

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6936498号
(P6936498)

(45) 発行日 令和3年9月15日(2021.9.15)

(24) 登録日 令和3年8月31日(2021.8.31)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A61K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A61K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725
A61K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A61K 38/05	(2006.01)	A 6 1 K 38/05

請求項の数 11 (全 216 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-555177 (P2018-555177)
(86) (22) 出願日	平成29年4月21日 (2017.4.21)
(65) 公表番号	特表2019-514877 (P2019-514877A)
(43) 公表日	令和1年6月6日 (2019.6.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/028875
(87) 國際公開番号	W02017/184995
(87) 國際公開日	平成29年10月26日 (2017.10.26)
審査請求日	令和2年4月20日 (2020.4.20)
(31) 優先権主張番号	62/325, 856
(32) 優先日	平成28年4月21日 (2016.4.21)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	517022555 バイオベンチャーズ・リミテッド・ライア ビリティ・カンパニー B i o V e n t u r e s , L L C アメリカ合衆国72205-7199ア カンソー州リトル・ロック、ウエスト・マ ーカム・ストリート4301番、ナンバー 831
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 阜二
(74) 代理人	100158144 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】抗アポトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質の分解を誘導する化合物及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

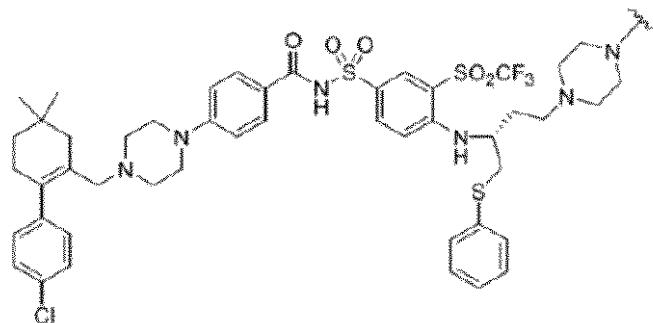
【化1】



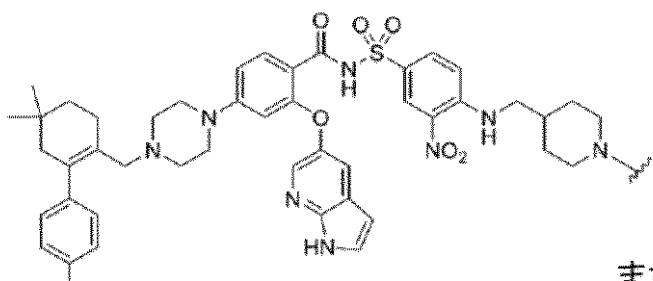
〔式中、

R₁は、1つ以上の抗アポトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質に結合するタンパク質標的化単位であり、ここでR¹の構造は

【化2】

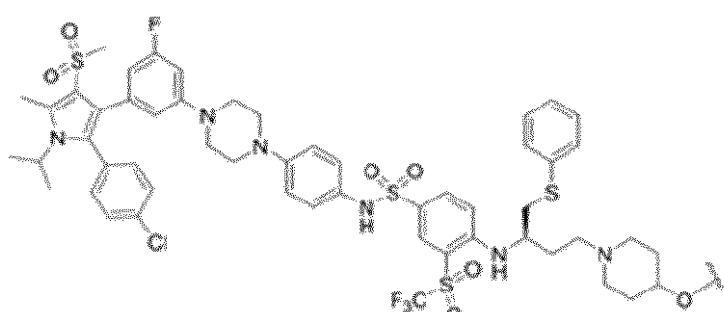


10



または

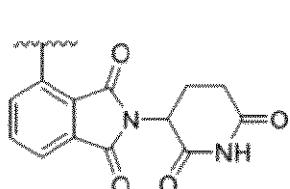
20



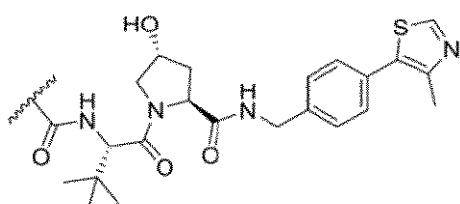
30

であり、R²は、CRBNまたはVHL-E3ユビキチンリガーゼに結合するE3ユビキチンリガーゼ結合単位であり、ここでR²の構造は、

【化3】



または



40

であり、

Lは、

-CO-CH₂CH₂CH₂-トリアゾール-CH₂O-(CH₂CH₂O)₁₋₂-CH₂C₂H₅-NH--CO-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂-NH--CS-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂-NH--CO-CH₂-(OCH₂CH₂)₁₋₃-CH₂CH₂-NH--CO-CH₂-トリアゾール-CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-NH-、またまたは-CO-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂-NH-CO-CH₂CH₂-

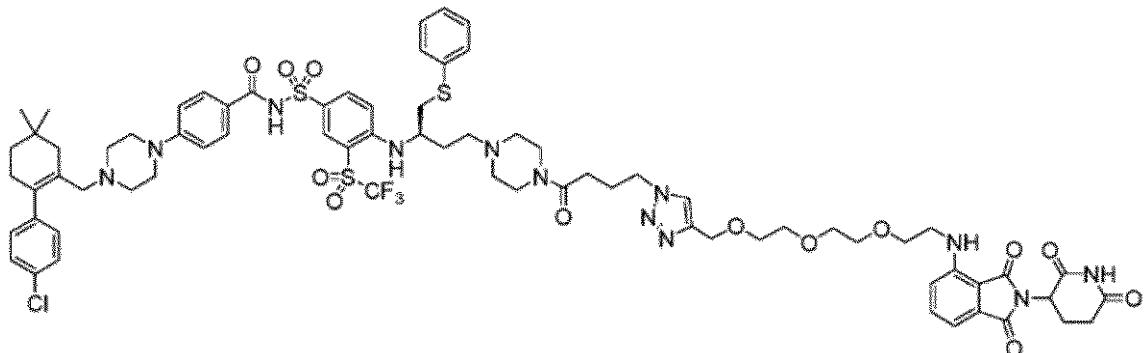
50

である] で表される化合物。

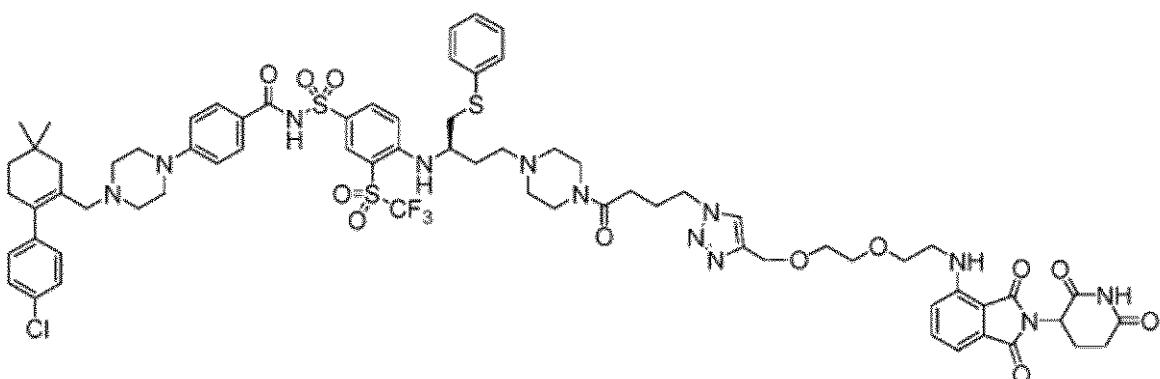
【請求項2】

次の構造：

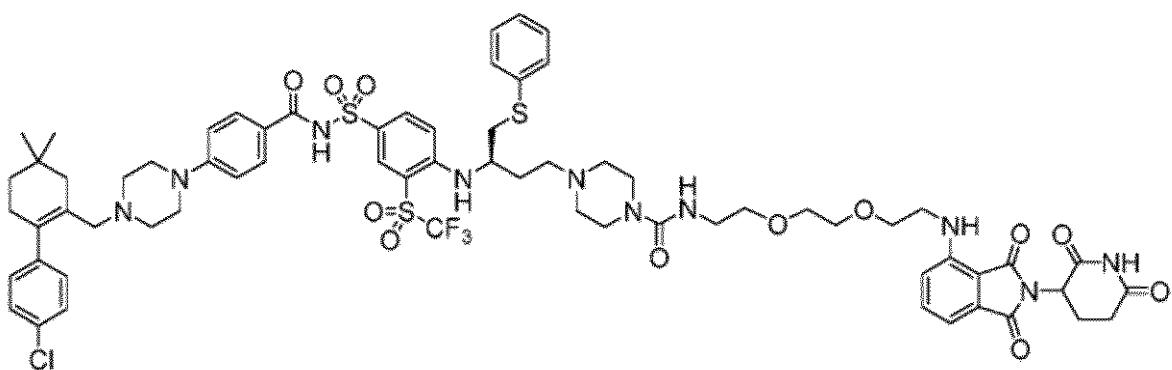
【化 4】



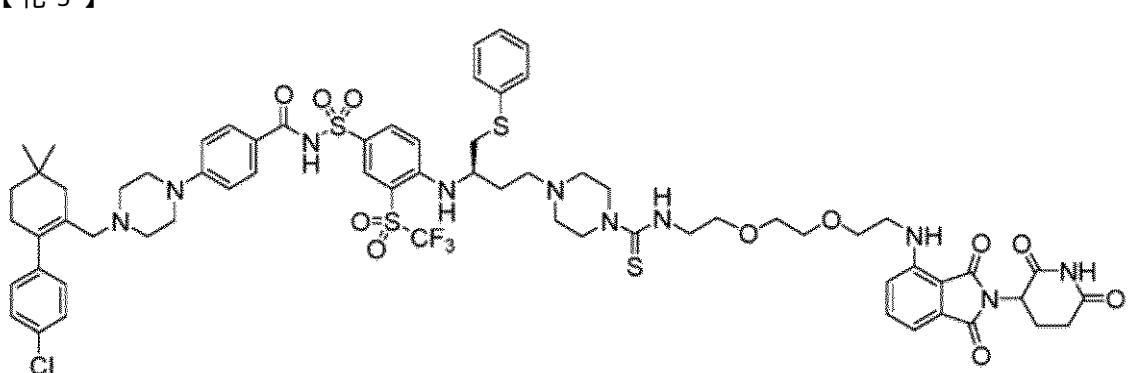
10



20

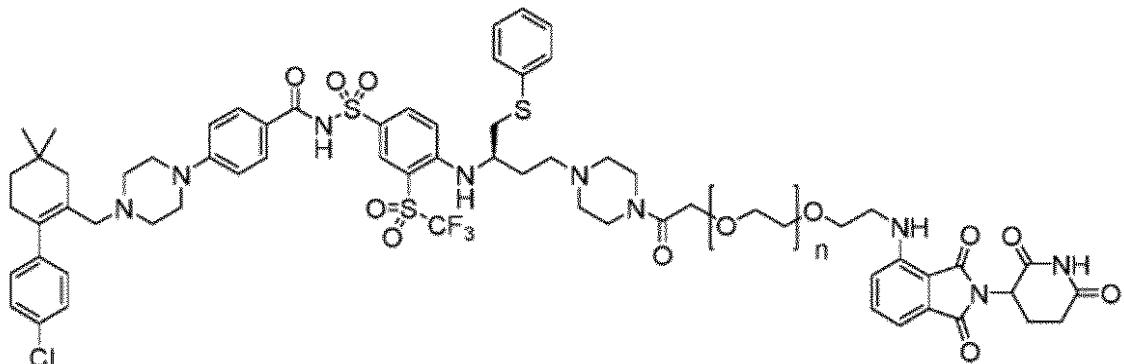


30



40

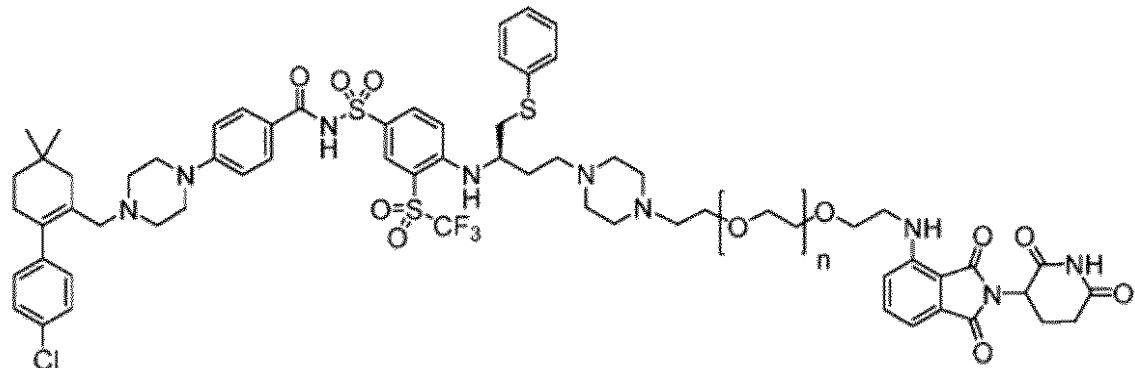
【化6】



10

〔式中、nは1、2または3である〕

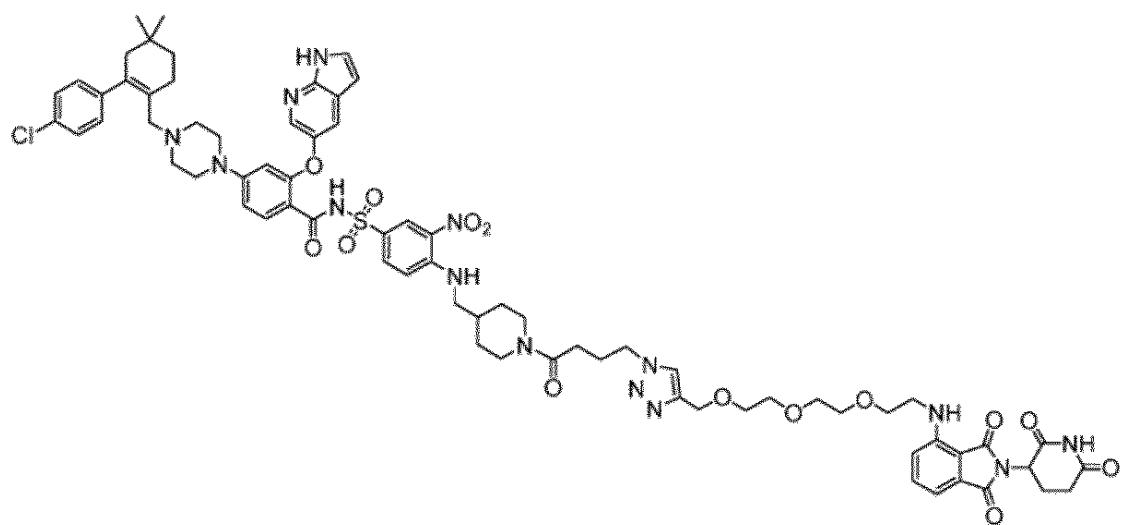
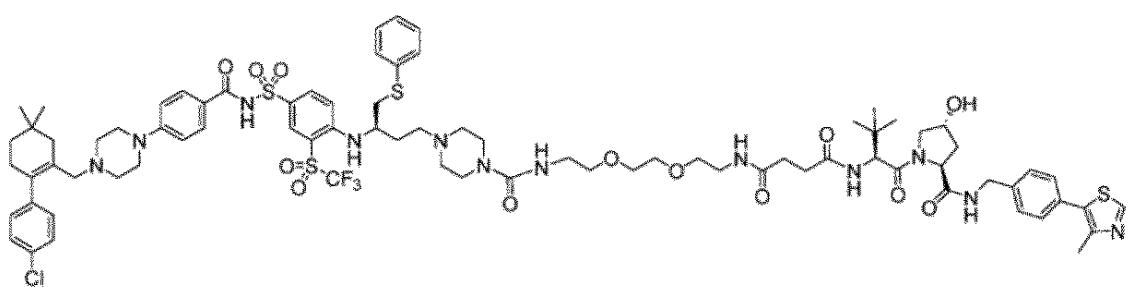
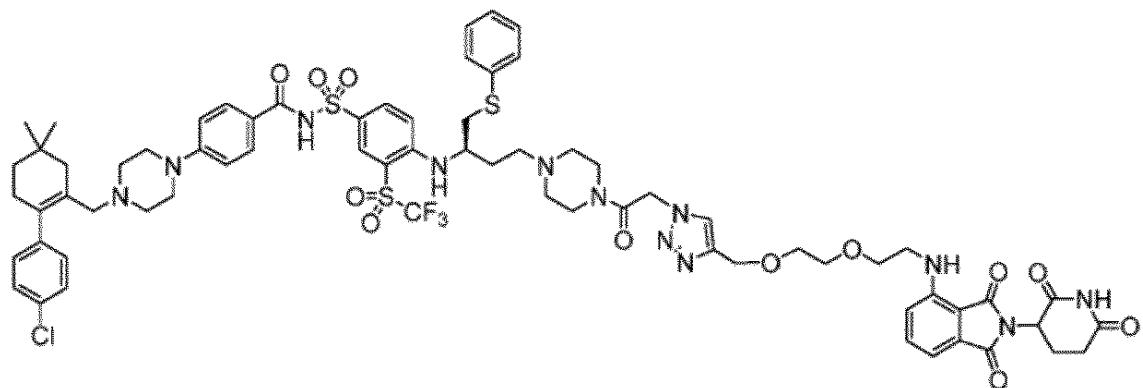
【化7】



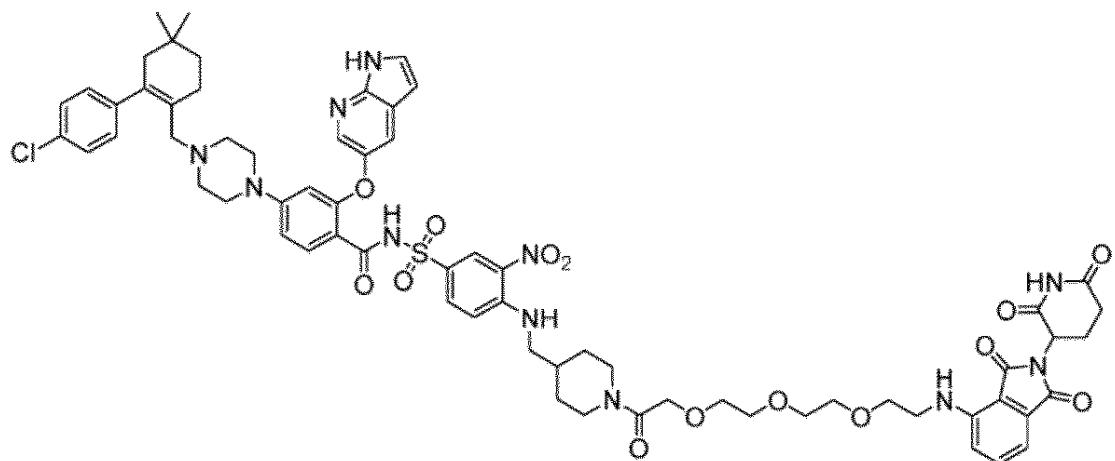
20

〔式中、nは0、1または2である〕

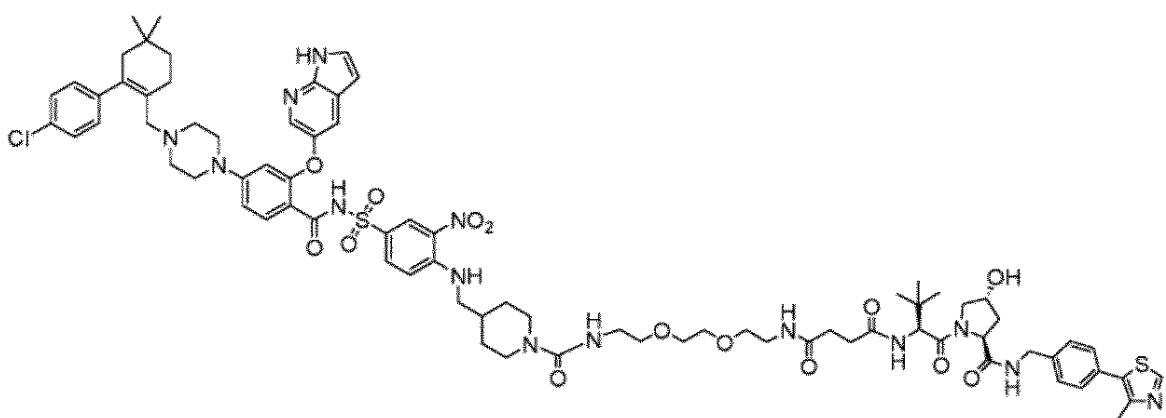
【化 8】



【化9】

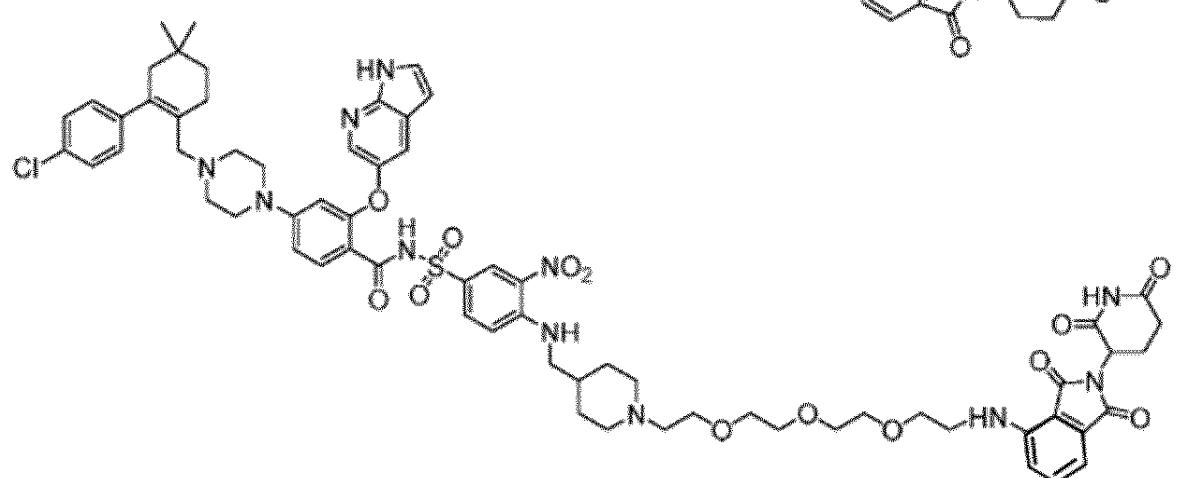
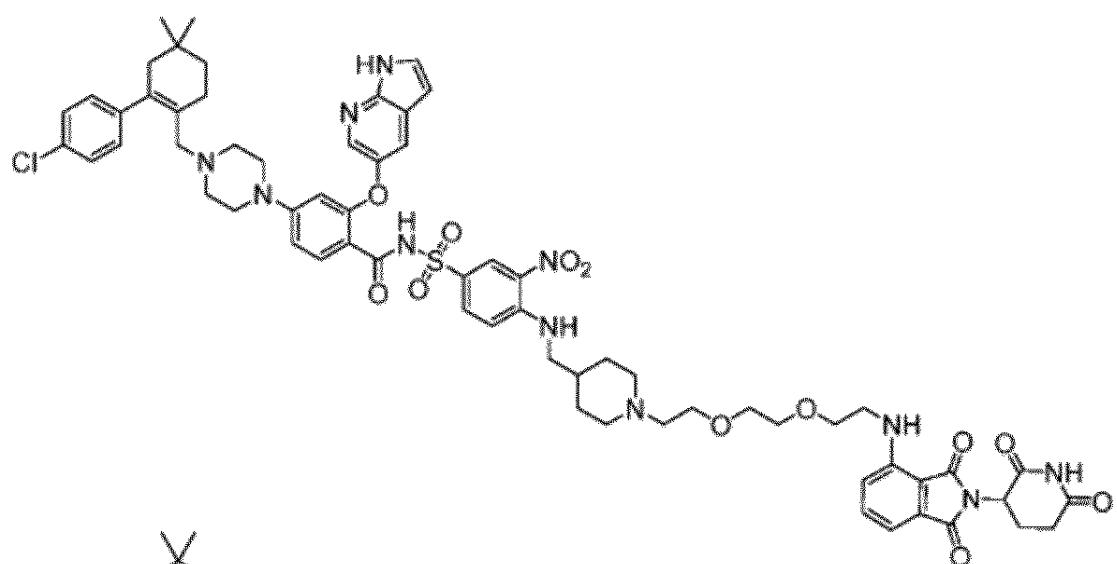
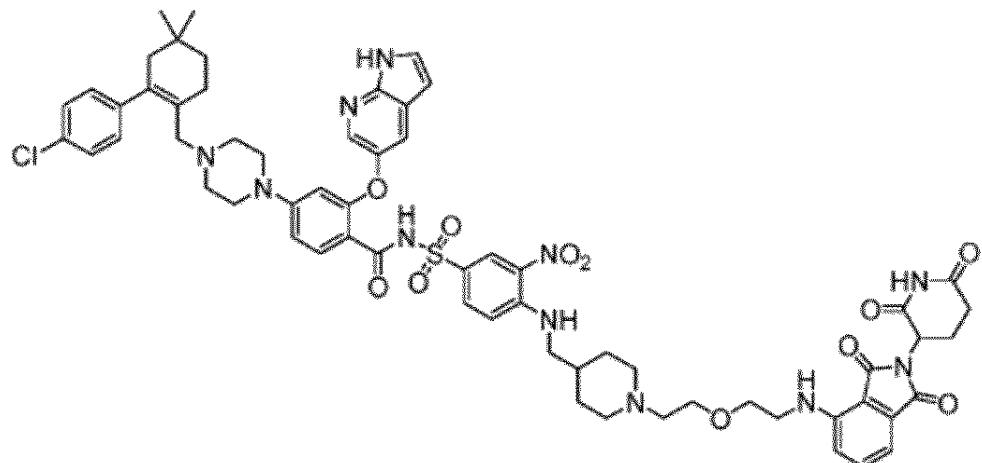


