

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6758282号

(P6758282)

(45) 発行日 令和2年9月23日 (2020.9.23)

(24) 登録日 令和2年9月3日 (2020.9.3)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/06 (2006.01) C O 7 C 237/06 C S P
C O 7 D 261/18 (2006.01) C O 7 D 261/18
C O 7 D 209/18 (2006.01) C O 7 D 209/18
A 6 1 K 31/27 (2006.01) A 6 1 K 31/27
A 6 1 K 31/165 (2006.01) A 6 1 K 31/165

請求項の数 38 (全 110 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-509632 (P2017-509632)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月12日 (2015.8.12)
 (65) 公表番号 特表2017-530947 (P2017-530947A)
 (43) 公表日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/044876
 (87) 国際公開番号 W02016/028571
 (87) 国際公開日 平成28年2月25日 (2016.2.25)
 審査請求日 平成30年8月2日 (2018.8.2)
 (31) 優先権主張番号 62/038,636
 (32) 優先日 平成26年8月18日 (2014.8.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

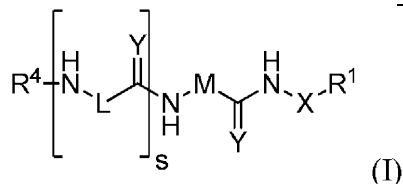
(73) 特許権者 508057896
 コーネル・ユニバーシティ
 CORNELL UNIVERSITY
 アメリカ合衆国14850ニューヨーク州
 イサカ、パイン・トゥリー・ロード395
 番、スウィート310
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト免疫プロテアソーム阻害剤としてのジペプチド模倣薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物：

式中、

L は、 $-(\text{C R}^3 \text{ R}^x)_p-$ であり；M は、 $-(\text{C R}^2 \text{ R}^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ア

10

20

ルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、H、または $-(CH_2)_m C(O)NHR^5$ であり；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_n Ph$ 、 $-C(O)CH_2 NR^6 R^7$ 、 $-SO_2 Ar$ 、 $-SO_2 C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2 C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_n Het$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{2-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_n NR^6 R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_k OH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

R^x は、Hであり；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2 OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2 Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

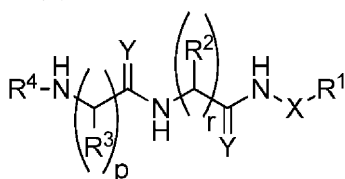
rは、1または2であり；かつ

sは、1であり；

ただし、 $r + p \geq 3$ である。

【請求項2】

次式：



を有する、請求項1に記載の化合物。

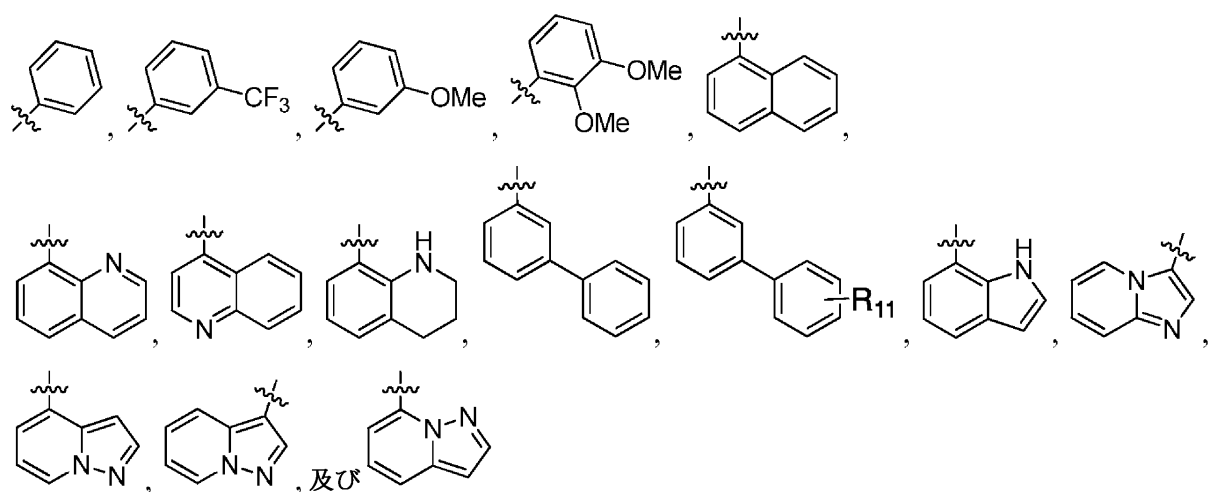
【請求項3】

R^1 が、

10

20

30

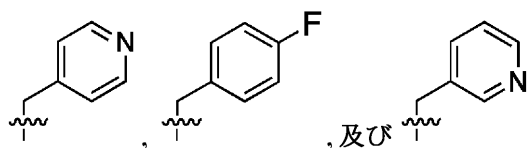


からなる群から選択され；かつ

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

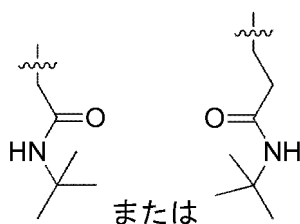
R^2 が、H、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

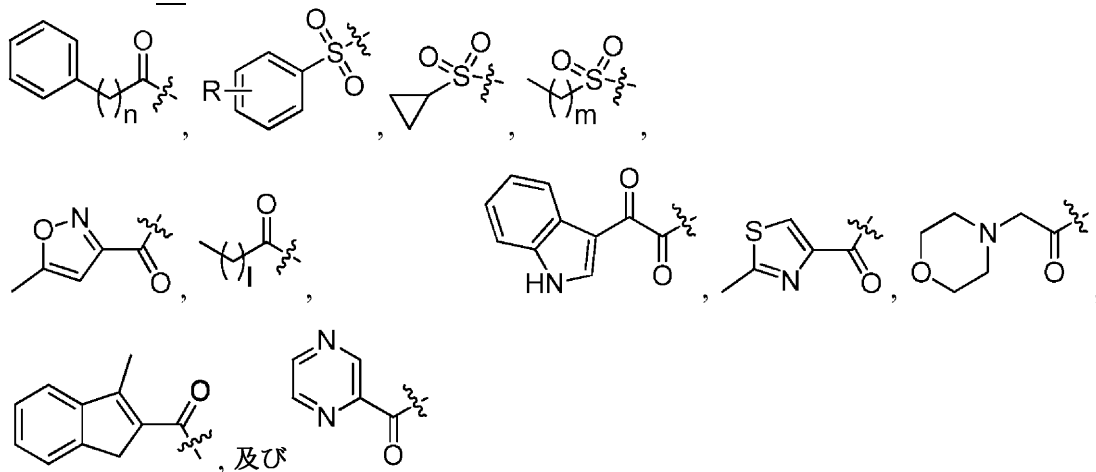
R^3 が、



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が、トリフルオロアセチル、



からなる群から選択され；

1 は、1、2、3 または 4 であり；

10

20

30

40

50

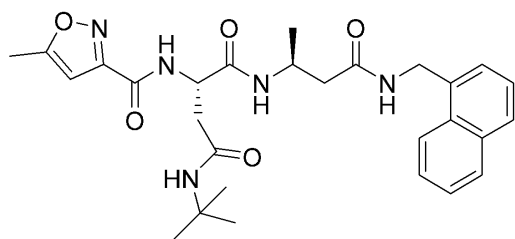
mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；かつ

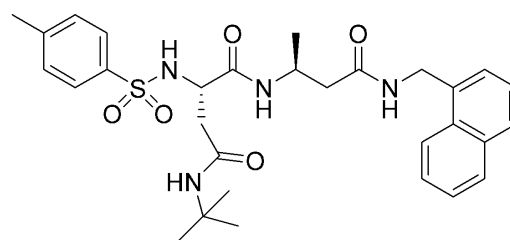
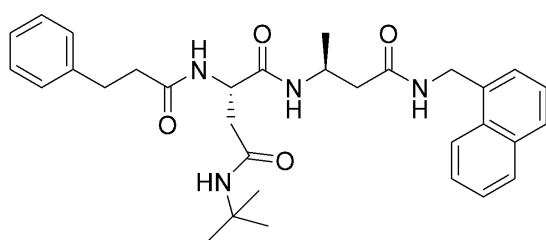
Rは、H、ハロゲン、シアノ、C₁ - 6 アルキル及びC₁ - 6 アルコキシからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

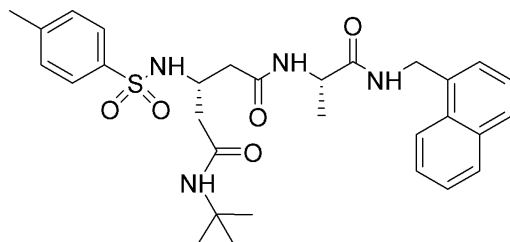
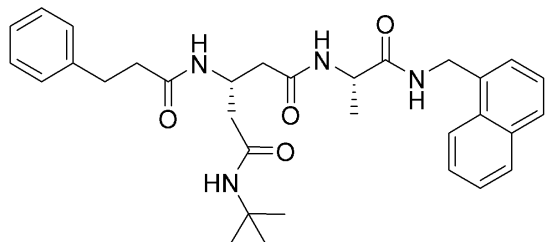
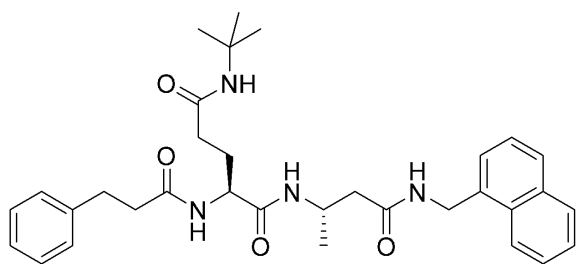
式（I）の化合物が、以下：



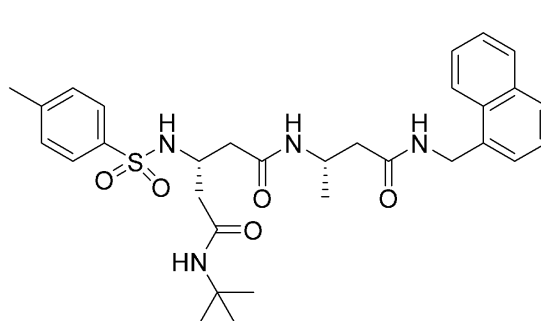
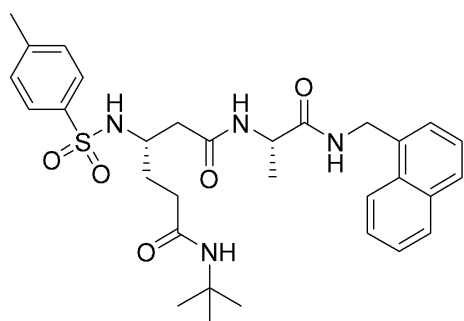
10



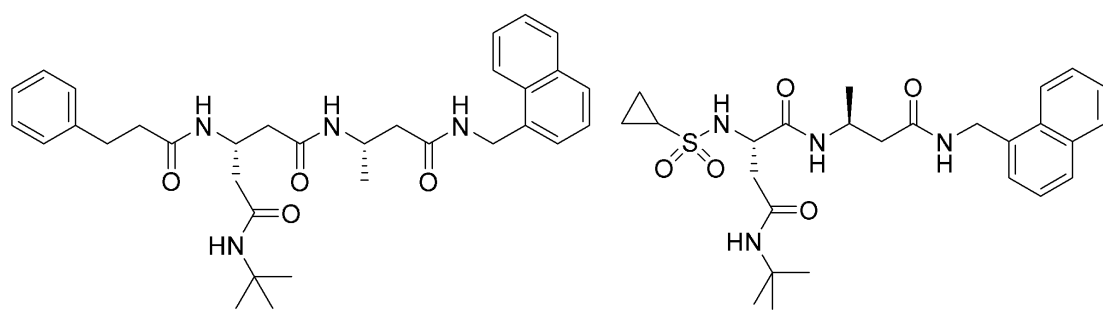
20



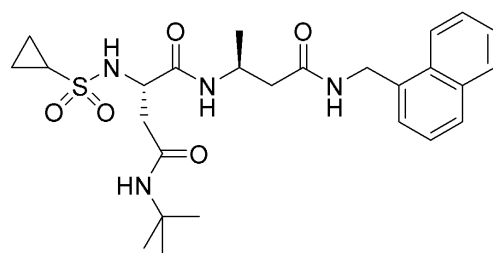
30



40

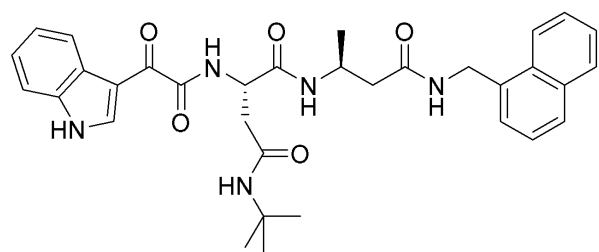


,

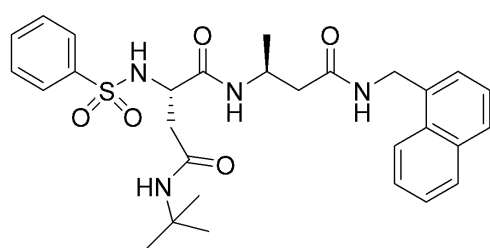


,

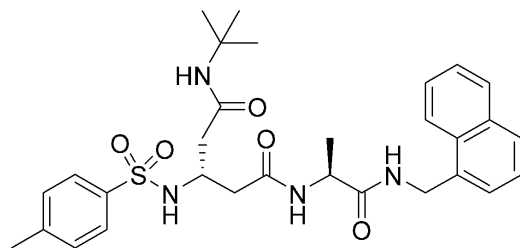
10



,

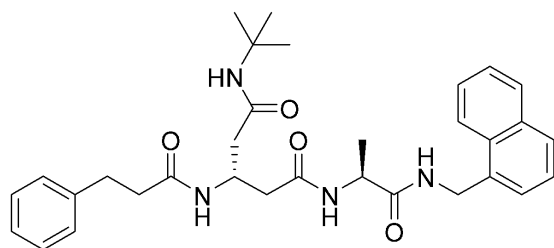


,

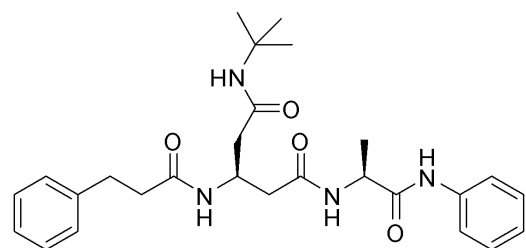


,

20

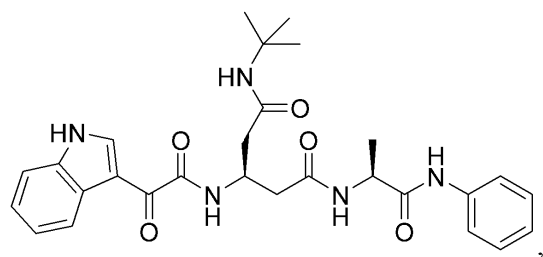


,

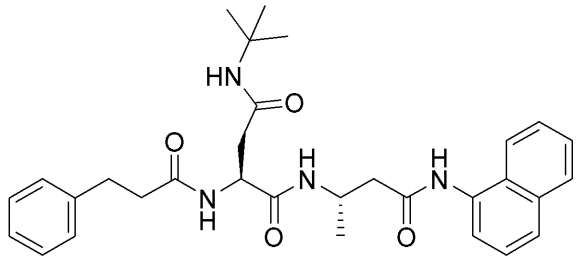


,

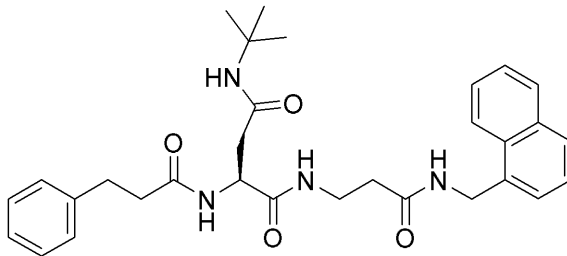
30



,



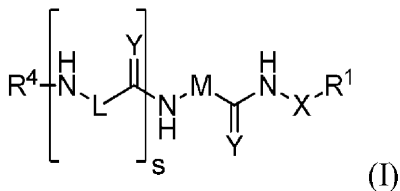
及び



からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

対象における癌、免疫障害、自己免疫障害、神経変性障害もしくは炎症性障害を治療するための、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための医薬組成物であって、式 (I) の化合物を含む、医薬組成物：



式中、

L は、 $-(CR^3R^x)_p-$ であり；

M は、 $-(CR^2R^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^3 は、H または $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ であり；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{2-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して H、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kO$

10

20

30

40

50

Hからなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

R^x は、Hであり；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

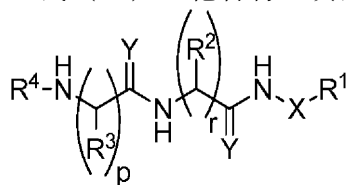
rは、1または2であり；かつ

sは、1であり；

ただし、 $r + p \geq 3$ である。

【請求項9】

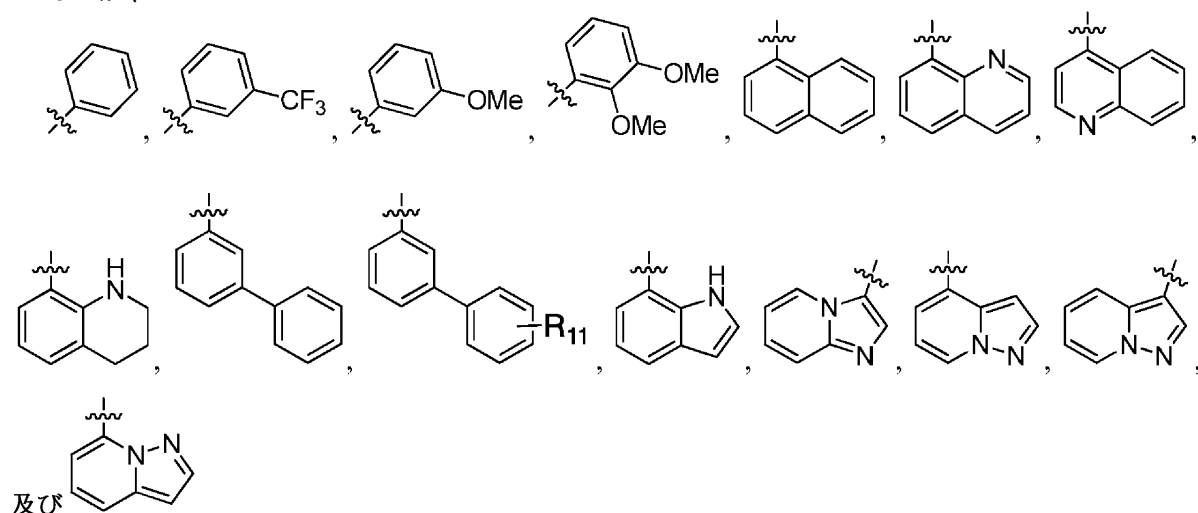
式(I)の化合物が次式：



を有する、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

R^1 が、

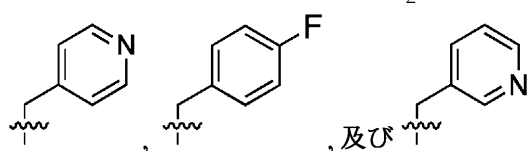


からなる群から選択され；かつ

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項11】

R^2 が、H、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、



10

20

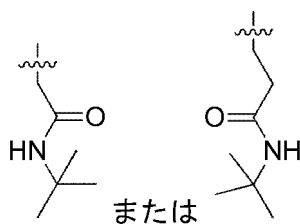
30

40

50

からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

 $\mathbb{R}^3$ が、

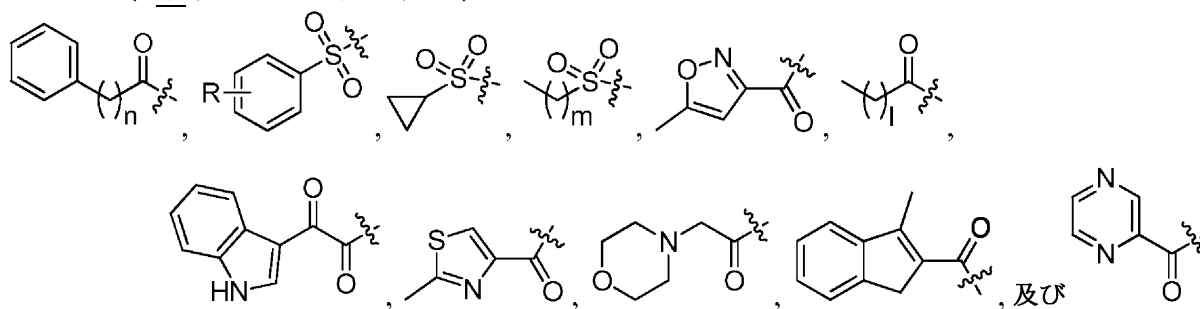
または

10

である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

R⁴が、トリフルオロアセチル、



20

からなる群から選択され；

1 は、1、2、3 または 4 であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

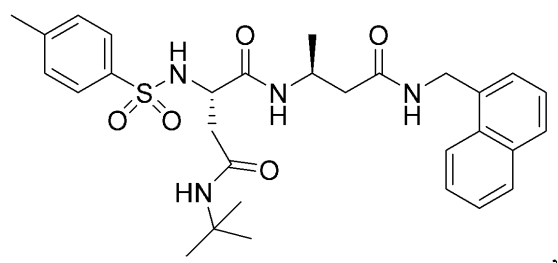
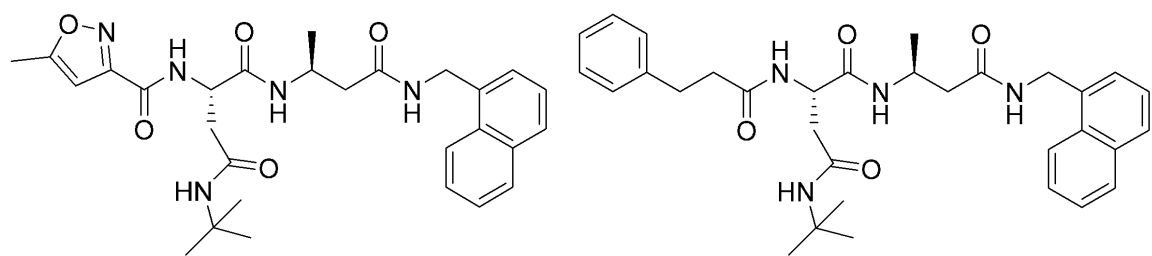
n は、0、1、2 または 3 であり；かつ

Rは、H、ハロゲン、シアノ、C₁ - 6 アルキル及びC₁ - 6 アルコキシからなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

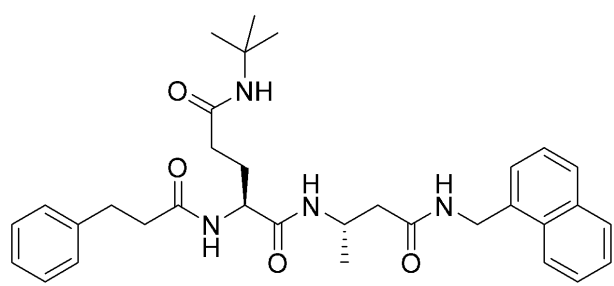
【請求項 14】

式（I）の化合物が、以下：

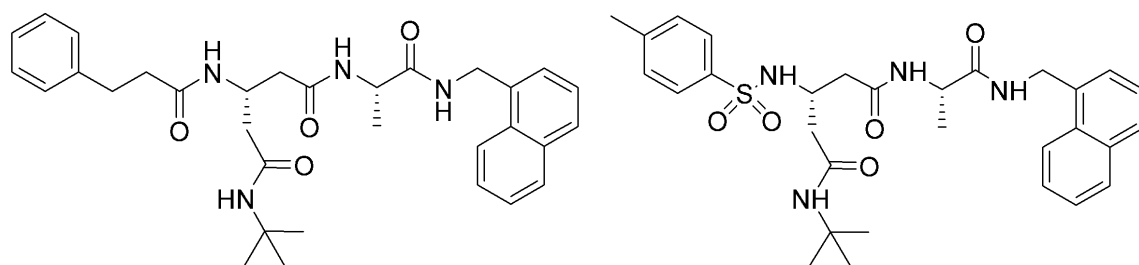
30



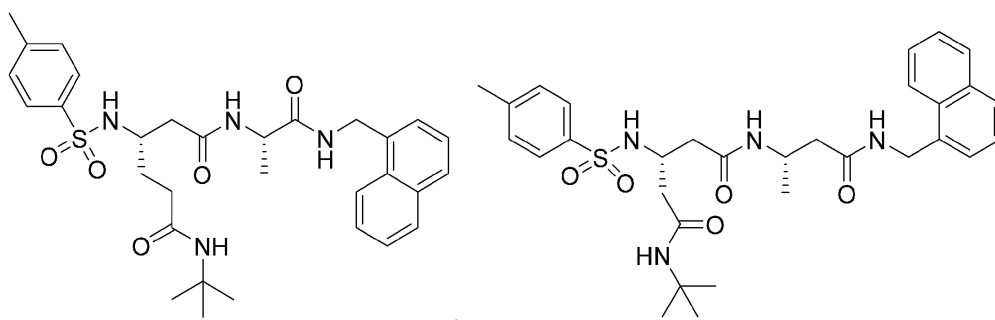
10



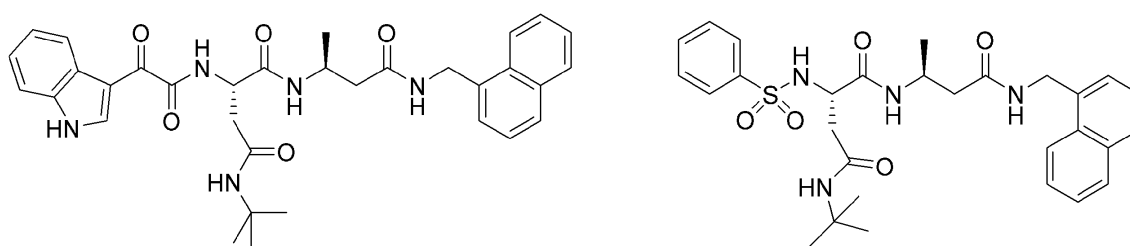
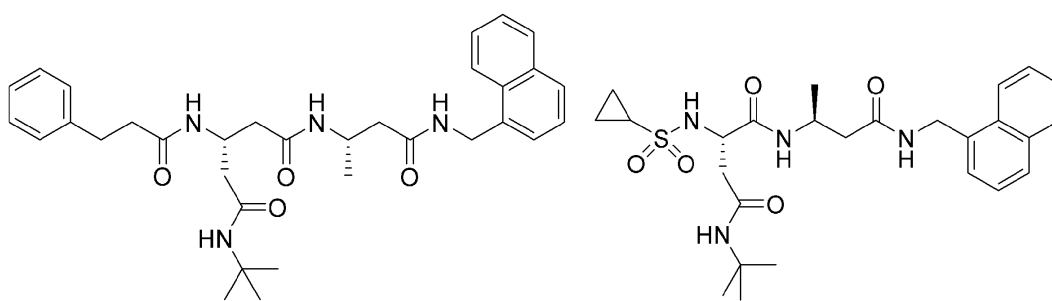
20



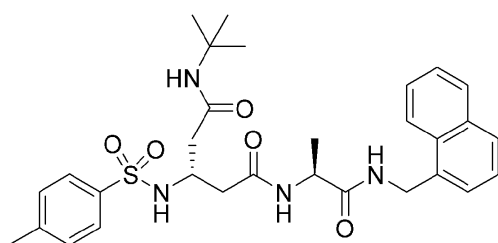
30



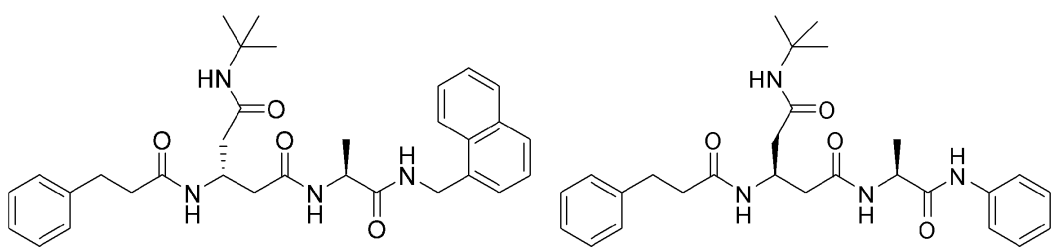
10

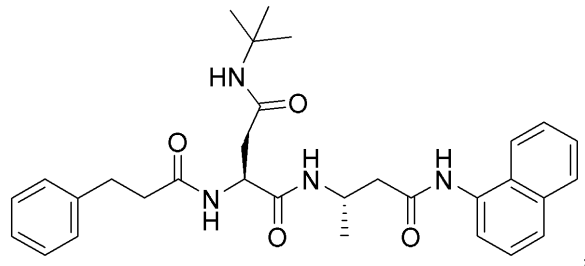
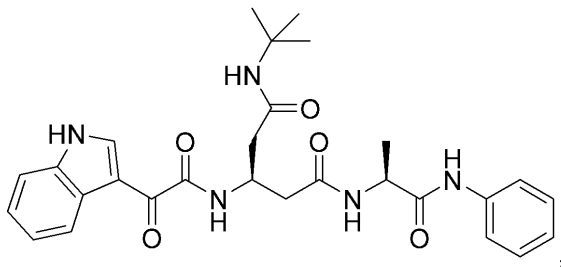


20

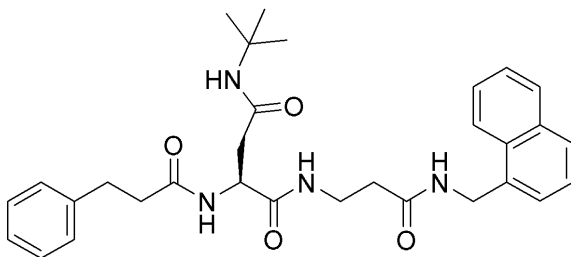


30





及び



からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

関節炎、大腸炎、多発性硬化症、ループス、全身性硬化症及びシェーグレン症候群からなる群から選択される自己免疫障害を治療するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防に使用される免疫抑制を、移植された臓器または組織にもたらすための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

クローン病及び潰瘍性大腸炎である炎症性障害を治療するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

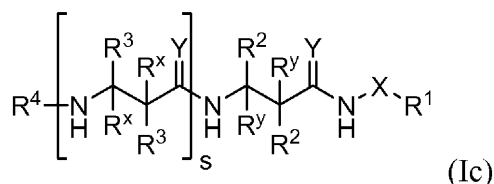
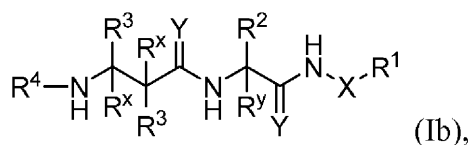
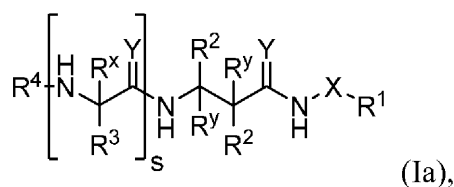
腫瘍性障害、血液の悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される癌を治療するための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

治療的有効量の請求項 1 に記載の化合物、及び
薬学的に許容される担体
を含む、医薬組成物。

【請求項 2 0】

式 (I a)、式 (I b) または式 (I c) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物：



10

式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

20

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^3 は、H または $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ であり；

R^4 は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、ヘテロアリール及び $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

30

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立して H、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

R^x は、H であり；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

40

X は、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{O}-$ または $-(\text{CD}_2)_q$ であり；

Y は、O または S であり；

k は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

q は、0、1 または 2 であり；かつ

s は、1 である。

50

次式：



【請求項 2 2】

20

【請求項 23】

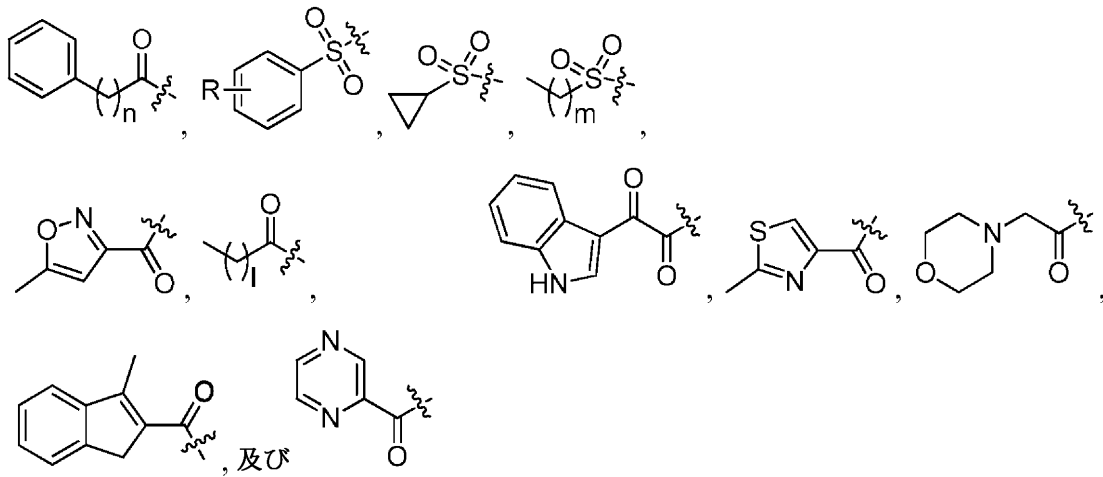
30

40

 $\mathbb{R}^3$ が、 または

【請求項 25】

R⁴ が、トリフルオロアセチル、



10

からなる群から選択され；

l は、1、2、3 または 4 であり；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

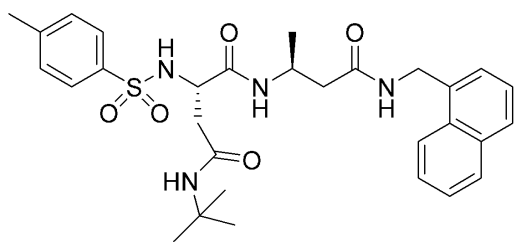
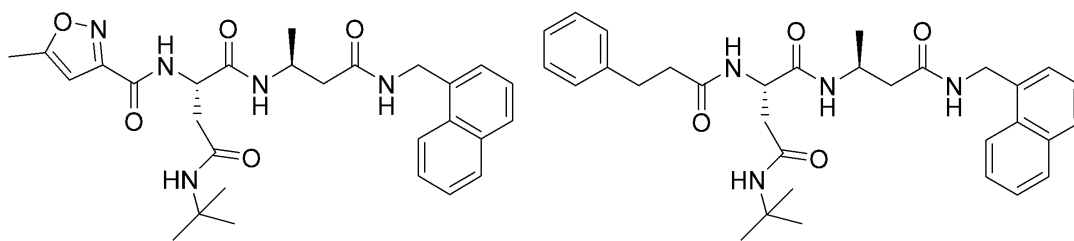
n は、0、1、2 または 3 であり；かつ

