04	5997	77	2.6
08	-5.78	0.31	1647	30	9.4	-7.71	0.08	19	100	3.5
09	-5.51	0.02	3092	66	1.9	-7.76	0.07	17	103	4.0
10	-7.12	0.03	75	104	3.0	-8.02	0.15	10	90	5.0
11	-4.75	1.09	17985			-7.05	0.08	90	68	3.1
12	-4.58	2.61	26034			-6.60	0.05	253	55	2.0
13	低い		低い			-6.76	0.07	175	55	3.2
14	-6.77	0.10	168	96	7.8	-8.57	0.07	2.7	86	2.9
15	-7.45	0.08	36	101	4.8	-8.89	0.11	1.3	85	4.1
16	-7.53	0.09	30	94	5.3	-8.94	0.07	1.14	104	2.8
17	-7.13	0.07	74	94	4.3	-8.86	0.11	1.4	97	4.1
	低い		低い			低い		低い		
	低い		低い			低い		低い		
	低い		低い			低い		低い		
	低い		低い			低い		低い		

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物	ER α			ER β			ER β 選択性					
	Log(EC ₅₀)(M)	SD	EC ₅₀ (nM)	有効性(%)	SD	Log(EC ₅₀)(M)		SD	EC ₅₀ (nM)	有効性(%)	SD	
18	低い		低い			低い		低い				
19	低い		低い			低い		低い				
20	-4.89	0.15	12815			-7.46	0.05	35	81	2.6	-7.46	0.05
21	-5.55	0.04	2808	54	2.7	-6.82	0.06	151	66	2.5	-6.82	0.06
22	-6.07	0.07	857	65	6.0	-7.54	0.08	29	32	1.9	-7.54	0.08
23	-5.96	0.01	1096			-7.45	0.03	36	75	1.5	-7.45	0.03
24	-5.00	0.11	10112			-7.40	0.04	40	91	1.9	-7.40	0.04
25	-5.51	0.04	3114			-7.54	0.06	29	83	2.5	-7.54	0.06

試験 1、試験 2 = 報告された複数の試験による化合物については、試験 2 のデータがより信頼性が高いと考えられるが、網羅性を確保しているため、正確な値が報告されていない。
 低い = 活性は検出されたが、活性がかなり低い
 >、< = 正確な値が、試験した濃度範囲からは測定できなかった。

【 0 3 5 9 】

実施例 2 0

ステロイド受容体のファミリーは、高度に進化的に保存されているが、構造的に関連する 6 個の受容体からなる。ステロイド受容体に対して天然のリガンドは、構造的にさらに一層関連し、高い類似性にもかかわらず、それらの特化された標的にかなり選択的に結合することができる。例えば、コルチゾールは、グルココルチコイド受容体のリガンドであり、エストロゲン受容体とは相互作用しない。

【 0 3 6 0 】

上記に議論されるように、カルボラン誘導体のライブラリにより、広い濃度範囲にわた

10

20

30

40

50

るプロファイリングに基づいて、ER_α に対してER_α の優先的な活性化が示された。しかしながら、人工的に調製されたER_α リガンドの新しいクラスであり、天然のエストロゲンホルモンと構造的に無関係であるこれらのカルボラン誘導体は、異なる活性プロファイルを有し得、およびアンドロゲン受容体などと、ステロイド受容体ファミリーの残りのメンバーと相互作用し得ることが、可能である。そのような望ましくない活性は、重大な生物学的帰結を有することになる。

【0361】

他のステロイド受容体におけるカルボラン化合物のオフターゲットの活性を評価するために、アンドロゲン受容体 (AR) およびグルココルチコイド受容体 (GR) 細胞ベースルシフェラーゼレポーターアッセイを、上記に記載のエストロゲン受容体 (ER) レポーターアッセイ (Sedlak, D. et al. Comb. Chem. High T. Scr. 2011, 14, 248-266) と同じ方法で実行した。試験した化合物は、E2、DPN、PPT、01、02、03、04、05、06、07、08、09、10、11、12、13、20、21、22、23、24、および25であった。ARアッセイおよびGRアッセイについての記述を、表4にまとめる。アッセイを、これらの受容体の内因性発現を伴わない骨肉腫U2OS細胞株において全長ARまたはGRを発現する安定したレポーター細胞株を用いて、実施した。実験を、アゴニストおよびアンタゴニストモードで実行して、化合物の受容体との全ての可能な相互作用を検出した。アンタゴニストモードでは、ARレポーターアッセイおよびGRレポーターアッセイについてそれぞれ、2 nMまたは10 nMの最終濃度まで化合物を添加した1時間後に、ジヒドロテストステロン (DHT) またはデキサメタゾンを細胞培養物に添加した。試験した濃度範囲 (100 μM ~ 100 pM) 内で、ARまたはGRにおけるアゴニストまたはアンタゴニスト活性が試験した化合物について検出されず、カルボラン誘導体の活性がER_α のみに制限されることを示唆している。

【0362】

実施例 2 1

化合物の生体外細胞毒性を、ER_α およびER_β レポーターアッセイと平行してHEK 293細胞における生存能アッセイを実行することによって評価し、得られた結果の比較性を確実にした。トランスフェクトされていないHEK 293細胞を、384ウェルプレートに5000細胞/ウェルで播種し、化合物を添加したが、後続のステップすべてのタイミングは、レポーターアッセイの場合とまったく同じであった。試験した化合物は、E2、DPN、PPT、01、02、03、04、05、06、07、08、09、10、11、12、13、20、21、22、23、24、および25であった。細胞との化合物のインキュベーションの24時間後に、ルシフェラーゼ細胞生存能アッセイ、ATP-lite 1 step (Perkin Elmer、米国) を使用してサンプル内のATPレベルを判定することによって、細胞の生存能を測定した。結果は、表6にまとめられ、化合物が非毒性であることを示しており、または、それは、試験した最も高い濃度 (IC₅₀ > 20 μM) でわずかな細胞毒性を示している。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. HEK 293 における化合物の生体外細胞毒性の結果。

化合物		HEK293 生存能 IC50(μ M)
E2		低い
DPN		低い
PPT		低い
01		37
02	試験 1	低い
	試験 2	42
03		84
04	試験 1	25
	試験 2	45
05		低い
06	試験 1	18
	試験 2	17
07		33
08		33
09		35
10		16
11		34
12	試験 1	34
	試験 2	32
13		47
20		16
21		24
22		21
23		18
24		20
25		19

試験 1、試験 2 = 報告された複数の試験による化合物については、試験 2 のデータがより信頼性が高いと考えられるが、網羅性を確保するようここでは全てのデータを報告した。低い = 活性は検出されたが、活性がかなり低いため、正確な値が報告されていない。

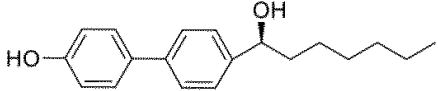
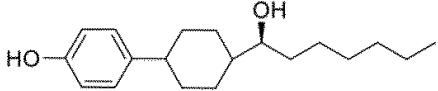
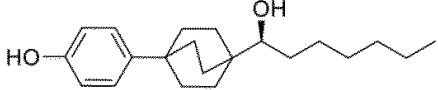
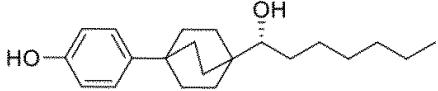
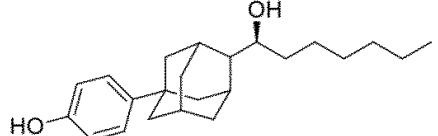


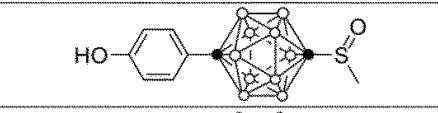

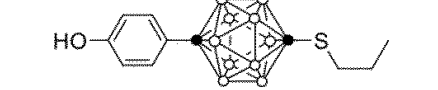
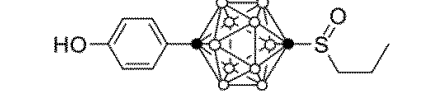
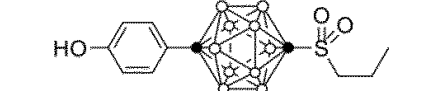
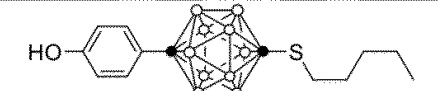
【 0 3 6 3 】

実施例 2 2

(i) ヘテロアルキル基で置換されるカルボラン、(i i) 硫化物基 (チオエーテル)、スルホキシド基、スルホン基を含むカルボラン基、および (i i i) カルボラン類似体を含む化合物の第 2 のライブラリが、合成され、エストロゲン受容体ベータ (E R) 選択的アゴニスト活性について生体外で生物学的に評価される。

【表 7 - 1】

表 7. 化合物の合成ライブラリ

化合物	構造
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

化合物	構造
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物	構造
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

10

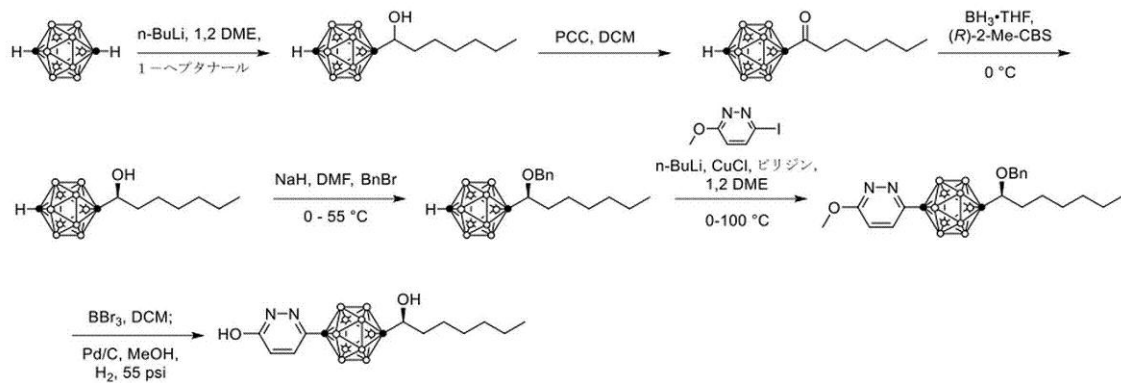
20

30

【 0 3 6 4 】

第 2 のライブラリにおける化合物は、下記に記載されるように調製された。

【化 8 8】



40

【 0 3 6 5 】

1 - (ヘプタン - 1 - イル) - 1 , 1 2 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 , 2 ジメトキシエタン (5 0 m l) 中 1 , 1 2 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (1 . 4 4 g , 1 0 m m o l) の溶液に、 n - B u L i 溶液 (ヘキサン中 2 . 5 M , 4 . 4 m l) を、アルゴン雰囲気下 0 で滴下して添加した。この混合物を、室温で 1 時間攪拌