10



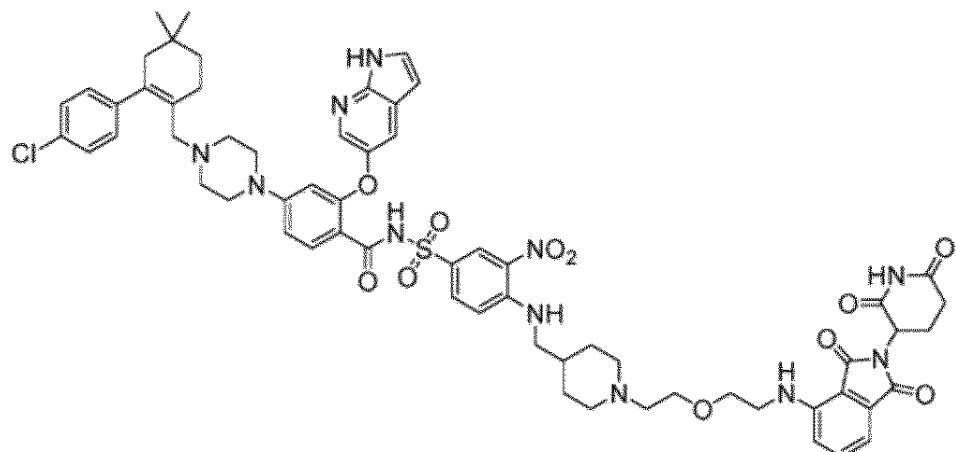
20

【化 10】

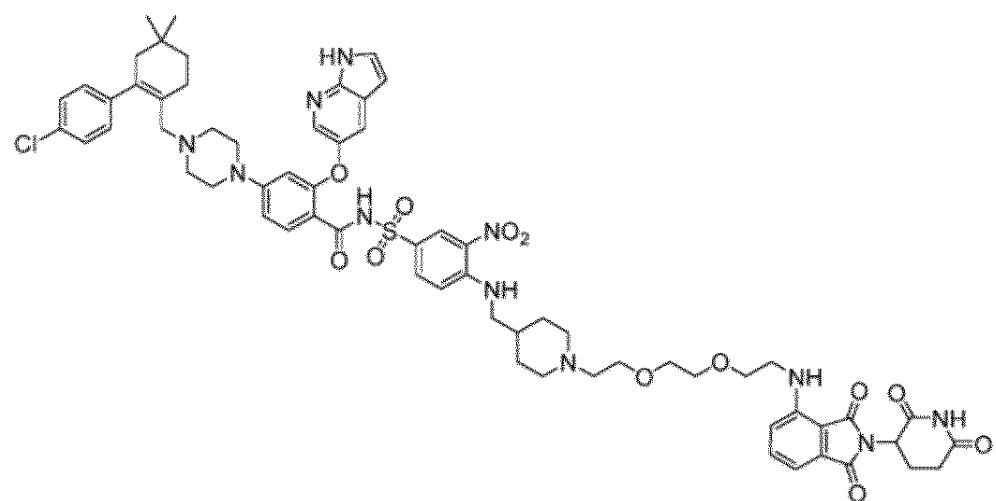


40

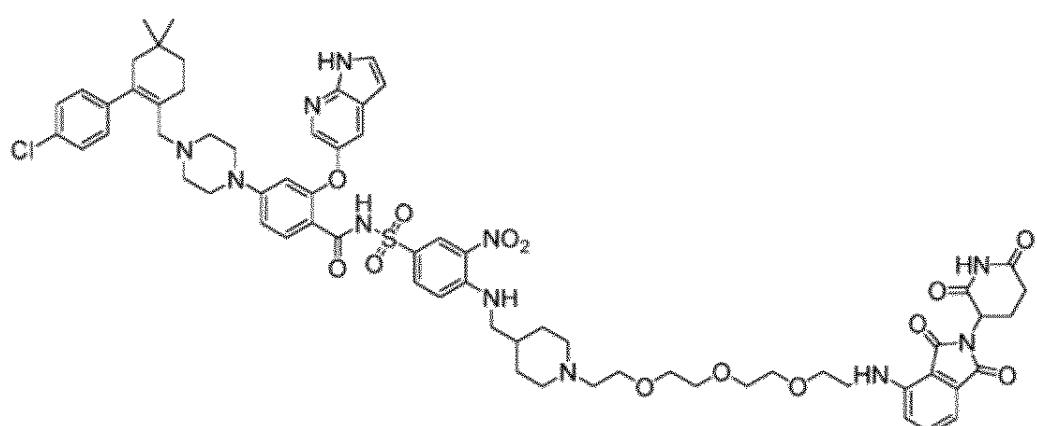
【化 11】



10



20

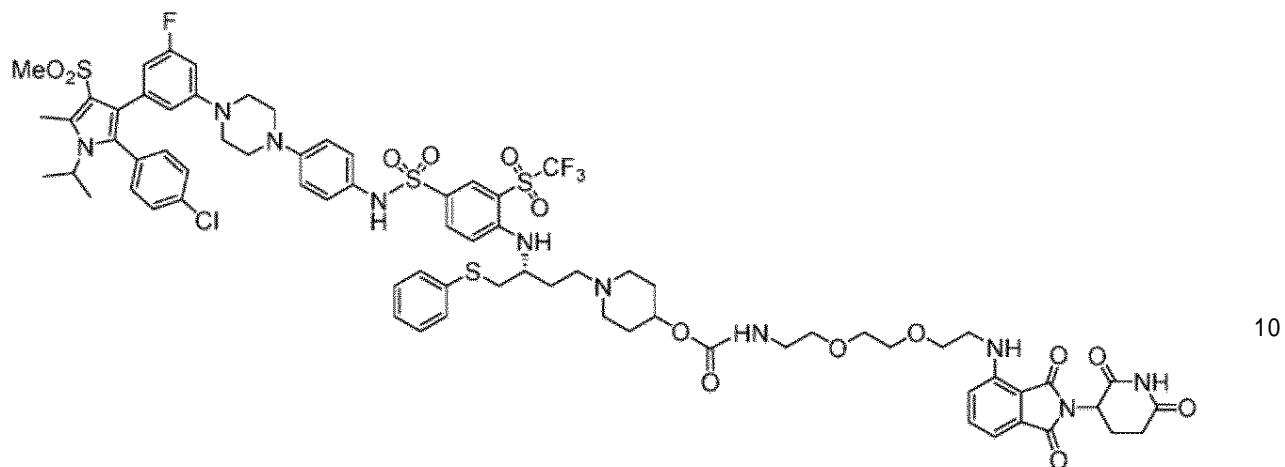


30

40

または

【化12】

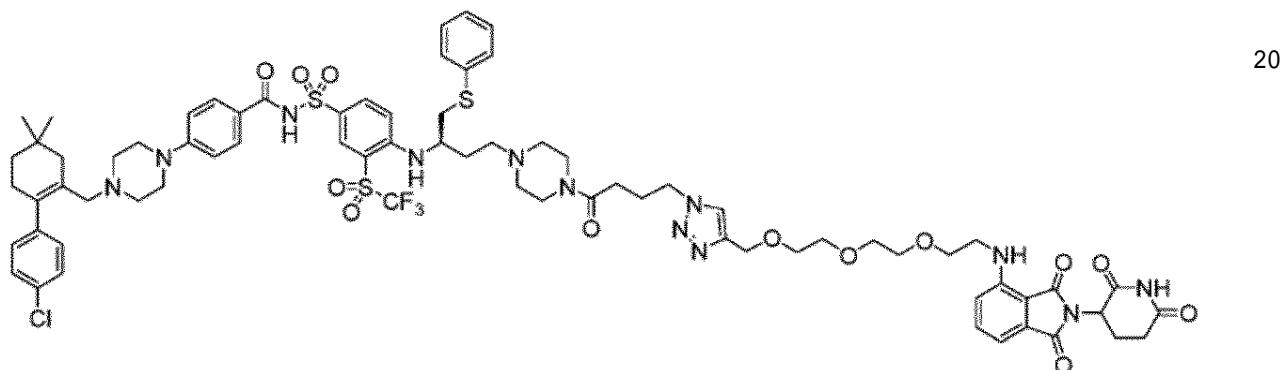


で表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

次の構造：

【化13】

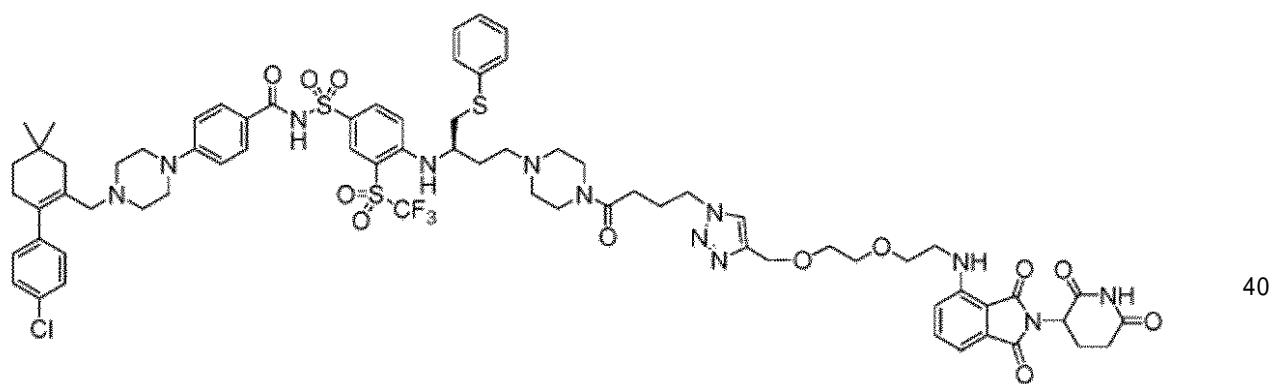


で表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

次の構造：

【化14】

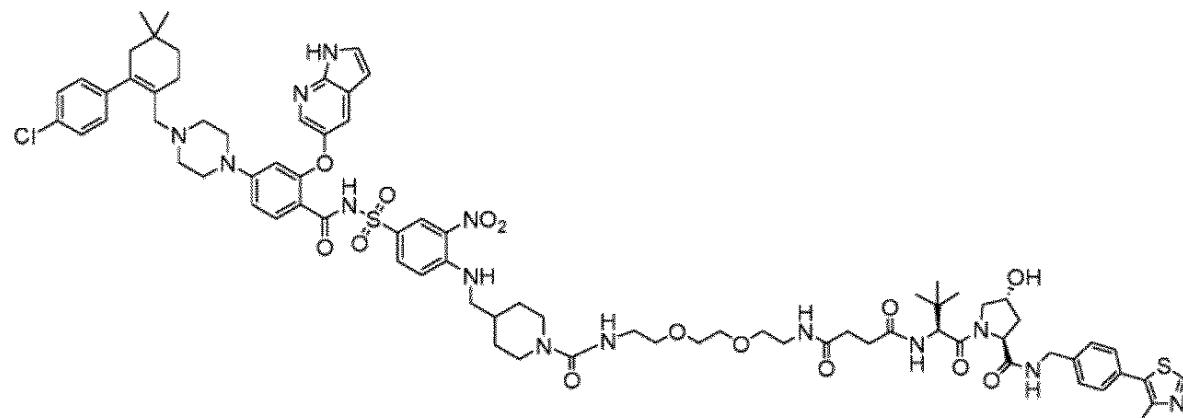


で表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

次の構造：

【化15】



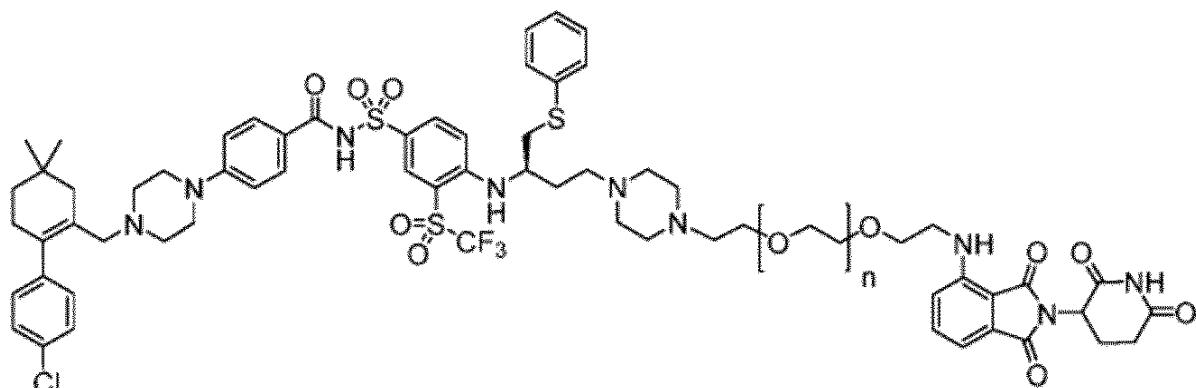
10

で表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

次の構造：

【化16】



20

〔式中、nは0、1または2である〕

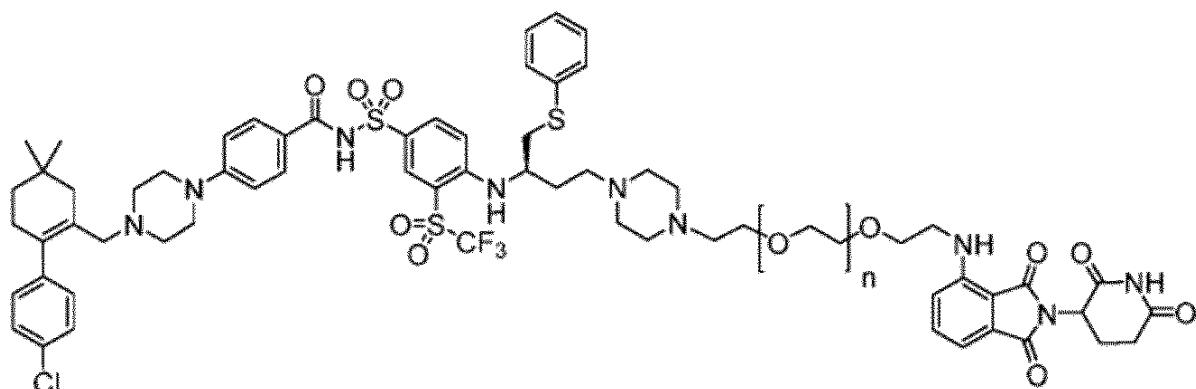
で表される、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項7】

次の構造：

【化17】



40

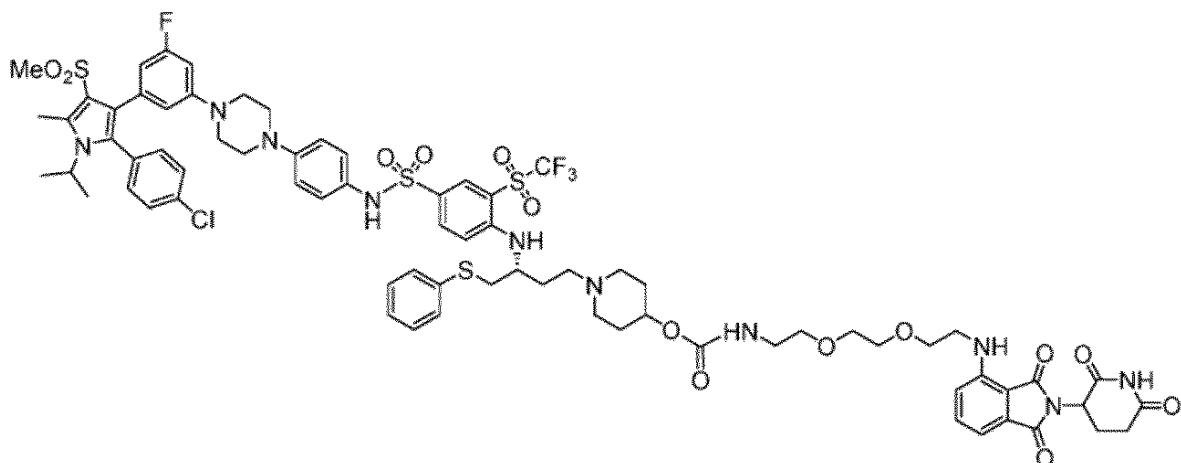
〔式中、nは1、2または3である〕

で表される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

次の構造：

【化 1 8】



で表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

L が、- C O - N H - (C H ₂ C H ₂ O) ₂ - C H ₂ C H ₂ - N H - である、請求項 1 に記載の化合物。

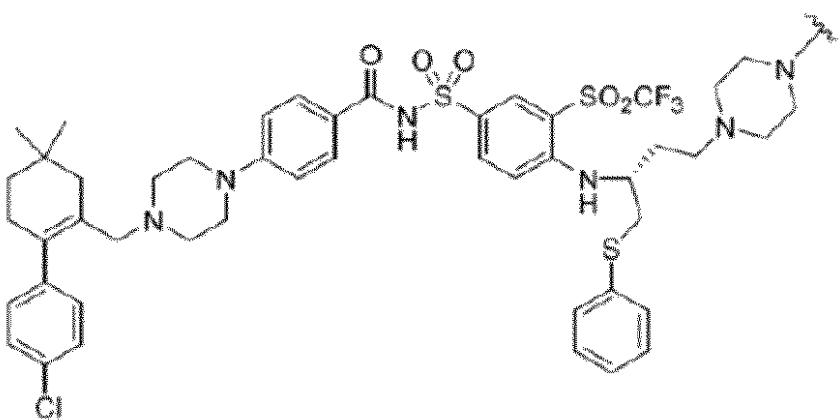
【請求項 10】

L が、- C O - N H - (O C H ₂ C H ₂) _{1 - 3} - C H ₂ C H ₂ - N H - である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R ₁ が：

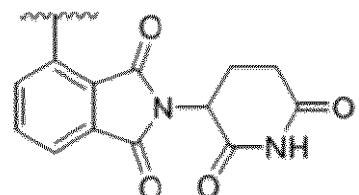
【化 1 9】



であり、

R ₂ が：

【化 2 0】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年4月21日に出願された米国仮出願第62/325,856号の利益を主張する。当該仮出願は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、抗アポトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質の分解を誘導する化合物、及び様々ながんの治療における、ならびに老化の過程で老化細胞の蓄積に関連する疾患及び病変、例えば、老化、がん、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、変形性関節症、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、糖尿病、及び他の多くの疾患ならびに病変の治療及び予防におけるそれらの使用方法に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物及びそれらの様々な使用に関する。

10

【背景技術】

【0003】

老化は、ヒトにおけるほとんどの機能障害及び多くの疾患、例えば、がん、変形性関節症、骨粗鬆症、アテローム性動脈硬化症、神経変性疾患、及び糖尿病の主な危険因子である。老化が老化細胞の蓄積と関連していることを示す証拠が相次いでいる(Campisi, Cell 120:513-522, 2005, Campisi, Curr. Opin. Genet. Dev. 21:107-112, 2011, Rodier and Campisi, J. Cell Biol. 192:547-556, 2011)。組織及び器官における老化細胞の蓄積は、老化細胞が產生するフリーラジカル及び様々な炎症性メディエータのレベルの増加のため、組織の劣化ならびに機能の喪失を引き起こすと考えられている。従って、老化細胞の選択的枯渇は、新規な抗老化戦略になり得、これは、老化に伴うがん及び様々なヒトの疾患を予防し、より健康的な生涯を送るために体を若返らせる可能性がある。この仮説は、Bubbleハイポモルフ早老性マウスモデルにおいて、遺伝学的手法によるp16^{Ink4a}(p16)陽性老化細胞の選択的除去が、いくつかの加齢関連病変、例えば、白内障、サルコペニア、ならびに前弯症及び後弯症の発症を遅らせることによって動物の健康寿命を延長したという最近の発見によって支持されている(Baker et al., Nature 479:232-236, 2011, Baker et al., Nature 530:184-189, 2016)。これらの研究は、老化細胞標的化の大いなる治療可能性を実証した。

20

【0004】

Bcl-2(B細胞リンパ腫2)ファミリータンパク質は、調節タンパク質の群であり、これは、(アポトーシス促進性の)アポトーシス誘導、または(抗アポトーシス性の)アポトーシス阻害のいずれかによる細胞死の調節において中心的役割を果たす。抗アポトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質、例えば、Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、及びMcl-1は、新規な抗がん剤の開発にとって魅力的な標的であることが証明されている(Lessene et al., Nat. Rev. Drug Discov. 7:989-1000, 2008, Vogler et al., Cell Death Differ. 2009;16:360-367, Delbridge et al., Nat. Rev. Cancer 16:99-109, 2016)。多くのBcl-2の小分子阻害剤が報告されている(Bajwa et al., Expert Opin. Ther. Patents 22:37-55, 2012, Vogler, Adv. Med. 1-14, 2014)。以下は、創薬の様々な段階において研究されているBcl-2の小分子阻害剤の一部である: ABT-737(US20070072860)、ナビトクラックス(ABT-263, WO2009155386)、ベネトクラックス(ABT-199, WO2010138588)、オバトクラックス(GX15-070, WO2004106328)、(-)-ゴシポール(AT-101, WO2002097053)、サブトクラックス(BI-97C1, WO2010120943)、TW-37(WO2006023778)、BM-1252(APG-1252)、及びA-1155463(WO2010080503)。選択的Bcl-2阻害剤であるベネトクラックスは、17p欠失慢性リンパ性白血病の治療に対して、2016年4月、FDAにより

30

40

50

承認された。

【0005】

Bc1-2ファミリータンパク質はまた、老化を遅らせるためまたは老化に伴う疾患の治療のための「老化細胞除去」薬、すなわち、老化細胞を標的とする薬物の開発のための潜在的標的であることが見出されている。例えば、Bc1-2、Bc1-xL、及びBc1-Wの阻害剤であるナビトクラックス(ABT-263)は、培養下の老化細胞を選択的に死滅させ、老齢マウスにおいて老化細胞を枯渇させることが示されている(WO2015171591、Chang et al., Nat. Med. 22: 78-83, 2016、Zhu et al., Aging Cell 2016)。

【0006】

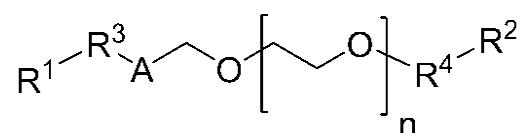
従って、当技術分野において、老化細胞を選択的に標的化すること及びBc1-2ファミリータンパク質を分解することが可能な化合物を開発する必要がある。

【発明の概要】

【0007】

本発明の1つの態様は、式(I)：

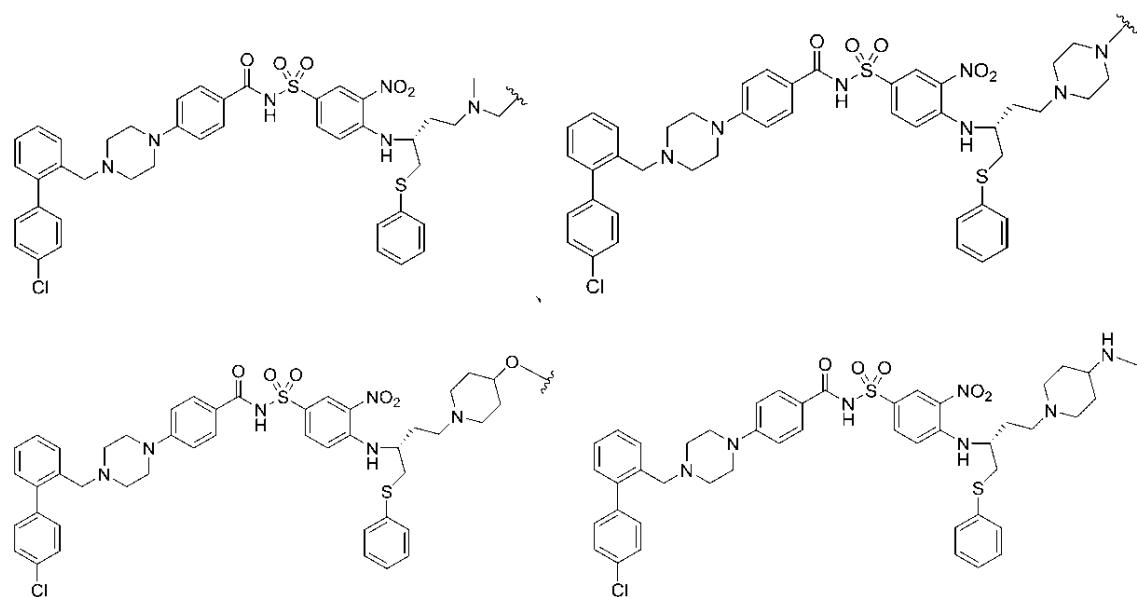
【化1】



を含む化合物を包含し、式中

R¹は：

【化2】



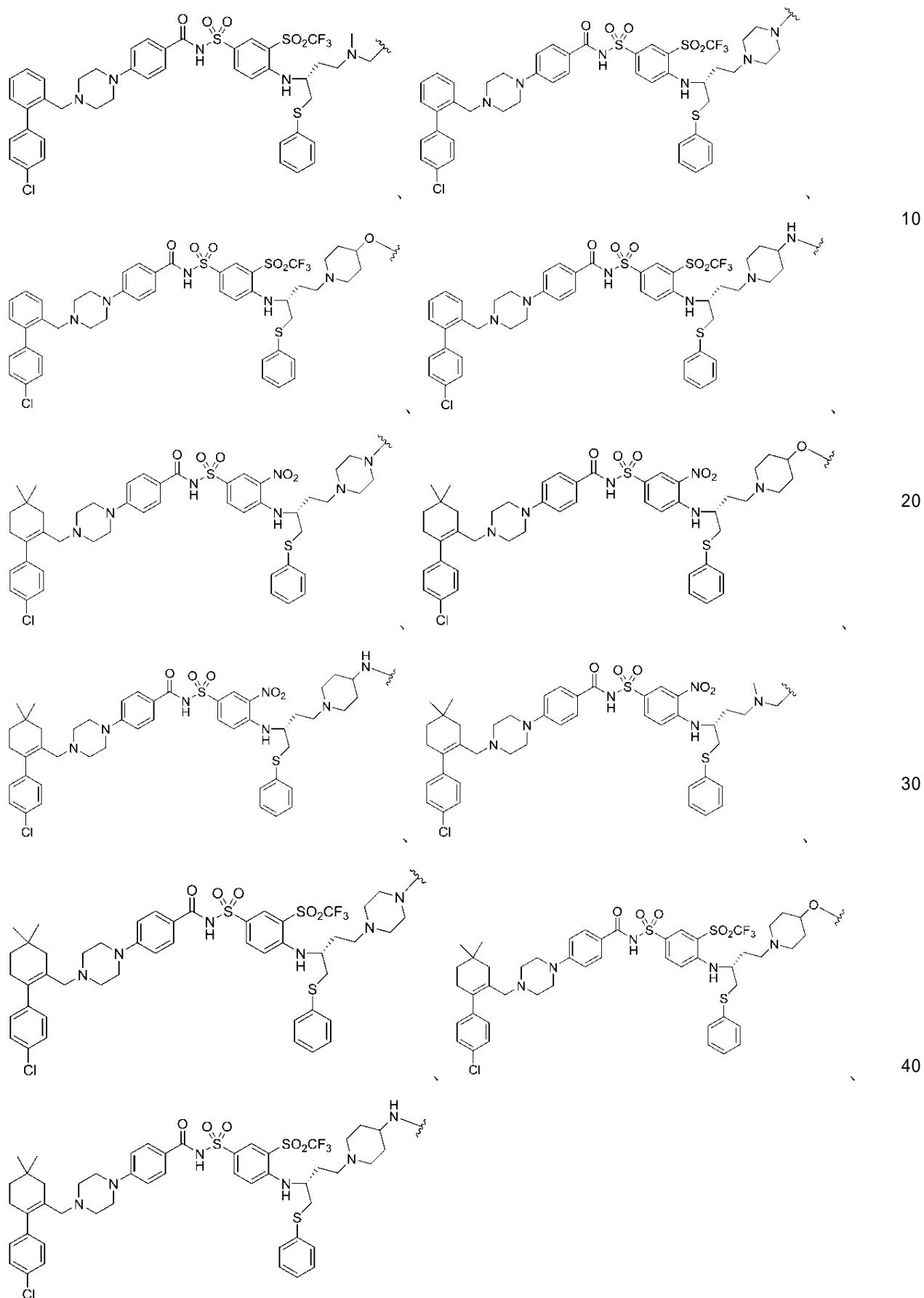
10

20

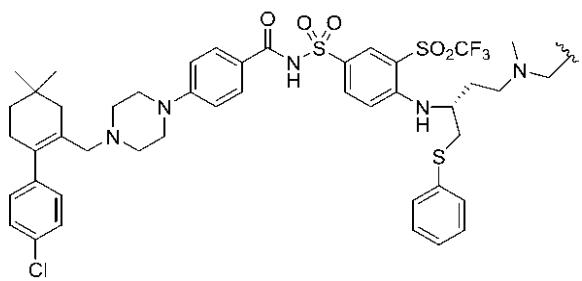
30

40

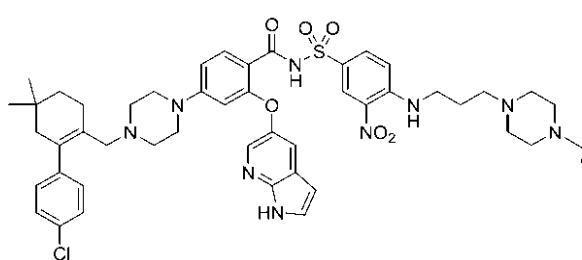
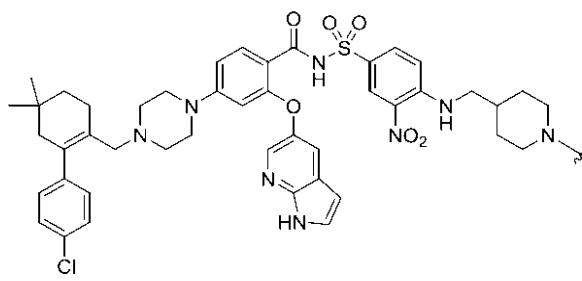
【化 3】



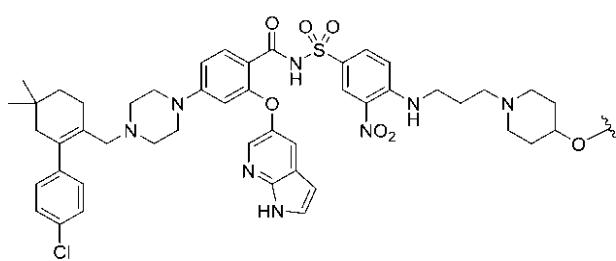
【化 4】



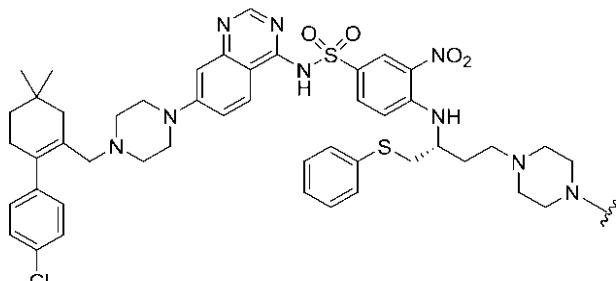
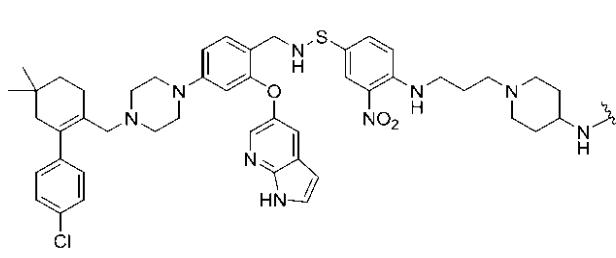
10



20

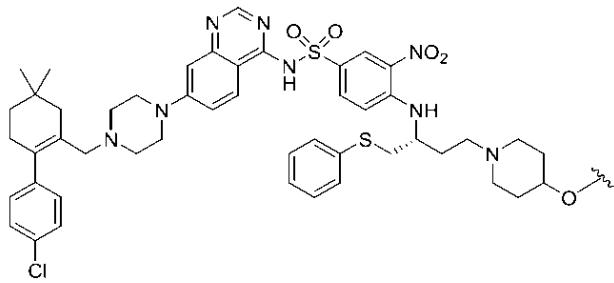


30

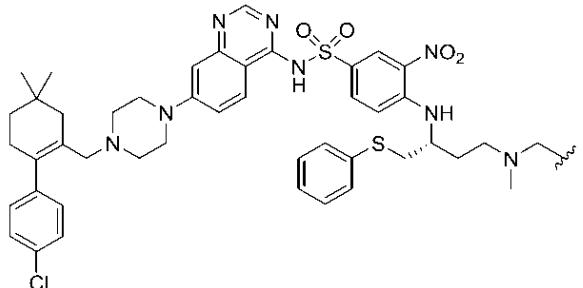


40

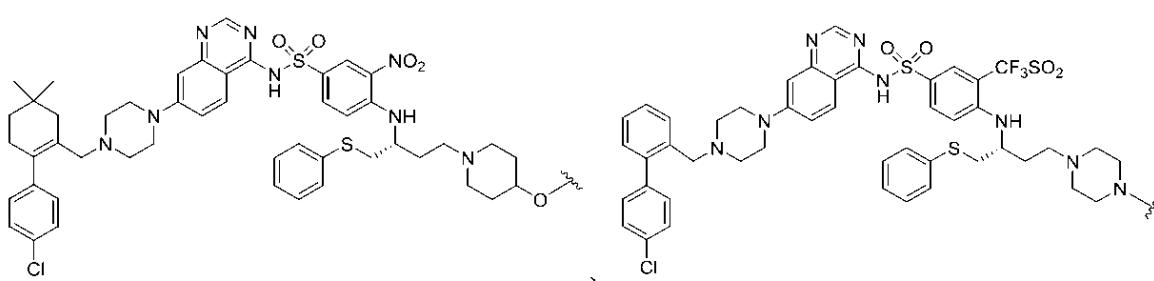
【化 5】



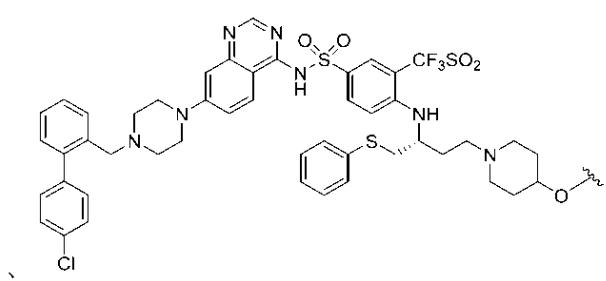
10



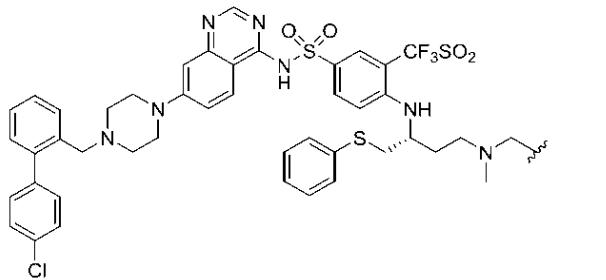
20



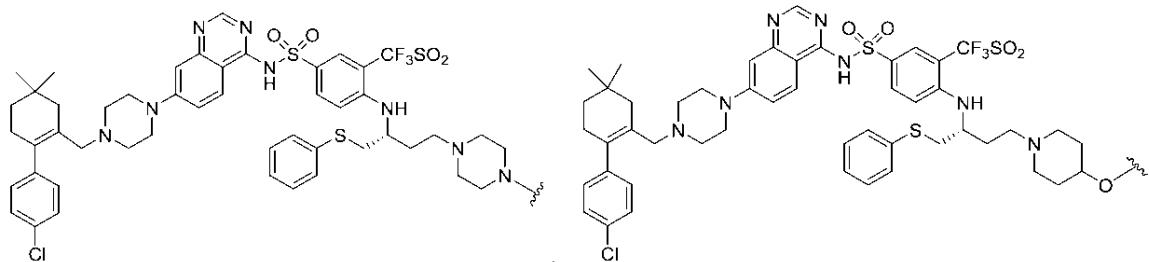
30



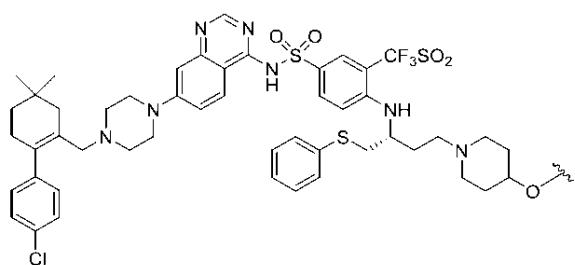
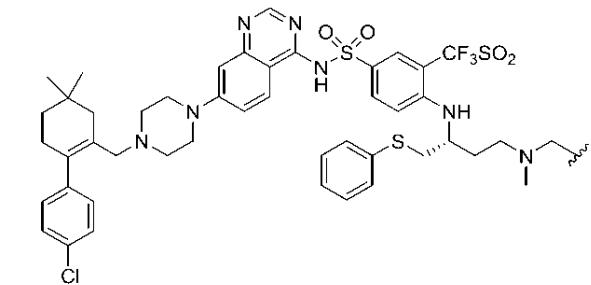
40



