(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-513354
(P2023-513354A)
(43)公表日　令和5年3月30日(2023.3.30)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07C 275/24	*(2006.01)*		C07C	275/24		CSP　4C206
A61K 31/17	*(2006.01)*		A61K	31/17		4H006
A61P 25/28	*(2006.01)*		A61P	25/28		
A61P 43/00	*(2006.01)*		A61P	43/00	111	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全126頁）

(21)出願番号　特願2022-548842(P2022-548842)
(86)(22)出願日　令和3年2月12日(2021.2.12)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月7日(2022.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/018042
(87)国際公開番号　WO2021/163631
(87)国際公開日　令和3年8月19日(2021.8.19)
(31)優先権主張番号　62/975,644
(32)優先日　令和2年2月12日(2020.2.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　510023078
ウェスタン ユニバーシティ オブ ヘルス サイエンシズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９１７６６，ポモナ，イースト セカンド ストリート ３０９
(74)代理人　100189131
弁理士　佐伯 拓郎
(74)代理人　100182486
弁理士　中村 正展
(74)代理人　100147289
弁理士　佐伯 裕子
(72)発明者　ボードリー， ミシェル
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２８８９ コロナ， バーネット サークル
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　カルパイン－２阻害剤化合物および治療方法

(57)【要約】
神経細胞死に関連する障害または症状などの障害の治療を含む、式（Ｉ）または（Ｘ）の化合物が提供される。一態様では、カルパイン－２の選択的阻害剤である化合物が提供される。好ましい化合物は、急性神経変性を治療するために有用であり得る。
【選択図】図１

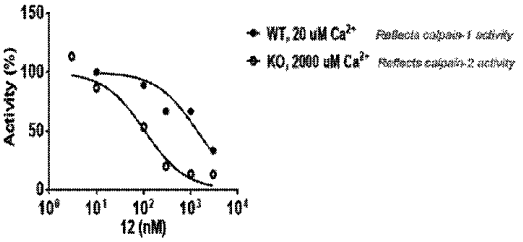
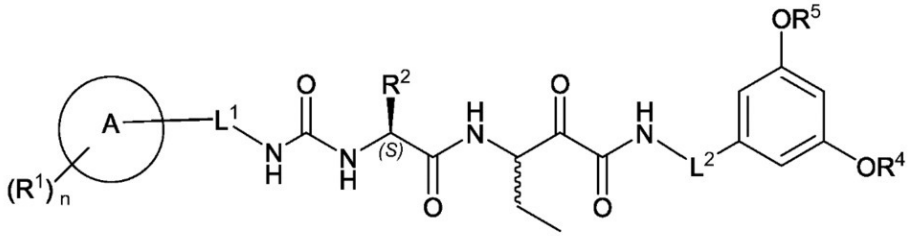
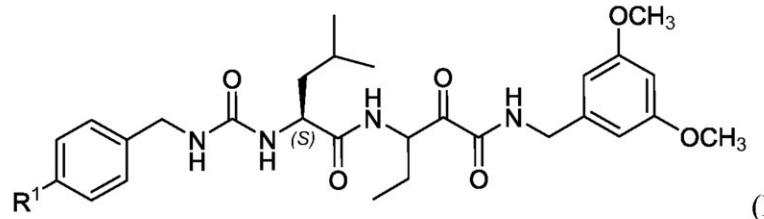


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（Ｉ）の化合物、
【化１】



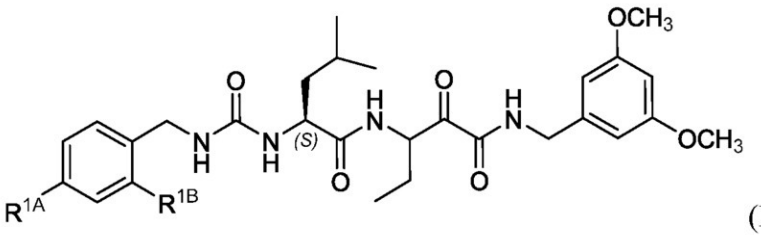
［式中、Ａは炭素環式アリールまたはヘテロアリールであり、
Ｒ^{1}は非水素置換基であり、
ｎは、０（環Ａは非置換である）からＡの原子価によって許容される値までの整数であり、
Ｌ^{1}およびＬ^{2}はそれぞれ、同一または異なって、１～６個の炭素を有する置換されていてもよいアルキレンであり、
Ｒ^{2}は非水素置換基であり、
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、独立して、水素、またはメチルなどの非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである］、および
その薬学的に許容され得る塩。
【請求項２】
Ａがフェニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｌ^{1}およびＬ^{2}がそれぞれ－ＣＨ$_{2}$－である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{4}およびＲ^{5}がメチルである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}が非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
以下の構造：
【化２】



(II)

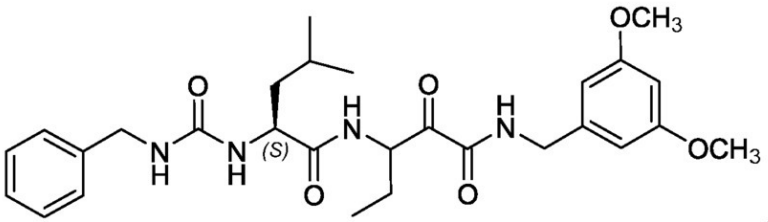
［式中、Ｒ^{1}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、－ＣＯ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨであり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、およびＲ^{d}は、独立して、水素または非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、直鎖または分岐アルキルであってもよい］を有する、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】
R^aおよびR^bが独立して水素、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
R^cおよびR^dが独立して水素またはメチルである、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
R^1が－$CONH_2$、－$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$、－$CONHCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$、－$CONHCH(CH_3)_2$、－$CH_2N(CH_3)_2$、または－$CH_2N(CH_3)_2$である、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
以下の構造：
【化３】

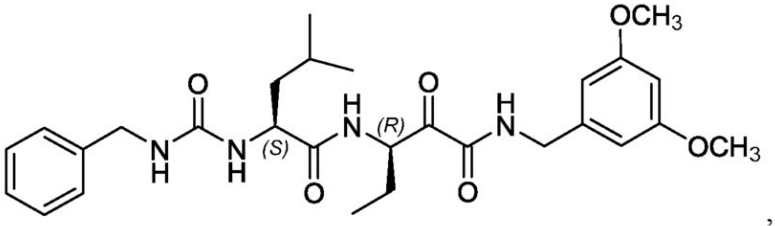


(III)

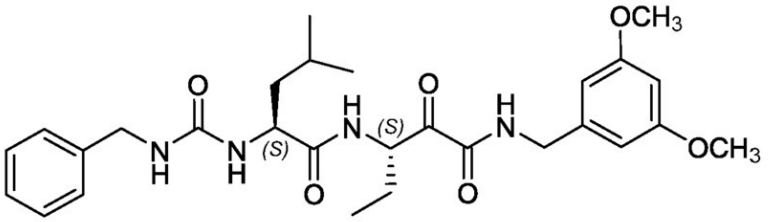
［式中、R^{1A}はシアノまたは非置換C_1－C_6アルキルであり、R^{1B}はC_1－C_6アルコキシである］を有する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
R^{1B}が－OCH_3である、請求項１０に記載の化合物。
【請求項１２】
前記化合物が、
【化４】



,

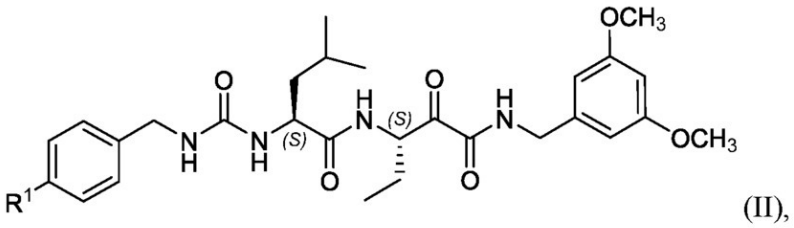


, または

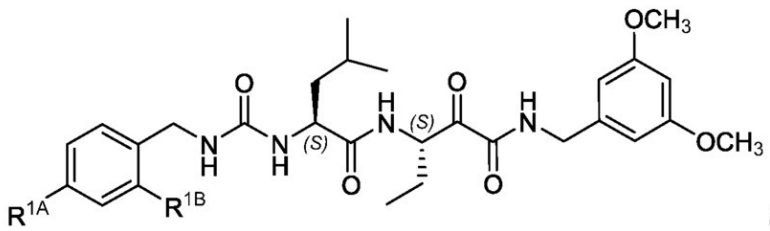


である、請求項１に記載の化合物。

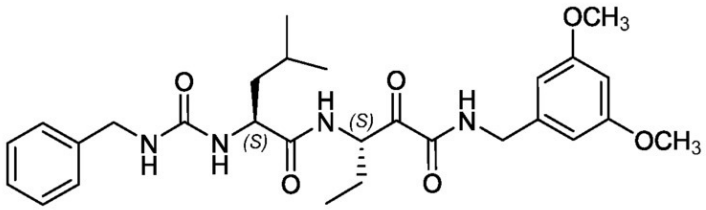
【請求項１３】
前記化合物がラセミ体である、請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
前記化合物が、光学純度が高い（ｏｐｔｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）混合物として存在する、請求項１から１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
以下の構造：
【化５】



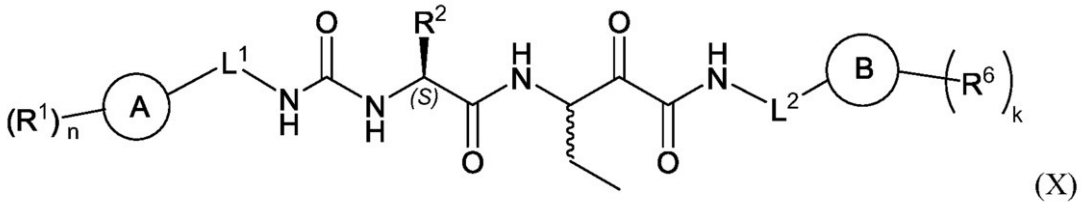
(II),



(III), または



を有する、請求項１から１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
下記式（Ｘ）の化合物、
【化６】



(X)

［式中、
Ａは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、カルボキシル（－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、
Ｂは、炭素環式アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、
Ｌ１は、結合、または置換もしくは非置換Ｃ１－Ｃ６アルキレンであり、
Ｌ２は、結合、置換もしくは非置換Ｃ１－Ｃ６アルキレンまたは－Ｓ（Ｏ）２－であり、
各Ｒ１は独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ１－Ｃ６アル

コキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^c、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^b、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、

Ｒ^{2}は非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

各Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^c、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、

２個のＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、

Ｘはハロゲンであり、

ｎは、独立して、０～１２の整数であり、

ｍは、独立して、０～６の整数であり、

ｋは、独立して、０～１２の整数である］、

およびその薬学的に許容され得る塩。

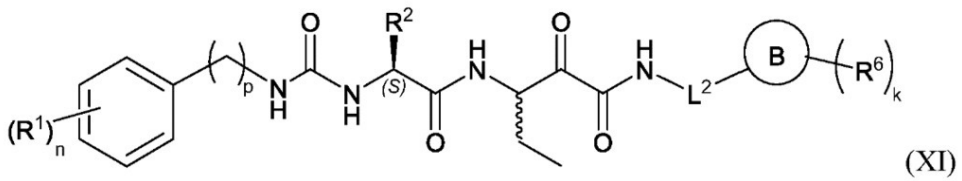
【請求項１７】

Ａがフェニルであり、Ｌ^{1}が－（ＣＨ$_2$）$_p$－であり、ｐが１～４である、請求項１６に記載の化合物。

【請求項１８】

前記化合物が、以下の式（ＸＩ）、

【化７】



(XI)

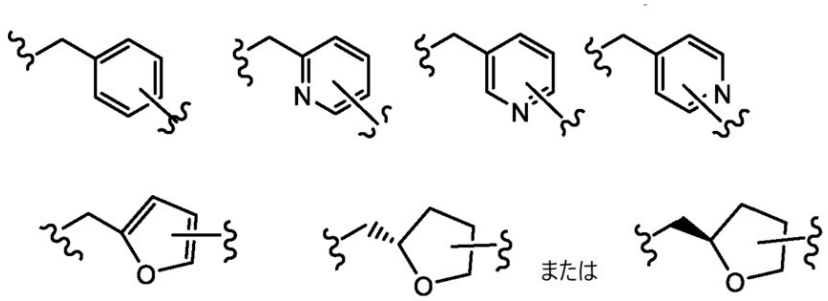
［式中、ｎは０～５の整数である］を有する、

請求項１６および１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｌ^2－Ｂ－が、

【化８】

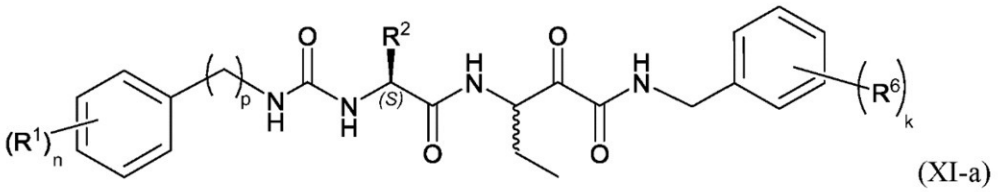


である、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

前記化合物が、以下の式（ＸＩ－ａ）、

【化９】

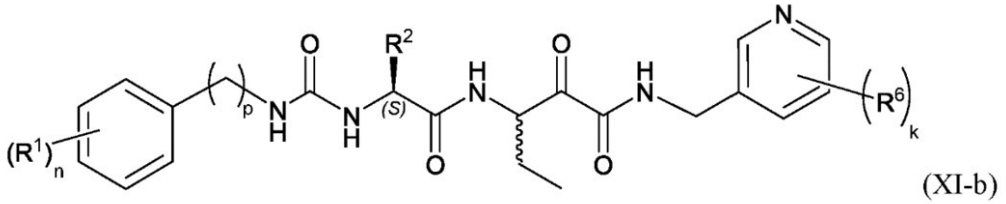


［式中、ｋが０～５の整数であり、ｎが０～５の整数である］を有する、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

前記化合物が、以下の式（ＸＩ－ｂ）、

【化１０】

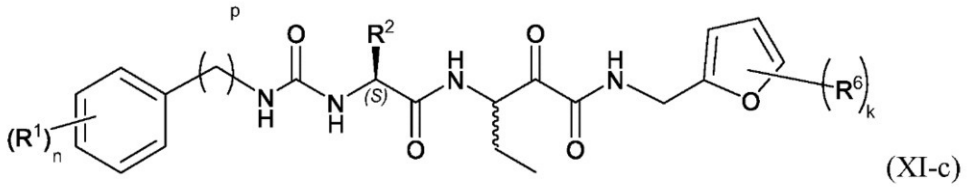


［式中、ｋが０～４の整数であり、ｎが０～５の整数である］を有する、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

前記化合物が、以下の式（ＸＩ－ｃ）、

【化１１】

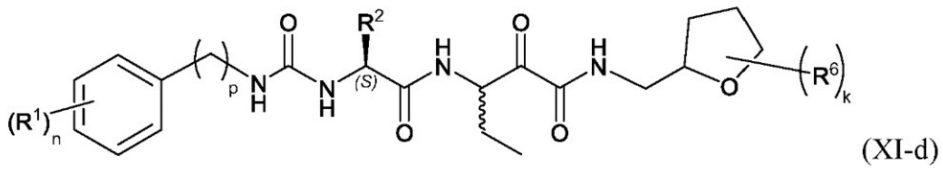


［式中、ｋが０～３の整数であり、ｎが０～５の整数である］を有する、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

前記化合物が、以下の式（ＸＩ－ｄ）、

【化１２】



(XI-d)

［式中、ｋが０～６の整数であり、ｎが０～５の整数である］を有する、請求項１６から１８のいずれか一項に記載の化合物。

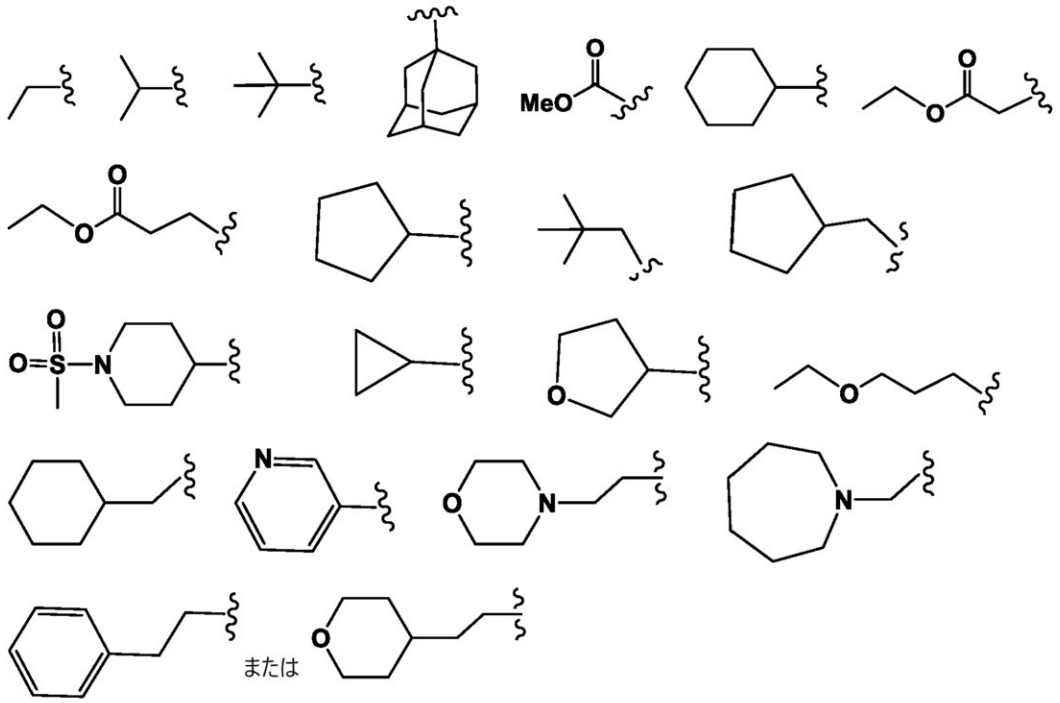
【請求項２４】

Ｌ^{1}が、結合、メチレン、またはエチレンであり、Ａが、Ｃ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項１６に記載の化合物。

【請求項２５】

－Ｌ^{1}－Ａ－Ｒ^{1}が

【化１３】

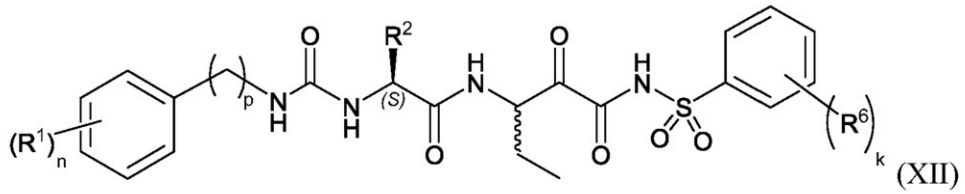


である、請求項２４に記載の化合物。

【請求項２６】

前記化合物が、以下の式（ＸＩＩ）、

【化１４】



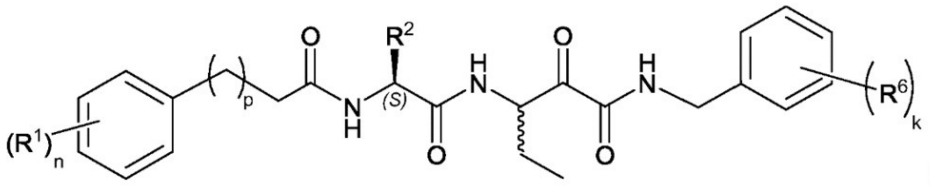
(XII)

［式中、ｋが０～５の整数であり、ｎが０～５の整数である］を有する、請求項１６に記載の化合物。

【請求項２７】

以下の式（ＸＩＩＩ）を有する化合物、

【化１５】

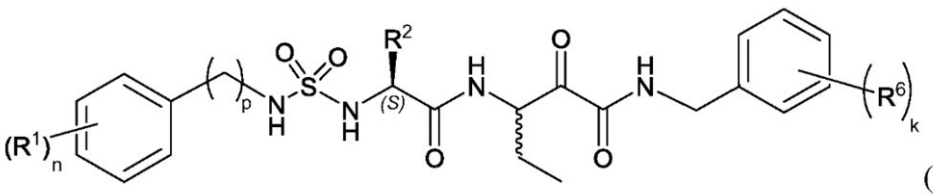


(XIII)

［式中、
各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
Ｒ^{2}は非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
各Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
２個のＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、
Ｘはハロゲンであり、
ｎは、独立して、０～５の整数であり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
ｋは、独立して、０～５の整数であり、
ｐは、独立して、０～６の整数である］、
およびその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２８】
以下の式（ＸＩＶ）を有する化合物、

【化１６】



(XIV)

［式中、
各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}

）（R^d）、－（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）R^b、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）OR^b、－O（CH_2）$_m$$R^c$、－O（$CH_2$）$_m$OH、－S（O）$_2$$R^b$、または－O（Ph）Xであり、

R^2は非置換C_1－C_6アルキルであり、

各R^6は、独立して、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1－C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－C（O）（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－O（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－CONH（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－C（O）NH－CH（R^c）（R^d）、－C（O）OCH（R^c）（R^d）、－（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）R^b、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）OR^b、－O（CH_2）$_m$$R^c$、－O（$CH_2$）$_m$OH、または－O（Ph）Xであり、

２個のR^6は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^a、R^b、R^cおよびR^dは、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいC_1－C_6アルキル、－OH、アミンまたは非置換C_{3-6}シクロアルキルであり、

Xはハロゲンであり、

ｎは、独立して、０～５の整数であり、

ｍは、独立して、０～６の整数であり、

ｋは、独立して、０～５の整数であり、

ｐは、独立して、０～６の整数である］、

およびその薬学的に許容され得る塩。

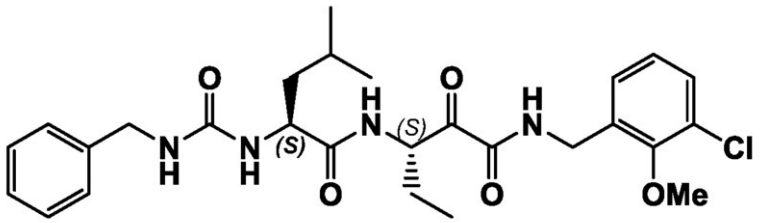
【請求項２９】

各R^a、R^b、R^cおよびR^dが独立して水素、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである、請求項１から２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

前記化合物が、

【化１７】



である、請求項１６に記載の化合物。

【請求項３１】

請求項１から３０のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容され得る賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項３２】

外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の治療を必要とする患者に有効量の請求項１から３１のいずれか一項に記載の化合物または組成物を投与するステップを含む、患者の外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を治療する方法。

【請求項３３】

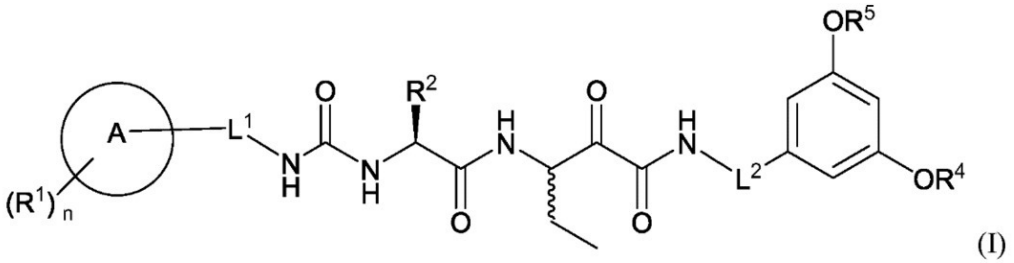
有効量の請求項１から３１のいずれか一項に記載の化合物または組成物を、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患している対象に投与するステップを含む、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患している対象を治療する方法。

【請求項３４】

前記対象が、脳卒中、脳震盪、脳内出血、急性緑内障、発作活動および／または脊髄損

傷を患っている、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記患者が、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患しているかまたは易罹患性であると特定されており、前記化合物が、前記特定された対象に投与される、請求項３３から３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記化合物または組成物が、経口投与、硝子体内注射、眼内注射、眼内灌流、眼周囲注射およびテノン嚢下注射で構成される群から選択される方法によって投与される、請求項３２から３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記対象がヒトである、請求項３２から３６のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２０年２月１２日に出願された米国仮特許出願第６２／９７５，６４４号の利益を主張し、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明の分野
本発明は、カルパイン－２の機能を阻害する生成物、ならびにカルパイン－２の活性化または活性を特異的に阻害する方法、ならびにカルパイン－２の機能を妨害する分子による治療の影響を受けやすい神経変性疾患を治療および予防する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
多くの研究は、カルシウム依存性プロテアーゼであるカルパインが神経変性の急性および慢性動物モデルの両方において神経変性に関与することを示している。特に、カルパインは、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）に続くニューロン変性および軸索損傷において重要な役割を果たすことが示されている。ＴＢＩに起因する神経病理学の原因となる機序に関して多くが過去数十年にわたって学習されてきたが、ＴＢＩに対するほとんどの治療は、ＴＢＩに続く症状、特に神経行動障害を標的とし、神経保護を提供しようと試みる治療はほとんどない。
【０００４】
脳内の２つの主要なカルパインアイソフォームであるカルパイン－１およびカルパイン－２は、シナプス可塑性および神経変性の両方において反対の機能を果たす。カルパイン－１はシナプス可塑性の誘導に必要であるが、カルパイン－２は、誘導事象に続く数分の間シナプス可塑性の程度を制限する（Ｗａｎｇ他、２０１４）。同様に、カルパイン－１は神経保護的であり、カルパイン－２は神経変性性である（Ｗａｎｇ他、２０１３）。カルパイン－１／２のこれらの二重および反対の機能、ならびにこれらの２つのカルパインアイソフォームに対する選択的阻害剤の欠如は、翻訳用途、特に神経変性の予防のためのカルパイン阻害剤の開発における以前の困難さの原因である。カルパイン－１活性化はシナプスＮＭＤＡ受容体刺激に関連しており、これは長期増強（ＬＴＰ）誘導におけるその必要な役割を説明する。それはまた、シナプスＮＭＤＡ受容体刺激によって誘発される神経保護にも関与する。一方、カルパイン－２は、シナプス外ＮＭＤＡ受容体刺激に関連しており、神経変性に関与している。カルパイン－２はまた、ＢＤＮＦ－＞ＥＲＫ媒介リン酸化によって活性化され、Θバースト刺激（ＴＢＳ）後のＬＴＰの程度を制限する。したがって、選択的カルパイン－２阻害剤は、神経保護および認知エンハンサーの両方であり得る。選択的カルパイン－２阻害剤は、ＴＢＩだけでなく、脳卒中、脳震盪、脳内出血、急性緑内障、および脊髄損傷を含むニューロン死に関連するいくつかの急性適応症にも使用することができる。それらはまた、発作活動によって誘発される神経変性を予防するために使用することができ、したがって、てんかん発作を予防するために有用であり得る。

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
一態様では、カルパイン－２の選択的阻害剤である化合物が提供される。
【０００６】
好ましい化合物は、急性神経変性を治療するために有用であり得る。
【０００７】
特定の態様では、以下の式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

［式中、Ａは炭素環式アリールまたはヘテロアリールであり、
R^1は、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1－C_6アルコキシ、－$CO(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、－$O(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、－$CONH(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、－$CONH-CH(R^c)(R^d)$、－$(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$または－$O(CH_2)_mOH$などの非水素置換基であり、
R^a、R^b、R^c、およびR^dは、独立して、水素または非置換C_1－C_6アルキルであり、直鎖または分岐アルキルであってもよく、
ｎは独立して、０（環Ａは非置換である）から環の原子価によって許容される値までの整数であり、例えばＡがフェニルである場合に５であり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
L^1およびL^2はそれぞれ、同一または異なって、１～６個の炭素を有する置換されていてもよいアルキレンであり（例えば－$(CH_2)_p$、ｐは１～６であり、各炭素は０個、１個または２個の非水素置換基を有していてもよい）、
R^2は、非水素置換基、例えば、置換されていてもよいC_1－C_6アルキルであり、
R^4およびR^5は、独立して、水素、またはメチルなどの非置換C_1－C_6アルキルである］
およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。
【０００８】
特定の好ましい態様では、R^aおよびR^bは、独立して、水素または非置換C_1－C_6アルキルである。特定の態様では、R^aおよびR^bは独立して水素、メチル、エチル、またはプロピル（例えば、イソプロピル）である。特定の態様では、R^aおよびR^bは独立して水素またはメチルである。特定の態様では、R^aおよびR^bは水素である。特定の態様では、R^aおよびR^bはメチルである。特定の態様では、R^aは水素であり、R^bはメチルである。特定の態様では、R^aおよびR^bは独立して水素またはイソプロピルである。特定の態様では、R^aは水素であり、R^bはイソプロピルである。
【０００９】
特定の好ましい態様では、R^cおよびR^dは、独立して、水素または非置換C_1－C_6アルキルである。特定の態様では、R^cおよびR^dは独立して水素、メチル、エチル、またはプロピル（例えば、イソプロピル）である。特定の態様では、R^cおよびR^dは独立して水素またはメチルである。特定の態様では、R^cおよびR^dは水素である。特定の態様では、R^cおよびR^dはメチルである。特定の態様では、R^cは水素であり、R^dはメ

チルである。

【００１０】

特定の好ましい態様では、R^4およびR^5は、独立して、水素、メチルまたはエチルである。特定の態様では、R^4およびR^5はメチルである。

【００１１】

好ましい態様では、L^1およびL^2の一方または両方は、メチレン（－CH_2－）およびエチレン（－CH_2－CH_2－）などの非置換アルキレンである。

【００１２】

さらなる好ましい態様では、基Ａは、フェニルなどの炭素環式アリール、または置換されていてもよいピリジニルもしくは置換されていてもよいピラジニルなど、１つまたは複数の窒素環員を有するヘテロアリールである。

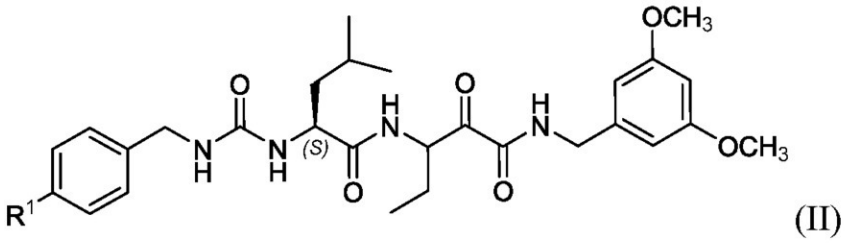
【００１３】

特定の態様では、ｎは、０、１、２、または３、例えば０もしくは１、または１であり得る。

【００１４】

特定の好ましい態様では、式（ＩＩ）の構造を有する化合物が提供される。

【化２】

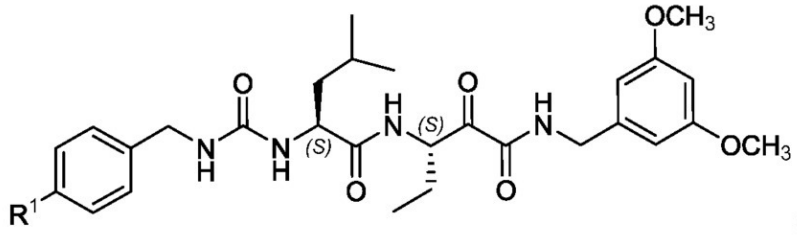


(II)

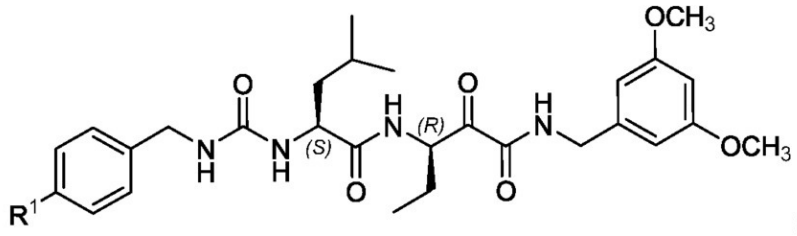
【００１５】

化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化３】



(IIA) または

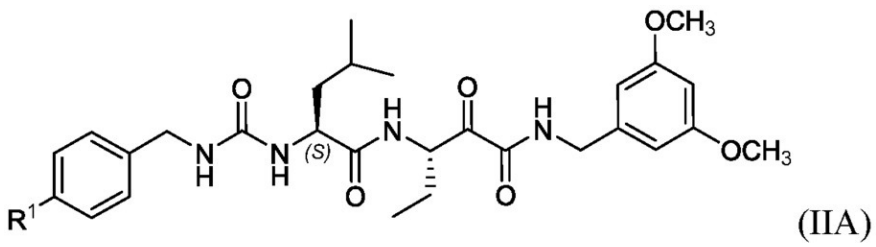


(IIB)

【００１６】

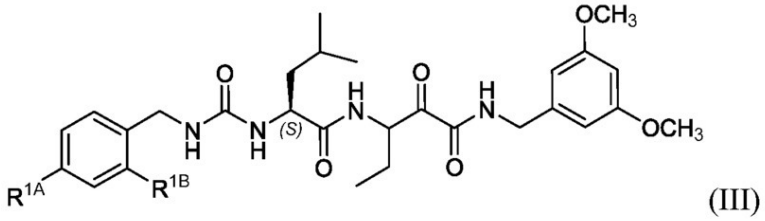
化合物は、好ましくは式（ＩＩＡ）を有する。

【化４】



(IIA)

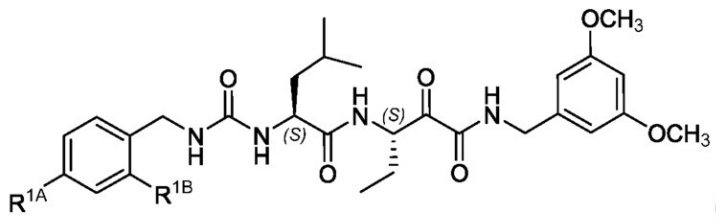
【００１７】
特定の態様では、R^1は－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^a）（R^b）であり、式中、ｍは０または１であり、好ましくはｍは０であり、R^aおよびR^bは水素またはメチルである。例えば、R^1は、－ＣＯＮＨ$_2$または－ＣＯＮＨＣＨ$_3$である。
【００１８】
特定の態様では、R^1は－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^a）（R^b）であり、式中、ｍは１、２または３であり、好ましくはｍは２であり、R^aおよびR^bは水素またはメチルである。例えば、R^1は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$である。
【００１９】
特定の態様では、R^1は－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^a）（R^b）であり、式中、ｍは１、２または３であり、好ましくはｍは２であり、R^aおよびR^bは水素、メチル、またはイソプロピルである。例えば、R^1は－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$または－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）である。
【００２０】
特定の態様では、R^1は－ＣＯＮＨ－ＣＨ（R^c）（R^d）であり、式中、R^cおよびR^dは独立して水素またはメチルである。例えば、R^1は－ＣＯＮＨＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$または－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。
【００２１】
特定の態様では、R^1は－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（R^a）（R^b）であり、式中、ｍは１、２または３であり、好ましくはｍは１であり、R^aおよびR^bは水素またはメチルである。例えば、R^1は－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$ＮＨ（ＣＨ$_3$）または－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【００２２】
特定の態様では、R^1は－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨであり、ｍは１、２、または３であり、好ましくはｍは２である。例えば、R^1は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。
【００２３】
特定の好ましい態様では、式（ＩＩＩ）の構造を有する化合物が提供され、
【化５】



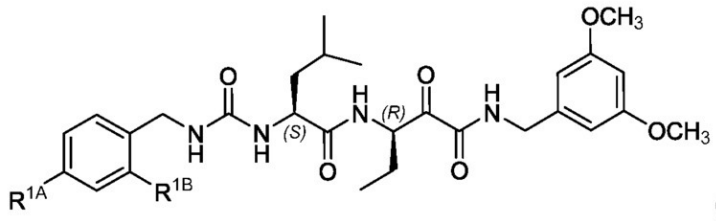
(III)

、式中、R^{1A}はシアノまたは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、R^{1B}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシである。

【００２４】
化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。
【化６】

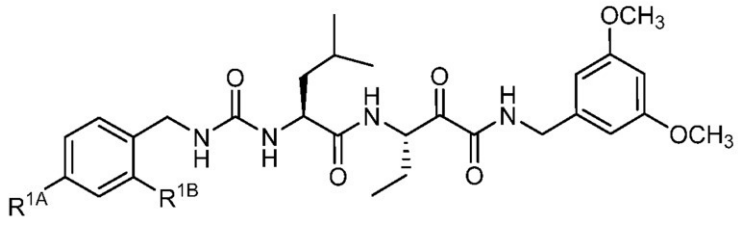


(IIIA), または



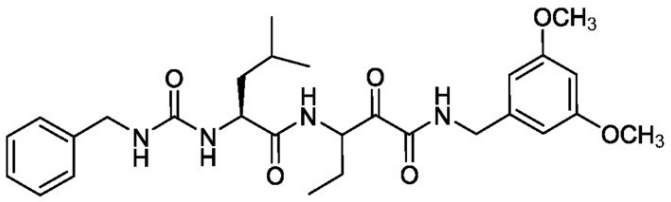
(IIIB)

【００２５】
化合物は、好ましくは式（ＩＩＩＡ）を有する。
【化７】



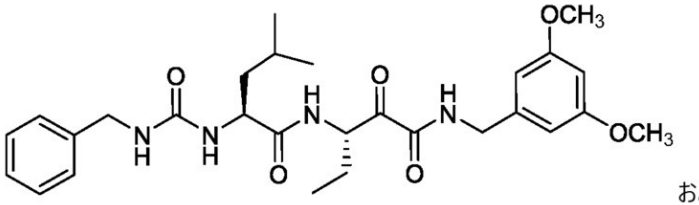
(IIIA)

【００２６】
特定の態様では、R^{1A}はシアノ（－ＣＮ）またはメチルなどの非置換アルキルであり、R^{1B}はC_1－C_6アルコキシ、好ましくは－OCH_3である。
【００２７】
特定の好ましい態様では、以下の構造を有する化合物が提供される。
【化８】

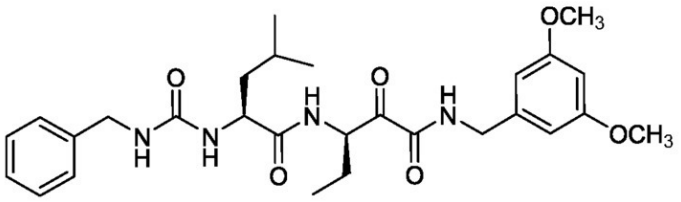


【００２８】
化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化９】



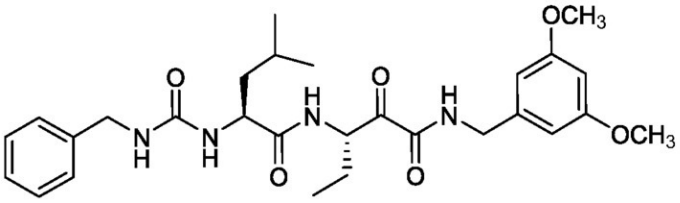
および



【００２９】

化合物は、好ましくは

【化１０】

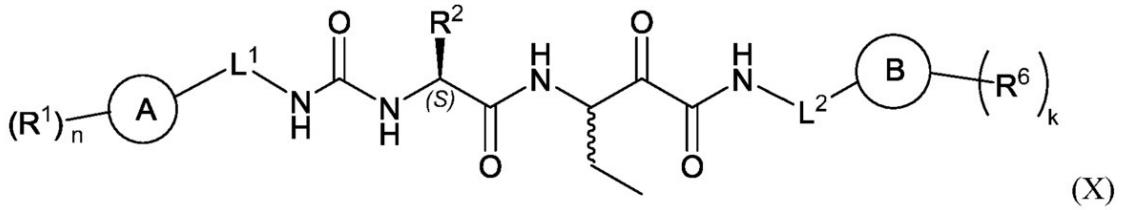


の構造を有する。

【００３０】

特定の態様では、以下の式（Ｘ）の化合物：

【化１１】



(X)

［式中、

Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、カルボキシル（－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、

Ｂは、炭素環式アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、

Ｌ^{1}は、結合、または置換もしくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、

Ｌ^{2}は、結合、置換もしくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、

各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^c

）（R^d）、－（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）R^b、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）OR^b、－O（CH_2）$_m$$R^c$、－O（$CH_2$）$_m$OH、－S（O）$_2$$R^b$、または－O（Ph）Xであり、