50

し、続いて、1 - ヘプタン (1.55 ml, 11 mmol) を 0 で添加した。混合物を、室温で一晩中攪拌し、次いで、1 M の HCl 溶液 (100 ml) 中に注ぎ入れ、酢酸エチル (3 × 25 ml) で抽出した。複合有機相を、塩水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。溶剤を蒸発させ、残渣を、Teledyne Isco (RediSep Rf column) で精製して、無色のオイルを得た。収量 1.4 g 低い ¹H NMR (CDCl₃) 3.38 ~ 3.45 (m, 1H), 3.35 ~ 1.14 (m, 22H), 0.88 (t, 3H), MS 258.291.

【0366】

1 - (ヘプタン - 1 - オン) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

クロロクロム酸ピリジニウム (PCC, 1.7 g, 7.71 mmol) を、無水 DCM (50 ml) 中に懸濁させた。次いで、DCM (10 ml) 中 1 - (ヘプタン - 1 - イル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (1.3 g, 5.04 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル (50 ml) を、続いて、モレキュラーシーブを添加し、次いで、1 時間攪拌した。上清を移して、不溶解残渣を、乾燥エーテル (3 × 20 ml) で洗浄した。複合有機相を、短いセライトのカラムに通し、続いて、蒸発させた。残渣を、Teledyne Isco (RediSep Rf カラム) で精製して、無色のオイル、収量 1.2 g を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.16 (m, 21H), 0.88 (t, 3H), MS 256.189.

【0367】

(R) - 1 - (ヘプタン - 1 - イル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (51 mL, 51 mmol, THF 中 1.0 M 溶液, 0.005 M の N - イソプロピル - N - メチル - tert - ブチルアミン (NEVIBA) で安定化されている) を、続いて、(R) - 2 - メチル - CBS - オキサザポロリジン [(2 - MeCBS)] (5.1 mL, 5.1 mmol, トルエン中 1.0 M 溶液) を、50 mL の無水 THF に添加した。反応混合物を、室温で 15 分間攪拌し、1 - (ヘプタン - 1 - オン) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (1.3 g, 5.08 mmol) (25 mL の無水 THF 中) を、0 で 2 時間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を、室温で一晩中攪拌し、次いで、2.0 M の HCl (80 mL) を少量ずつ添加することによって注意深くエンチングして、H₂ の発生を制御した。ジエチルエーテル (100 mL) を添加し、有機相を、塩水および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、Teledyne Isco (RediSep Rf カラム) で精製して、収量 1.1 g (81%) の無色のオイルを得た。¹H NMR (CDCl₃) 3.38 ~ 3.45 (m, 1H), 3.35 ~ 1.14 (m, 22H), 0.88 (t, 3H), MS 258.291.

【0368】

(R) - 1 - (1 - ベンジルオキシ)ヘプチル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

無水 DMF (10 ml) 中 (R) - 1 - (ヘプタン - 1 - イル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (900 mg, 3.49 mmol) の溶液に、NaH (鋳物中 60%, 175 mg, 4.36 mmol) を、0 で一度に添加し、次いで同じ温度で 30 分間攪拌した。BnBr (746 mg, 4.36 mmol) を添加し、反応混合物を、55 で 3 時間攪拌し、室温で冷却し、メタノール (0.5 ml) をゆっくり添加し、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶剤を蒸発させ、残渣を Teledyne Isco (RediSep Rf カラム) で精製して、収量 1.1 g (93%) の無色のオイルを得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.28 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 4.63 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.61 ~ 3.62 (m, 5H), 2.53 (s, 3H), 1.50 ~ 2.45 (m, 5H), MS 計算値 329.200, 実測値 329.189

【0369】

(R) - 1 - (1 - (6 - メトキシピリダジン - 3 - yl) - 12 - (1 - ベンジルオキ

10

20

30

40

50

シ)ヘプチル)1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボランの合成

1,2-ジメトキシエタン(5ml)中(R)-1-(1-ベンジルオキシ)ヘプチル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(106mg,0.19mmol)の溶液に、n-BuLi溶液(2.5M(ヘキサン92μl,0.23mmol)中)を、0Ar雰囲気中滴下して添加した。混合液を室温で1時間攪拌し、CuCl(46mg,0.23mmol)を一度に添加した。攪拌を室温で1時間継続し、次いで、ピリジン(218μl)を添加し、3-ヨード-6-メトキシピリダジン(35mg,0.23mmol)を一度にさらに添加し、混合物を80で48時間加熱した。冷却後、反応混合物を、Et2Oで希釈し、室温で3時間攪拌した。不溶解物質を、セライトを通して濾過した。濾過物を、Na2S2O3、H2Oおよび塩水で洗浄し、Na2SO4上で乾燥させ、次いで、濃縮し、残渣を、Teledyne Isco(RediSepRfカラム)によって精製して、純生成物を得た。

10

【0370】

(R)-1-(1-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-12-(1-ベンジルオキシ)ヘプチル)1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボランの合成

CH2Cl2(1ml)中(R)-1-(1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-12-(1-ベンジルオキシ)ヘプチル)1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(35mg,0.08mmol)の溶液に、1MのBBr3溶液(CH2Cl2(0.28ml)中)を0で滴下して添加した。混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで、氷水中に注ぎ入れ、CH2Cl2で抽出した。有機層を、塩水で洗浄し、Na2SO4上で乾燥し、濃縮した。Teledyne Isco(RediSepRfカラム)によって精製し、黄色の固体である黄色の純生成物を得た。¹H NMR(CDCl3) 7.27(d,2H),6.82(d,2H),3.26(d,1H),1.50-3.1(m,22H)0.88(t,3H),MS 計算値441.351,実測値441.362。

20

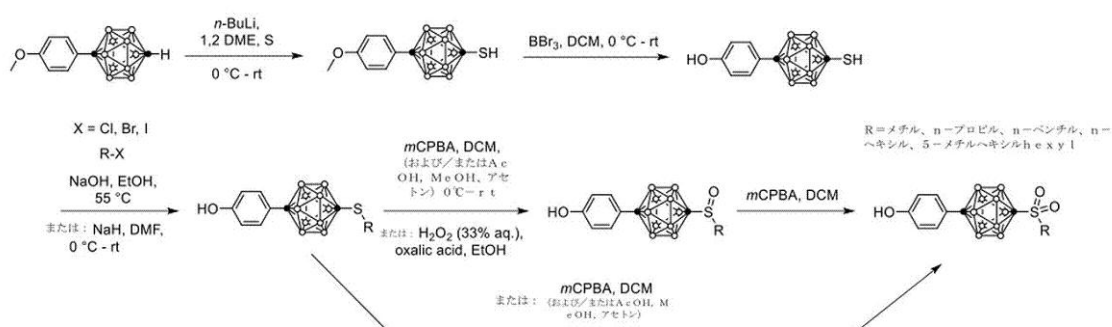
【0371】

(R)-1-[1-(6-ヒドロキシピリダジン-3-イル)-1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン-12-イル]ヘプタン-1-オールの合成

(R)-1-(1-(6-Hydroxypyridazin-3-イル)-12-(1-ベンジルオキシ)ヘプチル)1,12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(26mg,0.06mmol)、メタノール(5ml)中Pd/C(炭素上)(5mg)の混合物を、Parrシェーカー中でH2と、55psiで48時間反応させた。濾過し、メタノールで洗浄し、複合濾過物を濃縮し、残渣をTeledyne Isco(RediSepRfカラム)で精製して、茶色の固体である純生成物を得た。¹H NMR(CDCl3) 7.27(d,2H),6.82(d,2H),3.26(d,1H),1.50-3.1(m,22H)0.88(t,3H),MS 計算値351.310,実測値351.310。

30

【化89】



40

【0372】

1-メルカプト-12-(4-メトキシフェニル)-1,12-ジカルバ-クロソドデカボランの合成

50

1, 2ジメトキシエタン(50 ml)中1-(4-メトキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン(1.58 g, 6.3 mmol)の溶液に、n-BuLi溶液(2.5 M(ヘキサン2.8 ml中)を、0 でAr雰囲気中で滴下して添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、続いて、単体硫黄(250 mg, 7.8 mmol)を、0 で添加した。混合物を、室温で3時間攪拌し、50 mlの水を加えた。有機層を、分離し、次いで、50 mlの10%のNaOH水溶液で抽出した。水層が、抽出物と結合し、混合物を、HClで酸化して、pHを約1にした。生成物を100 mlのジエチルエーテルで二度抽出し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶剤を蒸発させ、残渣をTeledyne Isco(Rediseprfカラム)によって精製して、1.53 gの黄色い固体としての1-メルカプト-12-(4-メトキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボランが、純生成物として得られた。

10

【0373】

1-メルカプト-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボランの合成

CH₂Cl₂(20 ml)中1-メルカプト-12-(4-メトキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボラン1.5 g(5.3 mmol)の溶液に、CH₂Cl₂(20 ml)中1MのBBr₃溶液を0 で添加した。混合物を、室温で16時間攪拌し、次いで、氷水中に注ぎ入れ、CH₂Cl₂で抽出した。有機層を、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮した。Teledyne Isco(Rediseprfカラム)によって精製して、1.17 gの白色固体としての1-メルカプト-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボランが、純生成物として得られた。