R は、H、ハロゲン、シアノ、C₁ - 6 アルキル及び C₁ - 6 アルコキシからなる群から選択される、請求項 20 に記載の化合物。

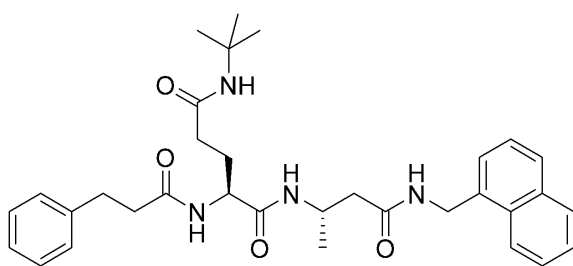
20

【請求項 26】

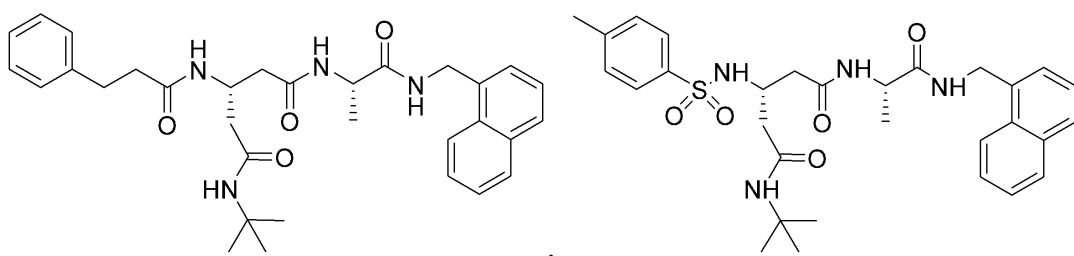
式 (I a)、式 (I b)、または式 (I c) の化合物が以下：



10



20



ロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、Hまたは $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ であり；

R^4 は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n$ Het、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{2-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、ヘテロアリール及び $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^6 および R^7 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

R^x は、Hであり；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{O}-$ または $-(\text{CD}_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

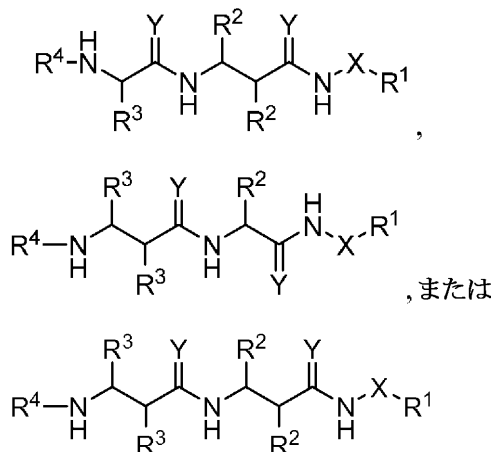
nは、0、1、2または3であり；

qは、0、1または2であり；かつ

sは、1である。

【請求項28】

式(Ia)、式(Ib)、または式(Ic)の化合物が次式：

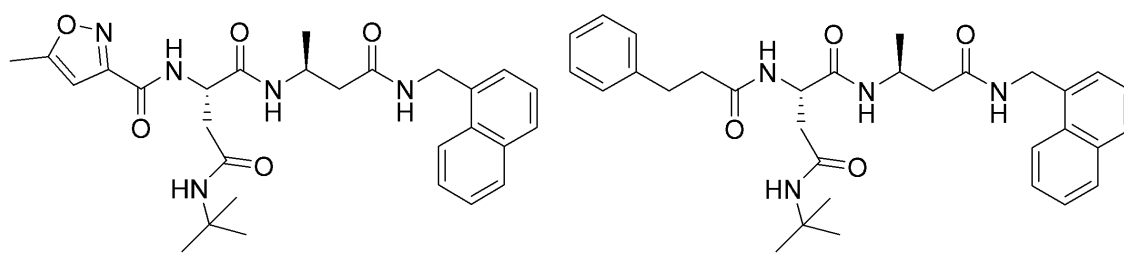


を有する、請求項27に記載の医薬組成物。

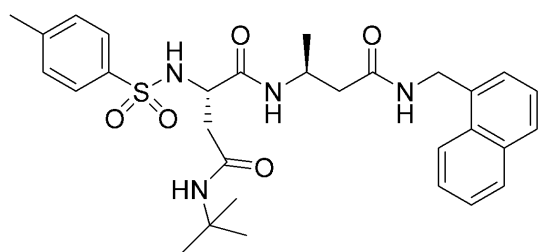
【請求項29】

R^1 が、

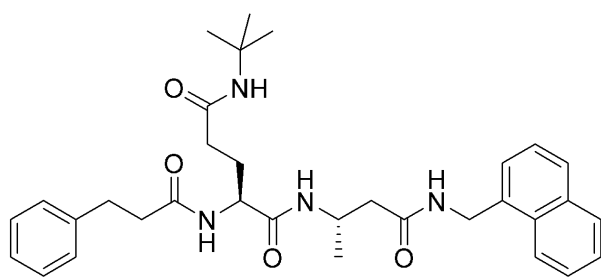
式 (I a)、式 (I b)、または式 (I c) の化合物が以下：



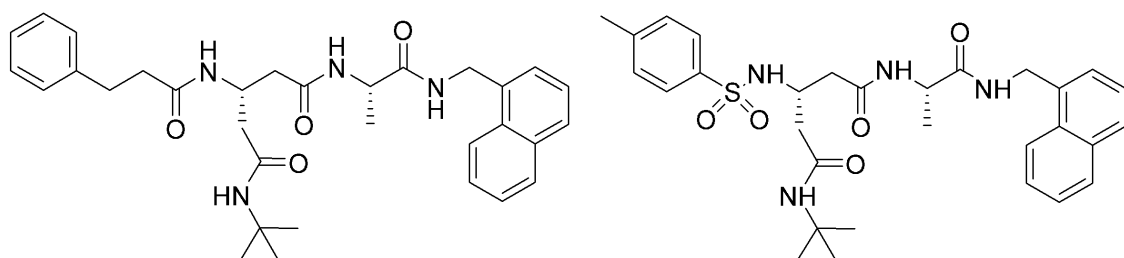
10



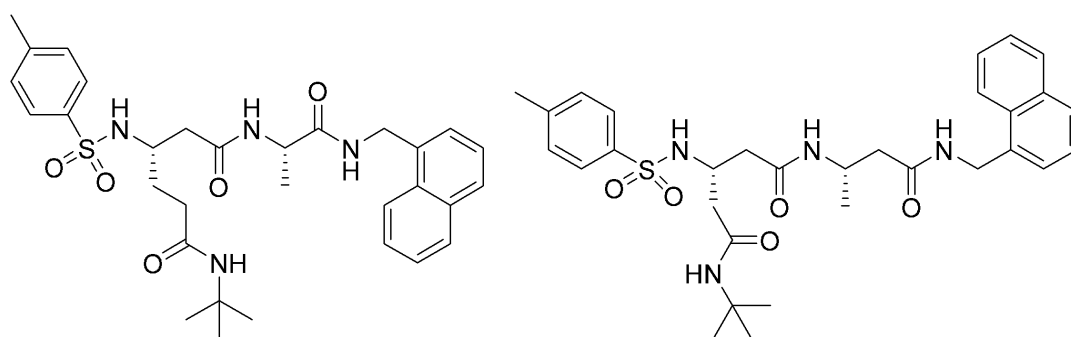
,



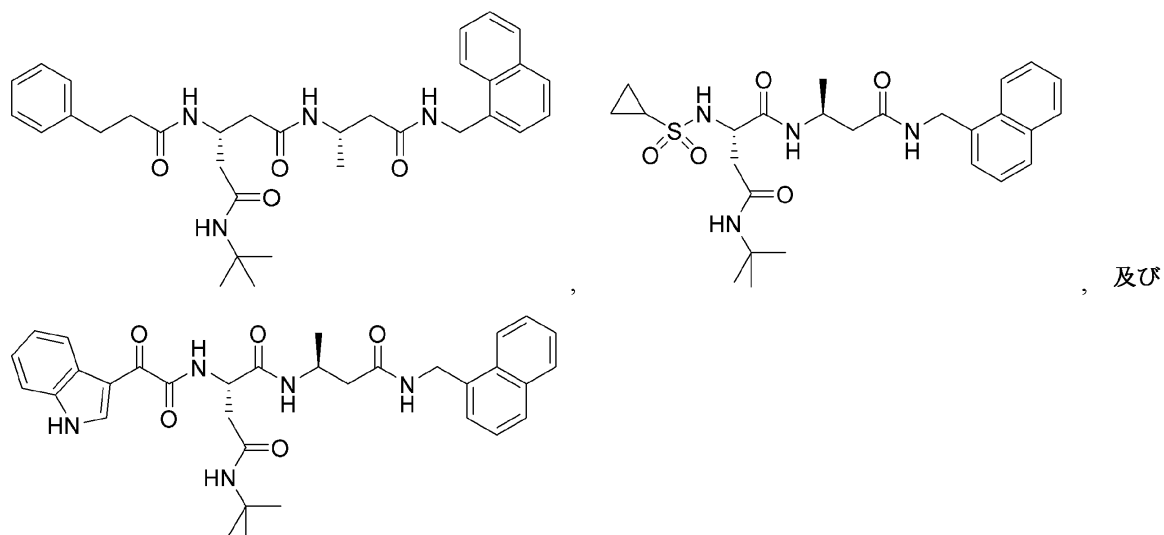
20



30



40



10

からなる群から選択される、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

関節炎、大腸炎、多発性硬化症、及びループスからなる群から選択される自己免疫障害を治療するための、請求項 27 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 35】

移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防に使用される免疫抑制を、移植された臓器または組織にもたらすための、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

クローン病である炎症性障害を治療するための、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

腫瘍性障害、血液の悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される癌を治療するための、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

治療的有効量の請求項 20 に記載の化合物、及び

30

薬学的に許容される担体

を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014 年 8 月 18 日出願の米国特許仮出願第 62/038,636 号に対する優先利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、米国国立衛生研究所によって与えられた、認可番号 5R21AI101393 下の政府支援を得て行われた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

40

【0003】

発明の分野

本発明はヒト免疫プロテアソームの阻害剤に関する。

【背景技術】

【0004】

発明の背景

プロテアソームは、真核細胞の細胞質及び核に存在する、巨大な ATP 依存的サブユニット複合体のバレル型 N 末端求核性ヒドロラーゼであり、大半の細胞タンパク質分解を担う (Baumeister et al., "The Proteasome: Paradigm of a Self-Compartmentalizing Protea

50

se, " Cell 92:367-380 (1998)、Goldberg, A. L., " Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy, " Biochemical Society Transactions 35:12-17 (2007))。プロテアソームは、分解によって多くの重要な細胞チェックポイントを制御するだけでなく、抗原提示のためのペプチドも生成する (Goldberg, A. L., " Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy, " Biochemical Society Transactions 35:12-17 (2007)、Rock et al., " Inhibitors of the Proteasome Block the Degradation of Most Cell Proteins and the Generation of Peptides Presented on MHC Class I Molecules, " Cell 78:761-771 (1994))。高度に特異的なプロテアソーム阻害剤は、MHCクラスI分子へのペプチドの供給全体を顕著に制限でき、それにより抗原提示を阻止することができる (Rock et al., " Protein Degradation and the Generation of MHC Class I-Presented Peptides, " Advances in Immunology 80:1-70 (2002))。構成型プロテアソームコア粒子は、その沈降特性ゆえに20S (c-20S) と呼ばれている。c-20S核内部には、2コピーのそれぞれ異なった特異性を有する3つのプロテアーゼ、 $\beta 1$ (カスパーゼ様)、 $\beta 2$ (トリプシン様) 及び $\beta 5$ (キモトリプシン様) が存在する (Bedford et al., " Ubiquitin-Like Protein Conjugation and the Ubiquitin-Proteasome System as Drug Targets, " Nature Reviews. Drug Discovery 10:29-46 (2011))。他方で、インターフェロン- γ に反応したリンパ球及び細胞は、免疫プロテアソーム (i-20S) と呼ばれる別のプロテアソームを発現する。これに対応するプロテアーゼは異なる遺伝子の産物である $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 及び $\beta 5i$ である。混合 β サブユニットを含むプロテアソーム中間体は、例えば結腸及び小腸の粘膜など、多くの細胞で発見されている (Guillaume et al., " Two Abundant Proteasome Subtypes that Uniquely Process Some Antigens Presented by HLA Class I Molecules, " Proc. Nat'l Acad. Sci. US A 107:18599-18604 (2010))。構成型サブユニットが免疫 β サブユニットにより置換される効果として、タンパク質分解の増加及び活性部位のペプチド選択性の変化が挙げられる (Rock et al., " Proteases in MHC Class I Presentation and Cross-Presentation, " Journal of Immunology 184:9-15d (2010))。例えば、カスパーゼ様の $\beta 1$ 置換体 ($\beta 1i$) は、アスパラギン酸の後ろよりもむしろ小さい疎水性残基の後ろを優先的に切断する (Huber et al., " Immuno- and Constitutive Proteasome Crystal Structures Reveal Differences in Substrate and Inhibitor Specificity, " Cell 148:727-738 (2012))。その結果ペプチド産物が増加し、それによって $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 及び $\beta 5i$ の複合欠損をもつマウスは、生存可能、稔性かつ健常であるが、野生型マウスとは異なる抗原ペプチドのレパートリーを発現することが、野生型同系脾細胞の拒絶反応によって明らかとなった (Kincaid et al., " Mice Completely Lacking Immunoproteasomes Show Major Changes in Antigen Presentation, " N

10

20

30

40

50

ature Immunology 13:129-135 (2012))。Hu c-20S及びi-20Sは、異なる経路を経てサイトカイン産生を調節していると思われる (Muchamuel et al., "A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis," Nature Medicine 15:781-787 (2009))。Hu c-20Sは、細胞質のNF- κ Bの結合パートナーであるI κ Bの分解によって、NF- κ Bの活性化を制御し (Perkins, N. D., "Integrating Cell-Signalling Pathways with NF-[Kappa]B and IKK Function," Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8:49-62 (2007))、c-20Sの阻害により、NF- κ Bの活性をブロックする (Meng et al., "Epoxomicin, a Potent and Selective Proteasome Inhibitor, Exhibits In Vivo Antiinflammatory Activity," Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 96:10403-10408 (1999))。その点に関して、i-20Sは、潜在的経路のうち、とりわけ小胞体 (ER) に常在するタンパク質であるTLR9及びUnc93B1のエンドソームへの同時移行を制御すると思われる (Hirai et al., "Bortezomib Suppresses Function and Survival of Plasmacytoid Dendritic Cells by Targeting Intracellular Trafficking of Toll-Like Receptors and Endoplasmic Reticulum Homeostasis," Blood 117:500-509 (2011))。プロテアソームは、ミスフォールドした免疫グロブリンの蓄積による死を伴わず、多様な細胞機能、中でも炎症性サイトカイン放出、抗原提示及び形質細胞の抗体分泌能に関わるシグナル伝達を制御する (Goldberg, A. L., "Functions of the Proteasome: From Protein Degradation and Immune Surveillance to Cancer Therapy," Biochemical Society Transactions 35:12-17 (2007)、Bedford et al., "Ubiquitin-Like Protein Conjugation and the Ubiquitin-Proteasome System as Drug Targets," Nature Reviews. Drug Discovery 10:29-46 (2011)、Neubert et al., "The Proteasome Inhibitor Bortezomib Depletes Plasma Cells and Protects Mice with Lupus-Like Disease from Nephritis," Nature Medicine 14:748-755 (2008))。したがってプロテアソームは、自己免疫疾患及び炎症性疾患の治療対象となり得る。例えば、形質細胞様樹状細胞 (pDC) 内でのプロテアソーム阻害はTLRの輸送を阻止し、それによりIRF-7の核内移行がブロックされ、その結果、全身性エリテマトーデス (SLE) に関与するサイトカインであるIFN α の産生を抑制する (Hirai et al., "Bortezomib Suppresses Function and Survival of Plasmacytoid Dendritic Cells by Targeting Intracellular Trafficking of Toll-Like Receptors and Endoplasmic Reticulum Homeostasis," Blood 117:500-509 (2011))。しかしながら、同様の理由で、広範囲にわたるプロテアソーム阻害は、有毒となることが予測でき、臨床試験において毒性が実証された。

悪性腫瘍の治療薬としてFDAによる認可を得た2つのプロテアソーム阻害剤（Bortezomib及びCarfilzomib）は、c-20S β5c及びi-20S β5iの両方を阻害する（Huber et al., “Inhibitors for the Immuno- and Constitutive Proteasome: Current and Future Trends in Drug Development,” *Angewandte Chemie* 51:8708–8720 (2012)）。Bortezomib（ジペプチジルボロン酸）が遅延結合性の共有結合性阻害剤でありながら、可逆性阻害剤であるのに対して、Carfilzomibは不可逆的にプロテアソームを阻害するエポキシケトン頭部（warhead）を有するペプチドである。悪性腫瘍の治療に加えて、Bortezomibは、炎症性腸疾患（IBD）、SLE、移植片対宿主病、抗体媒介性の移植片拒絶反応、関節リウマチ（RA）ならびに他の免疫性、自己免疫性及び／または炎症性の病状に有効であることが報告された。しかしながら、このような広域阻害剤は、非悪性腫瘍疾患の慢性治療にとって有毒性が高すぎる。別のペプチドエポキシケトンであるONX 0914は、i-20S β5iに対して適度の選択性を有し（Muchamuel et al., “A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis,” *Nature Medicine* 15:781–787 (2009)）、関節リウマチ（Muchamuel et al., “A Selective Inhibitor of the Immunoproteasome Subunit LMP7 Blocks Cytokine Production and Attenuates Progression of Experimental Arthritis,” *Nature Medicine* 15:781–787 (2009)）、SLE（Ichikawa et al., “Beneficial Effect of Novel Proteasome Inhibitors in Murine Lupus Via Dual Inhibition of Type I Interferon and Autoantibody-Secreting Cells,” *Arthritis and Rheumatism* 64:493–503 (2012)）、実験大腸炎（Basler et al., “Prevention of Experimental Colitis by a Selective Inhibitor of the Immunoproteasome,” *Journal of Immunology* 185:634–641 (2010)）、及び多発性硬化症（Basler et al., “Inhibition of the immunoproteasome ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis,” *EMBO Mol. Med.* 6:226–238 (2014)）において有効性を有することが報告されている。しかしながら、これもまた、不可逆的に作用し、かなりの毒性を有する。

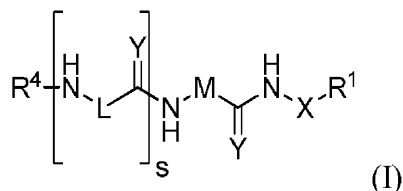
【0006】

本発明は、当技術分野での上記の及び他の欠点を克服することを目的とする。

【発明の概要】

【0007】

本発明の一態様は、式（I）の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグに関する：



式中、

10

20

30

40

50

Lは、 $-(CR^3R^x)_p-$ であり；

Mは、 $-(CR^2R^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 及び $-(CH_2)_mC(O)OBn$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、H、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

rは、1または2であり；かつ

sは、0または1であり；

ただし、sが0であるとき、rは2であり、sが1であるとき、 $r+p \geq 3$ である。

【0008】

本発明の別の態様は、対象における癌、免疫障害、自己免疫不全、神経変性障害もしくは炎症性障害の治療方法、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための方法に関する。この方法は、式(I)の化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む：

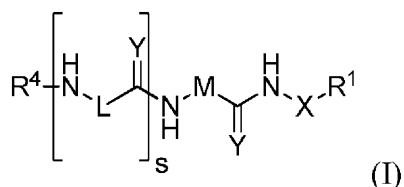
10

20

30

40

50



式中、

Lは、 $-(\text{C R}^3 \text{ R}^x)_p-$ であり；

Mは、 $-(\text{C R}^2 \text{ R}^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

10

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及び $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ からなる群から独立して選択され；

20

R^4 は、H、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、ヘテロアリール及び $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{CR}^8\text{R}^9$ からなる群から選択され；

30

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

40

Xは、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{O}-$ または $-(\text{CD}_2)_q-$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

rは、1または2であり；かつ

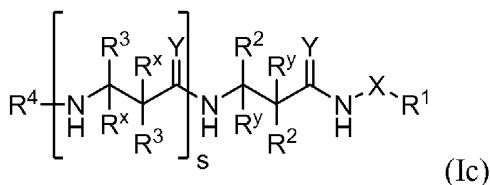
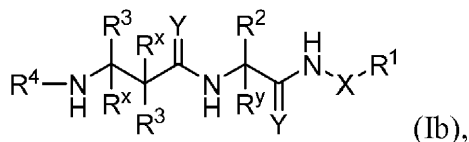
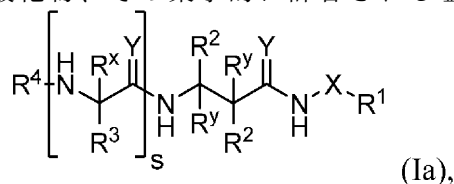
sは、0または1であり；

50

ただし、 s が 0 であるとき、 r は 2 であり、 s が 1 であるとき、 $r + p \geq 3$ である。

【0009】

本発明の別の態様は、式 (I a)、式 (I b) または式 (I c) の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグに関する：



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 及び $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、ヘテロアリール及び $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{CR}^8\text{R}^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して H、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリ

10

20

30

40

50

ール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

X は、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q-$ であり；

Y は、O または S であり；

k は、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

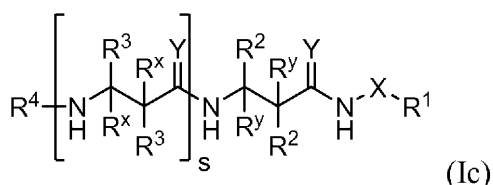
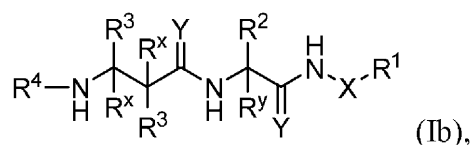
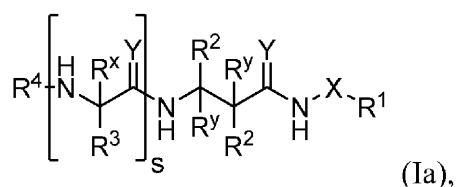
n は、0、1、2 または 3 であり；

q は、0、1 または 2 であり；

s は、0 または 1 である。

【0010】

本発明の更に別の態様は、対象における癌、免疫障害、自己免疫不全、神経変性障害もしくは炎症性障害の治療方法、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための方法に関する。この方法は、式 (Ia)、式 (Ib) または式 (Ic) の化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む：



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 及び $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1～3 回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び

10

20

30

40

50

$C R^8 R^9$ からなる群から選択され；

R⁶、R⁷、R⁸ 及び R⁹ は、それぞれ独立して H、D、C₁₋₆ アルキル及び - (CH₂)_k OH からなる群から選択されるか；

または R⁶ 及び R⁷ は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R⁸ 及び R⁹ は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 及び $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、C₁₋₆ アルキル、-CH₂OC₁₋₆ アルキル、-CH₂Ar 及び -CH₂ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1~3 回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q-$ であり；

Yは、OまたはSであり；

k は、1、2 または 3 であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

n は、 0 、 1 、 2 または 3 であり；

q は、 0 、 1 または 2 であり；かつ

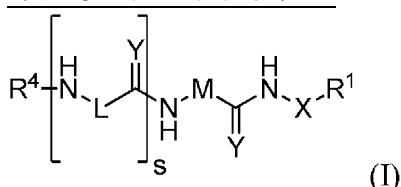
s は、0 または 1 である。

【 0 0 1 1 】

i-20Sの選択的阻害は、免疫系に影響を及ぼすと考えられているが、それ以外でも構成型プロテアソームと免疫プロテアソーム両方の複合阻害よりもはるかに毒性が少ないと思われる。本明細書では、hu c-20Sよりもhu i-20S β5iに対して、高度に選択的かつ完全可逆的に作用する阻害剤を提示する。i-20S β5iの選択的阻害剤は、自己免疫疾患治療において、少ない毒性で、他に優らないとしても同等の有効性が期待される。この阻害剤は、免疫性、自己免疫性、炎症性、神経変性、及びある種の腫瘍性障害、例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アテローム性動脈硬化、強皮症、全身性硬化症、自己免疫肝炎、シェーグレン症候群、ループス腎炎、糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、重症筋無力症、免疫グロブリンA腎症、アテローム性動脈硬化症、脈管炎、腎線維症、肺線維症、肝線維症、移植拒絶反応、特発性肺胞線維症、喘息及び炎症誘発癌例えばトリプルネガティブ乳癌などの治療に新たな道を開く可能性がある。

[本発明1001]

式（I）の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ：



式中、

L は、 $-(CR^3R^x)_p$ であり；

Mは、 $-(CR^2R^y)_r-$ であり；

R¹は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 及び $-(CH_2)_mC(O)OBn$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、H、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHett$ 、 $-C(O)C(O)Hett$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Hett)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

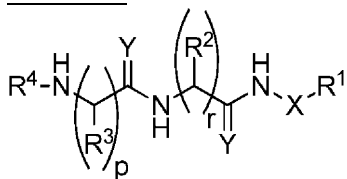
rは、1または2であり；かつ

sは、0または1であり；

ただし、sが0であるとき、rは2であり、sが1であるとき、 $r + p \geq 3$ である。

[本発明1002]

次式：



を有する、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

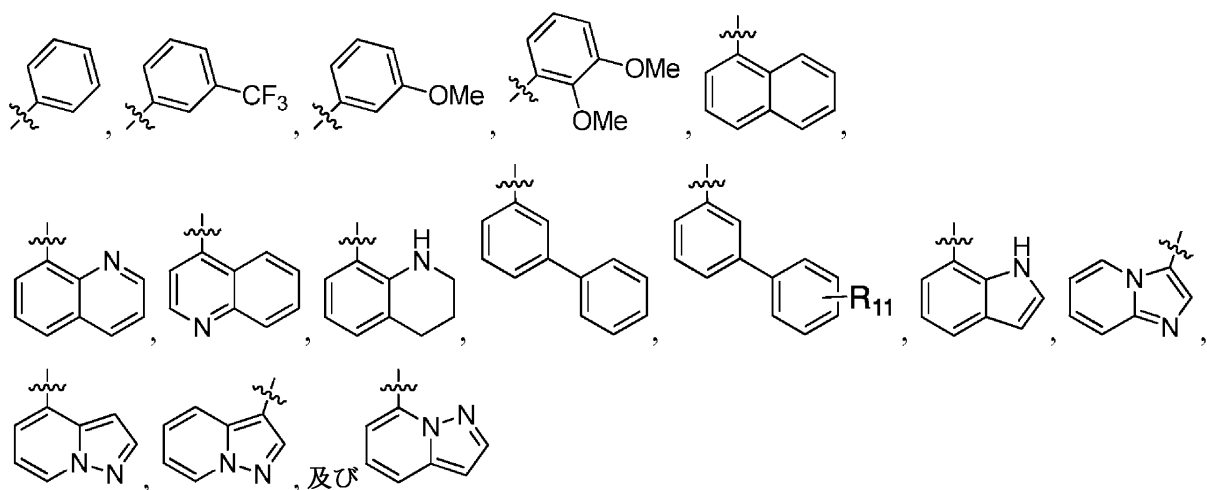
R^1 が、

10

20

30

40



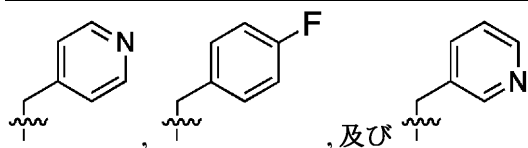
10

からなる群から選択され；かつ

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1004]

R^2 が、H、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、

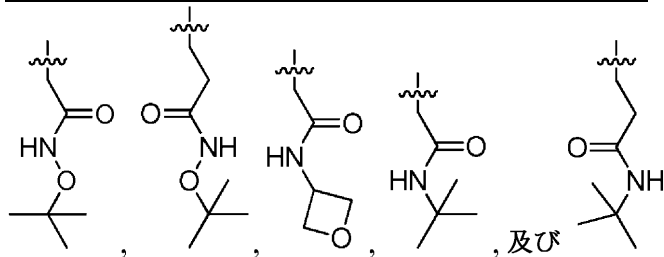


20

からなる群から選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1005]

R^3 が、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OBn$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OBn$ 、

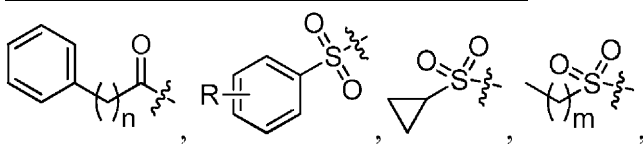


30

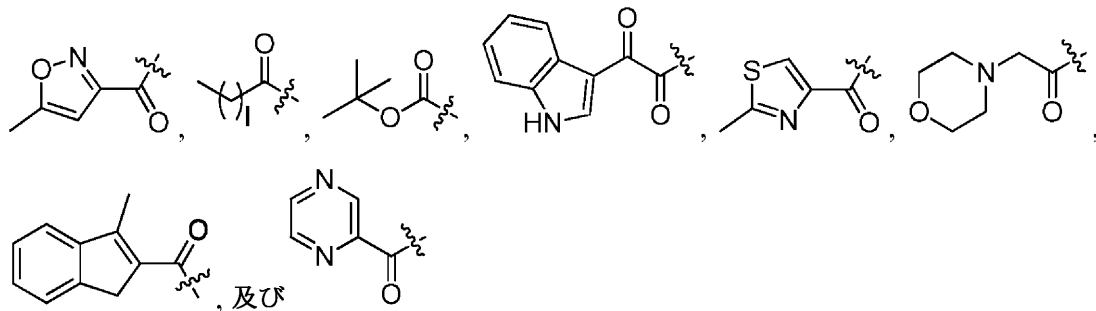
からなる群から選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1006]