R^2は非置換C_1－C_6アルキルであり、

各R^6は、独立して、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1－C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－C（O）（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－O（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－CONH（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－C（O）NH－CH（R^c）（R^d）、－C（O）OCH（R^c）（R^d）、－（CH_2）$_m$N（R^a）（R^b）、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）R^b、－（CH_2）$_m$N（R^a）C（O）OR^b、－O（CH_2）$_m$$R^c$、－O（$CH_2$）$_m$OH、または－O（Ph）Xであり、

2個のR^6は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^a、R^b、R^c、およびR^dは、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいC_1－C_6アルキル、－OH、アミンまたは非置換C_{3-6}シクロアルキルであり、

Xはハロゲンであり、

nは、独立して、０～１２の整数であり、

mは、独立して、０～６の整数であり、

kは、独立して、０～１２の整数である］、

およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００３１】

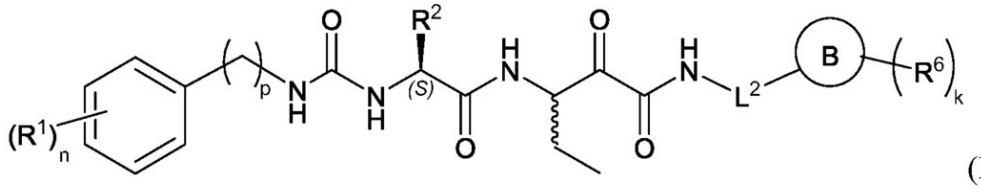
特定の好ましい態様では、Aはフェニルであり、L^1は－（CH_2）$_p$－であり、pは１～４である。

【００３２】

化合物は、以下の式（ＸＩ）を有する。

【００３３】

【化１２】



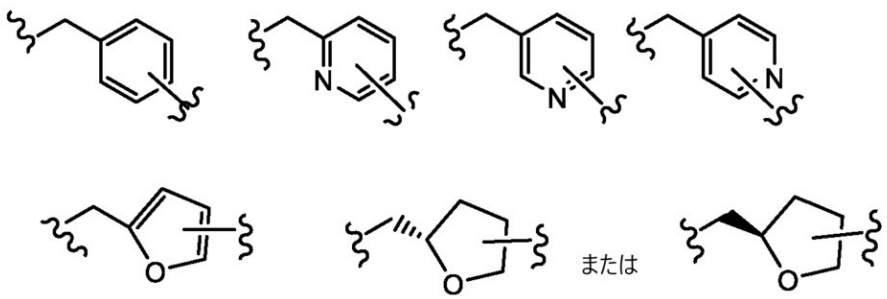
(XI)

B、R^1、n、p、R^2、L^2、R^6およびkは上に定義される通りである。nは０～５の整数である。

【００３４】

特定の好ましい態様では、－L^2－B－は

【化１３】

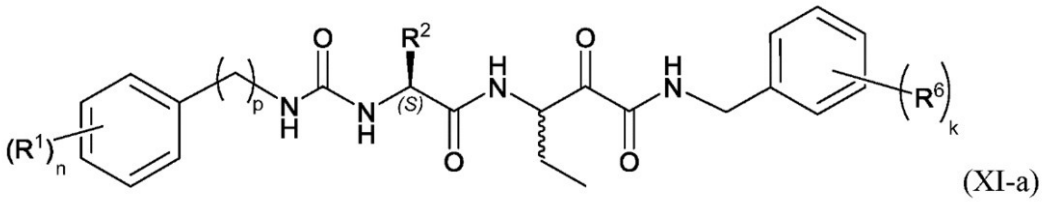


である。

【００３５】

化合物は、以下の式（ＸＩ－ａ）を有する。

【化１４】



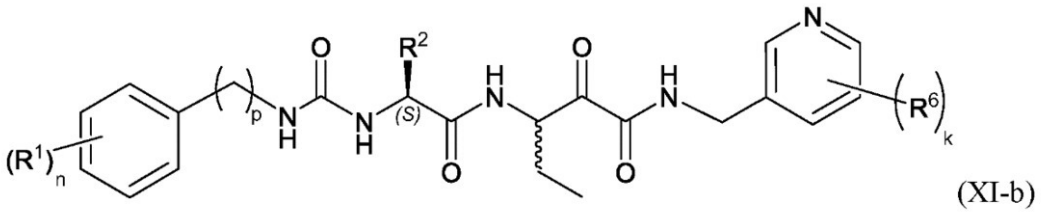
(XI-a)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～５の整数である。

【００３６】

化合物は、以下の式（ＸＩ－ｂ）を有する。

【化１５】



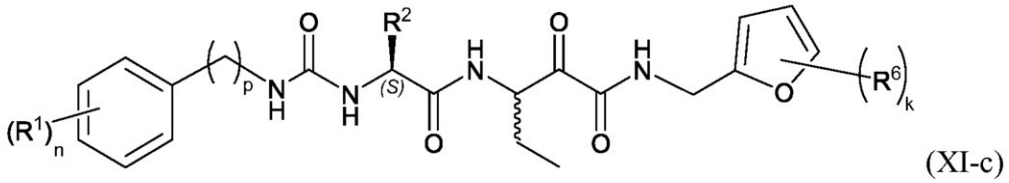
(XI-b)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～４の整数である。

【００３７】

化合物は、以下の式（ＸＩ－ｃ）を有する。

【化１６】



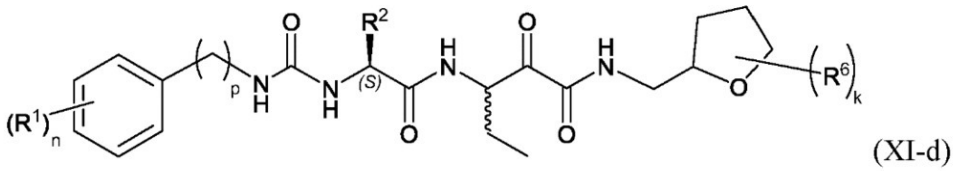
(XI-c)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～３の整数である。

【００３８】

化合物は、以下の式（ＸＩ－ｄ）を有する。

【化１７】



(XI-d)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～６の整数である。

【００３９】

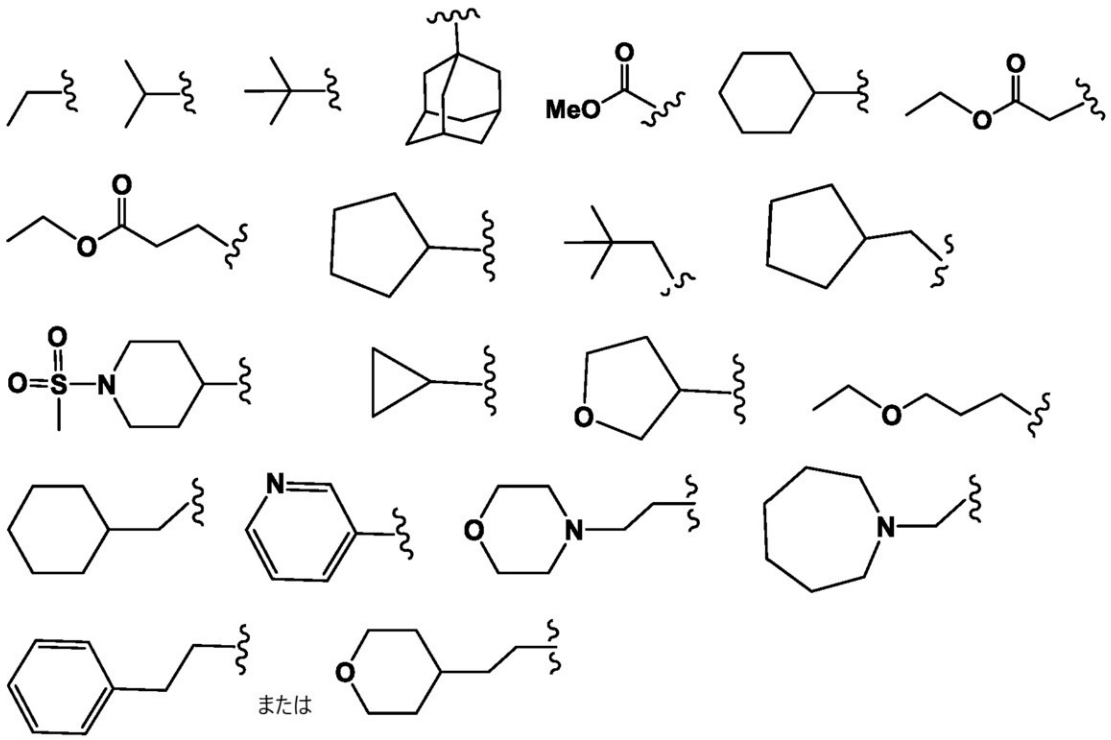
特定の好ましい態様では、Ｌ^{1}は、結合、メチレン、またはエチレンであり、Ａは、Ｃ

１－４アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。

【００４０】

特に特定の好ましい態様では、－Ｌ^{1}－Ａ－Ｒ^{1}は

【化１８】

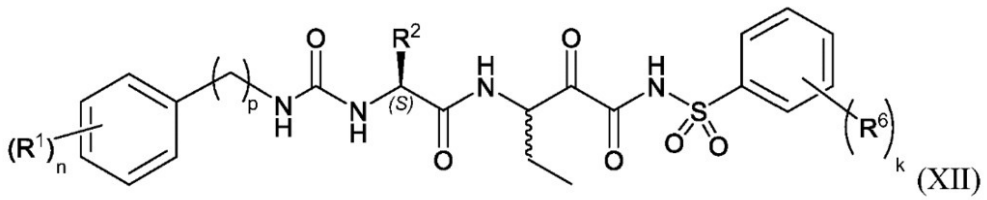


である。

【００４１】

特定の好ましい態様では、化合物は以下の式（ＸＩＩ）を有する。

【化１９】

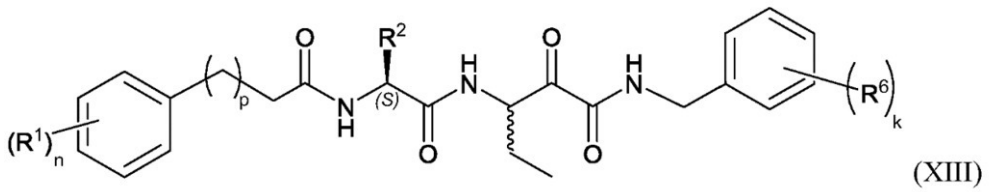


Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～５の整数であり、ｎは０～５の整数である。

【００４２】

特定の態様では、以下の式（ＸＩＩＩ）の化合物：

【化２０】



［式中、

各R^1は独立して、C_1-C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1-C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、$-C(O)(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-O(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-CONH(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-C(O)NH-CH(R^c)(R^d)$、$-C(O)OCH(R^c)(R^d)$、$-(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)R^b$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)OR^b$、$-O(CH_2)_mR^c$、$-O(CH_2)_mOH$、$-S(O)_2R^b$、または$-O(Ph)X$であり、

R^2は非置換C_1-C_6アルキルであり、

各R^6は、独立して、C_1-C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1-C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル$-C(O)(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-O(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-CONH(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-C(O)NH-CH(R^c)(R^d)$、$-C(O)OCH(R^c)(R^d)$、$-(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)R^b$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)OR^b$、$-O(CH_2)_mR^c$、$-O(CH_2)_mOH$、または$-O(Ph)X$であり、

2つのR^6は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

R^a，R^b，R^c，およびR^dは、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいC_1-C_6アルキル、$-OH$、アミンまたは非置換C_{3-6}シクロアルキルであり、

Xはハロゲンであり、

nは、独立して、0～5の整数であり、

mは、独立して、0～6の整数であり、

kは、独立して、0～5の整数であり、

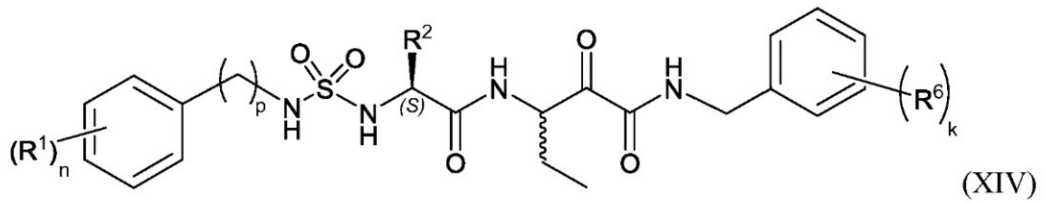
pは、独立して、0～6の整数である］、

およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００４３】

特定の態様では、以下の式（ＸＩＶ）の化合物：

【化２１】



(XIV)

［式中、各R^1は独立して、C_1-C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1-C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、$-C(O)(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-O(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-CONH(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-C(O)NH-CH(R^c)(R^d)$、$-C(O)OCH(R^c)(R^d)$、$-(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)R^b$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)OR^b$、$-O(CH_2)_mR^c$、$-O(CH_2)_mOH$、$-S(O)_2R^b$、または$-O(Ph)X$であり、

R^2は非置換C_1-C_6アルキルであり、

各R^6は、独立して、C_1-C_6アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C_1-C_6アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル$-C(O)(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-O(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-CONH(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-C(O)NH-CH(R^c)(R^d)$、$-C(O)OCH(R^c)(R^d)$、$-(CH_2)_mN(R^a)(R^b)$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)R^b$、$-(CH_2)_mN(R^a)C(O)OR^b$、$-O(CH_2)_mR^c$、$-O(CH_2)_mO$

Ｈ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
２つのＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、
Ｒ^{a}，Ｒ^{b}，Ｒ^{c}，およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、
Ｘはハロゲンであり、
ｎは、独立して、０～５の整数であり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
ｋは、独立して、０～５の整数であり、
ｐは、独立して、０～６の整数である］、
およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

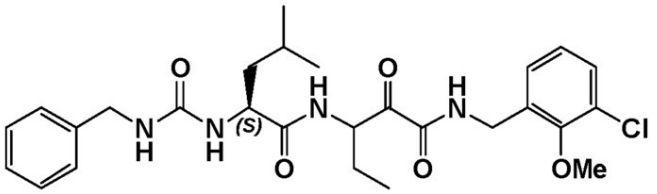
【００４４】

好ましい態様では、各Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、およびＲ^{d}は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【００４５】

特定の好ましい態様では、以下の構造を有する化合物が提供される。

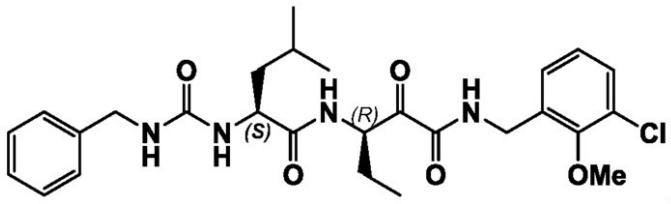
【化２２】



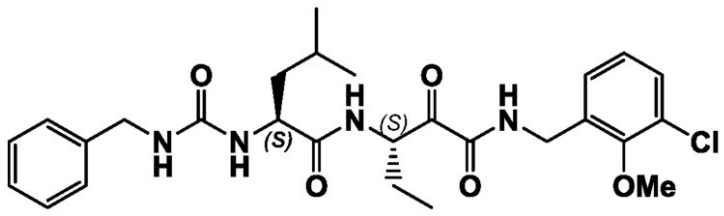
【００４６】

化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化２３】



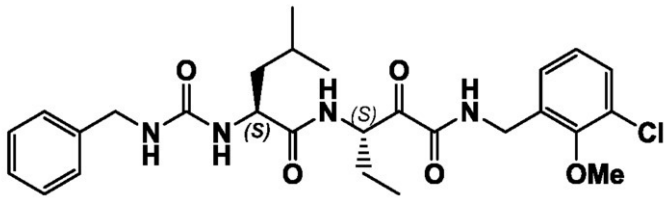
，または



【００４７】

化合物は、好ましくは

【化２４】



の構造を有する。

【００４８】

前記化合物を含む医薬組成物、および前記化合物で神経変性障害を治療する方法も提供される。特定の態様では、患者の外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を治療する方法が提供され、この方法は、それを必要とする患者に有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を投与することを含む。特定の態様では、本明細書に記載の化合物または組成物の有効量を対象に投与することによって、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患している対象を治療する方法が提供される。例えば、対象は、脳卒中、脳震盪、脳内出血、てんかん、急性緑内障および脊髄損傷などの特定の疾患または障害に罹患していると特定され得る。化合物または組成物は、経口投与、静脈内注射、皮下注射、鼻腔内送達、または大槽内注射で構成される群から選択される方法によって投与される。

【００４９】

治療方法は、一般に、哺乳動物、特にヒトを含む霊長類などの対象に、本明細書に開示される１つ以上の化合物の有効量を投与することを含む。適切な対象が特定され、治療のために選択され得る。次に、本明細書中に開示される１つまたは複数の化合物が、特定された対象に投与され得る。

【００５０】

本発明の他の態様を以下に開示する。

【図面の簡単な説明】

【００５１】

【図１】カルパイン－１に対するカルパイン－２のＮＡ１１２のインビトロでの選択性を示すアッセイ結果を示す。

【図２】カルパイン－１に対するカルパイン－２のＮＡ１１２のインビボでの選択性を示すアッセイ結果を示す。

【図３】ＴＢＩ＋０．１ｍｇ／ｋｇまたは１．０ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２腹腔内注射の２４時間後に投与した、ＤＭＳＯ溶液中のＮＡ１１２のインビボ有効性を示す。

【図４】示された用量のＮＡ１０１（Ｃ２Ｉ）をＴＢＩの１時間後にＷＴマウスに腹腔内注射し、ＴＢＩの２４時間後に細胞を分析した、脳の同側におけるＴＵＮＥＬ標識変性細胞の数を示す。

【図５】示された用量のＮＡ１１２（Ｃ１２）をＴＢＩの１時間後にＷＴマウスに腹腔内注射し、ＴＢＩの２４時間後に細胞を分析した、脳の同側におけるＴＵＮＥＬ標識変性細胞の数を示す。

【図６】マウス血漿中のＮＡ１１２の安定性を示す。

【図７】推定半減期を有するマウス肝臓ホモジネート中のＮＡ１１２の安定性を示す。

【図８】カルパイン－２およびカルパイン－１に対するＮＡ１１２Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）の活性を示す。

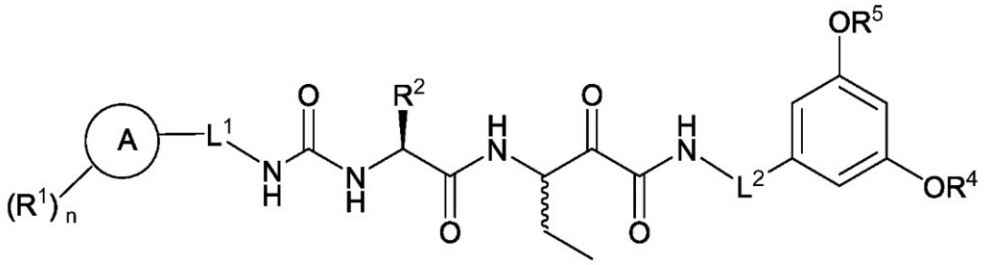
【図９】ＮＡ１１２Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）がマウス血漿中で不活性になったことを示す。

【図１０Ａ】カルパイン－１に対するカルパイン－２のリボソーム形成におけるＮＡ１１２のインビトロでの選択性を示すアッセイ結果を示す。

【図１０Ｂ】図１０Ａとの比較のためにＤＭＳＯに溶解したＮＡ１１２を用いて得られた値を示す。

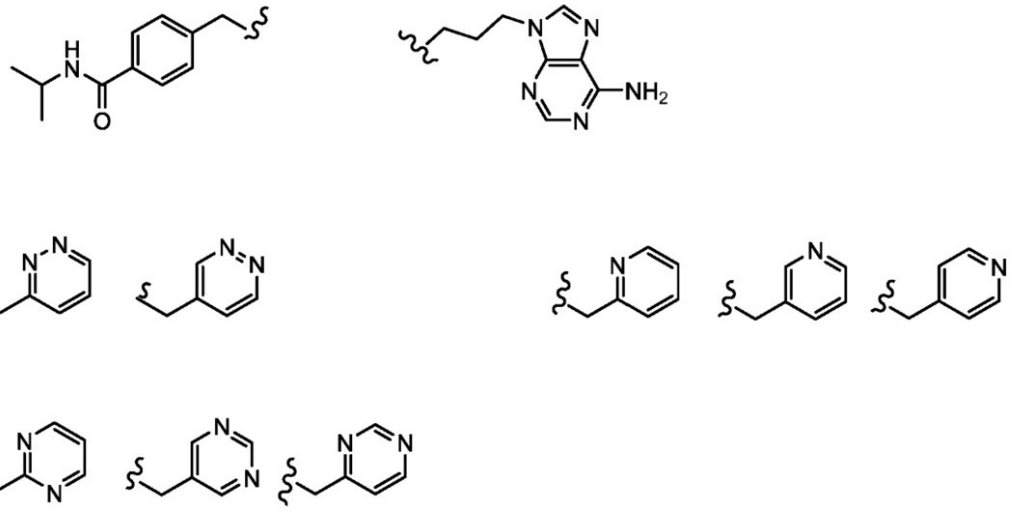
【図１１】ＤＭＳＯに対するリポソームのＮＡ１１２インビボ有効性を示す。

【図１２】リポソームにおけるＮＡ１１２のインビボ有効性を示し、２匹の異なる動物からの画像は、ＮＡ１１２処置マウスにおけるＴＵＮＥＬ染色の減少を例示することが示される。
【図１３】図１２に示されたものと同様の画像におけるＴＵＮＥＬ陽性細胞の数を有するグラフを示す。
【図１４】静脈内注射後の様々な時点におけるＮＡ１１２血漿中濃度の変化を示す。
【図１５】静脈内注射後の様々な時点におけるＮＡ１１２脳内濃度の変化を示す。
【図１６】２コンパートメントモデルを用いたＮＡ１１２血漿中濃度の変化を示す。
【図１７】カルパイン－１に対するカルパイン－２のＮＡ１８４の選択性のアッセイ結果を示す。
【図１８】ＰＢＳにおけるＮＡ１８４Ａの迅速なエピマー化を示す。
【図１９】ＷＴおよびカルパイン－１　ＫＯマウスにおけるカルパイン－１活性およびカルパイン－２活性についてのＮＡ１８４　IC_{50}の結果を示す。
【図２０】ＷＴマウスのＴＢＩ＋ＴＢＩの１時間後の示された用量によるＮＡ１８４腹腔内注射の２４時間後のＴＵＮＥＬ染色の定量化によるインビボ有効性を示す図である。
【図２１】図２１Ａおよび図２１Ｂは、ＮＡ８４が、これらの条件下で、雄および雌のマウスおよびラットにおいて等しく良好にカルパイン－２を有意に阻害したことを示す。
【図２２】図２２Ａ、図２２Ｂおよび図２２Ｃは、ＮＡ１８４が、ＴＢＩの１時間後および８時間後に２回注射されたときに、皮質における細胞死を有意に防止し、雄および雌のラットにおいて同程度に細胞死を防止したことを示す。
【図２３】ラットにおけるカルパイン－２活性と脳細胞死との相関を示す。
【発明を実施するための形態】
【００５２】
化合物
論じられるように、一態様では、以下の式（Ｉ）の化合物が提供され、
【化２５】



式中、Ａ、R^1、ｎ、L^1、R^2、L^2、R^4およびR^5は上に定義される通りである。特定の態様では、好ましくは、R^1は存在しないか（ｎは０であり、Ａ環は非水素置換基を含まない）、アルキル、アルコキシまたはハロゲンであり、Ａはフェニルまたはヘテロアリールなどの炭素環式アリールであり、L^1およびL^2はそれぞれ非置換アルキレン、特にメチレン（－CH_2－）であり、R^4およびR^5は独立して水素であるか、またはメチルなどの非置換C_1－C_6アルキルである。
【００５３】
特定の好ましい態様では、R^4およびR^5は、独立して、水素、メチルまたはエチルである。特定の態様では、R^4およびR^5はメチルである。
【００５４】
例示的な好ましいＡ－L^1－基としては、以下が挙げられる。

【化２６】



【００５５】

上記はまた、他のＬ^{1}リンカーを有する好ましいＡ基である。

【００５６】

特定の好ましい態様において、Ｌ^{1}に最も隣接するキラル炭素は、（Ｓ）配置を有する。特定の態様では、Ｌ^{1}に最も隣接するキラル炭素は、（Ｒ）配置を有する。

【００５７】

特定の好ましい態様において、Ｌ^{2}に最も隣接するキラル炭素は、（Ｓ）配置を有する。特定の態様では、Ｌ^{2}に最も隣接するキラル炭素は、（Ｒ）配置を有する。

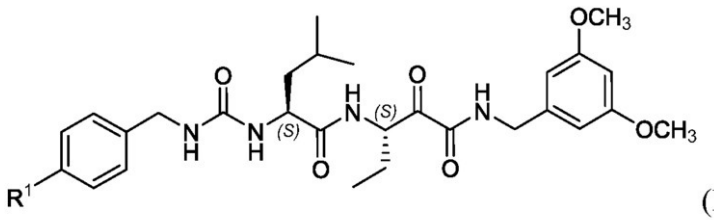
【００５８】

本発明の化合物は、ラセミ混合物または光学純度が高い（ｏｐｔｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）混合物として利用され得る。

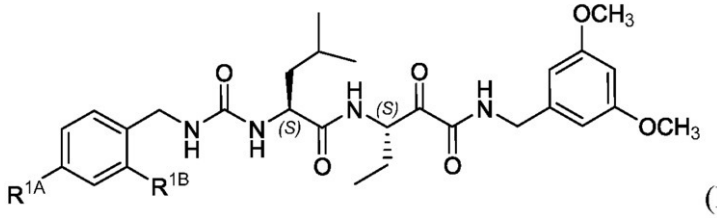
【００５９】

本発明の特に好ましい化合物は、以下の式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）を有し得るＮＡ１１２の化合物類似体である。

【化２７】



(II) または

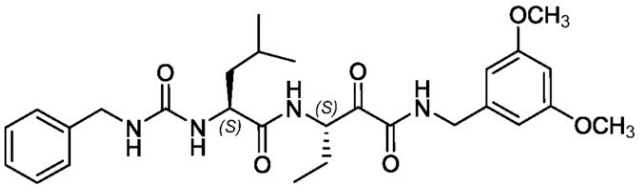


(III)

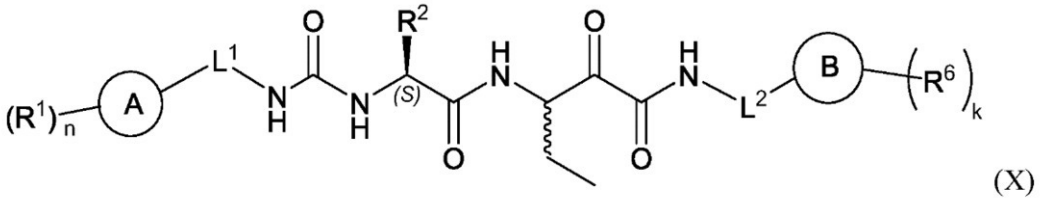
【００６０】

特定の態様では、Ｒ^{1A}はシアノまたは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、Ｒ^{1B}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシである。特定の態様では、Ｒ^{1A}はシアノ（－ＣＮ）またはメチルなどの非置換アルキルであり、Ｒ^{1B}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、好ましくは－ＯＣＨ$_{3}$である。

【００６１】
特に好ましい化合物ＮＡ１１２は、以下の構造を有する。
【化２８】



【００６２】
別の態様では、式（Ｘ）の化合物
【化２９】



(X)

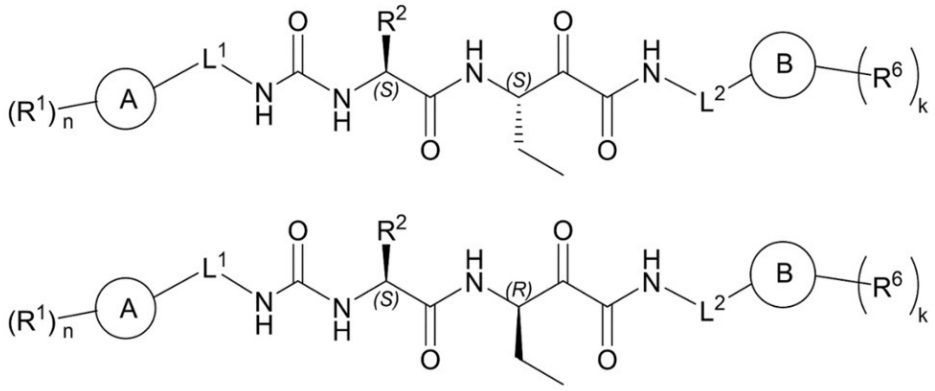
［式中、
Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、カルボキシル（－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、
Ｂは、炭素環式アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、
Ｌ^{1}は、結合、または置換もしくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、
Ｌ^{2}は、結合、置換もしくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－であり、
各Ｒ^{1}は非水素置換基、例えばＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^c、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^b、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
Ｒ^{2}は場合により置換されてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルなどの非水素置換基であり、
各Ｒ^{6}は、独立して、非水素置換基、例えばＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^c）（Ｒ^d）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$Ｒ^c、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＨ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
２つのＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、
Ｒ^a、Ｒ^b、Ｒ^c、およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、
Ｘはハロゲンであり、
ｎは独立して、０（環Ａは非置換である）から環の原子価によって許容される値、例え

ばＡがフェニルである場合に５であり、、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
ｋは、独立して、０（環Ｂは非置換である）から環の原子価によって許容される値、例えば５までの整数であり、Ｂはフェニルである］、
およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００６３】

特定の実施形態において、式（Ｘ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化３０】



Ａ、Ｂ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｒ^{6}、ｎおよびｋは上に定義される通りである。

【００６４】

特定の実施形態において、Ｌ^{1}は、（例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$、ｐは１～６であり、各炭素は０個、１個または２個の非水素置換基を有していてもよい）を有する置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンである。

特定の実施形態において、Ｌ^{2}は、１～６個の炭素を有する置換されていてもよいアルキレン（例えば、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ}$、ｐは１～６であり、各炭素は０個、１個または２個の非水素置換基を有していてもよい）、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－である。

【００６５】

特定の実施形態において、Ｒ^{2}は、非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。例えば、Ｒ^{2}は、直鎖非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルまたは分岐Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルキル、例えばイソプロピル、イソブチルまたはｔ－ブチルである。

【００６６】

特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は独立して、水素、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。

【００６７】

特定の実施形態では、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は独立して水素またはメチルである。

【００６８】

特定の好ましい態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立して、水素または非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は独立して水素、メチル、エチル、またはプロピル（例えば、イソプロピル）である。特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は独立して水素またはメチルである。特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は水素である。特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}はメチルである。特定の態様では、Ｒ^{a}は水素であり、Ｒ^{b}はメチルである。特定の態様では、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は独立して水素またはイソプロピルである。特定の態様では、Ｒ^{a}は水素であり、Ｒ^{b}はイソプロピルである。

【００６９】

特定の好ましい態様では、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、独立して、水素または非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。特定の態様では、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は独立して水素、メチル、エチル、またはプロピル（例えば、イソプロピル）である。特定の態様では、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は独立して水素またはメチルである。特定の態様では、Ｒ^{c}およびＲ^{d}は水素である。特定の態

様では、R^cおよびR^dはメチルである。特定の態様では、R^cは水素であり、R^dはメチルである。

【００７０】

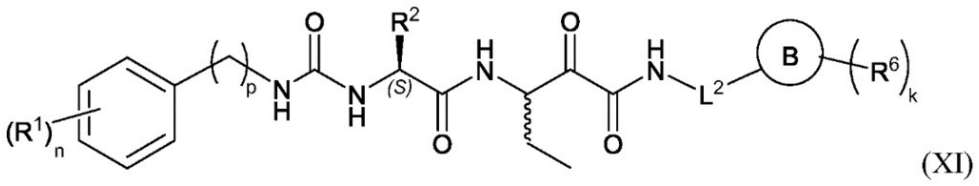
特定の実施形態では、Ａはフェニルであり、L^1は－（CH_2）$_p$－であり、ｐは０～６（ｐが０の場合、L^1は結合）である。好ましくは、ｐは１～６である。

【００７１】

化合物は、式（ＸＩ）を有し得る。

【００７２】

【化３１】



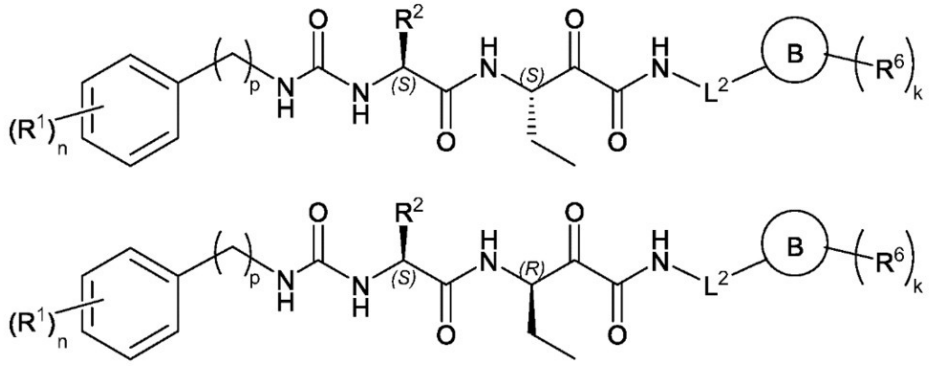
(XI)

Ｂ、R^1、ｐ、R^2、L^2、R^6およびｋは上に定義される通りである。ｎは０～５の整数である。

【００７３】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化３２】

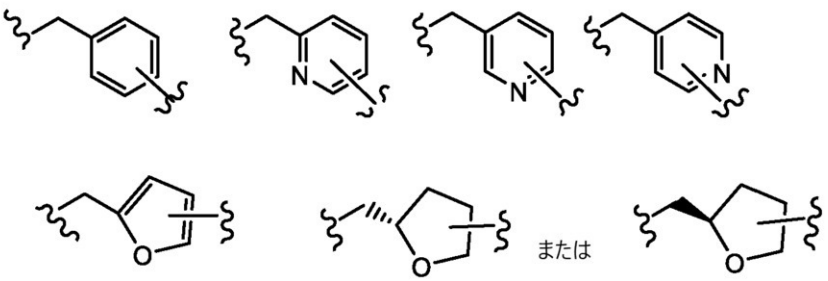


Ｂ、R^1、R^2、L^1、L^2、R^6、ｎ、ｐおよびｋは上に定義される通りである。

【００７４】

特定の実施形態において、－L^2－Ｂ－は以下である。

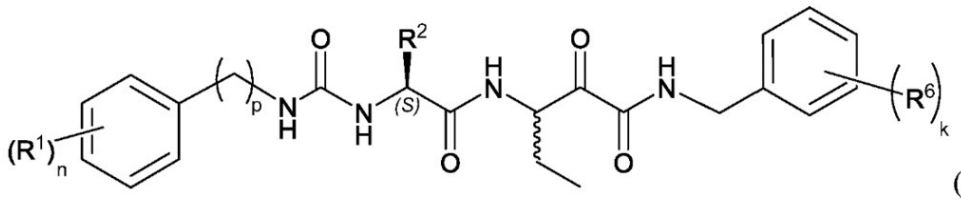
【化３３】



【００７５】

化合物は、式（ＸＩ－ａ）を有し得る。

【化３４】



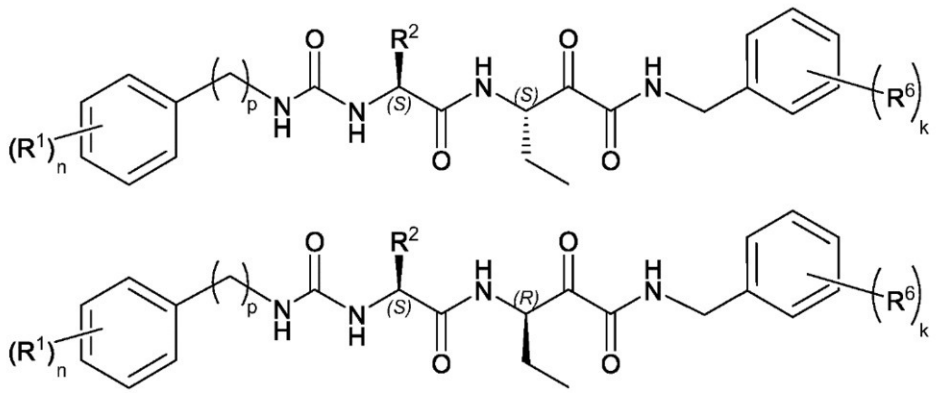
(XI-a)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、およびＲ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～５の整数である。

【００７６】

特定の実施形態において、式（ＸＩ－ａ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化３５】

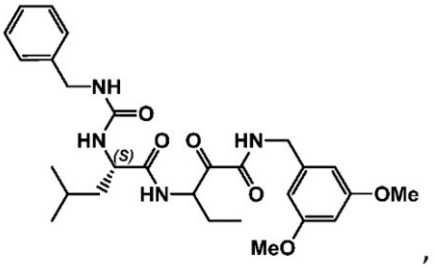


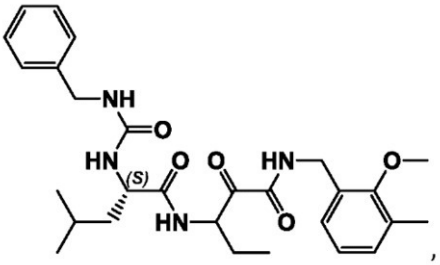
Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、ｋおよびＲ^{6}は上に定義される通りである。

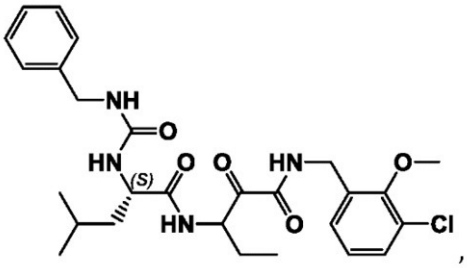
【００７７】

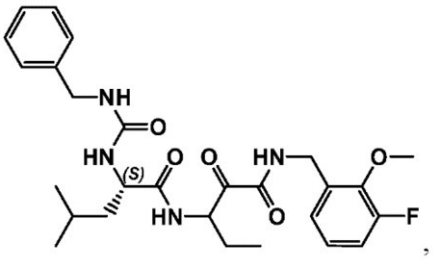
特定の実施形態では、式（ＸＩ－ａ）において、ｎは０である。例えば、化合物は以下である。