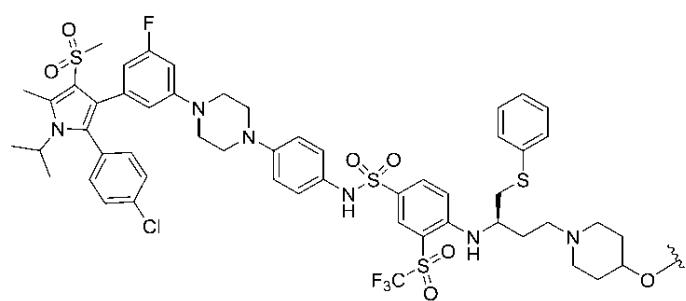
【化 6】



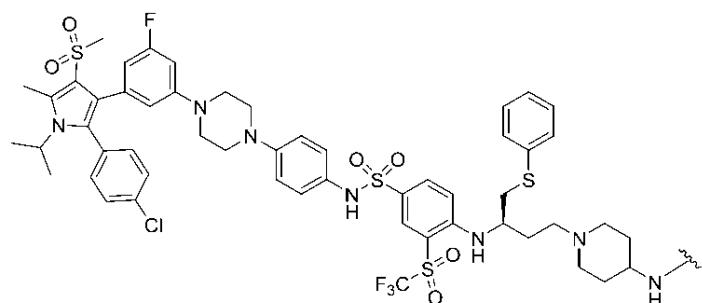
10



20

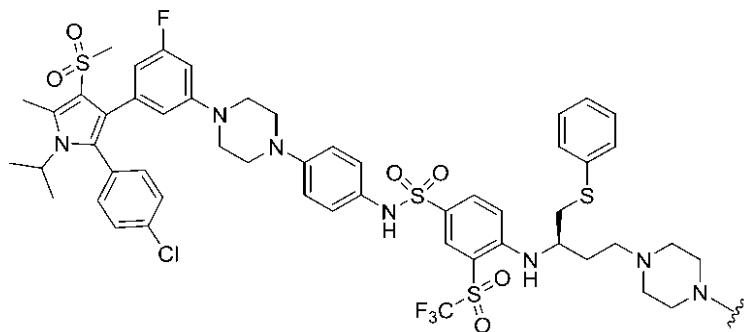


30

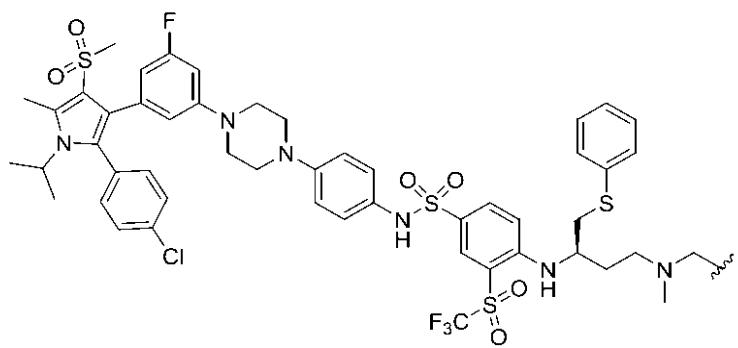


40

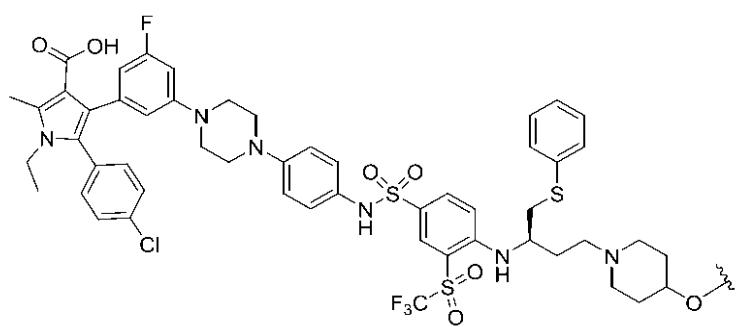
【化 7】



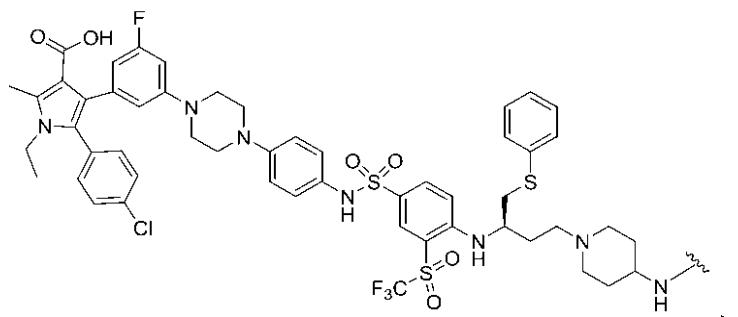
10



20

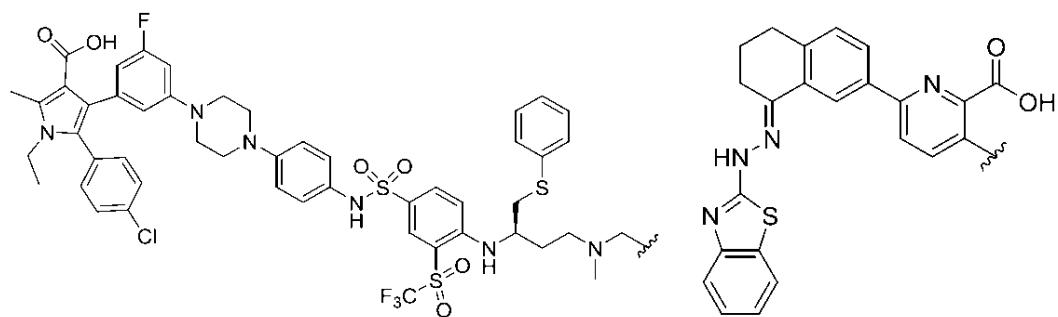


30

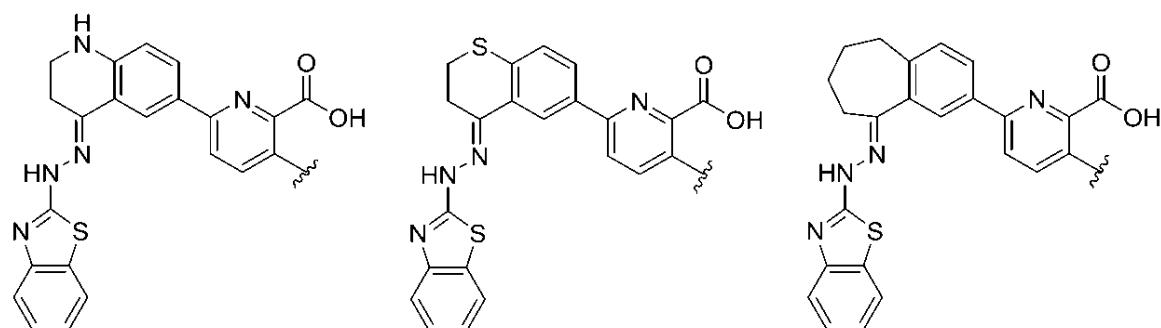


40

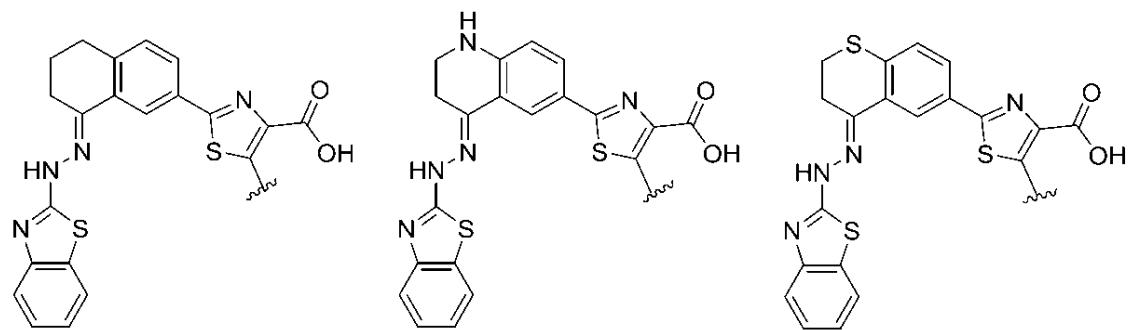
【化 8】



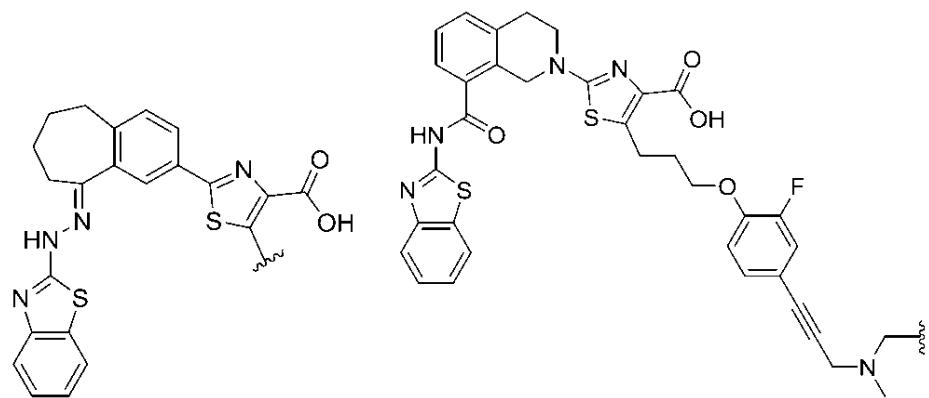
10



20

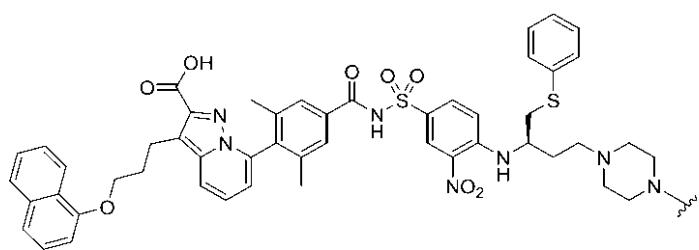
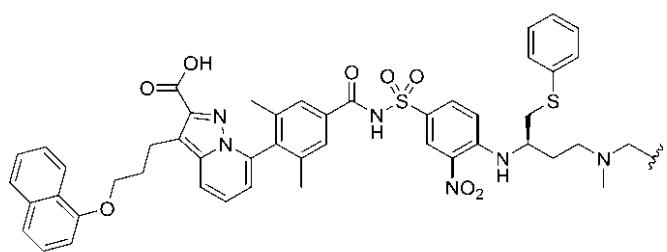
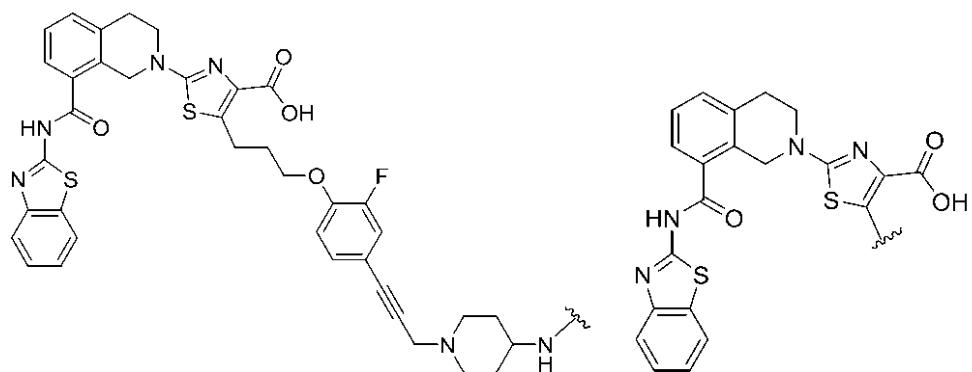
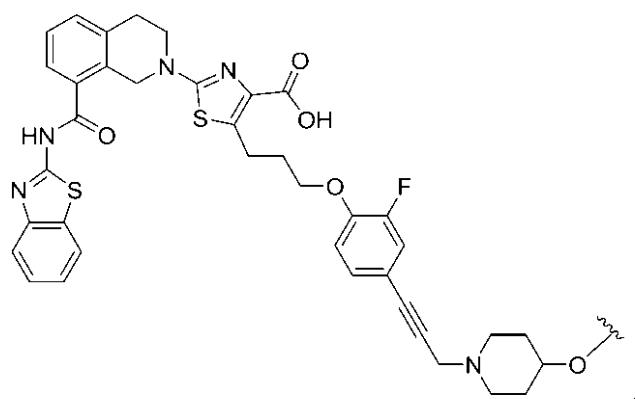
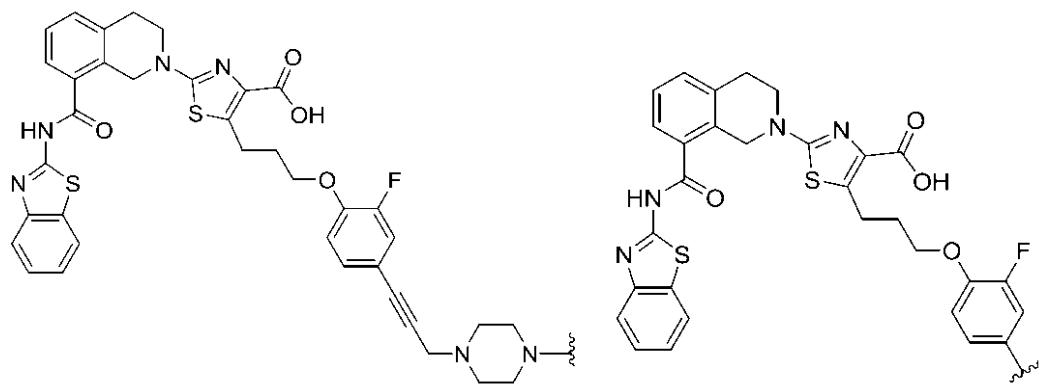


30

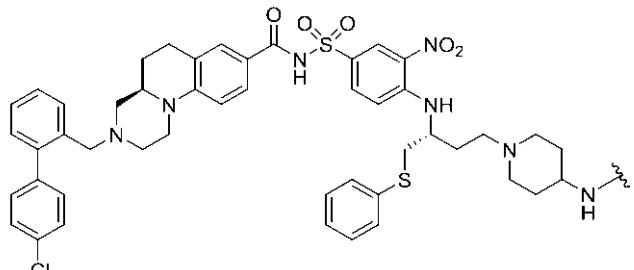
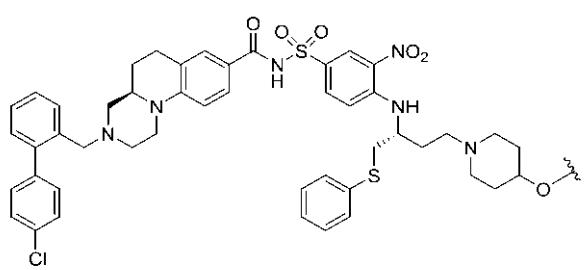
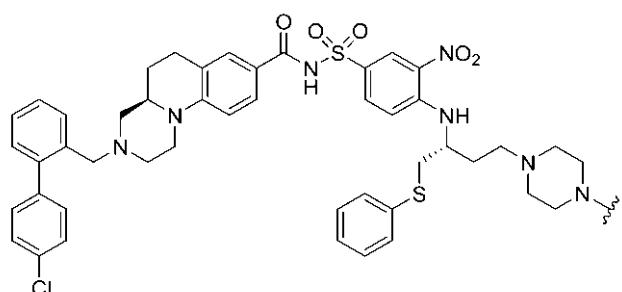
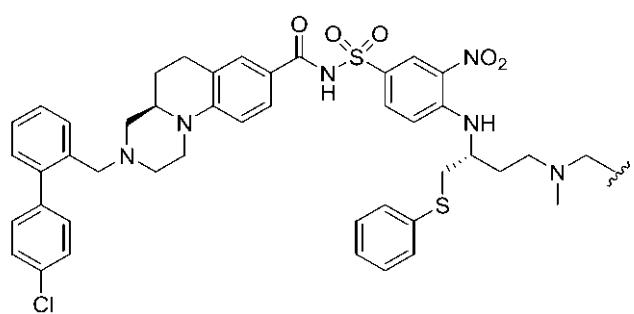
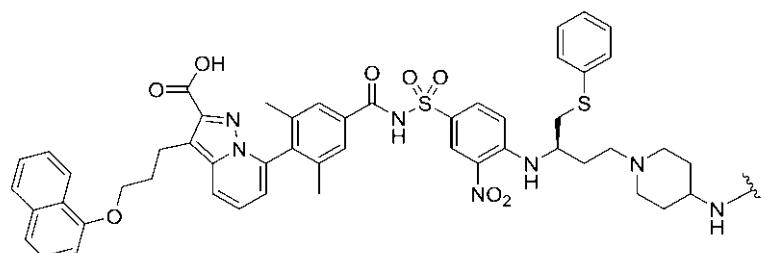
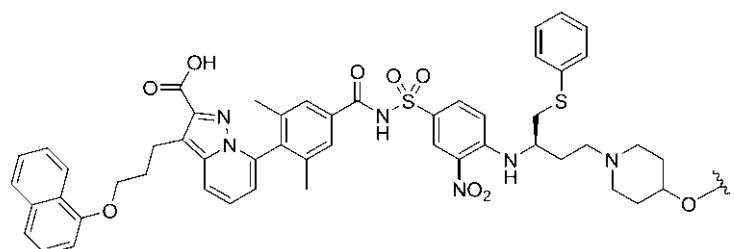


40

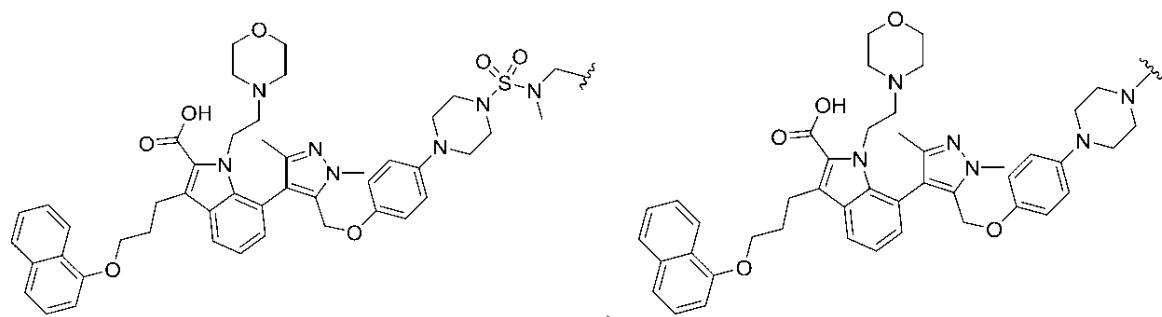
【化 9】



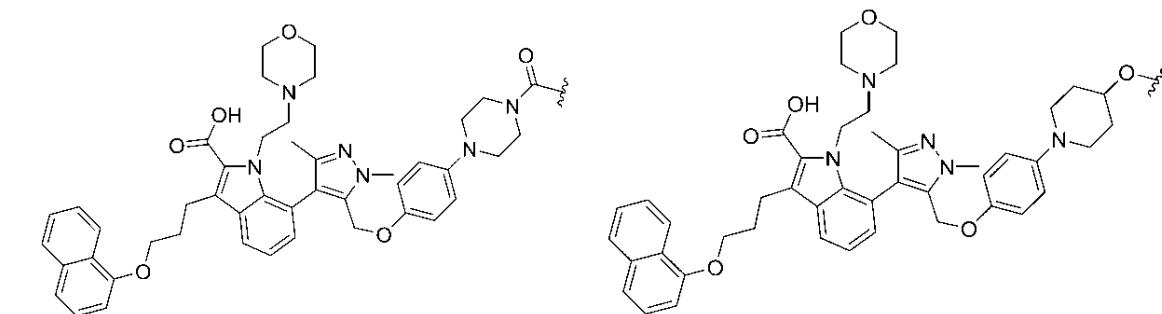
【化 10】



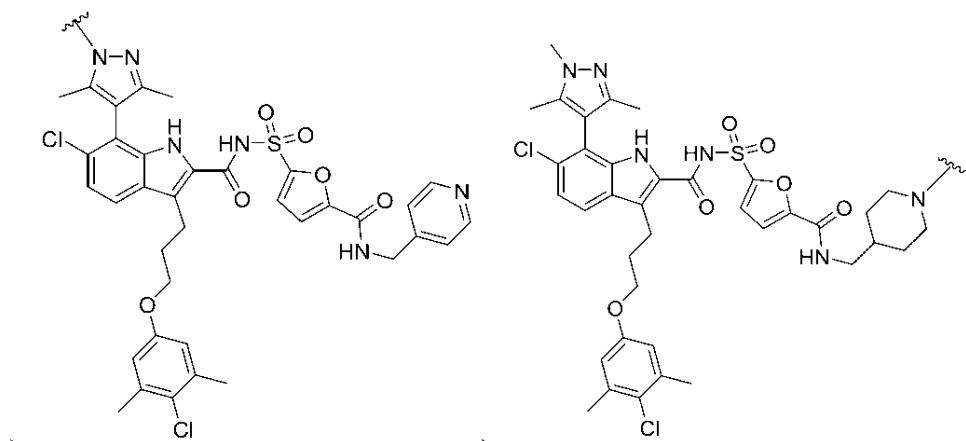
【化 11】



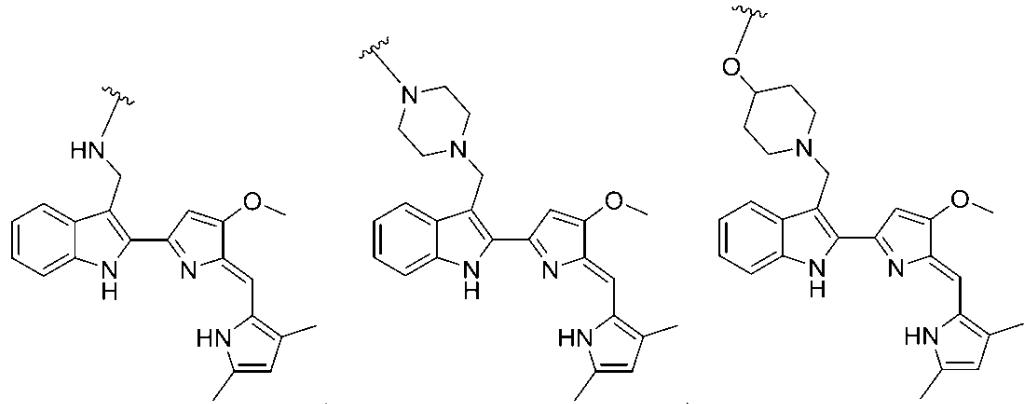
10



20

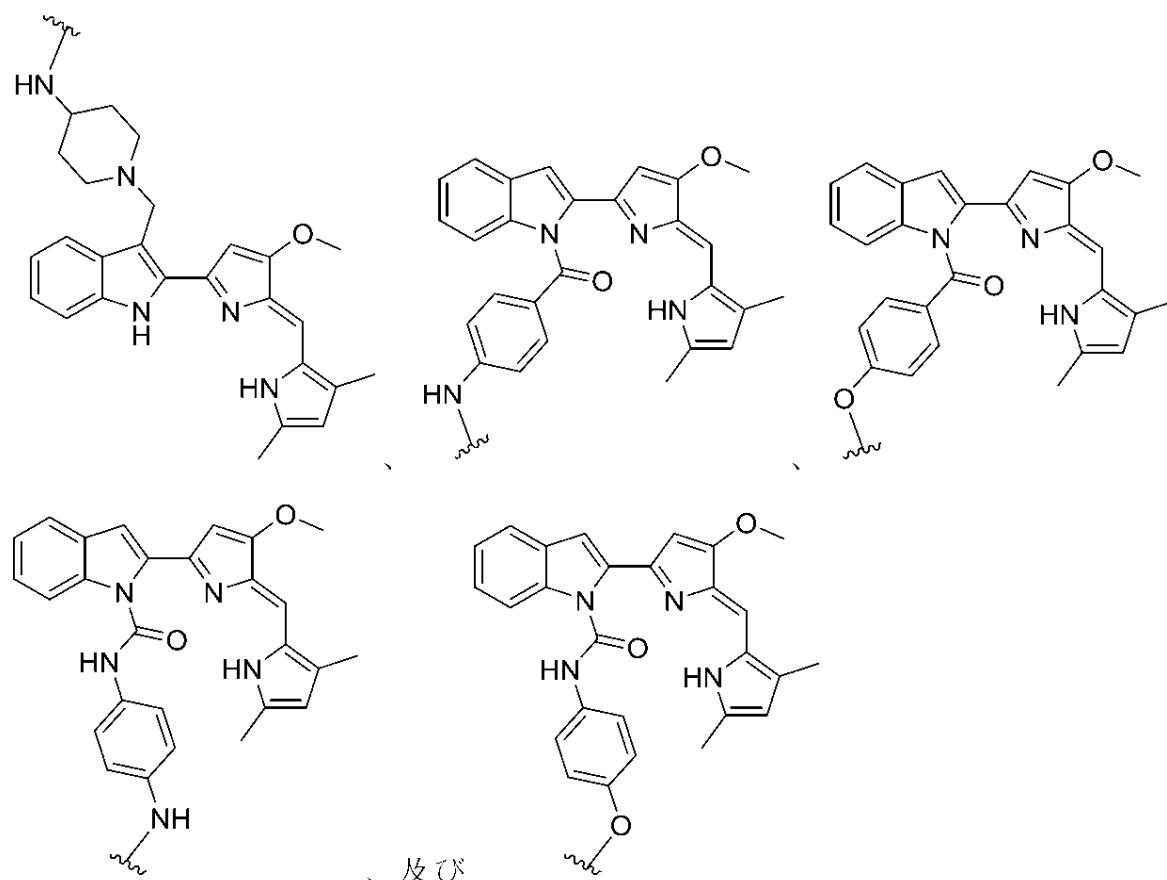


30



40

【化12】



からなる群から選択され、

R^3 は、存在しないか、結合、または置換もしくは未置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、

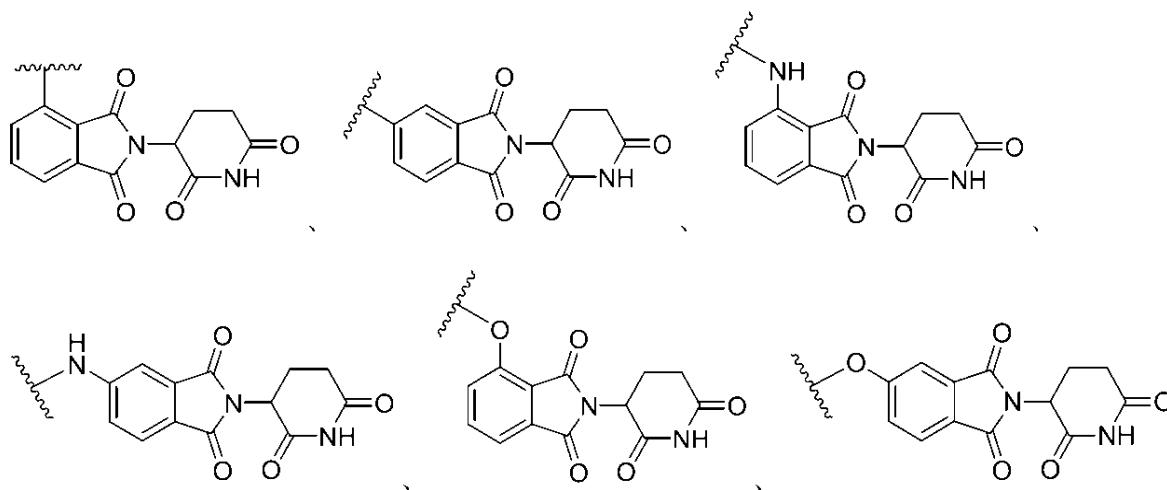
A は、存在しないか、結合、置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ アリール、置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ シクロアルキル、または置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ ヘテロ環基であり、

R^4 は、結合または置換もしくは未置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、

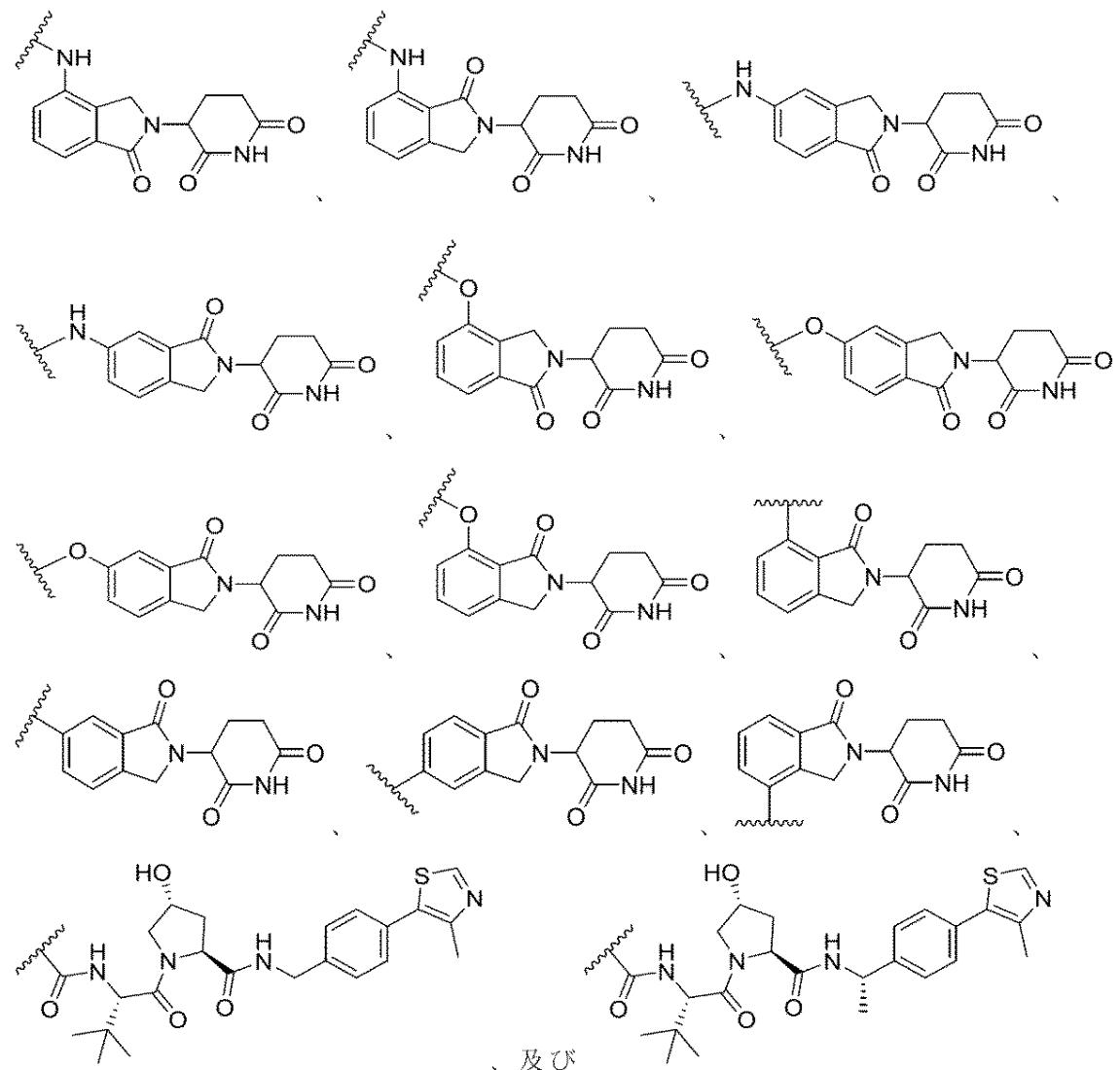
n は、0 ~ 5 の整数であり、

R^2 は、

【化13】



【化14】



からなる群から選択される。

【0008】

本発明はまた、対象において1つ以上の老化細胞を死滅させる方法を包含する。該方法は、治療有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0009】

別の態様において、本発明は、対象において少なくとも1つの老化の特徴を遅らせる方法を包含する。該方法は、治療有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0010】

さらに別の態様において、本発明は、加齢関連疾患または状態の治療方法を包含する。該方法は、治療有効量の本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0011】

さらに別の態様において、本発明は、治療によって誘導された老化細胞を死滅させる方法を包含する。該方法は、治療有効量の本発明の化合物を、それを必要とする、DNAを損傷する治療を受けたことがある対象に投与すること、ならびに、正常組織及び腫瘍組織内の治療によって誘導された老化細胞を、DNAを損傷する治療の後で死滅させることを含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1A及び図1Bは、XZ-13906(2μM)が、正常WI38(NC-WI38)及び電離放射線によって誘導された老化WI38(IR-SC WI38細胞)におけるBcl-xLを枯渇させることを示すグラフを示す。

【図2A】化合物11(XZ-13861)が、選択的に、正常WI38細胞ではなくIR-SC WI38細胞を用量依存的に阻害することを示すグラフを示す。

【図2B】XZ-13906が、選択的に、正常WI38細胞ではなくIR-SC WI38細胞を用量依存的に阻害することを示すグラフを示す。

【図3】図3A及び図3Bは、XZ-14439が、IR-SC WI38細胞においてBcl-xLを用量依存的に(図3A)及び時間依存的に(図3B)枯渇させることを示すグラフを示す。
10

【図4】図4A及び図4Bは、XZ-15416、XZ-15405、XZ-15418、XZ-15421、及びPZ-15227がIR-SC WI38(図4A)及びRS4;11(図4B)細胞におけるBcl-xLを枯渇させることを示すグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、Bcl-2ファミリータンパク質を分解することが可能な化合物に関する。該二価化合物は、Bcl-2の小分子阻害剤またはリガンドをE3リガーゼ結合部、例えば、セレブロン(CRBN)E3リガーゼ結合部(ポマリドマイド等のサリドマイド誘導体)またはvon Hippel-Landau(VHL)E3リガーゼ結合部(例えは、HIF-1由来(R)-ヒドロキシプロリン含有VHL E3リガーゼリガンド)につなぐ。CRBNは、カリン-4(CUL4)を含むE3ユビキチンリガーゼ複合体CUL4-RBX1-DDB1-CRBN(CRL4CRBNとして知られている)の一部である。サリドマイド及びその誘導体、例えば、レナリドマイド及びポマリドマイドは、このCRBN複合体と特異的に相互作用し、必須のイカロス転写因子の分解を誘導する。VHLは、転写因子HIF-1の分解に関与する、カリン-2(CUL2)を含むE3ユビキチンリガーゼ複合体エロンギンBC-CUL2-VHL(CRL2VHLとして知られている)の一部である。HIF-1由来の(R)-ヒドロキシプロリン含有VHL E3リガーゼリガンドが、高い親和性で同定されている。該二価化合物は、Bcl-2ファミリータンパク質を、CRBNまたはVHL E3リガーゼ等のE3ユビキチンリガーゼに能動的に動員することができ、ユビキチンのプロテアソーム系によるそれらの分解をもたらす。
20
30

【0014】

出願人らは、E3ユビキチンリガーゼに選択的に結合する部分及び標的タンパク質に選択的に結合する部分を含む化合物が、ユビキチン化及びそれに続く、ユビキチンのプロテアソーム系を介した該標的タンパク質の分解をもたらすことを見出した。従って、本開示は、Bcl-2ファミリータンパク質を選択的に分解するための組成物及び方法を提供する。本発明のさらなる態様を以下に記載する。

【0015】

I. 組成物

ある態様において、本発明の組成物は、式(I)の化合物または式(II)の化合物を含む。式(I)または式(II)の誘導体を作製し、効力、生物学的利用能、溶解性、安定性、取扱性状、またはそれらの組み合わせを、未変性の型と比較して改善してもよい。
40

【0016】

本発明の組成物は、任意に、1つ以上のさらなる薬物または治療効果のある薬剤を式(I)の化合物または式(II)の化合物に加えて含んでもよい。本発明の組成物は、さらに、医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含んでもよい。さらに、本発明の組成物は、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色剤、付臭剤、塩(本発明の物質は、それ自体医薬的に許容される塩の形態で提供され得る)、緩衝剤、被覆剤、または酸化防止剤を含んでもよい。
50

【0017】

(a) 式(I)の化合物

本明細書に提供するのは、式(I)：

 $R_1 - L - R_2 \quad (I)$

を含む化合物であり、式中

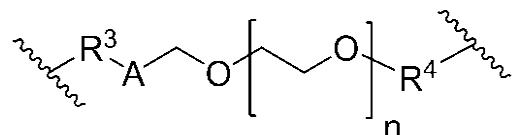
 R_1 は、1つ以上の抗アボトーシス性Bcl-2ファミリータンパク質に結合するタンパク質標的化単位であり、 L は、 R_1 及び R_2 をアルキル、分岐アルキル、エーテル、チオエーテル、エステル、アミン、アミド、カルバメート、カルバミド、スルホン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロ環基を介して共有結合で連結するリンカー単位であり、両端は同じでも異なっていてもよく、該リンカー単位は、アルキル、分岐アルキル、エーテル、チオエーテル、エステル、アミン、アミド、カルバメート、カルバミド、スルホン、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロ環基の中の2つ以上の基の組み合わせを含むことができ、該リンカー単位は、最短の長さで1~30原子の長さからなり、
10
 R_2 は、CRBNまたはVHL-E3ユビキチンリガーゼに結合するE3ユビキチンリガーゼ結合単位である。

【0018】

(b) 式(II)の化合物

式(II)で表される化合物は、式(I)で表される化合物のサブセットである。従つて、式(I)の R_1 及び R_2 は、それぞれ、式(II)の R_1 及び R_2 と同等である。式(I)の L は、式(II)において以下のように定義される：
20