R^4 が、H、トリフルオロアセチル、



40



からなる群から選択され；

50

l は、0、1、2、3または4であり；

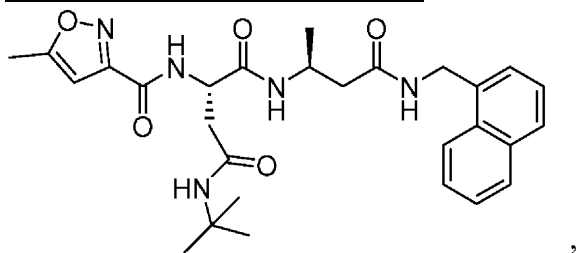
m は、0、1、2、3、4または5であり；

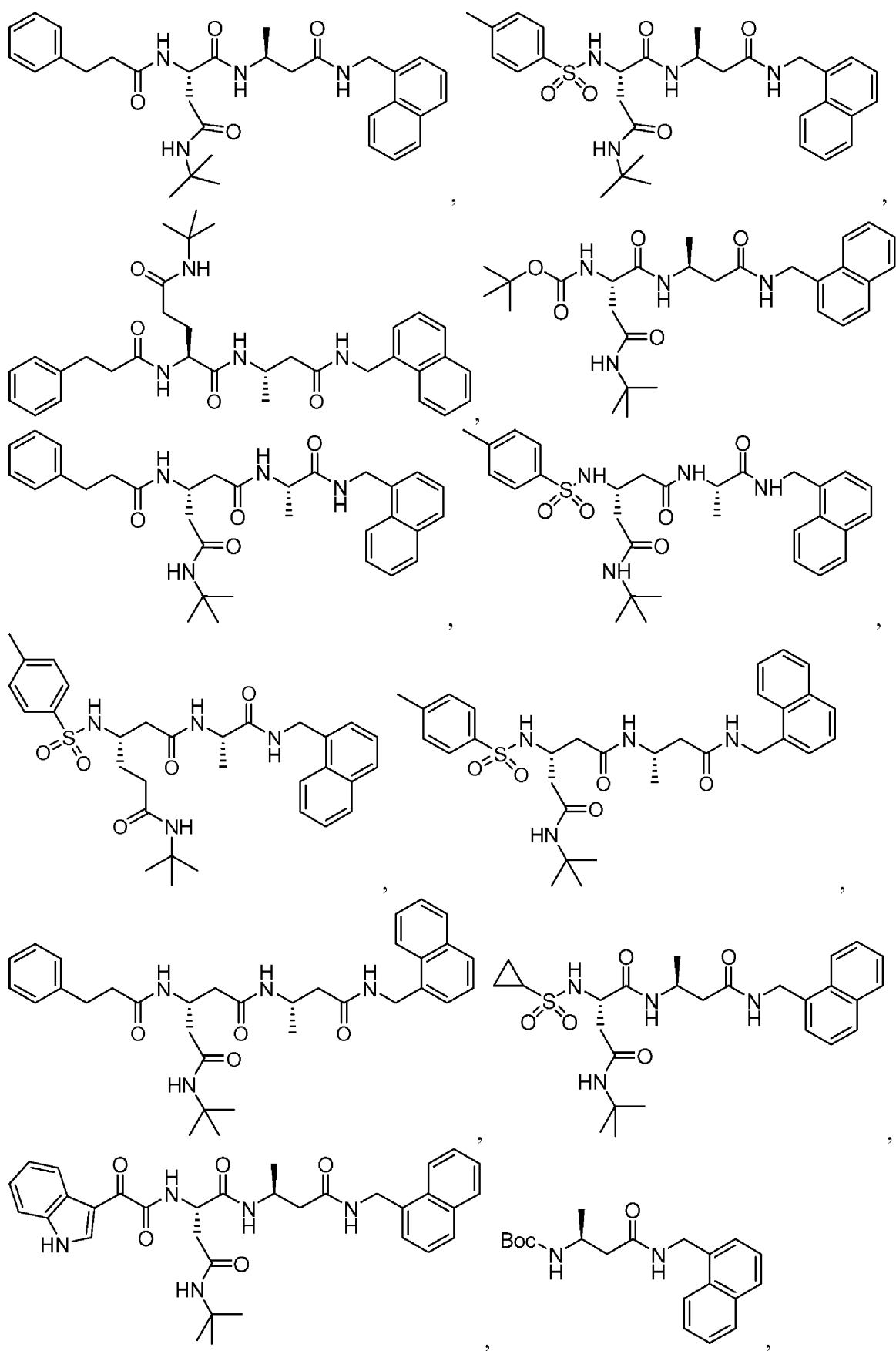
n は、0、1、2または3であり；かつ

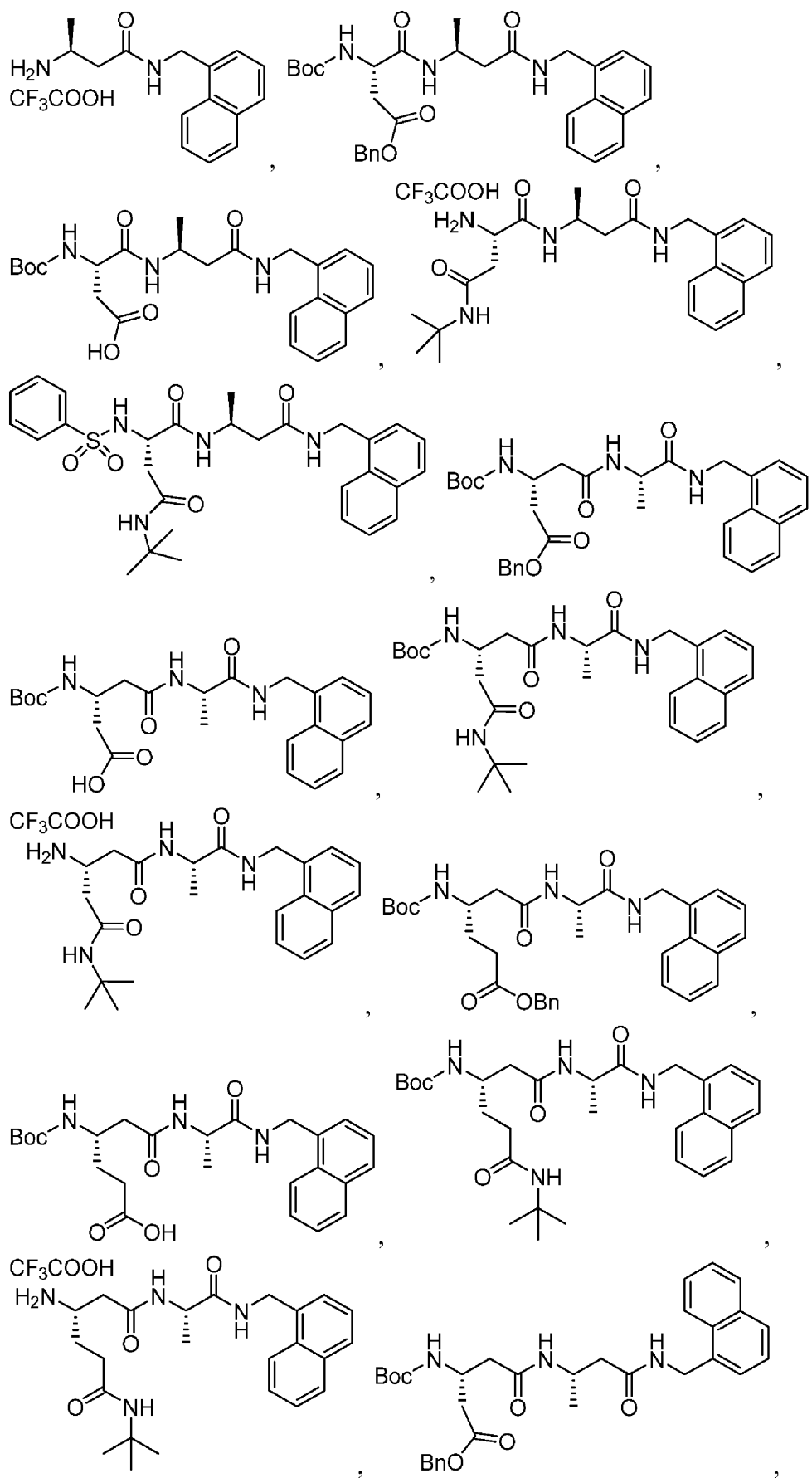
R は、H、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選
択される、本発明1001の化合物。

[本発明1007]

式（I）の化合物が、以下：





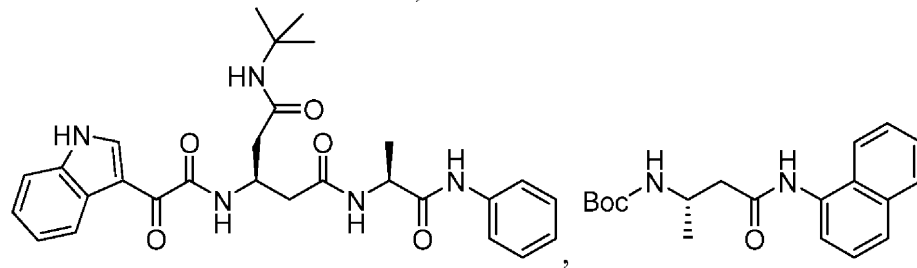
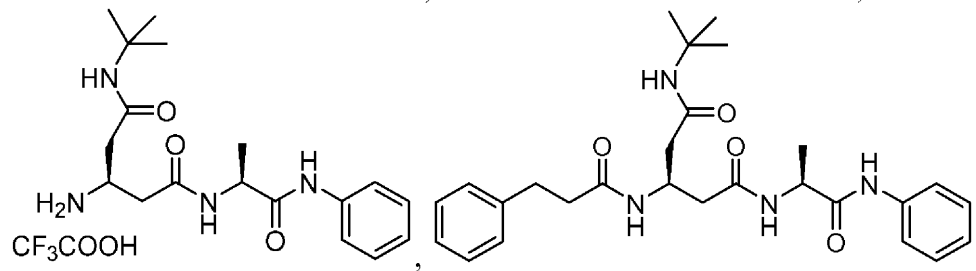
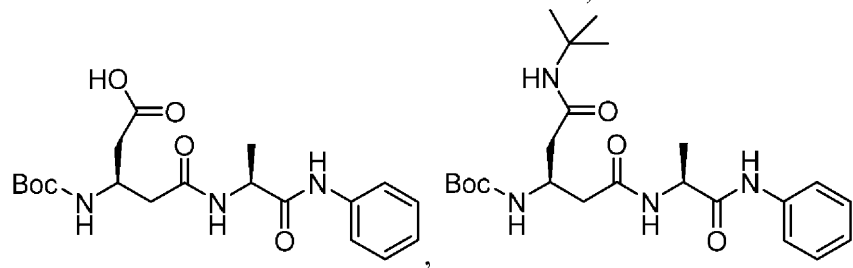
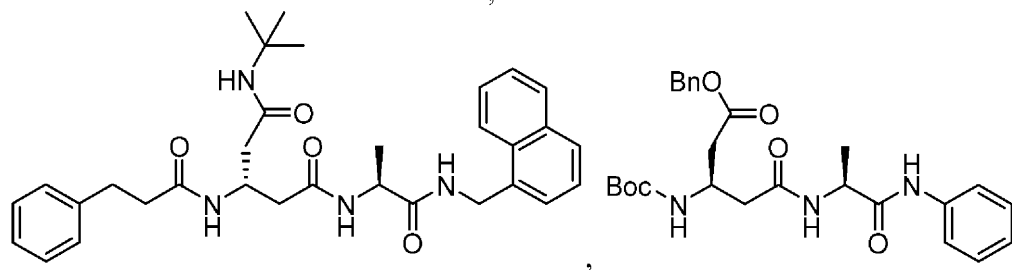
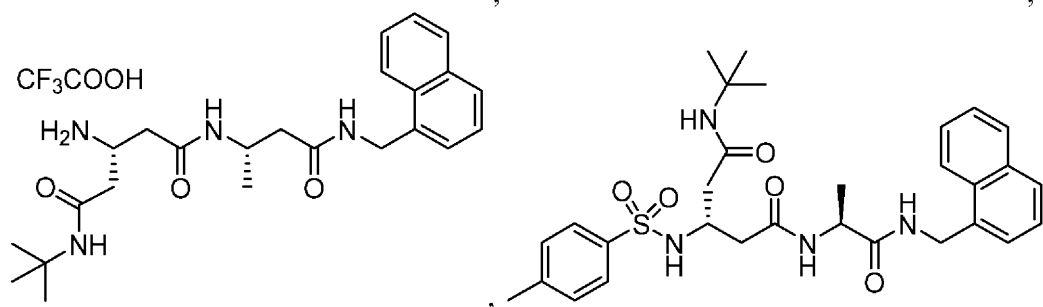
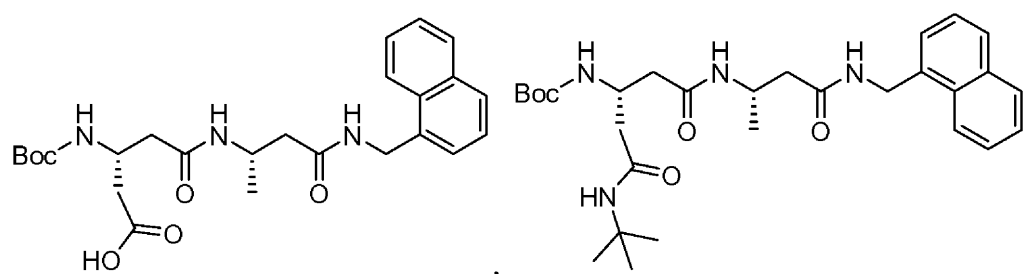


10

20

30

40

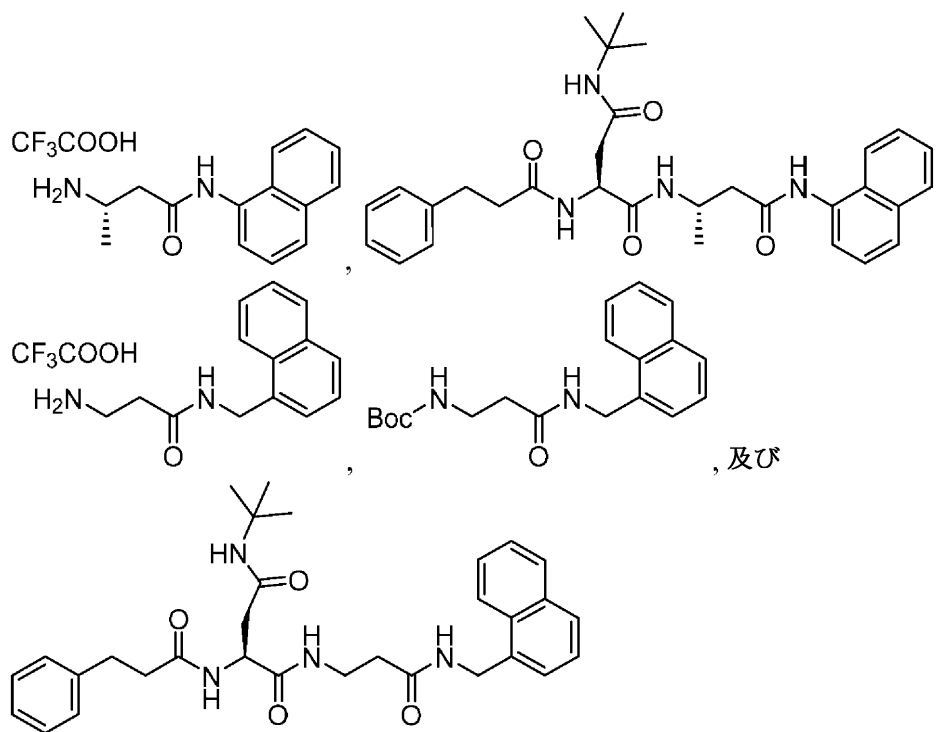


10

20

30

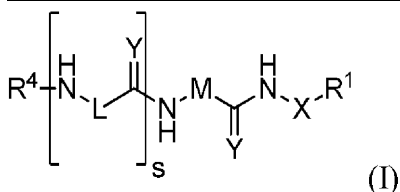
40



からなる群から選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1008]

対象における癌、免疫障害、自己免疫障害、神経変性障害もしくは炎症性障害の治療方法、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための方法であって、式(1)の化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、前記方法：



式中、

Lは、 $-(\text{CR}^3\text{R}^x)_p-$ であり；

Mは、 $-(\text{CR}^2\text{R}^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-\text{CF}_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されている；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{Ar}$ 及び $-\text{CH}_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されている；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 及び $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、H、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{Ar}$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、ヘテロアリール及び $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、

シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

10

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

20

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

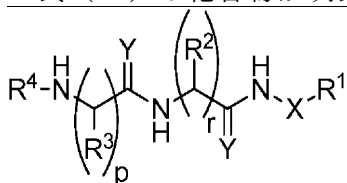
rは、1または2であり；かつ

sは、0または1であり；

ただし、sが0であるとき、rは2であり、sが1であるとき、 $r+p \geq 3$ である。

[本発明1009]

式(I)の化合物が次式：

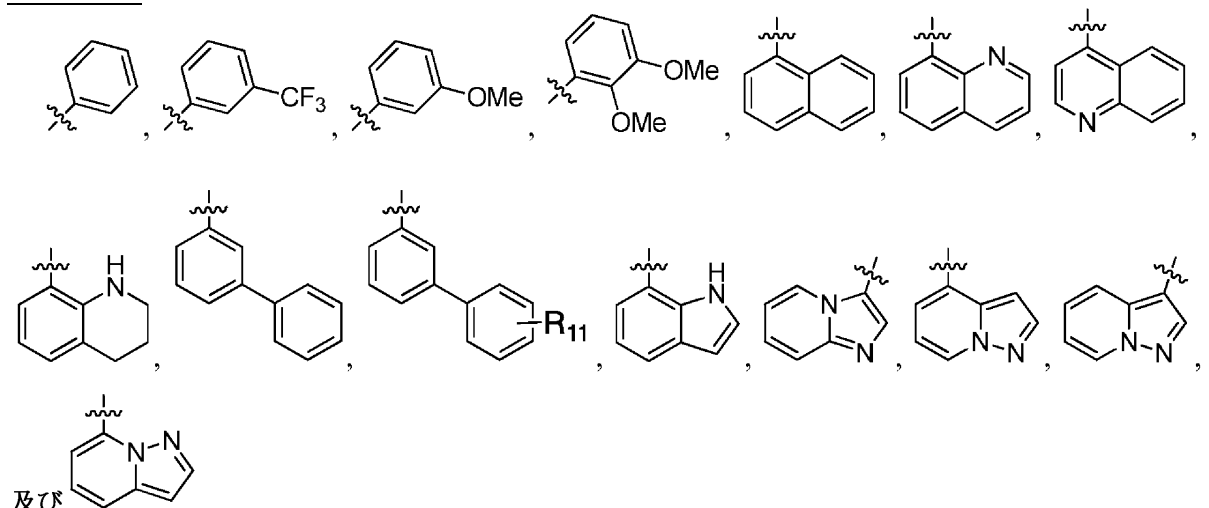


30

を有する、本発明1008の方法。

[本発明1010]

R^1 が、



40

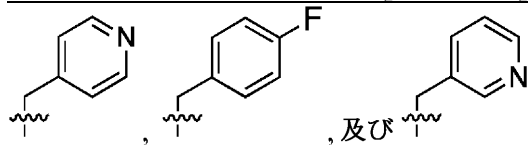
からなる群から選択され；かつ

50

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明1008の方法。

[本発明1011]

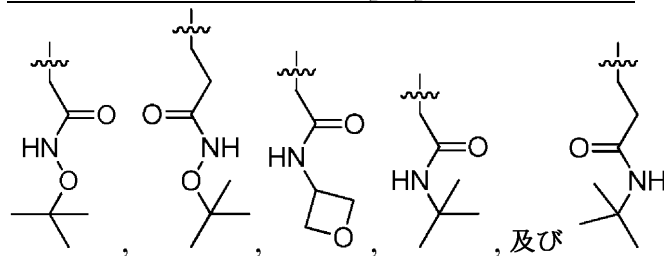
R^2 が、H、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、



からなる群から選択される、本発明1008の方法。

[本発明1012]

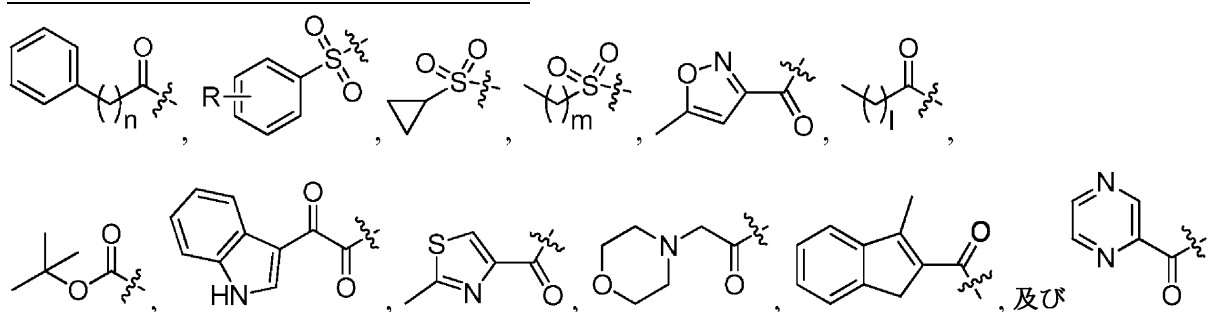
R^3 が、 $-CH_2OMe$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OBn$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OBn$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、



からなる群から選択される、本発明1008の方法。

[本発明1013]

R^4 が、H、トリフルオロアセチル、



からなる群から選択され；

l は、0、1、2、3または4であり；

m は、0、1、2、3、4または5であり；

n は、0、1、2または3であり；かつ

R は、H、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明1008の方法。

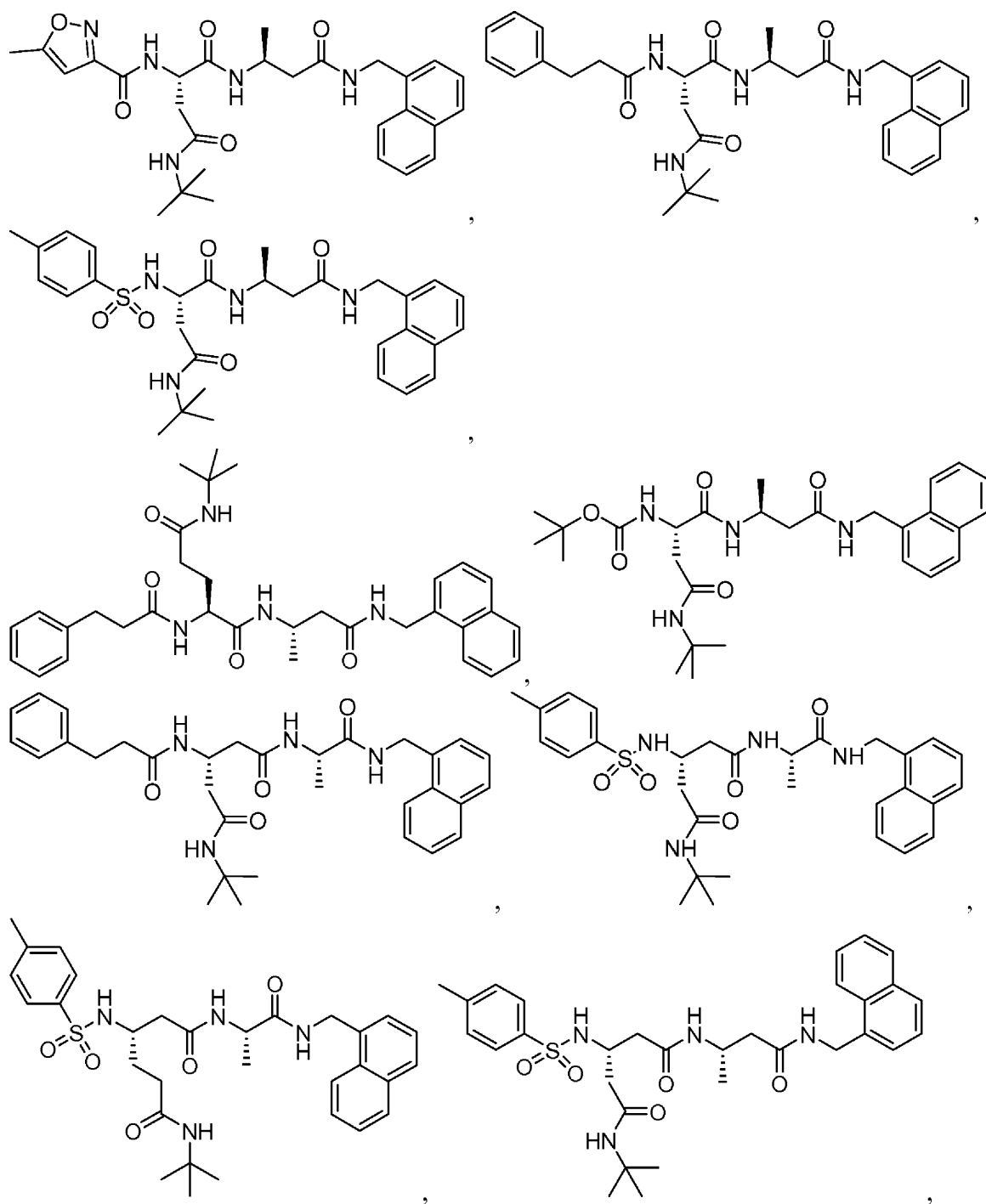
[本発明1014]

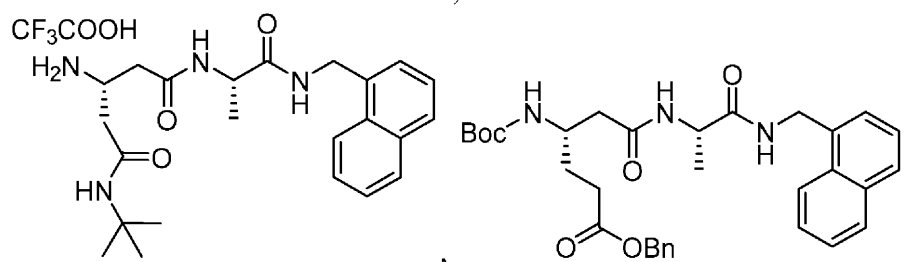
式 (I) の化合物が、以下：

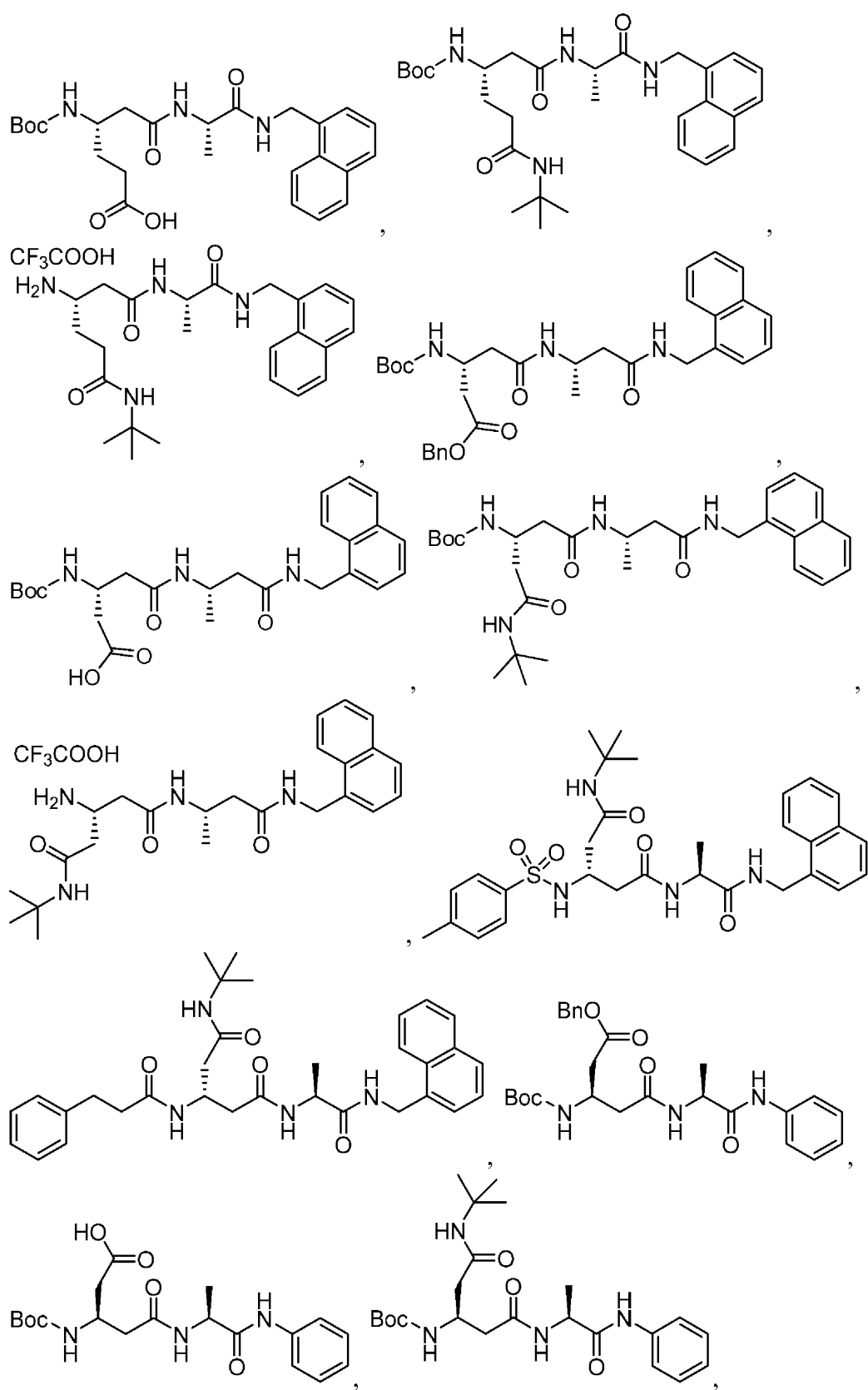
10

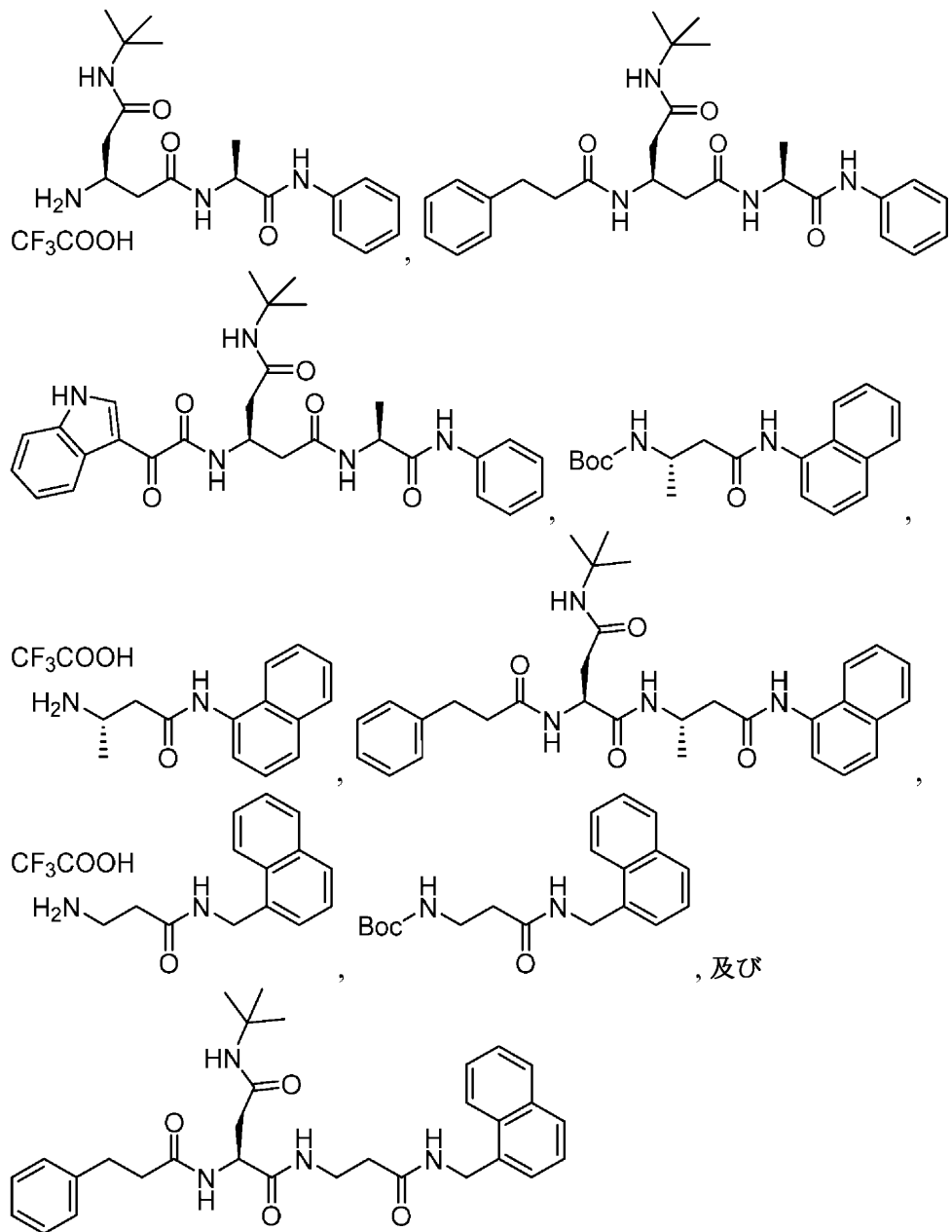
20

30









からなる群から選択される、本発明1008の方法。

[本発明1015]

関節炎、大腸炎、多発性硬化症、ループス、全身性硬化症及びシェーグレン症候群からなる群から選択される自己免疫障害を治療する、本発明1008の方法。

[本発明1016]

移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防に使用される免疫抑制を、移植された臓器または組織に提供する、本発明1008の方法。

[本発明1017]

クローン病及び潰瘍性大腸炎である炎症性障害を治療する、本発明1008の方法。

[本発明1018]

腫瘍性障害、血液の悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される癌を治療する、本発明1008の方法。

[本発明1019]

治療的有効量の本発明1001の化合物、及び

薬学的に許容される担体

を含む、医薬組成物。

[本発明1020]

10

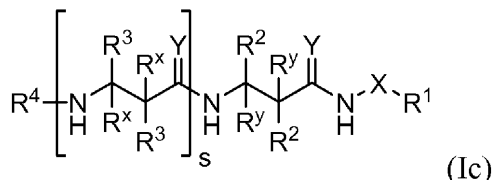
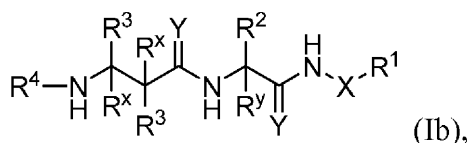
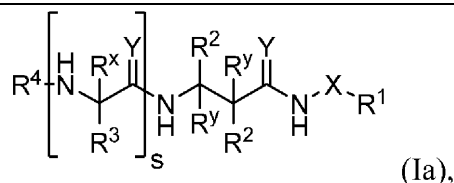
20

30

40

50

式 (I a)、式 (I b) または式 (I c) の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグ：



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 及び $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

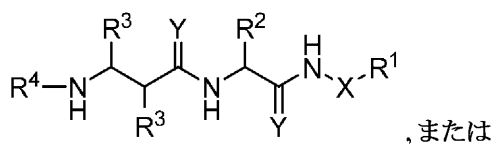
nは、0、1、2または3であり；

qは、0、1または2であり；かつ

sは、0または1である。

[本発明1021]

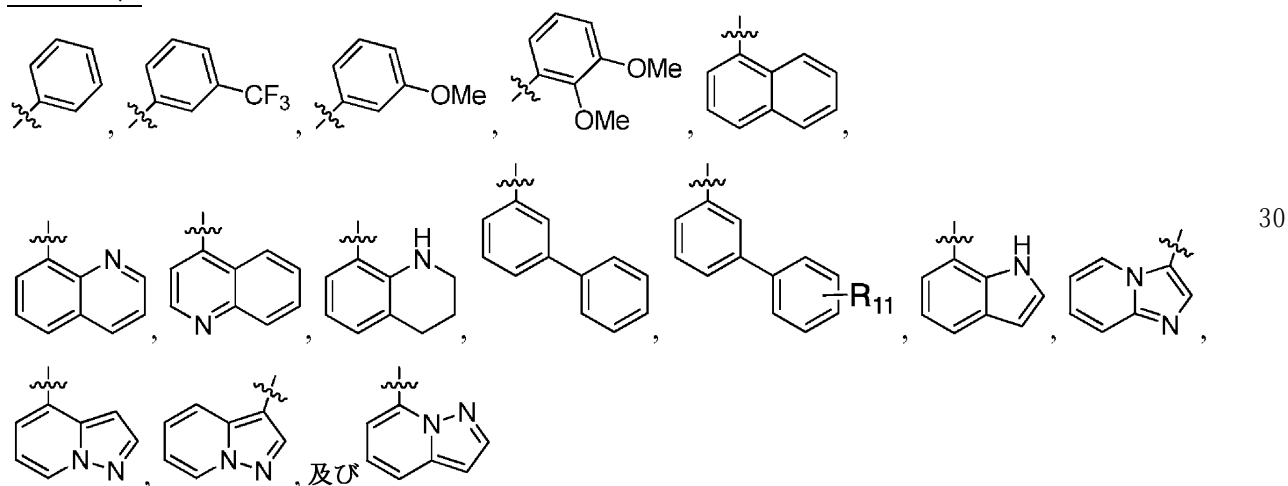
次式：



を有する、本発明1020の化合物。

[本発明1022]