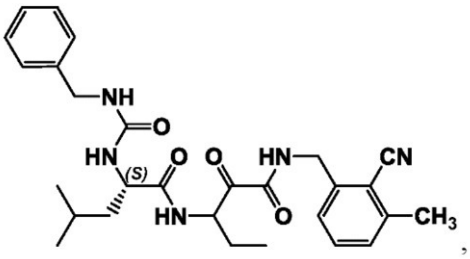
【化３６】

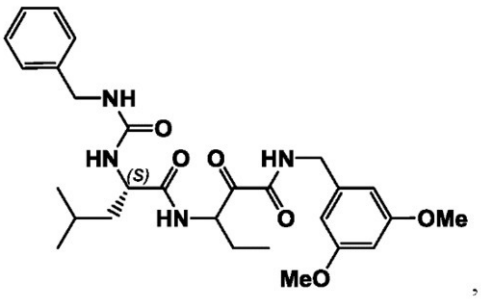

,


,

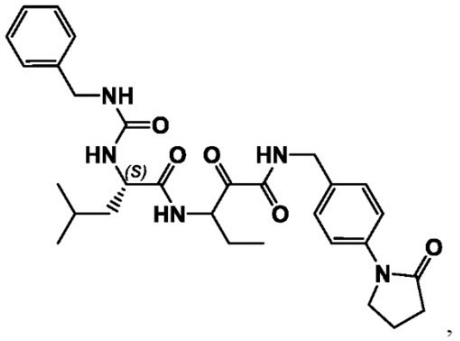
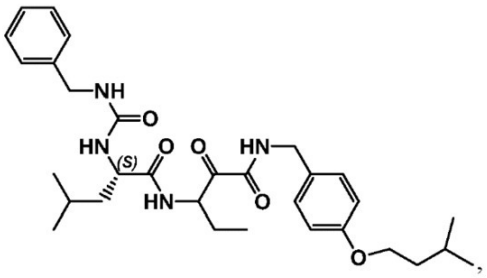
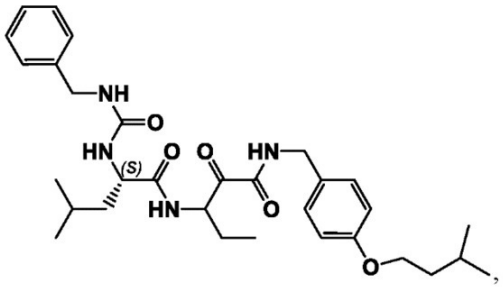
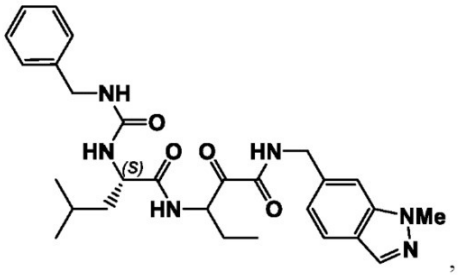
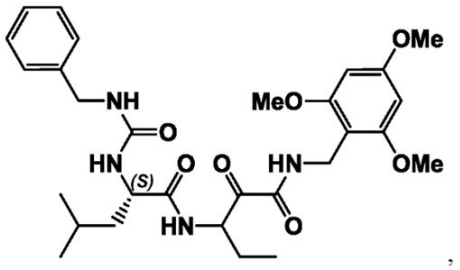
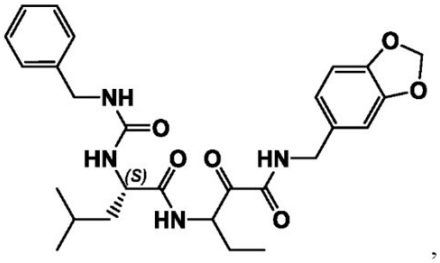
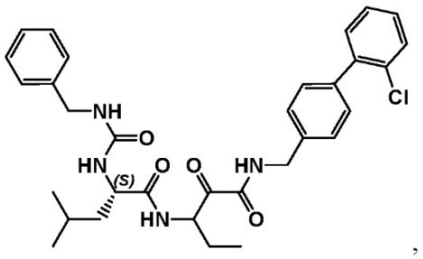
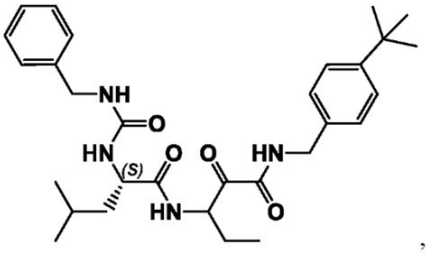
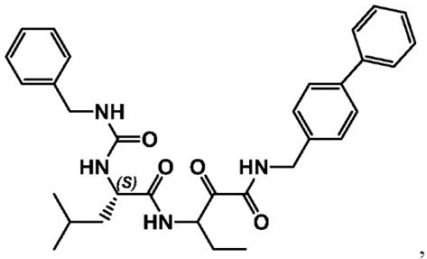
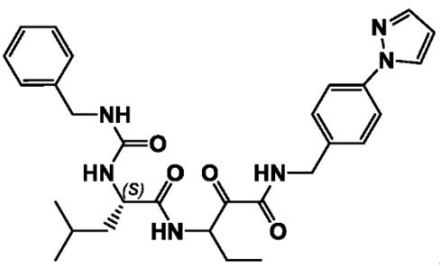

,


,


,


,

【化３７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

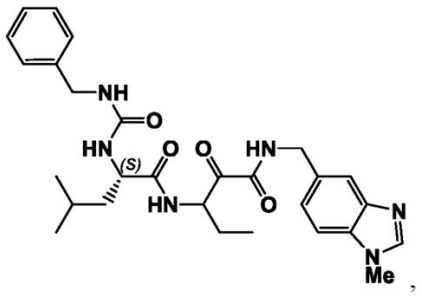
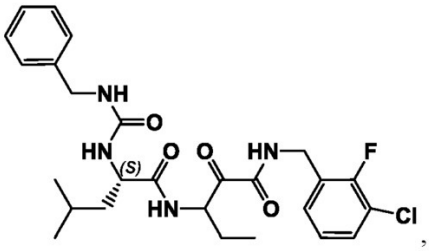
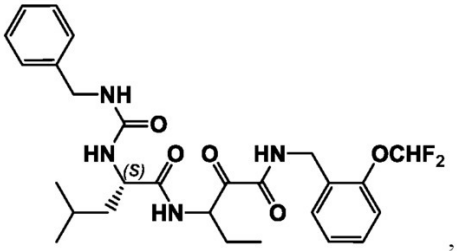
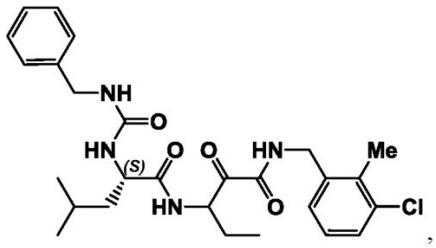
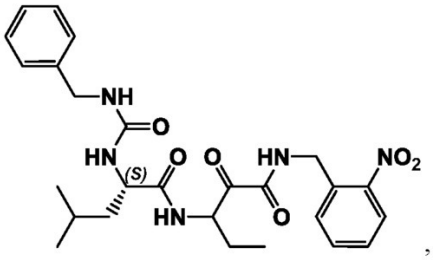
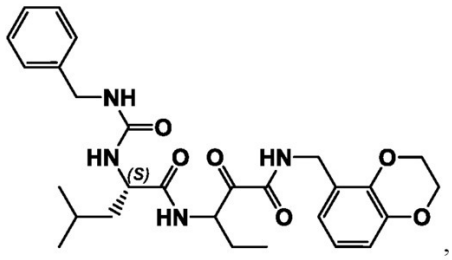
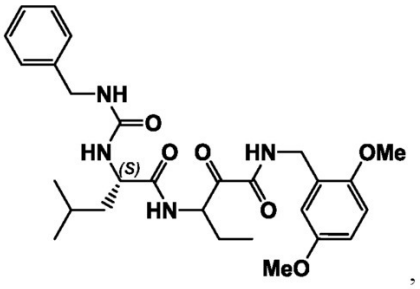
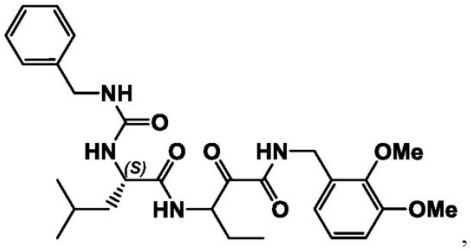
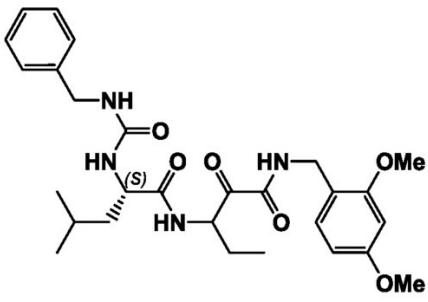
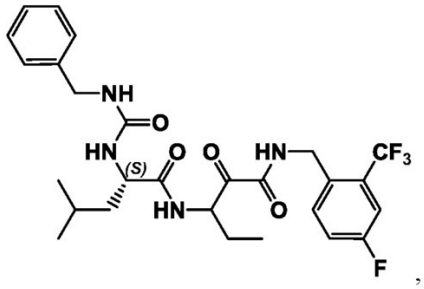
20

30

40

50

【化３８】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

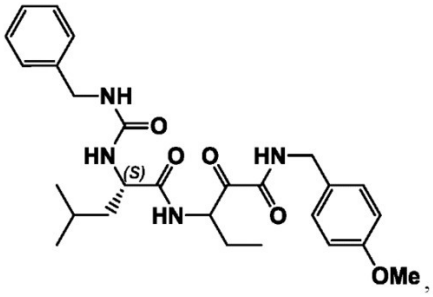
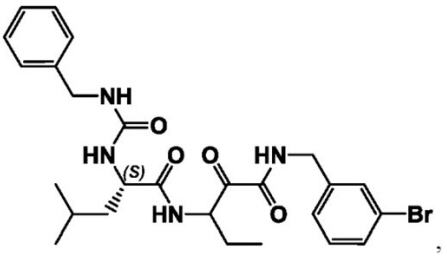
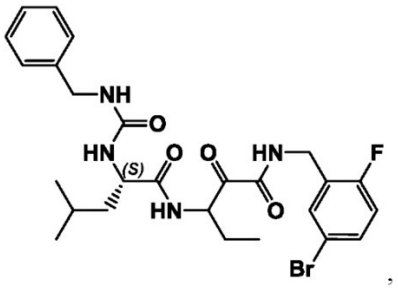
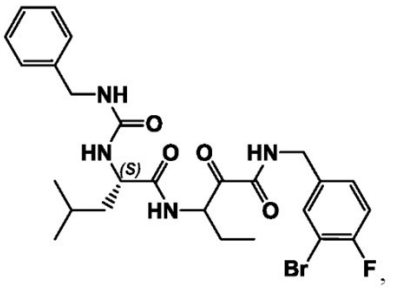
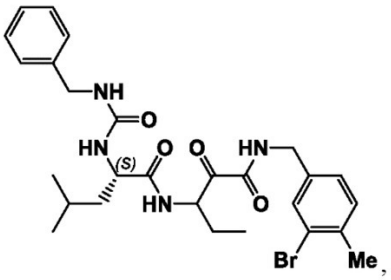
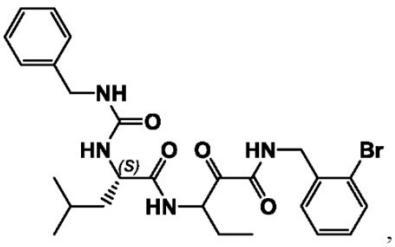
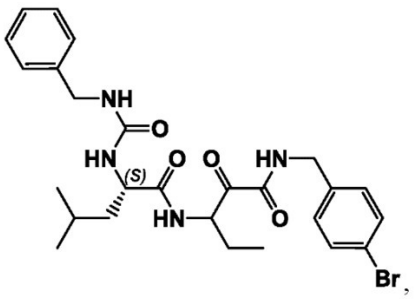
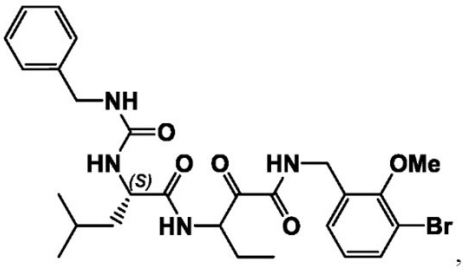
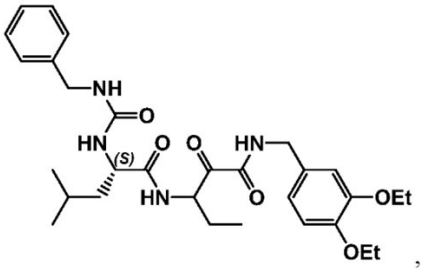
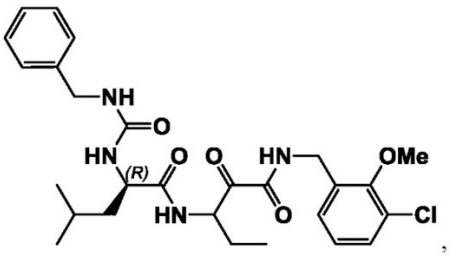
20

30

40

50

【化３９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

10

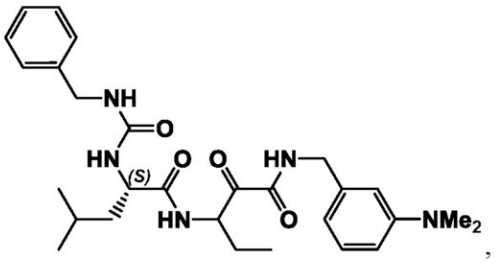
20

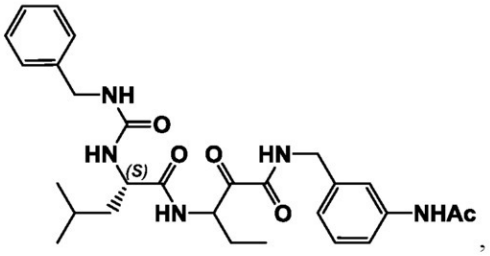
30

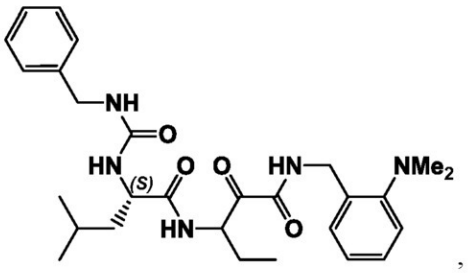
40

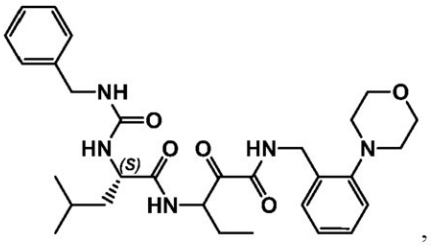
50

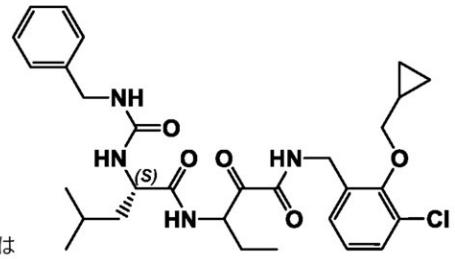
【化４０】


,


,


,

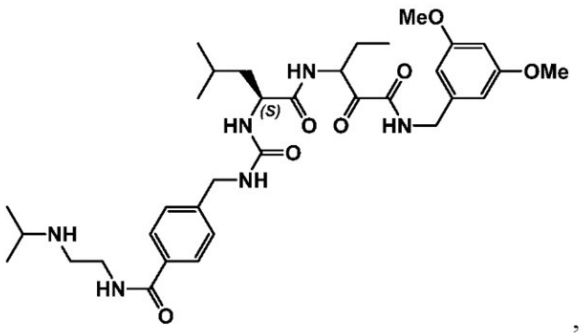

,

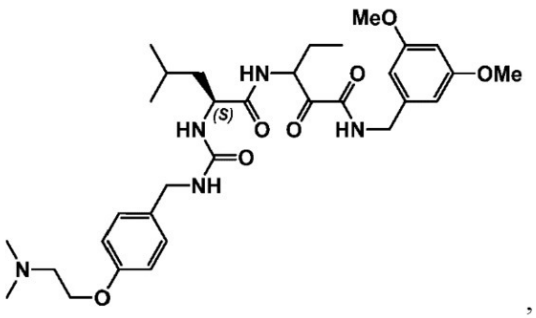

または

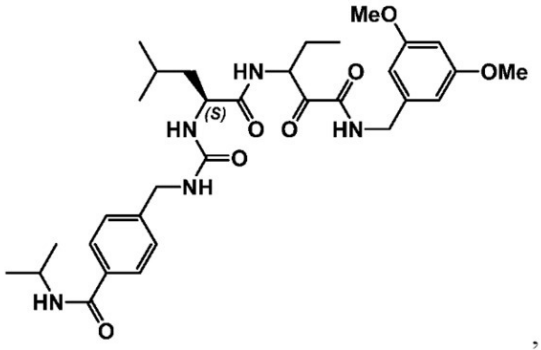
【００７８】

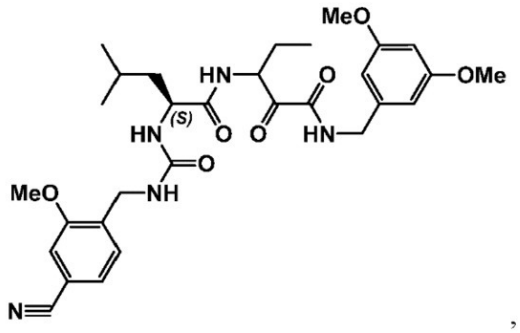
特定の実施形態では、式（ＸＩ－ａ）において、ｎは１～２である。例えば、化合物は以下である。

【化４１】

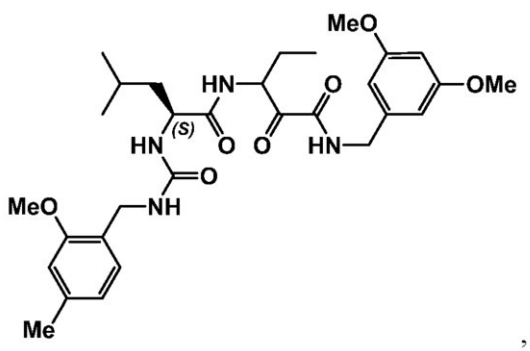
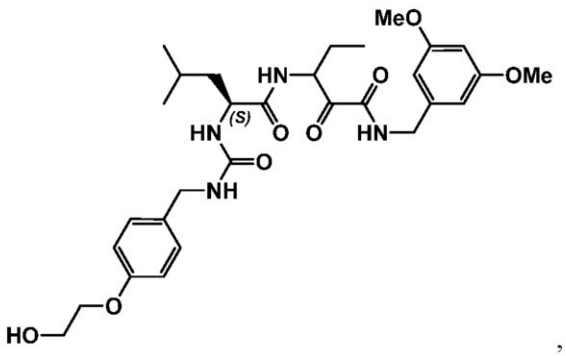
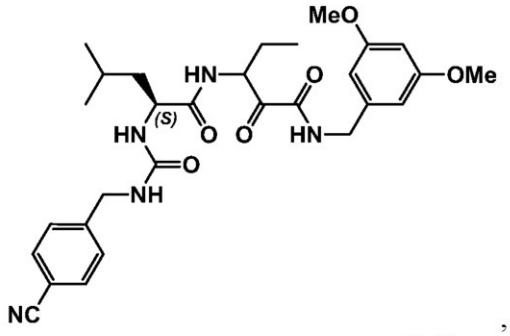
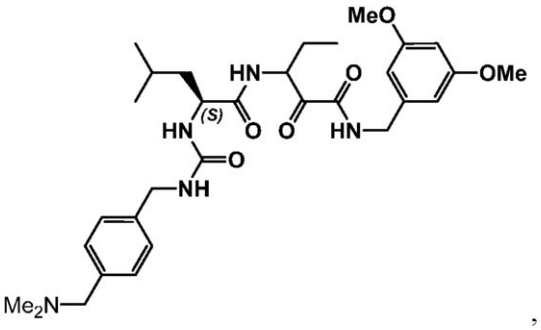
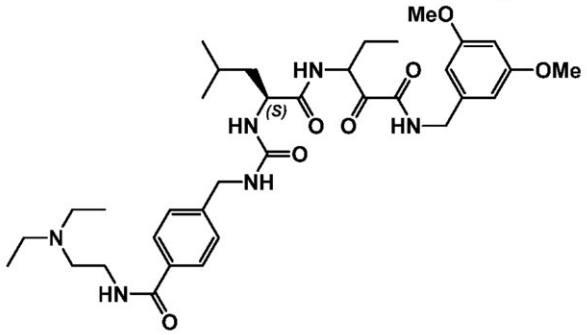
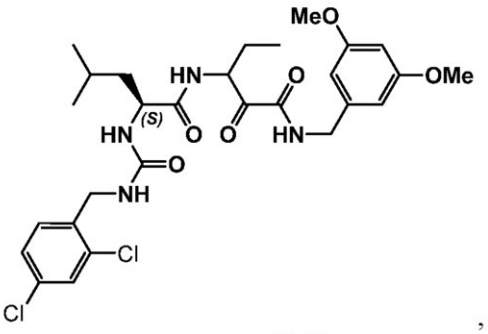
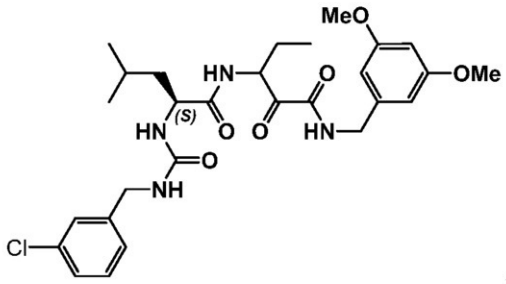
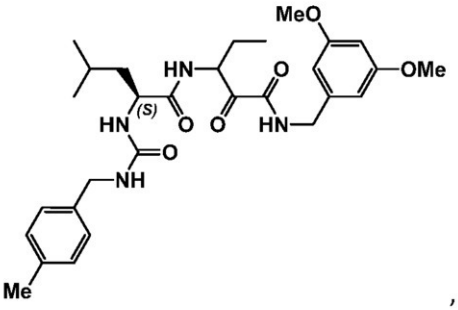

,


,


,

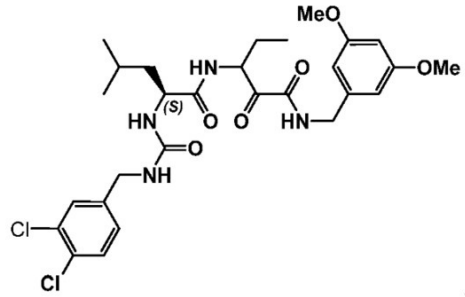
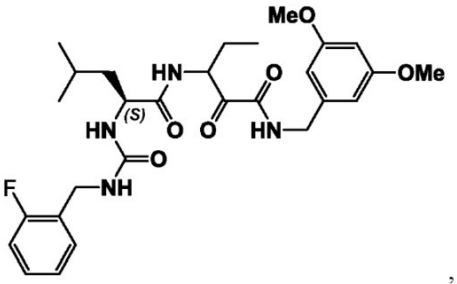
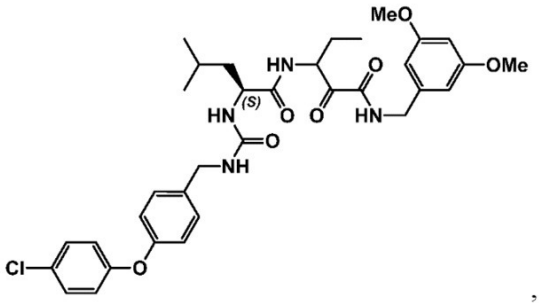
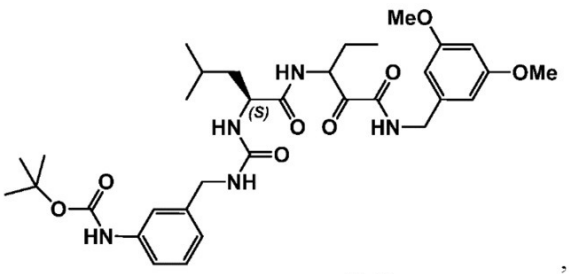
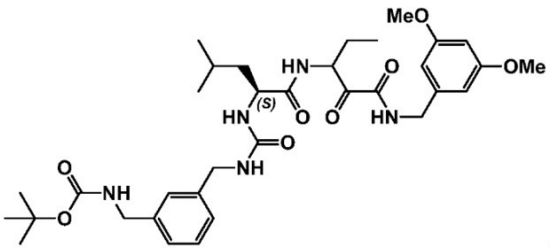
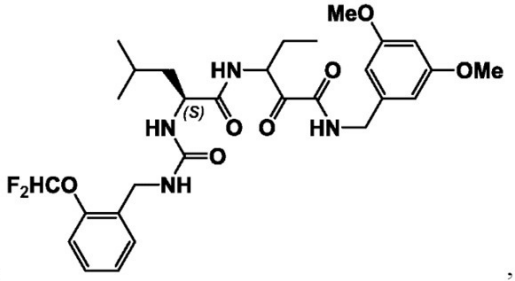
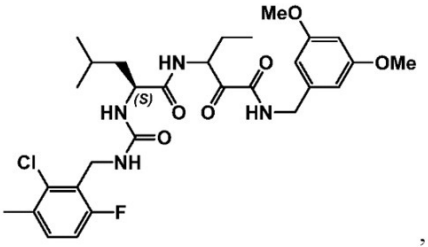
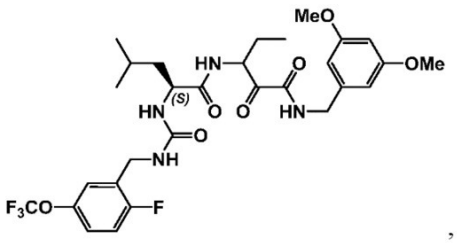
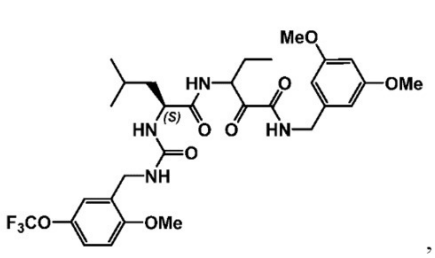
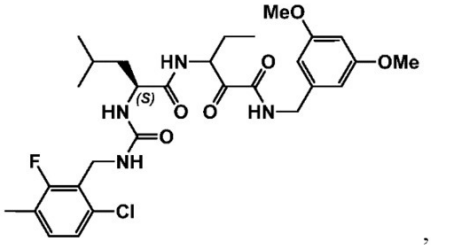

,

【化４２】


,

,

,

,

,

,

,

,

10 20 30 40 50

【化４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

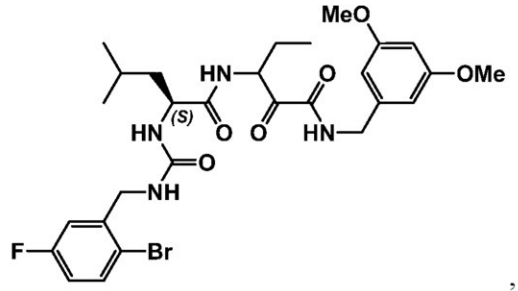
,

,

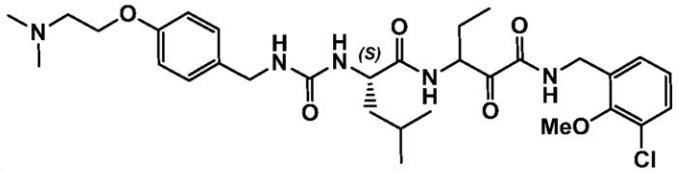
,

,

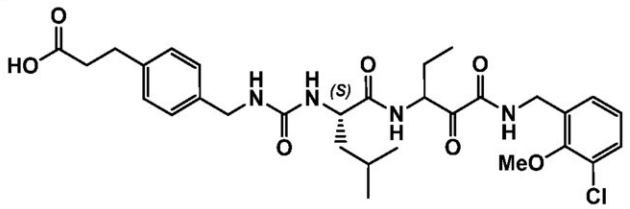
【化４４】



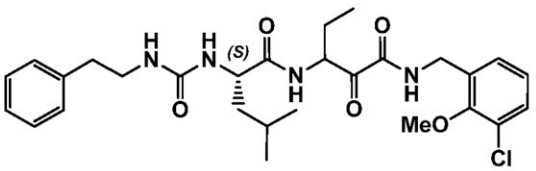
,



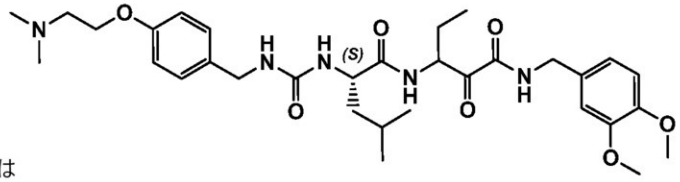
,



,



,

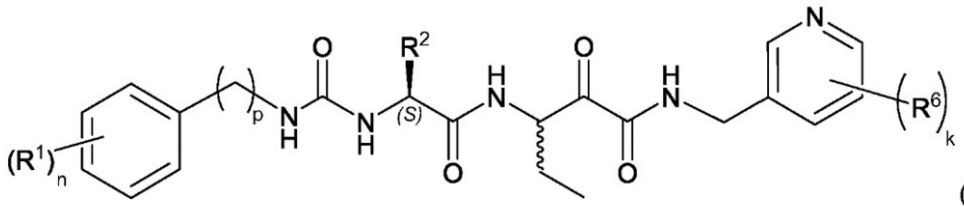


または

【００７９】

化合物は、式（ＸＩ－ｂ）を有し得る。

【化４５】



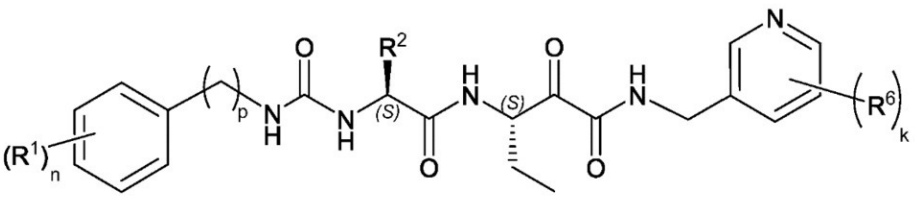
(XI-b)

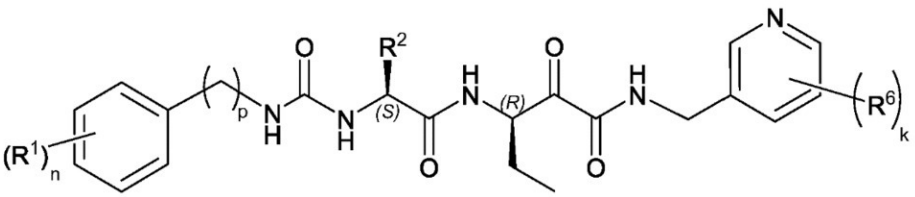
Ｒ[1]、ｐ、Ｒ[2]およびＲ[6]は上に定義される通りである。ｎは０～５の整数であり、ｋは０～４の整数である。

【００８０】

特定の実施形態において、式（ＸＩ－ｂ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化４６】



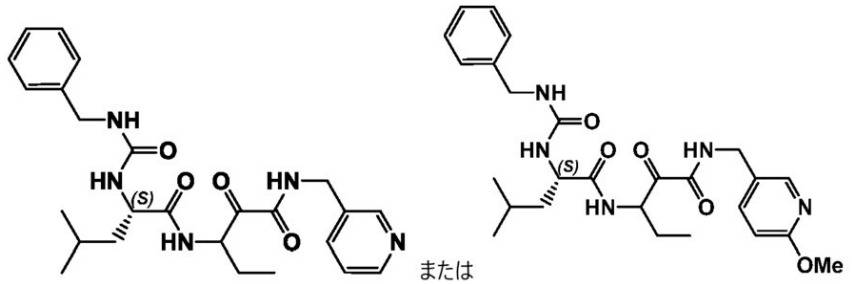


Ｒ^{1}、ｎ、ｋ、ｐ、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は上に定義される通りである。

【００８１】

例えば、化合物は以下である。

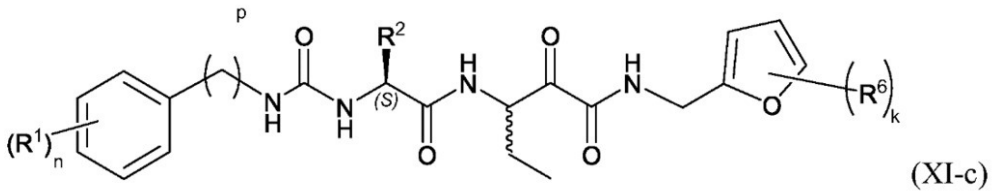
【化４７】



【００８２】

化合物は、式（ＸＩ－ｃ）を有し得る。

【化４８】

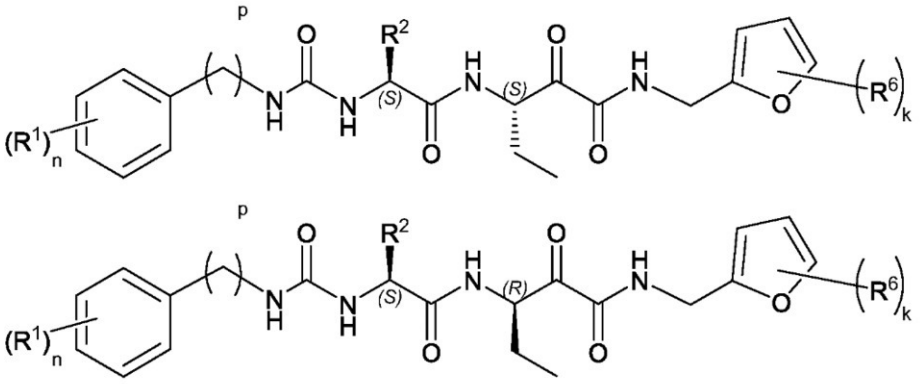


Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、およびＲ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～３の整数である。

【００８３】

特定の実施形態において、式（ＸＩ－ｃ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化４９】

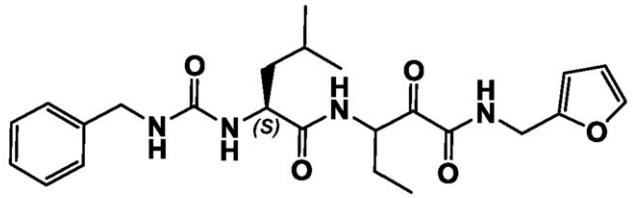


Ｒ^{1}、ｎ、ｋ、ｐ、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は上に定義される通りである。

【００８４】

例えば、化合物は

【化５０】

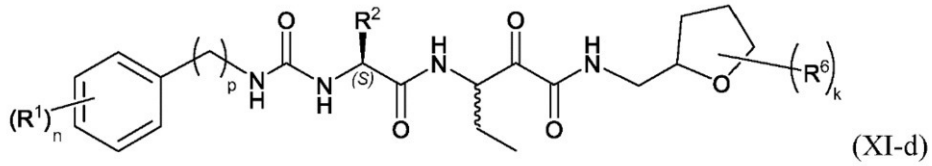


である。

【００８５】

化合物は、式（ＸＩ－ｄ）を有し得る。

【化５１】



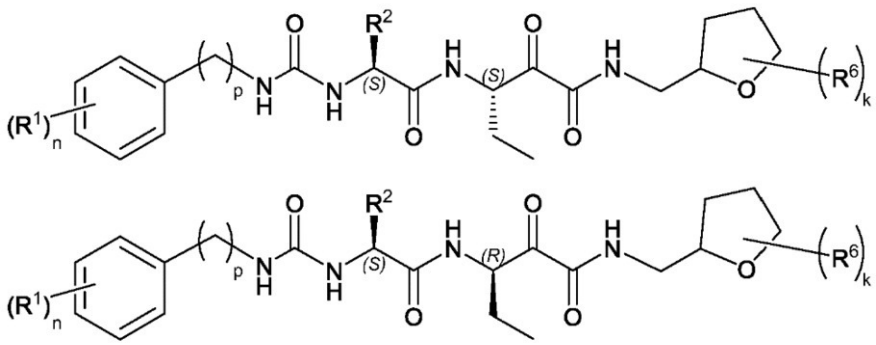
(XI-d)

Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、Ｒ^{2}、およびＲ^{6}は上に定義される通りである。ｋは０～６の整数である。

【００８６】

特定の実施形態において、式（ＸＩ－ｄ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化５２】

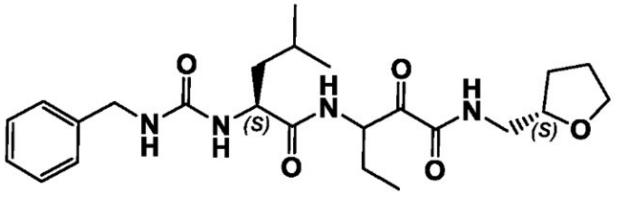


Ｒ^{1}、ｎ、ｋ、ｐ、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は上に定義される通りである。

【００８７】

例えば、化合物は

【化５３】



である。

【００８８】

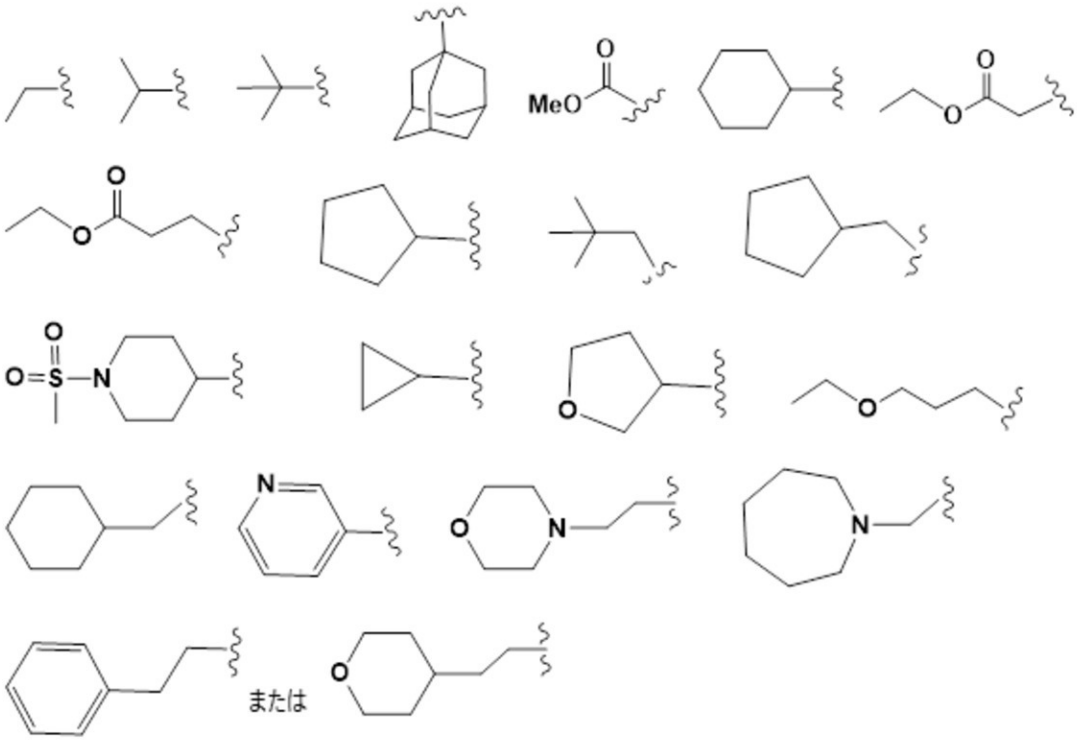
特定の実施形態において、Ｌ^{1}は結合、メチレンまたはエチレンであり、ＡはＣ$_{1-4}$アルキル、シクロアルキル（例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シ

クロペンチルまたはシクロヘキシル）またはヘテロシクロアルキル（例えば、５～１２員ヘテロシクロアルキレン）である。

【００８９】

特定の実施形態において、－Ｌ^{1}－Ａ－Ｒ^{1}は以下である。

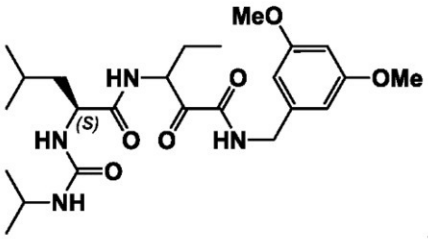
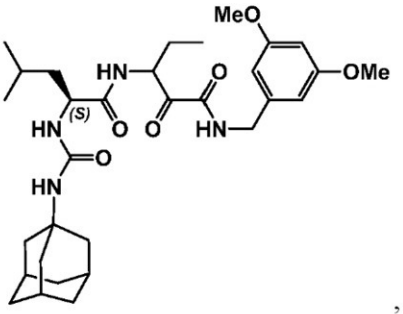
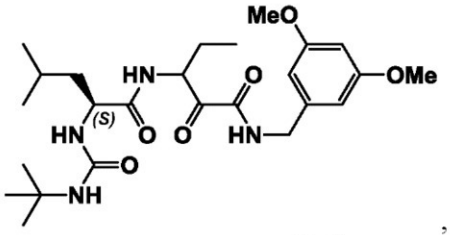
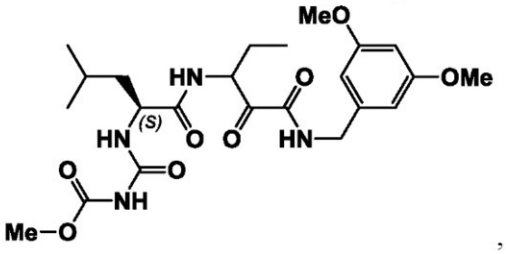
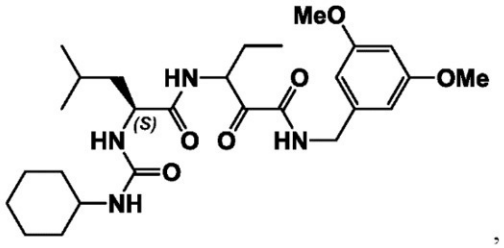
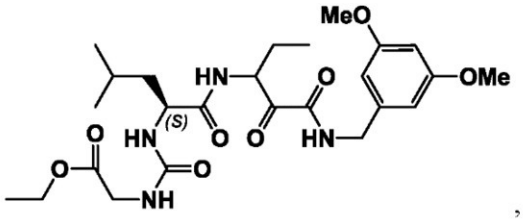
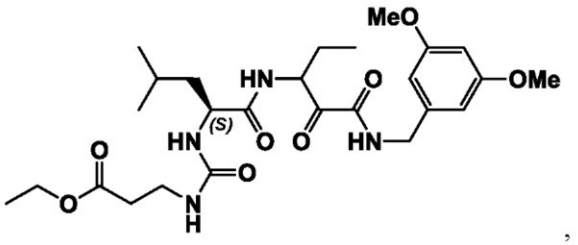
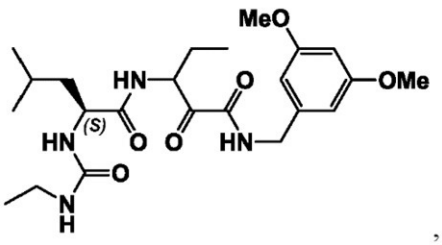
【化５４】