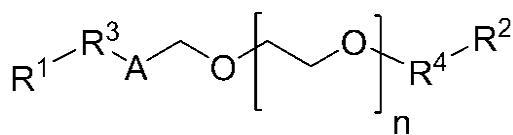
【化15】



【0019】

本明細書に同様に提供するのは、式(II)またはその異性体：

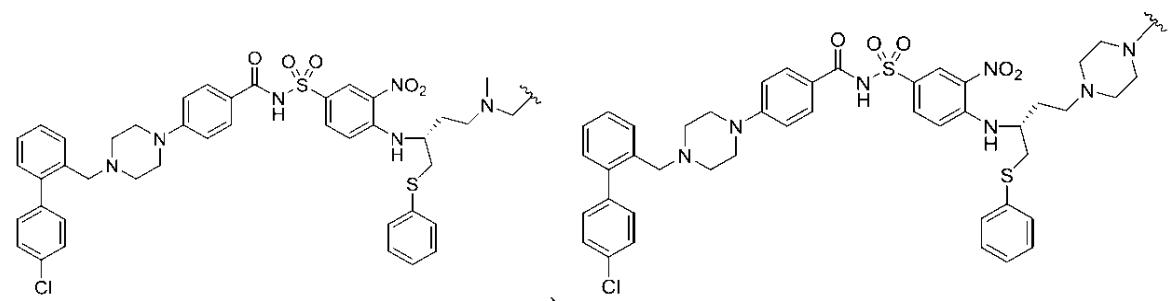
【化16】



を含む化合物であり、式中

 R^1 は：

【化17】



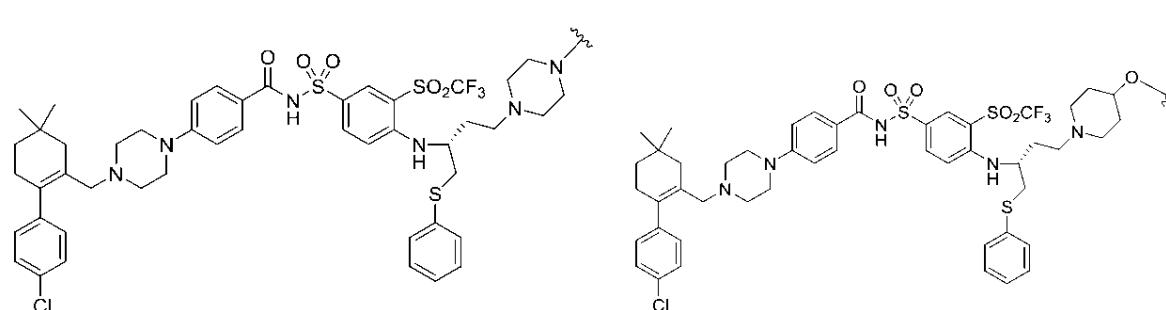
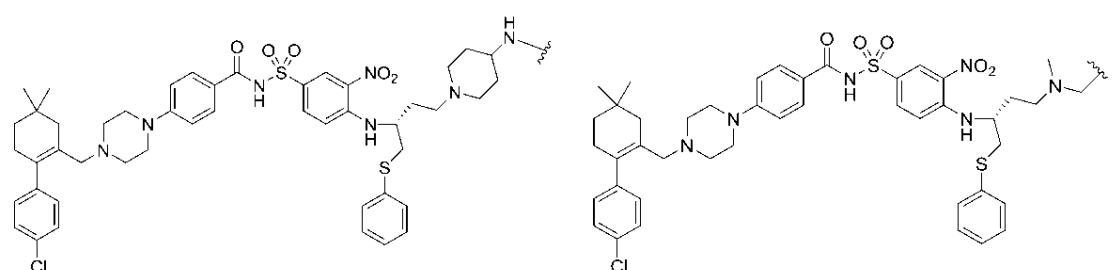
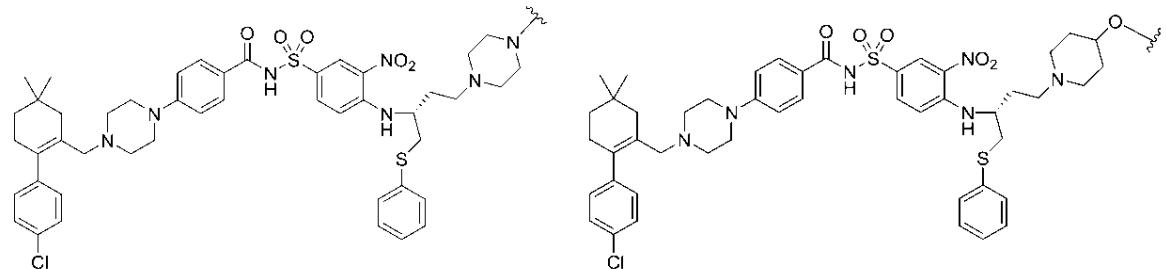
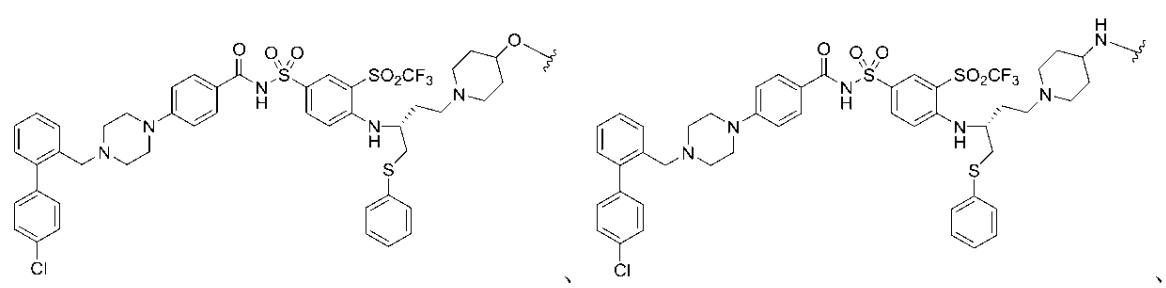
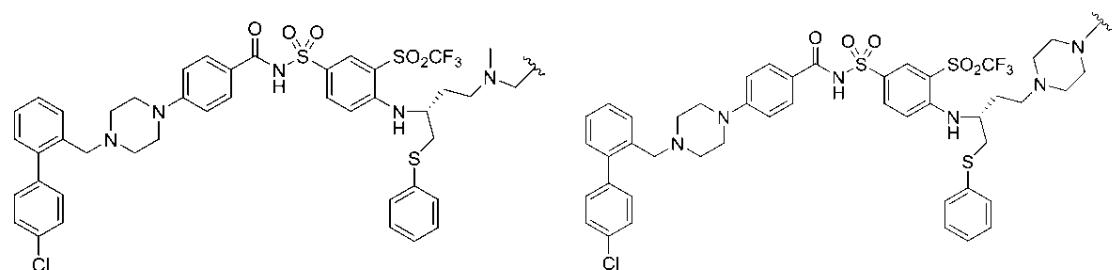
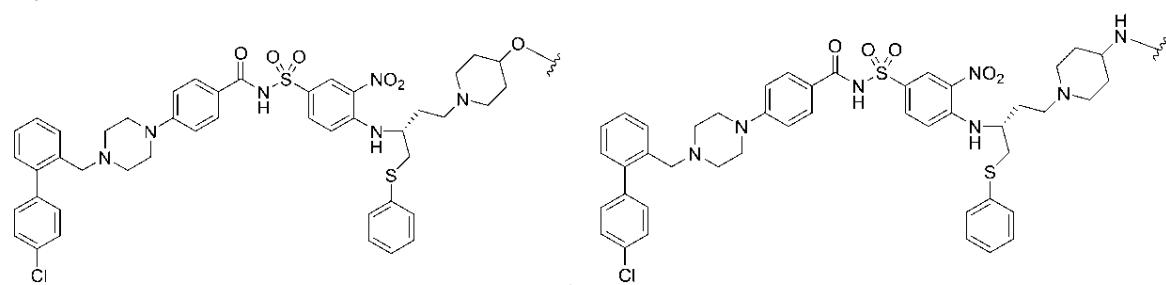
10

20

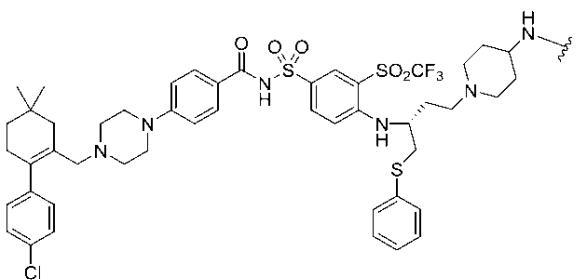
30

40

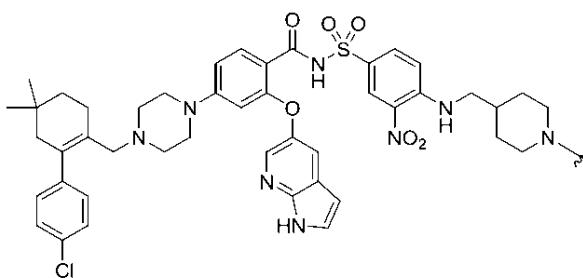
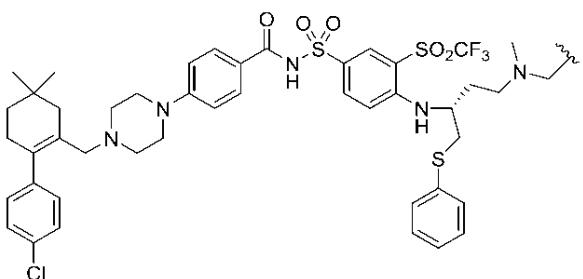
【化 18】



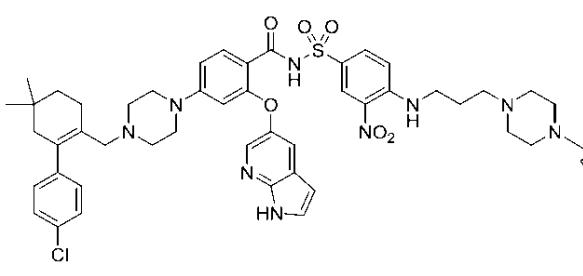
【化 19】



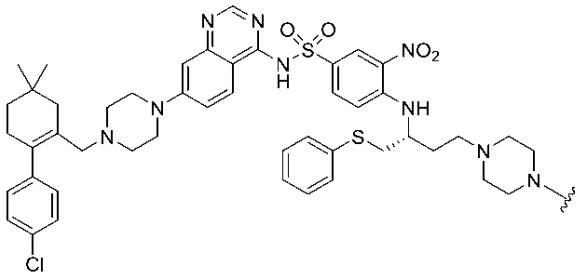
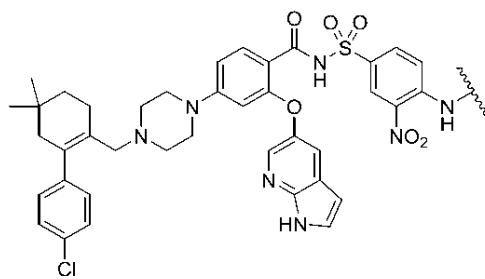
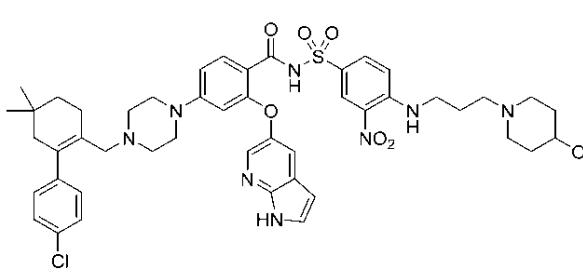
10



20

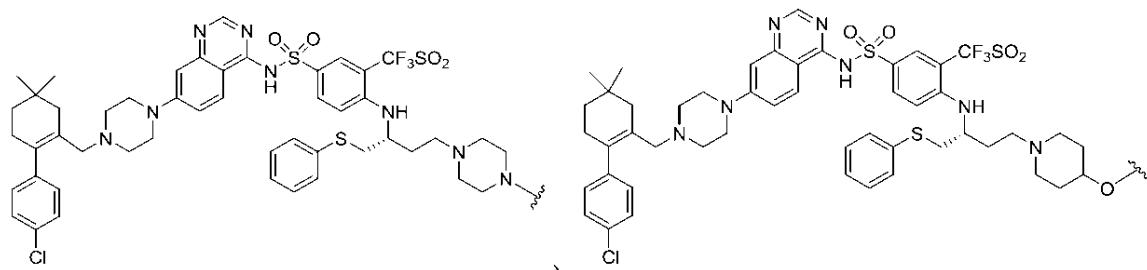
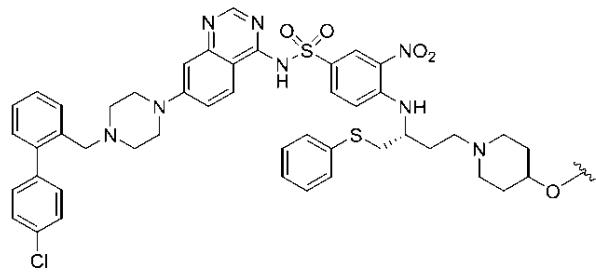
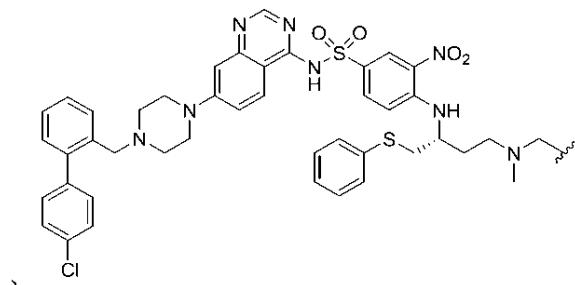
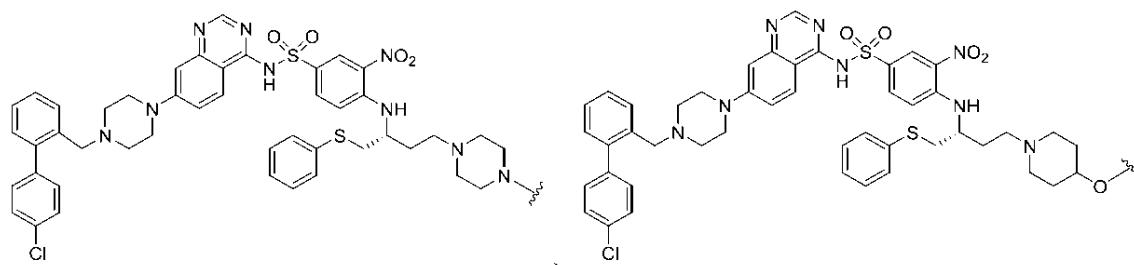
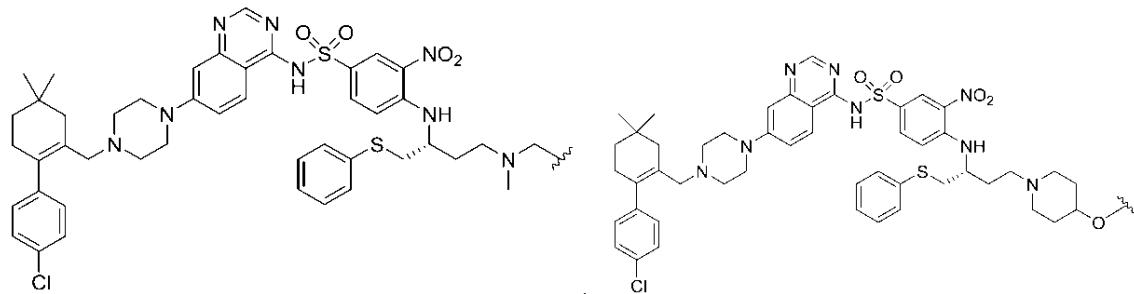
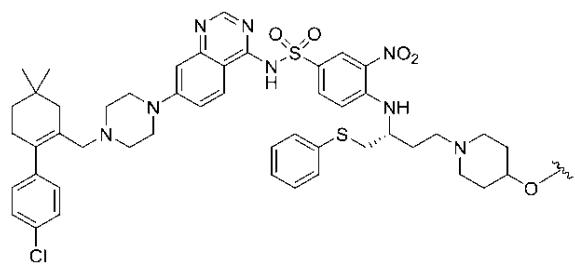


30

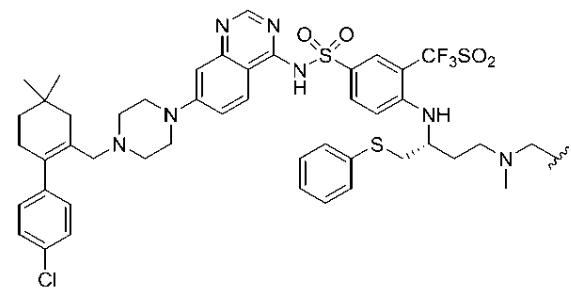


40

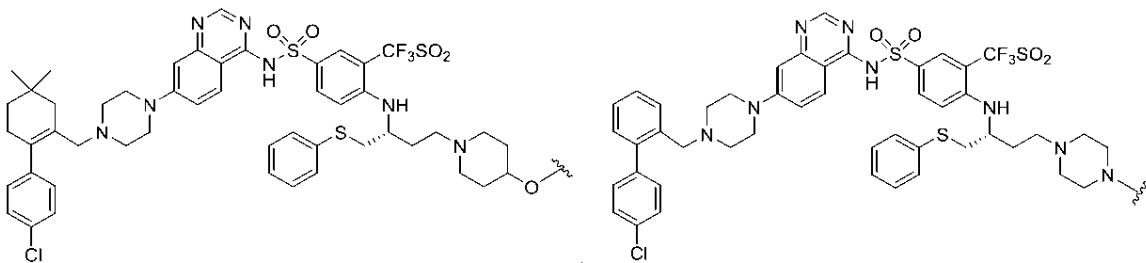
【化 2 0】



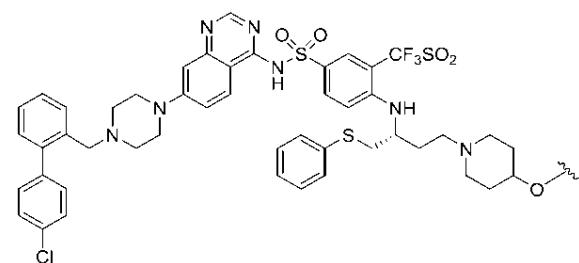
【化 2 1】



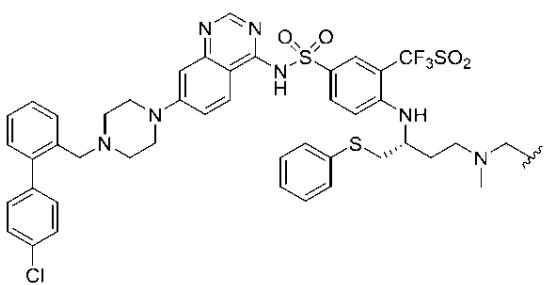
10



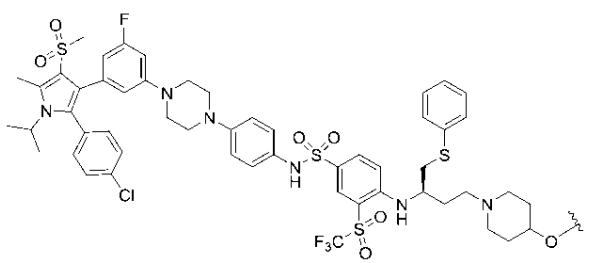
20



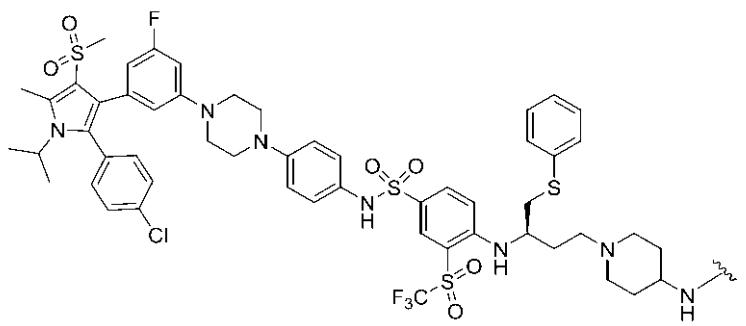
30



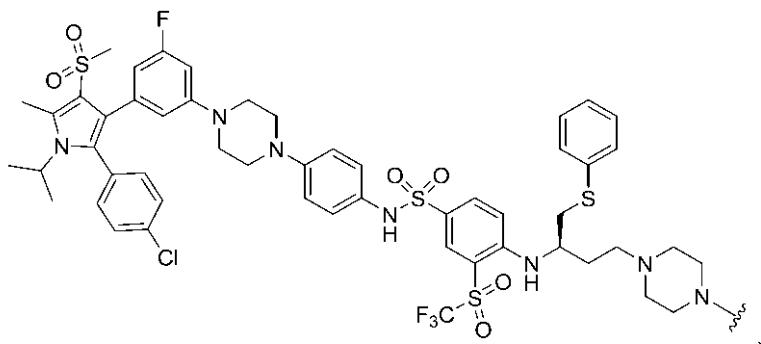
40



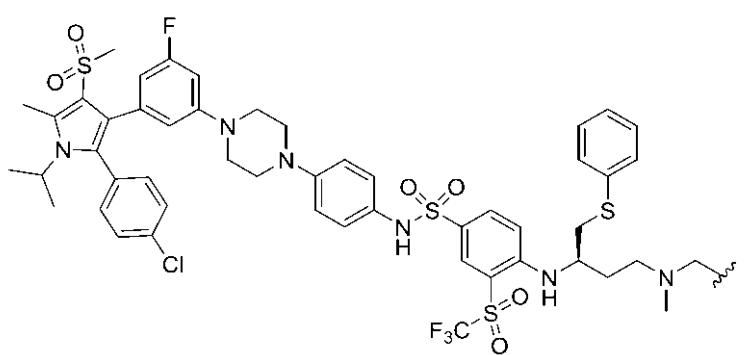
【化 2 2】



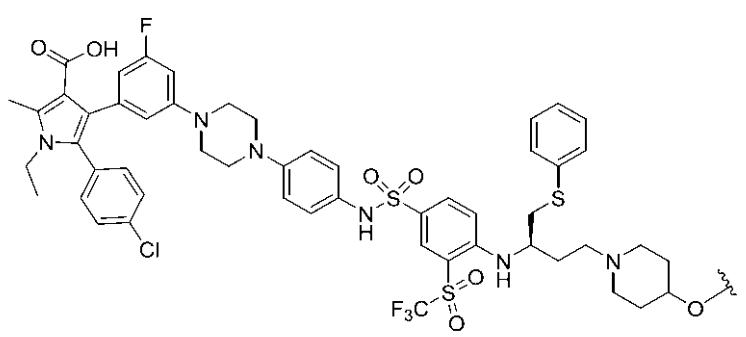
10



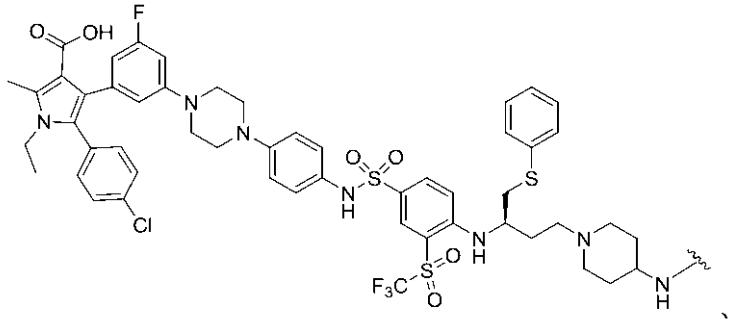
20



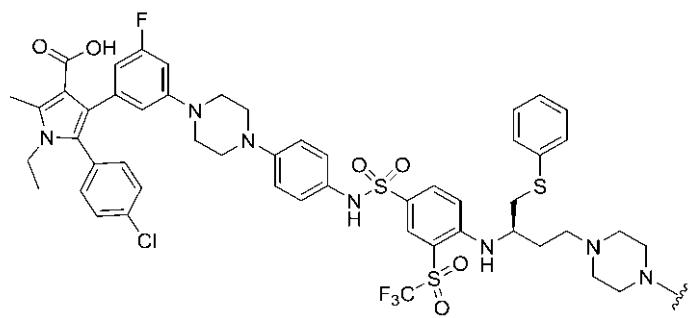
30



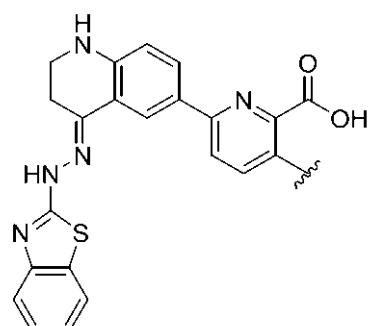
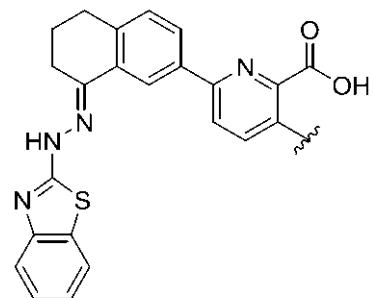
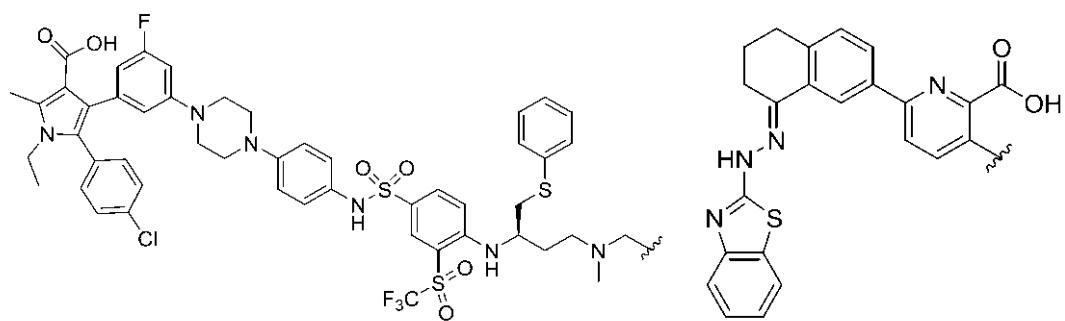
40



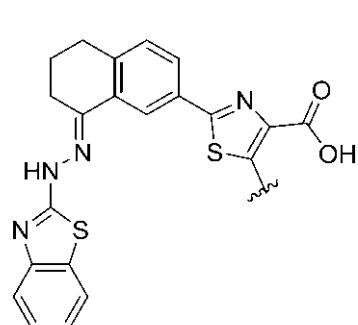
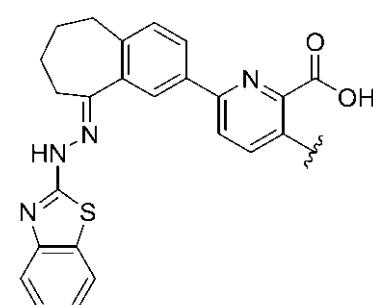
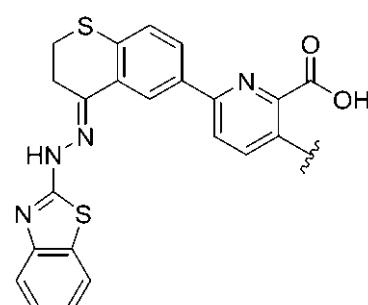
【化 2 3】



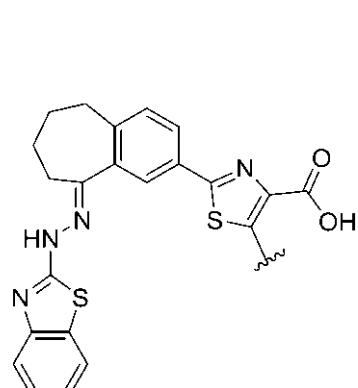
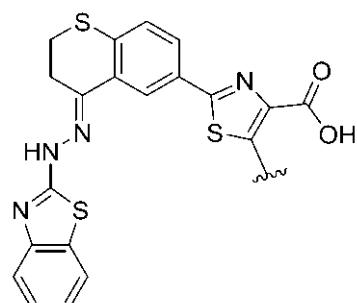
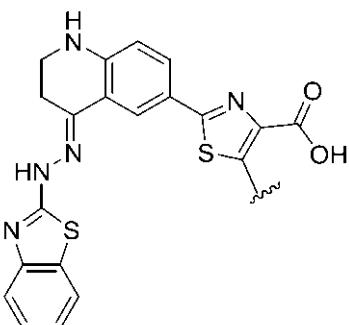
10



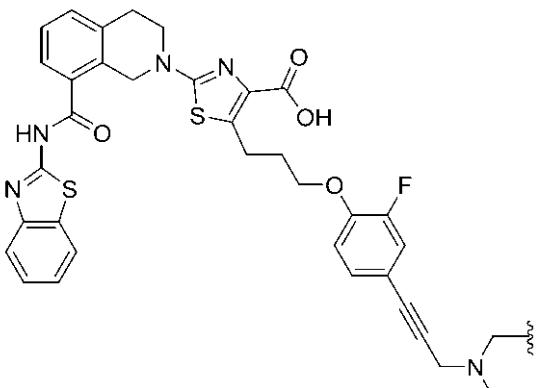
20



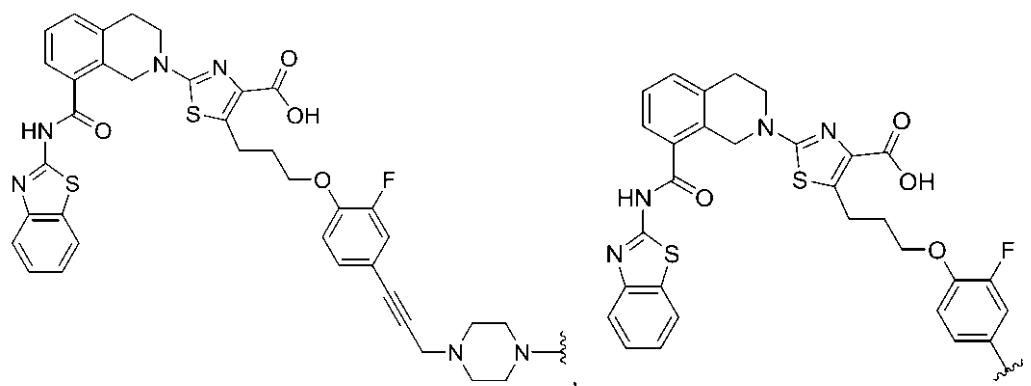
30



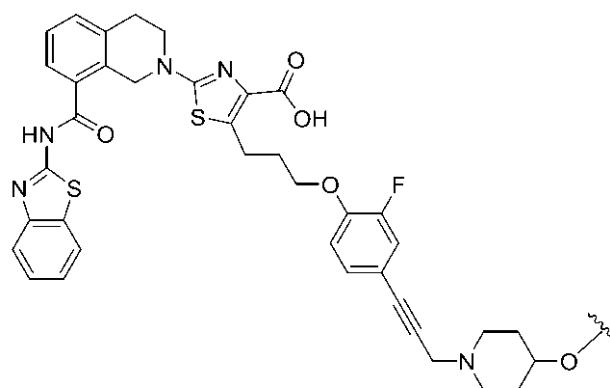
40



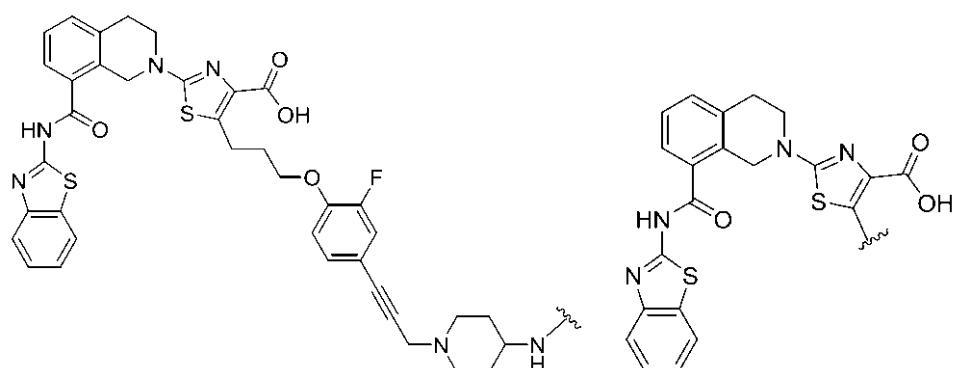
【化 24】



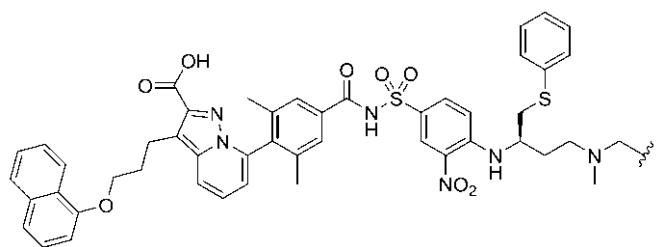
10



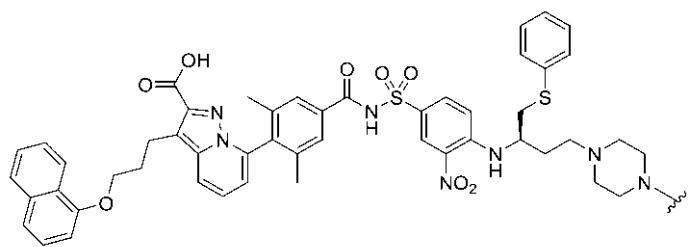
20



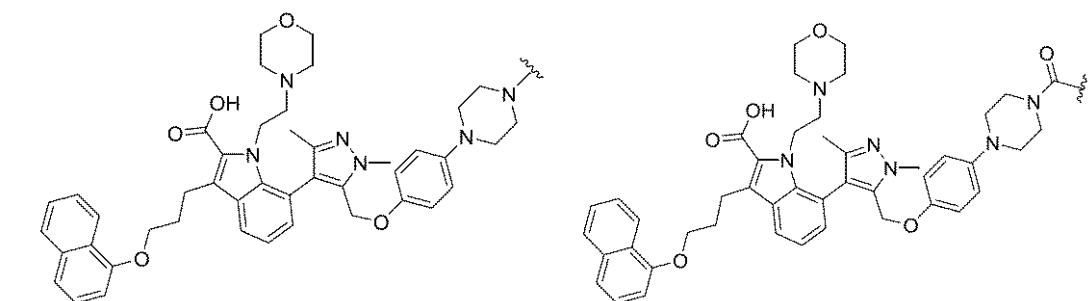
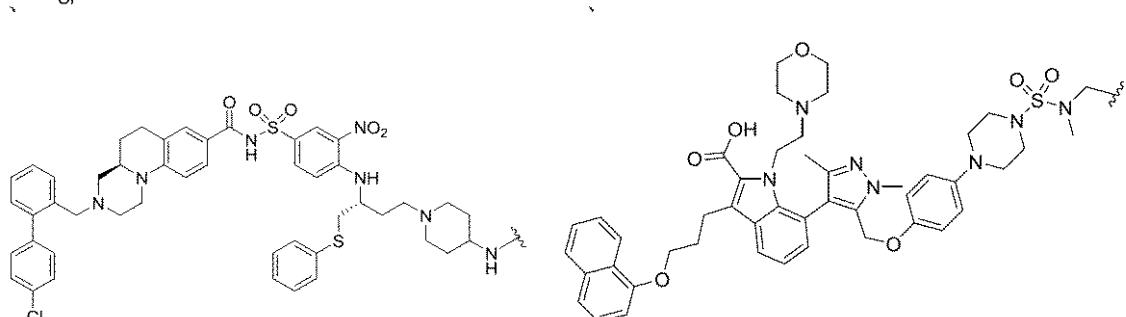
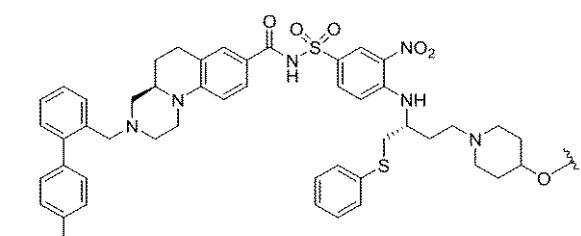
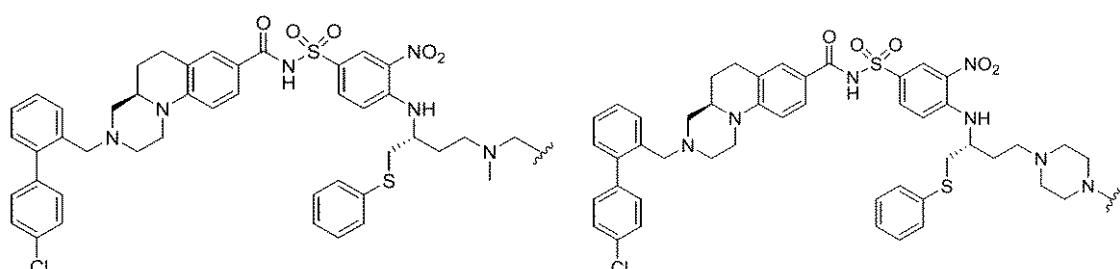
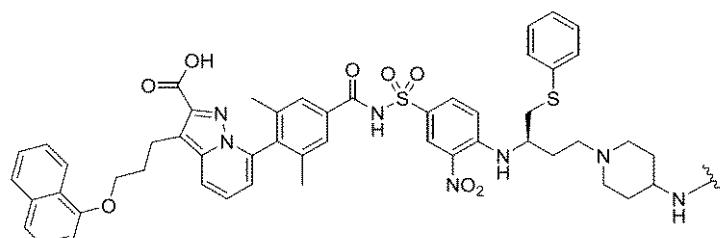
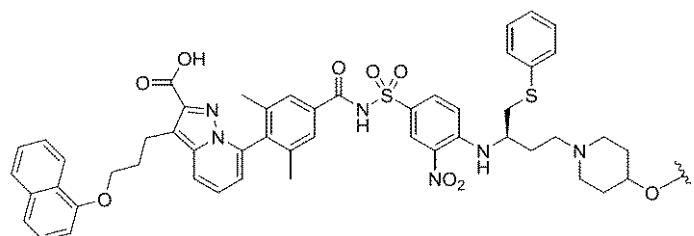
30