R^1 が、

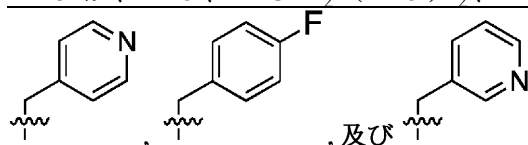


からなる群から選択され；かつ

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明1020の化合物。

[本発明1023]

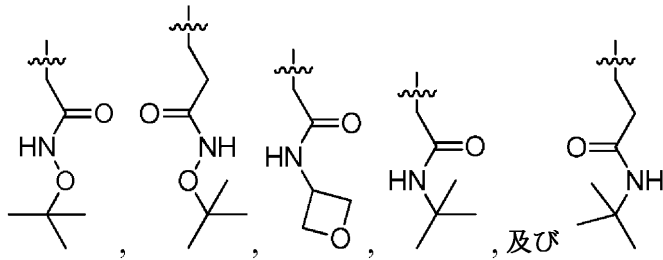
R^2 が、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、



からなる群から選択される、本発明1020の化合物。

[本発明1024]

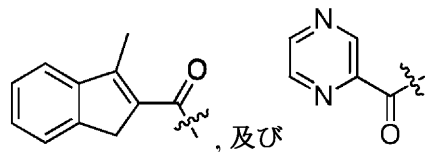
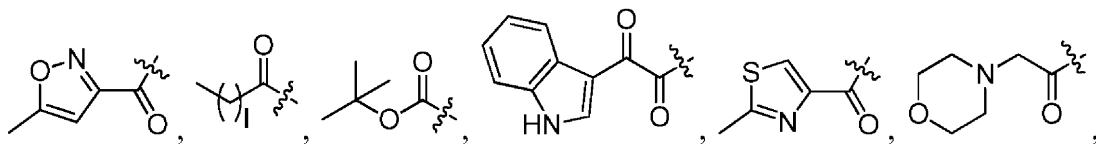
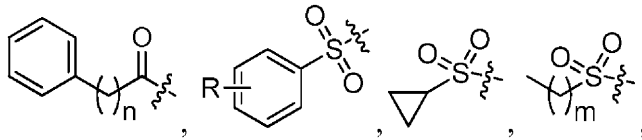
R^3 が、 $-CH_2OMe$ 、



からなる群から選択される、本発明1020の化合物。

[本発明1025]

R^4 が、トリフルオロアセチル、



からなる群から選択され；

l は、0、1、2、3または4であり；

m は、0、1、2、3、4または5であり；

n は、0、1、2または3であり；かつ

R は、H、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明1020の化合物。

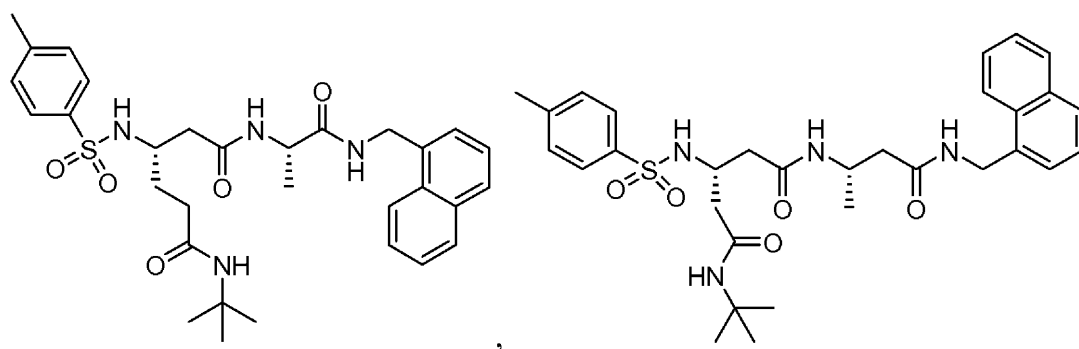
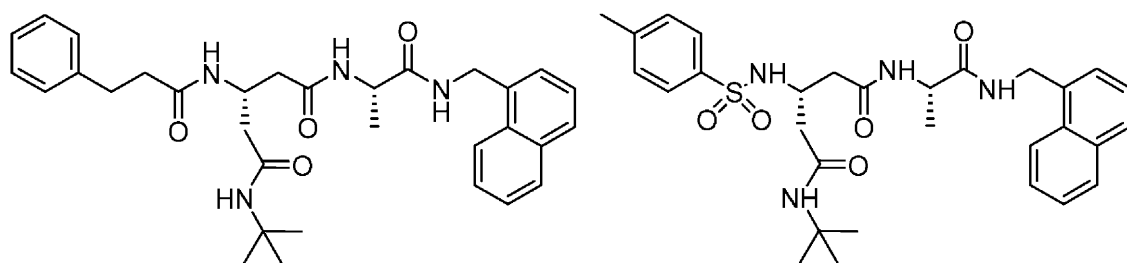
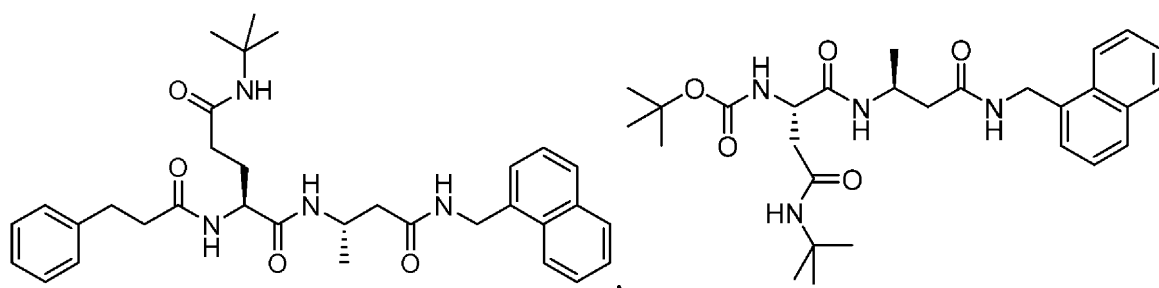
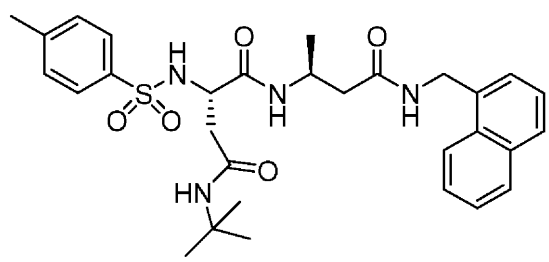
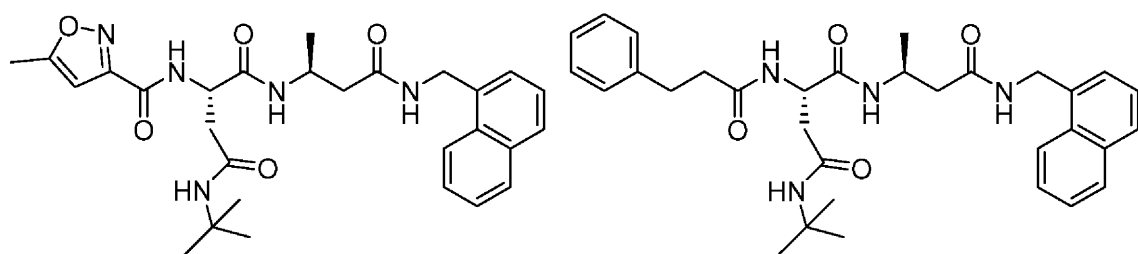
[本発明1026]

式 (I a)、式 (I b)、または式 (I c) の化合物が以下：

10

20

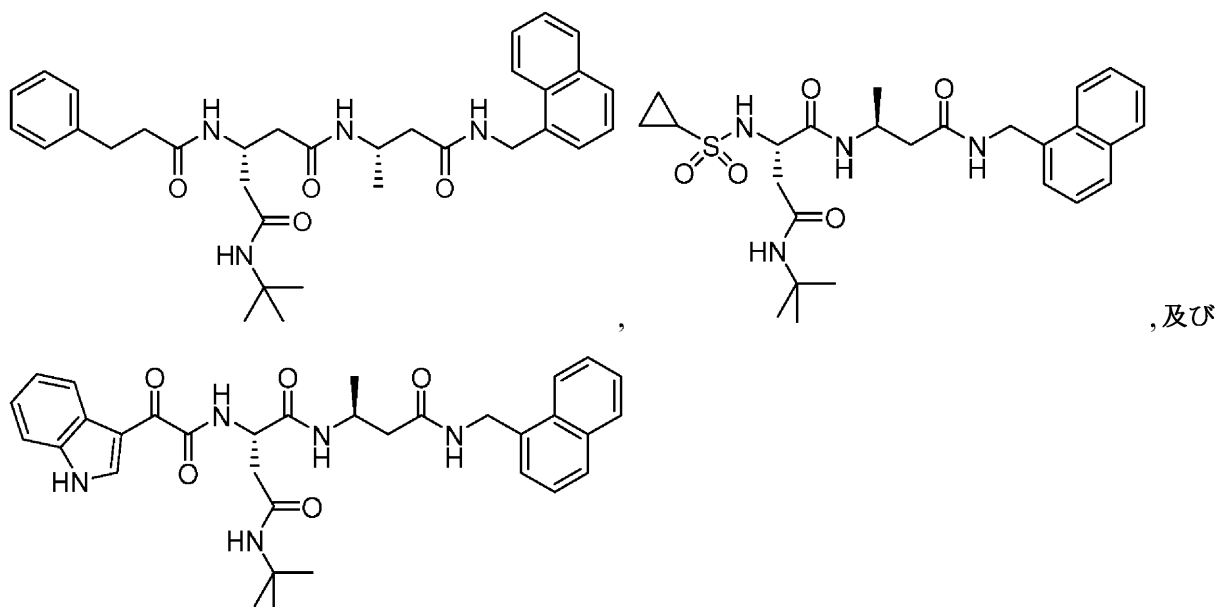
30



10

20

30



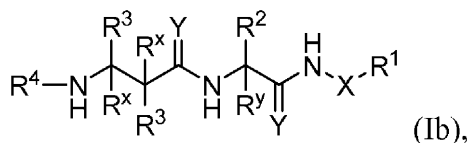
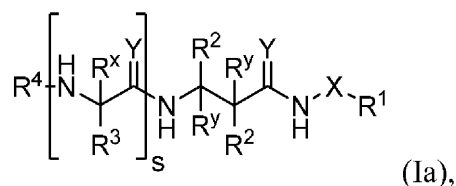
10

からなる群から選択される、本発明1020の化合物。

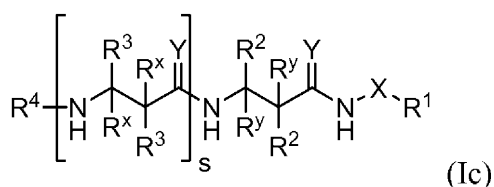
[本発明1027]

対象における癌、免疫障害、自己免疫障害、神経変性障害もしくは炎症性障害の治療方法、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための方法であって、式 (I a)、式 (I b) または式 (I c) の化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、前記方法：

20



30



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

40

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 及び $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ からなる群から独立して選択され；

50

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

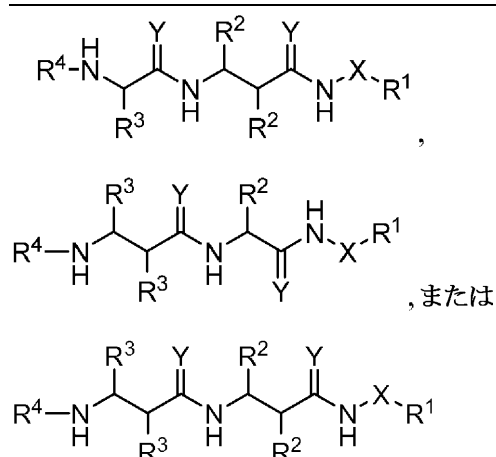
nは、0、1、2または3であり；

qは、0、1または2であり；かつ

sは、0または1である。

[本発明1028]

式(Ia)、式(Ib)、または式(Ic)の化合物が次式：



を有する、本発明1027の方法。

[本発明1029]

R^1 が、

10

20

30

40



R¹¹が、ハロゲン、シアノ、-CF₃、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、本発明1027の方法。

$$\overline{\text{R}^2 \text{が、Me、} -\text{CH}_2(\text{Me})_2、-\text{CH}_2\text{OMe、}}$$


[本 発 明 1031]

30

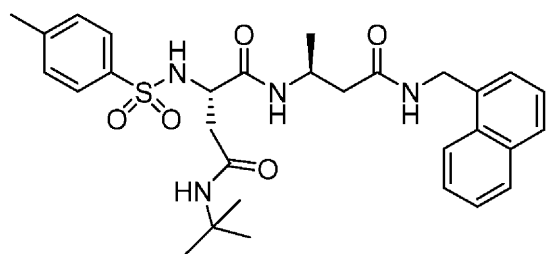
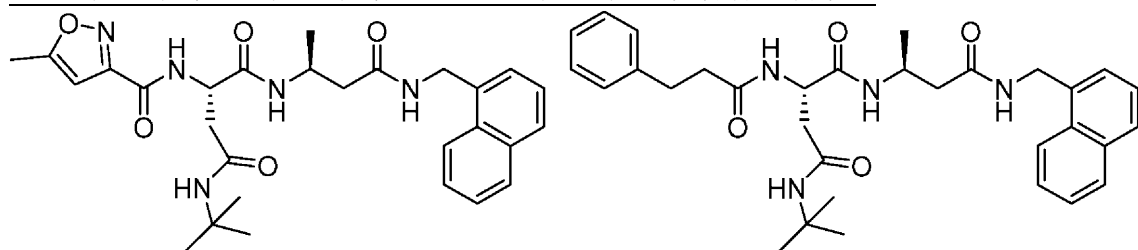
[本發明1032]

40

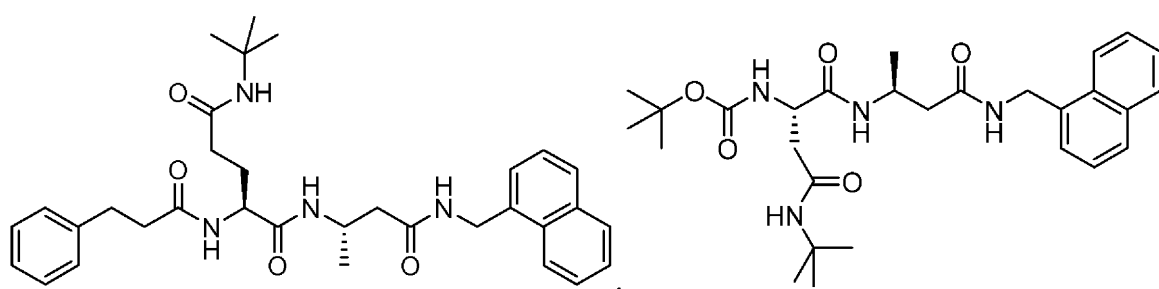
l は、0、1、2、3または4であり；
m は、0、1、2、3、4または5であり；
n は、0、1、2または3であり；かつ

[本 発 明 1033]

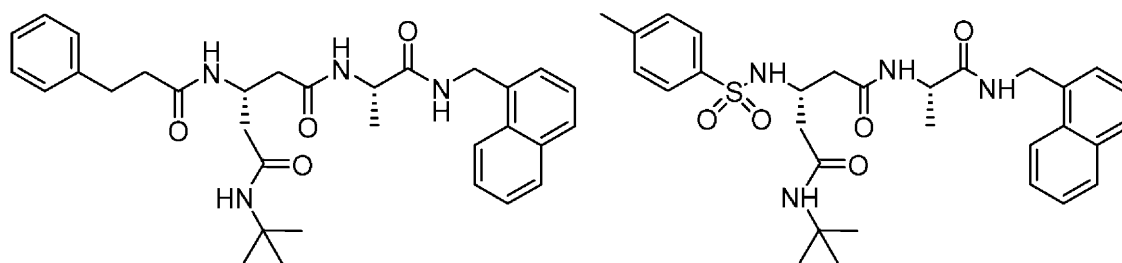
式 (I a)、式 (I b)、または式 (I c) の化合物が以下：



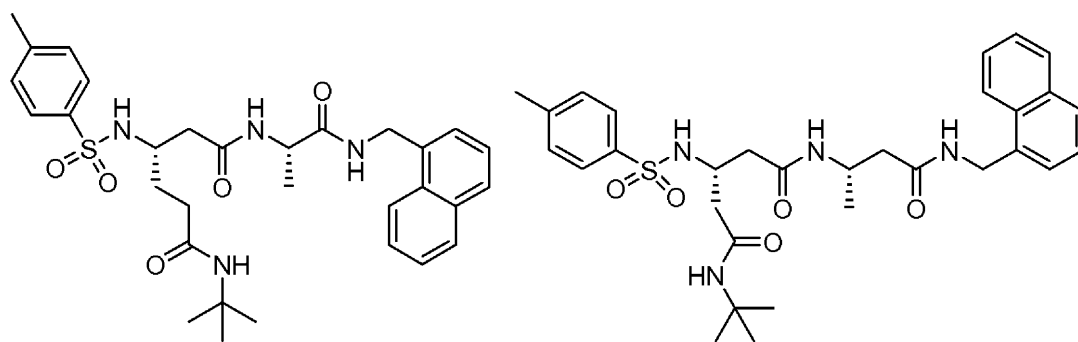
10



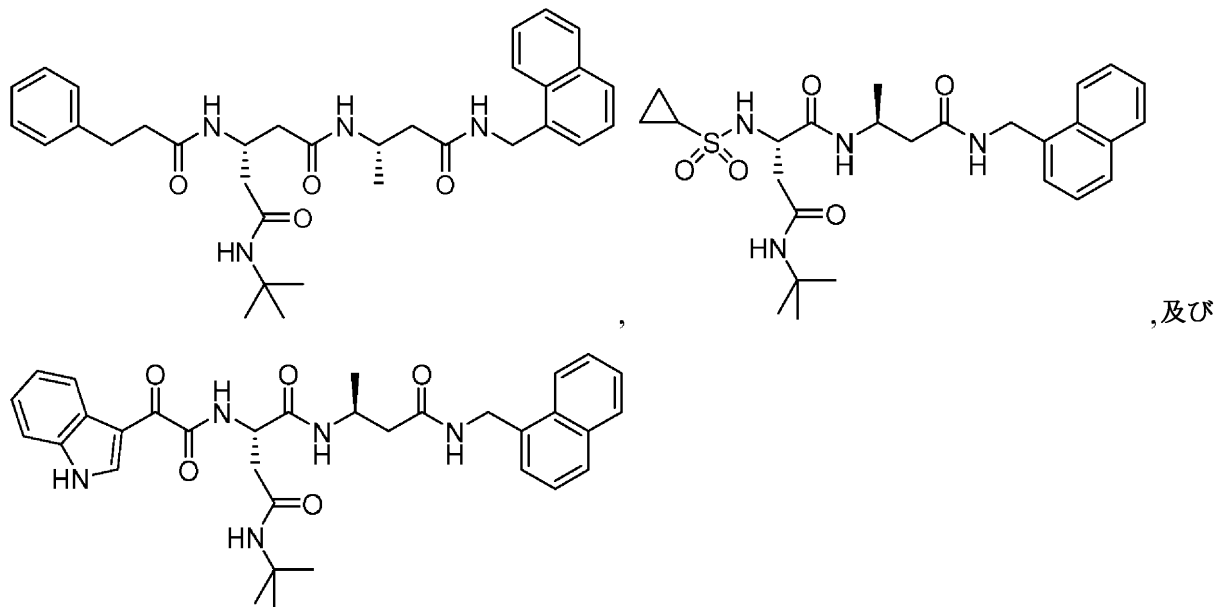
20



30



40



10

からなる群から選択される、本発明1027の方法。

[本発明1034]

関節炎、大腸炎、多発性硬化症、及びループスからなる群から選択される自己免疫障害を治療する、本発明1027の方法。

20

[本発明1035]

移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防に使用される免疫抑制が、移植された臓器または組織に提供される、本発明1027の方法。

[本発明1036]

クローン病である炎症性障害を治療する、本発明1027の方法。

[本発明1037]

腫瘍性障害、血液の悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される癌を治療する、本発明1027の方法。

[本発明1038]

治療的有效量の本発明1020の化合物、及び

30

薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】選択されたジペプチド模倣薬によるヒト i - 20 S β 5 i 及び c - 20 S β 5 c の阻害を示すグラフである。

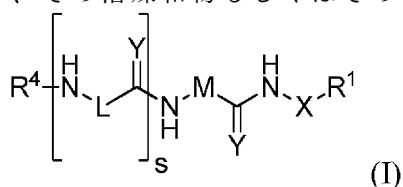
【発明を実施するための形態】

【0013】

発明の詳細な説明

本発明の一態様は、式 (I) の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグに関する：

40



(I)

式中、

L は、 $-(CR^3R^x)_p-$ であり；

M は、 $-(CR^2R^y)_r-$ であり；

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単

50

環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 及び $-(CH_2)_mC(O)OBn$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、H、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q-$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

pは、1または2であり；

qは、0、1または2であり；

rは、1または2であり；かつ

sは、0または1であり；

ただし、sが0であるとき、rは2であり、sが1であるとき、 $r+p \geq 3$ である。

【0014】

上記及び本明細書の記載を通じて使用される場合、以下の用語は、別段の指示がない限り、以下の意味を有するものと理解される。本明細書で別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術的用語及び科学的用語はすべて、本技術が属する分野の当業者に共通に理解されるものと同じ意味を有している。本明細書の用語に複数の定義がある場合、特に明記しない限り、本セクションの定義を優先する。

【0015】

用語「アルキル」は、鎖に約1～約6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状であり

10

20

30

40

50

得る脂肪族炭化水素基を意味する。分枝状とは1つ以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチルまたはプロピルが、直鎖アルキルに結合していることを意味する。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及び3-ペンチルが挙げられる。

【0016】

用語「シクロアルキル」は、約3～約7個の炭素原子、好ましくは約5～約7個の炭素原子をもつ非芳香族単環式または多環式の環構造を意味する。例示的な単環式シクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。

【0017】

用語「アリール」は、6～約14個の炭素原子、好ましくは6～約10個の炭素原子をもつ芳香族単環式または多環式の環構造を意味する。代表的なアリール基として、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【0018】

用語「ヘテロアリール」は、約5～約14個の環原子、好ましくは約5～約10個の環原子をもつ芳香族単環式または多環式の環構造を意味し、このとき環構造内の原子のうち、1個以上は炭素以外の元素（複数可）、例えば、窒素、酸素または硫黄である。多環式の環構造の場合、「ヘテロアリール」として定義されるには、環構造において環の1個のみが芳香族である必要がある。好適なヘテロアリールは、約5～6個の環原子を含む。ヘテロアリールの前の接頭辞アザ、オキサ、チオは、それぞれ少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子が環原子として存在することを意味する。ヘテロアリールの窒素原子は、酸化されていてもよく、対応するN-オキシドになる。代表的なヘテロアリールとしては、ピリジル、2-オキソピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、インドリニル、2-オキソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、キノキサリニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシニル、ベンゾ[1, 2, 3]トリアジニル、ベンゾ[1, 2, 4]トリアジニル、4H-クロムエニル、インドリジニル、キノリジニル、6aH-チエノ[2, 3-d]イミダゾリル、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、チエノ[2, 3-b]フラニル、チエノ[2, 3-b]ピリジニル、チエノ[3, 2-b]ピリジニル、フロ[2, 3-b]ピリジニル、フロ[3, 2-b]ピリジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、フロ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-b]ピラジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジニル、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジニル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、3, 3-ジメチル-2-オキソインドリニル、2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾリル、ベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニル、3-オキソ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-2(3H)-イルなどが挙げられる。

【0019】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環」は、炭素原子、ならびに窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択された1～5個のヘテロ原子で構成される、

安定な3～18員環（ラジカル）を指す。本出願の目的には、複素環は単環式または多環式の環構造であってよく、融合型、架橋型またはスピロ型の環構造を含み得る。更に複素環の窒素、炭素または硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は四級化されていてもよく、複素環は部分的または完全に飽和されてもよい。このような複素環の例としては、アゼピニル、アゾカニル、ピラニルジオキサニル、ジチアニル、1,3-ジオキサラニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピロリジニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド及びチアモルホリニルスホンが挙げられるが、これに限定されない。更なる複素環及びヘテロアリアルは、Katritzky et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds, Vol. 1-8, Pergamon Press, N. Y. (1984)に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0020】

用語「非芳香族複素環」は、3～10個の原子、好ましくは4～約7個の炭素原子を含有する非芳香族単環式構造を意味し、このとき環構造内の原子のうち、1個以上は炭素以外の元素（複数可）、例えば、窒素、酸素または硫黄である。代表的な非芳香族複素環基としては、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジニル、2-オキソピペリジニル、アゼパニル、2-オキサゼパニル、2-オキソオキサゾリジニル、モルホリノ、3-オキソモルホリノ、チオモルホリノ、1,1-ジオキソチオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-オキサジニルなどが挙げられる。

【0021】

本明細書で使用される用語「単環式」は、1つの環を有する分子構造を示す。

【0022】

本明細書で使用される用語「多環式（「polycyclic」または「multicyclic」）」は、2つ以上の環を有する分子構造を示し、融合環、架橋環またはスピロ環を含むがこれに限定されない。

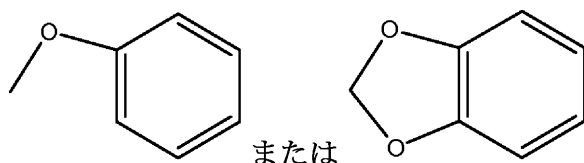
【0023】

「保護」、「脱保護」及び「保護された」官能基に関連する用語は、本出願を通じて見出される。このような用語は当業者に十分に理解されており、一連の試薬による連続処理を伴う工程に関連して使用される。その意味での保護基とは、保護されないと官能基が反応するが、反応が望ましくない工程段階の間、官能基をマスクするために使用する基を指す。保護基はその段階で反応を防止するが、その後除去し、元の官能基を露出させてもよい。除去または「脱保護」は、妨げようとする官能基による反応（複数可）が完了した後発生する。したがって、本明細書に記載される工程で使用するとき、一連の試薬を特定する場合、当業者は「保護基」に適すると思われる、これらの基を容易に想定することができる。その目的に好適な基は、化学分野の標準教科書、例えばGreene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1991)で考察されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0024】

用語「アルコキシ」は、酸素を介して親構造体に結合された直鎖状、分枝状または環状を構成する1～8個の炭素原子及びこれらの組み合わせをもつ基を意味する。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシとは、1～4個の炭素を含有する基を指す。本特許出願の目的では、アルコキシはまた、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシ

を含み、この場合、各酸素原子は原子、鎖または環に結合し、そこからメチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基が環を形成するようにペンダント化される。したがって、例えば、アルコキシで置換されたフェニルは、例えば、



である。

【0025】

複素環の窒素に隣接して表されたヒドロキシ基を有する化合物は、「ケト」形態で存在し得る。例えば、3-(2-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸は、3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸として存在し得る。

【0026】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0027】

用語「置換された」または原子の「置換」は、指定された原子と接する1個以上の水素を、示された群からの選択物で置き換えることを意味する(ただし、指定された原子の通常の価数を越えない)。

【0028】

「非置換」原子は、それらの価数によって規定される水素原子すべてをもつ。置換基がケト(すなわち=O)であるとき、その原子と接する2つの水素が置換される。置換基及び/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせにより安定化合物が得られる場合に限り可能である。ここでの「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物から有用な純度に単離し、有効な治療薬へ製剤化する工程に耐える十分な堅牢性のある化合物を意味する。

【0029】

用語「置換されていてよい」は、基が、その基(単一原子と接する複数の置換基を含む)の各置換可能な原子に置換基を有してもよいことを示す際に使用される。ただし、指定された原子の通常の価数を越えず、各置換基の同一性は他の置換基とは無関係である。残基ごとに最大3個の水素原子が、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、カルボアルコキシ(アルコシカルボニルとも称する)、カルボキシアミド(アルキルアミノカルボニルとも称する)、シアノ、カルボニル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、メルカプト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、アシルアミノ、アミジノ、フェニル、ベンジル、ヘテロアリール、フェノキシ、ベンジロキシまたはヘテロアリールオキシと置換される。「非置換」原子は、その価数によって規定される水素原子すべてをもつ。置換基がケト(すなわち=O)であるとき、その原子と接する2つの水素が置換されている。置換基及び/または可変基の組み合わせは、このような組み合わせにより安定化合物が得られる場合に限り可能である。ここでの「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物から有用な純度に単離し、有効な治療薬へ製剤化する工程に耐える十分な堅牢性のある化合物を意味する。

【0030】

用語「治療方法」は、本明細書に記載する障害と関連する症状及び/または影響の軽減または緩和を意味する。本明細書で使用される場合、患者の「治療」への言及は予防を含むことを意図する。

【0031】

用語「本発明の化合物」及び同等の表現は、上記に記載した一般式(I)、式(Ia)、式(Ib)及び式(Ic)の化合物を包含することを意図し、この表現には、プロドラ

10

20

30

40

50

ッグ、薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば水和物）を含む（文脈でそれが許容される場合）。同様に、中間体を指すとき、それらがそれ自体特許請求の範囲に記載されているかどうかを問わず、その塩及び溶媒和物を包含することを意味する（文脈でそれが許容される場合）。明確化を目的として、文脈でそれが許容される場合に特別な事例が本文に記載されている場合があるが、これらの事例は単に例示を目的としており、文脈でそれが許容される場合に他の事例を除外することを意図しない。

【0032】

用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の比較的非毒性である無機及び有機の酸付加塩及び塩基付加塩を意味する。これらの塩は、化合物の最終的な単離及び精製時にその場で調製することができる。特に、酸付加塩は、遊離塩基形態の精製済み化合物を好適な有機酸または無機酸と個別に反応させ、それによって生成された塩を単離することにより調製することができる。例示的な酸付加塩としては、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトオビオン酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、メチレンビス-*o*-ヒドロキシナフトエ酸、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ-*p*-トルオイル酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルホン酸塩、キナテスラウリルスルホン酸塩などが挙げられる（例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Berge et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1-9 (1977) and Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418を参照）。また、酸形態の精製済み化合物を好適な有機塩または無機塩と個別に反応させ、それによって生成された塩を単離することにより、塩基付加塩を調製することもできる。塩基付加塩は、薬学的に許容される金属塩及びアミン塩を含む。好適な金属塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、バリウム塩、亜鉛塩、マグネシウム塩及びアルミニウム塩を含む。ナトリウム塩及びカリウム塩が好ましい。好適な無機塩基付加塩は、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム及び水酸化亜鉛を含む金属塩基から調製される。好適なアミン塩基付加塩は、安定な塩を形成するために十分な塩基性を有するアミンから調製され、好ましくは、医薬用途に適した低毒性及び許容性により医薬品化学に一般的に使用されるアミン、例えば、アンモニア、エチレンジアミン、*N*-メチルグルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、*N*-ベンジルフエネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアビエチルアミン、*N*-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸（例えば、リジン及びアルギニン）、ジシクロヘキシルアミンなどを含む。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなく、ヒト及び下等動物の組織に接触させて使用するのに適しており、妥当なベネフィット／リスク比に見合う、意図する用途で効能がある本発明による有用な化合物のプロドラッグ、ならびに可能な場合は本発明の化合物の双性イオン形態を意味する。用語「プロドラッグ」は、例えば血液中の加水分解によって、生体内で迅速に変換され、上記式の親化合物を産生する化合物を意味する。代謝切断によって、生体内で迅速に変換され得る官能基は、本発明の化

化合物のカルボキシル基と反応性のある種類の基を形成する。これには、アルカノイル（例えばアセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、非置換及び置換アロイル（例えばベンゾイル及び置換ベンゾイル）、アルコキシカルボニル（例えばエトキシカルボニル）、トリアルキルシリル（例えばトリメチルシリル及びトリエチルシリル）、ジカルボン酸（例えばスクシニル）と形成されるモノエステルなどの基が挙げられるが、これに限定されない。このような基をもつ化合物は、本発明で有用な化合物の代謝切断可能な基が容易に生体内で切断されることにより、プロドラッグとして機能する。代謝切断可能な基をもつ化合物は、代謝切断可能な基が存在することにより、親化合物に与える可溶性及び／または吸収速度が増強される結果、生体利用性の改善を示すことができるという利点を有する。プロドラッグについての包括的な考察は以下の文献に示されている：Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology, K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, p. 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" p. 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, p. 1-38 (1992); J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); Nakeya et al, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); Higuchi et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987) (これらの文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる)。プロドラッグの例としては、本発明の化合物内のアルコール官能基及びアミン官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体及び安息香酸誘導体を含むが、これに限定されない。

【0034】

用語「溶媒和物」は、好適な溶媒の分子が結晶格子内に取り込まれている、固体状態の式(I)、式(Ia)、式(Ib)及び式(Ic)の化合物を指す。治療投与に好適な溶媒は、その投与量で生理学的に耐容性である。治療投与に好適な溶媒の例は、エタノール及び水である。水が溶媒であるとき、その溶媒和物を水和物と呼ぶ。一般に、溶媒和物は、適切な溶媒に化合物を溶解させ、冷却してまたは貧溶媒を使用して溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は通常、周囲条件下で乾燥または共沸される。