【００９０】

例えば、化合物は以下である。

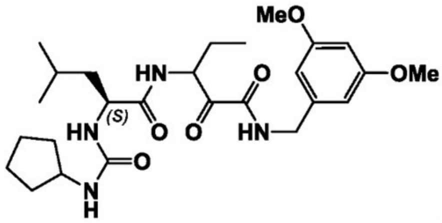
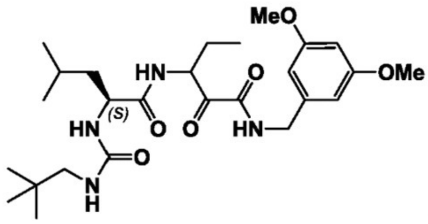
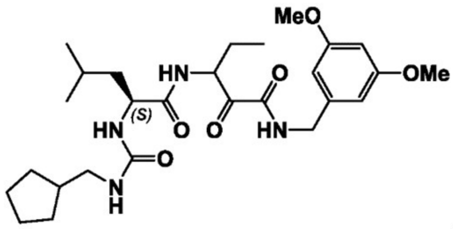
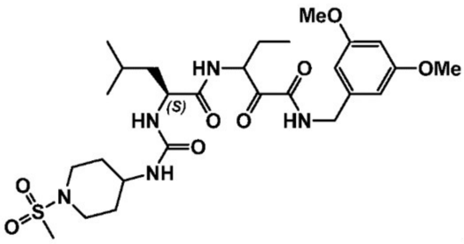
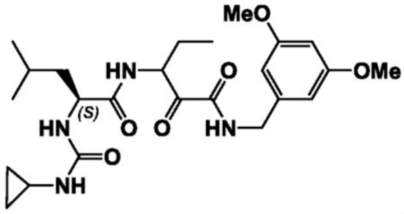
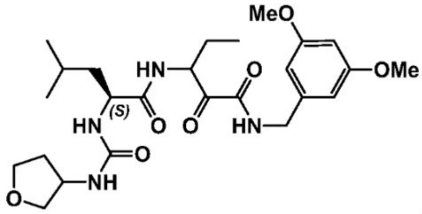
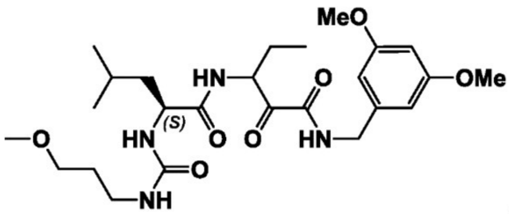
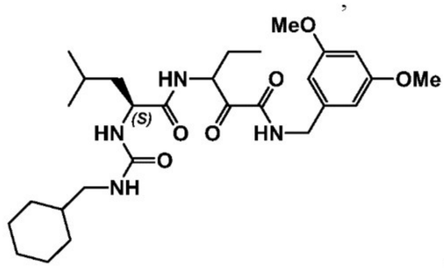
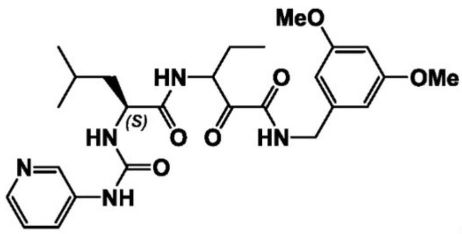
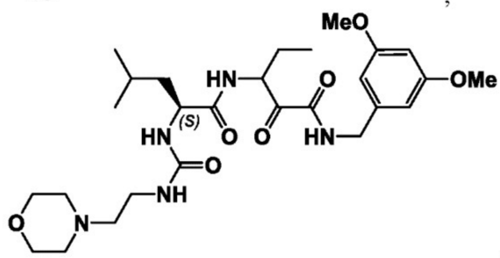
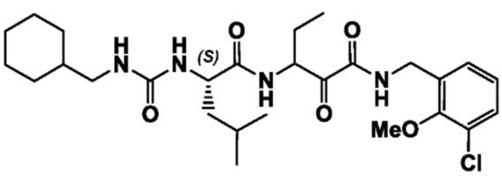
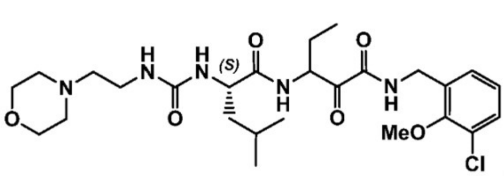
【化５５】


,

,

,

,

,

,

,

,

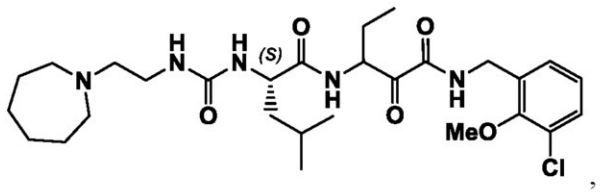
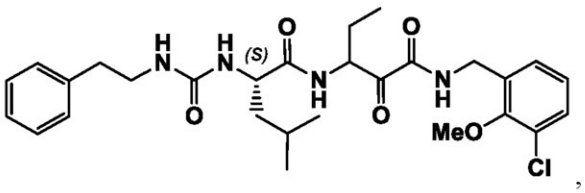
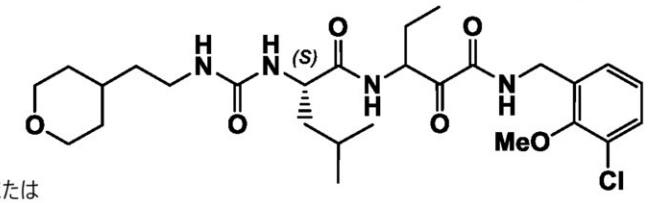
40

50

【化５６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化５７】

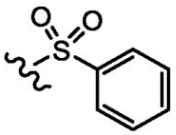

,

,


または

【００９１】

特定の実施形態において、－Ｌ^{2}－Ｂは

【化５８】

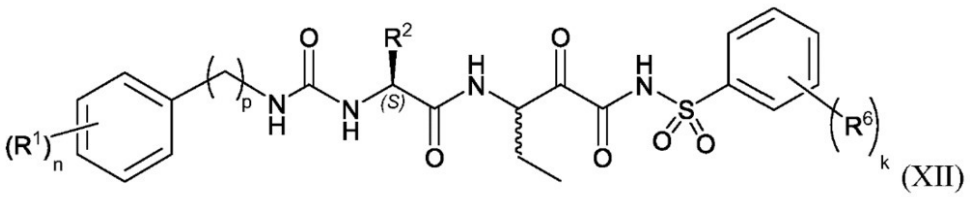


である。

【００９２】

特定の実施形態において、化合物は、式（ＸＩＩ）を有する。

【化５９】



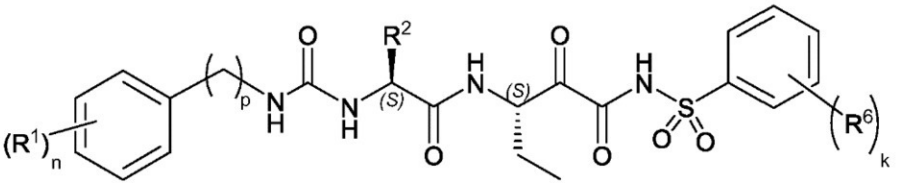
(XII)

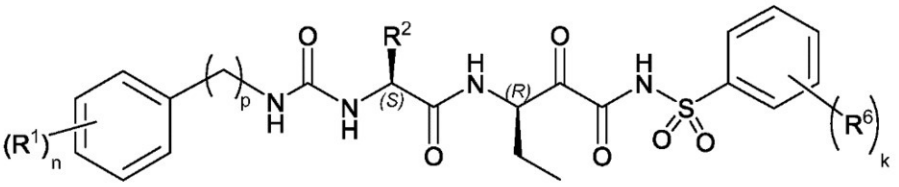
Ｒ^{1}、ｐ、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は上に定義される通りである。ｎは０～５の整数であり、ｋは０～５の整数である。

【００９３】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化６０】





Ｒ^{1}、ｎ、ｐ、ｋ、Ｒ^{2}およびＲ^{6}は上に定義される通りである。

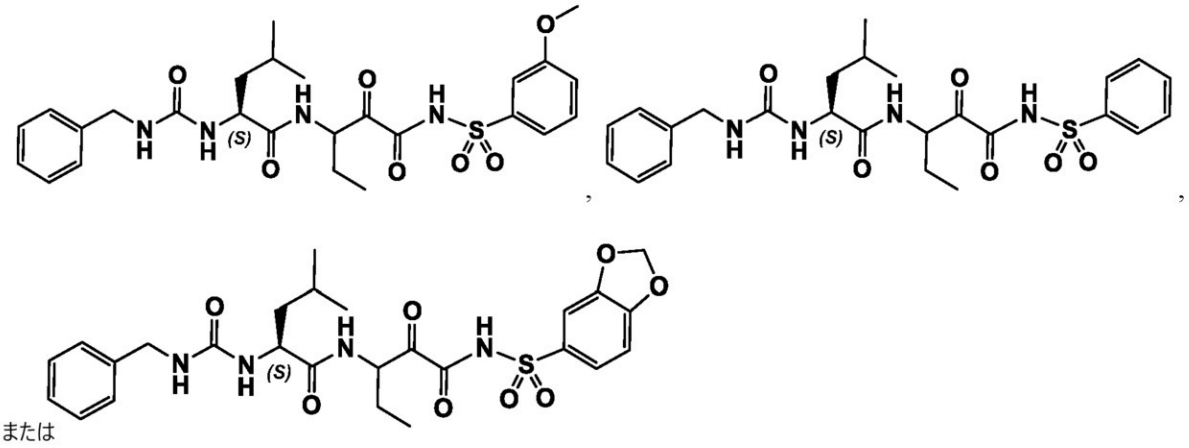
【００９４】

特定の実施形態において、２個のＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成する。

【００９５】

式（ＸＩＩ）の化合物は以下の構造を有し得る。

【化６１】

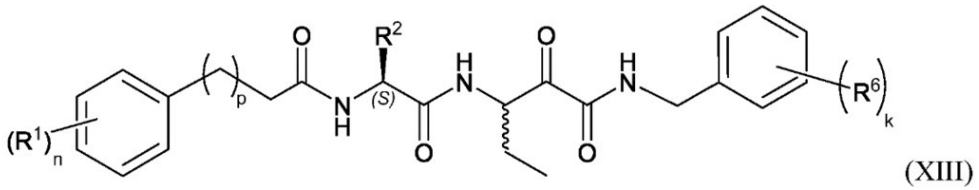


または

【００９６】

一態様では、化合物は式（ＸＩＩＩ）、

【化６２】



(XIII)

［式中、

各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、

Ｒ^{2}は非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、

各Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、

２つのＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、

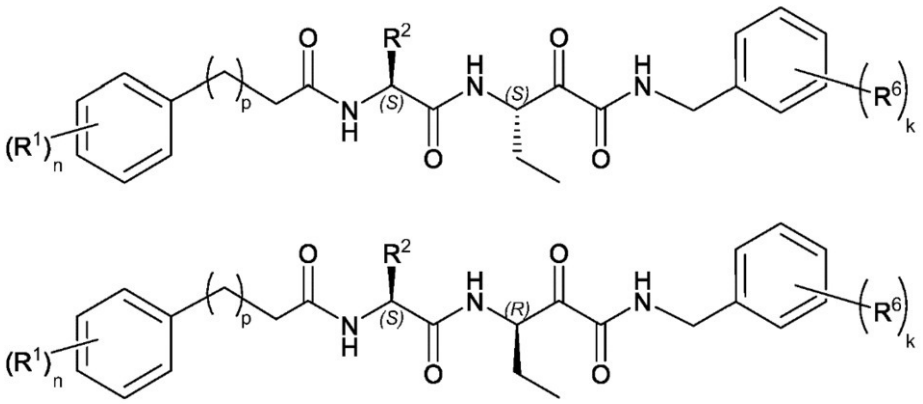
Ｒ^{a}，Ｒ^{b}，Ｒ^{c}，およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されて

いてもよいＣ１－Ｃ６アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ３－６シクロアルキルであり、
Ｘはハロゲンであり、
ｎは、独立して、０～５の整数であり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
ｋは、独立して、０～５の整数であり、
ｐは、独立して、０～６の整数である］、
およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【００９７】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩＩ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化６３】

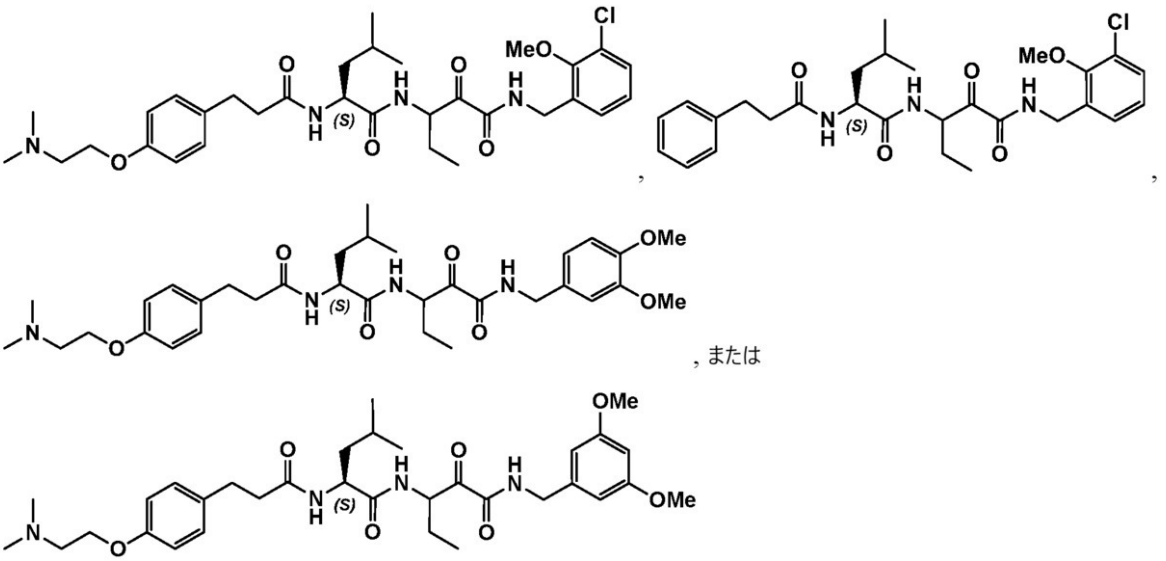


Ｒ１、ｎ、ｋ、ｐ、Ｒ２およびＲ６は上に定義される通りである。

【００９８】

例えば、化合物は以下である。

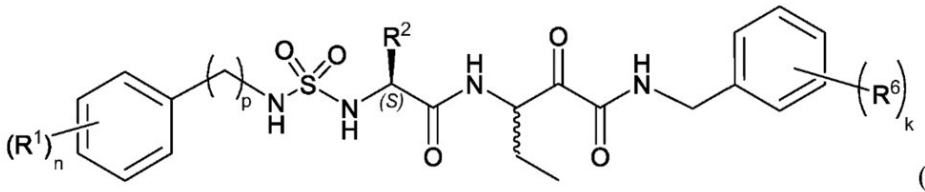
【化６４】



【００９９】

一態様では、化合物は式（ＸＩＶ）

【化６５】



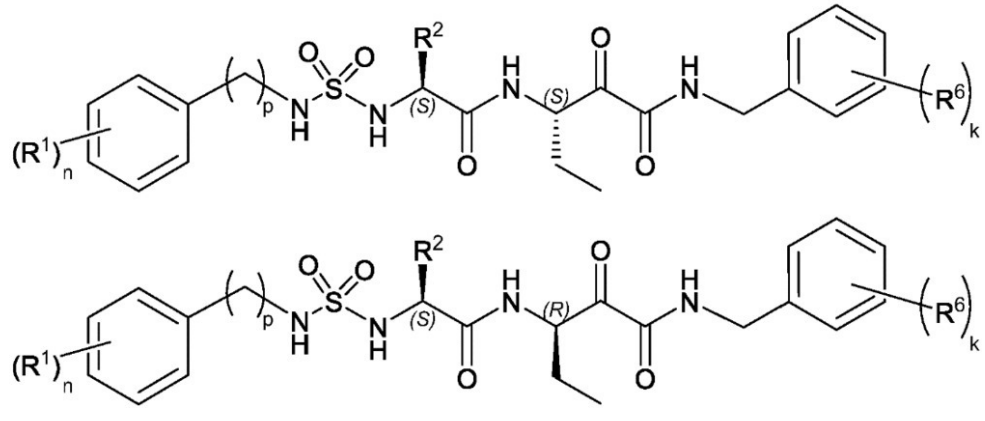
(XIV)

［式中、
各Ｒ^{1}は独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
Ｒ^{2}は非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
各Ｒ^{6}は、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、アリール、ヘテロシクロアリール、ヘテロシクロアルキル－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＯＮＨ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－ＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ（Ｒ^{c}）（Ｒ^{d}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$Ｒ^{c}、－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$ＯＨ、または－Ｏ（Ｐｈ）Ｘであり、
２つのＲ^{6}は、それに結合している原子と一緒になって、場合により結合して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを形成し、
Ｒ^{a}、Ｒ^{b}、Ｒ^{c}、およびＲ^{d}は、独立して、水素、ハロゲンで場合により置換されていてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、アミンまたは非置換Ｃ$_{3-6}$シクロアルキルであり、
Ｘはハロゲンであり、
ｎは、独立して、０～５の整数であり、
ｍは、独立して、０～６の整数であり、
ｋは、独立して、０～５の整数であり、
ｐは、独立して、０～６の整数である］、
およびその薬学的に許容され得る塩が提供される。

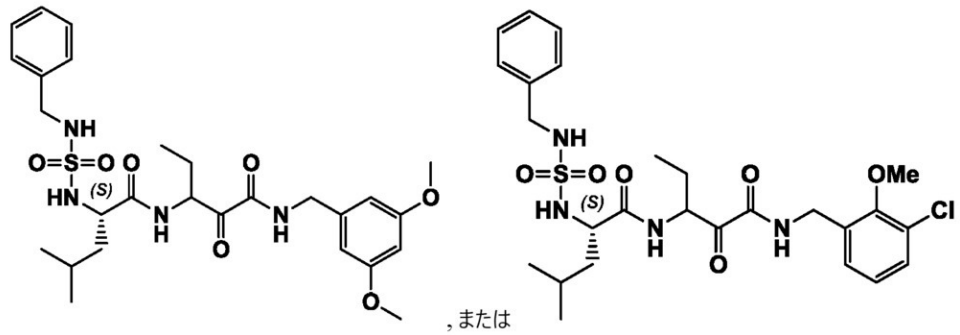
【０１００】

特定の実施形態において、式（ＸＩＶ）の化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化６６】

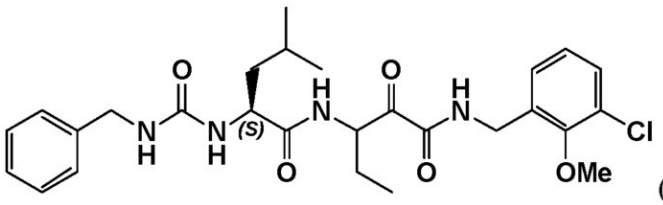


【０１０１】
例えば、化合物は以下である。
【化６７】

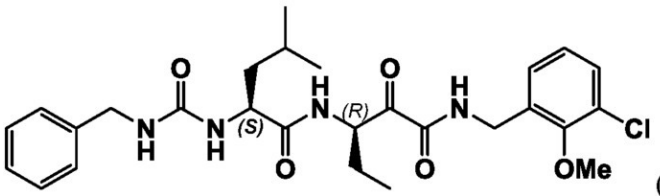


, または

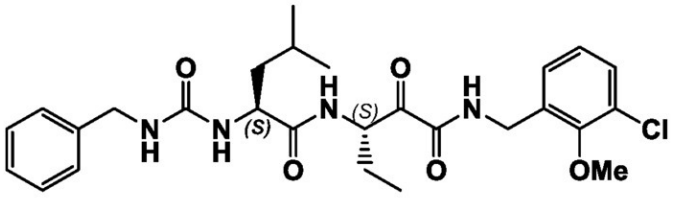
【０１０２】
好ましい化合物ＮＡ１８４は、以下の構造を有する。
【化６８】



(NA184),



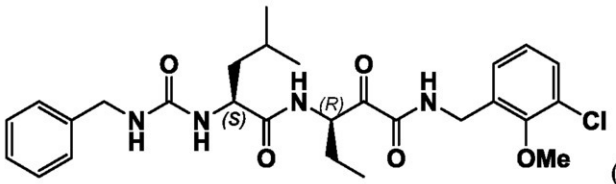
(NA184B), または



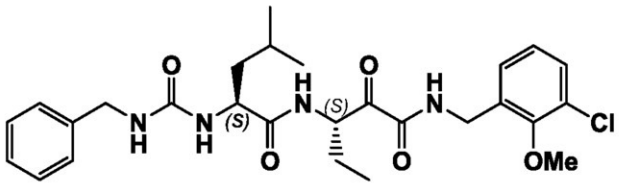
(NA184A)

【０１０３】
化合物は、以下を含むラセミ体であり得る。

【化６９】



(NA184B), または

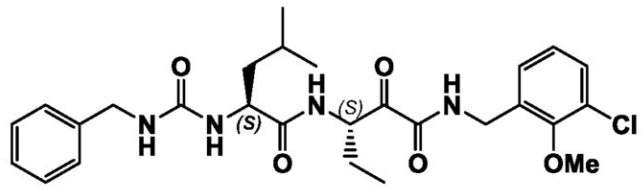


(NA184A)

【０１０４】

特に好ましい化合物ＮＡ１８４は、以下の構造を有するＳ－Ｓ異性体である。

【化７０】



(NA184A)

【０１０５】

これらの化合物は、カルパイン－２選択的阻害剤であり得る。本明細書で言及される「カルパイン－２選択的阻害剤」または「選択的カルパイン－２阻害剤」は、カルパイン－１に対するそのＫｉよりも低いカルパイン－２阻害定数（Ｋｉ）を有する化合物である。例えば、カルパイン－２選択的阻害剤は、カルパイン－１に対するそのＫｉよりも２倍～１０倍低いカルパイン－２に対するＫｉを有する化合物である。好ましくは、カルパイン－２選択的阻害剤は、インサイチュアッセイにおけるカルパイン－１のＩＣ$_{50}$よりも１０～５０倍低いカルパイン－２のＩＣ$_{50}$値を有する化合物である。例えば、インサイチュカルパイン－１およびカルパイン－２活性の活性に対するＮＡ１１２のＩＣ$_{50}$値が測定された（Ｗａｎｇ他、２０１４）。ＩＣ$_{50}$カルパイン－１／ＩＣ$_{50}$カルパイン－２の比として測定されたカルパイン－２に対するＮＡ１１２の選択性は約１３であった。

【０１０６】

本発明の化合物は、不斉炭素原子（光学中心またはキラル中心）を有し、絶対立体化学に関して（Ｒ）－または（Ｓ）－異性体として定義され得るエナンチオマー、ラセミ体、立体異性形態、および個々の異性体は、本発明の範囲内に包含される。本発明は、上記のラセミ体および光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学活性（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技術を使用して分解され得る。

【０１０７】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての立体化学形態、すなわち、各不斉中心のＲおよびＳ配置を含むことも意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内である。

【０１０８】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみで構成され、１～１２個の炭素原子（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル）、１～８個の炭素原子（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）または１～６個の炭素原子（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）を有し、単結合によって分子の残りに結合している、飽和

直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（ｉｓｏ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどが挙げられる。

【０１０９】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、それぞれ炭素および水素のみで構成される、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分岐二価炭化水素（アルキル）鎖を指す。アルキレンは、１～１２個の炭素原子を有することができ、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を介して分子の残りの部分に結合している。分子の残りの部分へのアルキレン鎖の結合点は、鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介することができる。「場合により置換されたアルキレン」は、アルキレンまたは置換アルキレンを指す。

【０１１０】

「アルコキシ」は、式－ＯＲ^{a}の基を指し、Ｒ^{a}は、上で定義したように示された数の炭素原子を有するアルキルである。アルコキシ基の例としては、限定されないが、－Ｏ－メチル（メトキシ）、－Ｏ－エチル（エトキシ）、－Ｏ－プロピル（プロポキシ）、－Ｏ－イソプロピル（イソプロポキシ）などが挙げられる。

【０１１１】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、それ自体で、または他の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状バージョンを意味する。シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは芳香族ではない。さらに、ヘテロシクロアルキルの場合、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りの部分に結合している位置を占めることができる。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、１－（１，２，５，６－テトラヒドロピリジル）、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－モルホリニル、３－モルホリニル、テトラヒドロフラン－２－イル、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロチエン－２－イル、テトラヒドロチエン－３－イル、１－ピペラジニル、２－ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、単独で、または別の置換基の一部として、それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから誘導される二価の基を意味する。

【０１１２】

「炭素環式アリール」または「シクロアルキル」は、水素、６～１８個の炭素原子、および少なくとも１つの芳香環を含むが、芳香環中にヘテロ（Ｎ、ＯまたはＳ）環員を含まない、炭化水素環系ラジカルを指す。例示的な炭素環式アリールは、水素、６～９個の炭素原子、および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカル、水素、９～１２個の炭素原子、および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカル、水素、１２～１５個の炭素原子、および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカル、または水素、１５～１８個の炭素原子、および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカルである。本発明の目的のために、炭素環式アリールラジカルは、縮合または架橋環系を含み得る単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得る。炭素環式アリールラジカルには、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導される炭素環式アリールラジカルが含まれるが、これらに限定されない。「場合により置換された炭素環式アリール」は、非置換の炭素環式アリール基または置換炭素環式アリール基を指す。

【０１１３】

シクロアルキルはシクロアルケニルである。「シクロアルケニル」という用語は、その

単純な通常の意味に従って使用される。実施形態において、シクロアルケニルは、単環式、二環式または多環式のシクロアルケニル環系である。実施形態において、単環式シクロアルケニル環系は、３～８個の炭素原子を含む環状炭化水素基であり、そのような基は不飽和であるが（すなわち、少なくとも１つの環状炭素炭素二重結合を含む）、芳香族ではない。単環式シクロアルケニル環系の例としては、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。実施形態では、二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式シクロアルケニル環を含み、単環式環の２つの隣接しない炭素原子は、１～３個の追加の炭素原子のアルキレン架橋によって連結される（すなわち、形態（CH_2）$_w$の架橋基、ｗは１、２または３である）。二環式シクロアルケニルの代表的な例には、ノルボルネニルおよびビシクロ［２．２．２］ｏｃｔ２エニルが含まれるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリル、または単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環を含む。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。実施形態では、シクロアルケニル基は、独立してオキソまたはチアである１つまたは２つの基で場合により置換されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、（ｉ）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、および二環式ヘテロシクリルで構成される群から選択される１つの環系、または（ｉｉ）フェニル、二環式アリール、単環式または二環式ヘテロアリール、単環式または二環式シクロアルキル、単環式または二環式シクロアルケニルおよび単環式または二環式ヘテロシクリルで構成される群から独立して選択される２つの環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環（塩基環）を含む。実施形態では、多環式シクロアルケニルは、塩基環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合している。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、（ｉ）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、および二環式ヘテロシクリルで構成される群から選択される１つの環系、または（ｉｉ）フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルで構成される群から独立して選択される２つの環系のいずれかに縮合した単環式シクロアルケニル環（塩基環）を含む。

【０１１４】

ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクリルである。本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、単環式、二環式、または多環式複素環を意味する。ヘテロシクリル単環式複素環は、Ｏ、ＮおよびＳで構成される群から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む３、４、５、６または７員環であり、環は飽和または不飽和であるが、芳香族ではない。３または４員環は、Ｏ、ＮおよびＳで構成される群から選択される１個のヘテロ原子を含む。５員環は、０または１個の二重結合と、Ｏ、ＮおよびＳで構成される群から選択される１、２または３個のヘテロ原子とを含むことができる。６または７員環は、０、１または２個の二重結合と、Ｏ、ＮおよびＳで構成される群から選択される１、２または３個のヘテロ原子とを含む。ヘテロシクリル単環式複素環は、ヘテロシクリル単環式複素環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合している。ヘテロシクリル単環式複素環の代表例には、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニルおよびトリチアニルが

含まれるがこれらに限定されない。ヘテロシクリル二環式複素環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環、または単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した単環式複素環である。ヘテロシクリル二環式複素環は、二環式環系の単環式複素環部分内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合している。二環式ヘテロシクリルの代表的な例としては、２，３－ジヒドロベンゾフラン－２－イル、２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル、インドリン－１－イル、インドリン－２－イル、インドリン－３－イル、２，３－ジヒドロベンゾチエン－２－イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ－１Ｈ－インドリルおよびオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクリル基は、独立してオキソまたはチアである１つまたは２つの基で場合により置換されている。特定の実施形態では、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、５もしくは６員単環式シクロアルキル、５もしくは６員単環式シクロアルケニル、５もしくは６員単環式ヘテロシクリル、または５もしくは６員単環式ヘテロアリールに縮合した５もしくは６員単環式ヘテロシクリル環であり、二環式ヘテロシクリルは、独立してオキソまたはチアである１つまたは２つの基によって場合により置換されている。多環式ヘテロシクリル環系は、（ｉ）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルで構成される群から選択される１つの環系、または（ｉｉ）フェニル、二環式アリール、単環式または二環式ヘテロアリール、単環式または二環式シクロアルキル、単環式または二環式シクロアルケニル、および単環式または二環式ヘテロシクリルで構成される群から独立して選択される２つの他の環系のいずれかに縮合した単環式ヘテロシクリル環（塩基環）である。多環式ヘテロシクリルは、塩基環内に含まれる任意の炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に結合している。実施形態では、多環式ヘテロシクリル環系は、（ｉ）二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニル、および二環式ヘテロシクリルで構成される群から選択される１つの環系、または（ｉｉ）フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、および単環式ヘテロシクリルで構成される群から独立して選択される２つの他の環系のいずれかに縮合した単環式ヘテロシクリル環（塩基環）である。多環式ヘテロシクリル基の例としては、１０Ｈ－フェノチアジン－１０－イル、９，１０－ジヒドロアクリジン－９－イル、９，１０－ジヒドロアクリジン－１０－イル、１０Ｈ－フェノキサジン－１０－イル、１０，１１－ジヒドロ－５Ｈ－ジベンゾ［ｂ，ｆ］アゼピン－５－イル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［４，３－ｇ］イソキノリン－２－イル、１２Ｈ－ベンゾ［ｂ］フェノキサジン－１２－イル、およびドデカヒドロ－１Ｈ－カルバゾール－９－イルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１５】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、「ハロ（C_1－C_4）アルキル」という用語は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、４－クロロブチル、３－ブロモプロピルなどを含むが、これらに限定されない。

【０１１６】

「アリール」という用語は、特に明記しない限り、多価不飽和の芳香族炭化水素置換基を意味し、これは単環または一緒に縮合している（すなわち、縮合環アリール）かまたは共有結合している多環（好ましくは１～３個の環）であり得る。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも１つがアリール環である、一緒に縮合した複数の環を指す。

【０１１７】

「ヘテロアリール」という用語は、水素原子、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄から構成される群から選択される１～６個のヘテロ原子、ならびに少なくとも１つの芳香環を含む５～１４員環系ラジカルを指す。本発明の目的のために、ヘテロアリール

ラジカルは、安定な５～１２員環、安定な５～１０員環、安定な５～９員環、安定な５～８員環、安定な５～７員環、または安定な６員環であり得、少なくとも１個のヘテロ原子、少なくとも２個のヘテロ原子、少なくとも３個のヘテロ原子、少なくとも４個のヘテロ原子、少なくとも５個のヘテロ原子もしくは少なくとも６個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリールは、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり得、縮合または架橋環系を含み得る。ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、窒素原子は、場合により四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアリール中の少なくとも１つの環が芳香族である限り、芳香族環または非芳香族環のメンバーであってもよい。例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフェニル（すなわちチエニル）を含む。

【０１１８】

記号「

【化７１】

」は、分子または化学式の残部に対する化学部分の結合点を示す。

【０１１９】

「場合により置換された」または「置換された」様々な化合物および置換基は、限定されないがハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）；ニトロ；ヒドロキシ；アミノ；$Ｃ_{1}－Ｃ_{4}$アルキルなどのアルキル；$Ｃ_{2}－Ｃ_{8}$アルケニルなどのアルケニル；アルコキシ、例えば$Ｃ_{1}－Ｃ_{6}$アルコキシ、アルキルアミノ、例えば$Ｃ_{1}－Ｃ_{8}$アルキルアミノ；フェニル、ナフチル、アントラセニルなどの炭素環式アリール；ヘテロアリールなどによって、１つ以上の利用可能な位置で適切に置換されてもよい。

【０１２０】

組成物、医薬組成物および製剤

本発明の医薬組成物は、ＮＡ１１２またはＮＡ１８４、および薬学的に許容され得る賦形剤を含む。本発明の医薬組成物に使用される賦形剤は安全であり、有効量のＮＡ１１２またはＮＡ１８４の所望の投与経路のための適切な送達を提供する。

【０１２１】

上記の本発明の化合物は、医薬剤形として製剤化され、選択された投与経路に適合した様々な形態で、治療を必要とする対象、例えばヒト患者などの哺乳動物に投与することが

できる。本発明の組成物は、経口投与、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射または鼻腔内送達を含む様々な異なる方法で投与され得る。例えば、化合物は、溶液、懸濁液、および静脈内または皮下注射に適した他の剤形に含まれ得る。

【０１２２】

本発明の化合物の溶液は、水または生理学的に許容される緩衝液中で調製することができ、場合によりシクロデキストリンを含む非毒性界面活性剤と混合することができる。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、リポソーム、およびそれらの混合物中および油中で調製することもできる。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐために保存剤を含有することができる。

【０１２３】

注射または注入に適した医薬剤形は、滅菌注射液または注入可能な溶液または分散液の即時調製に適合した本発明の化合物を含む滅菌水溶液または分散液または滅菌粉末を含み得る。全ての場合において、最終的な剤形は、製造および貯蔵の条件下で滅菌され、流動性であり、安定であるべきである。液体担体は、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、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または液体分散媒であり得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、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、チメロサールなどによってもたらされ得る。多くの場合、等張剤、例えば糖、緩衝剤または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの、組成物における使用によってもたらされ得る。

【０１２４】

滅菌注射液は、必要量の本発明の化合物を、必要に応じて上に列挙した様々な他の成分と共に適切な溶媒に組み込み、続いてフィルター滅菌することによって調製される。滅菌注射液の調製用の滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これにより、活性成分および以前に滅菌濾過された溶液中に存在する任意の追加の所望の成分の粉末が得られる。

【０１２５】

本発明の化合物の有用な投与量は、動物モデルにおけるそれらのインビトロ活性およびインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の動物における有効投与量をヒトに外挿するための方法は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第４，９３８，９４９号参照。治療で使用するために必要とされる本発明の化合物の量は、特定の治療剤、治療剤を含む組成物がある場合には組成物、投与経路、治療されている状態の性質ならびに患者の年齢および状態に応じて異なり、最終的には主治医または臨床医の裁量による。

【０１２６】

治療有効用量は、当業者に公知の従来の手順によって経験的に決定することができる。例えば、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ，ｅｄｓ．Ｍａｃｍｉｌｌａｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい。例えば、有効用量は、細胞培養アッセイまたは適切な動物モデルのいずれかで最初に推定することができる。動物モデルを使用して、適切な濃度範囲および投与経路を決定することもできる。次に、そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な投与量および投与経路を決定することができる。治療用量は、同等の治療剤の用量と同様に選択することもできる。

【０１２７】

特定の投与様式および投薬レジメンは、症例の詳細（例えば、対象、疾患、関与する疾患状態、および治療が予防的であるかどうか）を考慮して、主治医によって選択される。治療は、数日から数ヶ月、またはさらには数年の期間にわたる１日または複数日の用量の化合物を含み得る。

【０１２８】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本明細書に記載される化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、塩基付加塩は、このような化合物の中性形態を、ニートまたは適切な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容され得る塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノもしくはマグネシウム塩、または同様の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、酸付加塩は、このような化合物の中性形態を、ニートまたは適切な不活性溶媒のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。薬学的に許容され得る酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などの無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクツロン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，‘‘Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ’’，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９７７，６６，１－１９参照）。本開示の特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

【０１２９】

したがって、本開示の化合物は、薬学的に許容され得る酸などとの塩として存在し得る。本開示は、このような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）－酒石酸塩、（－）－酒石酸塩、またはラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、ならびにグルタミン酸および第４級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。

【０１３０】

化合物の中性形態は、好ましくは、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解性などの特定の物理的特性において様々な塩形態と異なり得る。

【０１３１】

方法

本明細書で提供される方法は、患者の外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を治療する方法である。好ましい方法は、それを必要とする患者に有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を投与することを含む。

【０１３２】

一態様では、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患している対象を治療する方法が提供され、この方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を対象に投与することを含む。

【０１３３】

特定の実施形態では、対象は、脳卒中、脳震盪、脳内出血、急性緑内障、発作活動および／または脊髄損傷を患っている。

【０１３４】

特定の実施形態では、患者は、神経細胞死に関連する障害または症状に罹患しているかまたは易罹患性であると特定されており、化合物は、特定された対象に投与される。

【０１３５】

特定の実施形態では、化合物または組成物は、経口投与、硝子体内注射、眼内注射、眼内灌流、眼周囲注射およびテノン嚢下注射で構成される群から選択される方法によって投与される。