20

【0374】

1-メチルチオ-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソ-ドデカボランの合成

エタノール(10 ml)中1-メルカプト-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボラン(112 mg, 0.42 mmol)の溶液に、NaOH(34 mg, 0.84 mmol)を添加し、反応混合物を、ヨードメタン(60 mg, 0.42 mmol)を添加する前に、55 で15分間攪拌した。最終的な反応混合物を、55 で一晩中攪拌し、室温まで冷却し、pH1~3に調節した。エタノールを除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩水で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって精製した。純生成物である1-メチルチオ-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソ-ドデカボラン100 mg(収率85%)が、黄色の固体として得られた。¹H NMR(CDCl₃) 7.04(d, 2H), 6.60(d, 2H), 2.15(s, 3H), 1.16~3.62(m, 11H), MS(-ESI)計算値281.392(M-1), 実測値281.200

30

【0375】

代替の一般的なS-アルキル化手順:

DMF中水素化ナトリウム(鉱油中の60%、2.1または3.1当量)の懸濁液に0 で、DMF中1-メルカプト-12-(4-ヒドロキシフェニル)-1, 12-ジカルバ-クロソドデカボラン(1.0当量)の溶液を添加した。得られた混合物を、泡立ちが終わるまで、攪拌した。DMF中ハロゲン化アルキル(0.95当量)の溶液を、この混合物に0 で数分間にわたって滴下して加えた。(塩化アルキルの場合、触媒のヨウ化ナトリウムをその後添加した。)最終反応混合物を、室温で1時間~一晩中攪拌し、H₂Oで冷却し、2NのHClでpH2に調節した。水層を、エーテルまたは酢酸エチルで3回抽出し、有機層をH₂Oで(4回)および塩水で(一度)洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、CombiFlash Teledyne Isco(Rediseprfカラム)によって精製した。

40

【0376】

50

1 - メチルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

EtOH (2 ml) 中 1 - メチルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (34 mg, 0.12 mmol) 溶液に、過酸化水素 (33%, 90 μl) を、続いて、シュウ酸 (11.4 mg, 0.12 mmol) を添加した。最終反応混合物を、室温で 48 時間攪拌し、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、水、NaHCO₃、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製して、1 - メチルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン 18 mg (収率 50%) が、オフホワイトの固体として得られた。¹H NMR (CDCl₃) 7.05 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.55 ~ 3.62 (m, 5H), 1.16 ~ 2.53 (m, 6H), MS (-ESI) 計算値 297.1948 (M - 1), 実測値 297.1947

10

【0377】

代替のスルホキシド形成手順:

ジクロロメタン (0.1 M) 中硫化物 (1.0 当量) の溶液に 0 で、ジクロロメタン (0.1 M) 中 mCPBA (77%, 1.0 当量) の溶液を滴下して添加した。注意: 条件分岐では、AcOH、MeOH、またはアセトンなどの供溶媒を使用し得る。反応混合物を、0 で 1 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、Na₂S₂O₃、NaHCO₃ および塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。あるいは、反応物を、穏やかな流れのアルゴンで乾燥させ、次いで、それに代えて、同じワークアップ手順を、酢酸エチルで実施した。残渣を、CombiFlash Teledyne Isco (RediSep Rf カラム) によって精製した。

20

【0378】

スルホン形成手順:

ジクロロメタン (0.1 M) 中スルホキシド (1.0 当量) の溶液に、mCPBA (77%, 1.0 ~ 2.0 当量) を添加した。注意: 条件分岐では、AcOH、MeOH、またはアセトンなどの供溶媒を使用し得る。反応混合物を、1 時間 ~ 一晩中攪拌した。次いで、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、Na₂S₂O₃、NaHCO₃ および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。あるいは、反応物を、穏やかな流れのアルゴンで乾燥させ、次いで、それに代えて、同じワークアップ手順を、酢酸エチルで実施した。残渣を、CombiFlash Teledyne Isco (RediSep Rf カラム) によって精製した。

30

【0379】

1 - メチルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - メチルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン (35 mg, 0.12 mmol) 溶液 (DCM (2 ml) 中) に、mCPBA (63 mg, 0.36 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 4 時間攪拌し、Na₂S₂O₃ で洗浄し、NaHCO₃ および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムによって精製して、1 - メチルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボラン 31 mg (歩留まり 80%) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.02 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.95 ~ 3.62 (m, 3H), 1.16 ~ 2.92 (m, 8H), MS (-ESI) 計算値 313.1896 (M - 1), 実測値 313.1896。

40

【0380】

1 - プロピルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ

50

- ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.02 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.45 ~ 1.53 (m, 2H), 1.16 ~ 3.62 (m, 11H), 0.91 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 309.448 (M-1), 実測値 309.233。

【0381】

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.03 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 1.84 ~ 1.92 (m, 2H), 1.16 ~ 3.62 (m, 11H), 1.07 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 325.447 (M-1), 実測値 325.228。

10

【0382】

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.05 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.43 ~ 2.622 (m, 2H), 1.60 ~ 1.85 (m, 2H), 1.16 ~ 3.62 (m, 11H), 1.06 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 341.2185 (M-1), 実測値 341.2217。

20

【0383】

1 - ペンチルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - ペンチルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.05 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.43 ~ 2.622 (m, 2H), 1.26 ~ 1.49 (m, 6H), 1.16 ~ 3.62 (m, 11H), 0.86 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 337.502 (M-1), 実測値 337.328。

30

【0384】

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.03 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 2.45 ~ 2.61 (m, 2H), 1.65 ~ 1.79 (m, 4H), 1.27 ~ 1.44 (m, 5H), 1.00 ~ 3.62 (m, 8H), 0.90 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 353.2573 (M-1), 実測値 353.2585。

【0385】

1 - プロピルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.02 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 2.96 ~ 3.02 (m, 2H), 2.43 ~ 2.62 (m, 2H), 1.79 ~ 1.84 (m, 2H), 1.33 ~ 1.41 (m, 4H), 1.00 ~ 3.62 (m, 11H), 0.91 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 369.2522 (M-1), 実測値 369.2527。

40

【0386】

1 - ヘキシルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ -

50

ドデカボランの合成

1 - ヘキシルチオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.04 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.20 ~ 1.49 (m, 8H), 1.16 ~ 3.62 (m, 11H), 0.86 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 351.529 (M - 1), 実測値 351.347。

【0387】

1 - ヘキシルスルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - プロピルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.06 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 2.47 ~ 2.62 (m, 2H), 1.30 ~ 3.62 (m, 19H), 0.90 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 368.2807 (M), 実測値 367.2737 (M - 1)。

【0388】

1 - ヘキシルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - ヘキシルスルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.04 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 4.93 (bs, 1H), 2.97 ~ 3.01 (m, 2H), 1.30 ~ 3.63 (m, 18H), 0.91 (t, 3H), MS (-ESI) 計算値 384.2756 (M), 実測値 383.2687 (M - 1)。

【0389】

1 - (5 - メチル - ヘキシル)チオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - (5 - メチル - ヘキシル)チオ - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.05 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 2.59 (t, 2H), 1.16 ~ 3.62 (m, 17H), 0.88 (d, 6H), MS (-ESI) 計算値 333.3015 (M), 実測値 365.2944 (M - 1)。

【0390】

1 - (5 - メチル - ヘキシル)スルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - (5 - メチル - ヘキシル)スルフィニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.06 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 4.94 (bs, 1H), 2.50 ~ 2.59 (m, 2H), 1.19 ~ 3.62 (m, 17H), 0.88 (d, 6H), MS (-ESI) 計算値 382.2964 (M), 実測値 381.2900 (M - 1)。

【0391】

1 - (5 - メチル - ヘキシル)スルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランの合成

1 - (5 - メチル - ヘキシル)スルホニル - 12 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1, 12 - ジカルバ - クロソ - ドデカボランを、同様の手順で調製した。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.03 (d, 2H), 6.63 (d, 2H), 5.00 (bs, 1H), 2.97 ~ 3.02 (m, 2H), 1.16 ~ 3.63 (m, 17H), 0.88 (d, 6H), MS (-ESI) 計算値 398.2913 (M), 実測値 397.2851 (M - 1)。

10

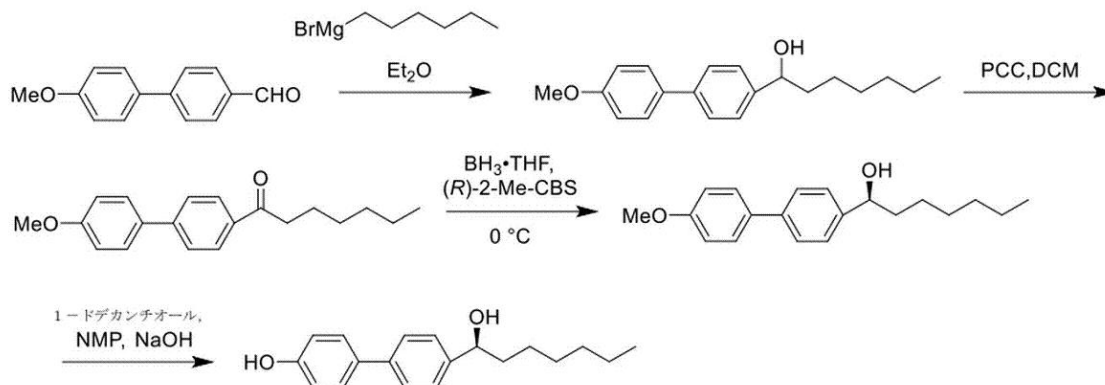
20

30

40

50

【化 9 0】



10

【0392】

1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オールの合成

無水ジエチルエーテル(25 ml)中4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド(0.69 g, 3.25 mmol)の溶液に、ヘキシルマグネシウムブロミド(ジエチルエーテル中2 M, 1.95 ml, 3.9 mmol)を0 で添加した。反応混合物を、添加後にもう一時間攪拌し、0.1 NのHCl(10 ml)を添加することによってクエンチングし、有機層を分離し、水層をジエチルエーテル(2 x 20 ml)で抽出した。複合有機層を、水、NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Red i S e p R fカラム)によって精製して、黄色の固体を得た。0.85 gの純生成物。