40



【化 25】



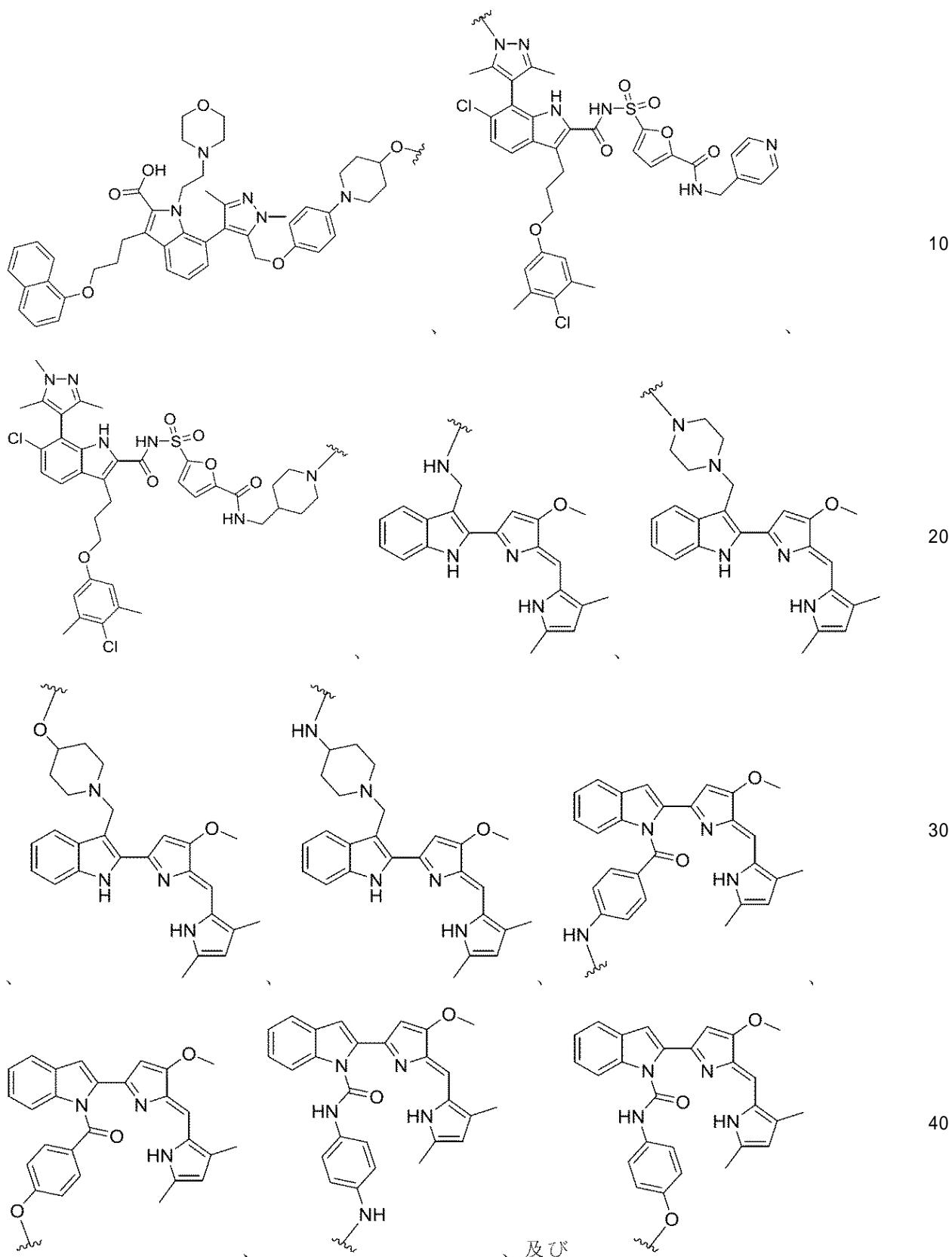
10

20

30

40

【化 2 6】



からなる群から選択され、

R^3 は、存在しないか、結合、または置換もしくは未置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルであり

、

A は、存在しないか、結合、置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ アリール、置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ シクロアルキル、または置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ ヘテロ環基で

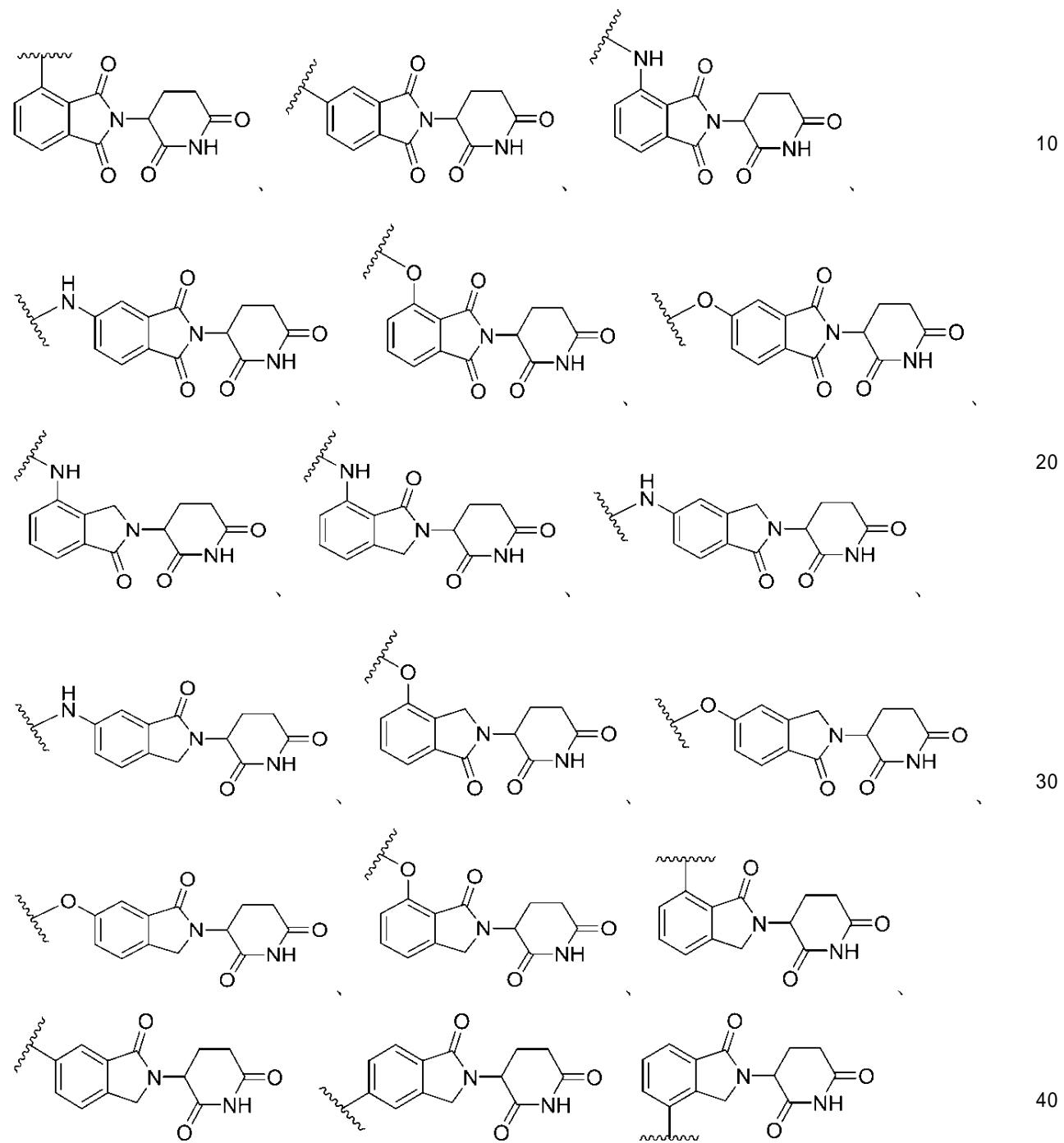
あり、

R^4 は、結合または置換もしくは未置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルであり、

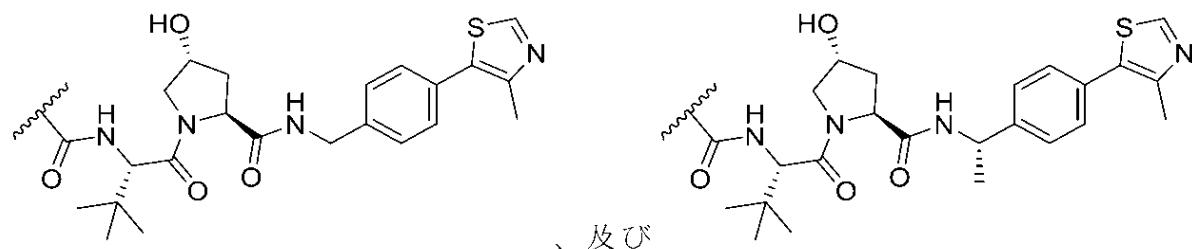
n は、0 ~ 5 の整数であり、

R_2 は、

【化 27】



【化28】



、及び

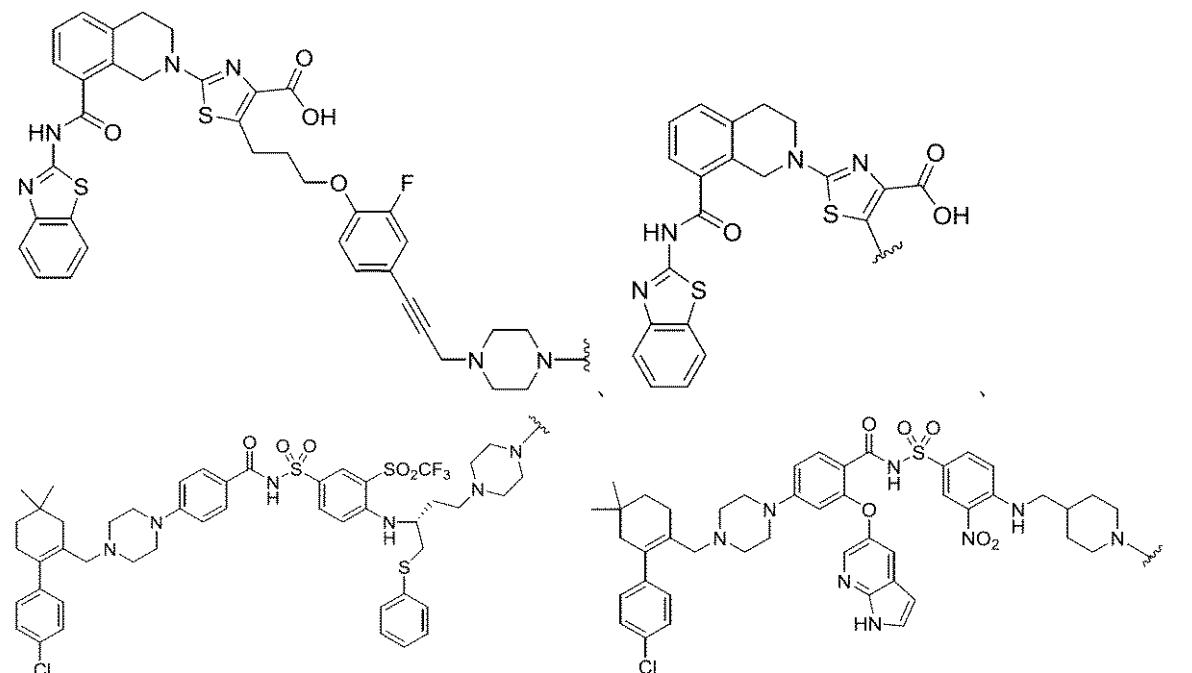
からなる群から選択される。

10

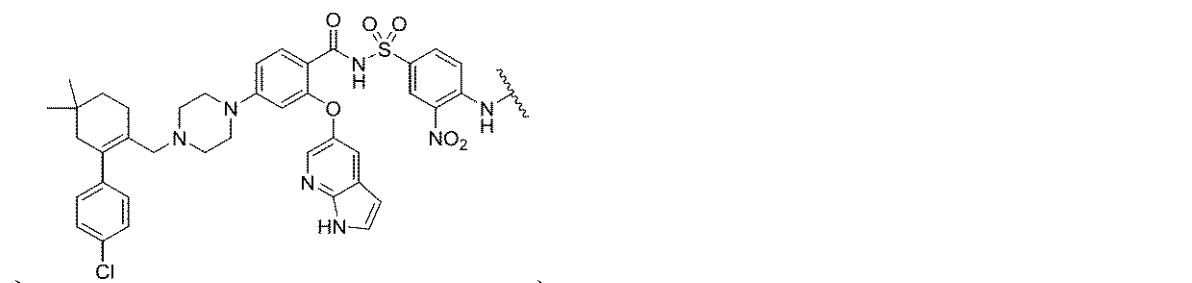
【0020】

ある実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(I)の化合物のいずれかを含み、式中、 R^1 は、

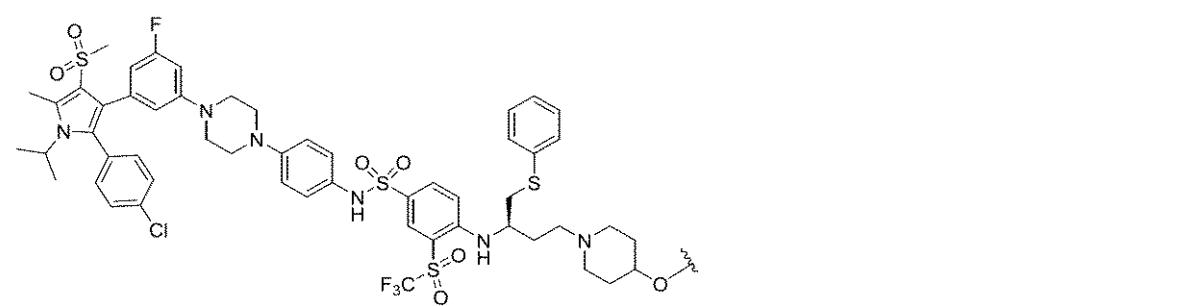
【化29】



20

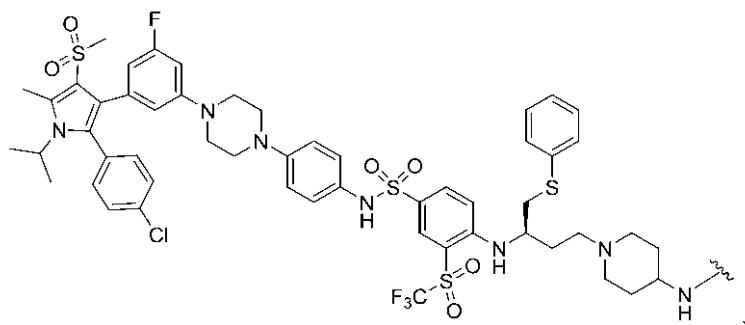


30

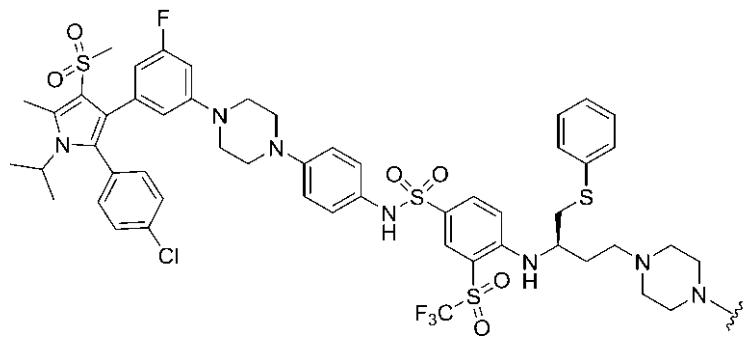


40

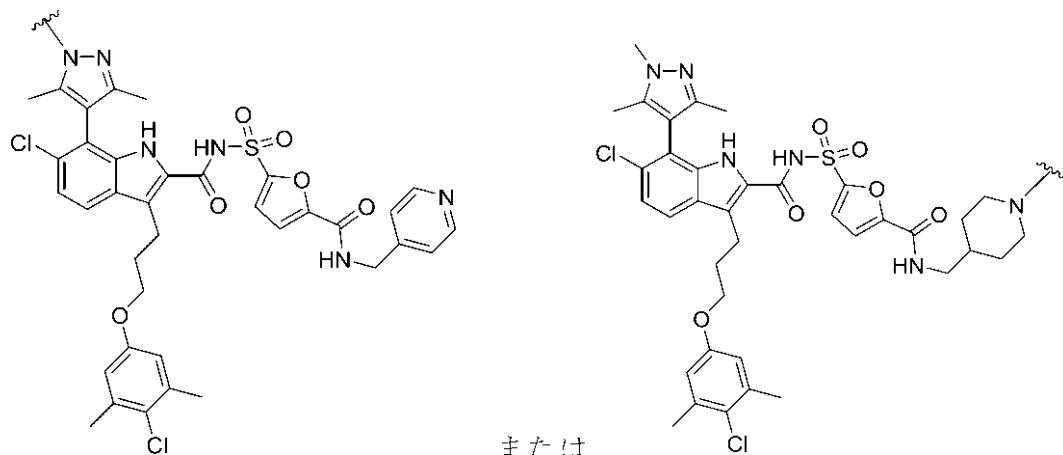
【化 3 0】



10



20



30

であり得る。

【0021】

ある実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R³は、存在しないか、未置換のC₁-C₆アルキル、または置換もしくは未置換のC₃-C₆ケトンであり得る。

【0022】

好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R³は、存在しないか、結合、未置換のC₁-C₃アルキル、または未置換のC₃-C₆ケトンであり得る。

【0023】

さらに好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R³は、存在しないか、結合、2-ペンタノン、または未置換のC₂-C₃アルキルであり得る。

【0024】

別の実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、Aは、存在しないか、結合、または置換もしくは未置換のC₁-C₆ヘテロ環基であり得る。

40

50

【0025】

好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、Aは、存在しないか、結合、または未置換のC₅ヘテロ環基であり得る。

【0026】

さらに好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、Aは、存在しないか、結合、またはトリアゾールであり得る。

【0027】

別の実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、nは0～3であり得る。

10

【0028】

好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、nは0～2であり得る。

【0029】

さらに好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、nは1～2であり得る。

【0030】

別の実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R⁴は、結合または置換もしくは未置換のC₁～C₁₀アルキルであり得る。

20

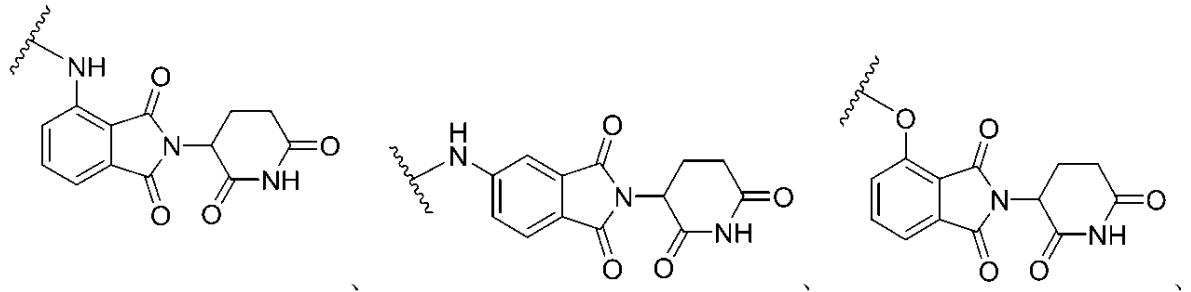
【0031】

好ましい実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R⁴は、結合であるか、または置換C₁～C₁₀アルキルであり得る。

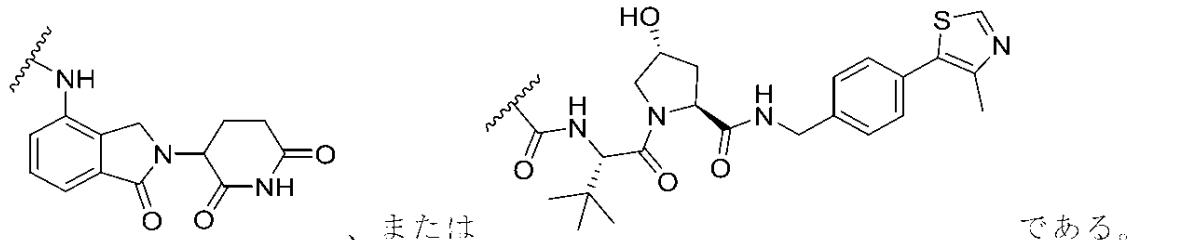
【0032】

別の実施形態では、式(II)の化合物は、先行する式(II)の化合物のいずれかを含み、式中、R²は、

【化31】



30



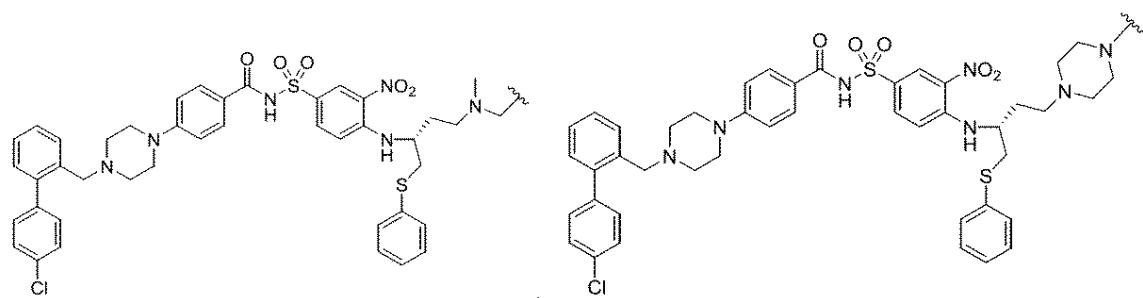
40

である。

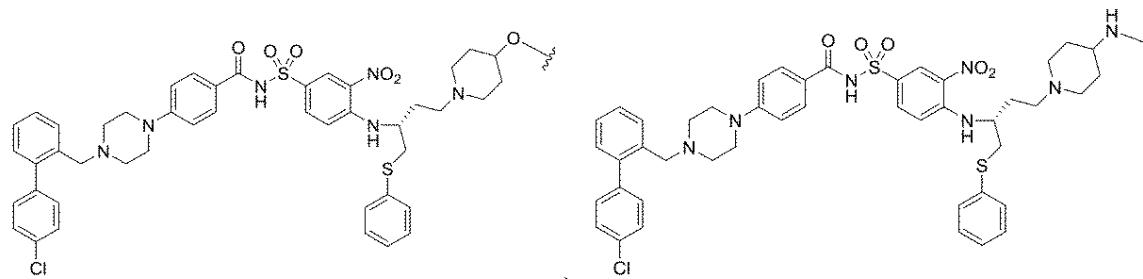
【0033】

1つの実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

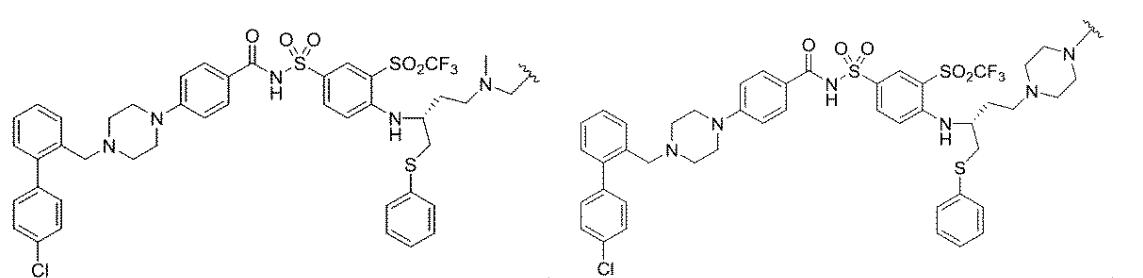
【化 3 2】



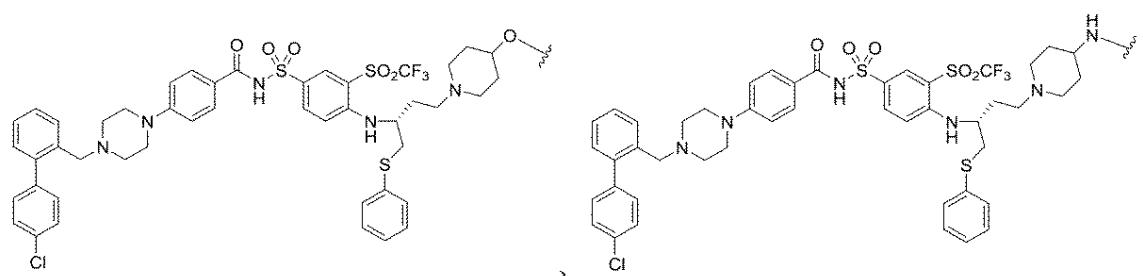
10



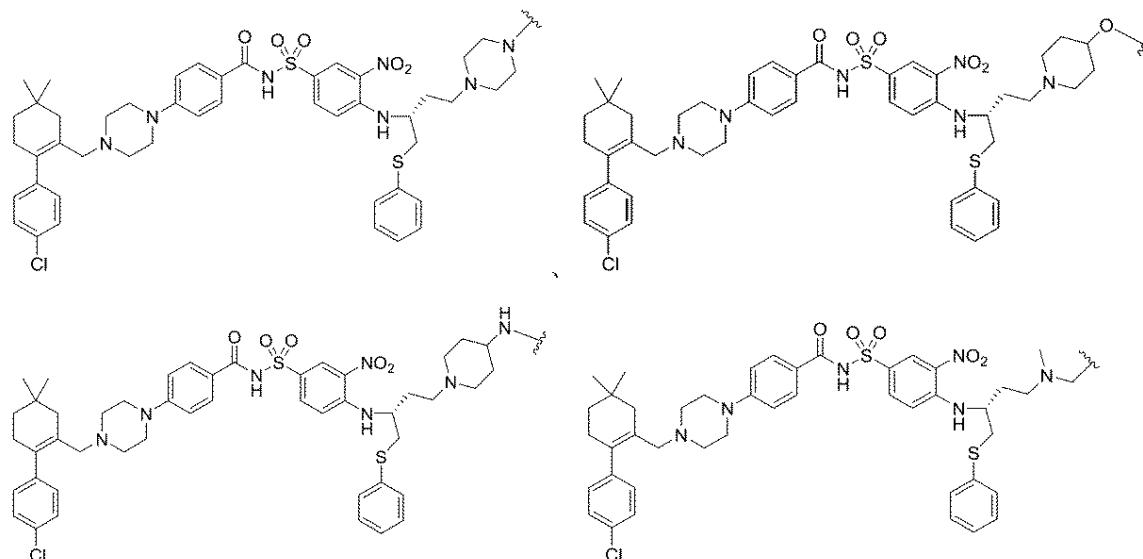
20



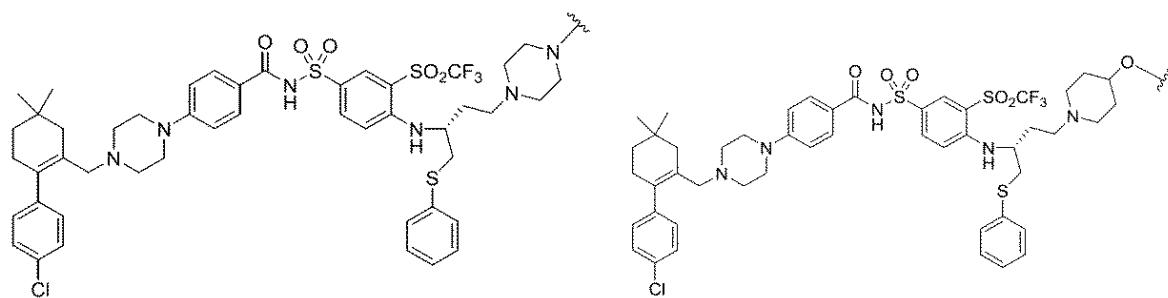
30



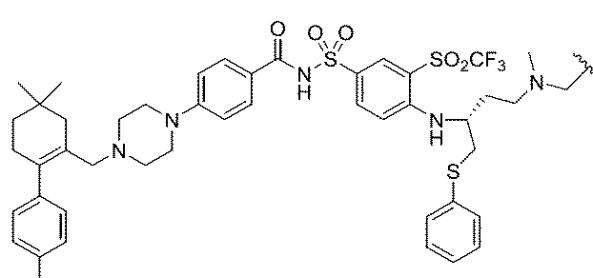
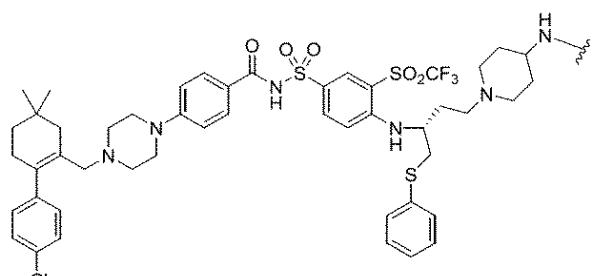
40