【０１３６】

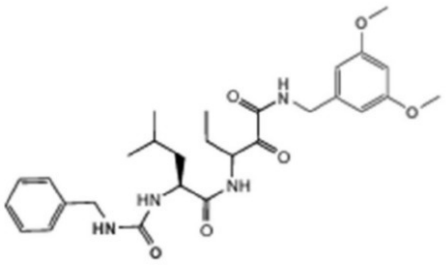
特定の実施形態において、対象はヒトである。

【実施例】

【０１３７】

実施例１：化合物ＮＡ１１２の合成

【化７２】

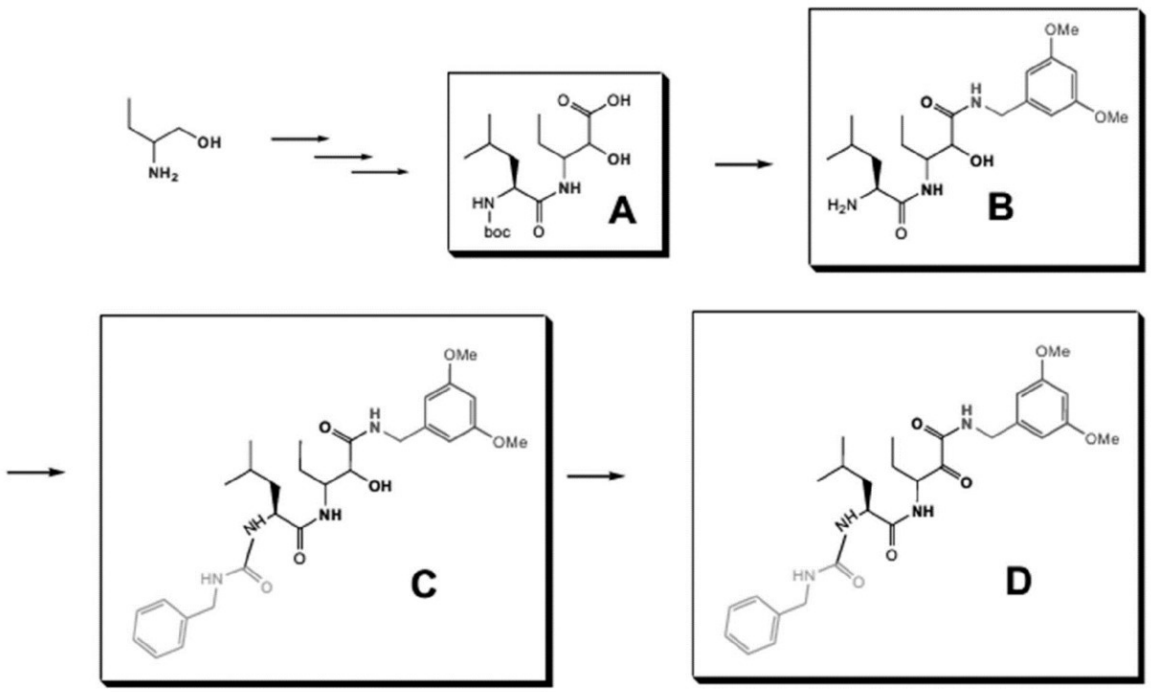


化合物 **NA112**

（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

化合物ＮＡ１１０は、スキーム１に従って合成することができる。

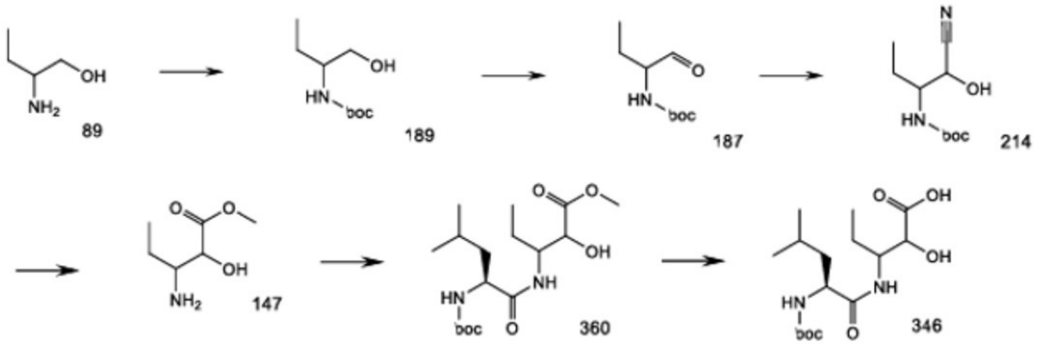
【化７３】



【０１３８】

中間体Ａの調製

【化７４】



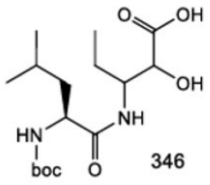
中間体Ａ

【０１３９】

３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸の調製

（中間体Ａ）

【化７５】



中間体Ａ

【０１４０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメートの調製

【化７６】



２－アミノブタン－１－オール（１０ｇ）をクロロホルム（３００ｍＬ）に溶解し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（２５ｇ）および水酸化ナトリウム溶液（２００ｍＬ、２Ｍ）で処理した。室温で一晩撹拌した後、溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル０～５０％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（１８ｇ、収率８６％）が得られた。

【０１４１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－オキソブタン－２－イル）カルバメートの調製

【化７７】

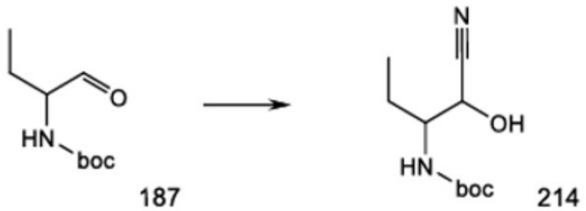


ＤＭＳＯ（２５ｍｌ）を、塩化オキサリル（１３ｍｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）中撹拌溶液に－７８℃で添加した。１０分間撹拌した後、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（１８ｇ）を滴下し、得られた混合物を３０分間撹拌した。次に、Ｅｔ$_3$Ｎ（５０ｍｌ）を加え、反応混合物を室温まで温め、さらに３０分間撹拌した。次に、水（２００ｍＬ）を加え、反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ、真空中で濃縮して残渣を得、これをカラムシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル０～２０％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１０．６ｇ、５８％）を得た。

【０１４２】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノ－１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメートの調製

【化７８】



ｔｅｒｔ－ブチル（１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１０．６ｇ）をジオキサン（２００ｍＬ）に溶解し、１０分間０℃に冷却し、その時点で水（１００ｍｌ）中のＮａＨＳＯ$_3$（２４ｇ）を添加した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、水（１００ｍｌ）中のＫＣＮ（１３ｇ）を添加し、溶液を一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１Ｌ）で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム（３×１００ｍｌ）で３回洗浄することによって後処理した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させて、ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノ－１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（９．７ｇ、８０％）を得た。

【０１４３】

工程４：メチル３－アミノ－２－ヒドロキシペンタノエートの調製

【化７９】



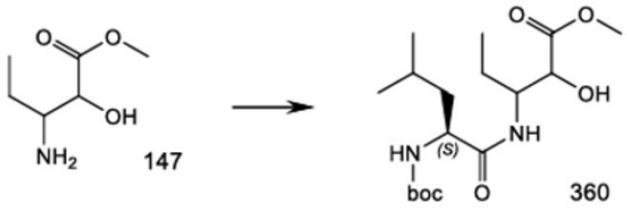
ｔｅｒｔ－ブチル（１－シアノ－１－ヒドロキシブタン－２－イル）カルバメート（９

．７ｇ）を乾燥ＭｅＯＨ（２００ｍｌ）に溶解し、ＨＣｌガス（反応Ｈ２ＳＯ４をＮａＣｌで置換することによって調製）をガスの見かけの吸収／溶解まで溶液にバブリングした（４～５時間、ＬＣＭＳ対照）。次に、溶液を約１６時間還流し、蒸発乾固させ、高真空中で一晩乾燥させた。粗生成物（８．５ｇ）をさらに精製することなく次工程に使用した。

【０１４４】

工程５：メチル３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエートの調製

【化８０】

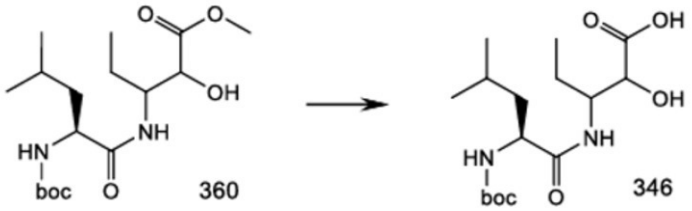


粗メチル３－アミノ－２－ヒドロキシペンタノエートＨＣｌ塩（８．５ｇ）をアセトニトリル（３００ｍＬ）に懸濁し、トリエチルアミン（２０ｍＬ）、ＨＡＴＵ（１９ｇ）、引き続いてＢＯＣ－ロイシン水和物（１１．５ｇ）で処理し、混合物を室温で一晩撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。次に、混合物を蒸発させ、酢酸エチル（３００ｍｌ）で希釈し、０．１ＭのＨＣｌ水溶液（２×１００ｍｌ）で洗浄した。有機物を蒸発させ、粗生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、０から３０％）によって精製して、４つのジアステレオマーの混合物を得た。収量８．６ｇ（５２％）。

【０１４５】

工程６：３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（中間体Ａ）の調製

【化８１】



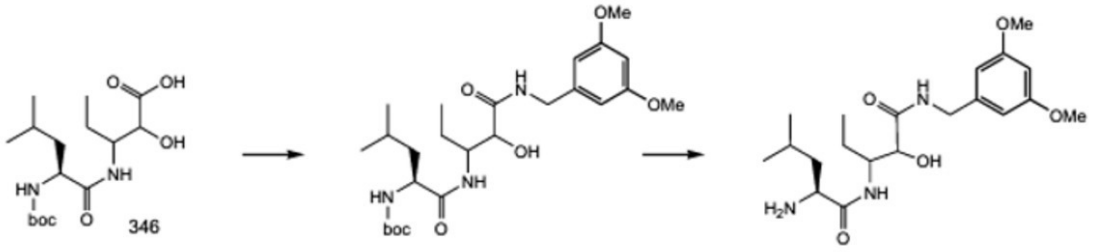
中間体Ａ

メチル３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート（８．６ｇ）を１ＭのＮａＯＨ（３０ｍｌ）およびＴＨＦ（３０ｍｌ）の混合物に溶解し、一晩撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。次に、溶液を酢酸エチル（２００ｍｌ）および０．５ＭのＨＣＬ水溶液（２００ｍｌ）で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、蒸発乾固させて、３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（６．６２ｇ、収率８０％）を得た。

【０１４６】

（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（２，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

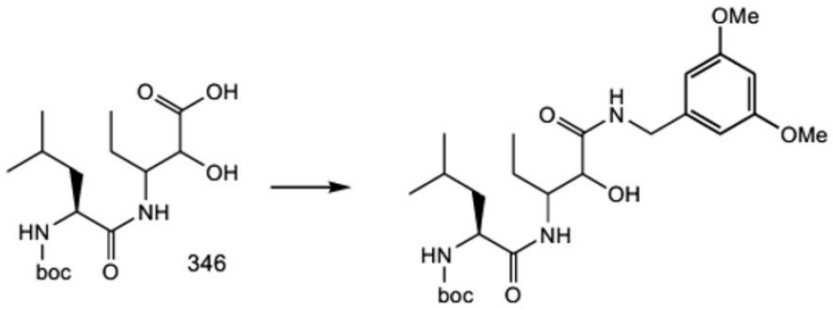
【化８２】



【０１４７】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（３，５－ジメトキシベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製

【化８３】

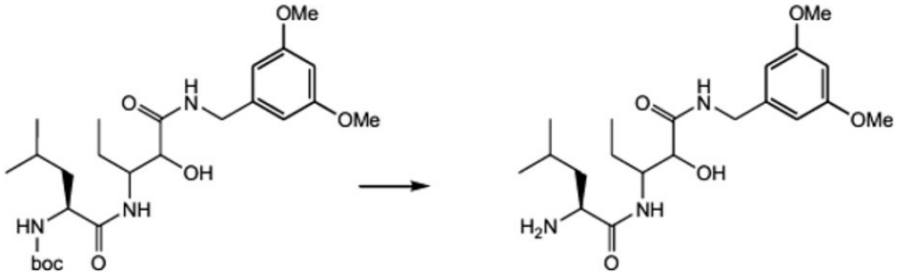


３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（６．６２ｇ）をアセトニトリル（１００ｍＬ）に溶解し、（３，５－ジメトキシフェニル）メタンアミン（３．５ｇ）、ＨＡＴＵ（８．７ｇ）およびＤＩＰＥＡ（４．６ｍｌ）で処理し、室温で一晩撹拌した。溶液を蒸発乾固させ、粗生成物をカラムシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル、０～１００％）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５．４ｇ、５７％）を得た。

【０１４８】

工程２：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（３，５－ジメトキシベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（中間体Ｂ）の調製

【化８４】



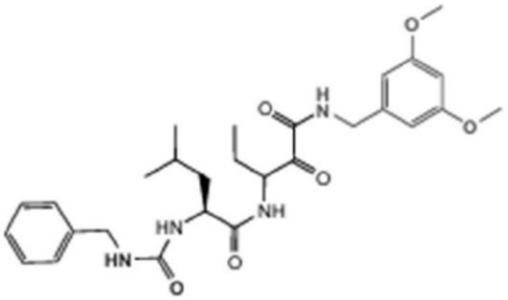
中間体 B

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５．４ｇ）をジオキサン／ＨＣｌ（５０ｍＬ、４Ｍ）に溶解し、室温で３０分間撹拌した。溶媒を除去し、引き続いて真空中で乾燥させると、純粋な（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（５．２ｇ、１００％）が得られた。

【０１４９】

（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（化合物ＮＡ１１２）の調製

【化８５】

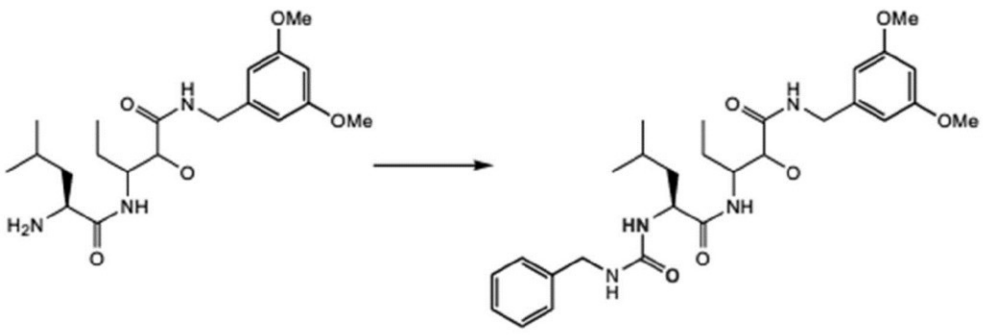


化合物 **NA112**

【０１５０】

工程１：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（３，５－ジメトキシベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドのアシル化：

【化８６】

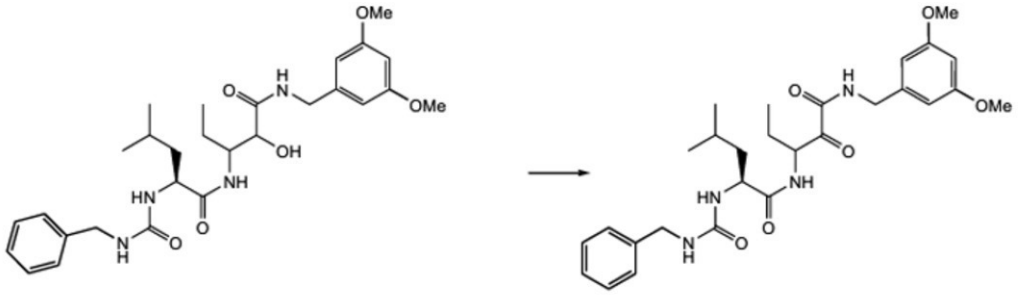


（２Ｓ）２－アミノ－Ｎ－（１－（３，５－ジメトキシベンジルベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（５．２ｇ）をアセトニトリル（５０ｍＬ）に懸濁し、ベンジルイソシアネート（２．５ｇ、１．７５当量）およびトリエチルアミン（６ｍｌ、４当量）で処理し、ＬＣＭＳ分析が反応の完了を示すまで室温で撹拌した。溶媒を蒸発させると残渣が得られ、これをカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、対応する尿素（４．２ｇ、収率６５％）が得られた。

【０１５１】

工程２：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（化合物ＮＡ１１２）への酸化

【化８７】



ヒドロキシ化合物（４．２ｇ）をジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解／懸濁し、室温で２時間撹拌しながらデス・マーチンペルヨージナン（６．７ｇ）で処理した（ＬＣ上に出発物質が存在しない）。次に、反応混合物を飽和重炭酸塩溶液（３００ｍｌ）と酢酸エチル（３００ｍｌ）に分配した。水層を酢酸エチル（２×１００ｍｌ）でさらに２回抽出し、合わせた有機層を水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して乾燥させる。次に、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製すると、標的化合物１．８ｇ（約７０％ＬＣＭＳ純度）が得られた。この材料をＤＣＭ（約２０ｍｌ）から再結晶させて、０．８３５ｇ（ＬＣＭＳによる収率２０％、純度約９７．４％）の標的（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（化合物ＮＡ１１２）を得た。

【０１５２】

実施例２：カルパインアッセイ選択性－インビトロ選択性

野生型（ＷＴ）マウスまたはカルパイン－１ノックアウト（ＫＯ）マウス由来の小脳ホモジネートを、２０μＭカルシウムとインキュベートしてカルパイン－１を活性化するか、または２ｍＭカルシウムとインキュベートしてカルパイン－２を活性化し、ＮＡ１１２の濃度を増加させた（１２）。カルパイン活性を、スクシニル－Ｌｅｕ－Ｔｙｒ－７－アミノ－４－メチルクマリン（Ｓｕｃ－Ｌｅｕ－Ｔｙｒ－ＡＭＣ）の切断によって測定し、蛍光の増加を得た。活性は、ビヒクル（ＤＭＳＯ）の存在下で測定された値に対して正規化される。図１のグラフは、カルパイン－１に対するカルパイン－２のＮＡ１１２の選択性のアッセイ結果を示し、図１からのデータを使用して、カルパイン－１およびカルパイン－２に対するＮＡ１１２のＩＣ$_{50}$を計算した。

【表１】

表１

	20 μM Ca^{2+} (カルパイン-1)	2000 μM Ca^{2+} (カルパイン-1)
IC_{50}	1376 nM	106 nM
比		13

【０１５３】

実施例３：カルパインアッセイ選択性－インビボ選択性

小脳Ｐ２画分のカルパイン活性を、成体野生型マウスにおける外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の２４時間後に測定し、カルパイン－１およびカルパイン－２のアッセイ結果を図２に示す。ＴＢＩの１時間後に、０．１ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２を腹腔内注射した。インビボ選択性の各測定値を以下のように得た：

・カルパイン－１活性：２０μＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性。ビヒクルに対して正規化されている。

・カルパイン－２活性：５ｍＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性マイナス２０μＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性。結果は実験３回の平均±Ｓ．Ｅ．Ｍ．である。

【０１５４】

実施例４：インビボ有効性（ＤＭＳＯ溶液）

ＴＢＩ＋０．１ｍｇ／ｋｇまたは１．０ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２腹腔内注射の２４時間後のＴＵＮＥＬ染色の定量化。各脳の３つの冠状切片（ブレグマ０．５０、－０．５８、－１．５８ｍｍ）におけるＴＵＮＥＬ陽性細胞の総数を計数し、平均した。結果は、動物３匹の平均±Ｓ．Ｅ．Ｍ．である。＊ビヒクルに対してｐ＜０．０５。一元配置ＡＮＯＶＡ、引き続いてボンフェローニ検定。

【０１５５】

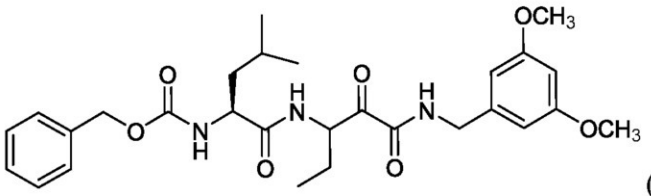
実施例５：ＮＡ１０１とＮＡ１１２との比較

指示される用量のＮＡ１０１（Ｃ２Ｉ、図４）またはＮＡ１１２（Ｃ１２；図５）を、ＴＢＩの１時間後にＷＴマウスに腹腔内注射した。脳の同側におけるＴＵＮＥＬ標識変性細胞の数を、ＴＢＩの２４時間後に分析した。

【０１５６】

以下の構造は、化合物ＮＡ１０１を示す。

【化８８】



(NA101)

【０１５７】

実施例６：マウス血漿中のＮＡ１１２の安定性

β－シクロデキストリン製剤中のＮＡ１１２は、１７時間の推定半減期で良好な血漿安定性を示した（図６）。ＮＡ１１２（Ｃ１２、０．２ｍＭ）を、示された期間にわたって３７℃でマウス血漿とインキュベーションした。アリコートを取り、精製ヒトカルパイン－２の阻害度を測定した。結果を、ｔ０で測定された最大阻害度（１００％）に対して正規化した。

【０１５８】

実施例７：マウス肝臓ホモジネートにおけるＮＡ１１２の安定性

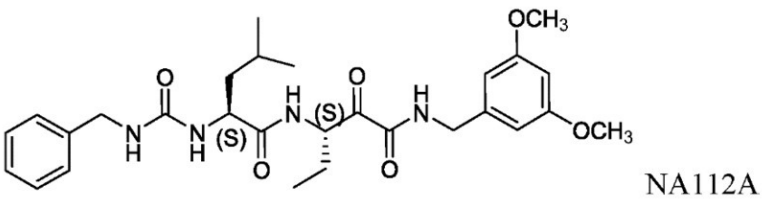
β－シクロデキストリン製剤中のＮＡ１１２は、マウス肝臓ホモジネートにおいて良好な安定性を示し、ＮＡ１１２の推定半減期は１５時間であった（図７）。アリコートを取り、精製ヒトカルパイン－２の阻害度を測定した。結果を、ｔ０で測定された最大阻害度（１００％）に対して正規化した。

【０１５９】

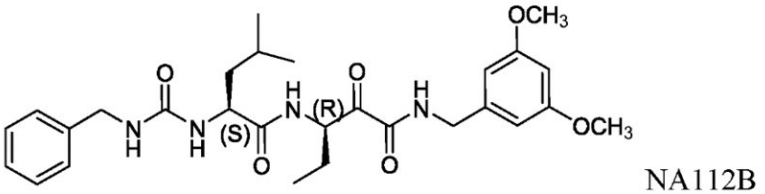
実施例８：異性体の分離およびその活性

ＮＡ１０１と同様に、ＮＡ１１２には２つのキラル中心が存在する。キラル中心１がＳ－体であり、キラル中心２がＳ－体であるＮＡ１１２Ａを、ジアステレオ異性体を分離するための周知の方法を使用してＳ－Ｒ－体（ＮＡ１１２Ｂ）から分離した。

【化８９】



NA112A



NA112B

【０１６０】

化合物ＮＡ１１２Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）およびＮＡ１１２Ｂ（Ｓ－Ｒ立体異性体）のカルパイン－１およびカルパイン－２に対する阻害活性を決定した。ＮＡ１１２Ｂ化合物（Ｓ－Ｒ立体異性体）は、試験した最高濃度３μＭで阻害活性を有さなかった。図８に示すように、ＮＡ１１２Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）は、カルパイン－２およびカルパイン－１に対して予想される阻害活性を示した。

【０１６１】

ＮＡ１１２Ａ（Ｓ－Ｓ立体異性体）をマウス血漿中３７℃でインキュベートして、エピマー化を受け、したがって不活性になるかどうかを決定した。図９に示すように、ＮＡ１１２Ａは、マウス血漿において急速に不活性化された。β－シクロデキストリン製剤（１０μＭ）中のＮＡ１１２Ａを、マウス血漿中３７℃で指示された期間インキュベートした。アリコートを取り、精製ヒトカルパイン－２の阻害度を測定した。結果を、ｔ０で測定された最大阻害度（５０％）に対して正規化した。

【０１６２】

実施例９：ＮＡ１１２－リポソーム製剤

リポソームを以下のように調製した：

組成（各々１ｍｌのリポソーム製剤用）

ＮＡ１１２－１ｍｇ

ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）－１５ｍｇ

１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホグリセロール、ナトリウム塩（ＤＭＰＧ－Ｎａ）－５ｍｇ

水性媒体：リン酸緩衝生理食塩水ｐＨ６．８－１ｍｌ

【０１６３】

手順

１）２ｍｇのＮＡ１１２、３０ｍｇのＤＭＰＣおよび１０ｍｇのＤＭＰＧ－Ｎａをクロロホルム（７００μＬ）およびメタノール（２００μＬ）に溶解し、有機溶媒を蒸発させ（１．５時間かかった）、一晩（１６時間）真空に置いた。

２）脂質フィルムに、２ｍｌのＰＢＳ（ｐＨ６．８）を添加し、ボルテックスしてリン脂質を水和させた。
３）プローブソニケーター（３０％振幅、４０ｓパルス）を使用して、冷却パッドを使用して７サイクル超音波処理した。（１周期：３０％振幅、４０秒パルス）。
４）粒径、ＰＤＩおよびゼータ電位を測定した。
５）対照は、ＮＡ１１２を用いずに記載のように調製した。

【０１６４】

結果

リポソーム粒子の特徴を以下に示す（表２）。

【表２】

表 2

	粒径 nm	多分散指数	ゼータ電位 mV
対照	95.23	0.296	-73.9
NA 112	91.47	0.338	- 44.2

リポソーム粒子のサイズを反映する様々なパラメータを決定した。

【０１６５】

実施例１０：リポソーム製剤中のＮＡ１１２のインビトロ選択性

リポソーム製剤中の様々な濃度のＮＡ１１２をヒトカルパイン－１（赤血球から精製されたｅカルパイン－１）または組換えヒトカルパイン－２（ｈカルパイン－２）と共にインキュベートし、図１のようにカルパイン活性をアッセイした。IC_{50}を決定し、Ｋｉ値に変換した（図１０Ａ、図１０Ｂ）。ＤＭＳＯに溶解したＮＡ１１２を用いて以前に得られた値を比較のために示す（図１０Ｂ）。

【０１６６】

実施例１１：リポソーム製剤中のＮＡ１１２のインビボ有効性

小脳Ｐ２画分のカルパイン活性を、成体ＷＴマウスにおけるＴＢＩの２４時間後に測定し、ＤＭＳＯまたはリポソーム製剤（リポ）に溶解したビヒクルまたは０．１ｍｇ／ｋｇもしくは１ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２（１２）をＴＢＩの１時間後に腹腔内注射した。インビボ選択性の各測定値を以下のように得た：

・カルパイン－１活性：ビヒクルに対して正規化された２０μＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性。

・カルパイン－２活性：５ｍＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性マイナス２０μＭ　Ca^{2+}でのカルパイン活性、その後ビヒクルに対して正規化。

【０１６７】

ＷＴマウスにおけるＴＢＩの１時間後に、ビヒクル（ＤＭＳＯまたはリポソーム）、あるいは、ＤＭＳＯまたはリポソーム製剤（リポ）に溶解した０．１ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２（１２）を腹腔内注射した。２４時間後に小脳Ｐ２画分でカルパイン活性を測定した。２０μＭのカルシウムの存在下でカルパイン－１活性を測定し、５ｍＭのカルシウムの存在下で測定したカルパイン活性と２０μＭのカルシウムの存在下で測定したカルパイン活性との差としてカルパイン－２活性を測定した（図１１）。両方の場合において、カルパイン活性をビヒクル処置マウスにおいて測定された値に対して正規化した。結果は、動物３匹の平均±Ｓ．Ｅ．Ｍ．である。ＮＡ１１２は、それがＤＭＳＯまたはリポソームに溶解するかどうかにかかわらず、同じ程度のカルパイン－２阻害をもたらしたことに留意されたい。

【０１６８】

ＷＴマウスにおけるＴＢＩの１時間後に、ビヒクル（対照リポソーム）、あるいは、リポソーム製剤に溶解した０．１ｍｇ／ｋｇまたは１ｍｇ／ｋｇのＮＡ１１２を注射した。２４時間後に動物を　　殺し、脳をＴＵＮＥＬ染色で染色して細胞死の程度を分析した。ＮＡ１１２処置マウスにおけるＴＵＮＥＬ染色の減少を説明するために、２匹の異なる動物

から得られた画像を図１２に示す。

【０１６９】

図１２と同様の画像におけるＴＵＮＥＬ陽性細胞数を定量した（図１３）。図１３の結果は、３匹の異なる動物の平均±Ｓ．Ｅ．Ｍ．である。

【０１７０】

実施例１２：リポソーム製剤におけるＰＫ試験

ＮＡ１１２を１．５ｍｇ／ｍｌの濃度でリポソーム中で調製した。マウスに、リポソーム中の２００μｌのＮＡ１１２（１０ｍｇ／ｋｇの用量に対応する）を尾静脈に注射し、以下の時点で　殺した：１分、５分、１５分、３０分、１時間、２時間、４時間、８時間、１６時間および２４時間。血液を採取し、血漿を遠心分離によって迅速に調製した。脳も収集した。血漿中および脳内ホモジネート中のＮＡ１１２をＬＣ／Ｍｓでアッセイし、アッセイの感度は１ｎｇ／ｍｌであった。実験は２連で行った（表３のＡ１およびＡ２）。図を作成し、血漿および脳におけるＮＡ１１２の半減期を計算するために、結果を平均した。

【０１７１】

【表３】

表３：静脈内注射後の様々な時点におけるＮＡ112の血漿中濃度

時間 (時)	濃度 (ng/ml)		平均 (ng/ml)
	A1	A2	
0.0167	45294.48	63500.33	54397.41
0.0833	115611.68	69072.87	92342.27
0.25	2116.14	939.49	1527.82
0.5	6756.57	432.29	3594.43
1	5553.83	389.53	2971.68
2	106.89	84.04	95.46
4	34.63	29.98	32.31
8	17.45	20.59	19.02
16	10.85	9.79	10.32
24	5.63	4.67	5.15

【０１７２】

図１４は、静脈内注射後の種々の時間におけるＮＡ１１２血漿中濃度の変化を示し、表３におけるデータを時間の関数としてプロットする。

【０１７３】

【表４】

表４：静脈内注射後の様々な時点におけるＮＡ112の脳内濃度 (アッセイ感度: 2 ng/ml)
(BLQ: 定量下限未満)

時間 (時)	濃度 (ng/ml)		平均 (ng/ml)
	A1	A2	
0.0167	519.69	305.17	412.43
0.0833	167.99	129.33	148.66
0.25	106.42	62.29	84.36
0.5	60.58	63.37	61.98
1	45.60	48.44	47.02
2	25.91	30.87	28.39
4	13.97	21.30	17.63
8	19.47	15.43	17.45
16	6.65	9.41	8.03
24	BLQ	BLQ	BLQ

(BLQ: 定量下限未満)

【０１７４】

図１５は、静脈内注射後の様々な時点におけるＮＡ１１２脳内濃度の変化を示す。表４からのデータを時間の関数としてプロットする。曲線は２コンパートメントモデルには容易に当てはまらないが、より遅い成分は約３時間の半減期を有するようである。

【０１７５】

【表５】

表５：２コンパートメントモデルに基づく血漿中のＮＡ112のＰＫ計算

パラメータ	値	単位
T1/2β	7.80	時
T1/2α	0.23	時
α	3.01	1/時
β	0.09	1/時
A	28944.68	ng/ml
B	42.70	ng/ml
$AUC_{0-\infty}$	16993.88	ng/ml·時

【０１７６】

図１４からのデータを分析するために、２コンパートメントモデルを使用した。これにより、血漿から様々な器官への薬物の迅速な分布があり、続いて血漿からの薬物のより遅い排出があると仮定する。この場合、曲線は、７．８時間の血漿中半減期を示す２コンパートメントモデル（図１６）によく適合している。図１６において、ＮＡ１１２血漿中濃度の変化は、２コンパートメントモデルと適合した。

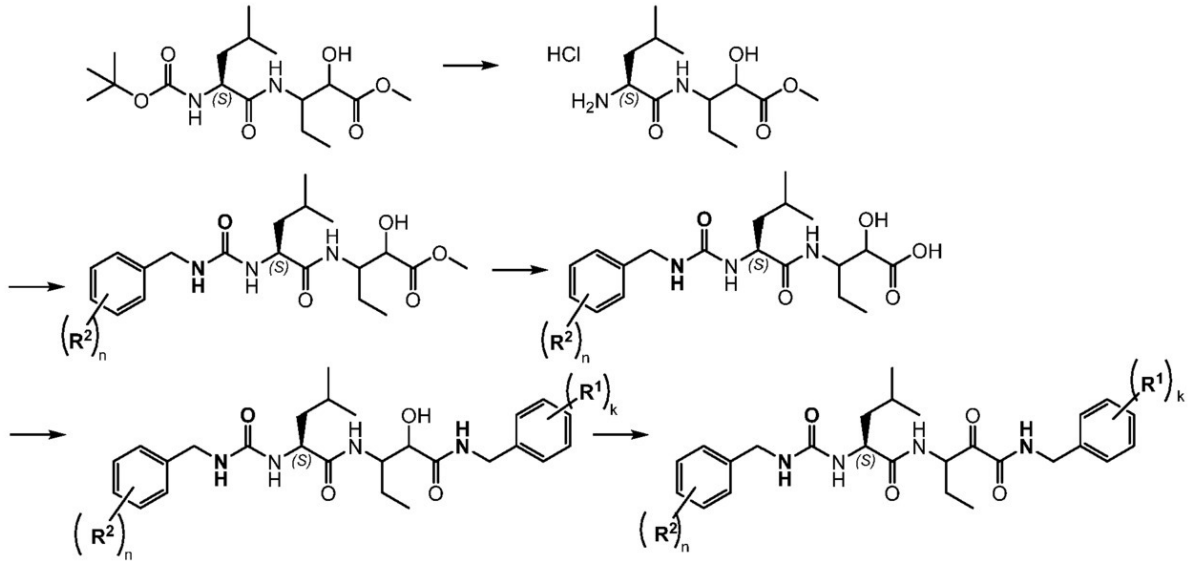
【０１７７】

図１４のデータは、２コンパートメントモデル式に適合しており、予測値と観察値との間の非常に良好な適合を示している。

【０１７８】

実施例１３：ベンジルアミドに多様性を有する類似体の調製（右側）

【化９０】



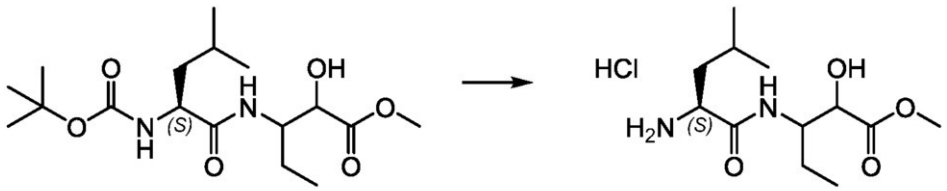
Ｒ^{1}は式（Ｉ）の－ＯＲ^{4}または－ＯＲ^{5}である
Ｒ^{2}は式（Ｉ）のＲ^{2}と同じである
ｎは０～５の整数である
ｋは１～５の整数である
メチル３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート（国際公開第２０２０／０３７０１２号パンフレットに以前に記載されている）をＢｏｃ脱保護して、メチル３－（（Ｓ）－２－（アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート塩酸塩を得る。次に、アミノ基の遊離塩基を（Ｒ$_{2}$置換）ベンジルイソシアネートまたは同等の試薬と反応させて、所望のメチル３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_{2}$置換）ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエートを構築する。この中間体のメチルエステルを、対応する酸である３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_{2}$－置換）ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸に加水分解する。次に、酸を一連の（Ｒ$_{1}$－置換）ベンジルアミンで官能化して、所望のＮ－（Ｒ$_{1}$－置換）ベンジル－３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_{2}$－置換）ベンジルウレイド）－４－メチルペンタン－アミド）－２－ヒドロキシペンタンアミドを得て、これを第二級アルコール位置で酸化させて、最終生成物であるＮ－（Ｒ$_{1}$－置換）－ベンジル－３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_{2}$－置換）ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミドを得る。

【０１７９】

実施例１３－１

工程１：メチル３－（（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシ－ペンタノエートの調製

【化９１】



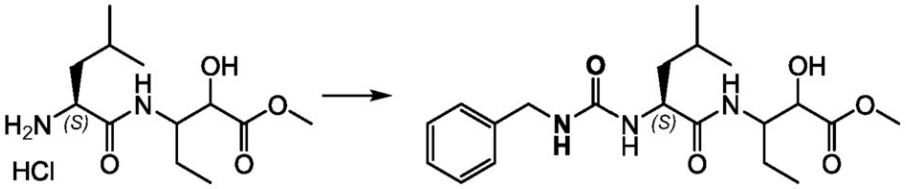
メチル３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート（３．６ｇ）をジオキサン／ＨＣｌ（

５０ｍＬ、４Ｍ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を除去し、引き続いて真空中で乾燥させると、純粋なメチル３－（（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート塩酸塩（３．２ｇ）が得られる。さらに精製することなく、この材料を次工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝２６１．３

【０１８０】

工程２：メチル３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエートの調製

【化９２】

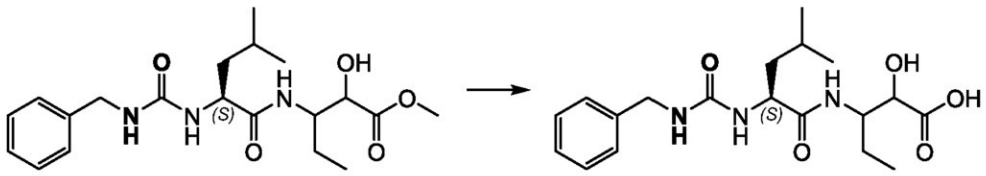


前工程からのいくらかのジオキサンを含むメチル３－（（Ｓ）－２－（アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート塩酸塩（３．２ｇ）をCH_3CN／ＴＨＦ（１／１）混合物（８０ｍｌ）に溶解し、Et_3N（２ｍｌ）を一度に添加した。ベンジルイソシアネート（１．３３ｇ、１．２当量）を一度に添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。混合物を蒸発乾固させ、残渣を酢酸エチル（１００ｍｌ）に溶解した。溶液を０．５ＭのＨＣｌ（２０ｍｌ）および飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）で洗浄した。有機物を蒸発させ、粗物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、蒸発後に純粋なメチル３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート（０．６１ｇ、収率３９％）が得られた。材料をさらに精製することなく次工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３９４．６

【０１８１】

工程３：３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシ－ペンタン酸の調製

【化９３】

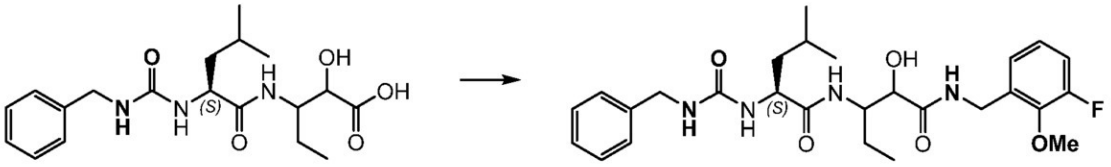


前工程からのメチル３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエートをＴＨＦ／Ｈ２Ｏ／ＭｅＯＨ（１／１／０．５、２０ｍＬ）に溶解し、水酸化リチウム一水和物（１３０ｍｇ）を添加した。混合物を室温で６時間撹拌し、１ＭのＨＣｌで約ｐＨ３にクエンチし、次にＥｔＯＡｃ（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮乾固させて、３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチル－ペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（０．５１ｇ、約９０％）を無色ガラスとして得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３８０．４。材料をさらに精製することなく次工程で使用した。

【０１８２】

工程４：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化９４】

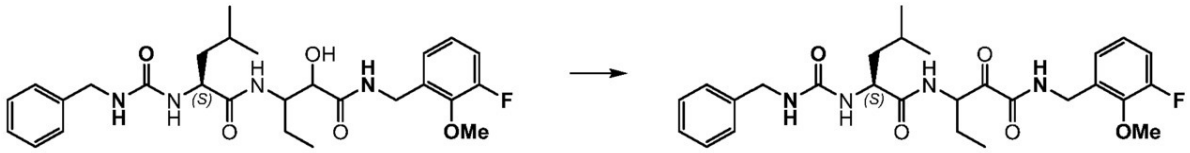


３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（１１３ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、次に（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）メタンアミン（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ）を添加した。２４時間後に反応が完了し（ＬＣＭＳ）、次に、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチした。溶液を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を０．５ＭのＨＣｌ水溶液（２×５ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣（１５０ｍｇ）、（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドを、さらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１７．４

【０１８３】

工程５：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８２）の調製

【化９５】



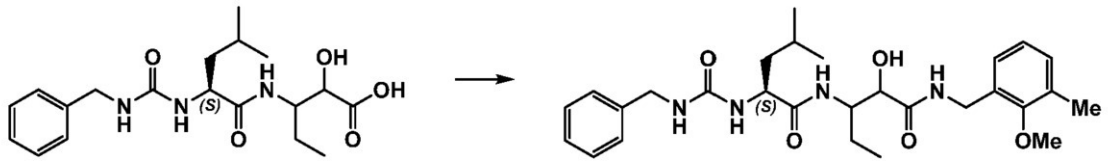
粗（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加し、次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８２）が得られた。ＨＰＬＣ精製後の収量：１１．２ｍｇ（１４％）のＮＳＮ２３４８２。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５１５．３

【０１８４】

実施例１３－２

工程１：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１－（（２－メトキシ－３－メチル－ベンジル）－アミノ）－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化９６】

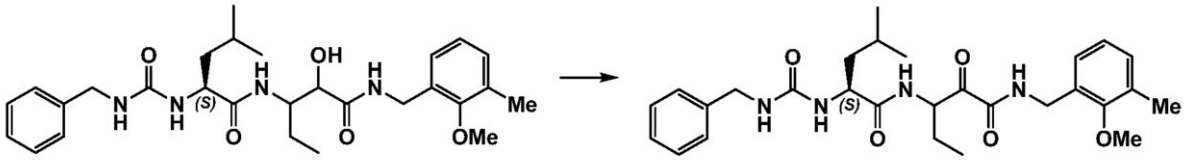


３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（１１３ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、次に（２－メトキシ－３－メチルフェニル）－メタンアミン（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ）を添加した。２４時間後、反応が完了した（ＬＣＭＳ）。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を０．５ＭのＨＣｌ水溶液（２×５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させて、（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１－（（２－メトキシ－３－メチル－ベンジル）アミノ）－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドを得た。粗物質（１５０ｍｇ）をさらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５１３．１

【０１８５】

工程２：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－メトキシ－３－メチルベンジル）－アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８２）の調製