20

【0393】

1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オールの合成

クロロクロム酸ピリジニウム(PCC, 0.9 g, 4.1 mmol)を、無水DCM(25 ml)中に懸濁させた。次いで、DCM(10 ml)中1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オール(0.8 g, 2.68 mmol)の溶液を添加し、反応混合物を、室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル(25 ml)を加え、続いて、分子ふるいに掛け、次いで、1時間攪拌した。上清を移して、不溶解残渣を、乾燥エーテル(3 x 20 ml)で洗浄した。複合有機相を、短いセライトのカラムに通し、続いて、蒸発させた。残渣をTeledyne Isco(Red i S e p R fカラム)によって精製して、白色でワックス状の固体である純生成物0.64 gを得た。

30

【0394】

(S)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オールの合成

ボラン-テトラヒドロフラン錯体(10 mL, 10 mmol, THF中1.0 M溶液, (0.005 MのN-イソプロピル-N-メチル-tert-ブチルアミン(NEVIBA)で安定化されている)、続いて、(R)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン[(2-MeCBS)](1.0 mL, 1.0 mmol, トルエン中1.0 M溶液)を、10 mLの無水THFに添加した。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、10 mLの無水中の1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オン(0.29 g, 1.0 mmol)を、0 で2時間の期間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、2.0 MのHCl(15 mL)を少しずつ添加することによって注意深くクエンチングして、H₂の発生を制御した。ジエチルエーテル(15 mL)を添加し、有機相を、塩水および飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をTeledyne Isco(Red i S e p R fカラム)によって精製して、白色でワックス状の固体を得た。収量0.21 g。

40

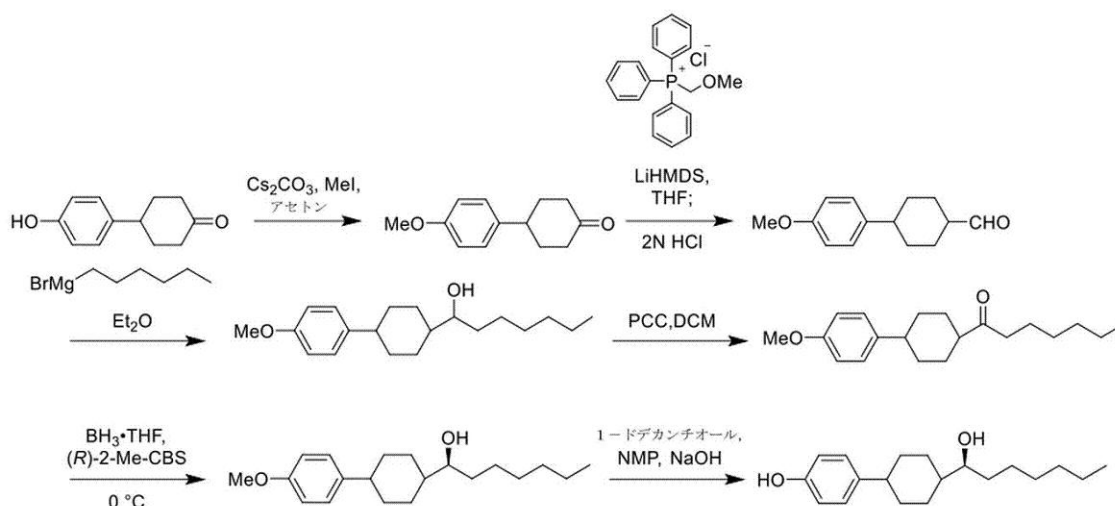
【0395】

(S)-4'-(1-ヒドロキシヘプチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-オールの合成

50

(S)-1-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘプタン-1-オール(72 mg, 0.24 mmol)、NMP(N-メチルピロリジノン, 2 ml)中1-ドデカンチオール(75 mg, 89 μ l, 0.37 mmol)の混合物に、NaOH(29 mg, 0.73 mmol)を添加し、反応混合物を100 で一晩中加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチル(15 ml)で希釈し、1NのHCl(10 ml)、水、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(RediSep Rfカラム)によって精製して、白色の固体である42 mgの純生成物を得た。¹H NMR(CDCl₃) 7.48~7.55(m, 4H), 7.42(d, 2H) 6.93(d, 2H), 4.74(br s, 2H), 1.30~1.81(m, 11H), 0.89(t, 3H), HRMS 計算値283.17708(M-1), 実測値283.17184。

【化91】



【0396】

4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オンの合成

4-(4-ヒドロキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(2.4 g, 12.62 mmol)、Cs₂CO₃(6.16 g, 18.91 mmol)およびアセトン(50 ml)中ヨードメタン(6 ml, 18.91 mmol)の反応混合物を加熱して、3時間還流させ、室温まで冷却し、濾過し、アセトン(2 x 20 ml)で洗浄する。複合アセトン濾過物を濃縮し、残渣をTeledyne Isco(RediSep Rfカラム)によって精製して、2.58 gの純生成物である白色の固体を得た。

【0397】

4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-カルバルデヒドの合成

無水THF 950 ml)中(メトキシメチル)トリホスホニウム塩化物(3.8 g, 11 mmol)の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中1.0 M, 11 ml)を-78 で滴下して添加した。反応混合物を1時間攪拌し、4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキサン-1-オン(2.04 g, 10 mmol)の溶液を滴下して添加した。この反応混合物を、添加後に30分間攪拌し、室温まで温め、一晩中攪拌した。2NのHCl(50 ml)を添加し、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(3 x 30 ml)で抽出し、複合有機層を水、NaHCO₃および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(RediSep Rfカラム)によって精製して、黄色の固体を得た。1.25 gの純生成物。

【0398】

1-(4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル)ヘプタン-1-オールの合成

無水ジエチルエーテル(50 ml)中4-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル-1-カルバルデヒド(0.86 g, 3.94 mmol)の溶液に、ヘキシルマグネシウム

ブロミド (ジエチルエーテル中 2 M, 2.46 ml, 4.52 mmol) を、0 で滴下して添加した。反応混合物を、添加後にもう 1 時間攪拌し、0.1 N の HCl (20 ml) を添加することによって冷却し、有機層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 x 25 ml) で抽出した。複合有機層を、水、NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、黄色の固体を得た。0.99 g の純生成物。

【0399】

1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) ヘプタン - 1 - オンの合成

クロロクロム酸ピリジニウム (PCC, 0.97 g, 4.42 mmol) を、無水 DCM (25 ml) 中に懸濁させた。次いで、DCM (10 ml) 中 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) ヘプタン - 1 - オール (0.88 g, 2.89 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を、室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル (25 ml) を、続いて、モレキュラーシーブを添加し、次いで、1 時間攪拌した。上清を移し、不溶解残渣を乾燥エーテル (3 x 20 ml) で洗浄した。複合有機相を、短いセライトのカラムに通し、続いて、蒸発させた。残渣を Teledyne Isco (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色でワックス状の固体である純生成物 0.72 g を得た。

【0400】

(S) - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) ヘプタン - 1 - オールの合成

ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (21.5 mL, 21.5 mmol, THF 中 1.0 M 溶液, 0.005 M の N - イソプロピル - N - メチル - tert - ブチルアミン (NEVIBA) で安定化されている) を、続いて、(R) - 2 - メチル - CBS - オキサザポロリジン [(2 - MeCBS) (2.15 mL, 2.15 mmol, トルエン中 1.0 M 溶液) を、20 mL の無水 THF に添加した。反応混合物を、室温で 15 分間攪拌し、15 mL の無水 THF 中 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) ヘプタン - 1 - オン (0.65 g, 2.15 mmol) を、0 で 2 時間の期間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、2.0 M の HCl (25 mL) を少しずつ添加することによって注意深くクエンチングして、H₂ の発生を制御した。ジエチルエーテル (25 mL) を加え、有機相を塩水および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を Teledyne Isco (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色でワックス状の固体を得た。収量 0.50 g。

【0401】

(S) - 4 - (4 - (1 - ヒドロキシヘプチル) シクロヘキシル) フェノールの合成

(S) - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) シクロヘキシル) ヘプタン - 1 - オール (0.25 g, 0.82 mmol)、NMP (N - メチルピロリジノン, 5 ml) 中 1 - ドデカンチオール (0.26 g, 0.3 ml, 1.26 mmol) の混合物に、NaOH (100 mg, 2.48 mmol) を添加し、反応混合物を 100 で一晩中加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチル (15 ml) で希釈し、1 N の HCl (10 ml)、水、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色の固体である 96 mg の純生成物を得た。

【0402】

¹H NMR (CDCl₃) 7.10 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.31 ~ 1.56 (m, 18H), 0.91 (t, 3H), HRMS 計算値 289.21621 (M - 1), 実測値 289.21902