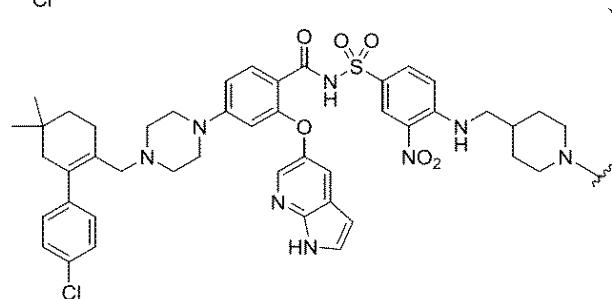
【化 3 3】



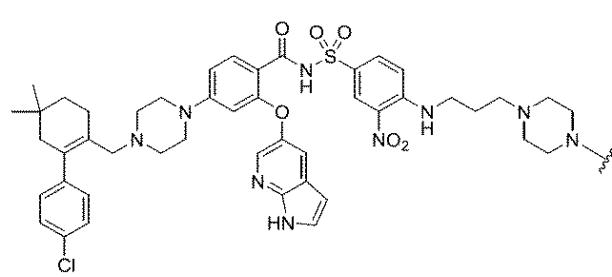
10



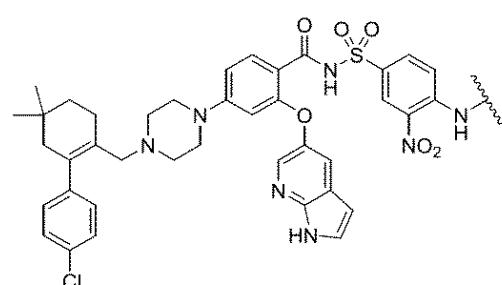
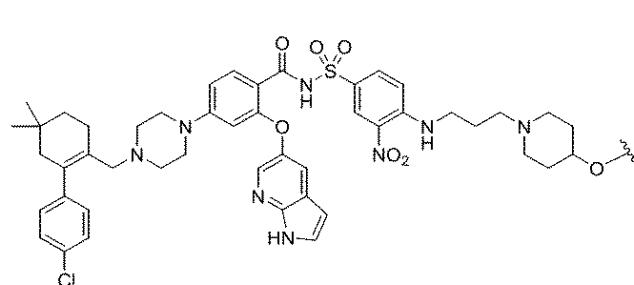
20



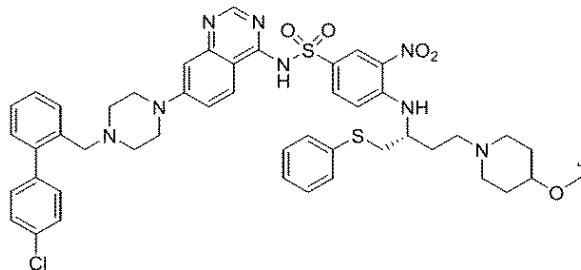
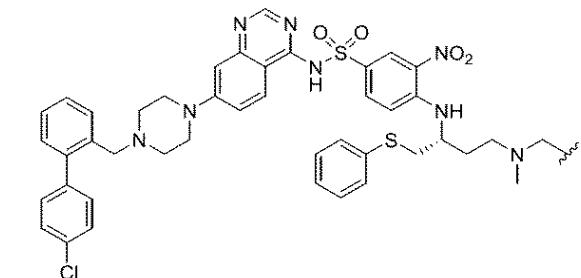
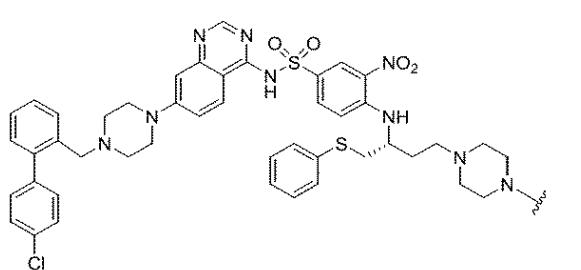
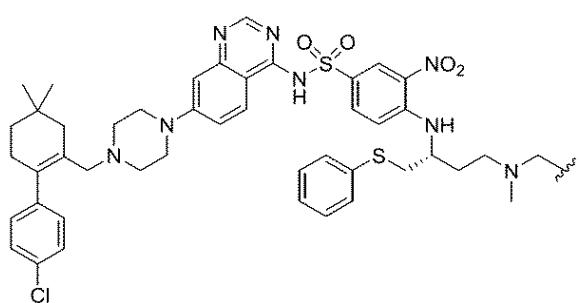
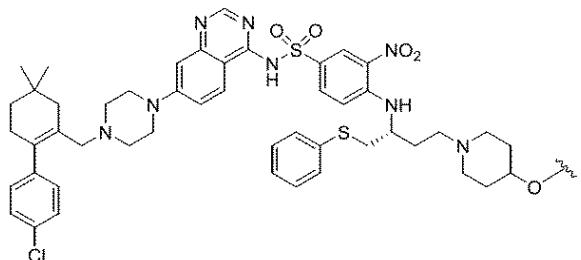
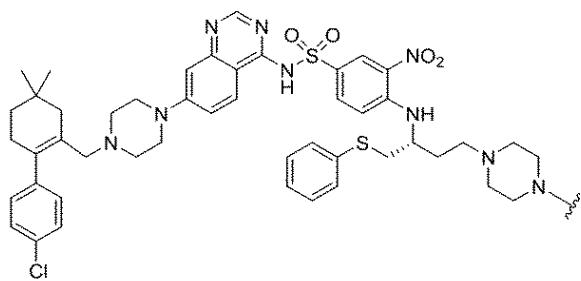
30



40



【化 3 4】



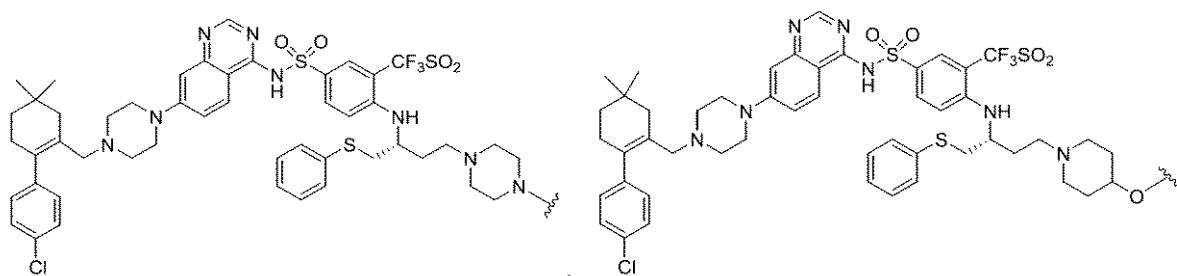
10

20

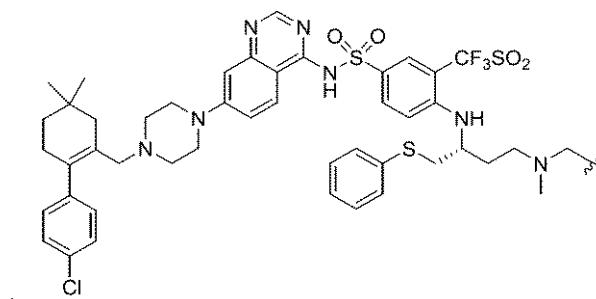
30

40

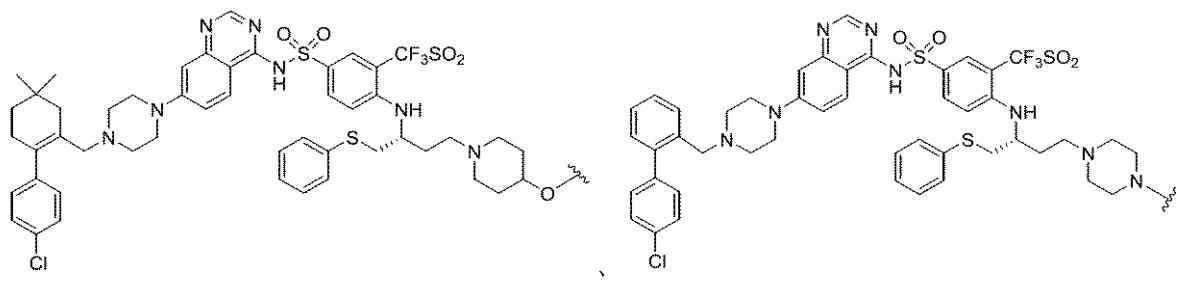
【化 3 5】



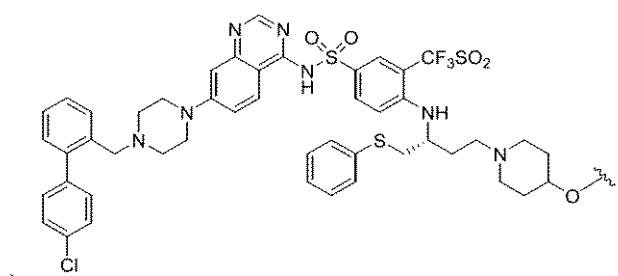
10



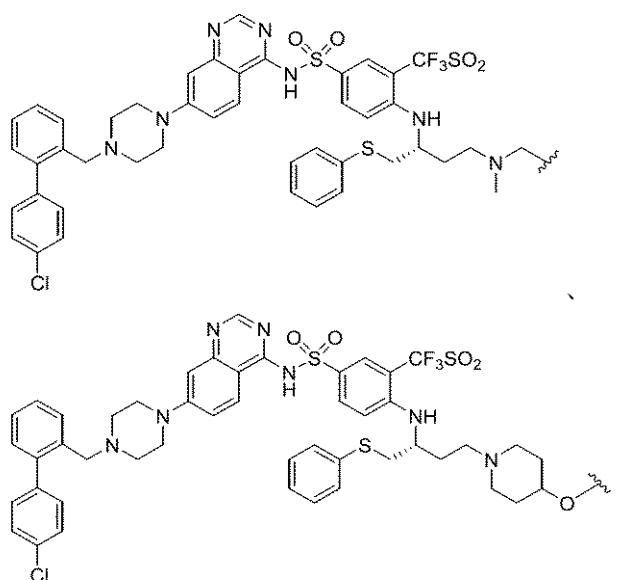
20



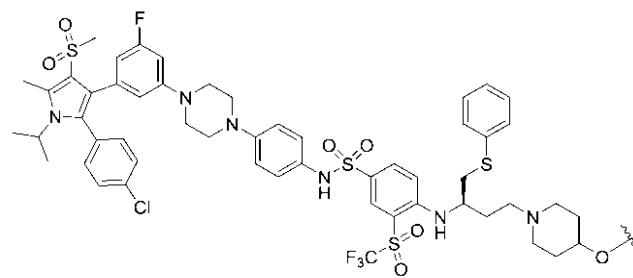
30



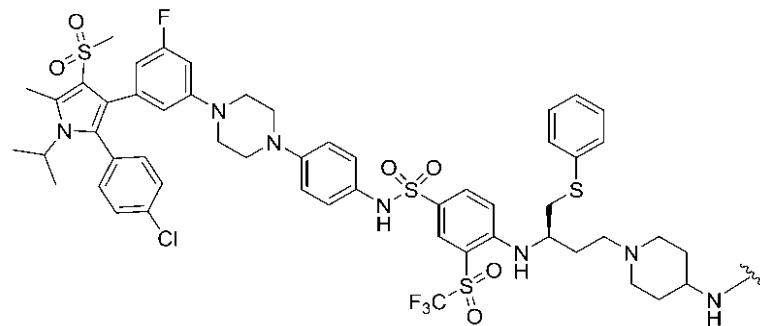
40



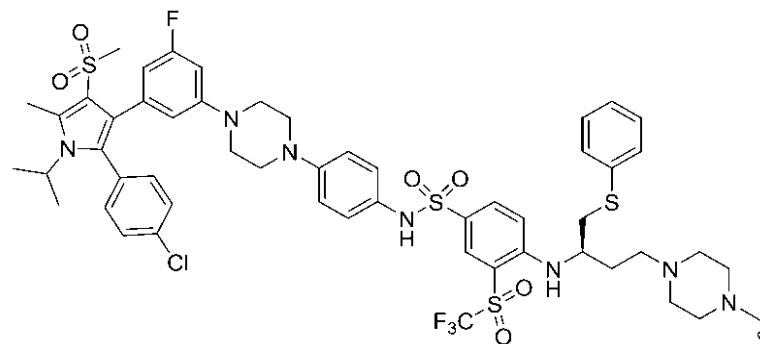
【化 3 6】



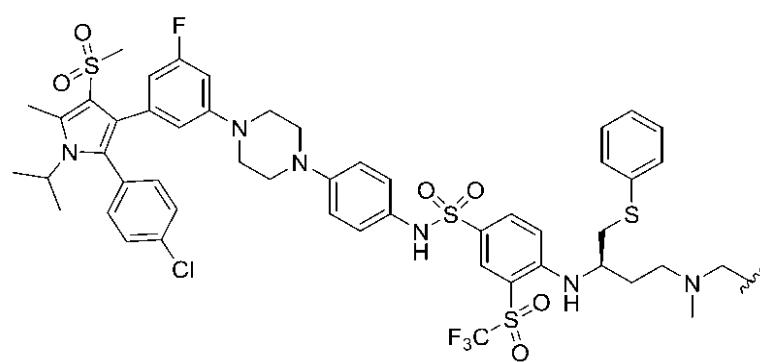
10



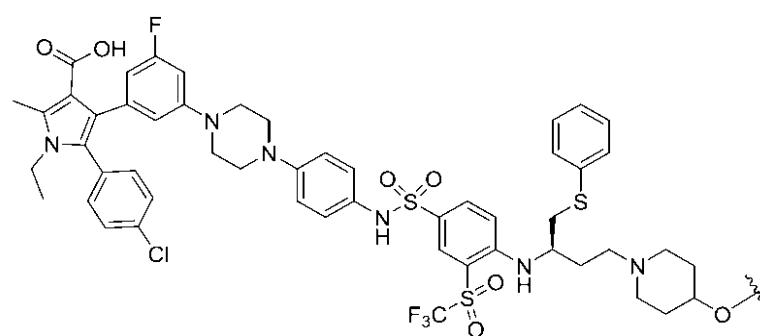
20



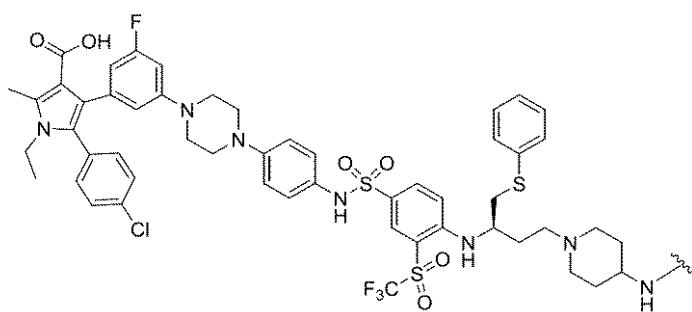
30



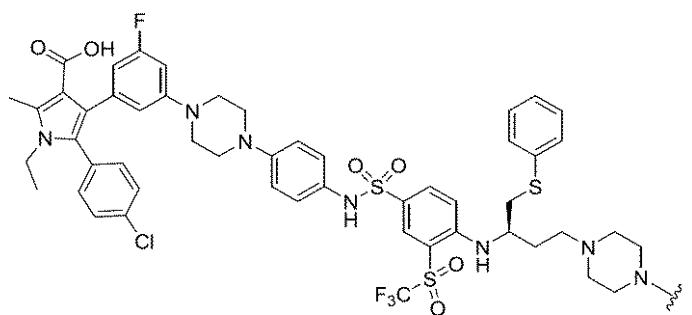
40



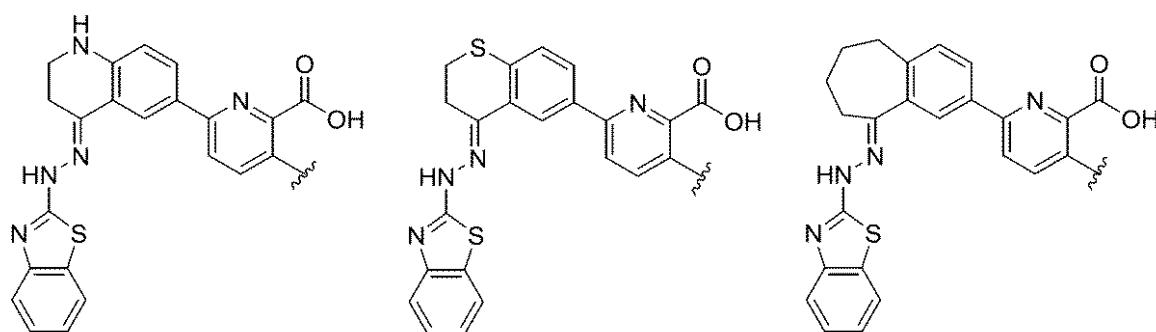
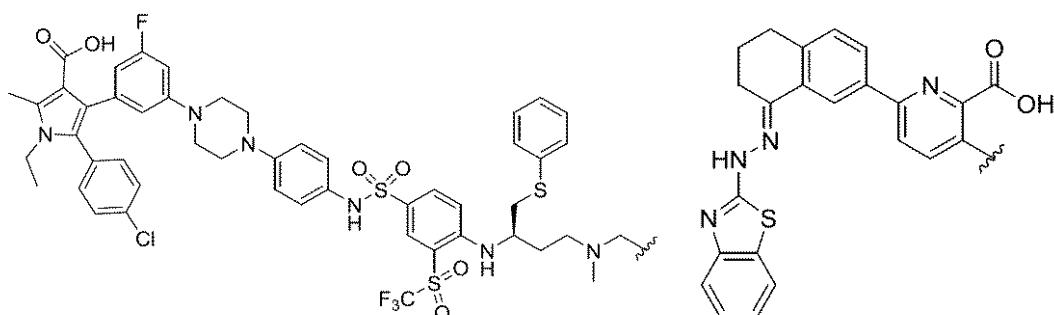
【化 3 7】



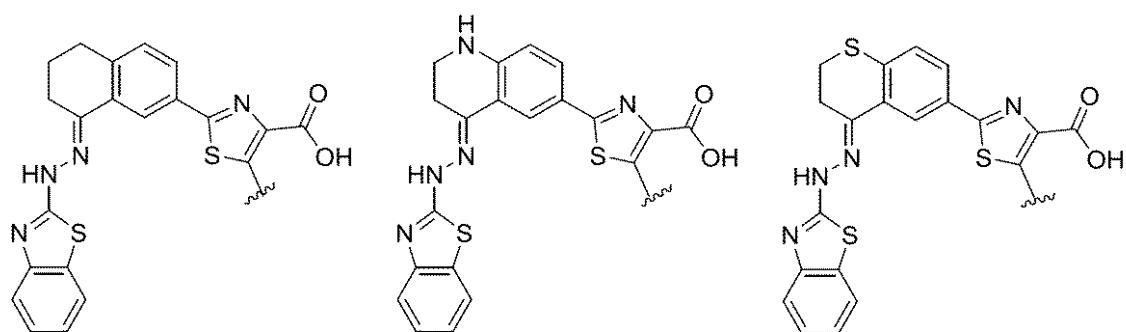
10



20

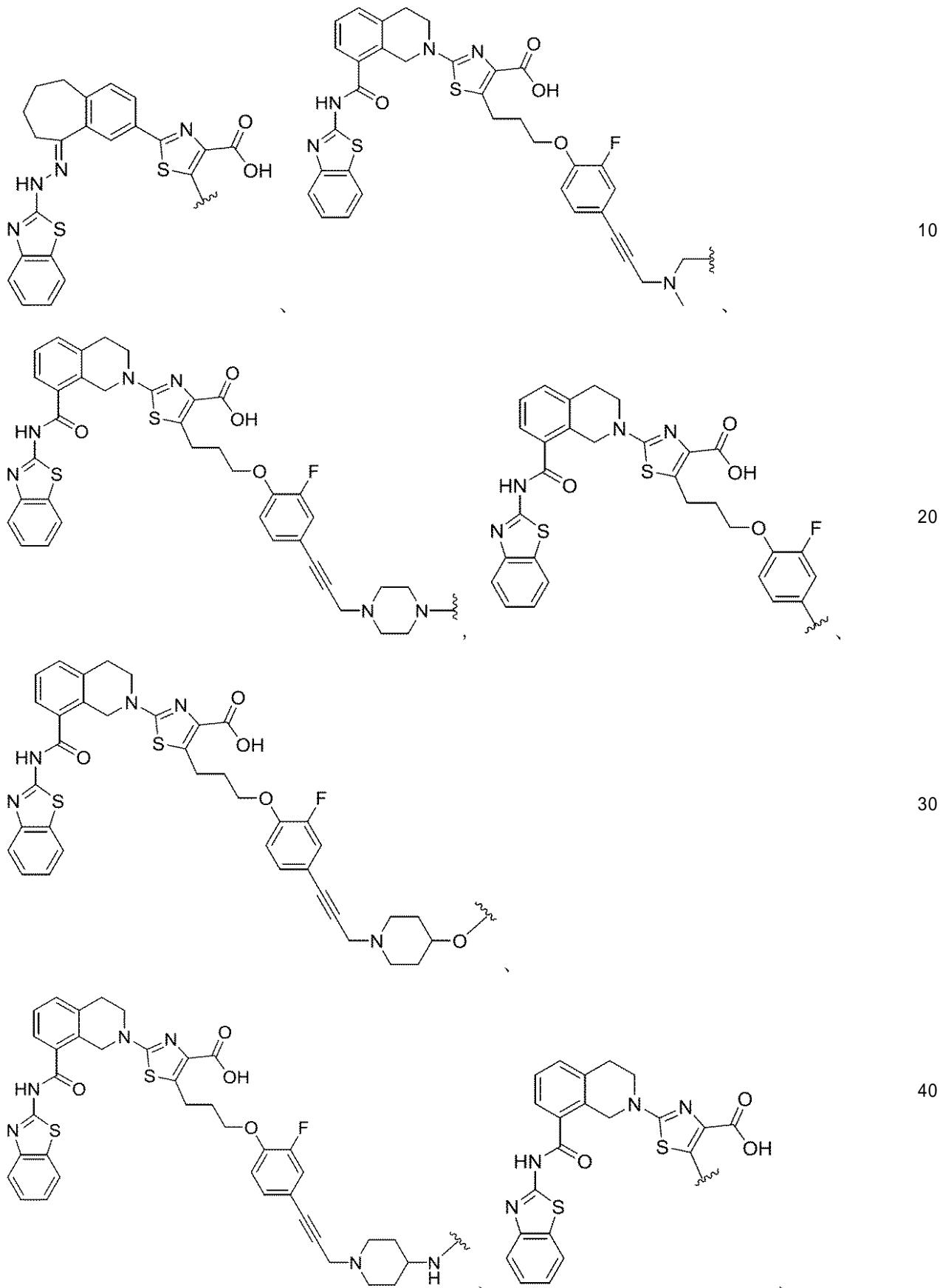


30

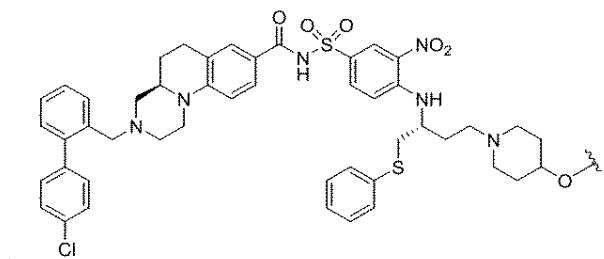
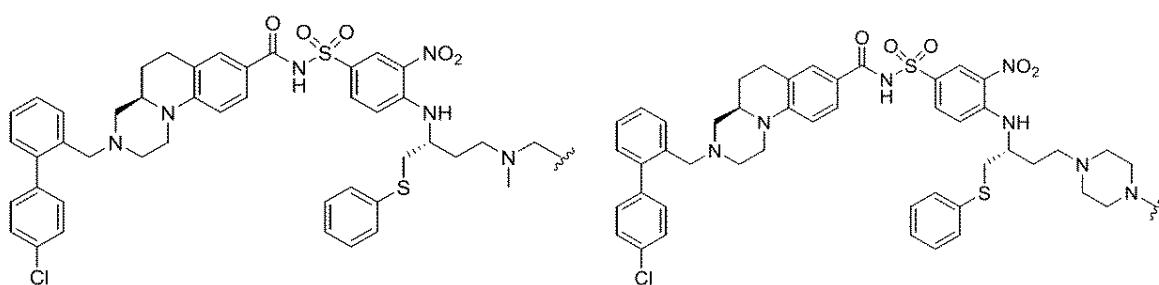
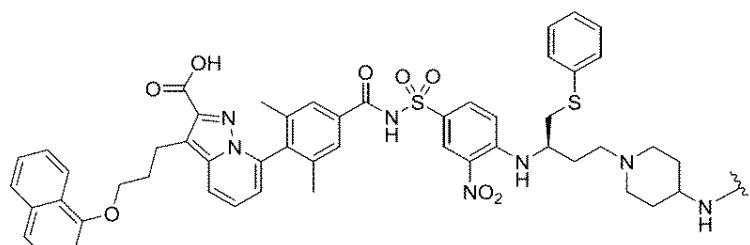
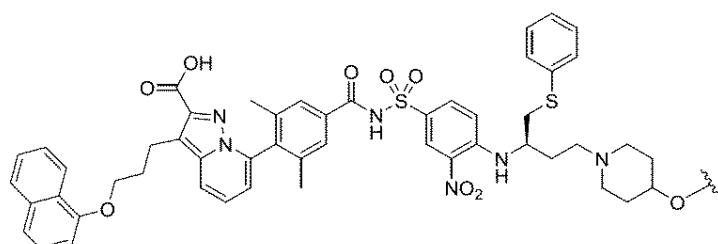
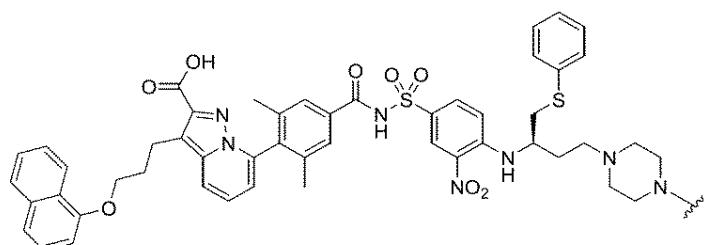
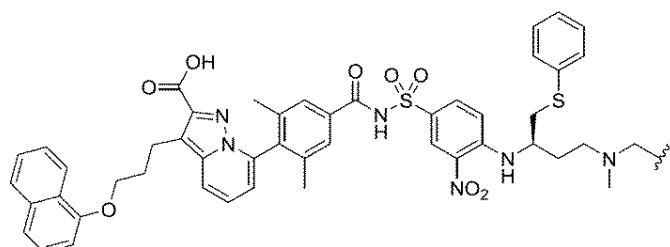


40

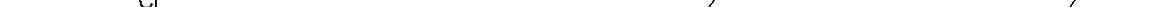
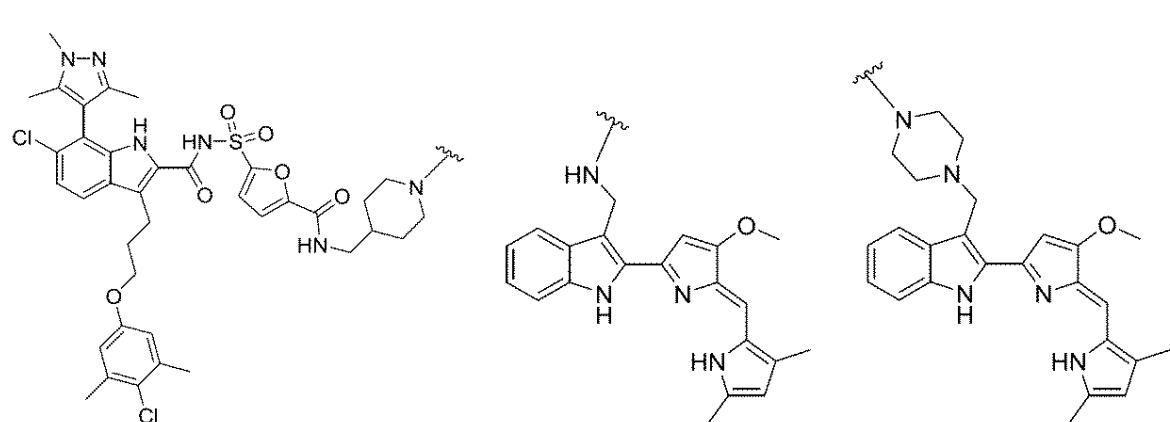
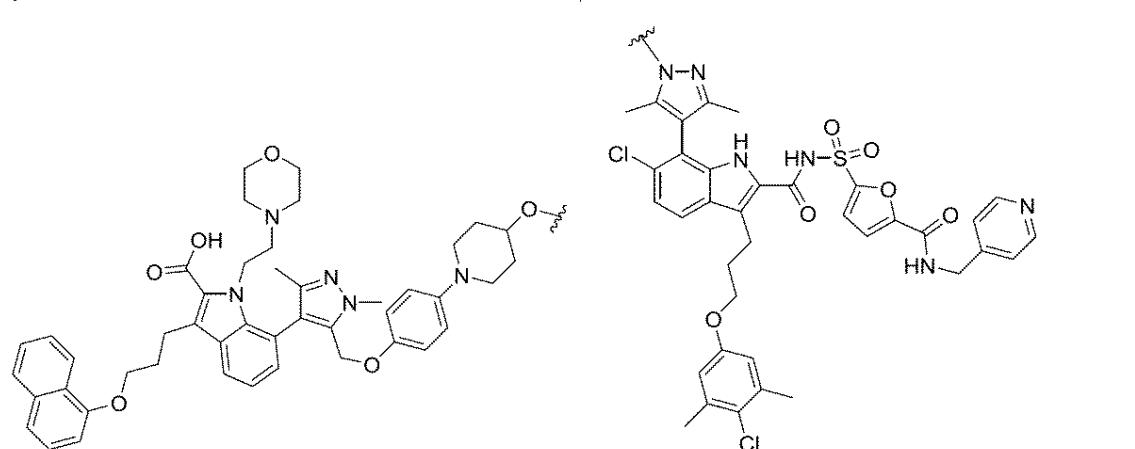
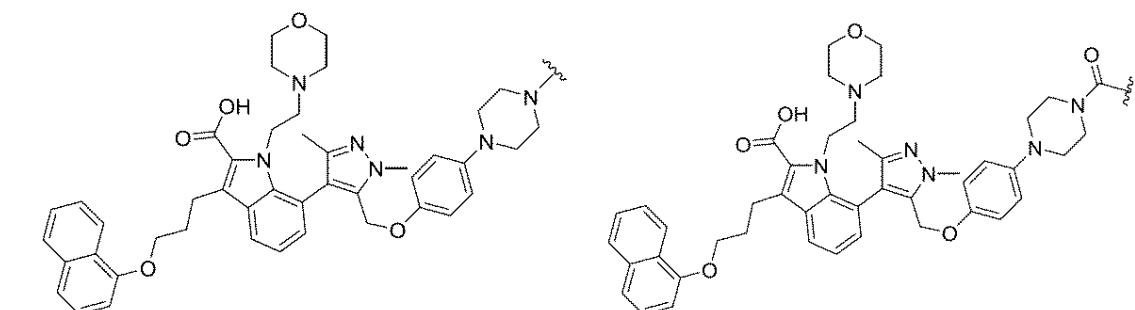
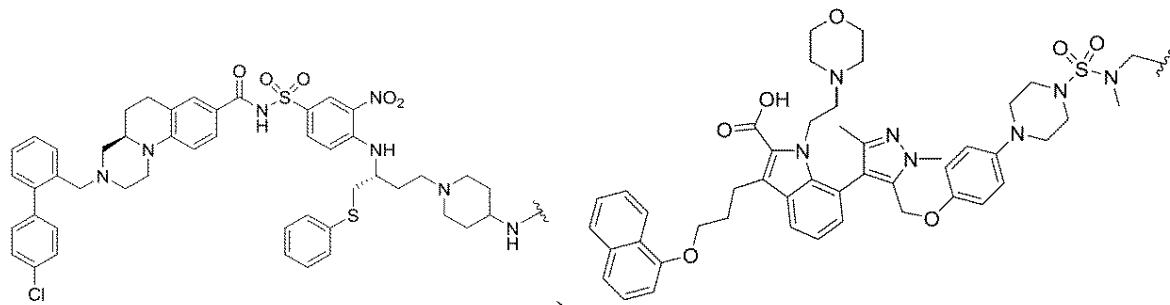
【化 3 8】