【化９７】



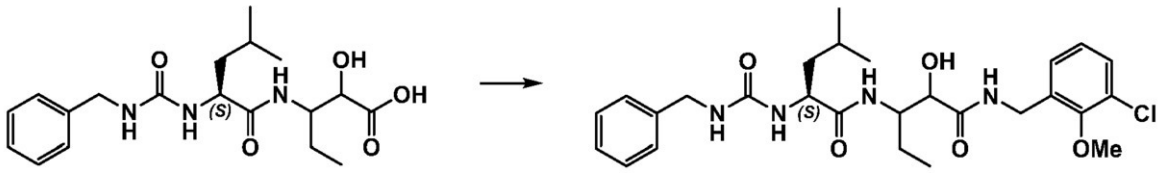
前工程からの粗（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（２－ヒドロキシ－１－（（２－メトキシ－３－メチル－ベンジル）アミノ）－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加し、次にデス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－メトキシ－３－メチルベンジル）－アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８２）が得られた。ＨＰＬＣ精製後の収量：３１ｍｇ（４０％）のＮＳＮ２３４８２。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５１１．２

【０１８６】

実施例１３－３

工程１：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシ－ベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化９８】

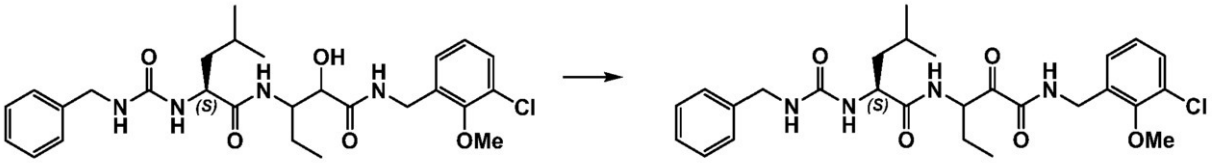


３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（１１３ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、次に（３－クロロ－２－メトキシフェニル）メタンアミン（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μ）を添加した。２４時間後、反応が完了した（ＬＣＭＳ）。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を０．５ＭのＨＣｌ水溶液（２×５ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させて、粗（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）を得て、これをさらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５３３．５

【０１８７】

工程２：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシ－ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＡ１８４）の調製

【化９９】



前工程からの粗アルコール（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加し、次にデス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＡ１８４）が得られた。ＨＰＬＣ精製後の収量：５１ｍｇ（６４％）のＮＡ１８４。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３１．１

【０１８８】

実施例１３－４

工程１：２－（ブロモメチル）－６－メチルベンゾニトリルの調製

【化１００】

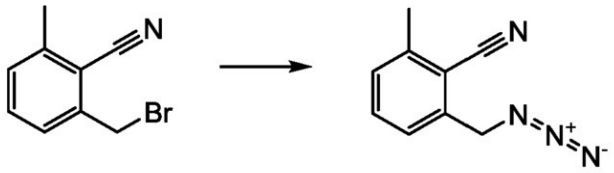


２，６－ジメチル－ベンゾニトリル（１．３ｇ）をCCl_4（５０ｍＬ）に溶解し、ＮＢＳ（１．８ｇ）を溶液に添加した。混合物を室温で一晩撹拌した（ＬＣ対照）。混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を蒸発させ、粗生成物をフラッシュ（シリカカラム）によって精製して、純粋な２－（ブロモメチル）－６－メチルベンゾニトリル（１．２６ｇ、６０％）を得た。

【０１８９】

工程２：２－（アジドメチル）－６－メチルベンゾニトリルの調製

【化１０１】

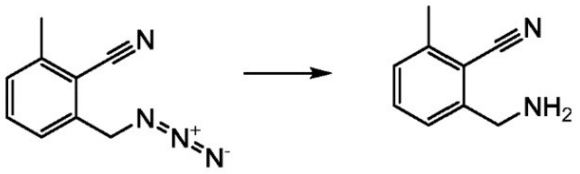


２－（ブロモメチル）－６－メチルベンゾニトリル（１．２６ｇ）を乾燥アセトニトリル（３０ｍＬ）に溶解し、アジ化ナトリウム（１．２ｇ）を添加した。反応混合物を還流で４時間加熱し（ＴＬＣ対照）、冷水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を蒸発乾固させ、２－（アジドメチル）－６－メチルベンゾニトリル（１．０５ｇ、１００％）を得た。

【０１９０】

工程３：２－（アミノメチル）－６－メチルベンゾニトリルの調製

【化１０２】

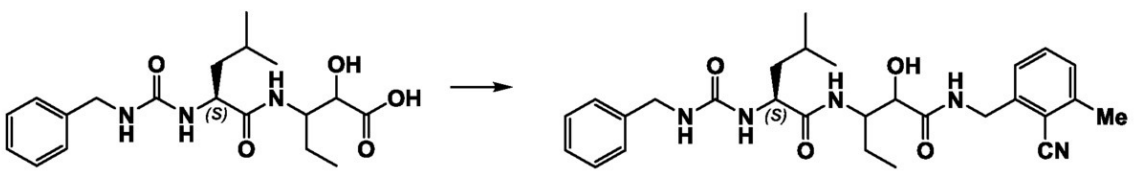


２－（アジドメチル）－６－メチルベンゾニトリル（１．０５ｇ）をメタノール（５０ｍＬ）に溶解し、１ｇの１０％Ｐｄ／Ｃ（湿式）を添加した。懸濁液を水素雰囲気（１．３ａｔｍ）中で室温にて１．５時間撹拌した（ＬＣおよびＴＬＣ対照）。全てのアジドが消費された後、混合物をセライトに通して濾過し、蒸発乾固させた。粗物質をフラッシュシリカカラムによって精製すると、純粋な２－（アミノメチル）－６－メチルベンゾニトリル（０．２６ｇ、３０％）が得られた。

【０１９１】

工程４：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化１０３】



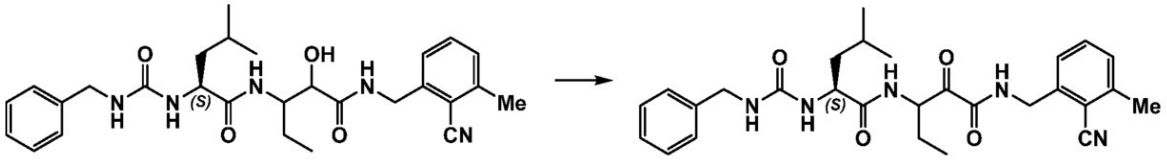
３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（１１３ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、次に２－（アミノメチル）－６－メチルベンゾニトリル（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１７０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ）を添加した。２４

時間後、反応が完了した（ＬＣＭＳ）。混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を０．５ＭのＨＣｌ水溶液（２×５ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させると、粗（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）が得られ、これをさらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５０８．３

【０１９２】

工程５：（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３５００）の調製

【化１０４】



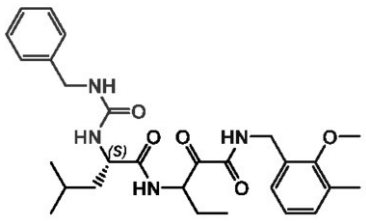
前工程からの粗アルコール（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加し、次にデス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３５００）が得られた。ＨＰＬＣ精製後の収率：２８ｍｇ（３７％）ＮＳＮ２３５００、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５０６．５。

【０１９３】

実施例１３－５

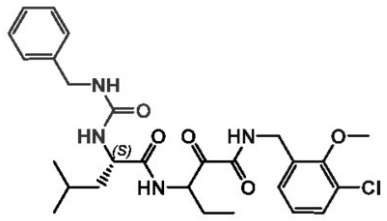
一般方法＃１を使用して、以下の類似体を調製した：

【化１０５】



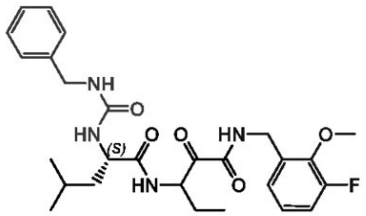
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－メトキシ－３－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１０６】



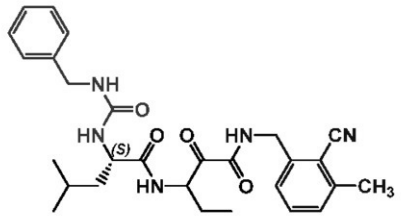
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１０７】



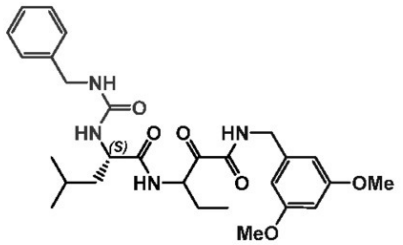
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１０８】



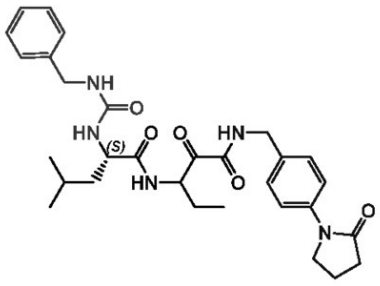
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－シアノ－３－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１０９】



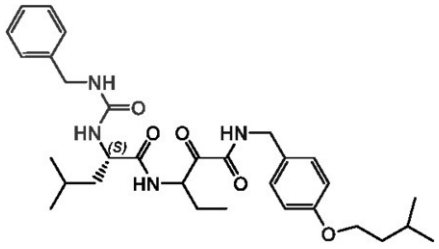
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１１０】



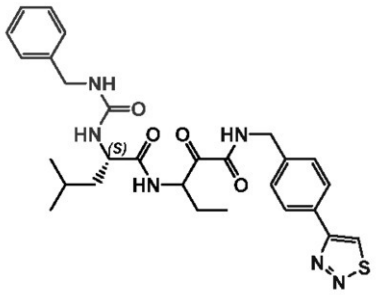
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１，２－ジオキソ－１－（（４－（２－オキソピロリジン－１－イル）ベンジル）アミノ）ペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１１１】



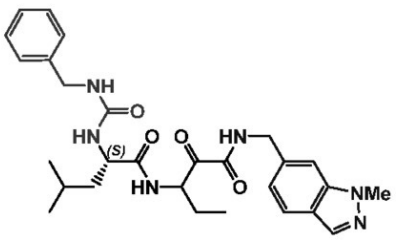
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（４－（イソペンチルオキシ）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１１２】



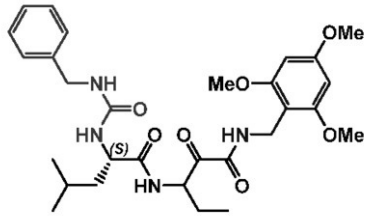
Ｎ－（４－（１，２，３－チアジアゾール－４－イル）ベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１１３】

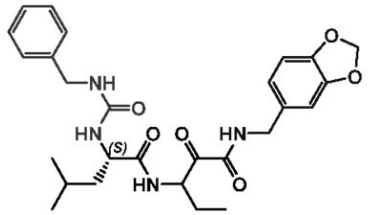


（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチル－Ｎ－（１－（（（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－

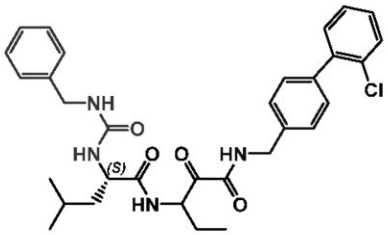
イル）ペンタンアミド
【化１１４】



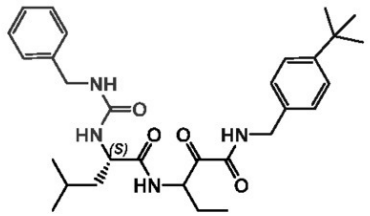
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１，２－ジオキソ－１－（（２，４，６－トリメトキシベンジル）アミノ）ペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド
【化１１５】



Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルメチル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド
【化１１６】

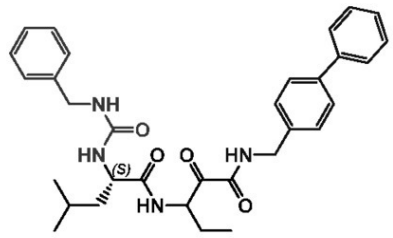


（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（（２’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－４－イル）メチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド
【化１１７】



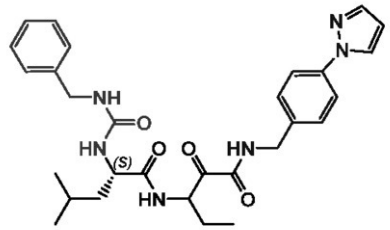
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１１８】



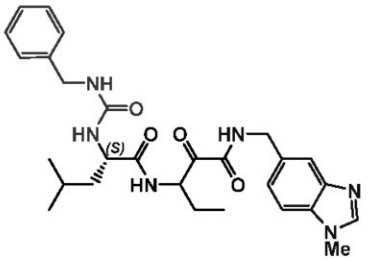
Ｎ－（［１，１’－ビフェニル］－４－イルメチル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１１９】



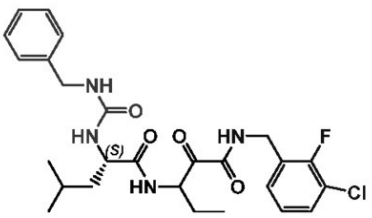
Ｎ－（４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イル）ベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１２０】



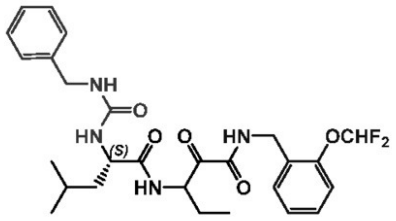
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチル－Ｎ－（１－（（（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）メチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）ペンタンアミド

【化１２１】



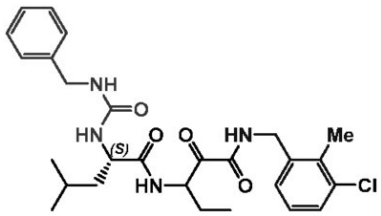
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－フルオロベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２２】



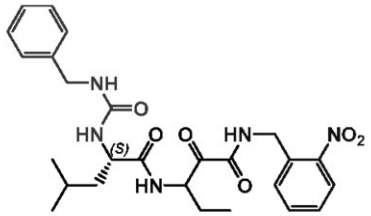
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２３】



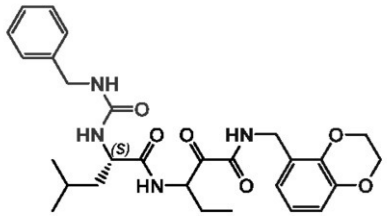
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２４】



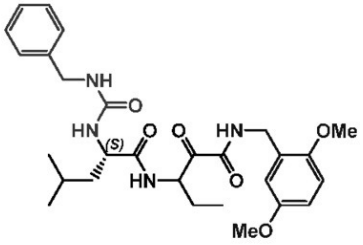
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチル－Ｎ－（１－（（２－ニトロベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）ペンタンアミド

【化１２５】



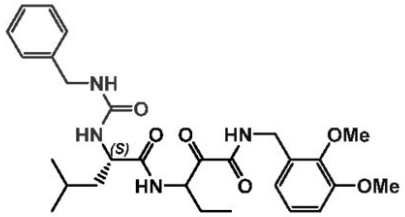
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（（２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－５－イル）メチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２６】



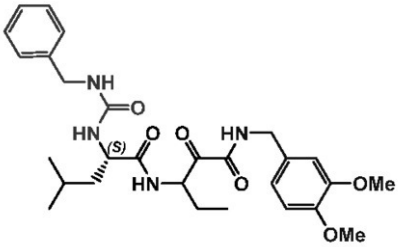
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２７】



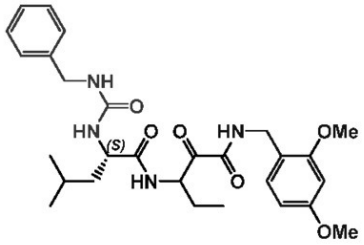
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２，３－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２８】



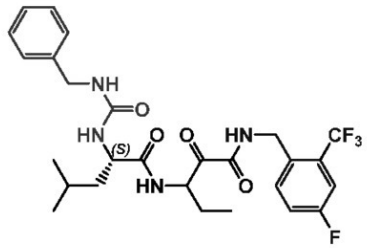
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１２９】



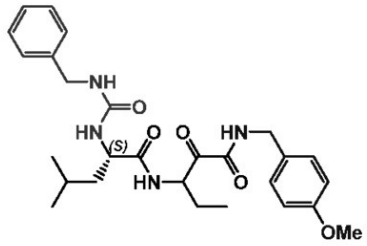
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３０】



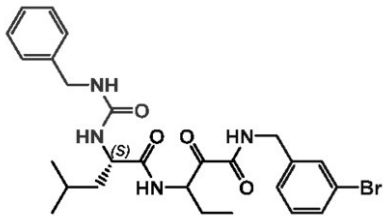
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（４－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３１】



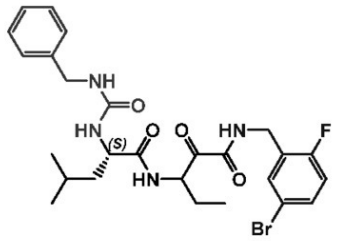
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３２】



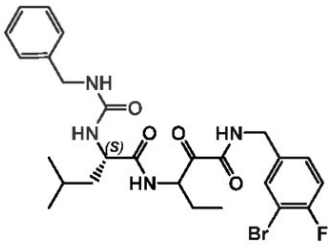
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－ブロモベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３３】



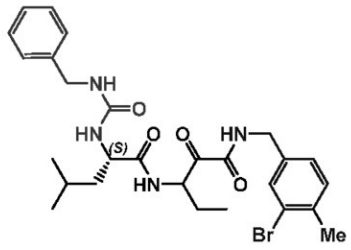
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（５－ブロモ－２－フルオロベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３４】



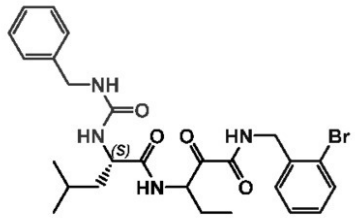
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－ブロモ－４－フルオロベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３５】



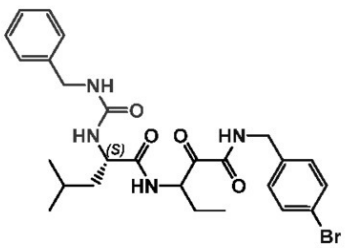
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－ブロモ－４－メチルベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３６】



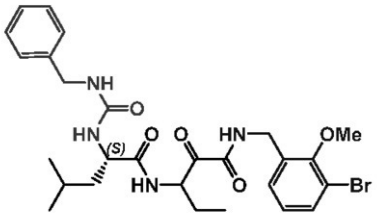
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－ブロモベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３７】



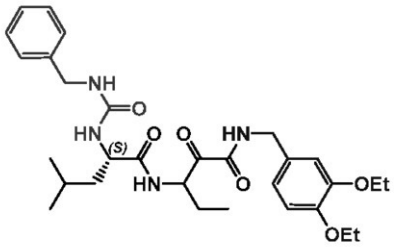
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（４－ブロモベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３８】



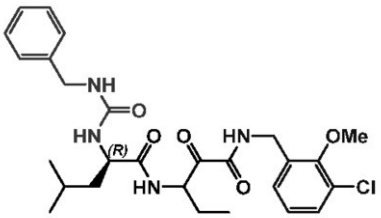
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１３９】



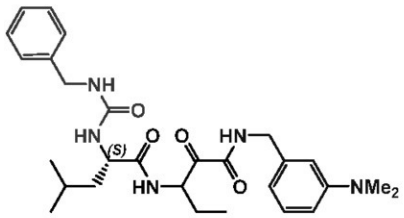
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，４－ジエトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４０】



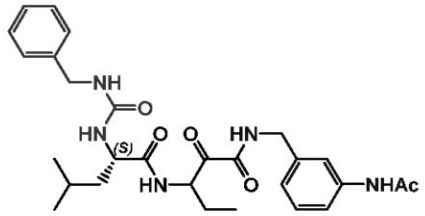
（２Ｒ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４１】



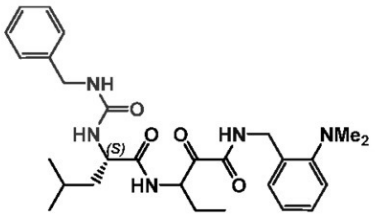
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－（ジメチルアミノ）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４２】



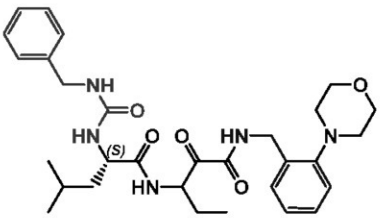
Ｎ－（３－アセトアミドベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１４３】



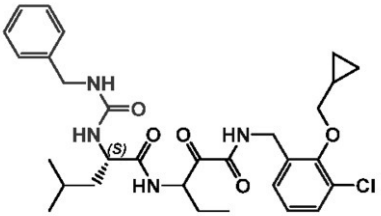
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（２－（ジメチルアミノ）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４４】



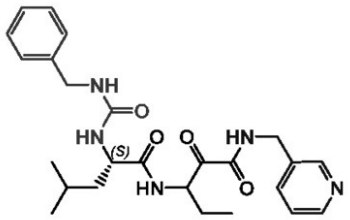
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチル－Ｎ－（１－（（２－モルホリノベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）ペンタンアミド

【化１４５】



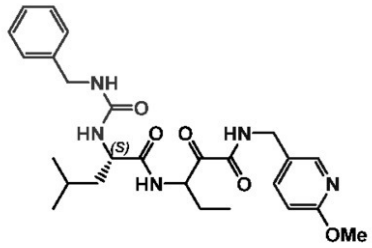
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４６】



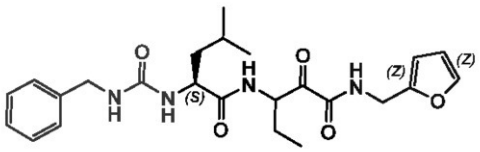
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１，２－ジオキソ－１－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４７】



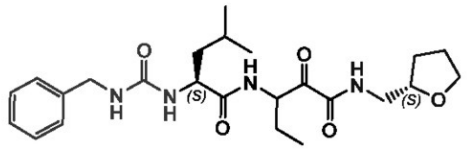
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（（６－メトキシピリジン－３－イル）メチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１４８】



（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（フラン－２－イルメチル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

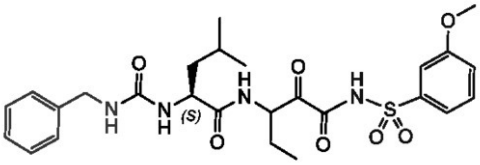
【化１４９】



（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１，２－ジオキソ－１－（（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）アミノ）ペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

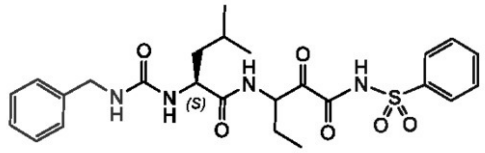
ベンジル尿素－アリールスルホンアミド類似体

【化１５０】



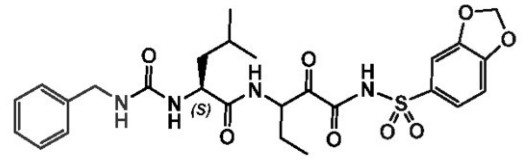
（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３－メトキシフェニル）スルホンアミド）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１５１】



（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１，２－ジオキソ－１－（フェニルスルホンアミド）ペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１５２】

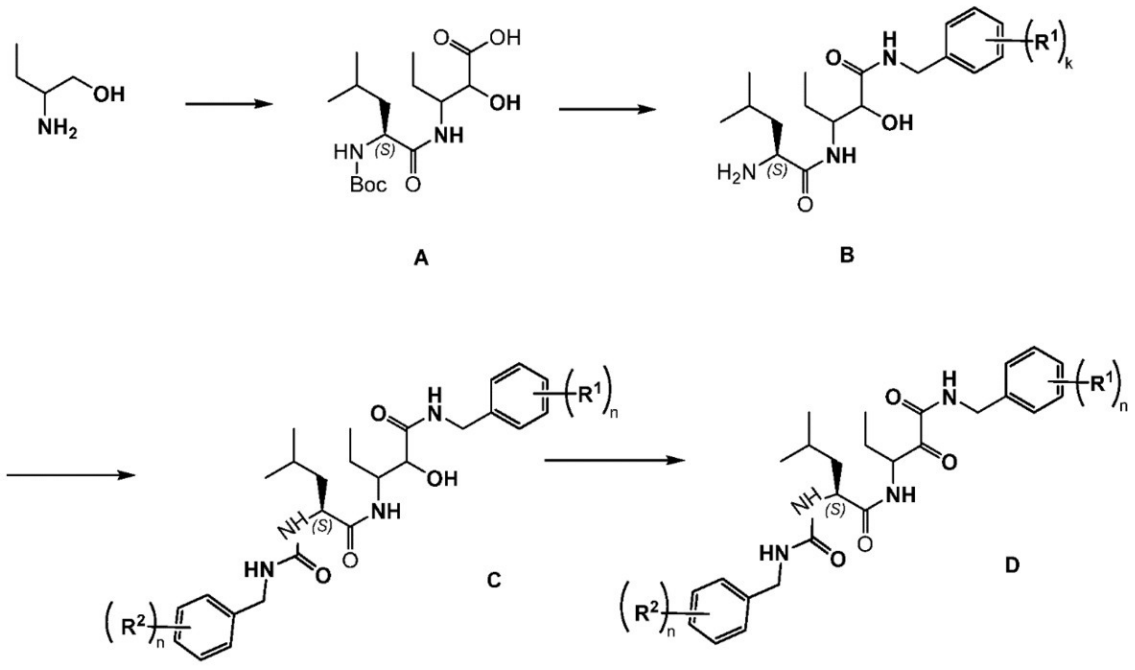


Ｎ－（ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イルスルホニル）－３－（（Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【０１９４】

実施例１４：尿素に多様性を有する類似体の調製（左側）

【化１５３】



Ｒ[1]は式（Ｉ）の－ＯＲ[4]または－ＯＲ[5]である

Ｒ[2]は式（Ｉ）のＲ[2]と同じである

ｎは０～５の整数である

ｋは１～５の整数である

以前に報告された方法論（国際公開第２０２０／０３７０１２号パンフレット）を使用して、市販の２－アミノブタン－１－オールを重要な中間体Ａである３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒド

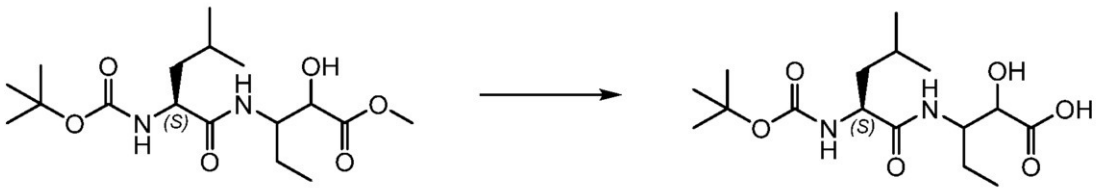
ロキシペンタン酸に変換する。中間体Ａを酸末端で所望の（Ｒ$_1$置換）ベンジルアミンで官能化し、次にＢｏｃ保護アミンの脱保護後、中間体Ｂである（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（Ｒ$_1$置換）ベンジルアミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドを得る。次に、所望の（Ｒ$_2$置換）ベンジルアミン由来イソシアネートまたは等価な試薬を反応させることによって、中間体Ｂを一連の尿素に変換する。このようにして形成された一連のＮ－（Ｒ$_1$－置換）－ベンジル－３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_2$－置換）－ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミド（中間体Ｃ）の各メンバーを、第二級ヒドロキシル基において酸化して、各最終生成物、Ｎ－（Ｒ$_1$－置換）ベンジル－３－（（Ｓ）－２－（３－（Ｒ$_2$－置換）ベンジルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド、生成物Ｄを得る。

【０１９５】

実施例１４－１

工程１：３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸の調製

【化１５４】

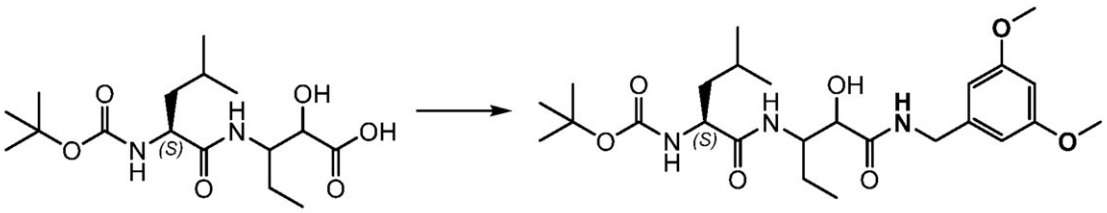


メチル３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタノエート（７．２ｇ）を１ＭのＮａＯＨ（３０ｍｌ）およびＴＨＦ（６０ｍｌ）の混合物に溶解し、一晩撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。溶液を酢酸エチル（３００ｍｌ）および０．５ＭのＨＣＬ（３００ｍｌ）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（中間体Ａ）（６．５ｇ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４７．３

【０１９６】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製

【化１５５】



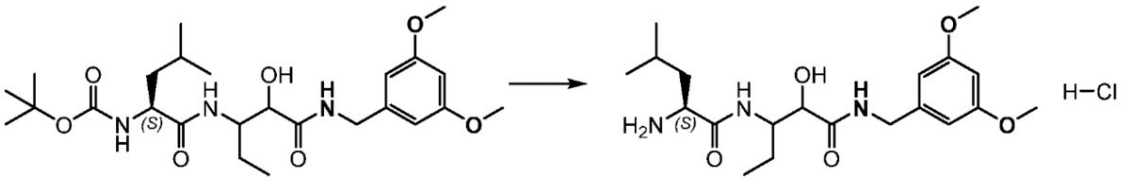
３－（（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタン酸（６．５ｇ）をアセトニトリル（１５０ｍＬ）に溶解し、（３，５－ジメトキシフェニル）メタンアミン（３．５ｇ）、ＨＡＴＵ（８．９ｇ）およびＤＩＰＥＡ（１１ｍＬ）で処理し、室温で１時間撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。混合物を蒸発させ、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、０．５ＭのＨＣｌ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル、０～１００％）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，

５－ジ－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートが無色油（４．７ｇ、５０％）として得られた。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４９６．４

【０１９７】

工程３：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化１５６】

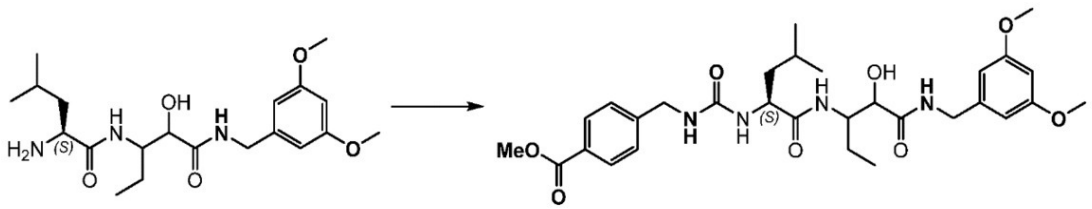


ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（３．５ｇ）をジオキサン／ＨＣｌ（３０ｍＬ、４Ｍ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を除去し、引き続いて真空中で乾燥させると、純粋な（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（２．９ｇ、１００％）が得られた。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３９６．２

【０１９８】

工程４：メチル４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンゾエートの調製

【化１５７】

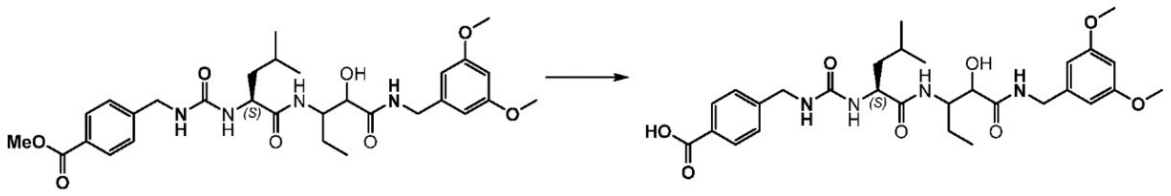


（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチル－ペンタンアミド（０．４２ｇ、ＨＣｌ塩）をジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、Et_3N（０．３ｍＬ）およびメチル４－（イソシアナトメチル）ベンゾエート（０．２３ｇ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機物を蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、メチル４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンゾエート（０．４２ｇ、７２％）が得られた。

【０１９９】

工程５：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）安息香酸の調製

【化１５８】

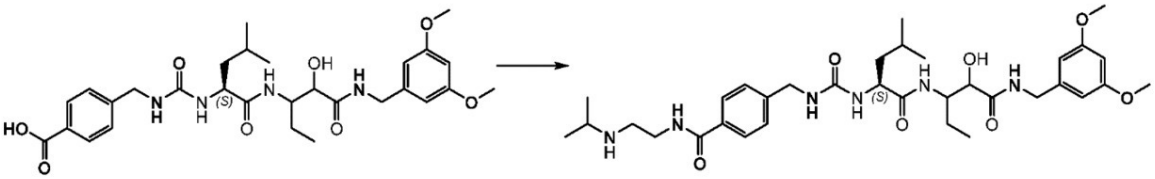


メチル４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－ベンゾエート（０．４２ｇ）を１ＭのＮａＯＨ（５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物に溶解し、一晩撹拌した（ＬＣＭＳ対照）。溶液を酢酸エチル（３０ｍＬ）および０．５ＭのＨＣＬ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、水相を酢酸エチル（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－安息香酸（０．３ｇ、収率７５％）を得た。

【０２００】

工程６：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）ベンズアミドの調製

【化１５９】

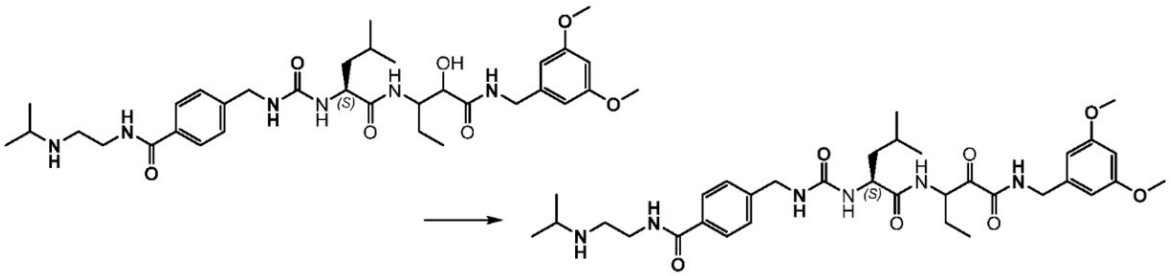


４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザ－ドデシル）安息香酸（１００ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、N^1－イソプロピルエタン－１，２－ジアミン（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ）を添加した。２４時間後、反応が完了した（ＬＣＭＳ）。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して乾燥させた。粗４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）ベンズアミド（１００ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６５７．７

【０２０１】

工程７：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）ベンズアミドの調製

【化１６０】



粗４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシ－フェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－（２－（イソプロピル－アミノ）エチル）ベンズアミド（１００ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮させた。ＬＣＭＳ分析は、非常に面倒な過剰酸化反応混合物を示した。所望の生成物を混合物から回収することができなかった。

【０２０２】

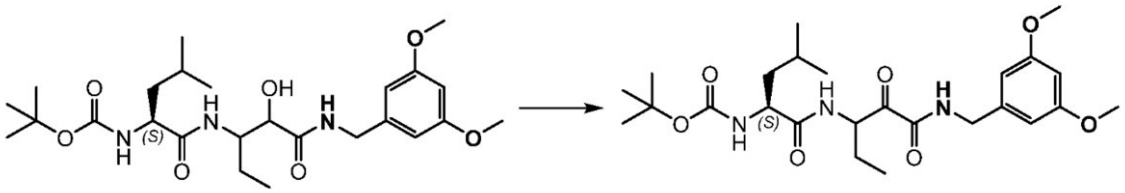
実施例１４－２：異常な環化生成物を生成する工程の代替順序

第二級アルコールの酸化がその順序の早期に行われる場合、予想外の異常な環化生成物が得られる。

【０２０３】

代替工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソ－ペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートの調製

【化１６１】



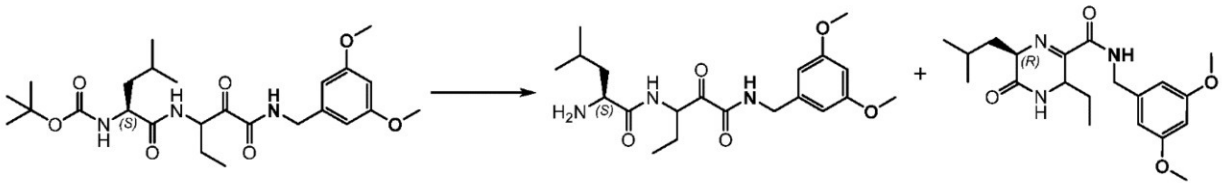
ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジ－メトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１．３ｇ）をCH_3CN（４０ｍＬ）に溶解し、水８滴、ピリジン（５当量）およびＤＭＳＯ（４当量）を添加し、引き続いてデス・マーチンペルヨージナン（０．９５ｇ、１当量）を３回に分けて１時間にわたって添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣をシリカカラムクロマトグラフィーによって精製して、０．９６ｇ（７８％）の純粋なｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソ－ペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを得た。ＬＣＭＣ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４９４．５

【０２０４】

代替工程４：（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドおよび（６

Ｒ）－Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－エチル－６－イソブチル－５－オキソ－３，４，５，６－テトラヒドロピラジン－２－カルボキサミドの調製

【化１６２】

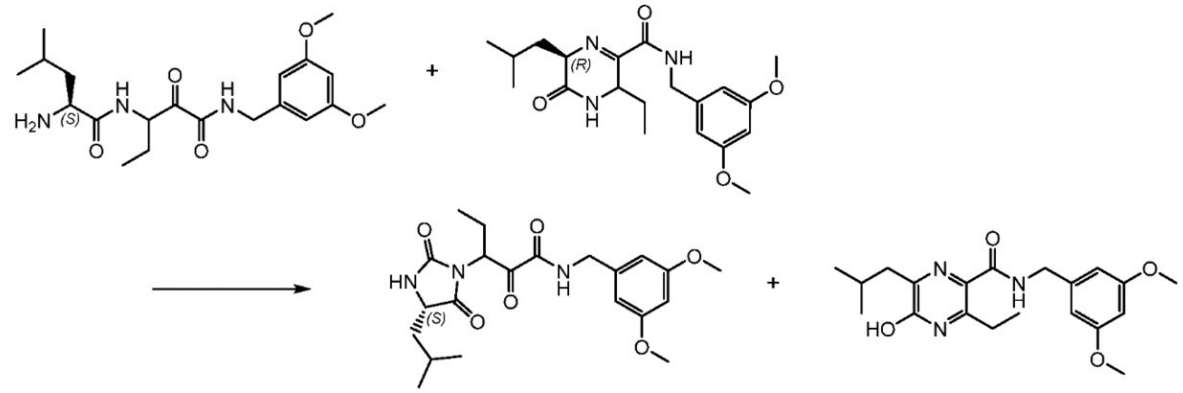


ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソ－ペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（０．９６ｇ）をジオキサン／ＨＣｌ（１５ｍＬ、４Ｍ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。溶媒を除去し、引き続いて真空中で乾燥させると、ＬＣＭＳによって決定されるように、２つの化合物の混合物（０．８５ｇ）が得られた。混合物を次工程で使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３７６．２および３９４．５

【０２０５】

代替工程５：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－イソブチル－２，５－ジオキソ－イミダゾリジン－１－イル）－２－オキソペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９９）およびＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－エチル－５－ヒドロキシ－６－イソブチルピラジン－２－カルボキサミド（ＮＳＮ２３４９０）の調製