10

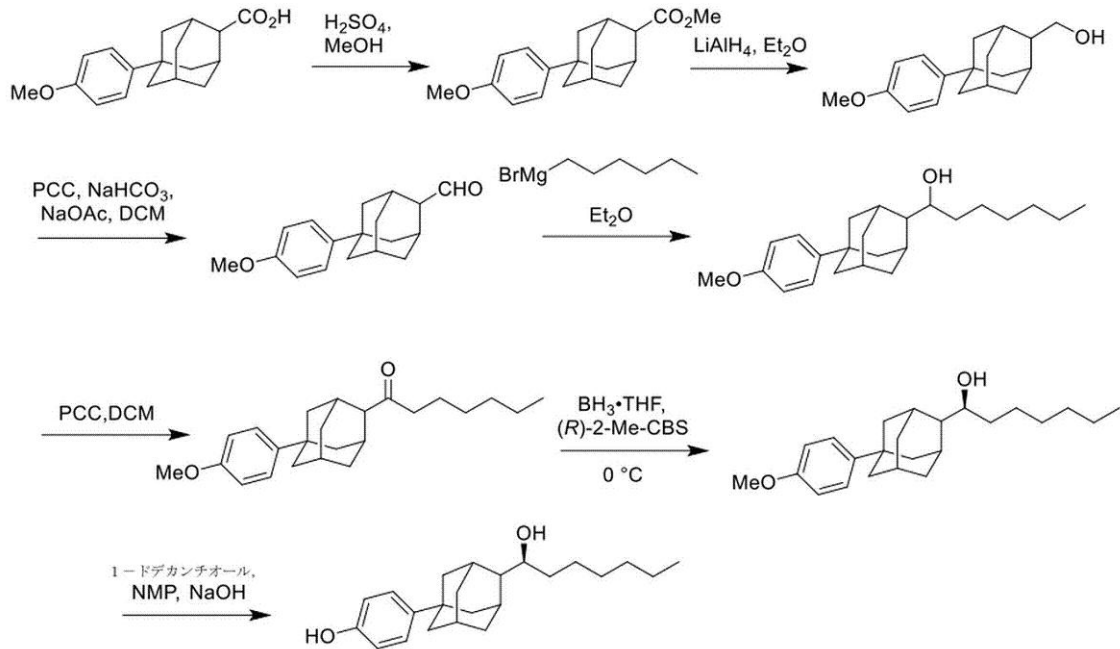
20

30

40

50

【化 9 2】



10

20

【0403】

メチル(1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-カルボン酸の合成

(1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-カルボン酸(0.59g, 2.06mmol)、メタノール(50ml)中濃H₂SO₄(1ml)の混合物を、加熱して、一晩中還流させた。室温まで冷却し、メタノールを蒸発させ、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(3×2ml)で抽出した。複合有機相を、水および潜水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させて、オフホワイトの固体を得た。0.62gの粗生成物。さらなる精製なしに次の反応で直接使用した。

30

【0404】

((1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-イル)メタノールの合成

メチル(1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-カルボン酸塩(最終反応からの粗生成物0.62g, 2.06mmol)を、無水ジエチルエーテル(50ml)に溶解し、0で2時間LAH(160mg, 4.21mmol)で処理した。2NのNaOHを、白色析出物が形成されるまで、滴下して添加し、濾過し、ジエチルエーテル(3×30ml)で洗浄した。複合有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Rediseprfカラム)によって精製して、498mgの純生成物である白色の固体を得た。

40

【0405】

(1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-カルバルデヒドの合成

((1R, 3S, 5s, 7s)-5-(4-メトキシフェニル)アダマンタン-2-イル)メタノール(0.46g, 1.7mmol)、NaHCO₃(0.14g, 1.7mmol)の混合物に、無水DCM中NaOAc(143mg, 1.7mmol)、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC, 0.37g, 1.7mmol)を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。濾過し、濾過物を、1NのHCl、水、NaHCO₃、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Rediseprfカラム)によって精製して、白色の固体である290mgの純生成物を得た。

50

【0406】

1 - ((1 R , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オールの合成

無水ジエチルエーテル (20 ml) 中 (1 R , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - カルバルデヒド (0.26 g , 0.96 mmol) の溶液に、ヘキシルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 2 M , 0.6 ml , 1.2 mmol) を、0 で滴下して添加した。反応混合物を、添加後にもう 1 時間攪拌し、0.1 N の HCl (10 ml) を添加することによってクエンチングし、有機層を分離し、水層をジエチルエーテル (2 x 20 ml) で抽出した。複合有機層を、水、NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、黄色の固体を得た。287 mg の純生成物。

10

【0407】

1 - ((1 R , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - (4 - トキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オールの合成

クロロクロム酸ピリジニウム (PCC , 0.25 g , 1.16 mmol) を、無水 DCM (25 ml) 中に懸濁させた。次いで、DCM (10 ml) 中 1 - ((1 R , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オール (0.27 g , 0.76 mmol) の溶液を添加し、反応混合物を、室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル (25 ml) を、続いて、モレキュラーシーブを添加し、次いで、1 時間攪拌した。上清を移して、不溶解残渣を、乾燥エーテル (3 x 20 ml) で洗浄した。複合有機相を、短いセライトのカラムに通し、続いて、蒸発させた。残渣を Teledyne Isco (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色でワックス状の固体である純生成物 235 mg を得た。

20

【0408】

(1 S) - 1 - ((1 R , 3 S , 5 R , 7 R) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オールの合成

ボラン - テトラヒドロフラン錯体 (5.9 mL , 21.5 mmol , THF 中 1.0 M 溶液 , 0.005 M の N - イソプロピル - N - メチル - tert - ブチルアミン (NEVIBA) で安定化されている) を、続いて、(R) - 2 - メチル - CBS - オキサザポロリジン [(2 - MeCBS) (0.59 mL , 0.59 mmol , トルエン中 1.0 M 溶液) を、20 mL の無水 THF に添加した。反応混合物を、室温で 15 分間攪拌し、10 mL の無水 THF 中 1 - ((1 R , 3 S , 5 s , 7 s) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オン (0.21 g , 0.59 mmol) を、0 で 2 時間の期間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を、室温で一晩中攪拌し、次いで、2.0 M の HCl (25 mL) を少しずつ添加することによって注意深くクエンチングして、H₂ の発生を制御した。ジエチルエーテル (25 mL) を添加し、有機相を、塩水および飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を Teledyne Isco (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色でワックス状の固体を得た。収量 158 mg。

30

【0409】

4 - ((1 R , 3 R , 5 S , 7 R) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシヘプチル) アダマンタン - 1 - イル) フェニルの合成

(1 S) - 1 - ((1 R , 3 S , 5 R , 7 R) - 5 - (4 - メトキシフェニル) アダマンタン - 2 - イル) ヘプタン - 1 - オール

【0410】

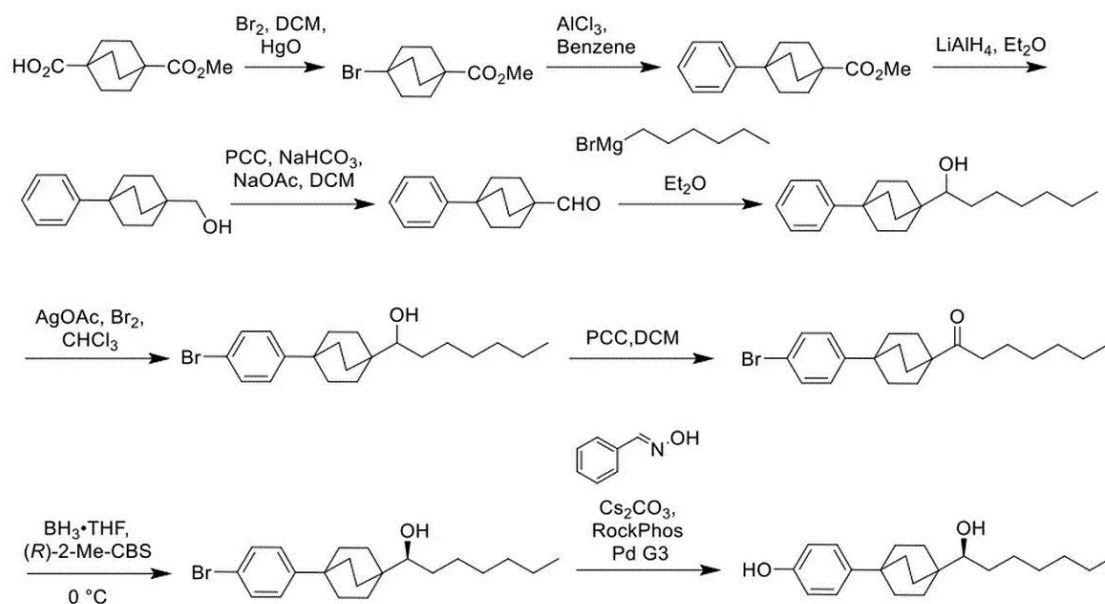
(132 mg , 0.37 mmol) の混合物に、NMP (N - メチルピロリジノン , 5 ml) 1 - ドデカンチオール (0.21 g , 0.24 ml , 0.56 mmol) 、NaOH (67.2 mg , 1.68 mmol) を添加し、反応混合物を脱ガスし、次いで、130 で一晩中加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチル (15 ml) で希釈し、1 N の HCl (10 ml) 、水、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発さ

40

50

せ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色の固体である 62 mg の純生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.27 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.12 (brs, 1H), 2.22 (brs, 2H), 1.55 ~ 1.85 (m, 24H), 0.90 (t, 3H), HRMS 計算値 341.2319 (M - 1), 実測値 315.2372。

【化93】



10

20

【0411】

メチル4-プロモビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の合成

ジクロロメタン (20 ml) 中臭素 (3.3 g, 20.6 mmol) の溶液を、ジクロロメタン (60 ml) 中 4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 (3.0 g, 13.90 mmol) および酸化水銀 (5.12 g) の不均質な還流混合物中に、10 分間にわたって滴下して添加し、加熱を 3.5 時間継続する。反応混合物を、室温で放冷した後、それを濾過し、得られた淡いオレンジ色の濾過物を MgSO₄ で処理し、再び濾過した。揮発物質を除去し、残渣を Teledyne Isco (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色でワックス状の固体である純生成物 1.93 g を得た。

30

【0412】

メチル4-フェニルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸の合成

メチル4-プロモビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 (1.90 g, 7.7 mmol) のベンゼン (30 ml) 溶液を、冷却された (約 -12) ベンゼン (100 ml) および塩化アルミニウム (5.0 g, 35 mmol) の混合物に 15 分間にわたって滴下して添加した。不均質な混合物を、冷却浴を 3 まで次第に温めながら 1 時間攪拌し、次いで、室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル (100 ml) で希釈し、1 N の HCl で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色の固体である 1.6 g の純生成物を得た。