【0035】

用語「治療的有効量」は、望ましい治療効果を得るのに効果的な本発明の化合物量を表すことを意図する。このような量は、一般に、当業者が本明細書に記載する内容を考慮して決定及び算出できる範囲内で多数の要因に応じて変化する。これには、特定の対象、ならびにその年齢、体重、身長、一般的身体状態及び病歴；特定の使用化合物、ならびに化合物の製剤化に使用する担体及び化合物に選択する投与経路；ならびに治療する症状の性質及び重度が含まれるが、これに限定されない。

【0036】

用語「医薬組成物」は、式(I)、式(Ia)、式(Ib)及び式(Ic)の化合物及び少なくとも1種の構成成分を含む組成物を意味し、該構成成分には、投与方式及び剤形の性質に応じて、薬学的に許容される担体、希釈液、アジュバント、賦形剤またはビヒクル、例えば防腐剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、着香剤、芳香剤、抗微生物剤、抗真菌剤、潤滑剤及び分散剤が含まれる。懸濁剤の例としては、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天（寒天及び

トラガカント) またはこれらの物質の混合物が挙げられる。微生物の作用の予防は、各種の抗微生物剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保することができる。また、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましい場合もある。吸収遅延剤、例えば、アルミニウムモノステアレート及びゼラチンを使用して、注射可能な医薬剤形の持続的吸収をもたらすことができる。好適な担体、希釈液、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール、それらの好適な混合物、植物油（例えばオリーブ油）及び注射可能な有機エステル（例えばエチルオレエート）が挙げられる。賦形剤の例としては、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムが挙げられる。崩壊剤の例としては、デンプン、アルギン酸及びある種のケイ酸錯体を含む。潤滑剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルクならびに高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

10

【0037】

用語「薬学的に許容される」は、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴うことなく、ヒト及び下等動物の細胞に接触させて使用するのに適しており、妥当なベネフィット／リスク比に見合うことを意味する。

【0038】

用語「薬学的に許容される剤形」は、本発明の化合物の剤形を意味し、例えば、錠剤、糖衣錠、粉末剤、エリキシル剤、シロップ剤、液体製剤を含み、これには、懸濁剤、スプレー剤、吸入剤、錠剤、トローチ剤、乳剤、液剤、顆粒剤、カプセル剤及び坐剤、ならびにリポソーム製剤を含む注射用液体製剤が含まれる。技術及び製剤については、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., の最新版で参照することができる。

20

【0039】

本明細書に記載する化合物は、1つ以上の不斉中心を含む場合があり、その結果、エナンチオマー、ジアステレオマー及びその他の立体異性形態を形成し得る。絶対的立体化学の観点から、各キラル中心を(R)－または(S)－で定義することができる。この専門用語は、このような可能性がある異性体すべて、ならびにその混合物を含むことを意味し、ラセミ体及び光学的に純粋な形態を含む。光学活性(R)－及び(S)－、(－)－及び(+)－、または(D)－及び(L)－異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を使用して調製することも、従来技術を使用して分離することもできる。本明細書に記載する化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的な非対称中心を含むとき、別段の指定がない限り、化合物はE及びZ幾何異性体を含むことを意図する。同様に、すべての互変異性形態も含むことを意図する。

30

【0040】

この専門用語はまた、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の「四級化」も想定する。塩基性窒素は、当業者に既知であるいずれかの試薬によって四級化することができる。これには、例えば、メチル、エチル、プロピル及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物などの低級アルキルハロゲン化物；ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルの硫酸化物を含む硫酸ジアルキル；デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物を含む長鎖ハロゲン化物；ならびにベンジル及びフェネチルの臭化物を含むアラルキルハロゲン化物が含まれる。このような四級化によって、水溶性もしくは脂溶性、または分散性の産物を得ることができる。

40

【0041】

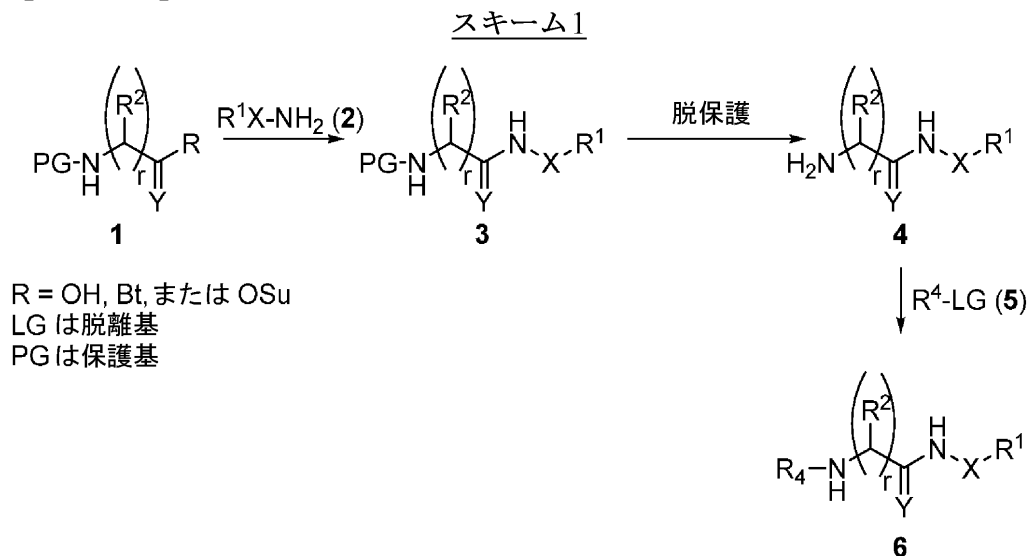
置換基の特性によっては、特定の置換基が結合され、環を形成できることが述べられている。特に明記しない限り、このような環は、種々の不飽和度（完全飽和から完全不飽和まで）を示してよく、ヘテロ原子を含んでよく、低級アルキルまたはアルコキシで置換されてもよいことを意図する。

【0042】

50

本発明の化合物は既知の方法に従って作成することができる。例えば、s が 0 である場合、本発明の化合物は、以下に概説するスキーム 1 及びスキーム 2 に従って調製することができる。

【0043】



10

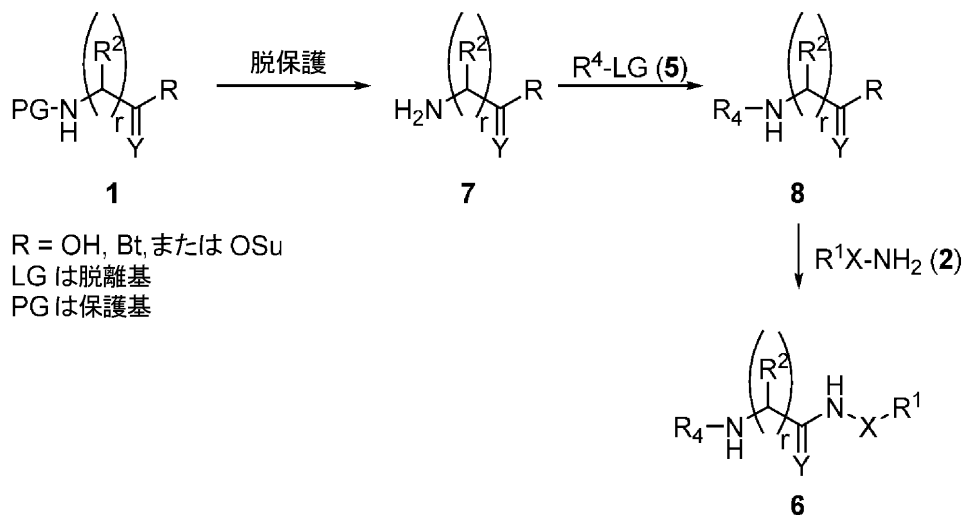
カルボン酸誘導体 (1) とアミン $\text{R}^1\text{X}-\text{NH}_2$ (2) との反応により、化合物 (3) が形成される。この反応は、種々の溶媒中、例えばジクロロメタン (CH_2Cl_2)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF) もしくはこの種の他の溶媒中、またはこのような溶媒の混合物中で実施することができる。反応過程の間、後で必要に応じて選択的に除去できる好適な保護基によって、アミノ酸またはペプチド断片の一連の反応に関与しないカルボン酸またはアミンを保護することができる。これらの基ならびにその選択及び化学的作用の詳細な説明は、“The Peptides, Vol. 3”, Gross and Meinenhofer, Eds., Academic Press, New York, 1981 に収録されており、該文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。このようなアミノ基に対して有用な保護基は、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル (t-Boc)、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc)、t-アミルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-(トリクロロシリル) エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc)、フタロイル、アセチル (Ac)、ホルミル、トリフルオロアセチルなどである。脱保護の後、アミン (4) は R^4-LG (5) (LG が脱離基に相当する) と反応し、最終生成物 (6) を形成する。

20

30

【0044】

スキーム2



10

あるいは、保護基 (PG) をもつカルボン酸誘導体 (1) を最初に脱保護した後、 $\text{R}^4\text{-LG (5)}$ (LG が脱離基に相当する) と反応させ、化合物 (8) を形成することができる。次いで、化合物 (8) はアミン (2) ($\text{R}^1\text{X-NH}_2$) と反応し、最終生成物 (6) を形成することができる。

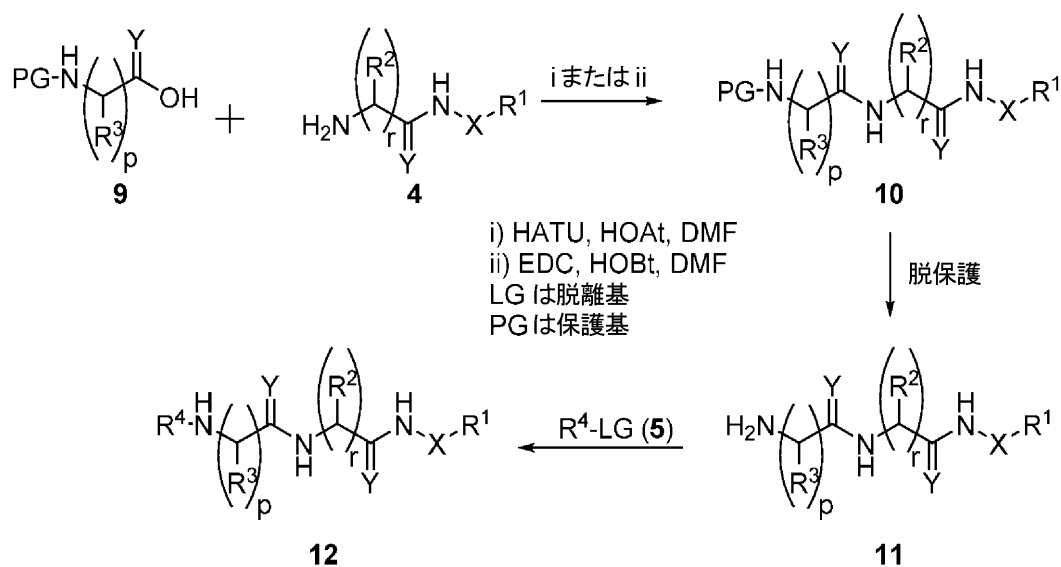
【0045】

20

s が 1 である場合、本発明の化合物は、以下に概説する一般スキーム (スキーム 3 ~ 7) に従って調製することができる。

【0046】

スキーム3



30

本発明の化合物は、アミノ酸の段階的カップリングによって調製してもよい。カップリング反応は、溶媒、例えばジクロロメタン (CH_2Cl_2)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF) またはこの種のその他溶媒中で実施される。カップリング過程の間、後で必要に応じて選択的に除去できる好適な保護基によって、アミノ酸またはペプチド断片の一連の反応に関与しないカルボン酸またはアミンを保護することができる。これらの基ならびにその選択及び化学的作用の詳細な説明は、“The Peptides, Vol. 3”, Gross and Meinenhofer, Eds., Academic Press, New York, 1981 に収録されており、該文献はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。このようなアミノ基に対して有用な保護基は、ベンジルオキシカルボニル (Cbz)、t-ブチルオキシカルボニル (t-Boc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc)、t-アミルオキシカ

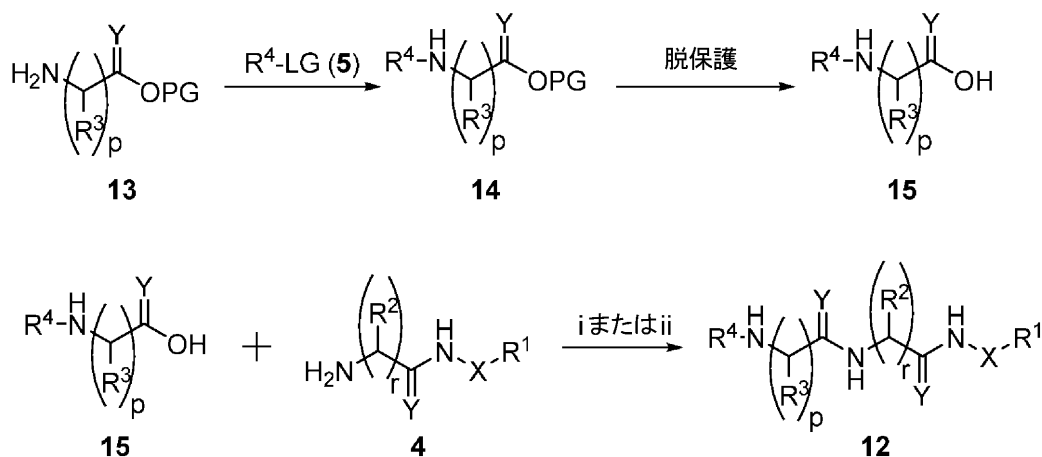
40

50

ルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-(トリクロロシリル)エトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、フタロイル、アセチル(Ac)、ホルミル、トリフルオロアセチルなどである。保護基(PG)をもつカルボン酸(9)をアミン(4)とカップリングし、化合物(10)を形成する。脱保護反応の後、化合物(11)は $R^4-LG(5)$ と反応し、最終生成物(12)を形成する。

【0047】

スキーム4



i) HATU, HOAt, DMF

ii) EDC, HOBT, DMF

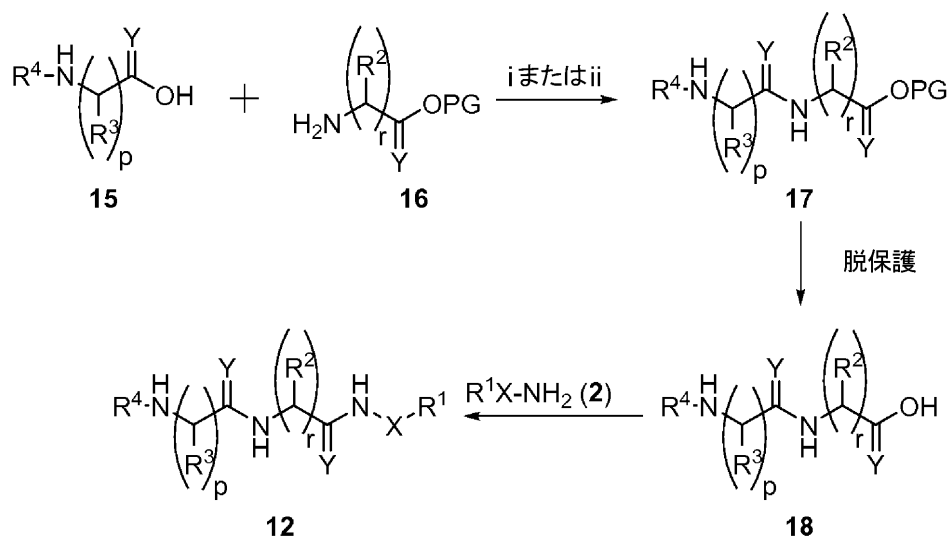
LG は脱離基

PG は保護基

あるいは、保護基(PG)をもつカルボン酸(13)を最初に $R^4-LG(5)$ (LGが脱離基に相当する)と反応させ、化合物(14)を形成することができる。次いで脱保護反応の後、酸(15)がアミン(4)とカップリングされ、最終生成物(12)を形成することができる。

【0048】

スキーム5



i) HATU, HOAt, DMF

ii) EDC, HOBT, DMF

LG は脱離基

PG は保護基

あるいは、酸(15)をアミノ酸(16)と最初にカップリングして、化合物(17)

10

20

30

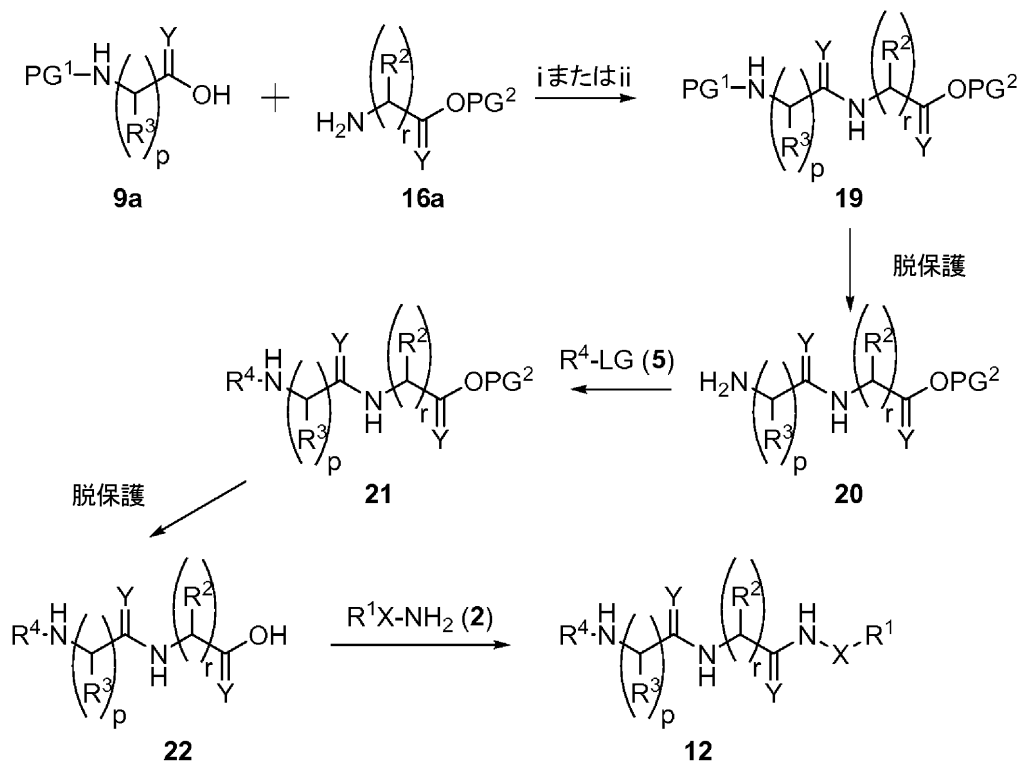
40

50

を形成することができる。脱保護反応の後、酸(18)はアミン(2) (R^1X-NH_2)と反応し、最終生成物(12)を形成することができる。

【0049】

スキーム6



i) HATU, HOAt, DMF

ii) EDC, HOBT, DMF

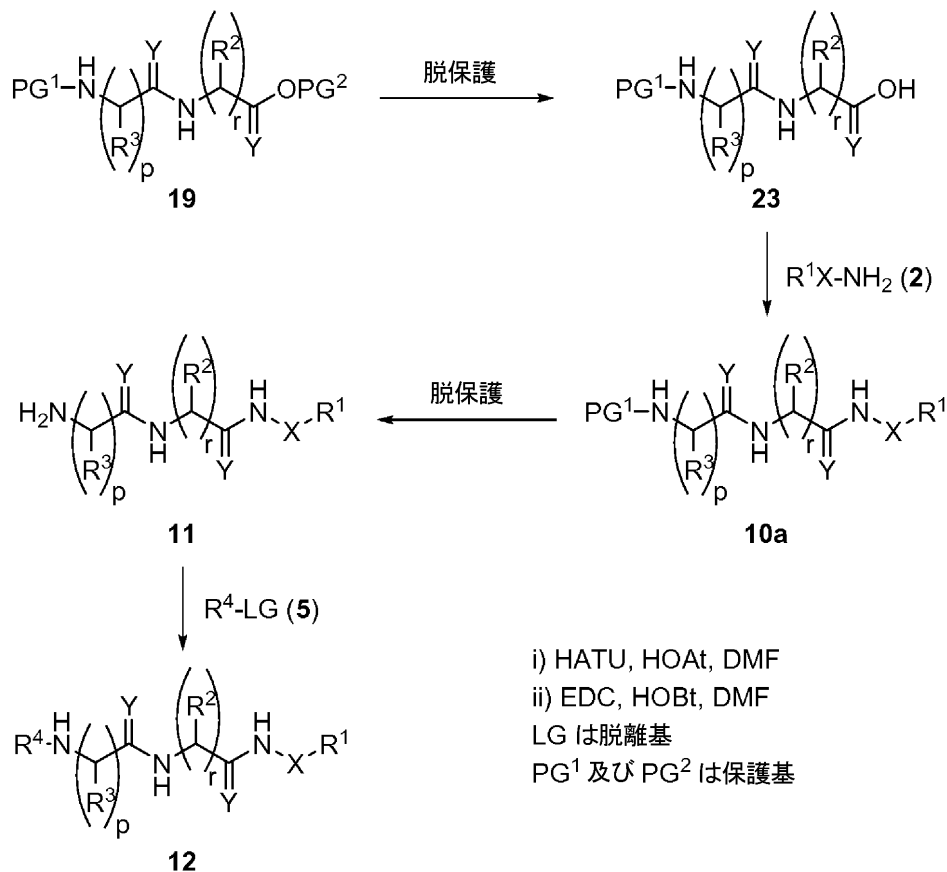
LG は脱離基

PG¹ 及び PG² は保護基

あるいは、アミノ酸(9a)をアミノ酸(16a)とカップリングして、化合物(19)を形成することができる。脱保護反応の後、酸(20)をR⁴-LG(5)(LGが脱離基に相当する)と反応させ、化合物(21)を形成することができる。脱保護反応の後、酸(22)はアミン(2) (R^1X-NH_2)とカップリングされ、最終生成物(12)を形成することができる。

【0050】

スキーム7



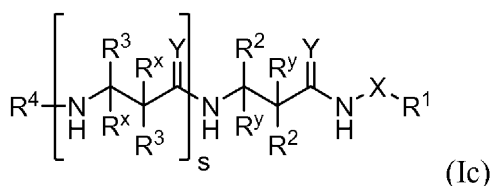
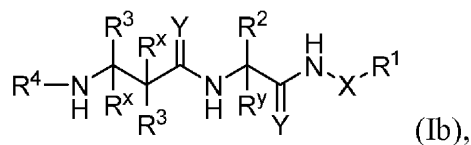
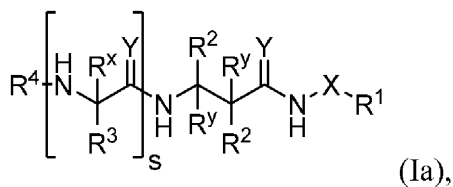
あるいは、脱保護反応の後、酸（23）をアミン（2）（ $\text{R}^1\text{X-NH}_2$ ）とカップリングして、化合物（10a）を形成することができる。脱保護反応の後、次いでアミン（11）を $\text{R}^4\text{-LG}$ （5）（LGが脱離基に相当する）と反応させ、最終生成物（12）を形成することができる。

【0051】

YがOである本発明の化合物は、既知の方法に従って、YがSであるそれらの類似体に容易に変換することができる。例えば、ローソン試薬を使用する。

【0052】

本発明の別の態様は、式（Ia）、式（Ib）または式（Ic）の化合物、またはその酸化物、その薬学的に許容される塩、その溶媒和物もしくはそのプロドラッグに関する：



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 及び $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール (Ar) 及びヘテロアリール (Het) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1～3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q-$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

qは、0、1または2であり；かつ

sは、0または1である。

【0053】

本発明による化合物は、式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib) 及び式 (Ic) の化合物を含む。一実施形態では、本発明による化合物は、式 (I) の化合物である。別の実施形態では、本発明による化合物は、式 (Ia)、式 (Ib) または式 (Ic) の化合物である。

【0054】

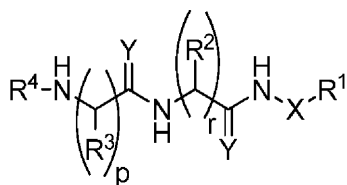
一実施形態では、化合物は、次式：

10

20

30

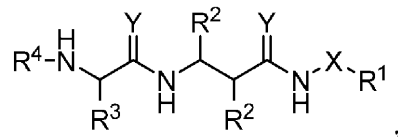
40



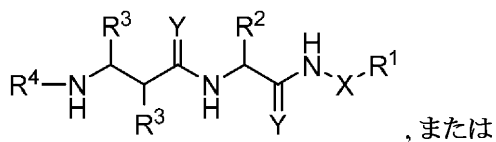
を有する。

【0055】

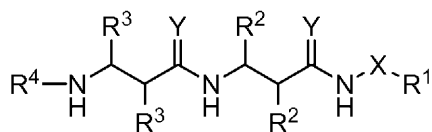
別の実施形態では、化合物は、次式：



10



, または

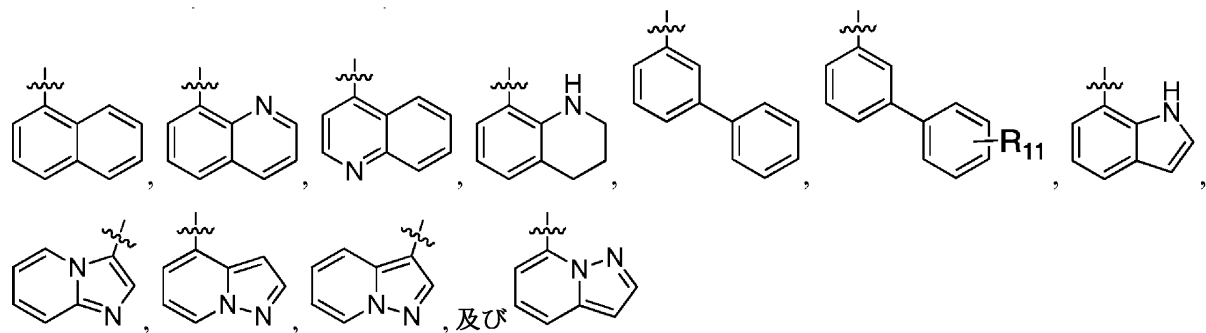
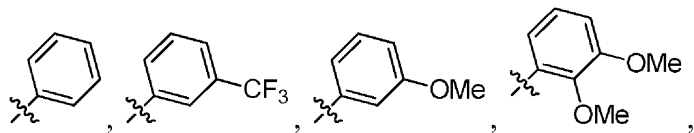


20

を有する。

【0056】

一実施形態は、 R^1 が、



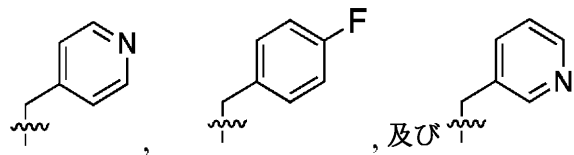
30

からなる群から選択され；かつ

R^{11} が、ハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明の化合物に関する。

【0057】

別の実施形態は、 R^2 が H、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、

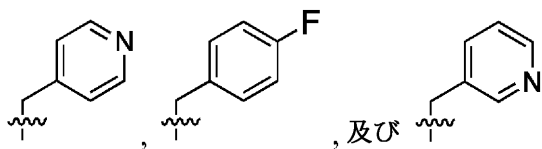


からなる群から選択される本発明の化合物に関する。

【0058】

別の実施形態は、 R^2 が、Me、 $-CH_2(Me)_2$ 、 $-CH_2OMe$ 、

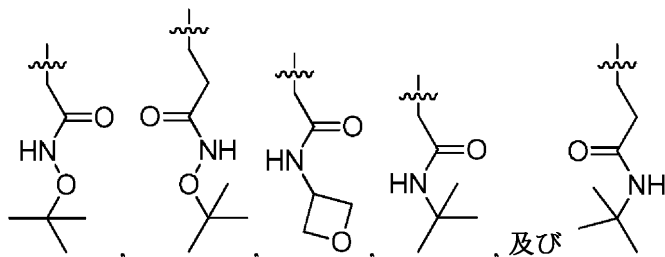
40



からなる群から選択される本発明の化合物に関する。

【0059】

一実施形態は、 R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OBn}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、

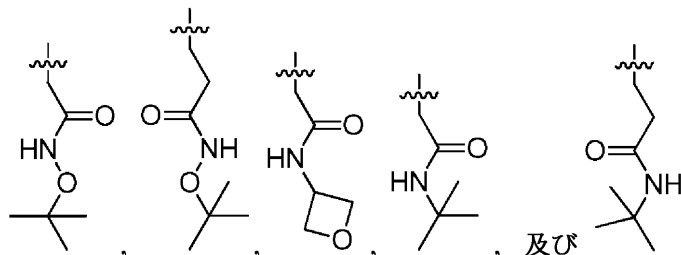


10

からなる群から選択される本発明の化合物に関する。

【0060】

別の実施形態は、 R^3 が、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、

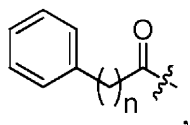


20

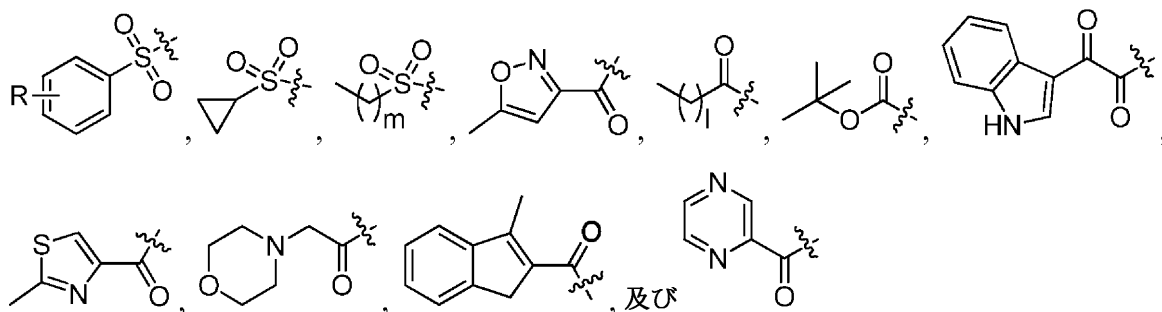
からなる群から選択される本発明の化合物に関する。

【0061】

別の実施形態は、 R^4 が、H、トリフルオロアセチル、



30



40

からなる群から選択され；

l は、0、1、2、3 または 4 であり；

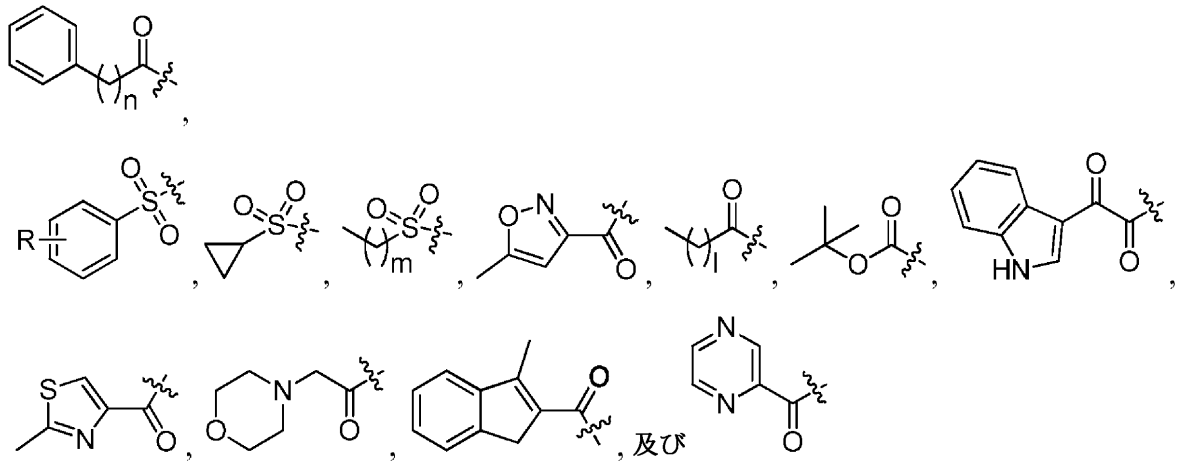
m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；かつ