【化１６３】

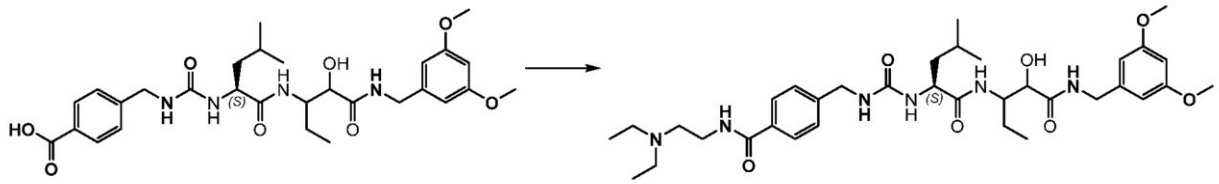


上記の工程４からの２つの化合物（（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドおよび（６Ｒ）－Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－エチル－６－イソブチル－５－オキソ－３，４，５，６－テトラヒドロピラジン－２－カルボキサミド）の混合物（０．８５ｇ）をCH_3CN／ジオキサン１／１、５０ｍＬ）溶液に溶解し、Et_3N（１．５ｍｌ）およびトリホスゲン（０．４ｇ）で処理した。室温で０．５時間撹拌した後、ＬＣ分析は、２つの主要な生成物（ＡおよびＢ）の存在を示した。混合物を蒸発乾固させ、酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）および０．１ＭのＨＣｌ（２０ｍＬ）で洗浄した。有機溶液を蒸発させ、ＨＰＬＣ精製に供した。２つの生成物を単離し、Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－イソブチル－２，５－ジオキソイミダゾリジン－１－イル）－２－オキソペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９９）およびＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－エチル－５－ヒドロキシ－６－イソブチルピラジン－２－カルボキサミド（ＮＳＮ２３４９１）として特徴付けた。

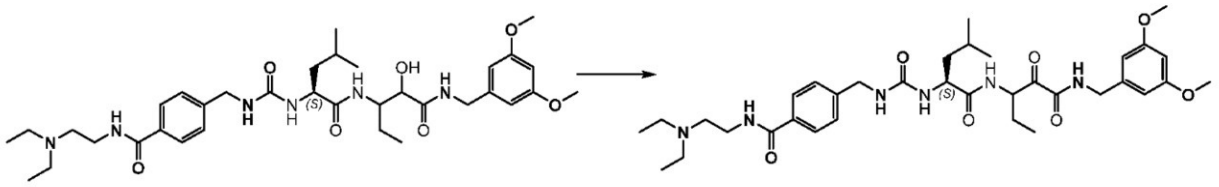
Ａ　４７ｍｇ、ＮＳＮ２３４９９；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝４２０．５

Ｂ　約９０ｍｇ、ＮＳＮ２３４９１；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３７４．４

【０２０６】
実施例１４－３
Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミドの調製
【化１６４】



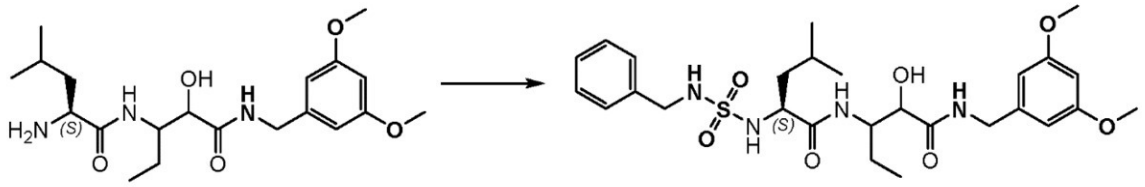
４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）安息香酸（１００ｍｇ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、N^1，N^1－ジエチルエタン－１，２－ジアミン（１．２当量）を添加し、引き続いてＨＡＴＵ（１５０ｍｇ、１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１００μＬ）を添加した。２４時間後、反応が完了した（ＬＣＭＳ）。反応物を飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して乾燥させた。粗Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－ベンズアミド（１００ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６７１．６
【０２０７】
Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミドの調製
【化１６５】



粗Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミド（１２０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供して、純粋なＮ－（２－（ジエチルアミノ）－エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミドを得た。（２．３ｍｇ、３％）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６６９．６
【０２０８】
実施例１４－４：スルファモイルアミノ類似体の調製
工程１：（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（

３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化１６６】

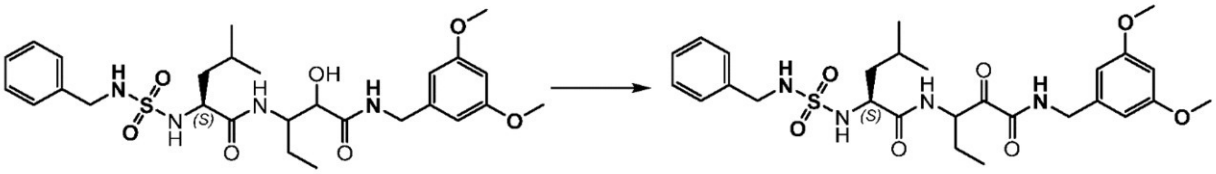


（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチル－ペンタンアミド（０．０９ｇ、ＨＣｌ塩）をアセトニトリル（１０ｍｌ）に溶解し、Et_3N（０．２ｍｌ）およびベンジルスルファモイルクロリド（６０ｍｇ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$溶液（２０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍｌ）で抽出した。有機物を蒸発させ、粗（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）－アミノ）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタン－アミドを、さらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ－５６５．５

【０２０９】

工程２：（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３５０１）の調製

【化１６７】



（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシ－ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドが得られた。（１５ｍｇ、１３％）ＮＳＮ２３５０１、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６３．５

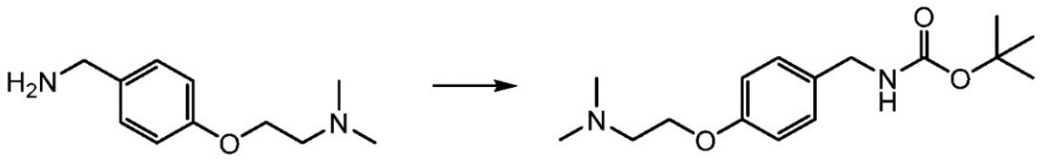
【０２１０】

実施例１４－５：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）アミド類似体の調製

実施例１４－５－１：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミドの調製

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）カルバメートの調製

【化１６８】

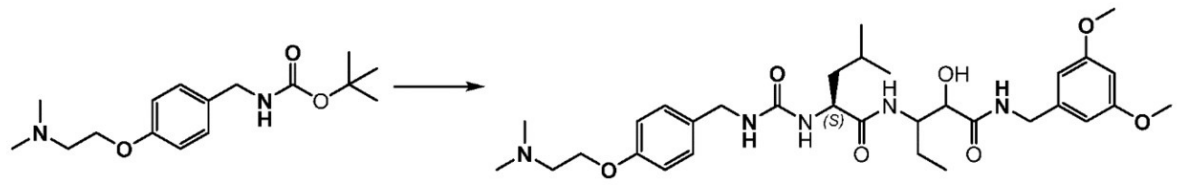


２－（４－（アミノメチル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン（０．３９ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）カルバメート（０．４９ｇ、８３％）を得た。材料をさらに精製することなく使用した。

【０２１１】

工程２：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）－エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミドの調製

【化１６９】

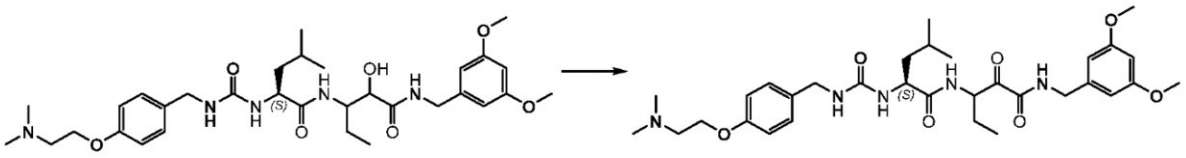


ＫｉｍおよびＬｅｅ（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ ５７（２０１６）４８９０－４８９２；Ｓｐｙｒｏｐｏｕｌｏｓ ａｎｄ Ｋｏｋｏｔｏｓ；Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１４，７９，４４７７－４４８３も参照）Ｂｏｃ保護アミンの手順を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）カルバメート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水層をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミド（約１５０ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝６１６．６

【０２１２】

工程３：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８３）の調製

【化１７０】



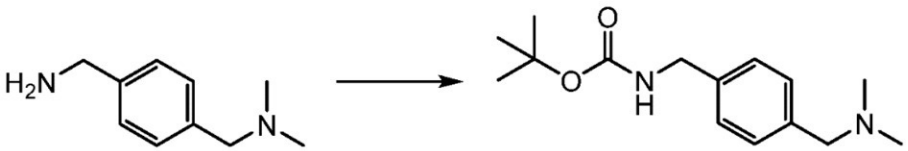
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチル－ペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミド（１５０ｍｇ）をＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋なＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（１５ｍｇ、１２％）（ＮＳＮ２３４８３）が得られた。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝６１４．２

【０２１３】

実施例１４－５－２：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）－メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミドの調製

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）カルバメートの調製

【化１７１】

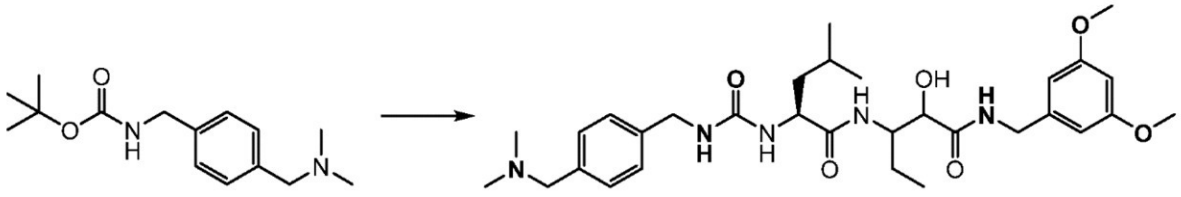


１－（４－（アミノメチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（０．３３ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、純粋なｔｅｒｔ－ブチル（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）カルバメート（０．４５ｇ、８５％）を得て、これを次工程で直接使用した。

【０２１４】

工程２：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミドの調製

【化１７２】



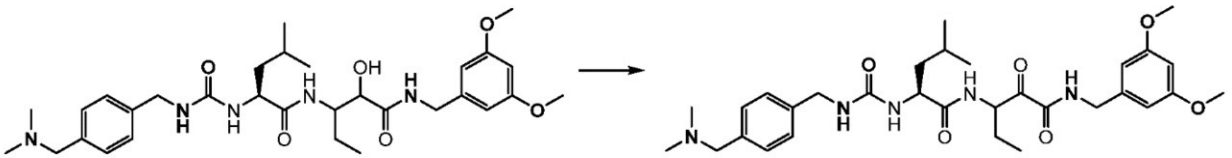
Ｂｏｃ保護アミン、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）カルバメート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジ

クロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミド（約１５０ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。

【０２１５】

工程３：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミドの調製

【化１７３】



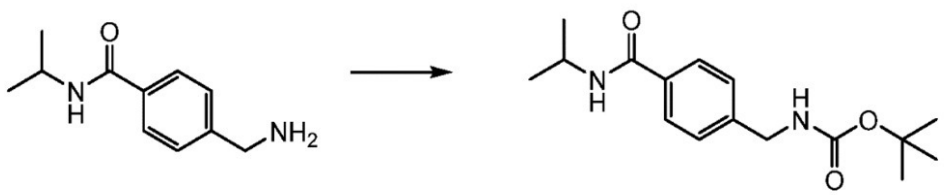
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチル－ペンタンアミド）－２－ヒドロキシペンタンアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋なＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（６ｍｇ、５％）が得られた。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８４．４

【０２１６】

実施例１４－６：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（ＮＳＮ２３４８８）の調製

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（イソプロピルカルバモイル）ベンジル）カルバメートの調製

【化１７４】



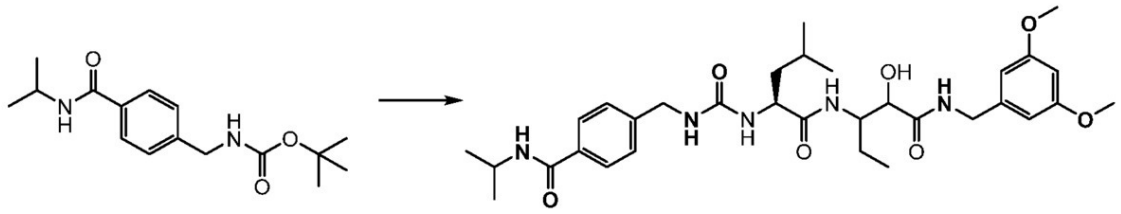
４－（アミノメチル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（０．３８ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒ

ｔ－ブチル（４－（イソプロピルカルバモイル）ベンジル）カルバメート（０．４３ｇ、７４％）を得て、これを次工程で直接使用した。

【０２１７】

工程２：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミドの調製

【化１７５】

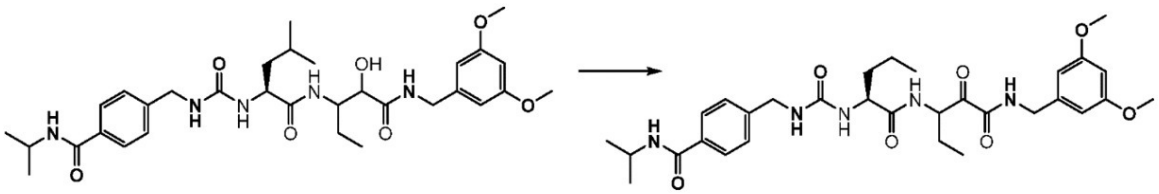


Ｂｏｃ保護アミンｔｅｒｔ－ブチル（４－（イソプロピルカルバモイル）ベンジル）カルバメート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（約１５０ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。

【０２１８】

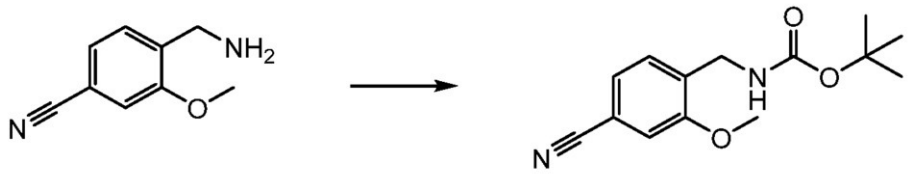
工程３：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（ＮＳＮ２３４８８）の調製

【化１７６】

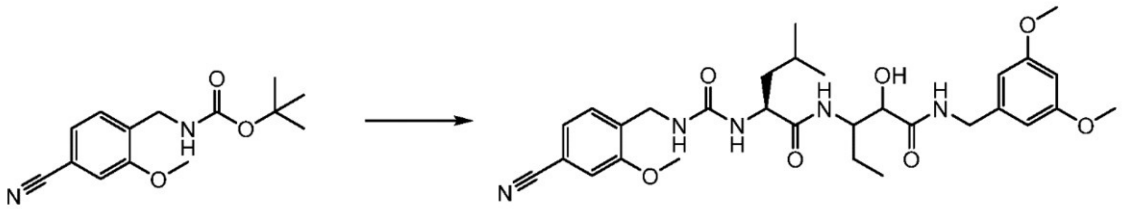


４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（１５０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（１８ｍｇ、１５％）が得られた。ＮＳＮ２３４８８

【０２１９】
実施例１４－７：（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８９）の調製
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－シアノ－２－メトキシベンジル）カルバメートの調製
【化１７７】

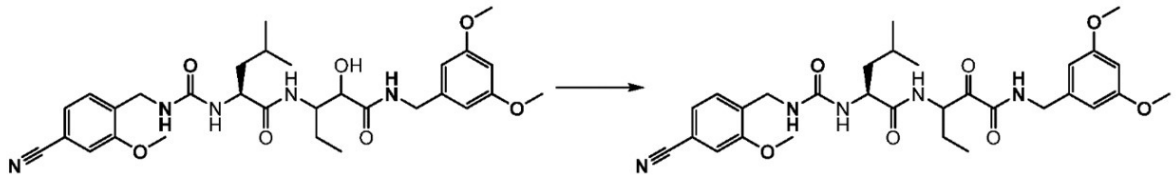


４－（アミノメチル）－３－メトキシベンゾニトリル（０．３２ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４－シアノ－２－メトキシベンジル）カルバメート（０．４１ｇ、７８％）を得て、これを次工程で直接使用した。
【０２２０】
工程２：（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製
【化１７８】



Ｂｏｃ保護アミン、ｔｅｒｔ－ブチル（４－シアノ－２－メトキシベンジル）カルバメート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。粗（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシ－ベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジ－メトキシ－ベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（約１５０ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。
【０２２１】
工程３：（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４８９）の調製

【化１７９】



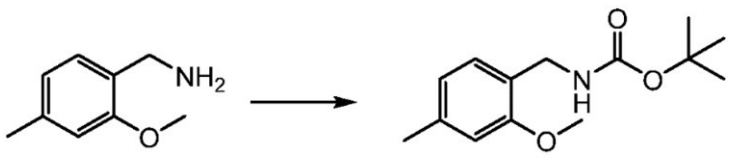
（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジ－メトキシ－ベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５０ｍｇ）をＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジ－メトキシ－ベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１５ｍｇ、１３％）が得られた。ＮＳＮ２３４８９。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５８２．５

【０２２２】

実施例１４－８：ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチルベンジル）－ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９０）の調製

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２－メトキシ－４－メチルベンジル）カルバメートの調製

【化１８０】

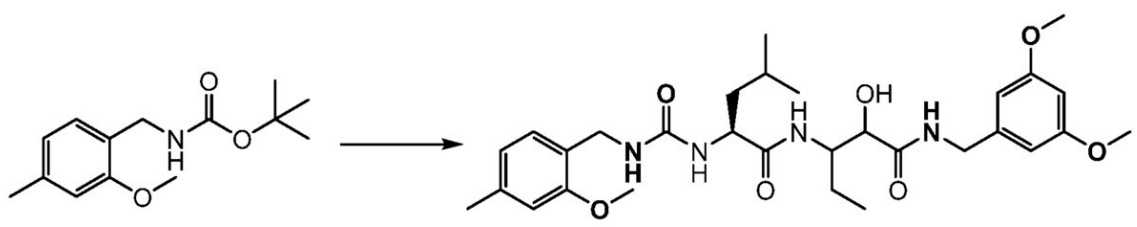


（２－メトキシ－４－メチルフェニル）メタンアミン（０．３ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メトキシ－４－メチルベンジル）カルバメート（０．３９ｇ、７８％）を得て、これを次工程で直接使用した。

【０２２３】

工程２：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－２－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチルベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）ペンタンアミドの調製

【化１８１】



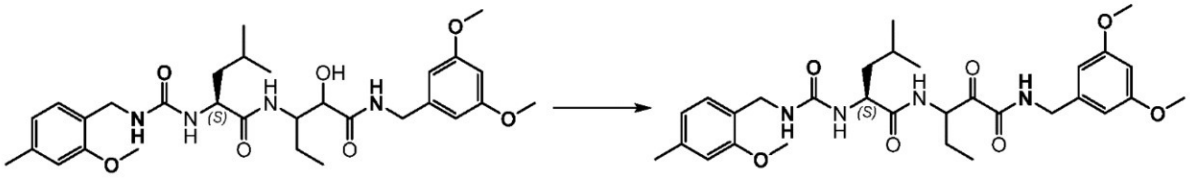
Ｂｏｃ保護アミン、ｔｅｒｔ－ブチル（２－メトキシ－４－メチルベンジル）カルバメ

ート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－２－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチル－ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）ペンタンアミド（約１２０ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。

【０２２４】

工程３：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチル－ベンジル）－ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９０）の調製

【化１８２】



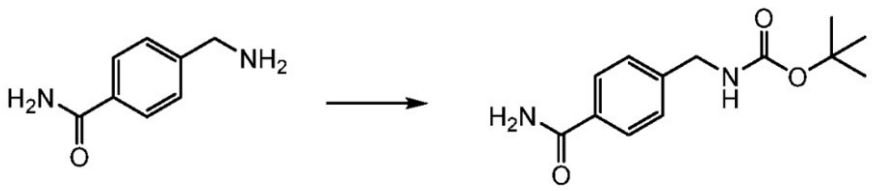
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－２－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチルベンジル）ウレイド）－４－メチル－ペンタンアミド）ペンタンアミド（１２０ｍｇ）をCH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋なＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチル－ベンジル）－ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（３ｍｇ、３％）が得られた。ＮＳＮ２３４９０、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５７１．３

【０２２５】

実施例１４－９：（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９２）の調製

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（４－カルバモイルベンジル）カルバメートの調製

【化１８３】



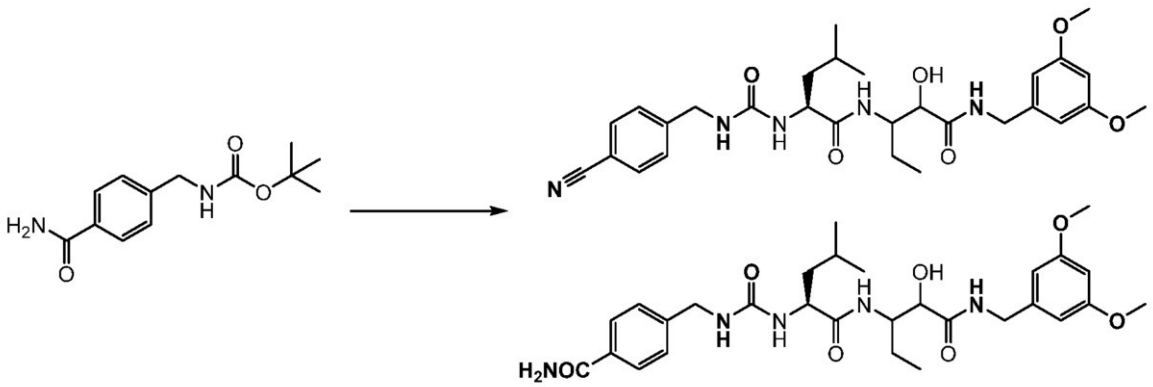
４－（アミノメチル）ベンズアミド（０．３ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４－カル

バモイル－ベンジル）カルバメート（０．４３ｇ、８６％）を得て、これを次工程で直接使用した。

【０２２６】

工程２：４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミドおよび（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化１８４】

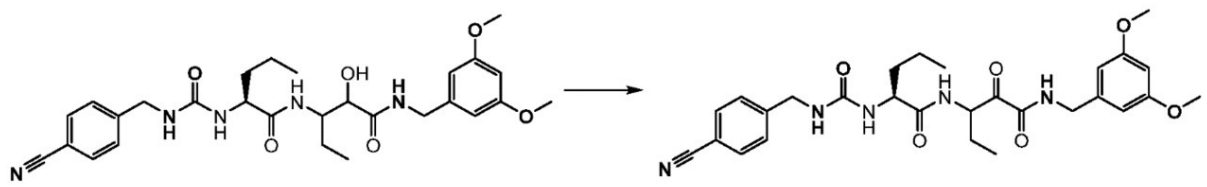


４－カルバミドベンジルアミン（３００ｍｇ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍｌ）の溶液に、トリホスゲン（３００ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．８ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次に、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（２００ｍｇ）を添加し、反応物を室温で４５分間撹拌した。反応混合物のＬＣ分析は、所望のカルボキサミド生成物［４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－９－ヒドロキシ－５－イソブチル－３，６，１０－トリオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミド］の一部（約５％）の存在を示すが、主な化合物は、カルボキサミド［（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチル－ペンタンアミド］の脱水生成物である対応するシアノ誘導体（約５０％）である。混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質（約１２０ｍｇ）をさらに精製することなく次工程に使用した。

【０２２７】

工程３：（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（ＮＳＮ２３４９２）の調製

【化１８５】



主に（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）

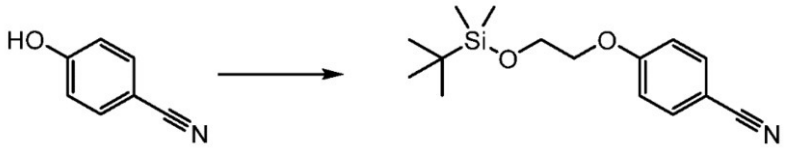
－４－メチルペンタンアミドを含有する前工程からの混合物（１２０ｍｇ）を、CH_3CN（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋な（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシ－ベンジル）－アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（１２ｍｇ、１１％）が得られた。ＮＳＮ２３４９２、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５２．４

【０２２８】

実施例１４－１０：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミドの調製

工程１：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンゾニトリルの調製

【化１８６】

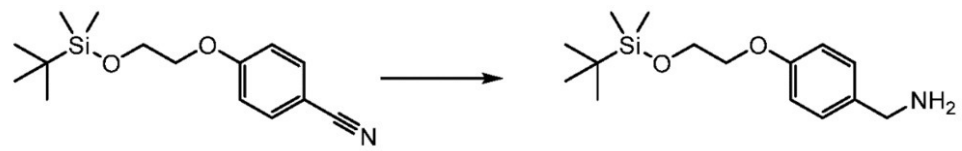


４－ヒドロキシベンゾニトリル（１．２ｇ）をＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解し、K_2CO_3（２．５ｇ）、および（２－ブロモ－エトキシ）－（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（２．４ｇ）を加えた。反応物を５０℃で２時間撹拌し、その時点でさらに２．４ｇの（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを添加した。５０℃でさらに１時間撹拌を続け（ＬＣ対照）、反応物を室温まで冷却し、水で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、有機層を飽和ＮａＣｌ水溶液で５回洗浄し、次にNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して乾燥させた。粗残渣をシリカゲルに乾燥状態でロードし、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－エトキシ）－ベンゾニトリル（２．３ｇ、収率８３％）を無色結晶として得た。

【０２２９】

工程２：（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ）エトキシ）フェニル）メチルアミンの調製

【化１８７】

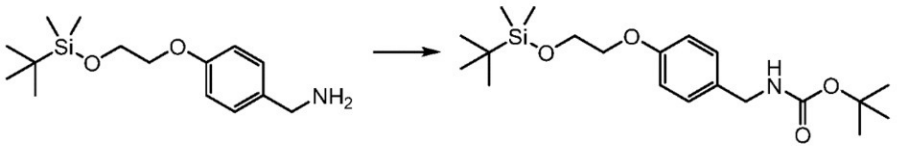


４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンゾニトリル（２．３ｇ）をＴＨＦに溶解し、０℃に冷却し、$LiAlH_4$（１５ｍＬ、Et_2O中１Ｍ）１５ｍＬを滴下した。反応物を０℃で４５分間保持し、飽和硫酸ナトリウム水溶液、引き続いてEt_2Oをゆっくり添加することによってクエンチした。固体を濾別し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ）エトキシ）フェニル）－メタンアミン（１．５ｇ、収率６４％）が得られた。

【０２３０】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）カルバメートの調製

【化１８８】

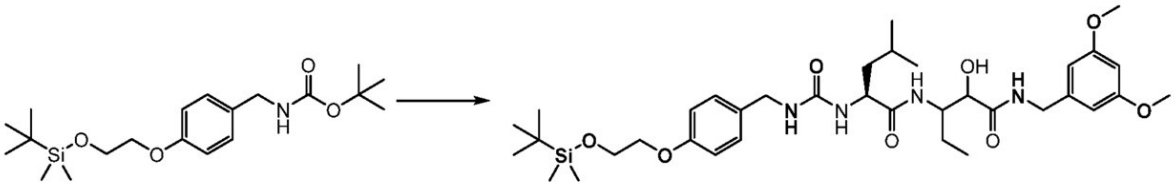


（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－シリル）オキシ）エトキシ）フェニル）メタンアミン（０．５６ｇ）をＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、Ｂｏｃ無水物（０．４５ｇ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発乾固させた。残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）カルバメート（０．７１，９３％）を得て、これを次工程で直接使用した。

【０２３１】

工程４：（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）－ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミドの調製

【化１８９】

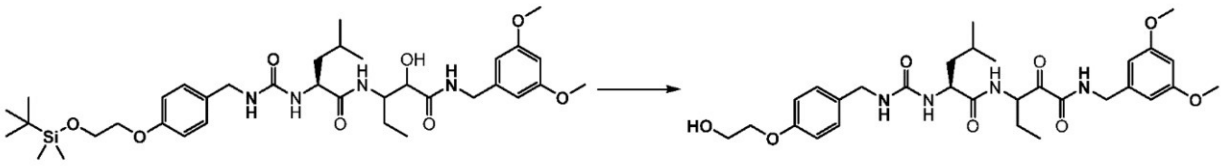


Ｂｏｃ保護アミン、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）カルバメート（１．０ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（３．０ｍｍｏｌ）を乾燥ジクロロメタン（２０ｍｌ）に溶解した。トリフリン酸無水物（１．５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴下した。室温で１時間撹拌した後、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド塩酸塩（０．３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。さらに１時間撹拌した後（ＬＣ対照）、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、層を分離し、水相をジクロロメタン（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（約２００ｍｇ）を、さらに精製することなく次工程に使用した。

【０２３２】

工程５：Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミドの調製

【化１９０】



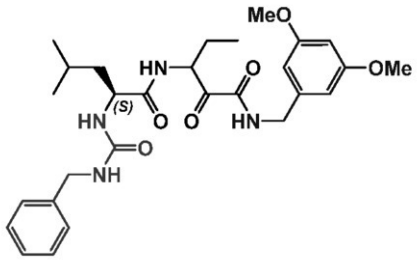
（２Ｓ）－２－（３－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）－アミノ）－２－ヒドロキシ－１－オキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド（２００ｍｇ）をＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、水１滴、ピリジン（１５０μＬ）およびＤＭＳＯ（１００μＬ）を添加した。次に、デス・マーチンペルヨージナン（１５０ｍｇ）を添加し、反応物を室温で２時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍｌ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（３×１０ｍｌ）で抽出した。有機物を蒸発乾固させ、ケトンを得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝７０１．７。粗ケトンをＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解した。この溶液にＴＢＡＦ（０．５ｍｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した（ＴＢＳ脱保護のＬＣ対照）。脱保護が完了した後、混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍｌ）で抽出した。有機物を蒸発乾固させた。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ精製に供すると、純粋なＮ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド（３ｍｇ、３％）が得られた。ＮＳＮ２３４９８、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５８７．６

【０２３３】

実施例１４－１１：実施例１４によって調製された追加の類似体

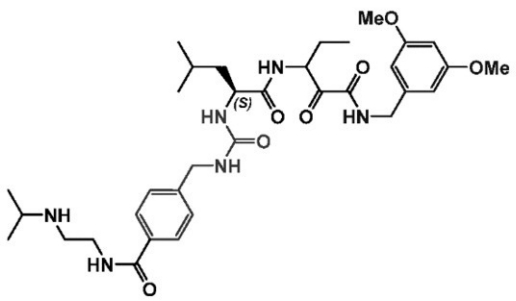
一般方法＃２および実施例に例示される戦略を使用して、以下のさらなる類似体を調製した：

【化１９１】



（２Ｓ）－２－（３－ベンジルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

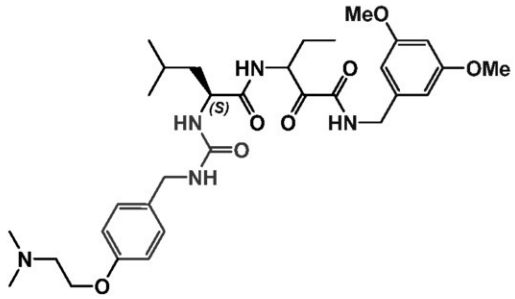
【化１９２】



４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチ

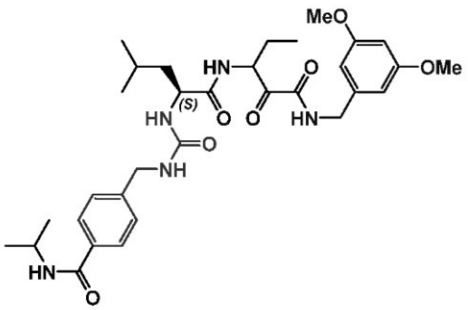
ル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）ベンズアミド

【化１９３】



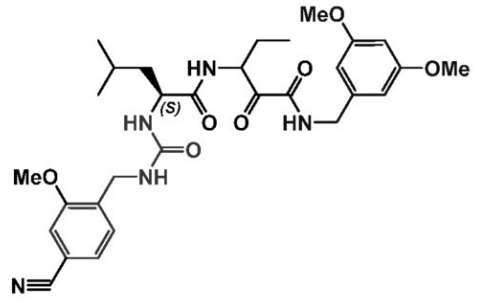
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１９４】



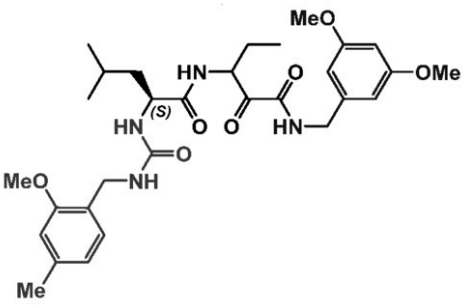
４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）－Ｎ－イソプロピルベンズアミド

【化１９５】



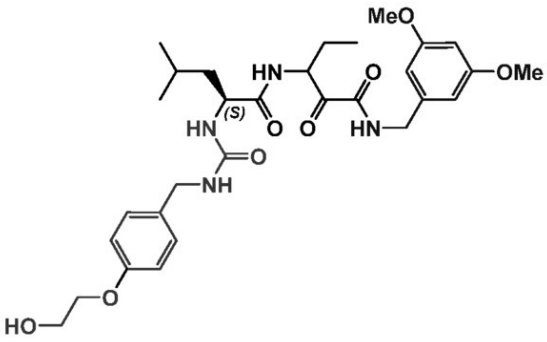
（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノ－２－メトキシベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１９６】



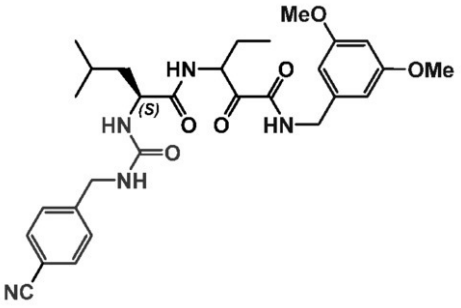
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－４－メチルベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１９７】



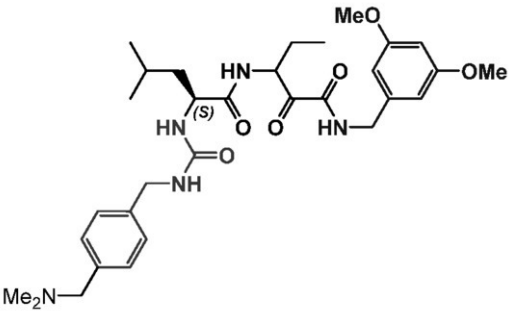
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化１９８】



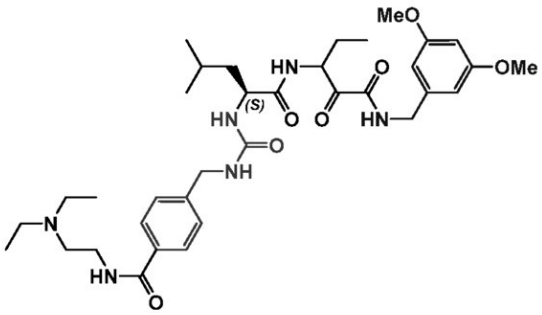
（２Ｓ）－２－（３－（４－シアノベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化１９９】



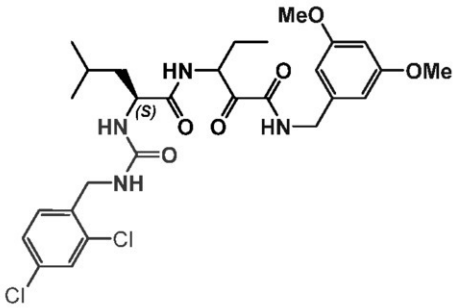
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２００】



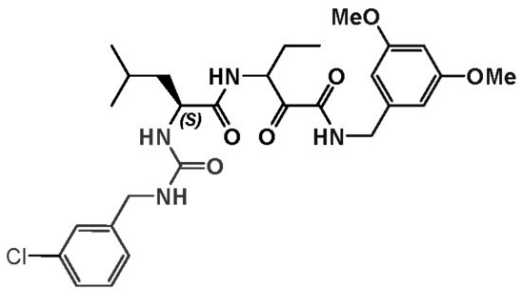
Ｎ－（２－（ジエチルアミノ）エチル）－４－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンズアミド

【化２０１】



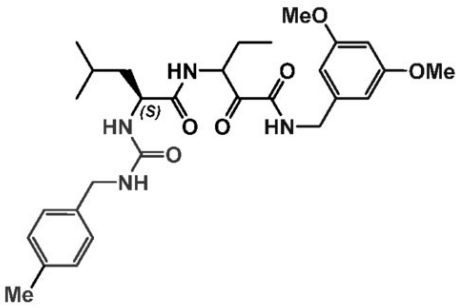
（２Ｓ）－２－（３－（２，４－ジクロロベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２０２】



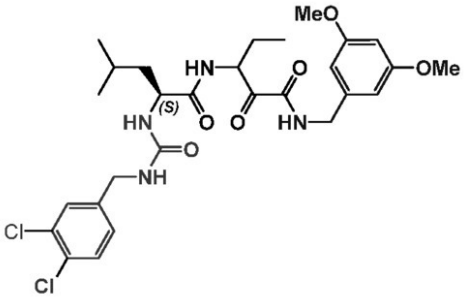
（２Ｓ）－２－（３－（３－クロロベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２０３】



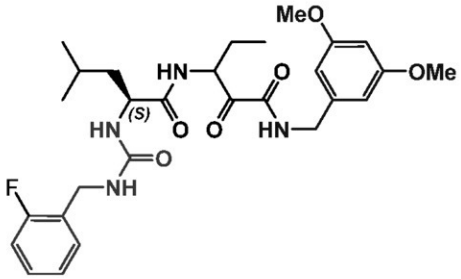
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（４－メチルベンジル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２０４】



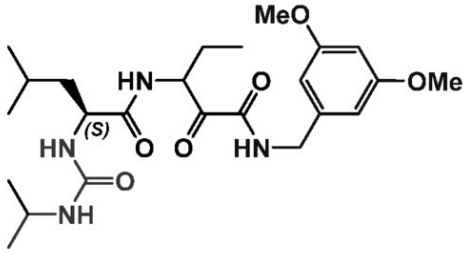
（２Ｓ）－２－（３－（３，４－ジクロロベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２０５】



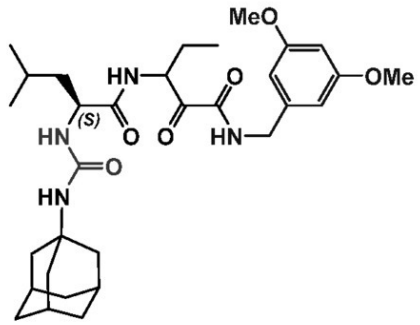
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－フルオロベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２０６】



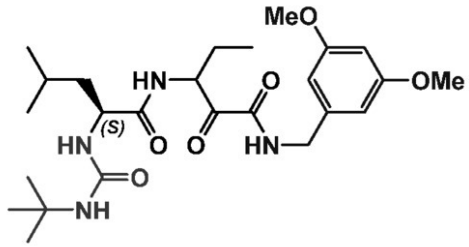
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－イソプロピルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２０７】



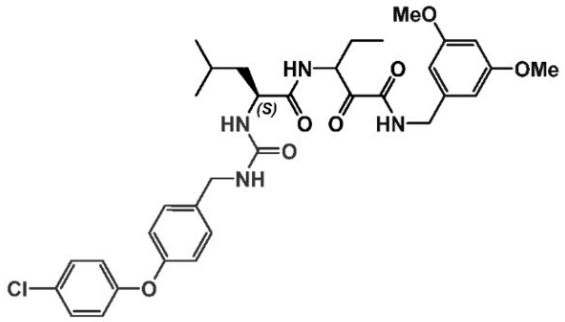
（２Ｓ）－２－（３－（（３Ｒ，５Ｒ，７Ｒ）－アダマンタン－１－イル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２０８】



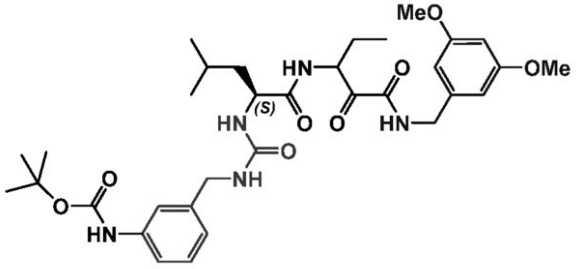
（２Ｓ）－２－（３－（ｔｅｒｔ－ブチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２０９】



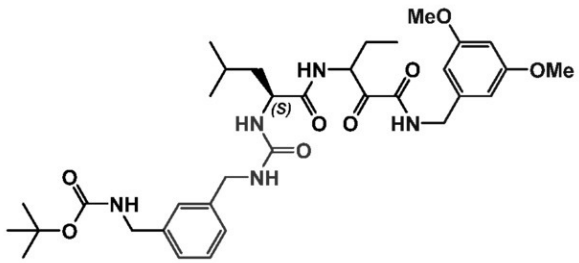
（２Ｓ）－２－（３－（４－（４－クロロフェノキシ）ベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１０】