40

【0413】

(4-フェニルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタノールの合成

メチル4-フェニルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 (0.51 g, 2.1 mmol) を、無水ジエチルエーテル (25 ml) 中に溶解させ、0 で 2 時間 LiAlH₄ (159 mg, 4.2 mmol) で処理した。2 N の NaOH を、白色の析出物が形成されるまで滴下して添加し、濾過し、ジエチルエーテル (3 x 30 ml) で洗浄した。複合有機層を、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を (Redi Sep Rf カラム) によって精製して、白色の固体である 0.45 g の純生成物を得た。

50

【0414】

4 - フェニルビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルバルデヒドの合成

To a mixture of (4 - フェニルビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)メタノール(0.43 g, 1.99 mmol)、NaHCO₃(166 mg, 1.99 mmol)、水DCM中NaOAc(163 mg, 1.99 mmol)の混合物に、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC, 0.43 g, 1.99 mmol)を添加した。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。濾過し、濾過物を、1NのHCl、水、NaHCO₃、および塩水で洗浄し、and brine, dried over Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Red i Sep R fカラム)によって精製して、白色の固体である405 mgの純生成物を得た。

10

【0415】

1 - (4 - フェニルビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オールの合成

無水ジエチルエーテル(25 ml)中4 - フェニルビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルバルデヒド(0.4 g, 1.87 mmol)の溶液に、ヘキシルマグネシウムブロミド(ジエチルエーテル中2 M, 0.2 ml, 4.0 mmol)を、0 で滴下して添加した。反応混合物を、添加後にもう1時間攪拌し、0.1 NのHCl(10 ml)を添加することによってクエンチングし、有機層を分離し、水層をジエチルエーテル(2 x 20 ml)で抽出した。複合有機層を、水、NaHCO₃、塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Red i Sep R fカラム)によって精製して、黄色の固体を得た。0.48 gの純生成物。

20

【0416】

1 - (4 - (4 - ブロモフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オールの合成

1 - (4 - フェニルビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オール(0.28, 0.94 mmol)、クロロホルム(25 ml)中酢酸銀(0.24, 1.09 mmol)の混合物に、クロロホルム(10 ml)中臭素(0.16 g, 0.99 mmol)の溶液を、0 °で滴下して添加し、かつ3時間攪拌し、次いで、室温まで温めた。NaHCO₃、水、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣を(Red i Sep R fカラム)によって精製して、黄色の固体を得た。0.28 gの純生成物。

30

【0417】

1 - (4 - (4 - ブロモフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オールの合成

クロロクロム酸ピリジニウム(PCC, 0.27 g, 1.27 mmol)を、無水DCM(25 ml)中に懸濁させた。次いで、DCM(10 ml)中1 - (4 - (4 - ブロモフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オール(0.16 g, 0.42 mmol)の溶液を添加し、反応混合物を、室温で一晩中攪拌した。ジエチルエーテル(25 ml)を、続いて、モレキュラーシーブを添加し、次いで、1時間攪拌した。上清を移して、不溶解残渣を、乾燥エーテル(3 x 20 ml)で洗浄した。複合有機相を、短いセライトのカラムに通し、続いて、蒸発させた。残渣をTel ed y ne I s c o(Red i Sep R fカラム)によって精製して、白色でワックス状の固体である純生成物135 mgを得た。

40

【0418】

(S) - 1 - (4 - (4 - ブロモフェニル)ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ヘプタン - 1 - オールの合成

ボラン - テトラヒドロフラン錯体(3.2 mL, 3.2 mmol, THF中1.0 M溶液, 0.005 MのN - イソプロピル - N - メチル - tert - ブチルアミン(NEVI BA)で安定化されている)を、続いて、(R) - 2 - メチル - CBS - オキサザボロリジン[(2 - MeCBS)](0.32 mL, 0.32 mmol, トルエン中1.0 M溶液

50

)を、20 mLの無水THFに添加した。反応混合物を、室温で15分間攪拌し、10 mLの無水THF中1-(4-(4-プロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ヘプタン-1-オン(0.12 g, 0.32 mmol)を、0 で2時間の期間にわたってゆっくり添加した。反応混合物を室温で一晩中攪拌し、2.0 MのHCl(25 mL)を少しずつ添加することによって注意深くクエンチングして、H₂の発生を制御した。ジエチルエーテル(25 mL)を加え、有機相を塩水および飽和NaHCO₃で洗浄した。有機相を、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をTeledyne Isco(RediSepRfカラム)によって精製して、白色でワックス状の固体を得た。収量98 mg。

【0419】

(S)-4-(4-(1-ヒドロキシヘプチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニルの合成

(S)-1-(4-(4-プロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ヘプタン-1-オール(72 mg, 0.19 mmol)、ベンズアルデヒドオキシム(30 mg, 0.25 mmol)、Cs₂CO₃(136.2 mg, 0.42 mmol)、およびDMF(1 mL)中RockPhos Pd G3(8 mg)の混合物を、Arで15分間脱ガスした。次いで、混合物を、80 で18時間加熱した。次いで、混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチル(10 mL)で希釈し、1 NのHCl(10 mL)、水、および塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、(RediSepRfカラム)によって精製して、白色の固体98 mgを得た。¹H NMR(CDCl₃) 7.21(d, 2H), 6.79(d, 2H), 3.22(d, 1H), 1.81(t, 6H), 1.28~1.61(m, 18H), 0.90(t, 3H), HRMS 計算値315.23186(M-1), 実測値315.23676

【0420】

第2のライブラリにおける種々の例示としての化合物の選択性および効力が、ER およびER 細胞ベースレポーターアッセイにおける生体外試験により達成された。得られた結果が、下記の表8に含まれる。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. ER α および ER β 細胞ベースレポーターアッセイにおける化合物の生体外試験の結果.

化合物	EC ₅₀ (nM)		選択性
	ER α アゴニズム	ER β アゴニズム	
26	>10,000	>10,000	-
27	>10,000	>10,000	-
28	>10,000	4,125	-
29	>10,000	>10,000	-
30	>10,000	>10,000	-
31	>10,000	4,452	-
32	92.3	2.2	41.95
33	1,800	72.5	24.83
34	318.5	20.9	15.24
35	59.02	3.9	15.13
36	634.8	73.2	8.67
37	4,575	103	44.42
38	109.3	5.3	20.62
39	128.6	10.7	12.02
40	1,297	118.8	10.92
41	60.6	2.7	22.44
42	265.8	17	15.64
43	153.6	12.4	12.39
44	1,490	17.9	83.24
45	62.2	2.4	25.92
46	327.9	30	10.93

10

20

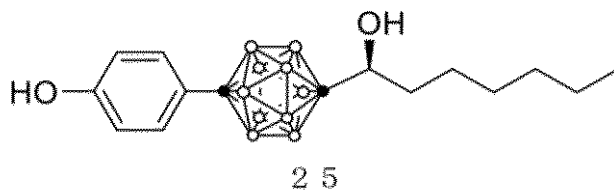
30

【0421】

実施例 23 線維化状態の治療のための例示としてのカルボランの評価

化合物 25 (下記に示す) の生体内での有効性を、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH、線維化状態) の STAM モデルにおいて評価した。

【化 94】



40

【0422】

材料及び方法

化合物 25 を、上記のように調製した。投与溶液を調製するために、化合物 25 を、重量計測し、ピヒクル (5% DMSO, 5% Tween (登録商標) 20, 水) 中に懸濁させた。化合物 25 を、10 mL / kg の容積で経口投与した。化合物 25 を、10 および

50

100 mg / kg の2つの用量レベルで、1日に1回投与した。

【0423】

病原体フリーで妊娠14日目のC57BU6マウスを、本研究で使用するために入手した。本研究で使用するすべての動物は、業界標準に従って収容および世話がなされた。NASHは、生後2日のストレプトゾトシン(STZ, Sigma Aldrich, 米国) 200 µgの1回の皮下注射による雄性マウス、および4週齢(28日)後に高脂肪食(HFD, 57 kcal%の脂質, カタログ番号HFD32, CLEA Japan Inc., 日本)を自由に摂食した雄性マウスにおいて確立された。NASHマウスは、体重に基づいて、処置開始の前日に、5週齢(35 ± 2日)の8匹のマウスの3つのグループにランダム化された。STZプライミングなしの同胞子制御マウス(n = 8)が、制御目的で設定された。個々の体重が、処置期間中毎日測定された。マウスの生存、臨床徴候、および行動もまた、モニターされた。

10

【0424】

血漿生化学測定血漿生化学を評価するために、非空腹時血液が抗凝固剤(Novo-Heparin, Mochida Pharmaceutical Co. Ltd., 日本)を用いてポリプロピレン製チューブ内に収集され、4 で15分間1,000 x gで遠心分離された。上清が収集され、使用するまで-80 で保管された。血漿のALTレベルが、FUJIDRI-CHEM 7000(Fujifilm, 日本)により測定された。

【0425】

肝臓生化学測定肝臓全脂質抽出が、Folch法(Folch J. et al., J. Biol. Chem. 1957; 226: 497)により得られた。肝臓試料は、クロロホルム-メタノール(2:1, v/v)中で均質化され、室温で一晩中インキュベートされた。After washing with クロロホルム-メタノール-水(8:4:3, v/v/v)で洗浄した後、抽出物を乾燥させ、イソプロパノール中に溶解させた。肝臓中トリグリセリド量が、トリグリセライドE-テスト(Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 日本)によって測定された。