R は、H、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、本発明の化合物に関する。

【0062】

更に別の実施形態は、 R^4 が、トリフルオロアセチル、



10

からなる群から選択され；

l は、0、1、2、3 または 4 であり；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

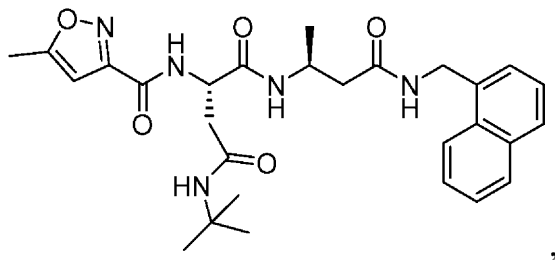
n は、0、1、2 または 3 であり；かつ

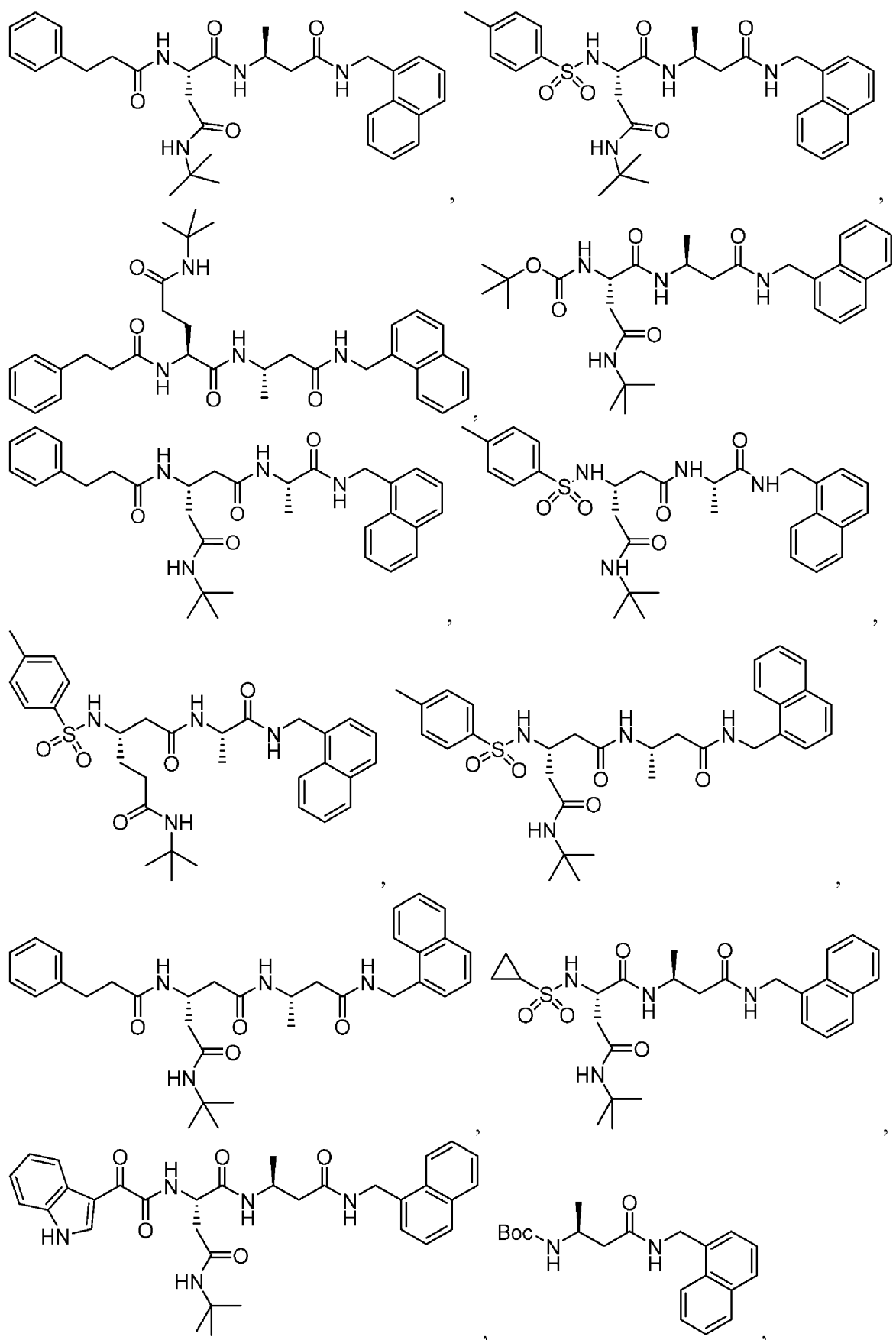
R は、H、ハロゲン、シアノ、C₁ - 6 アルキル及び C₁ - 6 アルコキシからなる群から選択される、本発明の化合物に関する。

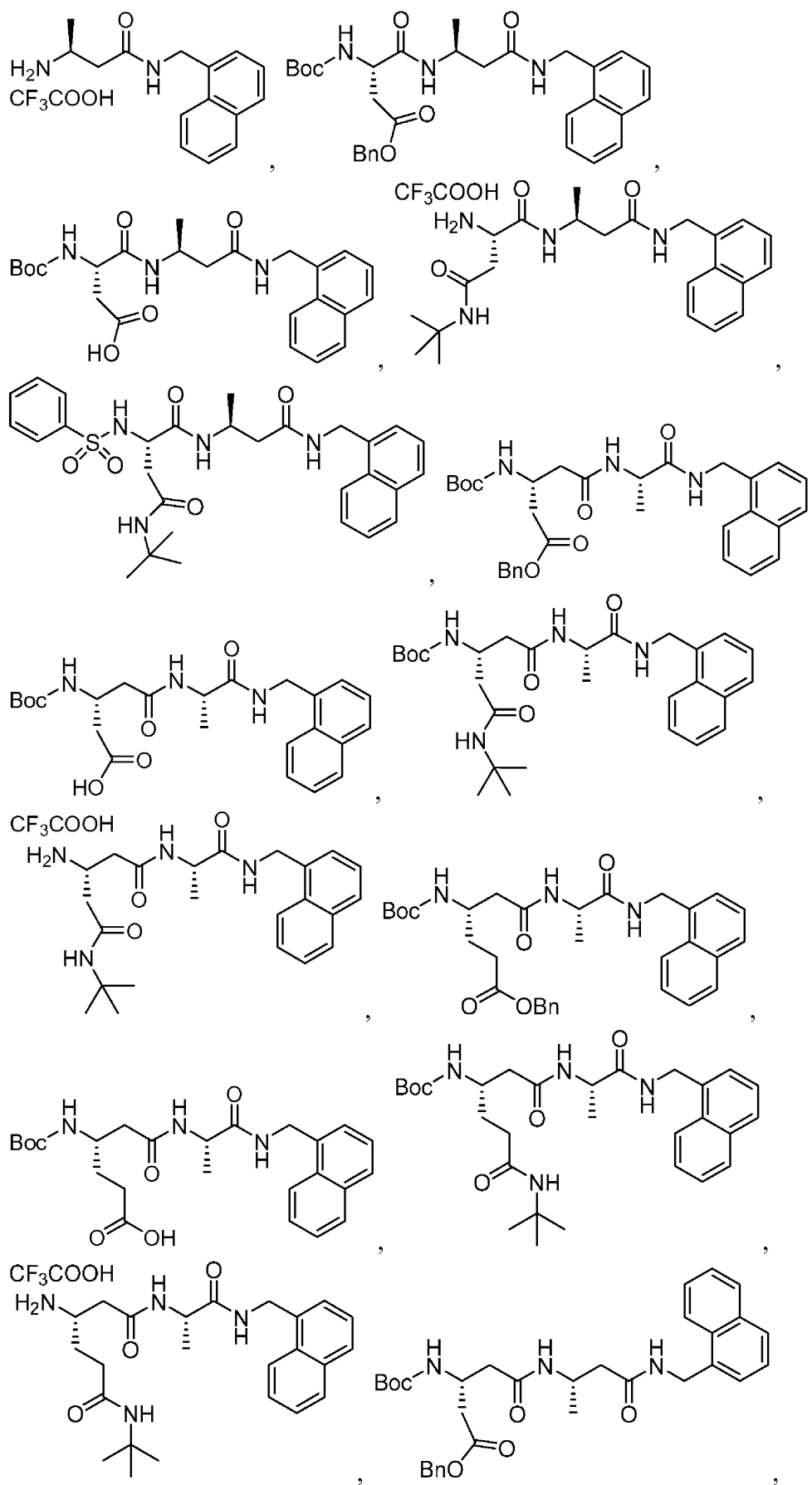
【0063】

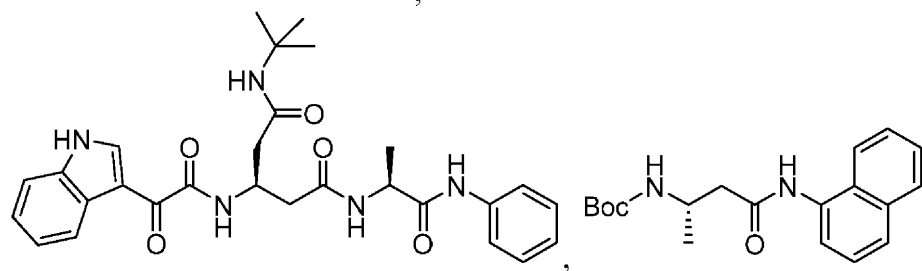
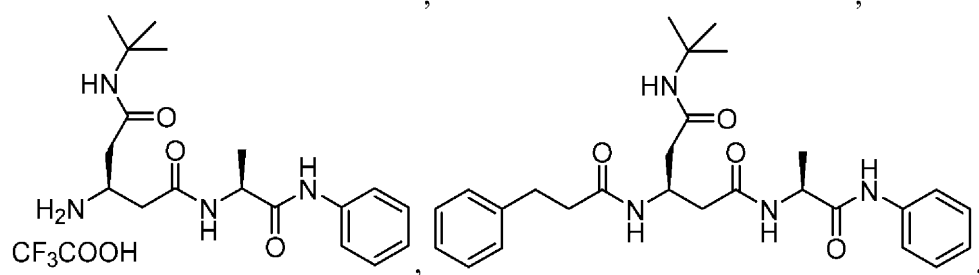
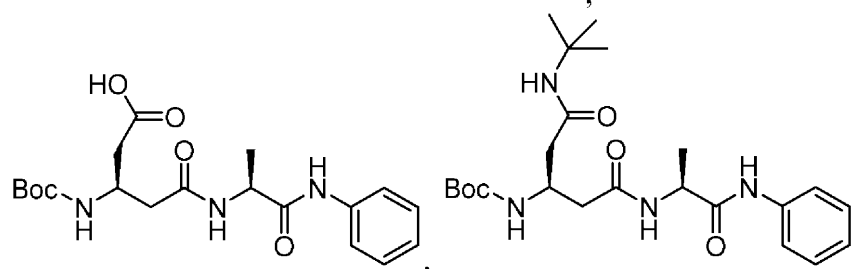
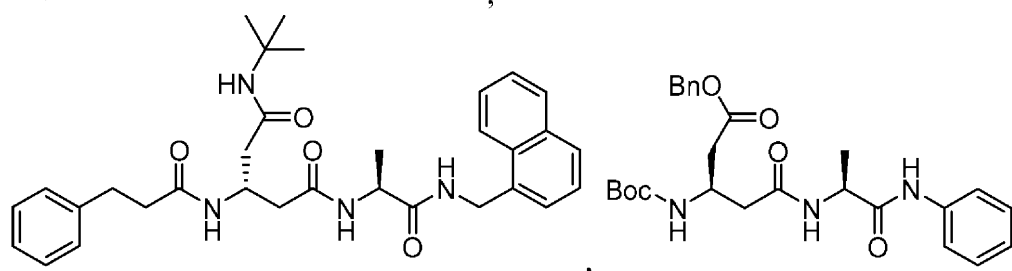
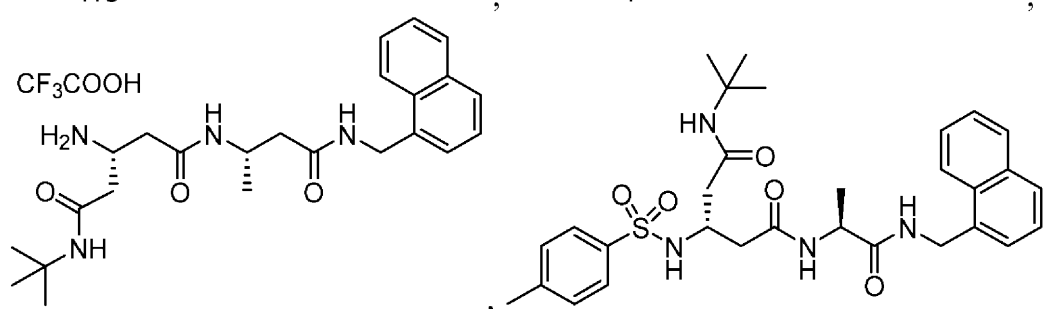
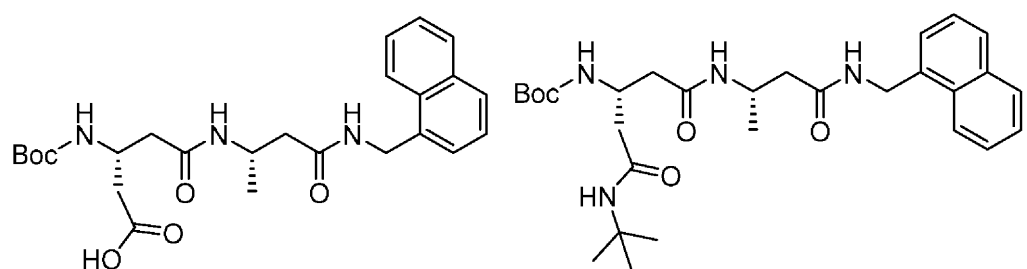
一実施形態は、化合物が以下：

20







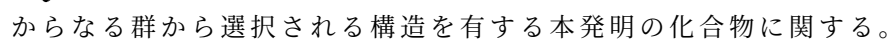


10

20

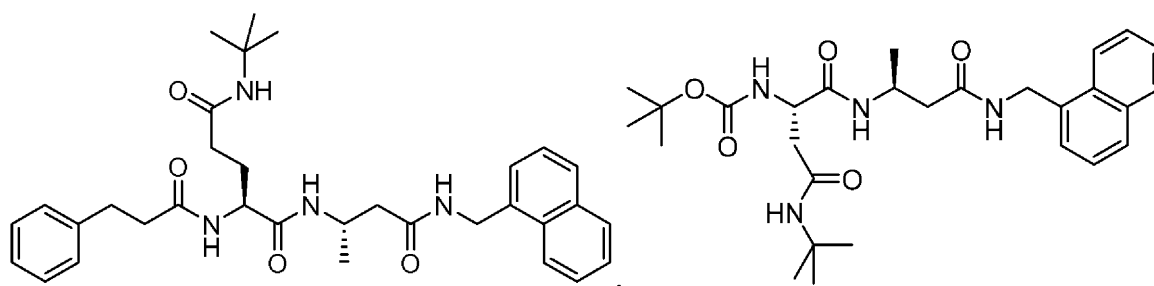
30

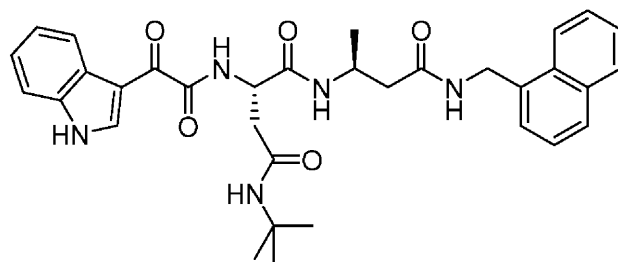
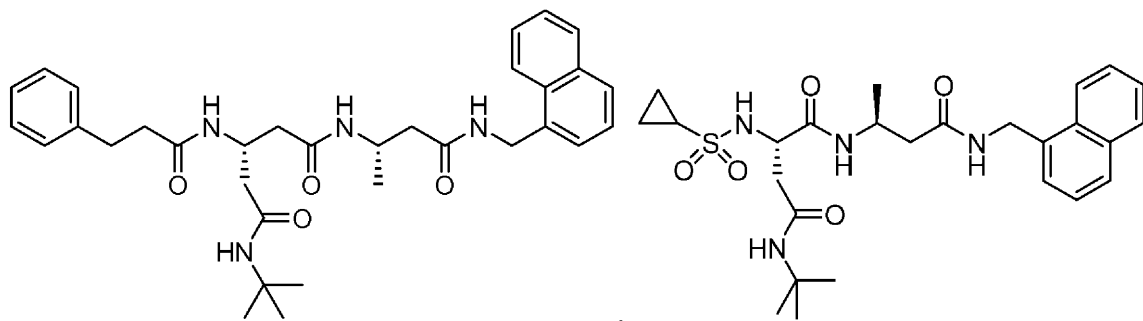
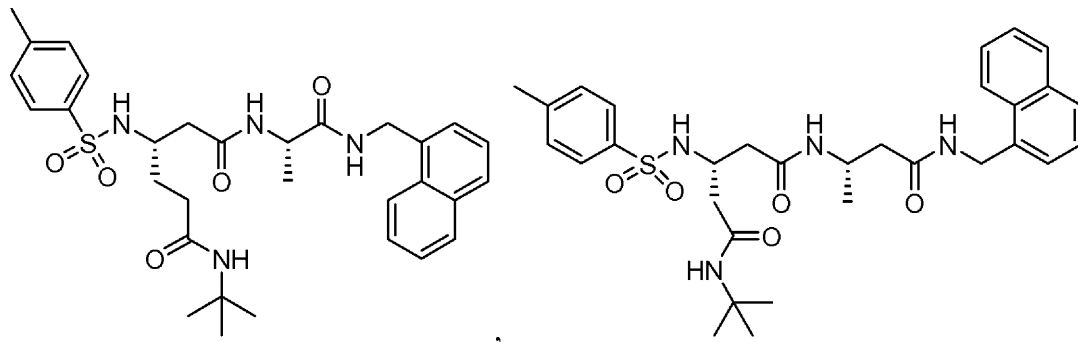
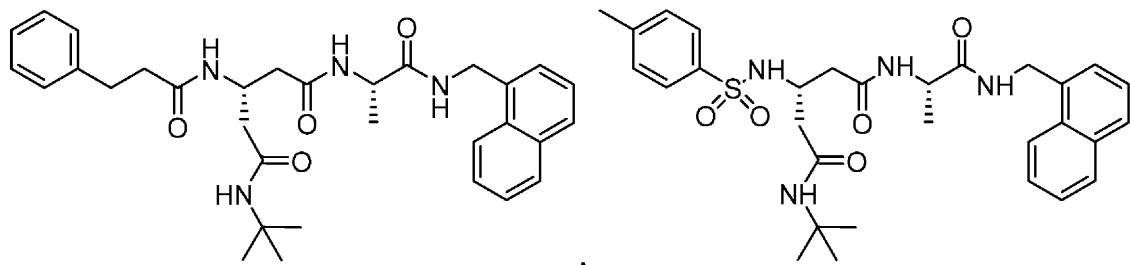
40



20

30





からなる群から選択される構造を有する本発明の化合物に関する。

【0065】

本発明の化合物を未加工の化学薬品として投与することも可能であり得るが、多くの場合、医薬組成物の一部として存在することが好ましい。したがって、本発明の別の態様は、治療的有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。担体は、この製剤の他の成分と適合性があり、かつその患者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならぬ。

【0066】

本発明による化合物は、式(I)、式(Ia)、式(Ib)及び式(Ic)の化合物を含む。一実施形態では、本発明による化合物は、式(I)の化合物である。別の実施形態では、本発明による化合物は、式(Ia)、式(Ib)または式(Ic)の化合物である。

【0067】

本発明の方法を実施するにあたり、対象の治療に適した薬剤を当技術のいずれかの標準的方法を使用して投与することができる。薬剤は、その適切な送達形態で、経口、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、または鼻腔内に投与することができる。本発明の組成物

10

20

,及び

30

40

50

は、単独投与または好適な医薬担体とともに投与してよく、固体または液体形態、例えば錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤、懸濁剤または乳剤であり得る。

【0068】

本発明の薬剤は、例えば、不活性希釈剤とともに、または吸収可能な可食担体とともに経口投与してもよく、あるいは硬質または軟質シエルカプセルに封入してもよく、あるいは錠剤に圧縮してもよく、あるいは食事の食物に直接混合してもよい。本発明の薬剤はまた、徐放性カプセルまたはナノチューブのようなデバイス内に組み込まれた徐放性形態で投与してもよい。このようなデバイスにより、時間及び投与量に関して柔軟性が得られる。経口的治療投与のために、本発明の薬剤を賦形剤と混合し、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤などの形態で使用してもよい。このような組成物及び製剤は、少なくとも0.1%の薬剤を含有しなければならないが、それより低濃度でも効能がある場合があり、実際にはそれが最適である。これらの組成物中の薬剤の比率は、無論変更してもよく、好都合には単位重量の約2%～約60%であり得る。このような治療に有用な組成物中の本発明の薬剤の量は、好適な用量が得られるような量である。

【0069】

具体的には、本発明の薬剤の経口剤形も企図される。誘導体の経口送達で有効性が得られるように、薬剤は化学修飾されていてもよい。一般に、企図される化学修飾は成分分子自体に対して少なくとも1つの部分の結合であり、この場合、前記部分により(a)タンパク質分解の阻害；及び(b)胃または腸から血流への取り込みが可能になる。また、1つまたは複数の成分の全体的安定性の増加、及び体内での循環時間の増加も望ましい。このような部分の例として、ポリエチレングリコール、エチレングリコールとプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリプロリンが挙げられる（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts," In: Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N. Y., pp. 367-383 (1981)）。使用し得る他のポリマーは、ポリ-1,3-ジオキソラン及びポリ-1,3,6-チオキソカン(tioxocane)である。上述したような薬学的用途に好適であるのは、ポリエチレングリコール部分である。

【0070】

錠剤、カプセル剤などは、トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどのバインダー；リン酸ニカルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；及びスクロース、ラクトース、スクラロースまたはサッカリンなどの甘味剤を含有してもよい。単位剤形がカプセルである場合、上記の種類の材料に加えて、液体担体（例えば脂肪油）を含有してもよい。

【0071】

その他の各種材料が、コーティングとして存在してもよく、または用量単位の物理形態を変更するために存在してもよい。例えば、錠剤をセラック、糖または両方でコーティングしてよい。シロップには、活性成分に加えて、甘味剤としてのスクロース、防腐剤としてのメチルパラベン及びプロピルパラベン、着色剤、及びサクランボ味またはオレンジ味などの着香剤を含有してよい。

【0072】

本発明の薬剤はまた、非経口投与されてもよい。薬剤の溶液または懸濁液を、水と適切に混和させた界面活性剤（例えばヒドロキシプロピルセルロース）で調製することができる。分散剤はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール及びそれらの油中混合物中で調製することもできる。例示的な油は、石油、動物性、植物性または合成由来のもの、例えば、ピーナッツオイル、ダイズ油または鉱油である。一般に、水、生理食塩水、水性ブドウ糖及び関連した糖溶液、ならびにグリコール（例えばプロピレングリコールまた

はポリエチレングリコール)は、特に注射可能な溶液に適した液体担体として好ましい。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの製剤は微生物の増殖を防止するための防腐剤を含有する。

【0073】

注射可能用途に適した医薬剤形としては、滅菌水溶液または分散液、及び滅菌注射用溶液または分散液を即席調製するための滅菌粉末剤が挙げられる。いずれの場合にも、剤形は滅菌されている必要があり、容易な注射針通過性(syringability)が存在する程度に流動的でなくてはならない。製造及び保管条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌及び真菌類の汚染作用に対抗する防腐性がなければならない。担体は、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及び液体ポリエチレングリコール)、それらの好適な混合物、及び植物油を含有する溶媒及び分散媒体であり得る。

10

【0074】

本発明の薬剤を体系的に送達することが望ましい場合、注射による(例えばボーラス注射または連続注入による)非経口投与に適するように製剤化してもよい。注射用製剤は、防腐剤を添加した単位剤形、例えばアンプルまたは複数回用量容器に存在してもよい。この組成物は、油性もしくは水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤または乳剤などの形態を取ってもよく、更に懸濁化剤、安定化剤及び/または分散剤などの調合剤を含有してもよい。

【0075】

本発明の薬剤の腹腔内またはクモ膜下腔内投与は、Medtronic(Northridge, CA)による記載のように、注入ポンプ装置を使用して達成することもできる。このような装置により、所望の化合物の連続注入が可能になり、複数回の充填及び複数操作を回避することができる。

20

【0076】

以前に記載されている製剤に加えて、この薬剤をデポ製剤として製剤化してもよい。このような長時間作用する製剤は、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料(例えば、許容される油中でエマルジョンとして)、またはイオン交換樹脂とともに、またはやや難溶性の誘導体として、例えばやや難溶性の塩として製剤化してもよい。

【0077】

本発明の薬剤はまた、エアゾール形態で直接気道に投与してもよい。エアゾールとして使用する場合、溶液または懸濁液中の本発明の薬剤を、好適な噴射剤、例えば、従来のアジバントを有する、プロパン、ブタンまたはイソブタンのような炭化水素噴射剤とともに、加圧エアゾール容器内に封入してよい。本発明の薬剤はまた、ネブライザーまたはアトマイザーのような非加圧形態で投与してもよい。

30

【0078】

癌または病原体感染症を治療するための本発明の組成物の有効量は、多数の異なる要因に応じて変化する。これには、例えば、癌の種類及びブステージまたは病原体感染症の種類、投与手段、標的部位、患者の生理的状態、他の薬物または治療の投与及び他の医学的合併症と関連する患者の身体状態が含まれる。治療用量は、安全性および有効性を最適化するように滴定される必要がある。

40

【0079】

本発明の組成物中の活性成分の比率は変更してもよく、好適な用量が必ず得られるような比率を構成する必要がある。言うまでもなく、複数の単位剤形をほぼ同時に投与してもよい。用いる用量は医師によって決定され、望ましい治療効果、投与経路及び治療期間、ならびに患者の病状に依存する。成人では、用量は一般に、吸入による1日当たり約0.01~約100mg/kg体重、好ましくは約0.01~約10mg/kg体重、経口投与による1日当たり約0.01~約100mg/kg体重、好ましくは0.1~70mg/kg体重、より特に0.1~10mg/kg体重、及び静脈内投与による1日当たり約0.01~約50mg/kg体重、好ましくは0.01~10mg/kg体重である。用量は、特定の場合ごとに、治療される対象に特徴的な要因、例えば年齢、体重、全身健康

50

【 0 0 8 0 】

【 0 0 8 1 】

10



20

30

40

50

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1~3 回置換されていてもよく；

X は、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q$ であり；

Y は、O または S であり；

k は、1、2 または 3 であり；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

n は、0、1、2 または 3 であり；

p は、1 または 2 であり；

q は、0、1 または 2 であり；

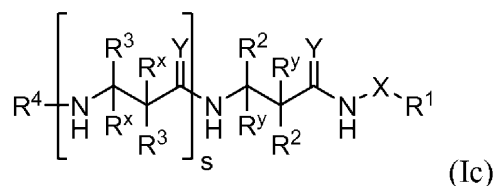
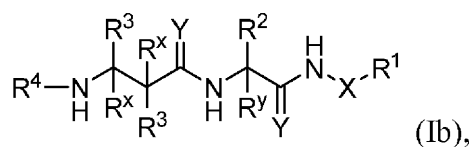
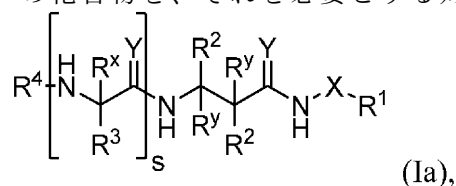
r は、1 または 2 であり；かつ

s は、0 または 1 であり；

ただし、s が 0 であるとき、r は 2 であり、s が 1 であるとき、 $r + p \geq 3$ である。

【0082】

本発明の更に別の態様は、対象における癌、免疫障害、自己免疫障害、神経変性障害もしくは炎症性障害の治療方法、または対象において移植された臓器もしくは組織に免疫抑制をもたらすための方法に関する。この方法は、式 (Ia)、式 (Ib) または式 (Ic) の化合物を、それを必要とする対象に投与する段階を含む；



式中、

R^1 は、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環からなる群から選択され、ここで、単環式及び二環式アリール、ビフェニル、単環式及び二環式ヘテロアリール、単環式及び二環式ヘテロシクリル、ならびに単環式及び二環式非芳香族複素環は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1~3 回置換されていてもよく；

R^2 は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール (Ar) は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で 1~3 回置換されていてもよく；

R^3 は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 及び $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ からなる群から独立して選択され；

R^4 は、 $-C(O)(CH_2)_nPh$ 、 $-C(O)CH_2NR^6R^7$ 、 $-SO_2Ar$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C(O)(CH_2)_nHet$ 、 $-C(O)C(O)Het$ 、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$

10

20

30

40

50

アルキル、 $-C(O)CF_3$ 、ヘテロアリール及び $-(CH_2)_nNR^6R^7$ からなる群から選択され、ここで、アリール(Ar)及びヘテロアリール(Het)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

R^5 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、非芳香族複素環、 $-NR^6R^7$ 及び $-CR^8R^9$ からなる群から選択され；

R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立してH、D、 C_{1-6} アルキル及び $-(CH_2)_kOH$ からなる群から選択されるか；

または R^6 及び R^7 は、それらが結合する窒素とともにモルホリン環を形成し；

または R^8 及び R^9 は、それらが結合する炭素とともにオキセタン環を形成し；

R^x は、その出現ごとに、H、D、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_mC(O)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_mC(O)NR^6R^7$ 及び $-CH_2C(O)R^5$ からなる群から独立して選択され；

R^y は、その出現ごとに、H、D、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OC_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2Ar$ 及び $-CH_2$ ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、アリール(Ar)は、その出現ごとにハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシからなる群から独立して選択される置換基で1~3回置換されていてもよく；

Xは、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-O-$ または $-(CD_2)_q-$ であり；

Yは、OまたはSであり；

kは、1、2または3であり；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、2または3であり；

qは、0、1または2であり；かつ

sは、0または1である。

【0083】

一実施形態では、自己免疫障害を治療する。自己免疫障害は、関節炎、大腸炎、多発性硬化症、ループス、全身性硬化症及びシェーグレン症候群からなる群から選択される。あるいは、自己免疫障害は、関節炎、大腸炎、多発性硬化症及びループスからなる群から選択される。

【0084】

別の実施形態では、免疫抑制は、移植された臓器または組織に提供される。免疫抑制は、移植拒絶反応及び移植片対宿主病の予防に使用される。

【0085】

別の実施形態では、炎症性障害を治療する。炎症性障害は、クローン病及び潰瘍性大腸炎である。あるいは、炎症性障害はクローン病である。

【0086】

更に別の実施形態では、癌を治療する。癌は、腫瘍性障害、血液学的悪性腫瘍及びリンパ性悪性腫瘍からなる群から選択される。

【実施例】

【0087】

以下の実施例は本発明の実施形態を例示するために提供されるものであって、いかなる形態においても本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0088】

実施例1-HATUカップリングの一般的手順

DMF(1.0当量)中のカルボン酸(1.0当量)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(1.2当量)、及び0.6Mの1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)をアルゴン雰囲気下でDMFに溶解させた。溶液を0℃に冷却し、アミンを添加した。0℃で5分間攪拌した後に、ヒューニツヒ塩基(3~4当量)を添加した。反応混合物を0℃で1時間加熱した。反応完了後(1時間、LCMSによってモニ

10

20

30

40

50

ター)、水(10 mL)を反応混合物に添加して、30分撹拌した。生成物を酢酸エチル抽出または沈殿物濾過のいずれかにより単離した。

【0089】

実施例2—EDCカップリングの一般的手順

カルボン酸(1.0当量)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(1.2当量)、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(1.3当量)をアルゴン雰囲気下でDMFに溶解させた。溶液を0℃に冷却し、tert-ブチルアミンを添加した。0℃で5分間撹拌した後に、ヒューニッヒ塩基(2~3当量)を添加した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、室温で一晩撹拌した。

10

【0090】

実施例3—Boc脱保護の一般的手順

物質をジクロロメタンに溶解させ、その溶液を0℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸(ジクロロメタンに対して20% v/v)を、0℃で絶えず撹拌しながら溶液に滴加した。混合物をゆっくりと室温まで温め(1時間にわたって)、反応が完了するまで撹拌した(LCMSによってモニター)。過剰なトリフルオロ酢酸及びジクロロメタンを蒸発させ、粗生成物を真空下で乾燥させた。

【0091】

実施例4—O-脱ベンジル化の一般的手順

物質をメタノールに溶解させた。パラジウム炭素(10%)を慎重に添加した。フラスコから残留空気を排出し、混合物を水素バルーンを使用して水素雰囲気下で室温にて3~4時間撹拌した。反応完了後、混合物をセライトに通して濾過した。濾液を蒸発させ、真空下で乾燥させて生成物を得た。

20

【0092】

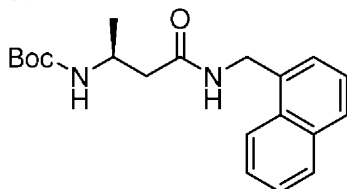
実施例5—アミンのN-スルホンアミド調製の一般的手順

一級アミン(一般にTFA塩)をジクロロメタンに溶解させた。溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(2.0~3.0当量)を添加した。スルホニルクロリド(1.5当量)を溶液に一度に添加し、反応混合物を室温まで(15分超)温めた。反応完了後(2~3時間)、ジクロロメタンを蒸発させ、粗生成物をHPLCによって精製し、純粋な生成物を得た。

30

【0093】

実施例6—tert-ブチル(S)-(4-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-4-オキソブタン-2-イル)カルバメート(PKS2241、PKS2261)の調製



一般的手順に従って、1.5 mmolスケールでBoc-L-β-ホモアラニンと1-ナフチルメチルアミンをHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物(490 mg、95%)を得た。

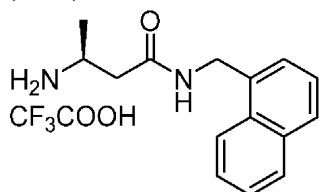
40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06–8.04 (m, 1H), 7.95–7.93 (m, 1H), 7.86–7.84 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.76–4.68 (m, 2H), 3.89–3.80 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 13.9, 5.7 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H)

【0094】

50

実施例 7 - (S) - 3 - アミノ - N - (ナフタレン - 1 - イルメチル) ブタンアミド 2, 2 - トリフルオロアセテート (PKS 2245、PKS 2262) の調製

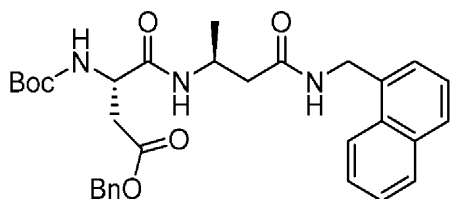


一般的手順に従って、PKS 2261 (480 mg、1.40 mmol) を Boc 脱保護することにより、標記化合物を調製した。黄変した粗ペーストを、ジエチルエーテルを加えて粉碎し、一晩放置した。白色固体を濾過して乾燥させ、生成物 (480 mg、96%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.06 – 8.05 (m, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.80 (bs, 3H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 4.79 (dd, $J = 15.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 15.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

【0095】

実施例 8 - ベンジル (S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - ((S) - 4 - ((ナフタレン - 1 - イルメチル) アミノ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ - 4 - オキソブタンエート (PKS 2265) の調製

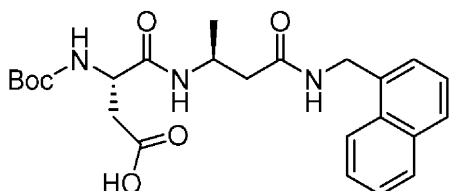


一般的手順に従って、Boc-Asp(OBn)-OH (142.3 mg、0.44 mmol) と PKS 2262 (143 mg、0.40 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物 (202 mg、92%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.57 (dd, $J = 16.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0096】