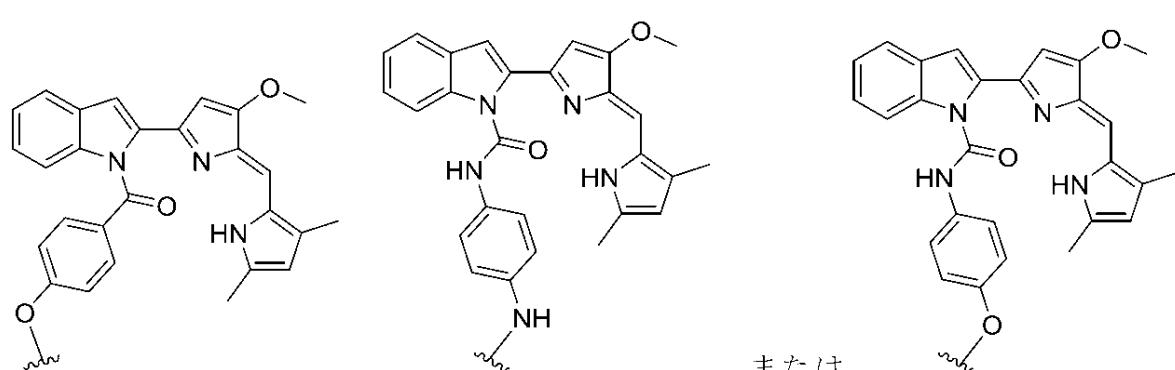
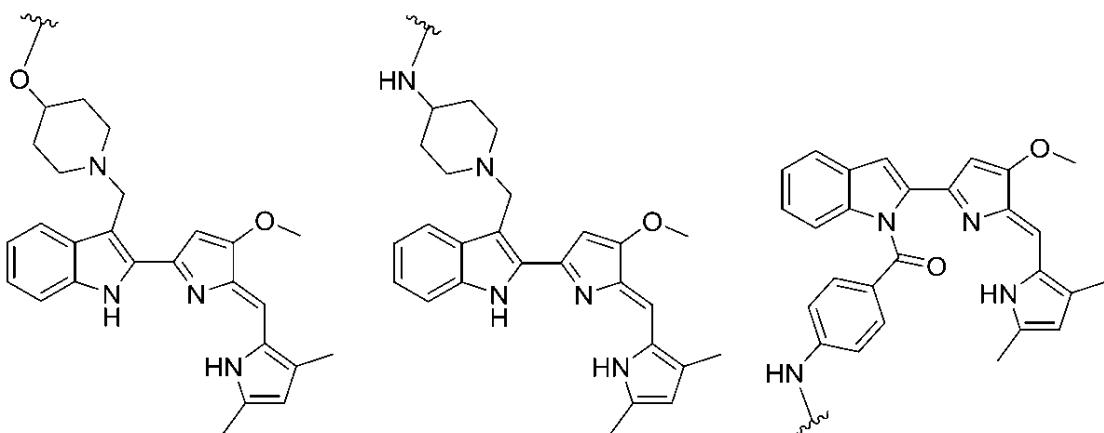
【化 3 9】



【化 4 0】



【化41】



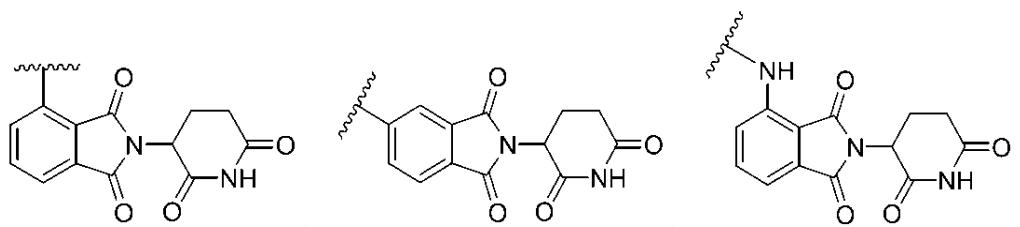
10

20

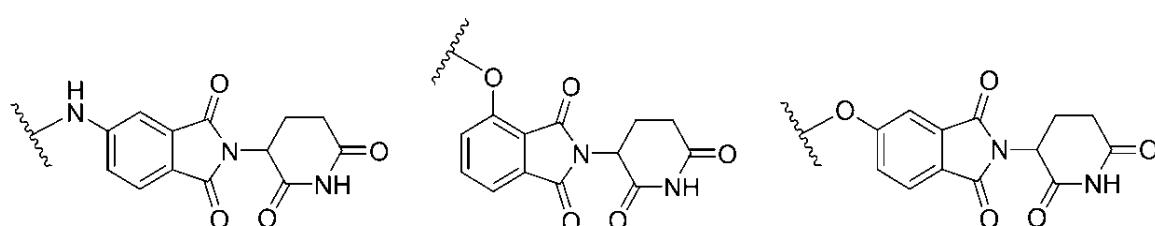
、または

でよく、R³は、存在しなくても、未置換のC₁ - C₆アルキル、または置換もしくは未置換のC₃ - C₆ケトンでもよく、Aは、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換のC₁ - C₆ヘテロ環基でもよく、nは、0 ~ 3でよく、R⁴は、結合でも、置換もしくは未置換のC₁ - C₁₀アルキルでもよく、R²は、

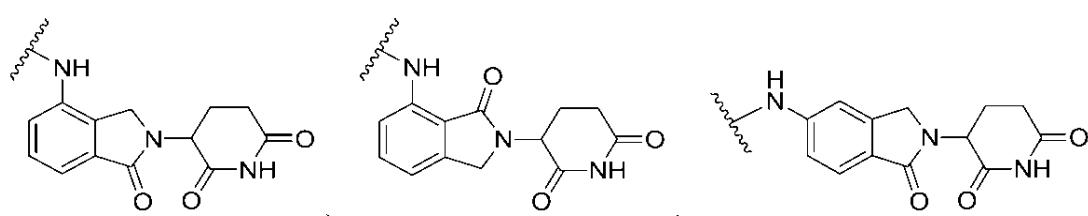
【化42】



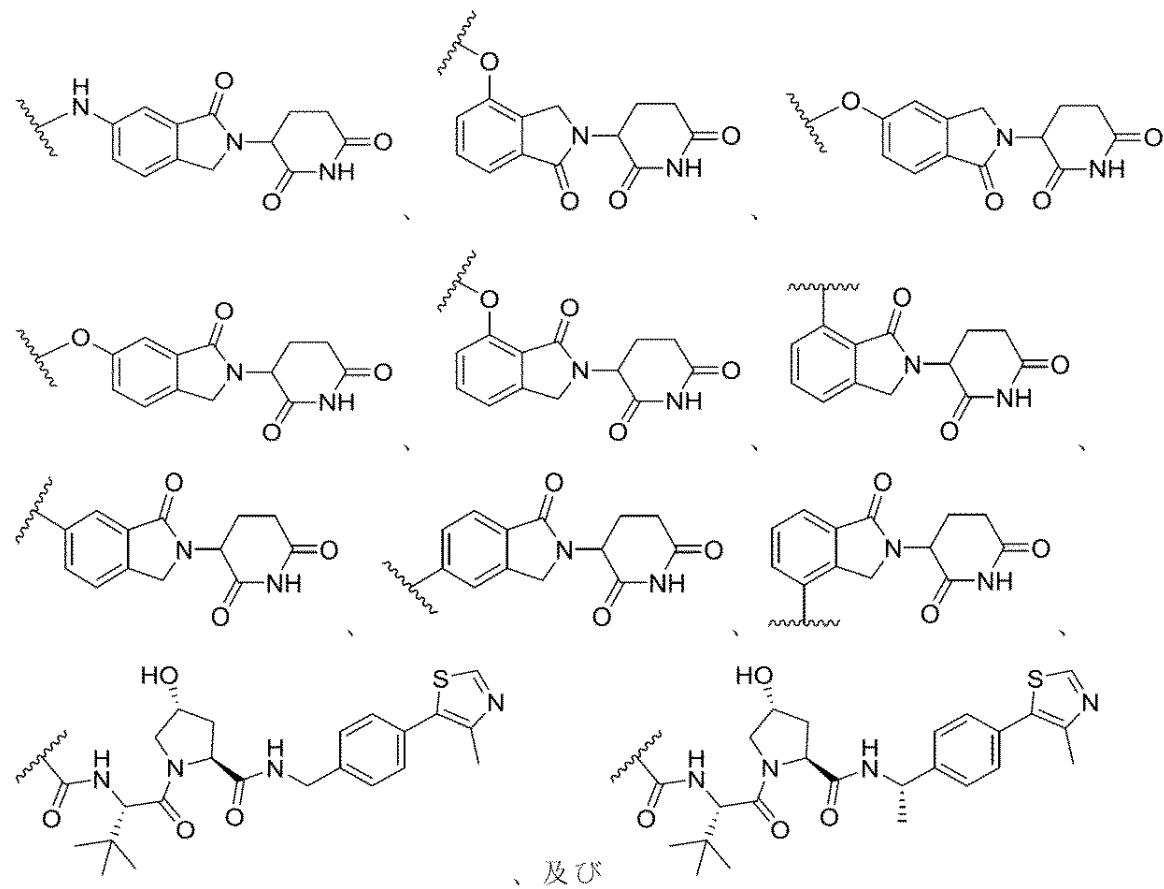
30



40



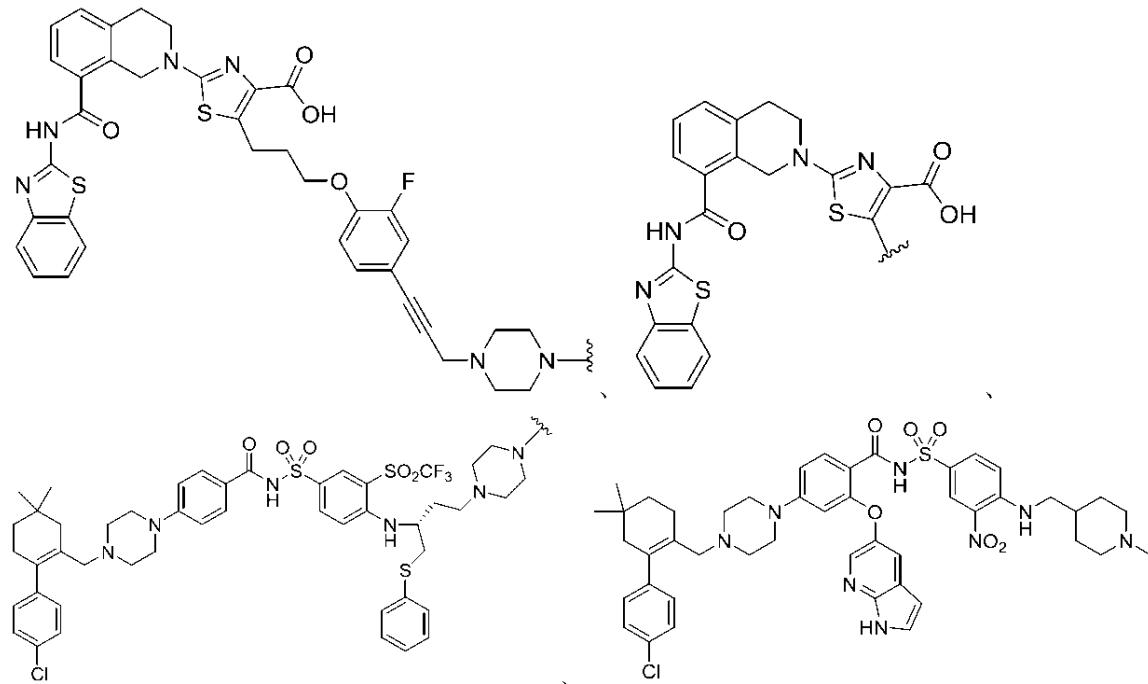
【化43】



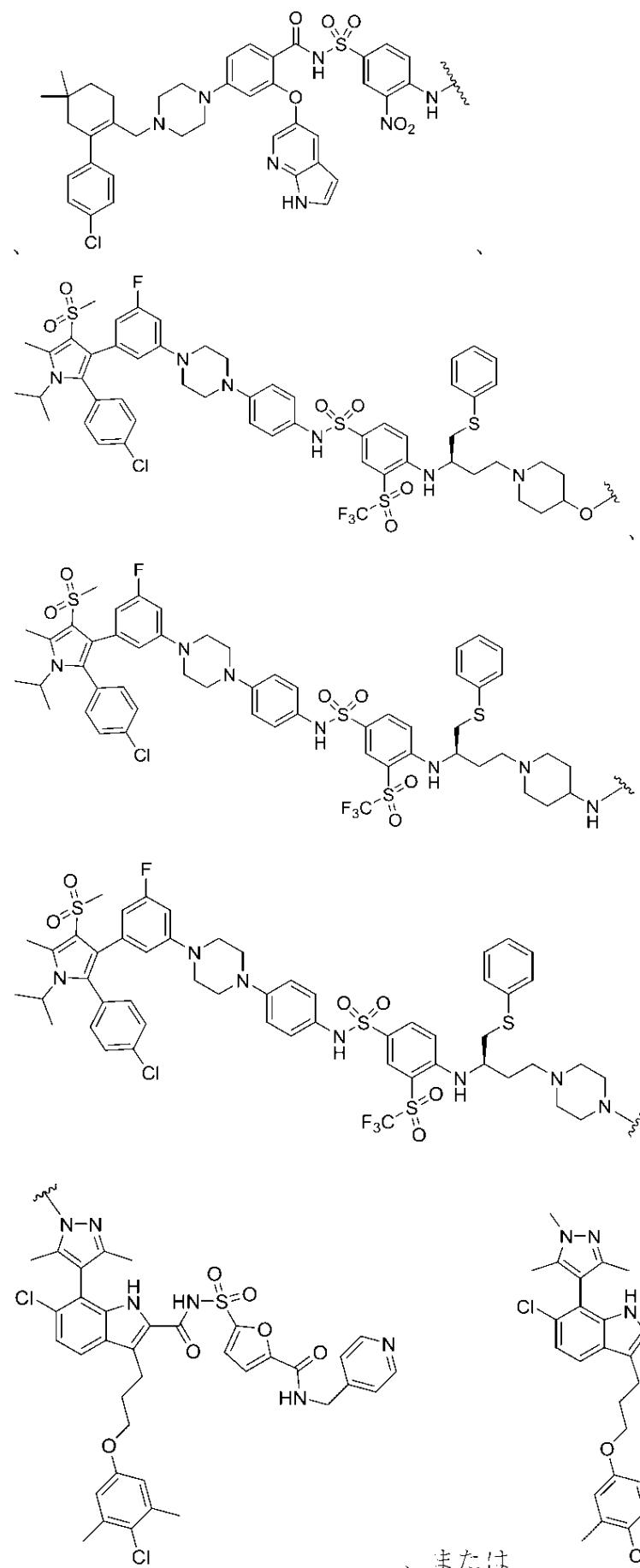
でよい。

【0034】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、
【化44】



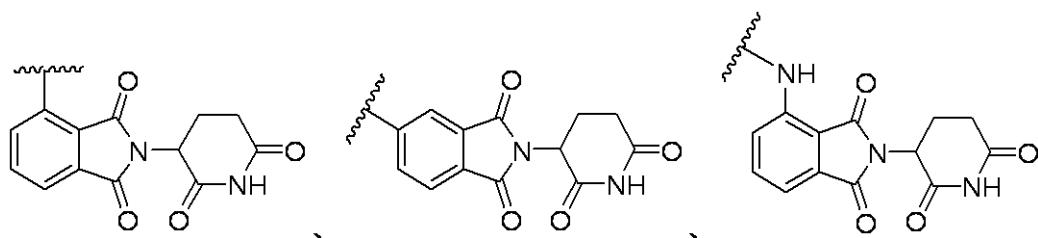
【化 4 5】



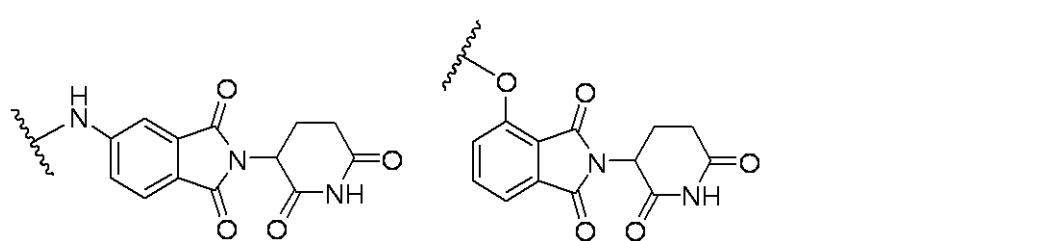
でよく、R³は、存在しなくても、未置換のC₁ - C₆アルキル、または置換もしくは未

置換の C₃ - C₆ ケトンでもよく、A は、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換の C₁ - C₆ ヘテロ環基でもよく、n は、0 ~ 3 でよく、R⁴ は、結合でも、置換もしくは未置換の C₁ - C₁₀ アルキルでもよく、R² は、

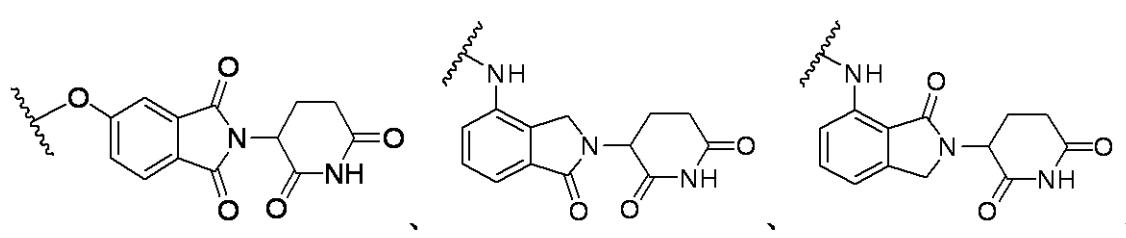
【化 4 6】



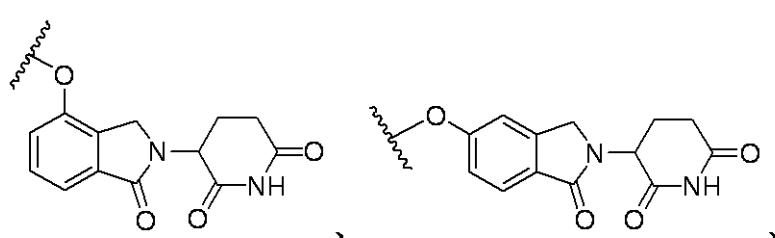
10



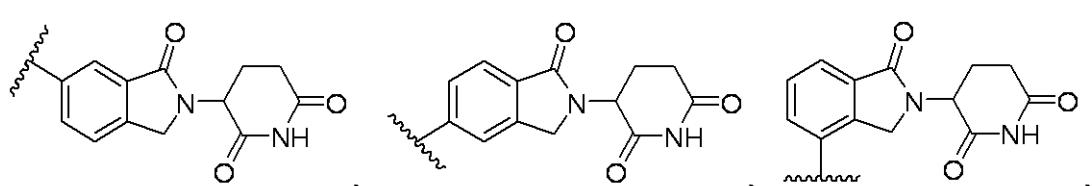
20



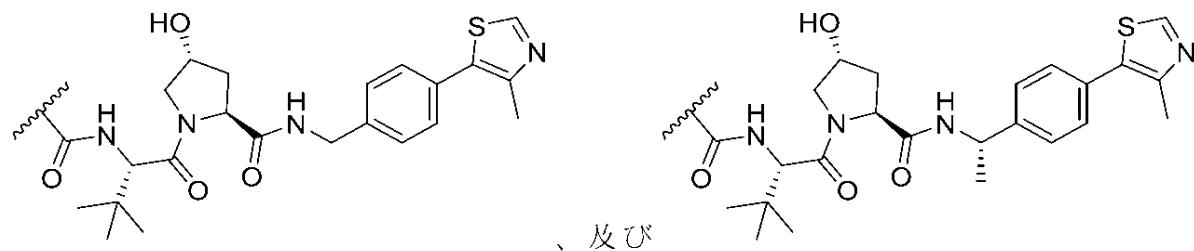
30



40



【化47】

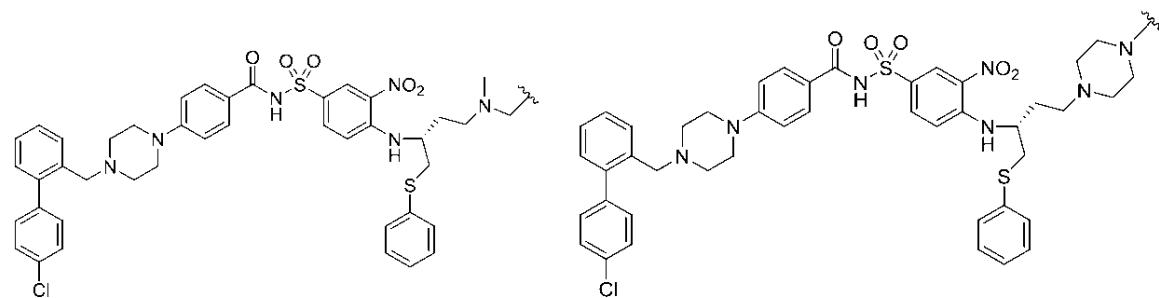


でよい。

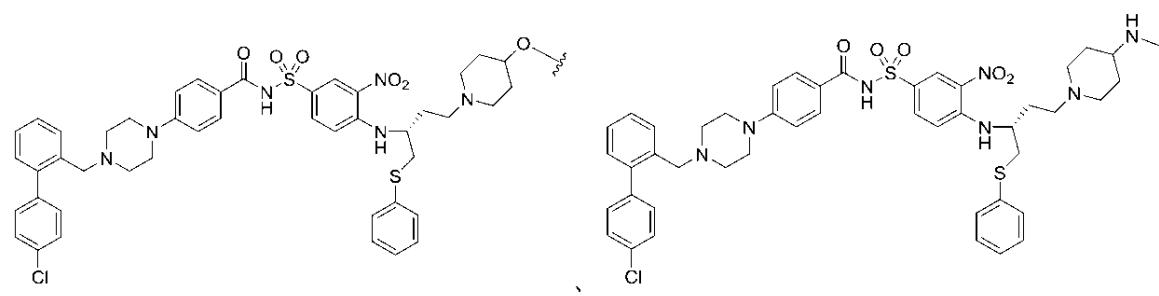
10

【0035】

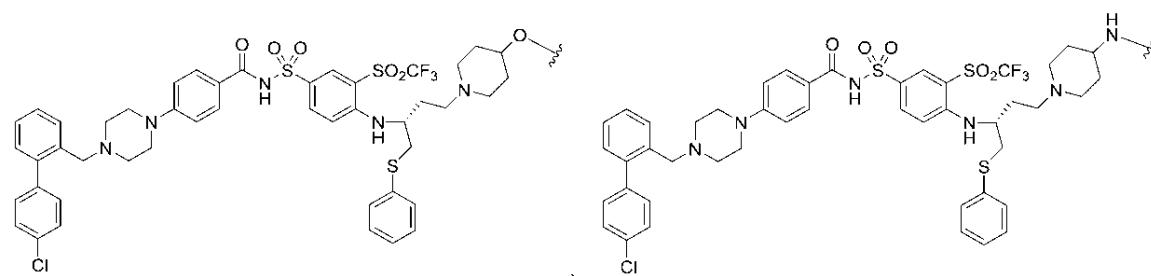
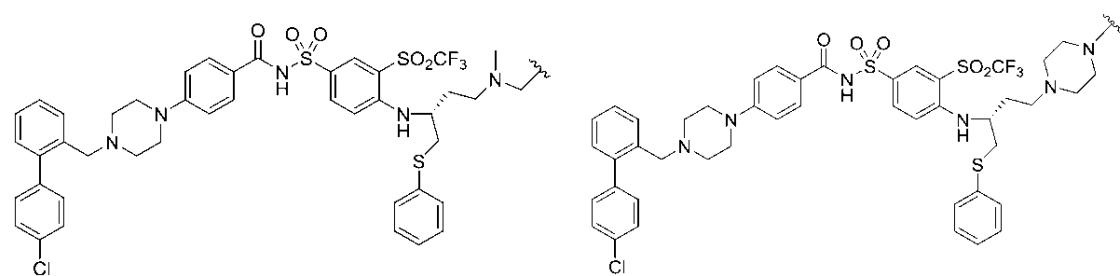
さらに別の実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、
【化48】



20

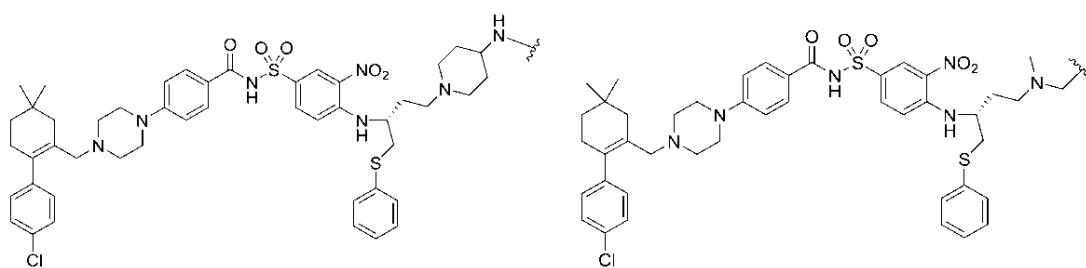
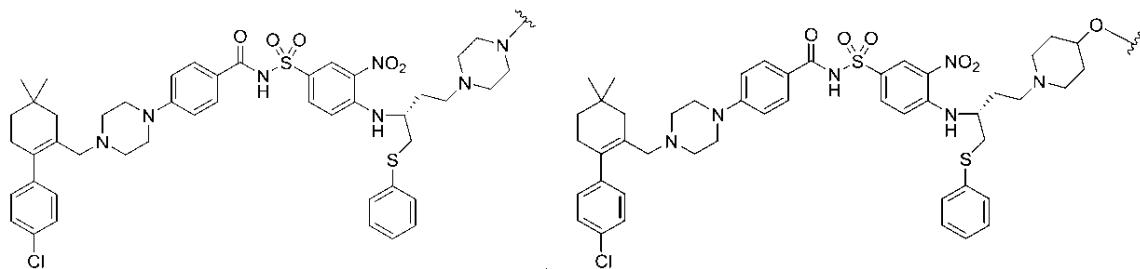


30

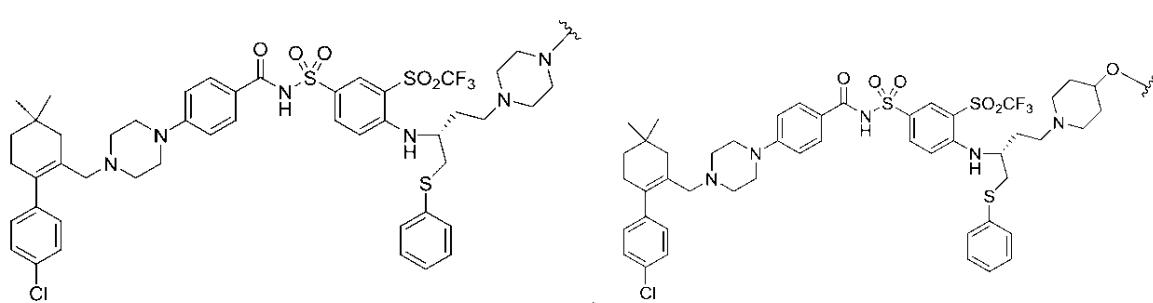


40

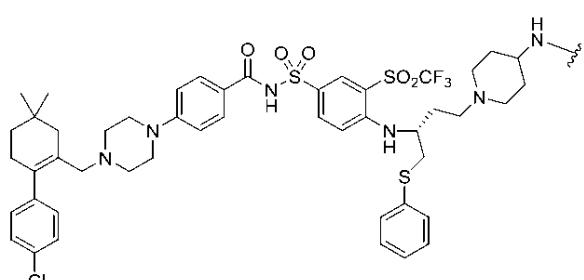
【化 4 9】



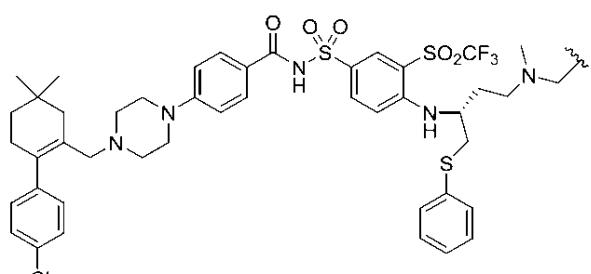
10



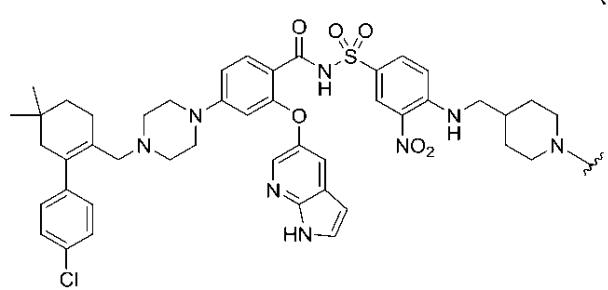
20



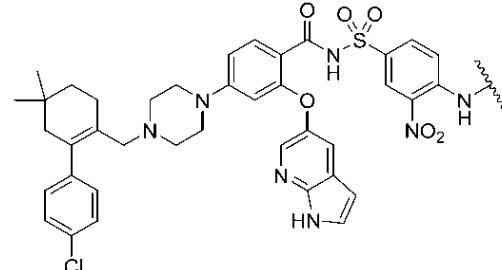
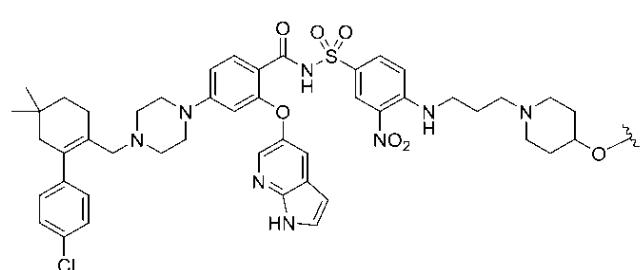
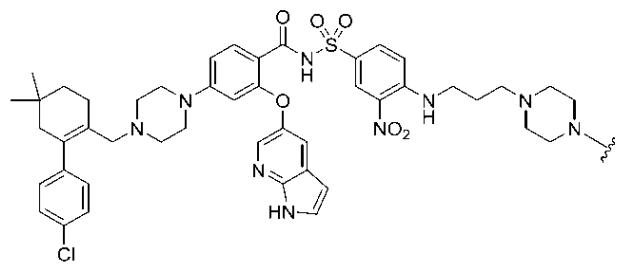
30



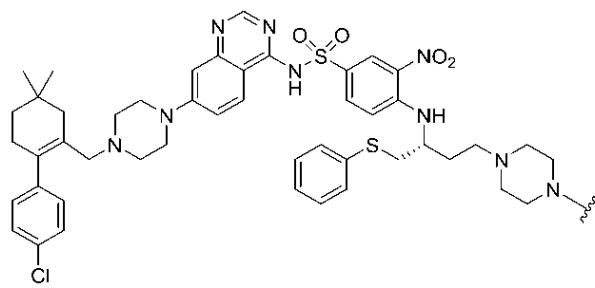
40



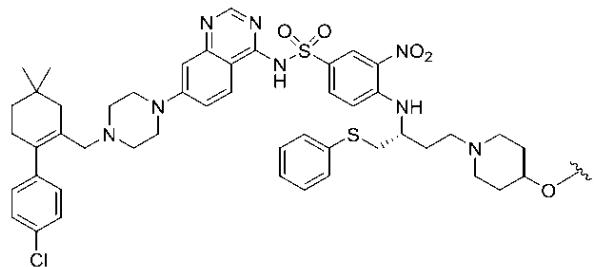
【化 5 0】



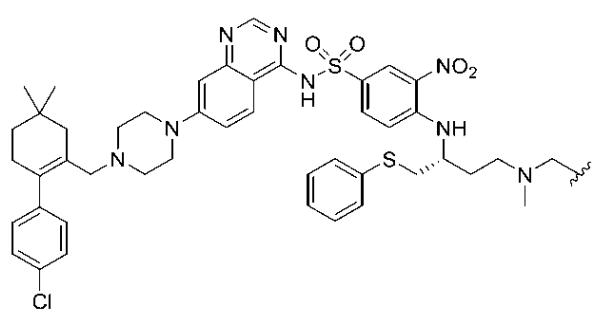
10



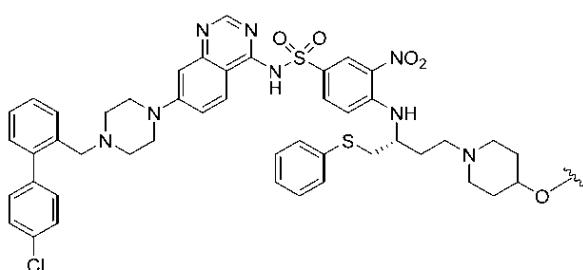
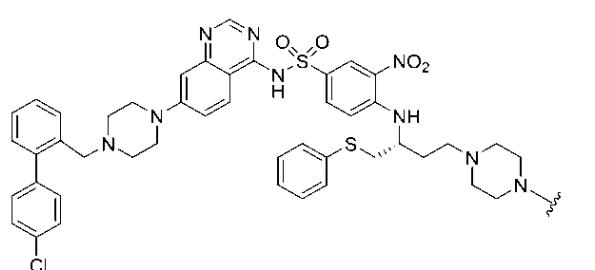
20