20

【0426】

組織学的解析HE染色のために、Bouin溶液中に前固定された肝臓組織のパラフィンブロックから切片が切断されて、Lillie-Mayer's Hematoxylin(Muto Pure Chemicals Co., Ltd., 日本)およびエオシン溶液(Wako Pure Chemical Industries)で染色された、NAFLD Activity score(NAS)が、Kleiner基準(Kleiner DE. et al., Hepatology, 2005; 41: 1313)に従って計算された。コラーゲン析出を視覚化するために、Bouinの固定化肝臓切片がピクロシリウスレッド溶液(Waldeck, ドイツ)を使用して染色された。線維化領域の定量的分析のために、シリウスレッド染色切片の明視野画像が、200倍の拡大率でデジタルカメラ(DFC295; Leica, ドイツ)を使用して中心静脈のまわりで捕捉され、5つのフィールド/切片におけるポジティブ領域が、ImageJソフトウェア(National Institute of Health, 米国)を使用して、測定された。

30

【0427】

試料収集. 血漿試料のために、非固定血液が、抗凝固剤(Novo-Heparin)でポリプロピレン製チューブ内に収集され、4 で15分間1,000 x gで遠心分離された。上清が収集され、生化学(20 µL)および運搬(残り)のために-80 で保管された。

40

【0428】

肝臓試料のために、外側左葉が収集され、6つに切断された。外側左葉の2つの部分、内側左葉および右葉、ならびに尾状葉が、液体窒素で迅速に凍結され、運搬のために-80 で保管された。外側左葉の他の2つの部分は、Bouin溶液内に固定され、次いで、パラフィン内に埋め込まれた。パラフィンブロックは、組織学のために室温で保管された。外側左葉の残りの部分は、O.C.T.化合物内に埋め込まれ、液体窒素で迅速に冷

50

凍された。O.C.T.ブロックは、-80 で保管された。右葉は液体窒素で迅速に冷凍され、肝臓生化学のために-80 で保管された。

【0429】

統計試験・統計分析を、Bonferroni Multiple Comparison Test on GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., 米国) を使用して実行した。P値<0.05は、統計学的に有意であると考えられる。one-tailed t-test returned P value < 0.1である場合、ある傾向 (trend) または傾向 (tendency) が推定された。得られた結果は、平均±SDと表された。

【0430】

実験設計および処置

スタディーグループマウスの集団を、4つのスタディーグループに分割した。
グループ1：普通。8匹の普通のマウスが、犠牲になるまで何らの処置もされないままにされた。

グループ2：ビヒクル。8匹のNASHマウスが、5~12週齢で1日に1回10mL/kgの体積でビヒクル(5%DMSO、5%Tween(登録商標)20、水)を経口投与された。

グループ3：化合物高。8匹のNASHマウスが、5~12週齢で1日に1回100mL/kgの用量で化合物25を補充されたビヒクルを経口投与された。

グループ4：化合物低。8匹のNASHマウスが、5~12週齢で1日に1回10mL/kgの用量で化合物25を補充されたビヒクルを経口投与された。

下記の表に、処置スケジュールをまとめた。

【表9】

基	マウス番号	マウス	試験物質	用量 (mg/kg)	体積 (mL/kg)	レジメン	犠牲 (週)
1	8	普通	-	-	-	-	12
2	8	STAM	ビヒクル	-	10	PO,QO 5~12週	12
3	8	STAM	化合物25	100	10	PO,QO 5~12週	12
4	8	STAM	化合物25	10	10	PO,QO 5~12週	12

PO=経口, QO=1日に1回

【0431】

動物モニタリングおよび犠牲。生存能、臨床徴候および行動を、毎日モニタリングした。体重は、処置前に記録した。マウスは、毒性、瀕死および死亡率の臨床徴候について、各投与約60分後に観察された。動物は、イソフルラン麻酔 (Pfizer Inc.) されて直接的な心臓穿刺による失血で12週齢で犠牲となった。

【0432】

結果

体重および全身状態図1は、処置期間の過程にわたって4つのスタディーグループにおいて観察された平均体重変化を示す。すべてのグループにおける平均体重が、処置期間中、次第に増加した。ビヒクルグループの平均体重は、0日目から49日目まで普通グループのそれより著しく低かった。ビヒクルグループと化合物処置グループの間には、処置期間中いずれの日においても平均体重において著しい差はなかった。

【0433】

処置期間中、49日目に達する前に死が認められたマウスは、次のようであった：ビヒクルグループにおいて、8匹のマウスのうち3匹の死が認められた。化合物高グループお

10

20

30

40

50

よび化合物低グループにおいては、8匹のマウスのうち2匹の死が認められた。

【0434】

犠牲の日の体重および肝臓重量。図2Aは、犠牲の日の動物の体重を示すプロットである。ビヒクルグループは、普通グループに比べて、犠牲の日の平均体重において著しい減少を示した。ビヒクルグループと化合物処置グループとの間には、犠牲の日の平均体重において著しい差はなかった。

【0435】

図2Bは、犠牲の日の動物の肝臓の重量を示すプロットである。ビヒクルグループは、普通グループと比べて、平均肝臓重量において著しい増加を示した。ビヒクルグループと化合物処置グループとの間には、平均肝臓重量において著しい差はなかった。

10

【0436】

図2Cは、犠牲の日の動物の肝臓重量対体重比を示すプロットである。ビヒクルグループは、普通グループと比べて、平均肝臓重量対平均体重比において著しい増加を示した。化合物(高い)グループにおける平均肝臓重量対平均体重比は、ビヒクルグループと比べて、増加する傾向にあった。ビヒクルグループと化合物低処置グループとの間には、平均肝臓重量対平均体重比において著しい差はなかった。

【0437】

これらのスタディーの結果を、下記の表にまとめた。

【表10】

パラメータ (平均±SD)	普通 (n=8)	ビヒクル (n=5)	化合物高 (n=6)	化合物低 (n=6)
体重 (g)	31.0±2.2	21.3±2.0	20.8±0.5	19.6±2.3
肝臓重量 (mg)	1375±163	1683±302	1809±106	1631±208
肝臓対体重比 (%)	4.4±0.4	7.9±1.2	8.7±0.5	8.4±1.7

20

【0438】

生化学。図3Aは、犠牲の日の血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルを示すプロットである。ビヒクルグループは、普通グループと比べて、血漿ALTレベルにおいて著しい増加を示した。化合物高グループおよび化合物低グループは、ビヒクルグループと比べて、血漿ALTレベルにおいて著しい減少を示した。

30

【0439】

図3Bは、犠牲の日の肝臓トリグリセリドレベル(mg/g(肝臓))を示すプロットである。ビヒクルグループは、普通グループと比べて、肝臓トリグリセリドレベル量において著しい増加を示した。化合物高グループおよび化合物低グループは、ビヒクルグループと比べて、肝臓トリグリセリドにおいて著しい減少を示した。

【0440】

これらの結果を、下記の表にまとめた。

【表11】

パラメータ (平均±sd)	普通 (N=8)	ビヒクル (N=5)	化合物高 (N=6)	化合物低 (N=6)
血漿 alt (u/l)	27±5	59±9	35±4	40±10
肝臓トリグリセリド (MG/G 肝臓)	5.2±1.4	59.7±9.9	18.2±8.0	34.0±9.3

40

【0441】

組織学的解析肝臓切片がHE染色され、上記に記載のように画像化される。脂肪肝、小葉炎症、および肝細胞風船様変性が評価されて、NAFLD活性スコアが計算される。N

50

A S 構成要素の定義は、下記の表に含まれる。

【表 1 2】

アイテム	スコア	程度
脂肪肝	0	<5%
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
小葉炎症	0	病巣なし
	1	<2 病巣/200x
	2	2-4 病巣/200x
	3	>4 病巣/200x
肝細胞風船様変性	0	なし
	1	いくつかの風船細胞
	2	多くの細胞/顕著な風船様変性

10

【0 4 4 2】

ビヒクルグループの肝臓切片においては、普通グループと比べて、小滴性および大滴性脂肪沈着、肝細胞風船様変性および炎症性細胞浸潤が示された。ビヒクルグループは、普通グループと比べて、NASレベルにおいて著しい増加を示した。化合物高グループおよび化合物低グループにおけるNASは、ビヒクルグループと比べて、低い傾向にあった。

【0 4 4 3】

図 4 は、犠牲の日の非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 活性スコアを示すプロットである。図 5 A は、犠牲の日の脂肪肝スコアを示すプロットである。図 5 B は、犠牲の日の炎症スコアを示すプロットである。図 5 C は、犠牲の日の風船化スコアを示すプロットである。これらのスタディーの結果を、下記の表にまとめた。

20

【表 1 3】

基	n	スコア										
		脂肪肝				小葉炎症				肝細胞風船様変性		
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2
普通	8	8	-	-	-	8	-	-	-	8	-	-
ビヒクル	5	-	5	-	-	-	-	2	3	2	3	-
化合物高	6	5	1	-	-	-	1	2	3	2	2	2
化合物低	6	3	3	-	-	-	-	5	1	5	-	1

30

【0 4 4 4】

シリウスレッド染色および線維化領域。肝臓切片は、図示のようにシリウスレッドで染色され、ポジティブ領域は、上記に記載のように決定される。ビヒクルグループからの肝臓切片においては、普通グループと比べて、肝臓小葉の中心周囲領域で増加したコラーゲン沈着が示された。ビヒクルグループにおいては、普通グループと比べて、線維化領域 (シリウスレッドポジティブ領域) の著しい増加が示された。化合物高グループにおいては、ビヒクルグループと比べて、線維化領域の著しい減少が示された。

40

【0 4 4 5】

図 6 は、犠牲の日の線維化領域 (シリウスレッドポジティブ領域 (%)) を示すプロットである。これらのスタディーの結果を、下記の表にまとめた。

【表 1 4】

パラメータ (平均±SD)	普通 (n=8)	ビヒクル (n=5)	化合物高 (n=6)	化合物低 (n=6)
シリウスレッドポジティブ領域 (%)	0.25±0.13	0.86±0.08	0.50±0.10	0.73±0.29

【0 4 4 6】

50

要約および結論

化合物 25 の処置は、ビヒクルグループと比べて、血漿 A L T レベルおよび肝臓トリグリセリド量において著しい減少が示された。化合物 25 での処置は、ビヒクルグループと比べて、N A F L D 活性スコア (N A S) が減少する傾向が示された。高い容量の化合物 25 での処理は、用量に依存して、ビヒクルグループと比べて、線維化領域の著しい減少が示された。