実施例 9 - (S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (((S) - 4 - ((ナフタレン - 1 - イルメチル) アミノ) - 4 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (PKS 2267) の調製

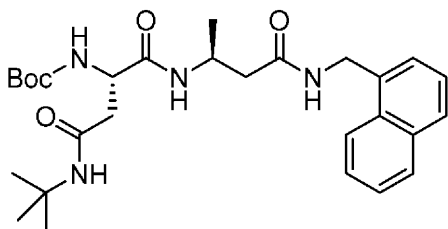


O-脱ベンジル化の手順に従って、PKS 2265 (202 mg、0.37 mmol)

から標記化合物を合成した。生成物（168mg、定量）を白色固体として単離した。
 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 – 8.41 (m, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 16.4, 8.5$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0097】

実施例10 – tert-ブチル((S)-4-(tert-ブチルアミノ)-1-((S)-4-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-4-オキソブタン-2-イル)アミノ)-1,4-ジオキソブタン-2-イル)カルバメート(PKS2247、PKS2272)の調製

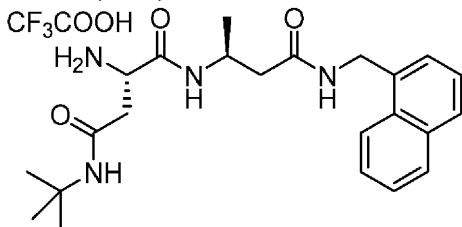


一般的手順に従って、PKS2267（168mg、0.367mmol）とtert-ブチルアミン（58 μ L、0.551mmol）をEDC媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。出現した白色沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物（170mg、90%）を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 15.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.19 – 4.07 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0098】

実施例11 – (S)-2-アミノ-N⁴-(tert-ブチル)-N¹-((S)-4-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-4-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート(PKS2248)の調製



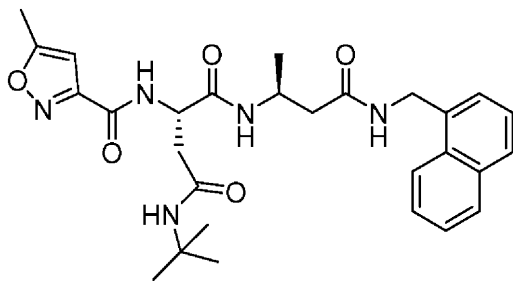
一般的手順に従って、PKS2272（62mg、0.12mmol）をBoc脱保護することにより、標記化合物を調製した。粗生成物をジエチルエーテルで処理し、3時間放置した。白色固体を濾過して乾燥させ、生成物（60mg、95%）を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 4H), 7.96 – 7.95 (m, 1H), 7.87 – 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 4.78 (dd, $J = 15.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 15.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 16.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 14.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0099】

実施例 12 – (S) – N⁴ – (tert-ブチル) – 2 – (5-メチルイソキサゾール-3-カルボキシアミド) – N¹ – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) スクシンアミド (PKS2249) の調製

10



一般的手順に従って、5-メチルイソキサゾール-3-カルボン酸 (5.6 mg、0.044 mmol) と PKS2248 (21.1 mg、0.04 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の純粋な生成物 (14.4 mg、69%) を得た。

20

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (d, $J = 8.1$

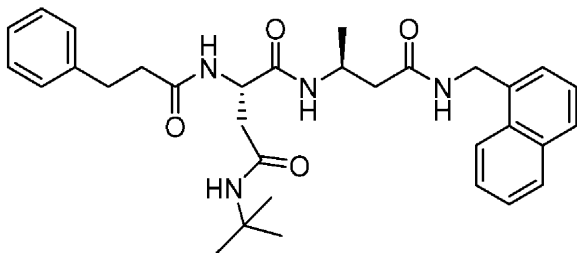
Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.74 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 15.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.63 (td, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 14.3, 8.7$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (dd, $J = 14.3, 4.8$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.34, 169.90, 169.22, 168.86, 158.58, 158.24, 134.57, 133.32, 130.89, 128.53, 127.62, 126.25, 125.85, 125.62, 125.43, 123.52, 101.35, 50.51, 50.14, 42.57, 41.61, 40.19, 38.33, 28.38, 19.98, 11.86

30

【0100】

実施例 13 – (S) – N⁴ – (tert-ブチル) – N¹ – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) – 2 – (3-フェニルプロパンアミド) スクシンアミド (PKS2251) の調製

40



一般的手順に従って、3-フェニルプロパン酸 (5.0 mg、0.033 mmol) と PKS2248 (15.8 mg、0.03 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の純粋な生成物 (14.3 mg、88%) を得た。

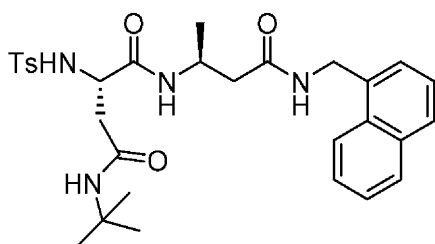
50

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 4.75 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 15.1, 5.6$ Hz, 1H), 4.48 (td, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 4H), 2.29 (dd, $J = 14.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 14.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.10, 169.97, 169.92, 168.75, 141.31, 134.56, 133.28, 130.86, 128.49, 128.25, 128.11, 127.57, 126.19, 125.82, 125.79, 125.56, 125.38, 123.48, 50.10, 50.02, 42.32, 41.50, 40.15, 38.73, 36.89, 31.00, 28.44, 19.87

10

【0101】

実施例 14 – (S) – N⁴ – (tert-ブチル) – 2 – ((4-メチルフェニル) スルホンアミド) – N¹ – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) スクシンアミド (PKS 2252) の調製



20

一般的手順に従って、トシルクロリド (11.5 mg, 0.06 mmol) を用いて PKS 2248 (21.1 mg, 0.04 mmol) の N-スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC 精製後、生成物を白色固体 (12.7 mg, 56%) として単離した。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

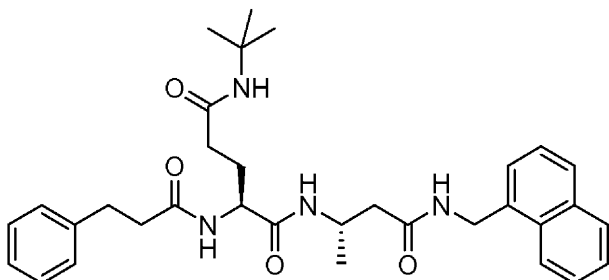
δ 8.38 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.29 (m, 3H), 4.73 (dd, $J = 15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 15.1, 5.6$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.29 – 2.15 (m, 3H), 2.11 (dd, $J = 14.1, 8.2$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.67, 168.87, 168.02, 142.36, 138.33, 134.59, 133.28, 130.86, 129.24, 128.48, 127.57, 126.63, 126.17, 125.79, 125.60, 125.37, 123.50, 53.60, 50.07, 42.18, 41.52, 40.13, 39.39, 28.40, 20.91, 19.43

30

【0102】

実施例 15 – (S) – N⁵ – (tert-ブチル) – N¹ – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) – 2 – (3-フェニルプロパンアミド) ペンタンジアミド (PKS 2253) の調製

40



50

一般の手順に従って、 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{Glu}(\text{NHtBu})-\text{OH}$ (18.4 mg、0.055 mmol) と $\text{H}-\beta\text{-Homo-Ala}-\text{CH}_2\text{-ナフトTFA塩}$ (17.8 mg、0.05 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (23.5 mg、84%) を得た。

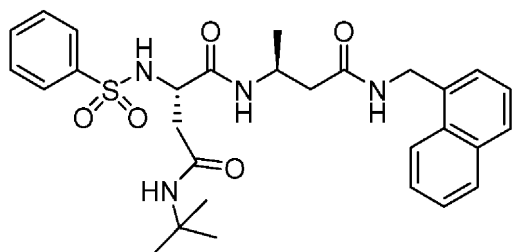
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.07

– 8.05 (m, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.89 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 3H), 4.77 (dd, $J=15.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J=15.1, 5.6$ Hz, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 2H), 2.81 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.46 – 2.42 (m, 2H), 2.38 (dd, $J=14.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J=14.0, 7.8$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.05 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 171.24, 171.08, 170.30, 169.92, 141.35, 134.54, 133.28, 130.85, 128.48, 128.22, 128.16, 127.56, 126.19, 125.80, 125.52, 125.39, 123.49, 52.30, 49.80, 42.27, 41.82, 40.14, 36.78, 32.57, 31.06, 28.54, 28.51, 20.12

【0103】

実施例 16 – (S) – N^4 – (tert-ブチル) – N^1 – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) – 2 – (フェニルスルホンアミド) スクシニアミド (PKS 2260) の調製

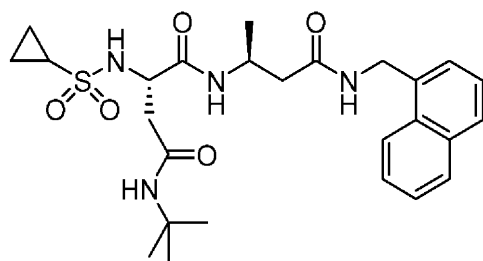


一般の手順に従って、フェニルスルホンクロリド (4 μL 、0.028 mmol) を用いて PKS 2248 (12.1 mg、0.023 mmol) の N-スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC 精製後、生成物を白色固体 (10.0 mg、79%) として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 3H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.60 – 7.41 (m, 7H), 7.32 (s, 1H), 4.73 (dd, $J=15.1, 5.8$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J=15.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.07 – 4.03 (m, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 3H), 2.12 (dd, $J=14.1, 8.3$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.83 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 169.67, 168.85, 167.98, 141.25, 134.59, 133.28, 132.17, 130.86, 128.80, 128.48, 127.57, 126.54, 126.19, 125.80, 125.60, 125.38, 123.50, 53.62, 50.07, 42.16, 41.55, 40.13, 39.69, 28.42, 19.49

【0104】

実施例 17 – (S) – N^4 – (tert-ブチル) – 2 – (シクロプロパンスルホンアミド) – N^1 – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) スクシニアミド (PKS 2295) の調製

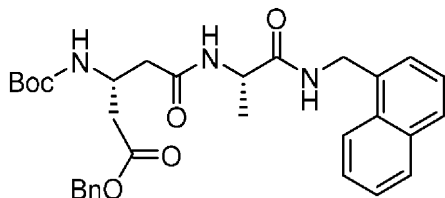


一般的手順に従って、シクロプロピルスルホニルクロリド（6 μ L、0.06 mmol）を用いてPKS2248（21.1 mg、0.04 mmol）のN-スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC精製後、生成物を白色固体（16.3 mg、79%）として単離した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 15.1, 5.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.1, 5.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 1H), 2.41 – 2.32 (m, 3H), 2.25 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 – 0.82 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 169.93, 169.75, 168.37, 134.57, 133.28, 130.87, 128.48, 127.58, 126.19, 125.80, 125.62, 125.38, 123.51, 53.71, 50.12, 42.41, 41.59, 40.15, 39.82, 30.28, 28.45, 19.80, 5.13, 4.84

【0105】

実施例18-ベンジル(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタノアート(PKS2266)の調製

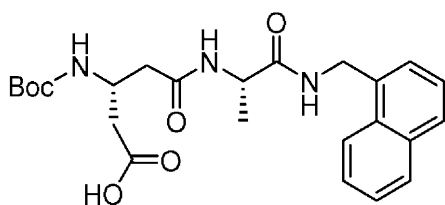


一般的手順に従って、N-Boc-L- β -グルタミン酸5-ベンジルエステル（84 mg、0.25 mmol）とH-Ala-CH₂-ナフトTFA塩（94 mg、0.275 mmol）をHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物（115 mg、84%）を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.38 (dd, J = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0106】

実施例19-(R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(((S)-1-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンタン酸(PKS2268)の調製



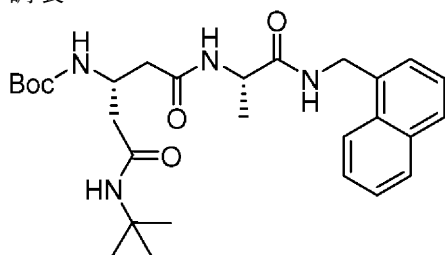
Ｏ－脱ベンジル化の手順に従って、PKS 2266 (110 mg、0.2 mmol) から標記化合物を合成した。生成物 (92 mg、定量) を白色固体として単離した。

^1H NMR

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.74 – 4.71 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 2.41 – 2.29 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0107】

実施例 20 – tert-ブチル ((R) – 1 – (tert-ブチルアミノ) – 5 – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキソプロパン – 2 – イル) アミノ) – 1, 5 – ジオキソペンタン – 3 – イル) カルバメート (PKS 2271) の調製

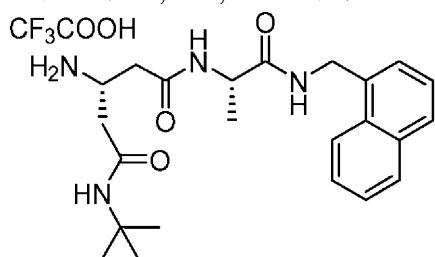


一般的手順に従って、PKS 2268 (92 mg、0.2 mmol) と tert-ブチルアミン (31.5 μL , 0.3 mmol) を EDC 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物 (85 mg、83%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.34 – 4.28 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 2.36 – 2.12 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.23 – 1.22 (m, 12H)

【0108】

実施例 21 – (R) – 3 – アミノ – N¹ – (tert-ブチル) – N⁵ – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキソプロパン – 2 – イル) ペンタンジアミド 2, 2, 2 – トリフルオロアセテート (PKS 2273) の調製



一般的手順に従って、PKS 2271 (80 mg、0.156 mmol) を Boc 脱保

護することにより、標記化合物を合成した。

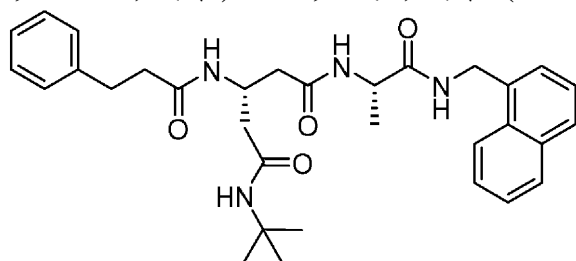
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (t, J =

5.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 5H), 7.56 – 7.54 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 15.4, 5.5 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 15.9, 5.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 1.26 – 1.24 (m, 12H)

【0109】

実施例 22 – (R) – N¹ – (tert-ブチル) – N⁵ – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキソプロパン – 2 – イル) – 3 – (3 – フェニルプロパンアミド) ペンタンジアミド (PKS 2278) の調製

10



一般的手順に従って、3 – フェニルプロパン (phenylpropionic) 酸 (6.6 mg, 0.044 mmol) と PKS 2273 (21.1 mg, 0.04 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の純粋な生成物 (20.7 mg, 95%) を得た。

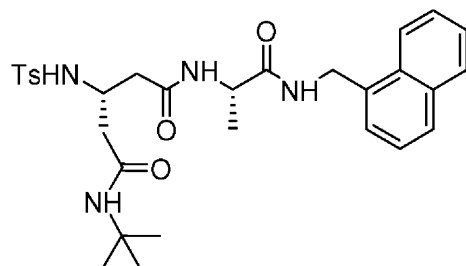
20

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 – 8.42 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.16 – 7.13 (m, 3H), 4.71 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 2.76 – 2.73 (m, 2H), 2.37 – 2.16 (m, 6H), 1.24 – 1.22 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.36, 170.51, 169.71, 169.42, 141.31, 134.41, 133.21, 130.74, 128.46, 128.23, 128.07, 127.39, 126.12, 125.79, 125.73, 125.37, 124.90, 123.32, 49.96, 48.42, 44.21, 40.73, 40.11, 39.75, 37.21, 31.14, 28.45, 18.27

30

【0110】

実施例 23 – (R) – N¹ – (tert-ブチル) – 3 – (4 – メチルフェニルスルホンアミド) – N⁵ – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキソプロパン – 2 – イル) ペンタンジアミド (PKS 2279) の調製



40

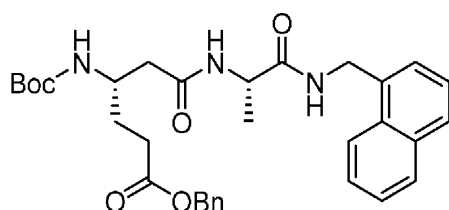
一般的手順に従って、トシルクロリド (11.4 mg, 0.06 mmol) を用いて PKS 2273 (21.1 mg, 0.04 mmol) の N – スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC 精製後、生成物を白色固体 (17.8 mg, 78%) として単離した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.94 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 4.28 – 4.23 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 2.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.20 – 1.18 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.19, 169.22, 168.94, 142.43, 138.54, 134.41, 133.24, 130.77, 129.45, 128.48, 127.46, 126.50, 126.14, 125.77, 125.38, 125.07, 123.37, 50.05, 48.51, 48.30, 40.71, 40.13, 39.95, 28.39, 20.94, 18.26

10

【0111】

実施例 24 – (S) – ベンジル 4 – ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) – 6 – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキシプロパン – 2 – イル) アミノ) – 6 – オキシヘキサノアート (PKS 2274) の調製



20

一般的手順に従って、(S) – 3 – (Boc – アミノ) アジピン酸 6 – ベンジルエステル (23.7 mg, 0.0675 mmol) と H-Ala-CH₂-ナフト TFA 塩 (23.1 mg, 0.0675 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (23.0 mg, 61%) を得た。

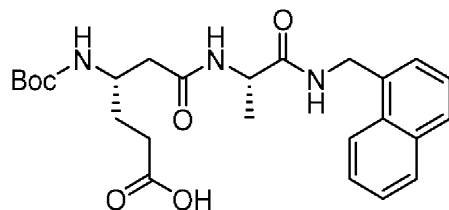
^1H NMR (500 MHz,

クロロホルム- d) δ 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 5H), 6.66 – 6.64 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.05 – 5.00 (m, 2H), 4.91 (dd, $J = 14.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 14.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.45 – 4.39 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 2.37 – 2.23 (m, 4H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

30

【0112】

実施例 25 – (S) – 4 – ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) – 6 – ((S) – 1 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 1 – オキシプロパン – 2 – イル) アミノ) – 6 – オキシヘキサノ酸 (PKS 2277) の調製



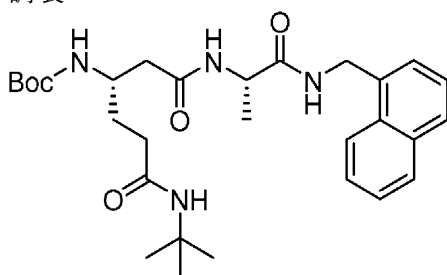
40

O – 脱ベンジル化の手順に従って、PKS 2274 (23 mg, 0.04 mmol) から標記化合物を合成した。粗生成物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (17.5 mg, 91%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.13 – 8.11 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 – 4.71 (m, 2H), 4.33 – 4.31 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.32 – 2.14 (m, 4H), 1.70 – 1.65 (m, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【0113】

実施例 26 – tert-ブチル((S)-6-(tert-ブチルアミノ)-1-(((S)-1-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-1,6-ジオキソヘキサン-3-イル)カルバメート (PKS2282) の調製

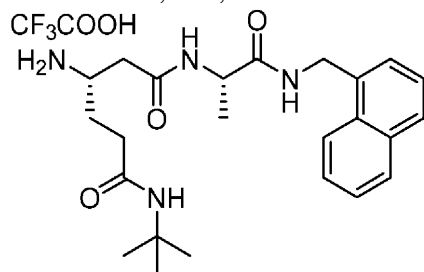


一般的手順に従って、PKS2277 (17.5 mg, 0.037 mmol) と tert-ブチルアミン (6.0 μL , 0.056 mmol) を EDC 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (6.8 mg, 35%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 2H), 4.35 – 4.29 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.62 – 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.23 – 1.21 (m, 12H)

【0114】

実施例 27 – (S)-3-アミノ-N⁶-(tert-ブチル)-N¹-(((S)-1-((ナフタレン-1-イルメチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ヘキサンジアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (PKS2289) の調製



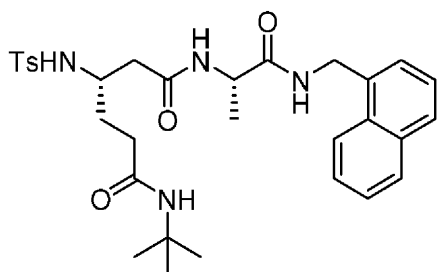
一般的手順に従って、PKS2282 (6.8 mg, 0.013 mmol) を Boc 脱保護することにより、標記化合物を合成した。生成物を更に精製せずに次のステップで使用了。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.24 (s, 3H), 8.10 (m, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 3H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 4.76 – 4.72 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.75 – 2.72 (m, 1H), 2.61 – 2.57 (m, 1H), 2.40 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.39 – 1.38 (m, 3H), 1.32 (s, 9H)

【 0 1 1 5 】

実施例 28 – (S) – N⁶ – (tert-ブチル) – 3 – (4-メチルフェニルスルホンアミド) – N¹ – ((S) – 1 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 1-オキソプロパン-2-イル) ヘキサンジアミド (PKS 2290) の調製

10



一般的手順に従って、トシルクロリド (5.0 mg, 0.026 mmol) を用いて PKS 2289 (前のステップから得た粗生成物、0.013 mmol) の N-スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC 精製後、生成物を白色固体 (2段階で 6.0 mg, 79%) として単離した。

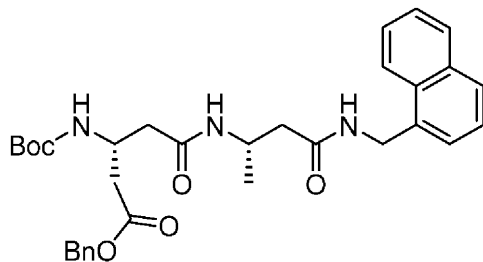
20

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.74 (dd, $J = 15.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 15.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 – 2.00 (m, 3H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.57 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.13, 171.40, 169.29, 142.40, 138.78, 134.41, 133.23, 130.76, 129.54, 128.47, 127.44, 126.37, 126.12, 125.76, 125.37, 124.98, 123.35, 50.76, 49.80, 48.19, 40.72, 40.13, 32.47, 30.27, 28.47, 20.96, 18.27

30

【 0 1 1 6 】

実施例 29 – (R) – ベンジル 3 – ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) – 5 – ((S) – 4 – ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) – 4-オキソブタン-2-イル) アミノ) – 5-オキソペンタノアート (PKS 2281) の調製



40

一般的手順に従って、N-Boc-L-β-グルタミン酸 5-ベンジルエステル (47 mg, 0.14 mmol) と H-ホモ-β-Ala-CH₂-ナフト TFA 塩 (50 mg, 0.14 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (73 mg, 93%) を得た。

50

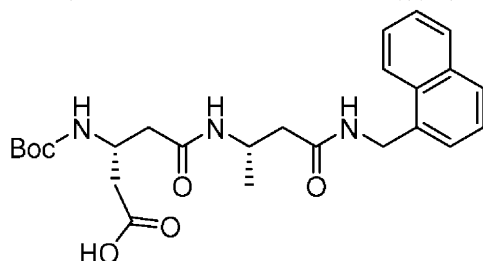
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.39 (t,

$J = 5.5$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.55 – 2.43 (m, 2H), 2.36 (dd, $J = 14.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H)

【 0 1 1 7 】

実施例 30 – (R) – 3 – ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) – 5 – ((S) – 4 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 4 – オキソブタン – 2 – イル) アミノ) – 5 – オキソペンタン酸 (PKS 2285) の調製

10



O – 脱ベンジル化の手順に従って、PKS 2281 (73 mg、0.13 mmol) から標記化合物を合成した。61.0 mg (定量) を得た。

20

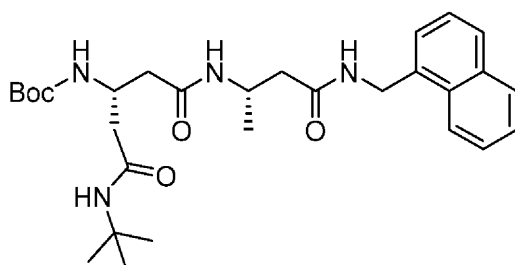
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.12

(s, 1H), 8.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 2H), 4.15 – 4.01 (m, 2H), 2.38 – 2.34 (m, 3H), 2.26 – 2.16 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【 0 1 1 8 】

実施例 31 – tert-ブチル ((R) – 1 – (tert-ブチルアミノ) – 5 – ((S) – 4 – ((ナフタレン – 1 – イルメチル) アミノ) – 4 – オキソブタン – 2 – イル) アミノ) – 1, 5 – ジオキソペンタン – 3 – イル) カルバメート (PKS 2286) の調製

30



一般的手順に従って、PKS 2285 (61.0 mg、0.13 mmol) と tert-ブチルアミン (20.0 μL 、0.195 mmol) を EDC 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (13.0 mg、19%) を得た。

40

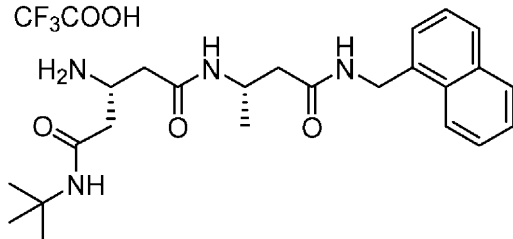
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04

(m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)

50

【0119】

実施例32 - (R) - 3-アミノ-N¹ - (tert-ブチル) - N⁵ - ((S) - 4 - ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) ペンタンジアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (PKS 2288) の調製



10

一般的手順に従って、PKS 2286 (13.0 mg、0.025 mmol) を Boc 脱保護することにより、標記化合物を合成した。13.5 mg (定量) を得た。

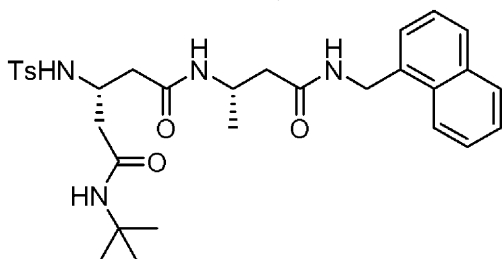
¹H NMR (500 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 8.65 (bs, 3H), 8.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 6.52 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 2H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 3H), 2.30 (dd, *J* = 14.2, 8.9 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

20

【0120】

実施例33 - (R) - N¹ - (tert-ブチル) - 3 - (4-メチルフェニルスルホンアミド) - N⁵ - ((S) - 4 - ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) ペンタンジアミド (PKS 2291) の調製



30

一般的手順に従って、トシルクロリド (4.6 mg、0.024 mmol) を用いて PKS 2288 (6.5 mg、0.012 mmol) の N-スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。HPLC 精製後、生成物を白色固体 (5.2 mg、74%) として単離した。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 1H), 7.96 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 3H), 4.74 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 5H), 1.18 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.78, 168.94, 168.36, 142.43, 138.65, 134.60, 133.28, 130.86, 129.47, 128.48, 127.56, 126.49, 126.17, 125.80, 125.56, 125.36, 123.52, 50.02, 48.52, 42.19, 41.93, 40.54, 40.13, 40.09, 28.42, 20.93, 19.98

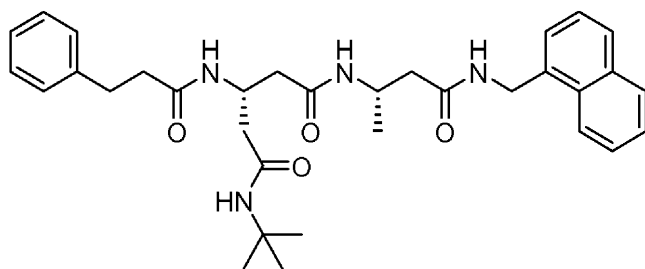
40

【0121】

実施例34 - (R) - N¹ - (tert-ブチル) - N⁵ - ((S) - 4 - ((ナフタレン-1-イルメチル) アミノ) - 4-オキソブタン-2-イル) - 3 - (3-フェニルプ

50

ロパンアミド) ペンタンジアミド (PKS 2292) の調製

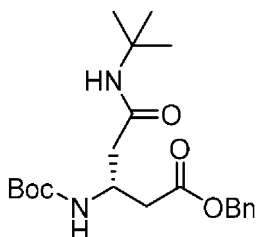


一般的手順に従って、3-フェニルプロパン酸 (2.0 mg, 0.012) と PKS 2288 (6.5 mg, 0.012 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (6.0 mg, 90%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.38 – 2.30 (m, 3H), 2.23 – 2.17 (m, 5H), 1.22 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.46, 169.84, 169.42, 168.78, 141.31, 134.61, 133.27, 130.87, 128.47, 128.25, 128.09, 127.56, 126.18, 125.82, 125.79, 125.57, 125.37, 123.51, 49.94, 44.22, 42.16, 42.04, 40.59, 40.13, 40.06, 37.22, 31.19, 28.48, 20.06

【0122】

実施例 35 – PKS 3024 の調製

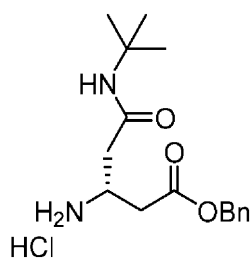


一般的手順に従って、N-Boc-L- β -グルタミン酸 5-ベンジルエステル (168 mg, 0.5 mmol) と tert-ブチルアミン (80 μ L, 0.75 mmol) を EDC 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。反応完了後、混合物に水を添加して、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を 1N HCl、水、NaHCO₃ 水溶液、水、及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して蒸発させ、更に乾燥させて生成物 (196 mg, 定量) を得た。生成物を更に精製せずに次のステップで使用した。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.38 – 7.30 (m, 5H), 5.72 (bs, 1H), 5.59 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 16.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)

【0123】

実施例 36 – PKS 3028 の調製



P K S 3 0 2 4 (1 9 6 m g 、 0 . 5 m m o l) を 5 m L の 4 N H C l (ジオキサン中) に溶解させ、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完了後、ジオキサンを蒸発させ、混合物を水で希釈した。溶液をジエチルエーテルで洗浄した。水性層を凍結して凍結乾燥させ、生成物 (1 4 3 m g 、 8 7 %) を得た。7 3 : 2 7 の回転異性体であるため複雑な N M R である。

10

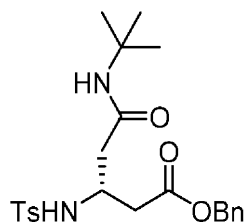
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 – 8.26 (m, 2.1H), 8.17 (s, 0.9H), 7.87

(s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 0.73H), 3.66 – 3.56 (m, 0.27H), 2.83 (dd, *J* = 16.7, 6.6 Hz, 0.73H), 2.75 – 2.65 (m, 1.27H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 1.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 9H)

【 0 1 2 4 】

実施例 3 7 – P K S 3 0 3 4 の調製

20



一般の手順に従って、トシルクロリド (6 3 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を用いて P K S 3 0 2 8 (7 2 . 3 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の N – スルホンアミドを形成することにより、標記化合物を調製した。生成物をジクロロメタン抽出により単離し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体の生成物 (5 0 . 1 m g 、 5 1 %) を得た。

30

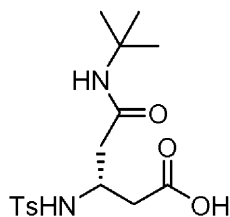
¹H NMR (500 MHz, DMSO-

*d*₆) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 7H), 4.98 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.88 (dtd, *J* = 13.5, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 15.4, 5.4 Hz, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 4H), 2.18 (dd, *J* = 14.6, 8.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 14.6, 5.4 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H)

【 0 1 2 5 】

実施例 3 8 – P K S 3 0 4 1 の調製

40

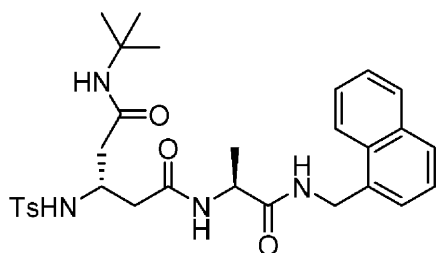


一般の手順に従って、P K S 3 0 3 4 (1 4 . 3 m g 、 0 . 0 3 2 m m o l) を O – 脱ベンジル化することにより、標記化合物を合成した。濾液を蒸発させ、真空下で乾燥させて生成物 (1 1 . 4 m g 、 定量) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.11 (m, 4H), 1.18 (s, 9H)

【0126】

実施例 39 – P K S 3 0 4 4 の調製



10

一般の手順に従って、P K S 3 0 4 1 (11.4 mg、0.032 mmol) と H – A l a – C H₂ – ナフト T F A 塩 (13.1 mg、0.038 mmol) を H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。H P L C によって精製し、白色固体の生成物 (8.0 mg、44%) を得た。

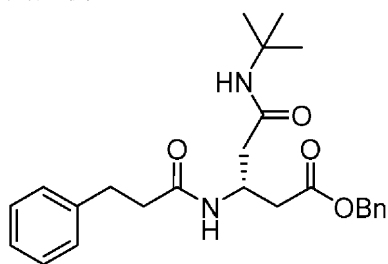
^1H NMR

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.74 (dd, $J = 15.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 15.5, 5.6$ Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.22 – 1.15 (m, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.35, 169.18, 168.95, 142.42, 138.82, 134.39, 133.23, 130.76, 129.48, 128.47, 127.44, 126.44, 126.13, 125.76, 125.38, 125.01, 123.36, 50.08, 48.60, 48.35, 40.75, 40.15, 40.10, 28.40, 20.96, 18.09

20

【0127】

実施例 40 – P K S 3 0 3 5 の調製



一般の手順に従って、3-フェニルプロパン酸 (40 mg、0.264 mmol) を P K S 3 0 2 8 (72.3 mg、0.22 mmol) と H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して、水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物 (50 mg、45%) を得た。