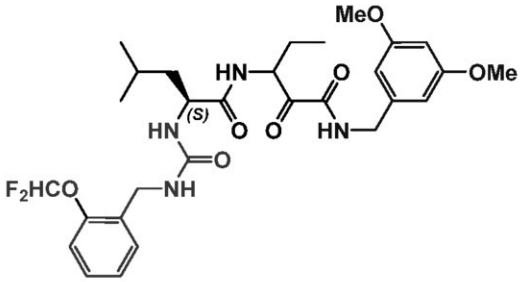
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）フェニル）カルバメート

【化２１１】



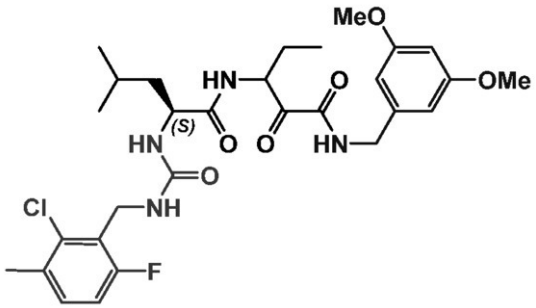
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（５Ｓ）－１２－（３，５－ジメトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）ベンジル）カルバメート

【化２１２】



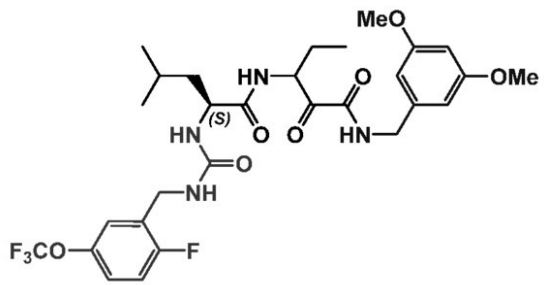
（２Ｓ）－２－（３－（２－（ジフルオロメトキシ）ベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１３】



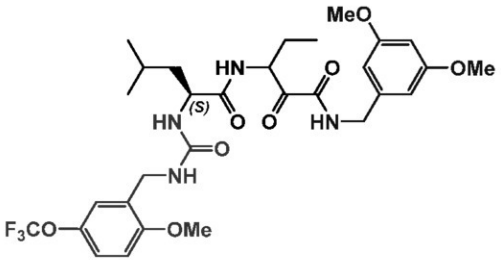
（２Ｓ）－２－（３－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メチルベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１４】



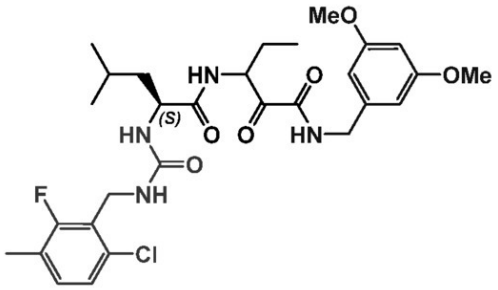
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－フルオロ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２１５】



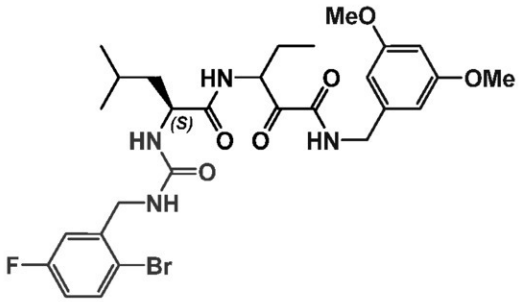
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（２－メトキシ－５－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２１６】



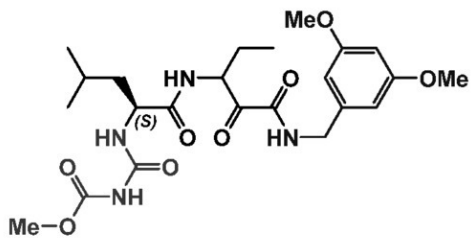
（２Ｓ）－２－（３－（６－クロロ－２－フルオロ－３－メチルベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１７】



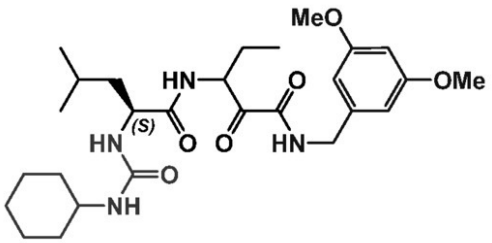
（２Ｓ）－２－（３－（２－ブロモ－５－フルオロベンジル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１８】



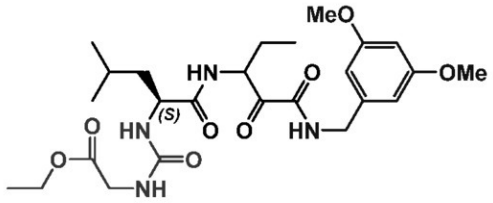
（２Ｓ）－２－（３－メトキシカルボニルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２１９】



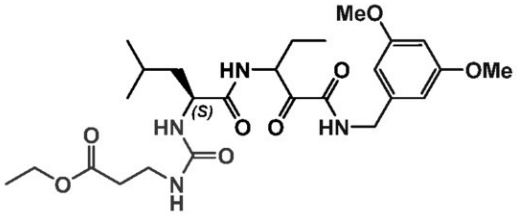
（２Ｓ）－２－（３－シクロヘキシルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２２０】



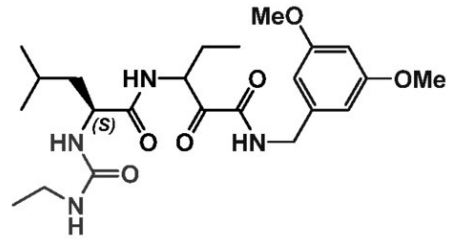
エチル（（（２Ｓ）－１－（（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバモイル）グリシネート

【化２２１】



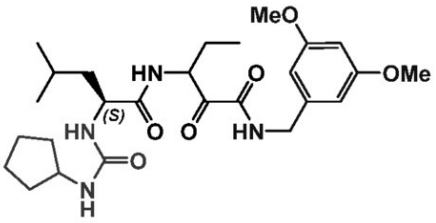
エチル（８Ｓ）－１－（３，５－ジメトキシフェニル）－５－エチル－８－イソブチル－３，４，７，１０－テトラオキソ－２，６，９，１１－テトラアザテトラデカン－１４－オエート

【化２２２】



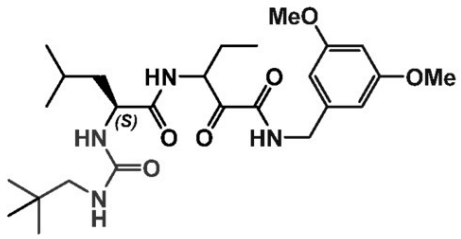
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－エチルウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２２３】



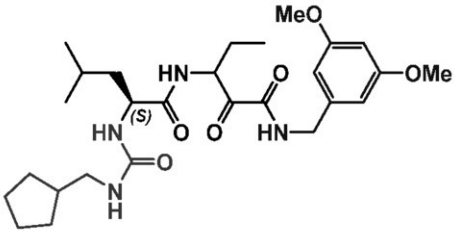
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２２４】



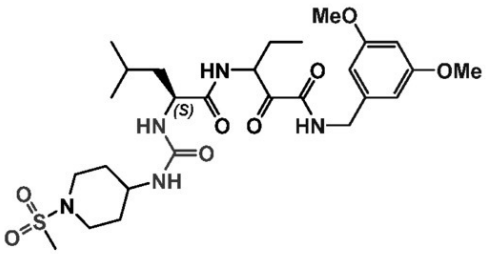
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－ネオペンチルウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２２５】



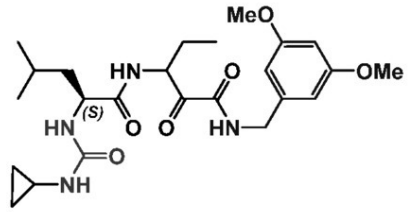
（２Ｓ）－２－（３－（シクロペンチルメチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２２６】



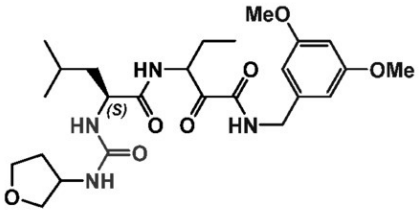
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２２７】



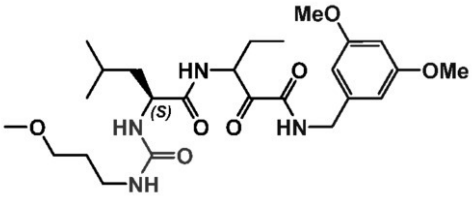
（２Ｓ）－２－（３－シクロプロピルウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２２８】



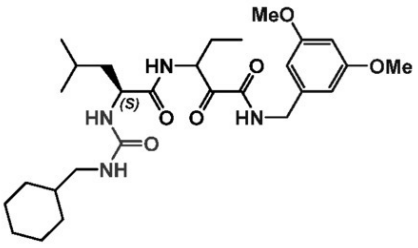
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（２Ｓ）－４－メチル－２－（３－（テトラヒドロフラン－３－イル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２２９】



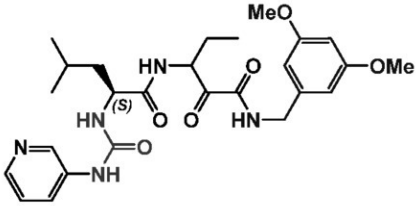
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（３－メトキシプロピル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２３０】



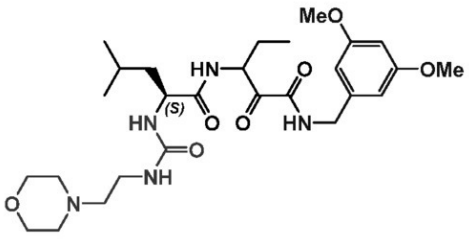
（２Ｓ）－２－（３－（シクロヘキシルメチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２３１】



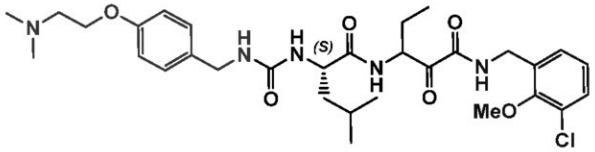
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（ピリジン－３－イル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２３２】



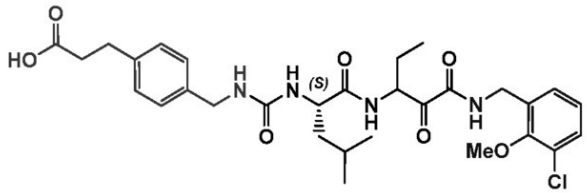
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（２－モルホリノエチル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２３３】



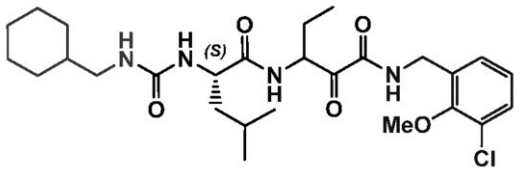
Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２３４】



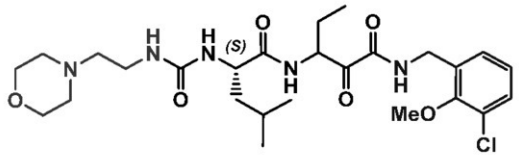
３－（４－（（５Ｓ）－１２－（３－クロロ－２－メトキシフェニル）－８－エチル－５－イソブチル－３，６，９，１０－テトラオキソ－２，４，７，１１－テトラアザドデシル）フェニル）プロパン酸

【化２３５】



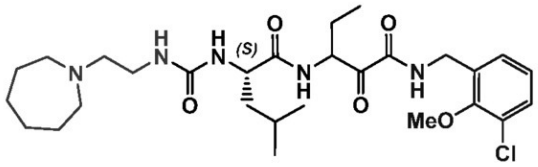
Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（シクロヘキシルメチル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２３６】

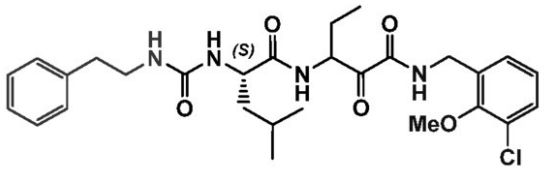


Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－

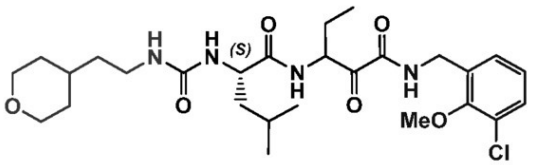
（２－モルホリノエチル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド
【化２３７】



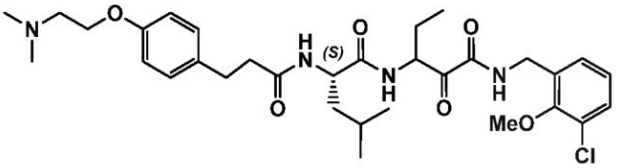
（２Ｓ）－２－（３－（２－（アゼパン－１－イル）エチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド
【化２３８】



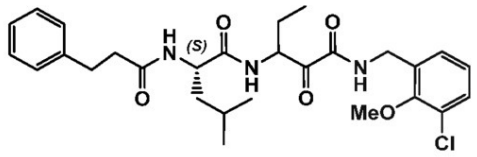
Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－フェネチルウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド
【化２３９】



Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチル）ウレイド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド
【化２４０】

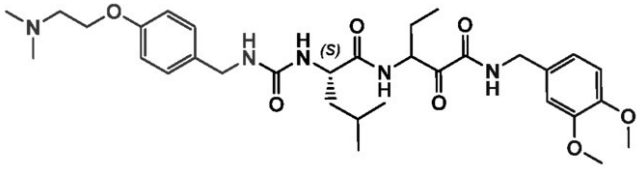


Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）プロパンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド
【化２４１】



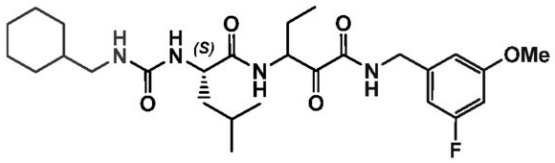
Ｎ－（３－クロロ－２－メトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－４－メチル－２－（３－フェニルプロパンアミド）ペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２４２】



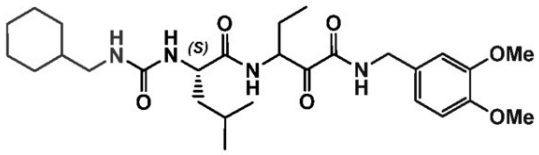
Ｎ－（３，４－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）ウレイド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２４３】



（２Ｓ）－２－（３－（シクロヘキシルメチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３－フルオロ－５－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２４４】

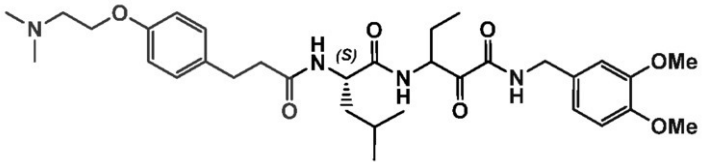


（２Ｓ）－２－（３－（シクロヘキシルメチル）ウレイド）－Ｎ－（１－（（３，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【０２３４】

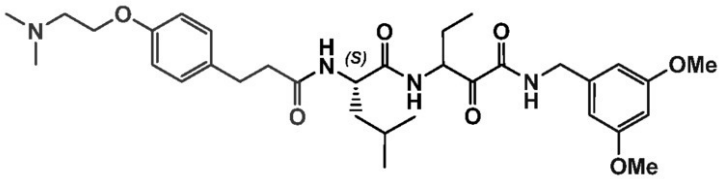
非ウレイド類似体

【化２４５】



Ｎ－（３，４－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）プロパンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２－オキソペンタンアミド

【化２４６】



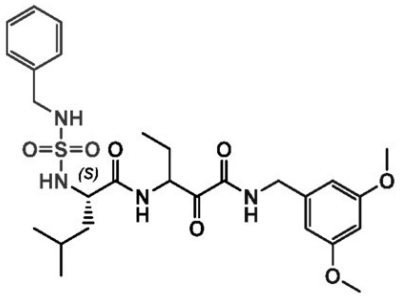
Ｎ－（３，５－ジメトキシベンジル）－３－（（Ｓ）－２－（３－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）フェニル）プロパンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－２

－オキソペンタンアミド

【０２３５】

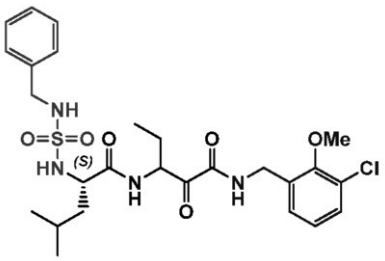
Ｎ－（ベンジルスルファモイル）アミノ類似体

【化２４７】



（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（３，５－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【化２４８】



（２Ｓ）－２－（（Ｎ－ベンジルスルファモイル）アミノ）－Ｎ－（１－（（３－クロロ－２－メトキシベンジル）アミノ）－１，２－ジオキソペンタン－３－イル）－４－メチルペンタンアミド

【０２３６】

実施例１５：カルパインアッセイ選択性－インビトロ選択性

野生型（ＷＴ）マウスまたはカルパイン－１ノックアウト（ＫＯ）マウス由来の小脳ホモジネートを、２０μＭカルシウムとインキュベートしてカルパイン－１を活性化するか、または２ｍＭカルシウムとインキュベートしてカルパイン－２を活性化し、ＮＡ１８４の濃度を増加させた。図１７のグラフは、カルパイン－１に対するカルパイン－２の２３４８４の選択性のアッセイ結果を示し、図１７からのデータを使用して、カルパイン－１およびカルパイン－２に対するＮＡ１８４のＩＣ$_{50}$を計算した（表６）。

【表６】

表 6

23484	e カルパイン-1	h カルパイン-2
IC_{50}	543 nM	85 nM
K_i	309 nM	54 nM

Ki カルパイン-1/Ki カルパイン-2 の比= 5.7

【０２３７】

ＮＡ１１２と同様に、ＮＡ１８４には２つのキラル中心が存在する。化合物ＮＡ１８４Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）およびＮＡ１８４Ｂ（Ｓ－Ｒ立体異性体）の赤血球ヒトカルパイン－１（ｅカルパイン－１）および組換えヒトカルパイン－２（ｈカルパイン－２）に対する

阻害活性を決定した。ＮＡ１８４Ｂ化合物（Ｓ－Ｒ立体異性体）は、試験した最高濃度３μＭで阻害活性を有さなかった。ＮＡ１８４Ａ（Ｓ－Ｓ異性体）は、カルパイン－２およびカルパイン－１に対して予想される阻害活性を示した。ＮＡ１８４Ａ（Ｓ－Ｓ立体異性体）をＰＢＳ中３７℃でインキュベートして、エピマー化を受け、したがって不活性になるかどうかを決定した。図１８に示すように、ＮＡ１８４Ａは、ＰＢＳにおいて急速に不活性化された。

【０２３８】

実施例１６：カルパインアッセイ選択性－インビボ選択性

ＷＴまたはカルパイン－１　ＫＯマウス小脳Ｐ２ホモジネート（粗シナプトソーム画分）を、マウス内因性カルパイン－１／－２に対する化合物の阻害活性を測定するために使用した。各反応は、１００ｕｌのＷＴまたはカルパイン－１　ＫＯマウス小脳Ｐ２ホモジネート＋０、２０または２０００ｕＭのＣａ$^{2+}$＋０～１０，０００ｎＭのＮＡ１８４を含有する。

カルパイン－１活性＝ＷＴマウスにおける２０ｕＭ　Ｃａ$^{2+}$下でのカルパイン活性

カルパイン－２活性＝カルパイン－１　ＫＯマウスにおける２０００ｕＭ　Ｃａ$^{2+}$下でのカルパイン活性

【０２３９】

結果を図１９に示し、データを用いて表７に示すＩＣ５０を算出した。

【表７】

表７

	WT 20 uM Ca^{2+} (カルパイン-1)	C1KO 2000 uM Ca^{2+} (カルパイン-2)
IC_{50}	2826 nM	134 nM
比	21	

【０２４０】

実施例１７：インビボ有効性（ＤＭＳＯ溶液）

ＷＴマウスの、ＴＢＩとさらにＴＢＩの１時間後の示された用量のＮＡ１８４腹腔内注射の２４時間後でのＴＵＮＥＬ染色の定量化。各脳の３つの冠状切片（ブレグマ０．５０、－０．５８、－１．５８ｍｍ）におけるＴＵＮＥＬ陽性細胞の総数を計数し、平均した。結果は、動物３～６匹の平均±Ｓ．Ｅ．Ｍ．である。＊ビヒクルに対して＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１。一元配置ＡＮＯＶＡ、引き続いてボンフェローニ検定（図２０）。この曲線から、ＥＤ５０は約０．１３ｍｇ／ｋｇと推定された。

【０２４１】

実施例１８：雄および雌のＴＢＩラットモデルにおけるインビボ有効性

本発明者らはまた、雄および雌のマウスならびに雄および雌のラットにおいてＴＢＩの同じモデルを実施した。全ての場合において、ＮＡ１８４を１ｍｇ／ｋｇで腹腔内注射した。ラットによる実験のために、ＮＡ１８４をＴＢＩの１時間後および８時間後に２回注射した。ＴＢＩの２４時間後に動物を　　殺し、カルパイン活性を脳でアッセイし、細胞死を皮質で分析した。結果は、ＮＡ８４が、雄および雌のマウスおよびラットにおいて、これらの条件下で、カルパイン－１ではなくカルパイン－２を等しく良好に有意に阻害したことを示した（図２１Ａおよび図２１Ｂ）。同様に、ＮＡ１８４は、皮質における細胞死を有意に防止し、雄および雌のラットにおいて同程度に防止した（図２２Ａ、図２２Ｂ、図２２Ｃ）。さらに、ラットではカルパイン－２活性と細胞死との間に非常に有意な相関があった（図２３）。Ｒ^{2}は０．６１であり、ｐ＜０．００５であった。

【図面】

【図１】

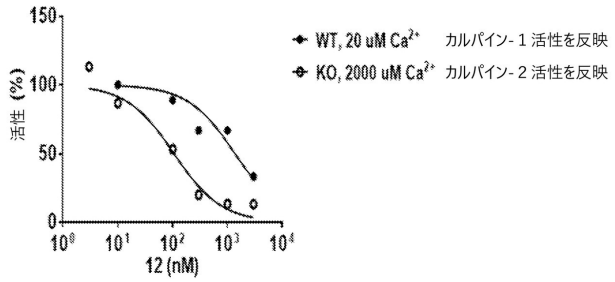


図１

【図２】

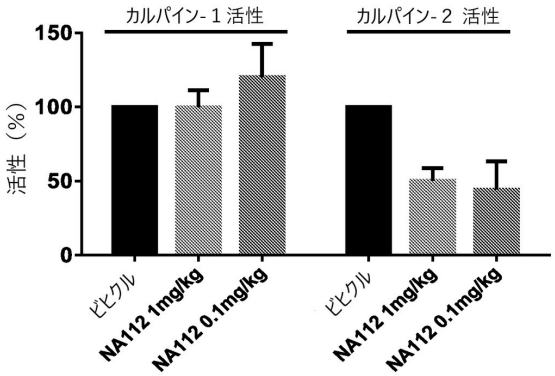


図２

【図３】

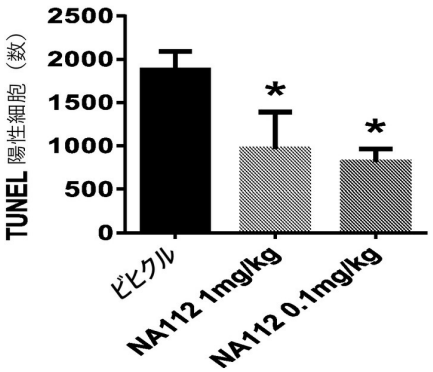


図３

【図４】

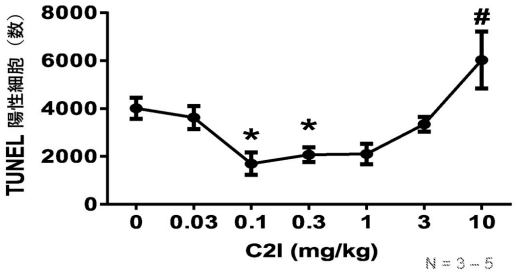


図４

【図５】

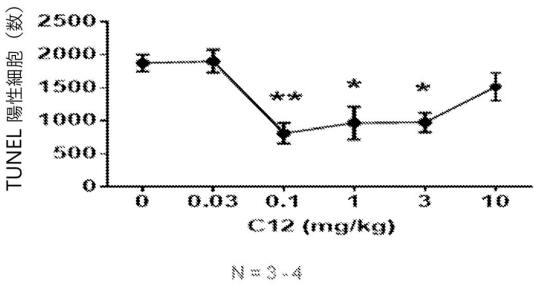


図５

【図６】

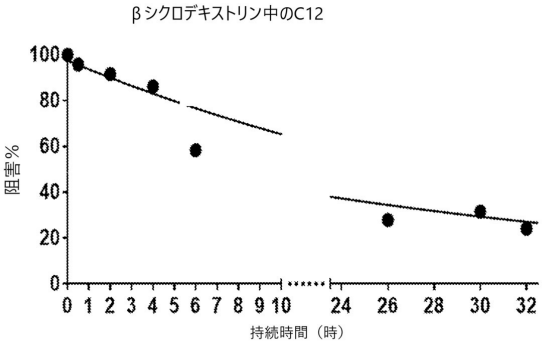


図６

【図７】

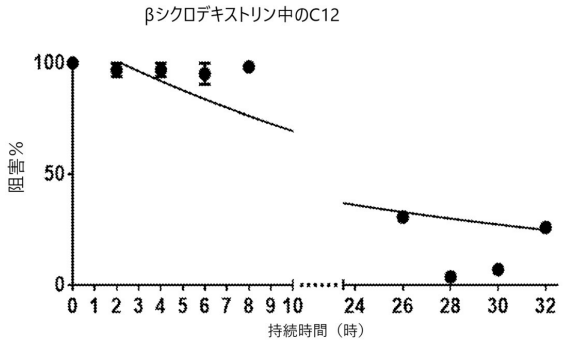


図７

【図８】

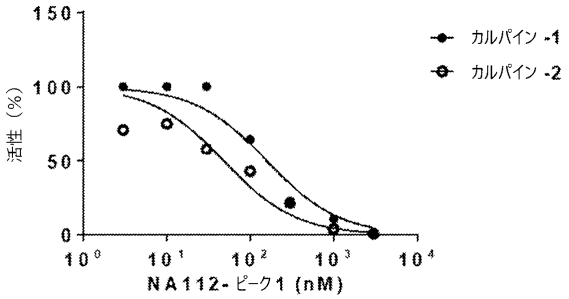


図８

【図９】

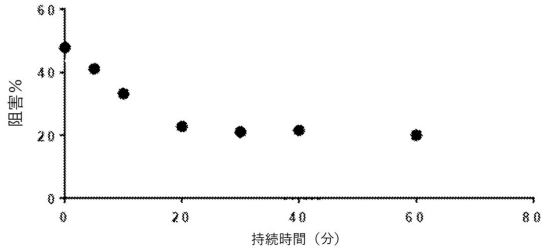


図 9

【図１０Ａ】

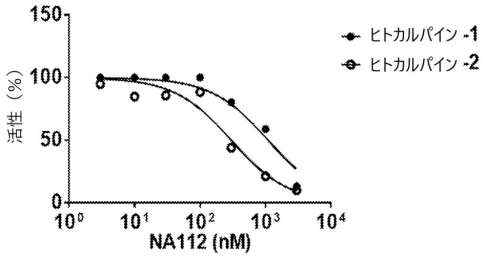


図 10A

【図１０Ｂ】

リポソーム中のＮＡ112	eカルパイン-１	hカルパイン-２	
IC50	1092 nM	298 nM	
Ki	622 nM	189 nM	比：3.3

ＤＭＳＯ中のＮＡ112	eカルパイン-１	hカルパイン-２	
Ki	208 nM	72 nM	比：2.9

図 10B

【図１１】

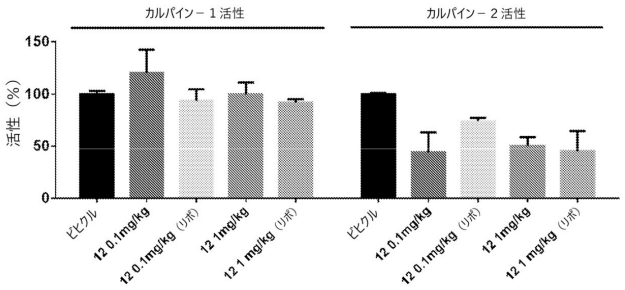


図 11

【図１２】

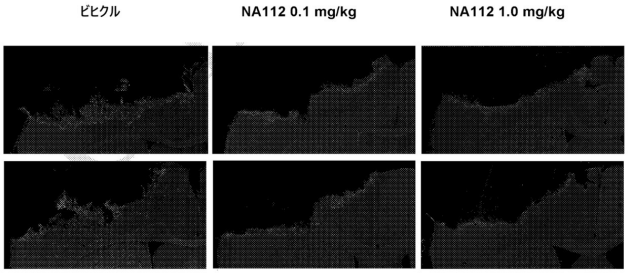


図 12

【図１３】

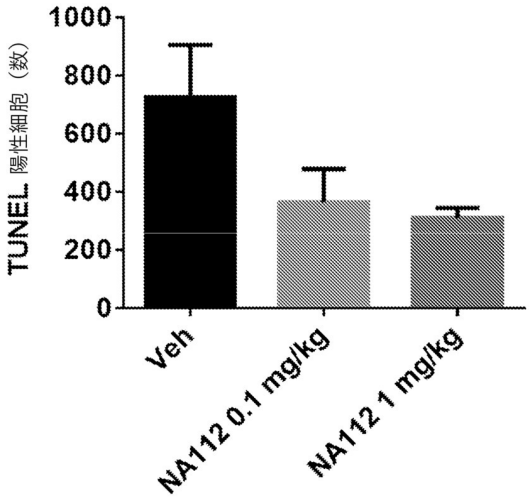


図 13

【図１４】

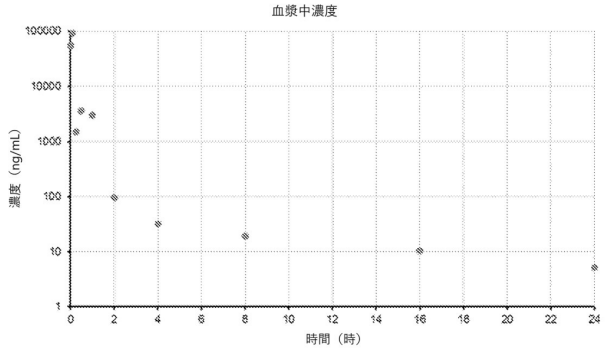


図 14

【図１５】

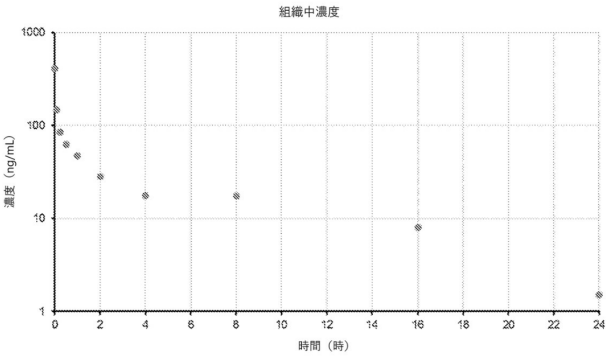
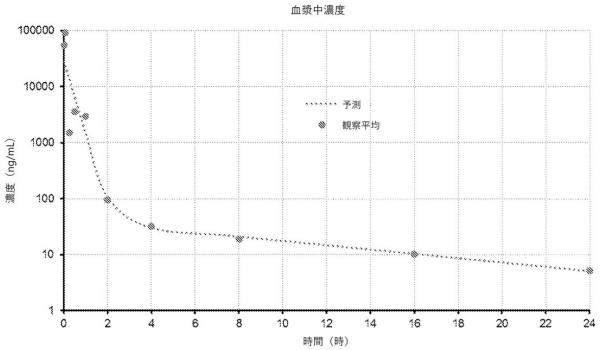


図 15

【図１６】



血漿中半減期：7.8時間

図 16

【図１７】

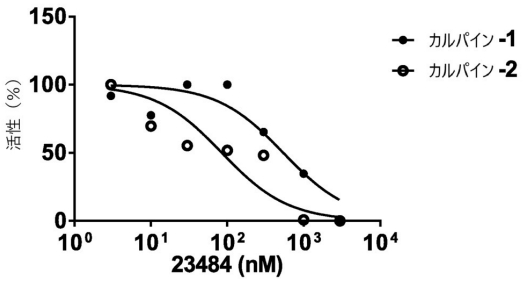


図 17

【図１８】

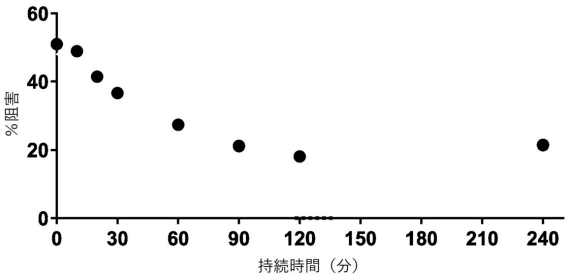


図 18

【図１９】

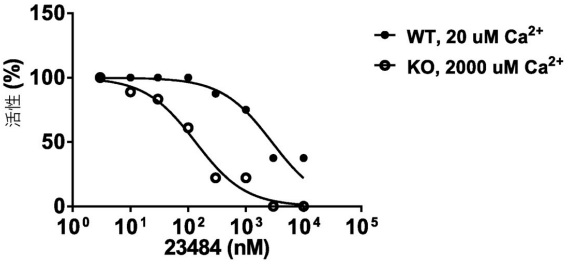


図 19

【図２０】

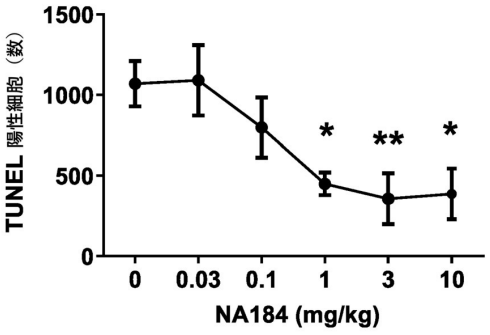


図 20

【図２１Ａ】

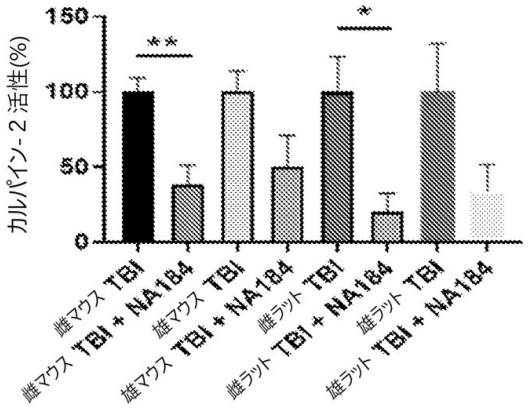


図 21A

【図２１Ｂ】

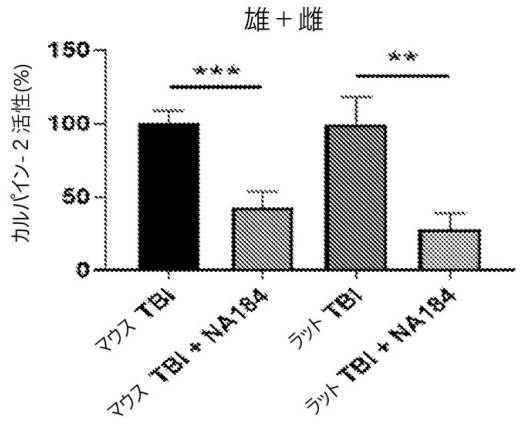


図 21B

【図２２Ａ】

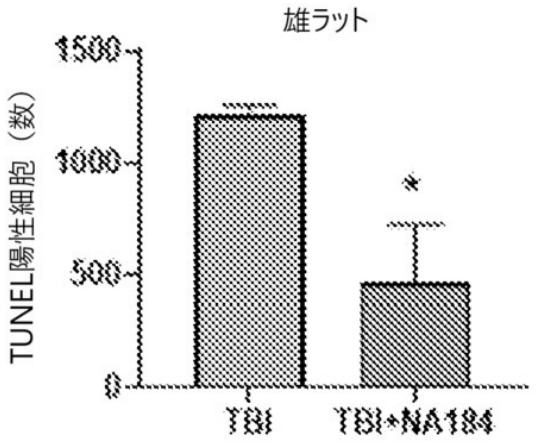


図 22A

【図２２Ｂ】

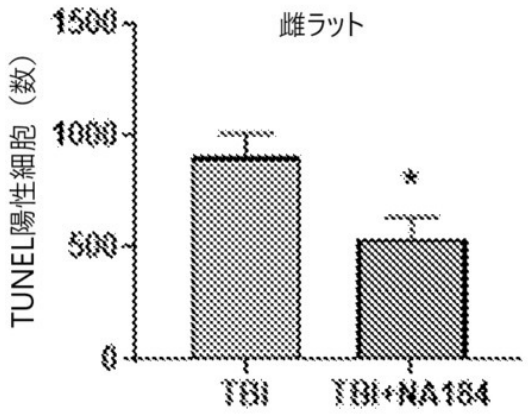


図 22B

【図２２Ｃ】

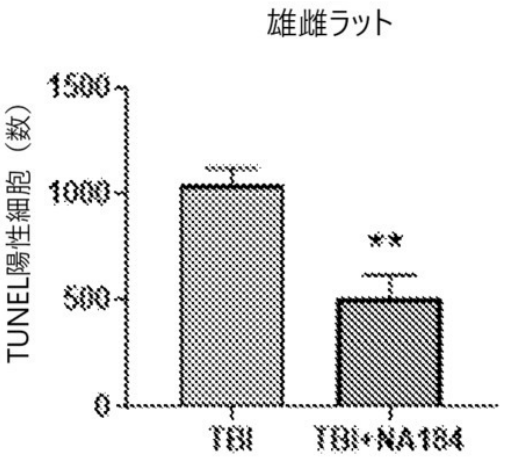


図 22C

【図２３】

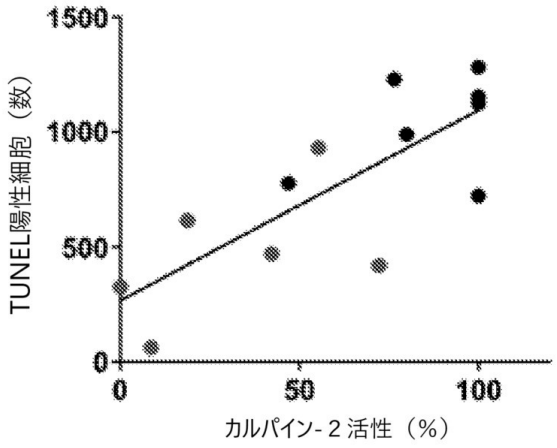


図 23

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/018042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/12; A61K 31/165; A61K 31/17; C07C 237/00; C07C 237/02; C07C 237/22 (2021.01)
CPC - A61K 31/12; A61K 31/165; A61K 31/17; C07C 237/00; C07C 237/02; C07C 237/22 (2021.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2019/0030114 A1 (WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES) 31 January 2019 (31.01.2019) entire document	1-3, 12, 16-18, 24-28, 30
A	WO 2009/099416 A1 (GEORGIA TECH RESEARCH CORPORATION) 13 August 2009 (13.08.2009) entire document	1-3, 12, 16-18, 24-28, 30
A	US 2011/0053858 A1 (POWERS et al) 03 March 2011 (03.03.2011) entire document	1-3, 12, 16-18, 24-28, 30
P, X	WO 2020/037012 A1 (WESTERN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES) 20 February 2020 (20.02.2020) entire document	1-3, 12, 16-18, 24-28, 30

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 April 2021	APR 28 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/018042

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-11, 13-15, 19-23, 29, 31-37
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

１４３７

Ｆターム（参考） 4C206 AA01 AA02 AA03 HA29 KA01 KA17 MA01 MA04 MA72 MA86
NA14 ZA15 ZC20 ZC41
4H006 AA01 AB21