【 0 4 4 7 】

結論として、化合物 25 は、この N A S H モデルにおいて、肝保護的潜在力、抗脂肪肝および抗線維化効果が示された。

【 0 4 4 8 】

他に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術的および科学的用語は、開示された発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で引用されている刊行物及びそれらが引用されている資料は、参照により具体的に組み込まれている。

【 0 4 4 9 】

当業者は、日常的な実験のみを使用して、本明細書に記載の本発明の具体的な実施形態に対する多くの等価物について、理解するか、または確認することができるであろう。かかる等価物は、以下の特許請求の範囲によって包含されるものである。

10

20

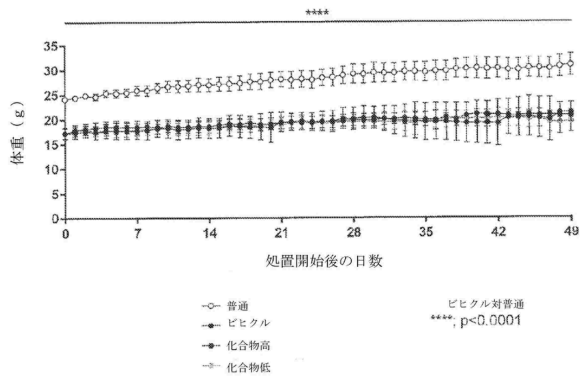
30

40

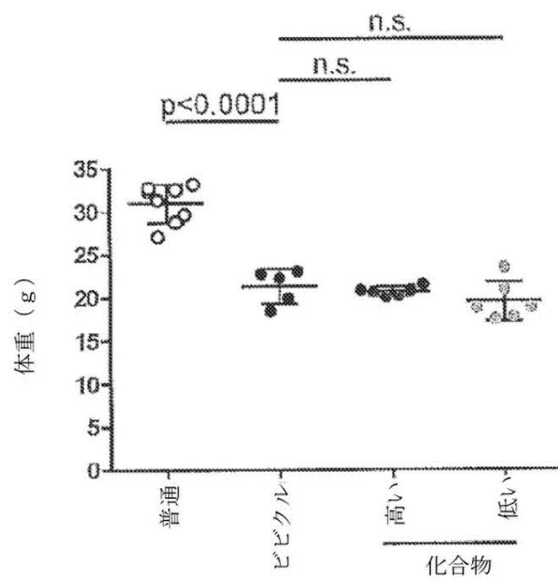
50

【図面】

【図 1】



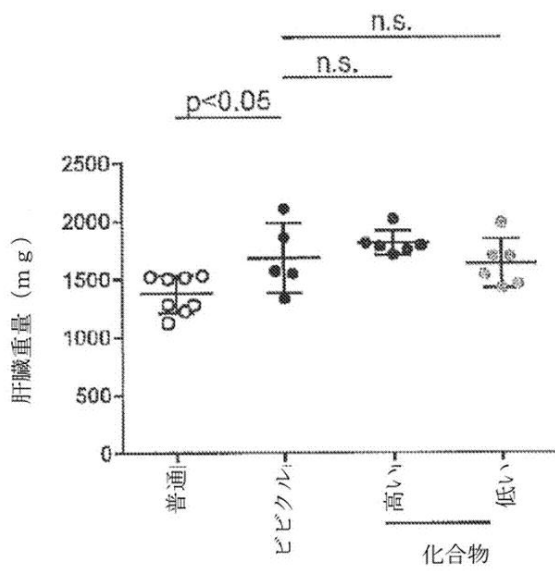
【図 2 A】



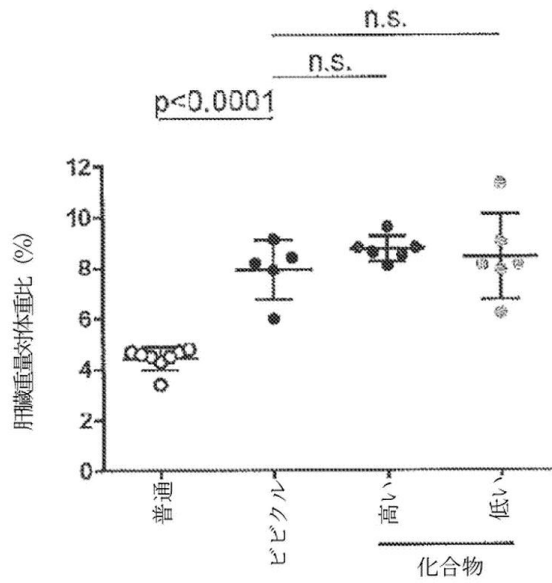
10

20

【図 2 B】



【図 2 C】

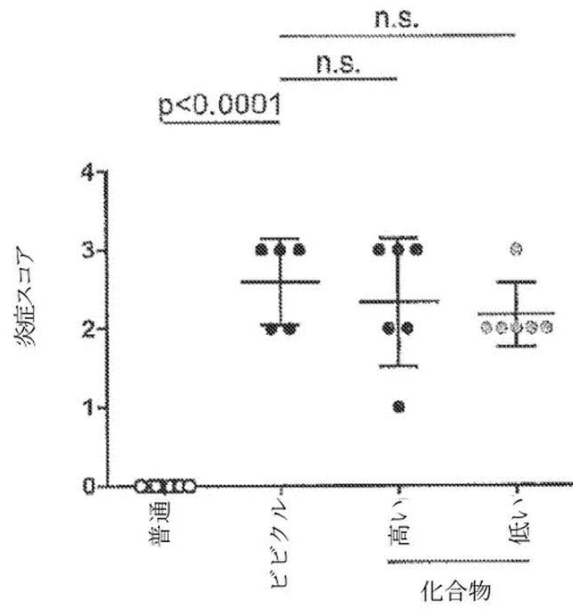


30

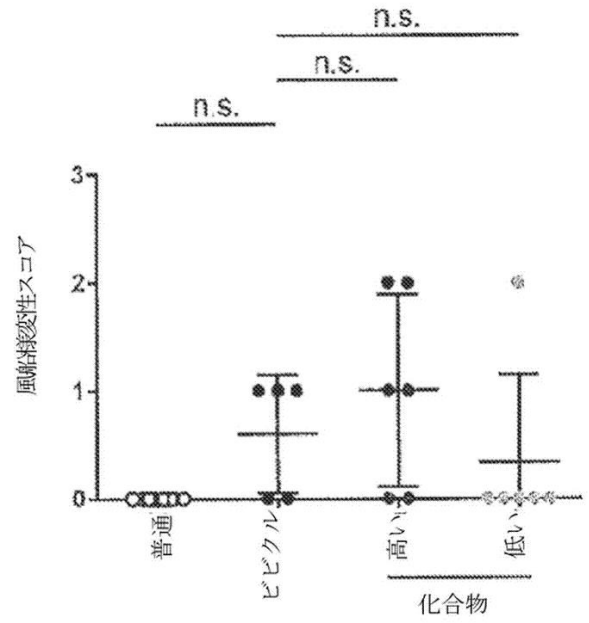
40

50

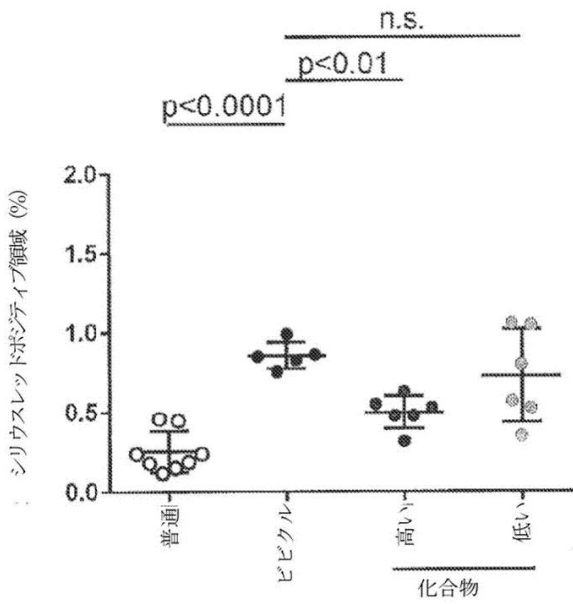
【 図 5 B 】



【 図 5 C 】



【 図 6 】



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 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 C 0 7 F 5/02 (2006.01)

F I

A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 F 5/02

1 2 1

E C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/798,711

(32)優先日 平成31年1月30日(2019.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/798,713

(32)優先日 平成31年1月30日(2019.1.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

アメリカ合衆国43201オハイオ州コロンバス、ノース・ハイ・ストリート1524、オハイオ
 ・ステイト・イノベーション・ファウンデーション内

(72)発明者 ベネット, チャド

アメリカ合衆国43201オハイオ州コロンバス、ノース・ハイ・ストリート1524、オハイオ
 ・ステイト・イノベーション・ファウンデーション内

(72)発明者 パトリック, ジェフリー

アメリカ合衆国43201オハイオ州コロンバス、ノース・ハイ・ストリート1524、オハイオ
 ・ステイト・イノベーション・ファウンデーション内

(72)発明者 ワン, ダーシェン

アメリカ合衆国43201オハイオ州コロンバス、ノース・ハイ・ストリート1524、オハイオ
 ・ステイト・イノベーション・ファウンデーション内

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献

欧州特許出願公開第01145718 (EP, A1)

国際公開第00/043016 (WO, A1)

特開2010-208996 (JP, A)

国際公開第2009/021978 (WO, A2)

米国特許出願公開第2014/0303390 (US, A1)

特表2018-533621 (JP, A)

Inorg. Chem. , 2017年, 56, pp.5510-5513

Experimental Biology and Medicine , 2017年, 242, pp.606-616

Molecular and Cellular Endocrinology , 2016年, 434, pp.57-68

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 31/00/31/80

A 6 1 K 45/00

C 0 7 F 5 / 0 2

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)