30

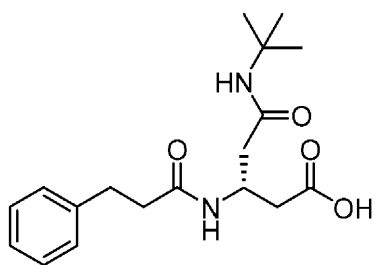
40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 5H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 4.43 – 4.30 (m, 1H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 15.3, 5.6$ Hz, 1H), 2.41 – 2.08 (m, 5H), 1.22 (s, 9H)

【0128】

実施例 41 – P K S 3 0 3 8 の調製

50

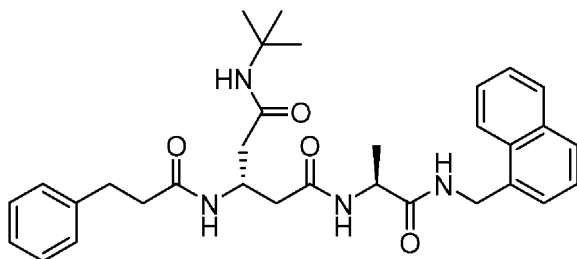


一般的手順に従って、PKS3035（45 mg、0.106 mmol）をO-脱ベンジル化することにより、標記化合物を調製した。生成物を白色固体（35 mg、定量）として単離した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.37 – 2.13 (m, 6H), 1.22 (s, 9H)

【0129】

実施例42 – PKS3039の調製

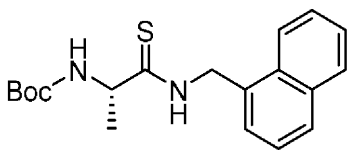


一般的手順に従って、PKS3038（35.0 mg、0.032 mmol）とH-Ala-CH₂-ナフトTFA塩（40.0 mg、0.116 mmol）をHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を調製した。HPLCによって精製し、白色固体の生成物（17.6 mg、31%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.35 – 2.27 (m, 4H), 2.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 172.44, 170.56, 169.71, 169.40, 141.29, 134.44, 133.23, 130.77, 128.47, 128.26, 128.08, 127.43, 126.14, 125.83, 125.76, 125.38, 124.99, 123.36, 49.99, 48.36, 44.32, 40.82, 40.19, 40.01, 37.29, 31.15, 28.46, 18.22

【0130】

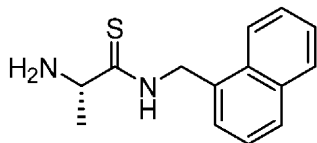
実施例43 – PKS3006の調製



ローソン試薬（61 mg、0.15 mmol）を1 mLのTHF中に懸濁させ、Boc-Ala-CH₂-ナフト（98.5 mg、0.3 mmol）の2 mLのTHF溶液を室温で添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応は完了しなかった。更に30 mgのローソン反応剤を添加し、混合物を更に18時間攪拌した。THFを蒸発させ、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物（100 mg、97%）を得た。回転異性体であるため複雑なNMRである。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.96 – 7.78 (m, 3H), 7.58 – 7.39 (m, 4H), 5.37 – 5.26 (m, 1H), 5.26 – 5.10 (m, 2H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 1.48 – 1.41 (m, 3H), 1.33 – 1.21 (m, 9H)
【0131】

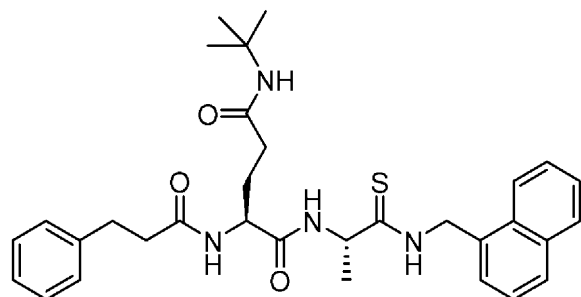
実施例 44 – P K S 3 0 1 9 の調製



撈拌した P K S 3 0 0 6 (40 mg、0.116 mmol) の 2 mL 酢酸エチル溶液に、 SnCl_4 (1 M ヘプタン溶液、0.23 mL、0.230 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩撈拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、ジエチルエーテルを加えて粉砕した。固体を濾過して乾燥させ、白色固体の生成物を得た。固体を DMF に溶解し、次のステップで使した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 – 7.91 (m, 3H), 7.63 – 7.46 (m, 5H), 5.25 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H)
【0132】

実施例 45 – P K S 3 0 2 0 の調製

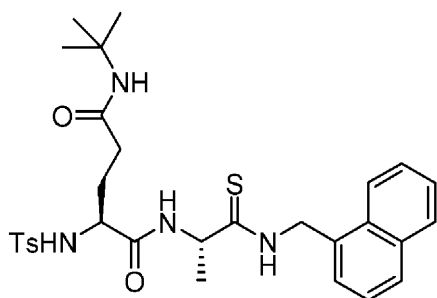


一般の手順に従って、 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{C(O)-Glu(CONHtBu)-OH}$ (18.4 mg、0.055) と P K S 3 0 1 9 (6.5 mg、0.05 mmol) を H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応混合物を H P L C によって精製し、白色固体の生成物 (17.3 mg、62%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 5.23 – 5.18 (m, 2H), 4.78 – 4.68 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 2.80 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 204.98, 171.62, 171.16, 170.69, 141.29, 133.29, 132.10, 131.01, 128.55, 128.26, 128.13, 127.98, 126.42, 125.99, 125.93, 125.83, 125.40, 123.39, 53.87, 52.35, 49.85, 46.77, 36.81, 32.68, 31.06, 28.53, 27.77, 21.40

【0133】

実施例 46 – P K S 3 0 2 1 の調製

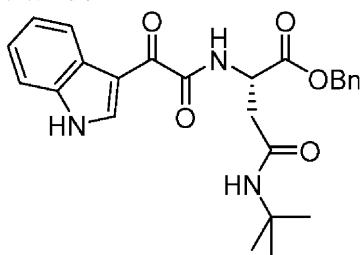


一般的手順に従って、Ts-Glu(CONHtBu)-OH (19.6 mg、0.055) と PK S 3019 (6.5 mg、0.05 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応混合物を HPLC によって精製し、白色固体の生成物 (15.4 mg、53%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 5.20 – 5.14 (m, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 204.82, 171.07, 169.63, 142.42, 137.96, 133.27, 132.07, 130.98, 129.24, 128.53, 127.95, 126.67, 126.40, 125.91, 125.37, 123.37, 55.72, 53.85, 49.86, 46.67, 32.33, 28.77, 28.48, 20.99, 20.96

【0134】

実施例 47 – PK S 3049 の調製

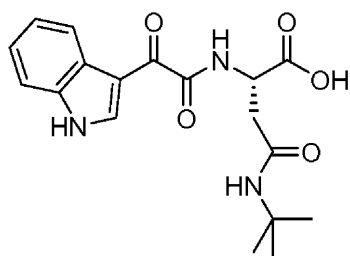


一般的手順に従って、3-インドールグリオキシル酸 (189 mg、1.0 mmol) と H-Asp(CONHtBu)-OH TFA 塩 (432 mg、1.1 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。化合物を酢酸エチル抽出により単離し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、オフホワイト固体の生成物 (270 mg、60%) を得た。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 10.14 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.42 – 8.34 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 6.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 7H), 5.54 (s, 1H), 5.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.19 – 5.12 (m, 1H), 5.11 – 5.03 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 15.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 179.61, 170.76, 168.78, 162.60, 139.33, 136.24, 135.30, 128.72, 128.56, 128.41, 126.86, 124.09, 123.31, 122.44, 113.14, 112.12, 67.73, 51.99, 49.58, 39.23, 28.78

【0135】

実施例 48 – PK S 3052 の調製



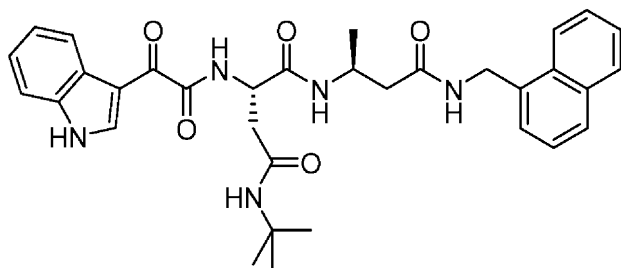
一般的手順に従って、PKS3049（265mg、0.59mmol）をO-脱ベンジル化することにより、標記化合物を合成した。単離した粗生成物をHPLCによって精製し、オフホワイト固体の生成物（112mg、53%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.81 (s, 1H),

12.27 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.82 – 8.75 (m, 2H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 15.1, 5.0$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 181.25, 172.26, 168.78, 162.78, 138.64, 136.25, 126.14, 123.53, 122.66, 121.28, 112.60, 112.11, 50.16, 48.97, 37.16, 28.44

【0136】

実施例49 – PKS3054の調製



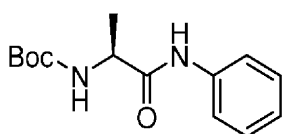
一般的手順に従って、3-Ind-グリオキシロリル (Glyoxylolyl) - Asp - (CONHtBu) - OH (7.2mg、0.02) と H- β -ホモ-Ala-CH₂-ナフトTFA塩 (7.8mg、0.022mmol) をHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応混合物をHPLCによって精製し、白色固体の生成物（4.0mg、34%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.24 (d, $J = 3.6$

Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.28 – 8.21 (m, 1H), 8.02 (dd, $J = 6.3, 3.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 6.2, 3.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 15.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 15.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 14.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 14.0, 5.8$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 14.0, 7.7$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0137】

実施例50 – PKS3056の調製



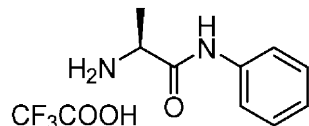
Boc-Ala-OSu（600mg、2.10mmol）を10mLのジクロロメタンに溶解し、溶液を0℃に冷却した。0℃の溶液にアニリン及びトリエチルアミンを添加した。反応混合物をゆっくりと（1時間かけて）室温まで温め、一晩攪拌した。水を反応

混合物に添加し、酢酸エチルで2回抽出した。混合した有機層を1 N HCl及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して蒸発させ、生成物468 mg (84%)を得た。生成物を更に精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム- d) δ 8.42 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.31 (td, J = 7.5, 4.9 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【0138】

実施例51 – PK S 3057の調製

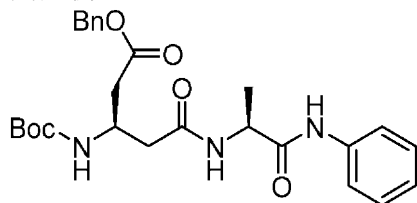


一般的手順に従って、Boc-Ala-NHPh (468 mg、1.77 mmol) を Boc 脱保護することにより、標記化合物を合成した。得られた粗生成物をジエチルエーテル中に懸濁した。オフホワイトの固体が出現した。ジエチルエーテルをデカントし、固体を乾燥させ、生成物 (411 mg、84%) を得た。生成物を更に精製せずに次のステップで使用した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 4.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【0139】

実施例52 – PK S 3061の調製

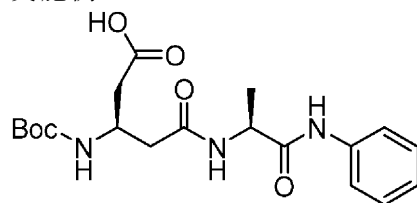


一般的手順に従って、N-Boc-L-β-グルタミン酸5-ベンジルエステル (84 mg、0.25 mmol) と PK S 3057 (83 mg、0.3 mmol) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を反応混合物に添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物 (115 mg、95%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.19 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 – 7.21 (m, 7H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 2.62 – 2.44 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0140】

実施例53 – PK S 3063の調製



O-脱ベンジル化の手順に従って、PK S 3061 (115 mg、0.24 mmol) から白色固体の生成物 (94.4 mg、定量) を得ることにより、標記化合物を合成した

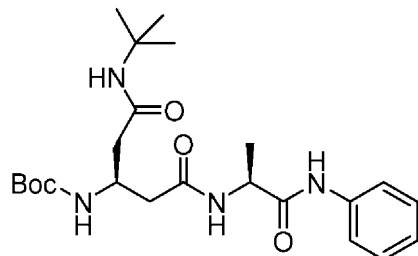
。存在比 0.28 : 0.72 の回転異性体であるため複雑な NMR である。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.01

(s, 0.28H), 9.95 (s, 0.82H), 8.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.28H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.82H), 4.49 - 4.31 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 4H), 1.39 - 1.32 (m, 9H), 1.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0141】

実施例 54 - P K S 3065 の調製



10

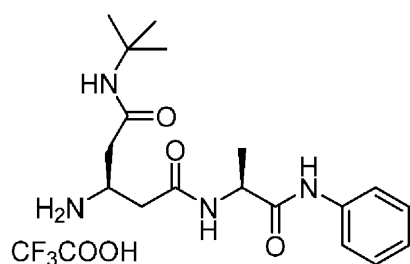
一般的手順に従って、P K S 3063 (94.4 mg、0.24 mmol) と tert-ブチルアミン (38 mL、0.36 mmol) を EDC 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、オフホワイト固体の生成物 (85 mg、79%) を得た。

20

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 0.28H), 9.93 (s, 0.82H), 8.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.35 及び 1.34 (s, 9H), 1.31 - 1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 9H)

【0142】

実施例 55 - P K S 3069 の調製



30

Boc 脱保護の一般的手順に従って、87 mg の生成物 (定量) を得ることにより、標記化合物を合成した。

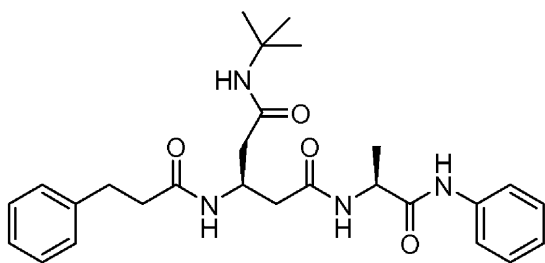
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H),

8.57 - 8.51 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 7.80 (s, 0.76H), 7.79 (s, 0.24H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 3H), 1.26 (s, 9H)

40

【0143】

実施例 56 - P K S 3076 の調製



一般的手順に従って、3-フェニルプロパン酸（8.3 mg、0.055 mmol）と P K S 3 0 7 6（23.1 mg、0.05 mmol）を H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。H P L C によって精製し、白色固体の生成物（20.0 mg、83%）を得た。存在比 0.28 : 0.72 の回転異性体であるため複雑な N M R である。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 0.28H), 9.94

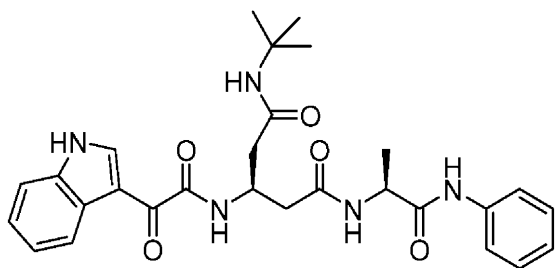
(s, 0.72H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 4H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 4.46 – 4.38 (m, 1H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 4H), 2.24 – 2.18 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m,

3H), 1.22 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.33, 170.49, 169.79, 169.39, 141.32,

138.94, 128.63, 128.23, 128.08, 125.78, 123.26, 119.24, 49.97, 48.97, 44.19, 40.78, 39.70, 37.21, 31.14, 28.47, 18.17

【0144】

実施例 57 – P K S 3 0 7 7 の調製



一般的手順に従って、3-インドールグリオキシル酸（10.4 mg、0.055 mmol）と P K S 3 0 7 6（23.1 mg、0.05 mmol）を H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。H P L C によって精製し、オフホワイト固体の生成物（15.0 mg、58%）を得た。存在比 0.27 : 0.73 の回転異性体であるため複雑な N M R である。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.21 (s,

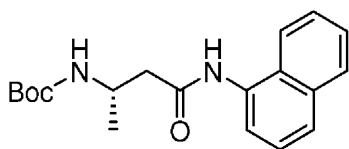
1H), 9.98 (s, 0.27H), 9.93 (s, 0.73H), 8.81 – 8.77 (m, 1H), 8.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 2H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.32 – 7.19 (m, 4H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 1H),

4.45 – 4.37 (m, 1H), 2.54 – 2.49 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 2.3H), 1.24 – 1.22 (m, 9.7H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 181.66, 171.23, 169.77,

169.36, 162.07, 138.85, 138.56, 136.18, 128.58, 126.25, 123.38, 123.23, 122.52, 121.26, 119.28, 112.51, 112.10, 50.05, 49.02, 44.19, 40.17, 39.19, 28.43, 18.10

【0145】

実施例 58 – P K S 3 0 7 1 の調製



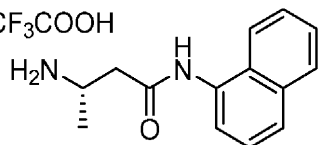
一般的手順に従って、Boc-L-β-ホモアラニン（50.8 mg、0.25 mmol）と1-ナフチルアミン塩酸塩（50 mg、0.275 mmol）をHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を添加して、白色沈殿物を得た。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物（62 mg、76%）を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.09–8.02 (m, 1H), 7.93 (dd, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.51–7.44 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.06–3.91 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.57–2.51 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

【0146】

実施例59-PKS3073の調製

CF₃COOH

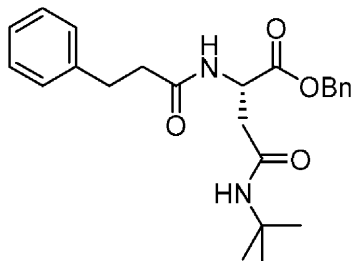


一般的手順に従って、PKS3071（57 mg、0.174 mmol）をBoc脱保護することにより、標記化合物を調製した。粗生成物を、ジエチルエーテルを加えて粉碎し、濾過した。固体を乾燥させ、茶色固体の生成物（59 mg、定量）を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 8.10–8.05 (m, 1H), 8.03–7.92 (m, 4H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.60–7.47 (m, 3H), 3.74–3.58 (m, 1H), 2.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

【0147】

実施例60-PKS21012の調製

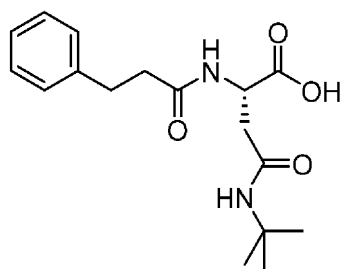


一般的手順に従って、3-フェニルプロパン酸（1.68 g、11.17 mmol）をPKS3047（3.98 g、10.15 mmol）にHATU媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後、水を添加した。白色沈殿物を形成した。沈殿物を濾過して水で洗浄した。沈殿物を空気乾燥して、白色固体の生成物（3.92 g、94%）を得た。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.39–7.29 (m, 5H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.21–7.14 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.84–4.77 (m, 1H), 2.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 15.7, 4.4 Hz, 1H), 2.61–2.47 (m, 3H), 1.28 (s, 9H)

【 0 1 4 8 】

実施例 6 1 - P K S 2 1 0 1 3 の調製

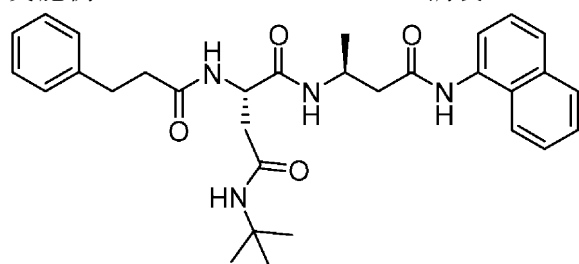


Ｏ－脱ベンジル化の手順に従って、P K S 2 1 0 1 2 (1 . 4 4 g 、 3 . 5 0 m m o l) から、標記化合物を合成した。生成物 (1 . 1 1 g 、 9 9 %) を白色固体として単離した。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 3H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 3H), 1.22 (s, 9H)

【 0 1 4 9 】

実施例 6 2 - P K S 3 0 8 1 の調製

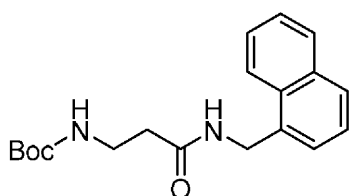


一般的手順に従って、P K S 2 1 0 1 3 (1 6 . 0 m g 、 0 . 0 5 m m o l) と P K S 3 0 7 3 (1 8 . 8 m g 、 0 . 0 5 5 m m o l) を H A T U 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。H P L C によって精製し、白色固体の生成物 (2 1 . 0 m g 、 7 9 %) を得た

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=14.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=14.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 3H), 2.31 (dd, $J=14.7, 8.6$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.15, 170.16, 169.82, 168.77, 141.30, 133.68, 133.44, 128.27, 128.12, 128.07, 127.92, 125.97, 125.83, 125.82, 125.50, 125.32, 122.79, 122.06, 50.11, 50.05, 42.54, 42.29, 38.80, 36.90, 31.00, 28.45, 20.19

【 0 1 5 0 】

実施例 6 3 - P K S 2 1 2 0 4 の調製



B o c - β - A l a - O S u (2 8 6 . 2 8 m g 、 1 . 0 0 m m o l) をジクロロメタン (5 . 0 0 m L) に溶解し、1-ナフチルメタンアミン (1 5 7 . 2 1 m g 、 1 . 0 0

mmol) を添加した。溶液を 0 °C に冷却し、トリエチルアミン (101.19 mg、1.00 mmol) を添加した。反応混合物を室温まで温め、室温で 2 時間攪拌した。反応完了後、ジクロロメタンを蒸発させ、水を添加した。白色沈殿物が出現した。沈殿物を濾過して水で洗浄し、空気乾燥させ、白色固体の生成物 (320 mg、97%) を得た。生成物を更に精製せずに次のステップで使用了。

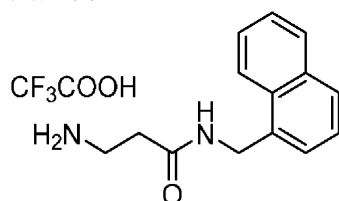
¹H NMR (500 MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 5.90 (bs, 1H), 5.14 (bs, 1H), 4.93 – 4.85 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

10

【0151】

実施例 64 – PK S 21211 の調製



一般的手順に従って、PK S 21204 (320 mg、0.974 mmol) を Boc 脱保護することにより、標記化合物を合成した。反応完了後、過剰なトリフルオロ酢酸及びジクロロメタンを蒸発させた。粗生成物を真空下で乾燥させ、ジエチルエーテルを加えて粉砕し、白色固体を得た。固体を濾過して空気乾燥し、生成物 (320 mg、96%) を得た。生成物を更に精製せずに次のステップで使用了。

20

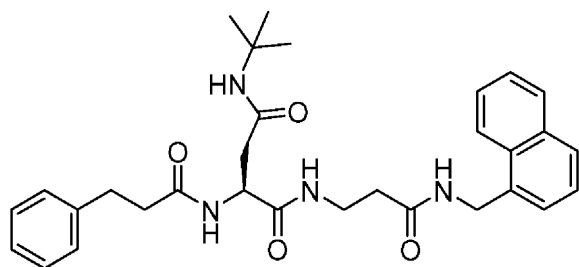
¹H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.10 – 8.02 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (bs, 3H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

30

【0152】

実施例 65 – PK S 21220 の調製



一般的手順に従って、PK S 21013 (16.0 mg、50 μmol) と PK S 21211 (19.6 mg、74%) を HATU 媒介カップリングすることにより、標記化合物を合成した。反応完了後 (1 時間、温度は 10 °C に上昇)、混合物を分取 LCMS によって精製し、白色固体の生成物 (19.6 mg、74%) を得た。

40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 4.73 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.80 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 3H), 2.32 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.30 – 2.24 (m, 1H), 1.21 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.17, 170.88, 170.25, 168.76, 141.29, 134.52, 133.27, 130.85, 128.49, 128.27, 128.11, 127.52, 126.22, 125.84, 125.77, 125.45, 125.41, 123.43, 50.09, 50.02, 40.15, 38.69, 36.92, 35.52, 35.09, 31.00, 28.45
【0153】

実施例66－ヒト構成型プロテアソーム及び免疫プロテアソームのキモトリプシン活性に対するジペプチド模倣薬のIC50の測定

Molecular Devices (Sunnyvale, CA)製のSpectraMax Geminiプレートリーダーでアッセイを実施した。黒色の96ウェルプレートで、0.4 nMのHu i-20Sまたは0.2 nMのHu c-20Sを含有する100 μL の予熱されたアッセイ混合物、15 μM のN-アセチル-L-アラニン-L-アスパラギン-トリプトファン-7-アミノ-4-メチルクマリン (Ac-A_{NW}-AMC) (i-20Sの基質) または25 μM のN-スクシニル-L-ロイシン-L-ロイシン-L-バリン-L-チロシン-7-アミノ-4-メチルクマリン (suc-LLVY-AMC) (c-20Sの基質)、0.02%のSDS緩衝液(50 mMのHEPES、0.5 mMのEDTA、pH 7.4)を、DMSOで表示濃度の100倍に調整した1 μL の阻害剤を含むウェルに添加した。各ウェルの反応進捗を、37℃で120分間、460 nm ($\lambda_{\text{ex}} = 360$ nm)の蛍光を監視することにより記録した。速度は曲線の最初の直線範囲から導出し、IC50は阻害剤濃度に対する阻害剤の比率をプロットすることにより得た(図1)。

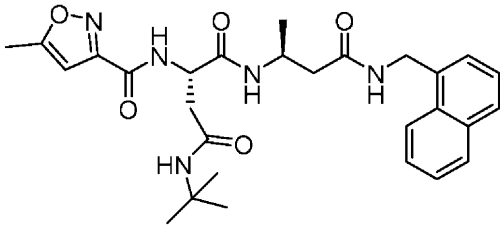
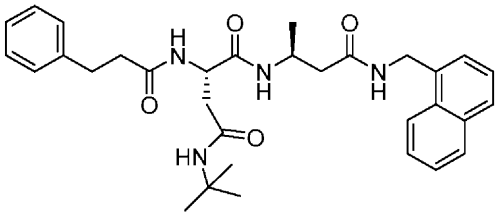
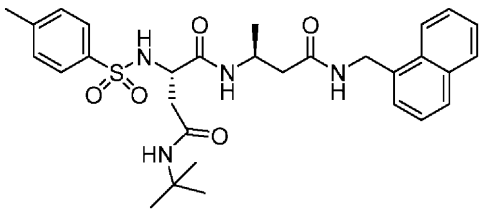
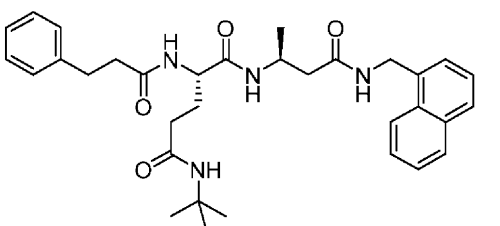
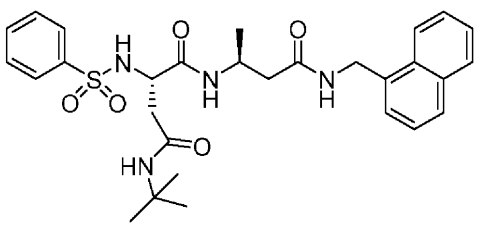
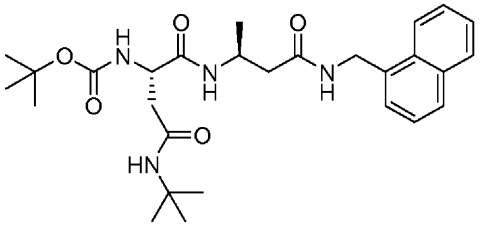
【0154】

実施例67－各種のN、C末端保護されたジペプチド模倣薬のプロテアソーム阻害性試験

実施例1に示すように、種々のジペプチド模倣薬を合成して、そのプロテアソーム阻害能を試験した。これらの化合物は、プロテアソームを可逆的に阻害した。ヒト免疫プロテアソーム $\beta 5i$ 及び構成型プロテアソーム $\beta 5c$ に対するこれらの化合物のIC50を表1に一覧する。IC50曲線を図1に示す。これらのデータは、アスパラギン(C末端から2番目のアミノ酸)のアミド側鎖の置換基とC末端キャップとを有する化合物から、ヒト構成型プロテアソーム $\beta 5c$ 活性部位よりもヒト免疫プロテアソーム $\beta 5i$ 活性部位を選択的に阻害するジペプチドが得られたことを示す。

【0155】

(表1) N、C末端が保護されたジペプチド模倣薬の速度論的パラメーター及び算出log P

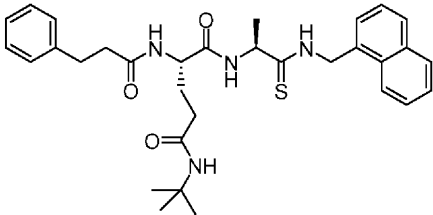
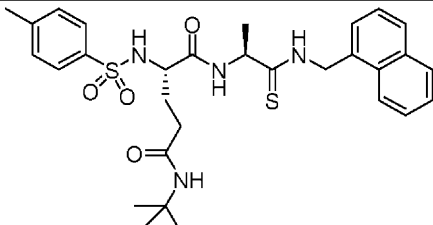
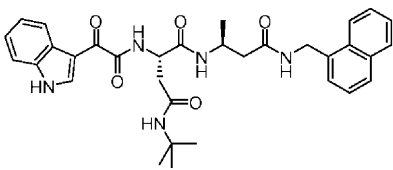
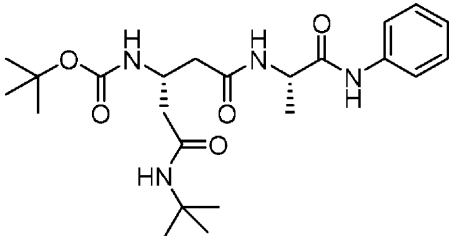
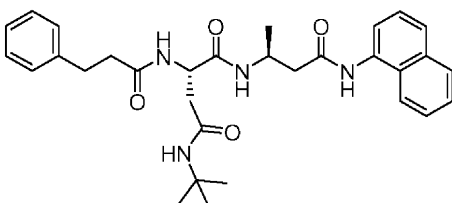
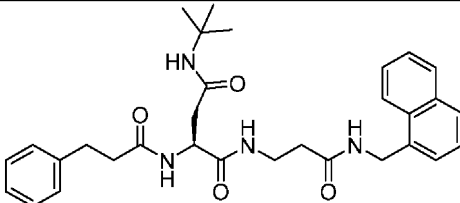
ID	構造	IC ₅₀ (μM)		logP
		Hu i-20S	Hu c-20S	
PKS2249		0.18	16.1	0.55
PKS2251		0.045	32.2	2.75
PKS2252		0.0064	8.81	2.72
PKS2253		0.31	17.8	3.03
PKS2260		0.0112	16.55	2.23
PKS2272		0.152	>100	1.95

10

20

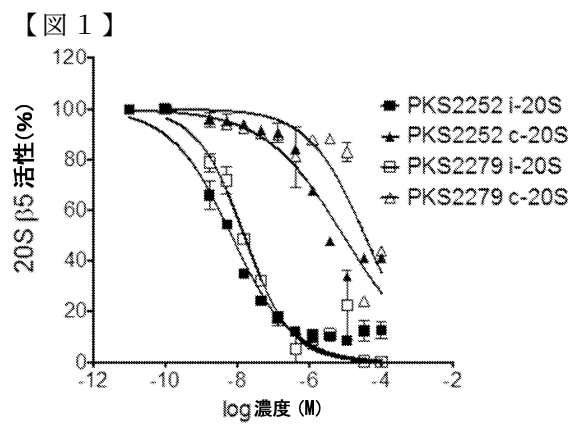
30

40

ID	構造	IC ₅₀ (μM)		logP
		Hu i-20S	Hu c-20S	
PKS3020		0.799	7.0	3.9
PKS3021		0.671	13.4	3.86
PKS3054		0.0048	0.234	1.47
PKS3065		>100	> 100	0.89
PKS3081		13.7	> 100	2.68
PKS21220		0.655	51.4	2.59

【 0 1 5 6 】

例示を目的として本発明を詳述したが、このような詳細は例示目的のためのものであり、当業者は、以下の特許請求の範囲に定義される本発明の趣旨と範囲から逸脱することなく、その変形形態を作製できることが理解されよう。



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/225 (2006.01)
 A 6 1 K 31/197 (2006.01)
 A 6 1 K 31/167 (2006.01)
 A 6 1 K 31/42 (2006.01)
 A 6 1 K 31/405 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 C 0 7 C 237/12 (2006.01)
 C 0 7 C 311/19 (2006.01)
 C 0 7 C 311/14 (2006.01)
 C 0 7 C 271/22 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/18
 A 6 1 K 31/225
 A 6 1 K 31/197
 A 6 1 K 31/167
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/405
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/02
 C 0 7 C 237/12
 C 0 7 C 311/19
 C 0 7 C 311/14
 C 0 7 C 271/22

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リン ガン

アメリカ合衆国 1 1 3 7 5 ニューヨーク州 フォレスト ヒルズ ルーベ ストリート 7 2
 - 3 8

(72)発明者 ネイサン カール

アメリカ合衆国 1 0 5 3 8 ニューヨーク州 ラーチモント エッジウッド アベニュー 5

(72)発明者 シング プラディーブ ケイ.

アメリカ合衆国 1 0 0 4 4 ニューヨーク州 ニューヨーク メイン ストリート 4 5 5 ア
 パートメント 7 ブイ

審査官 神野 将志

- (56)参考文献 特開2014-091731 (JP, A)
国際公開第2006/065826 (WO, A1)
国際公開第1998/029387 (WO, A1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007年, 17, pp.1274-1279, DOI:10.1016/j.bmcl.2006.12.019
Journal of The Chemical Society, 1973年, 18, pp.2001-2006
J. Am. Chem. Soc., 1995年, 117(17), pp.4729-4141
PubChem Open Chemistry Database, 2012年 1月24日, SID:132358420
PubChem Open Chemistry Database, 2012年 1月24日, SID:132071324
PubChem Open Chemistry Database, 2012年10月19日, SID:146191084
PubChem Open Chemistry Database, 2012年10月18日, SID:144773390
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C、C07D、A61K、A61P
Caplus/REGISTRY (STN)