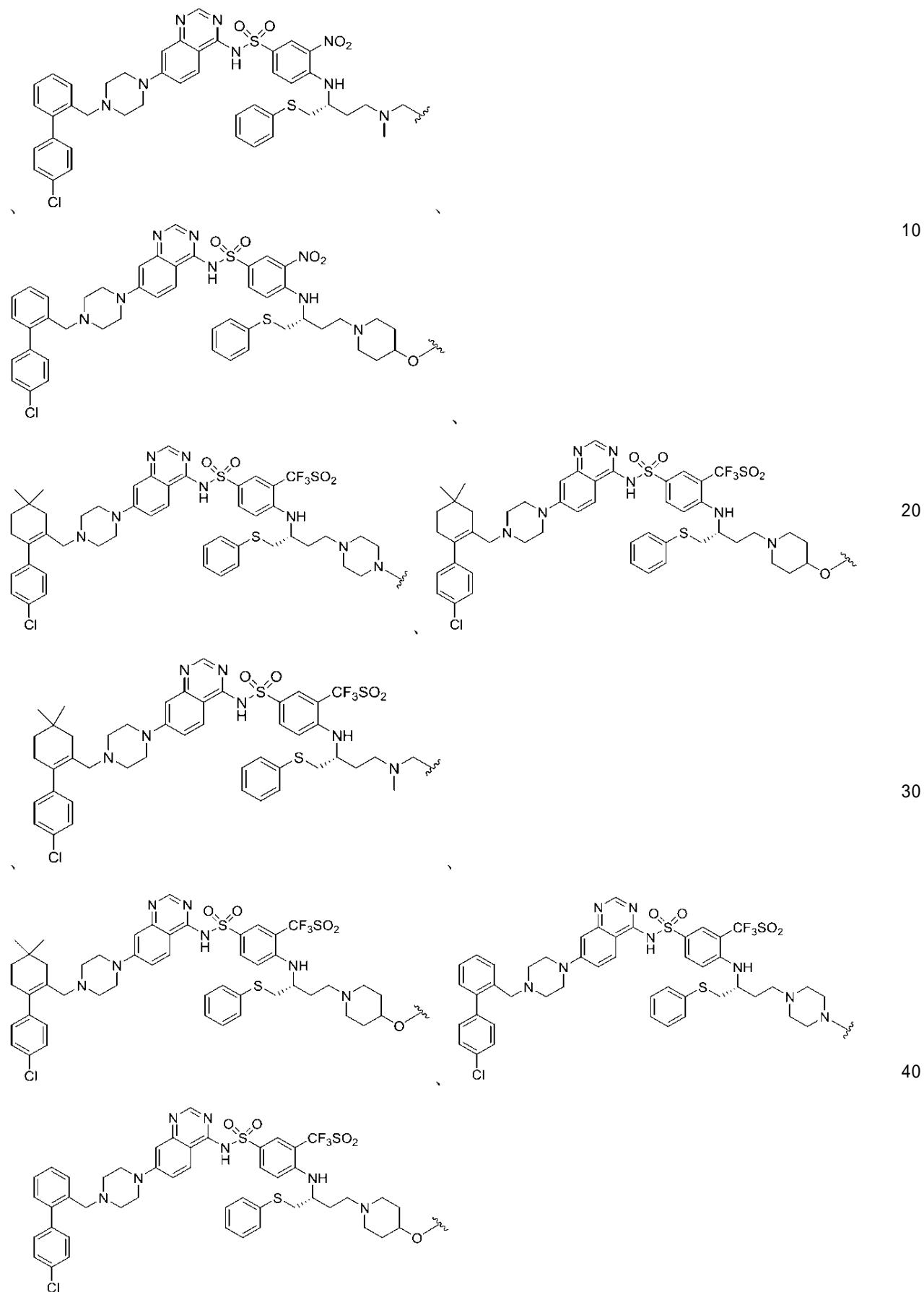
30



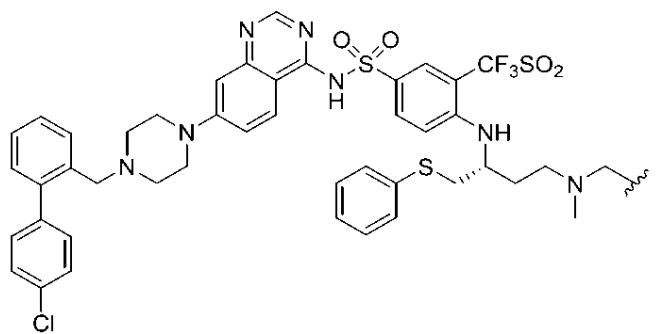
40



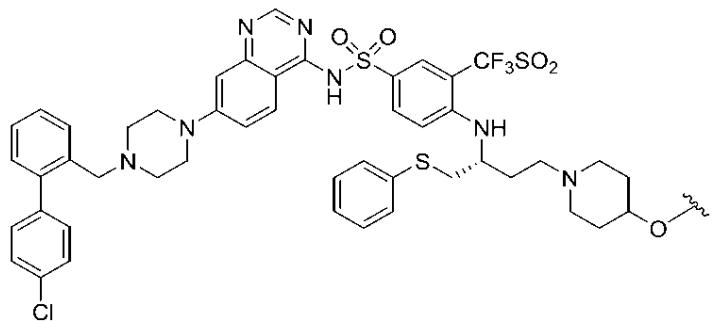
【化 5 1】



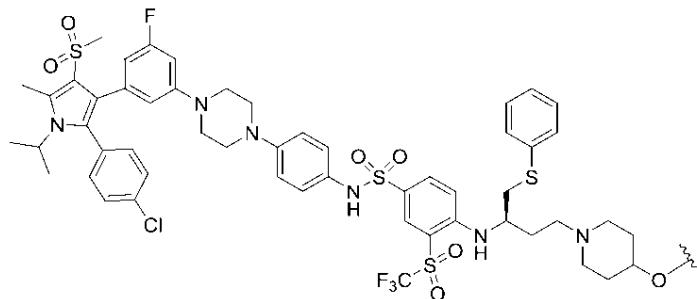
【化 5 2】



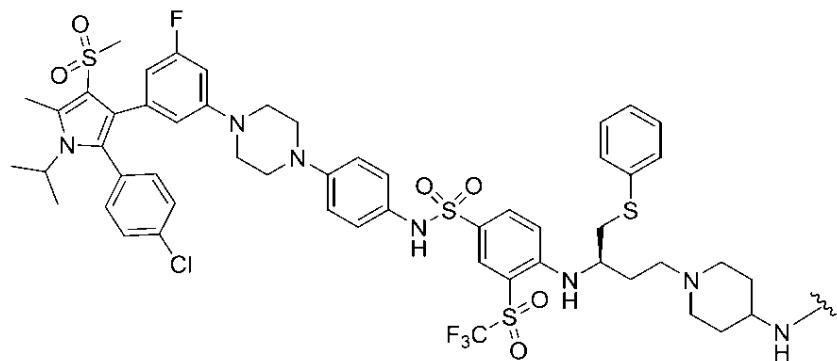
10



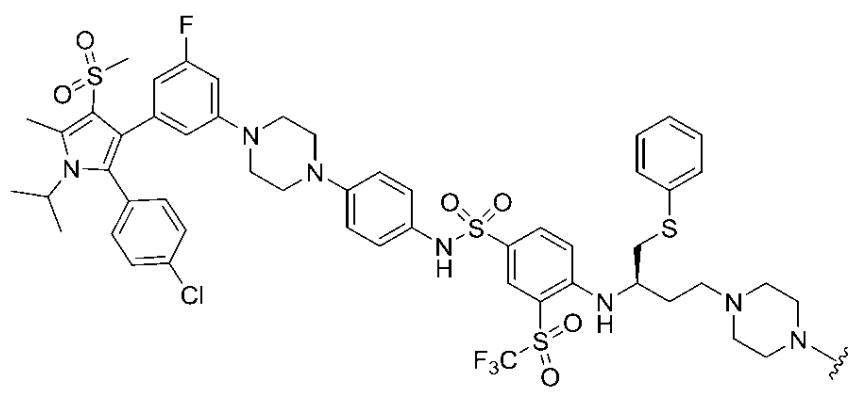
20



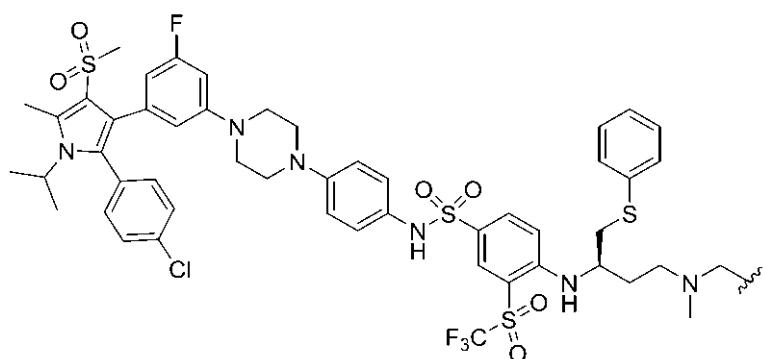
30



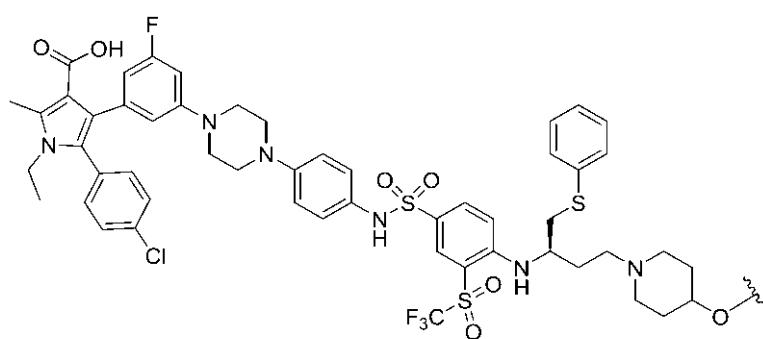
40



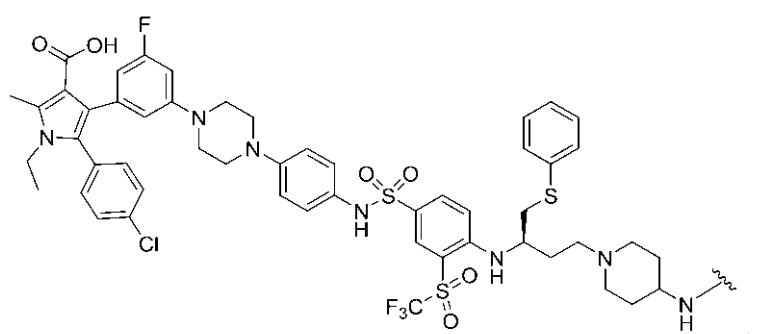
【化 5 3】



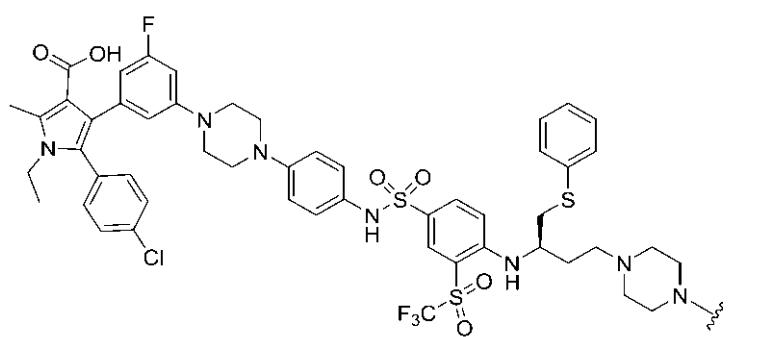
10



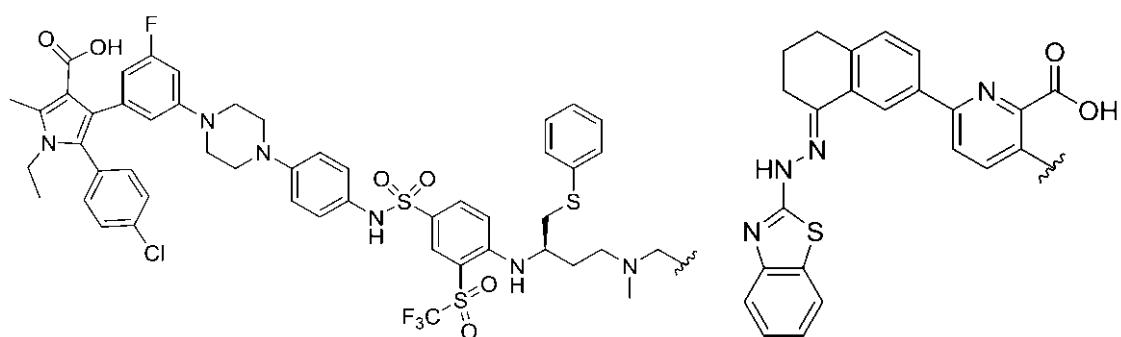
20



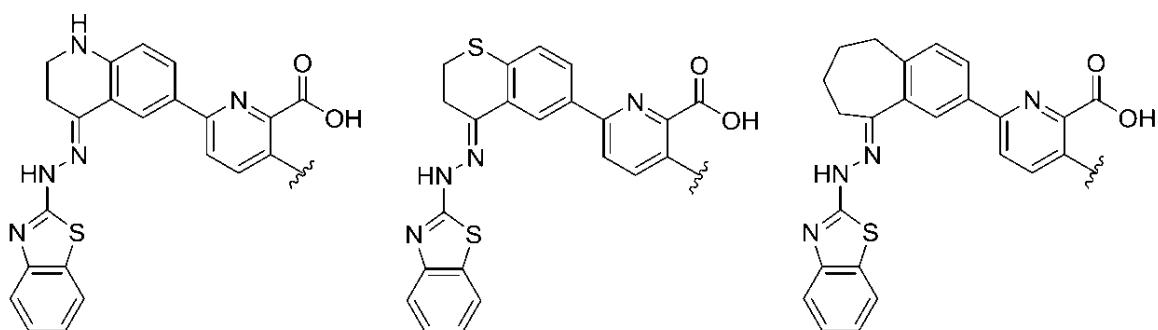
30



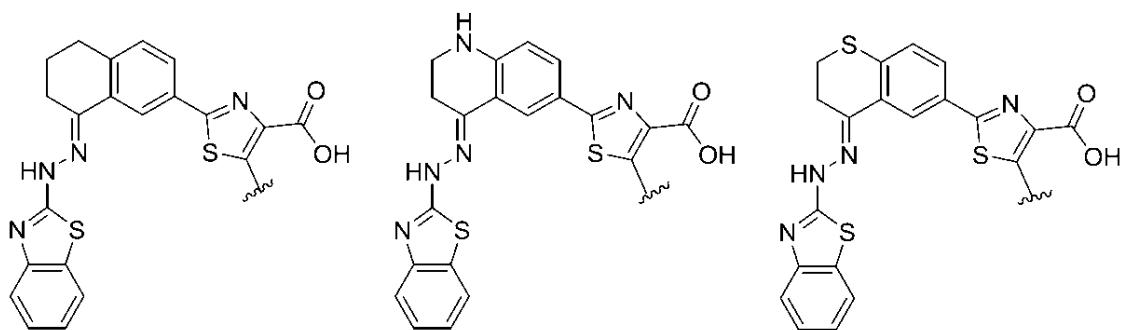
40



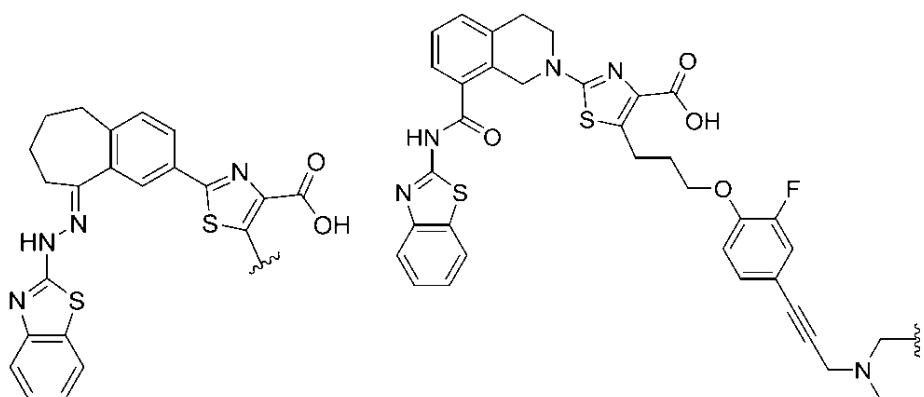
【化 5 4】



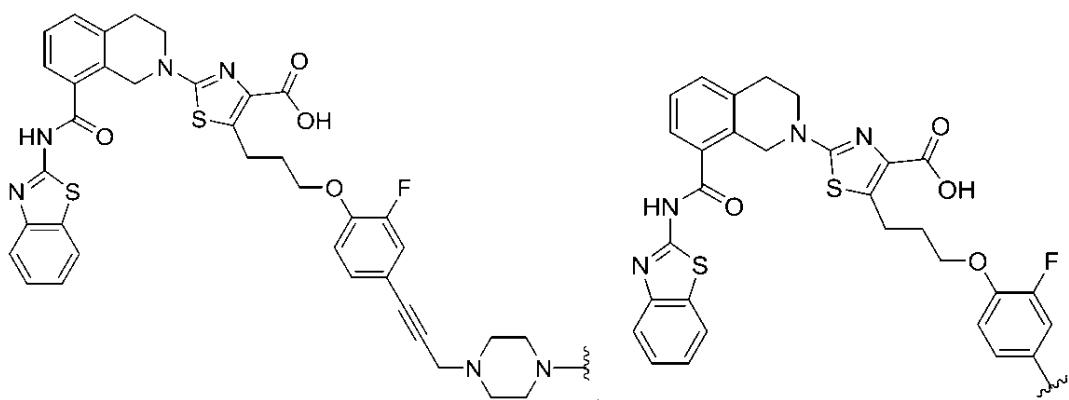
10



20

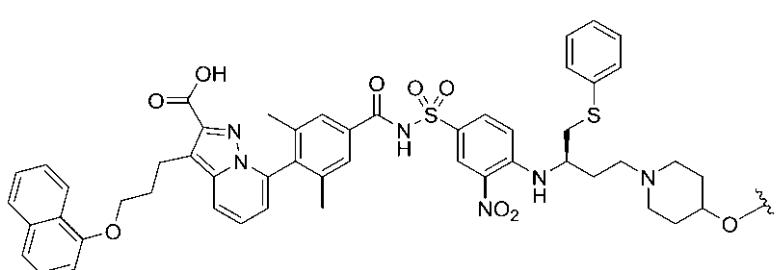
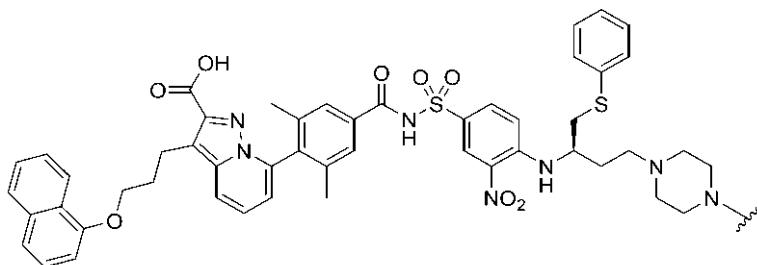
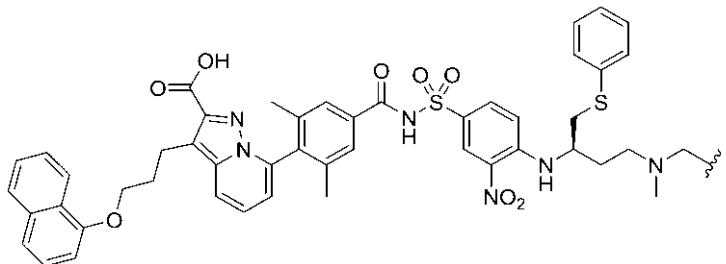
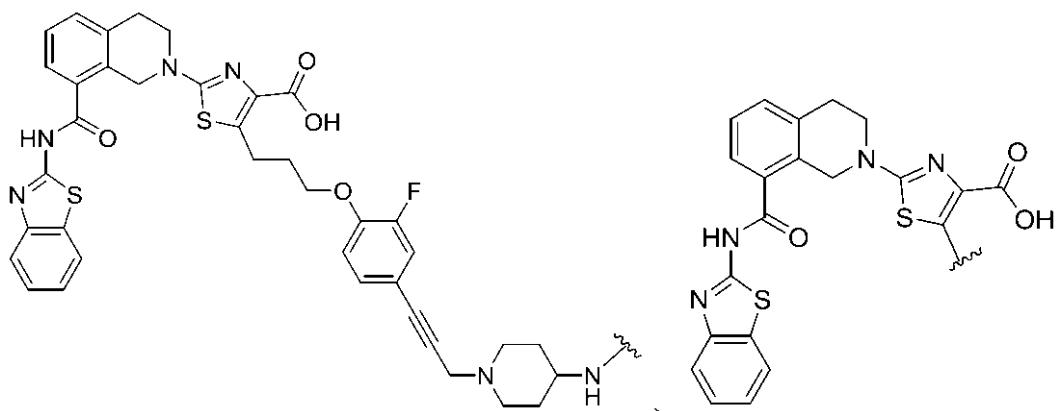
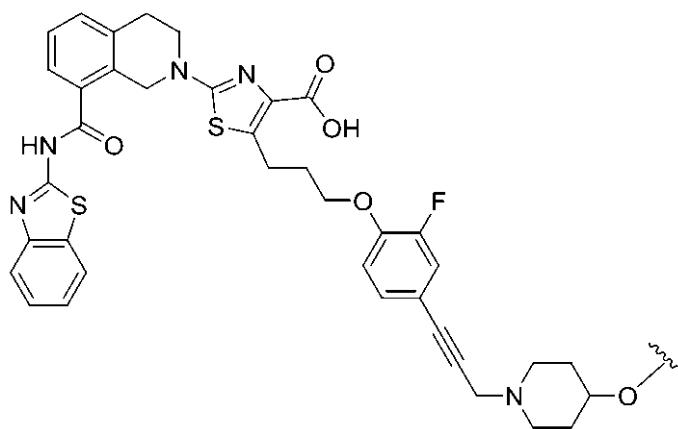


30

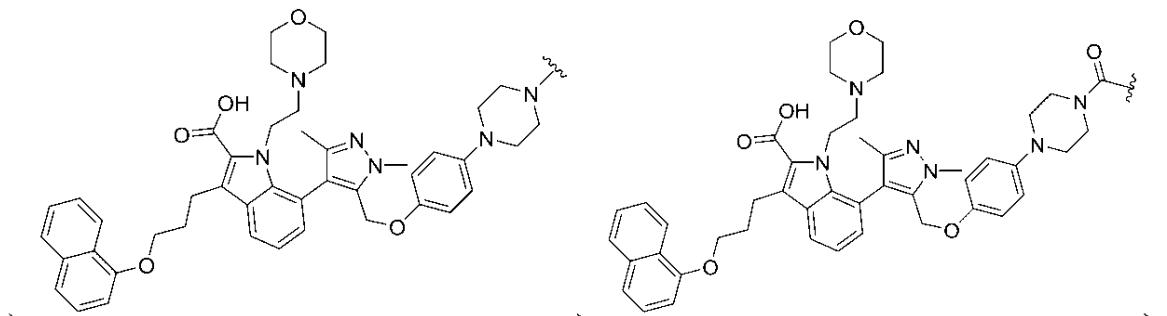
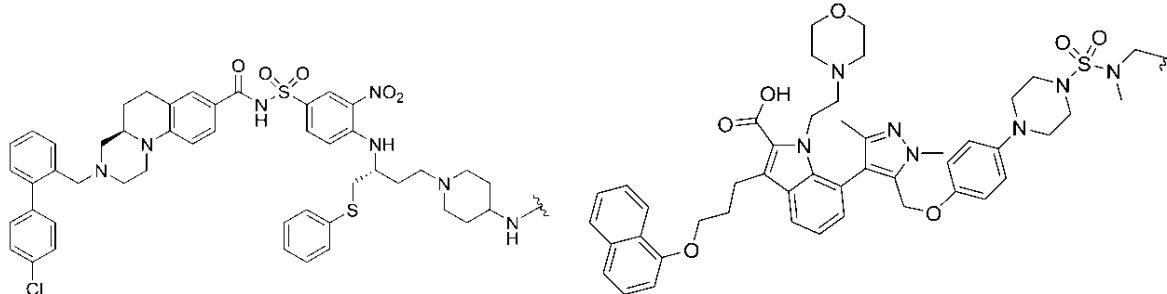
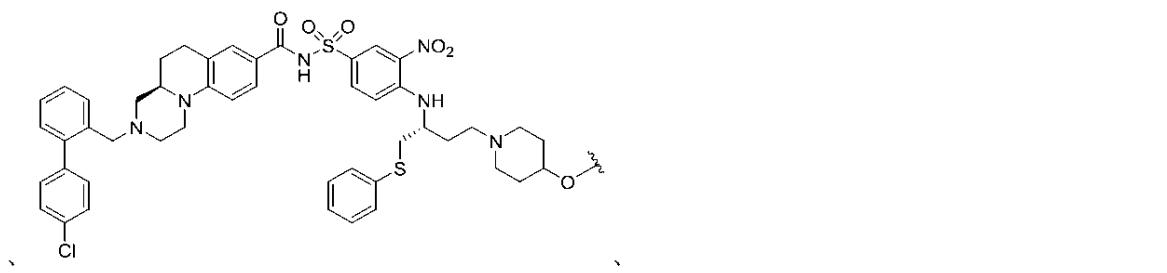
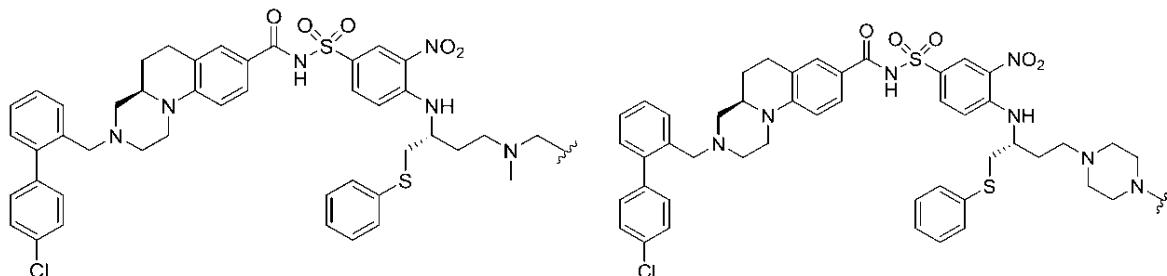
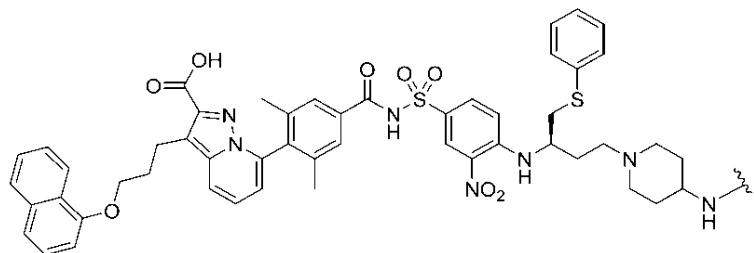


40

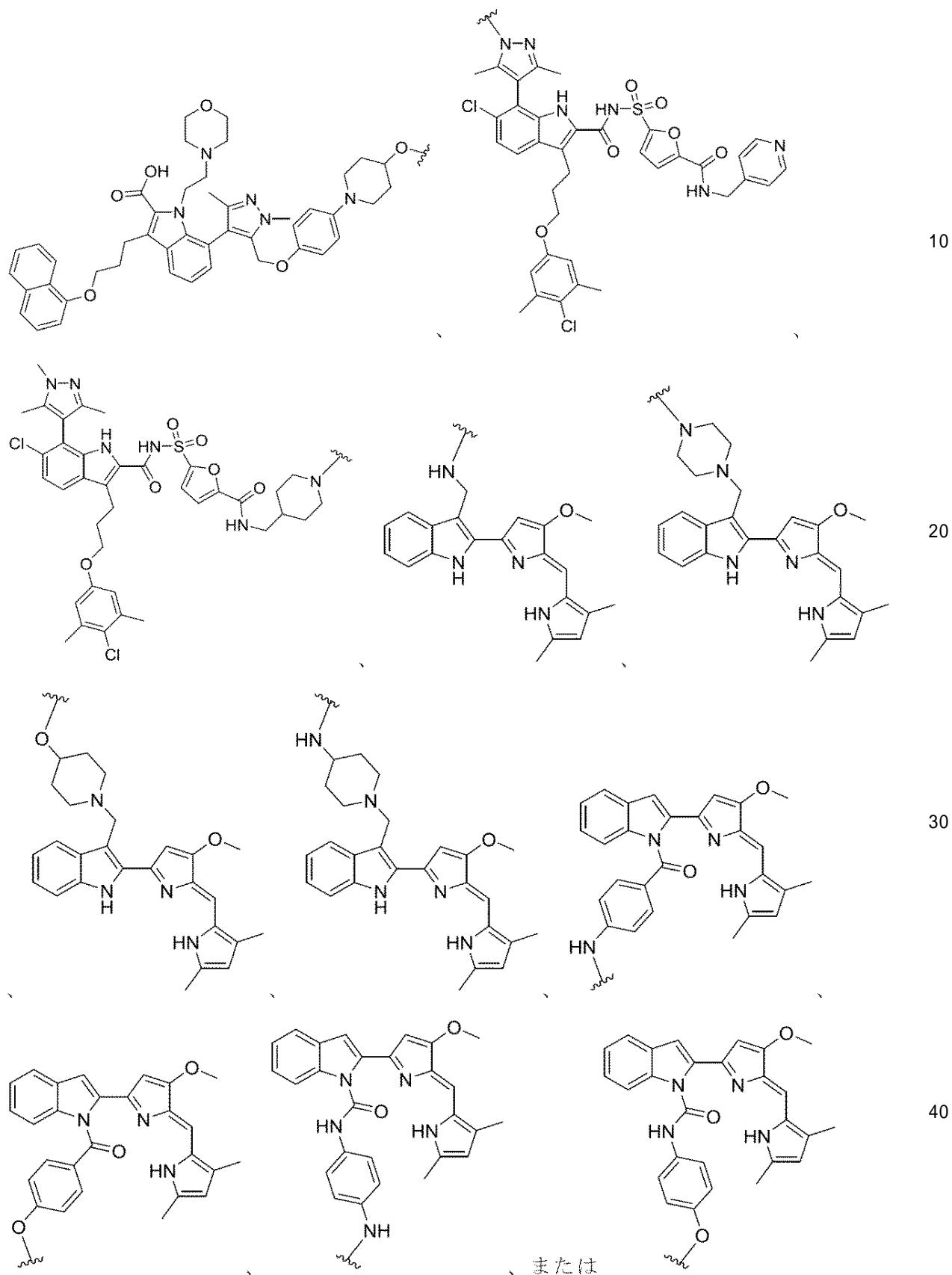
【化 5 5】



【化 5 6】

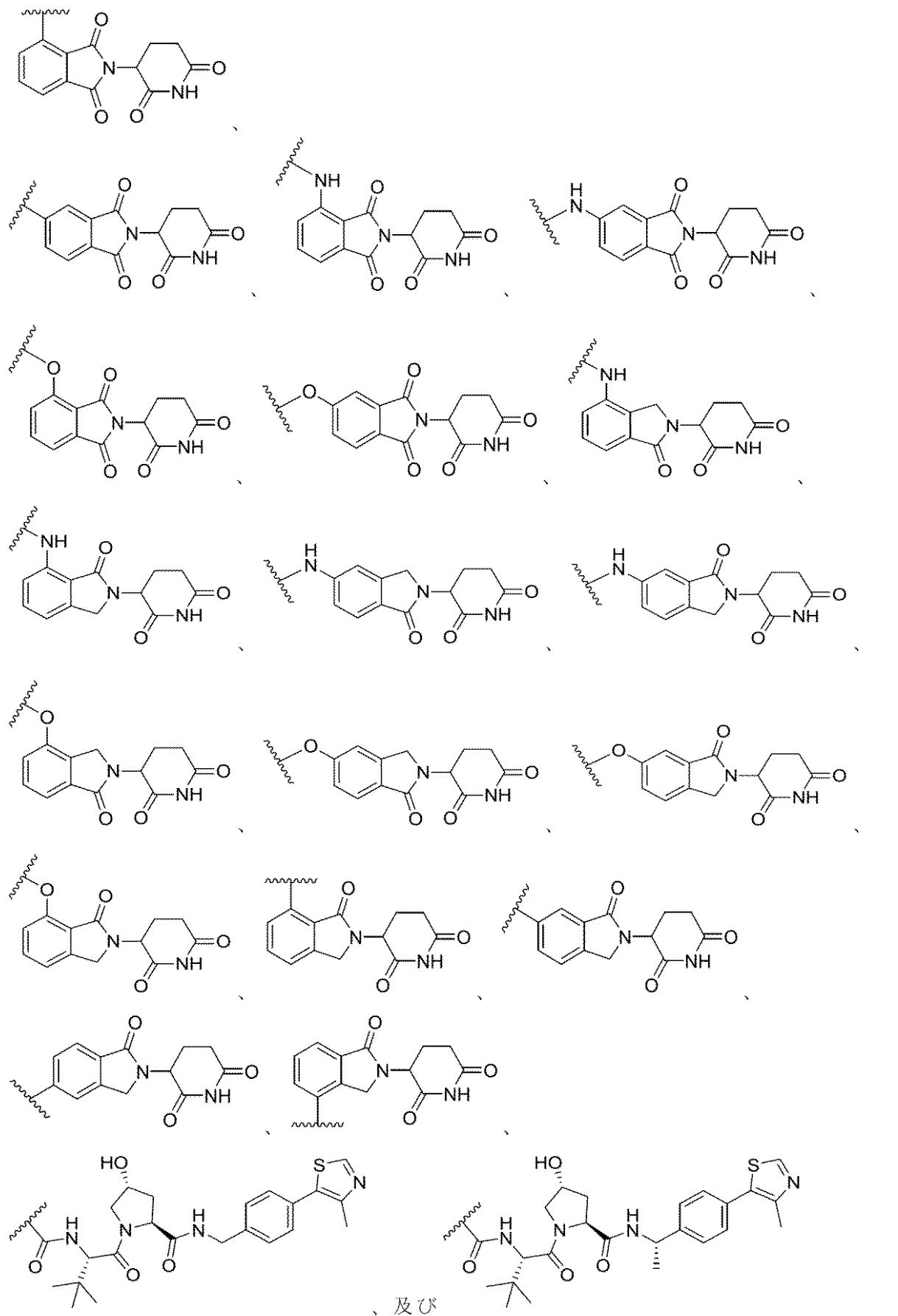


【化 5 7】



でよく、R³は、存在しなくても、結合、2-ペンタノン、または未置換のC₂-C₃アルキルでもよく、Bは、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換のC₁-C₆ヘテロ環基でもよく、nは、0~3でよく、R⁴は、結合でも、置換もしくは未置換のC₁-C₁₀アルキルでもよく、R²は、

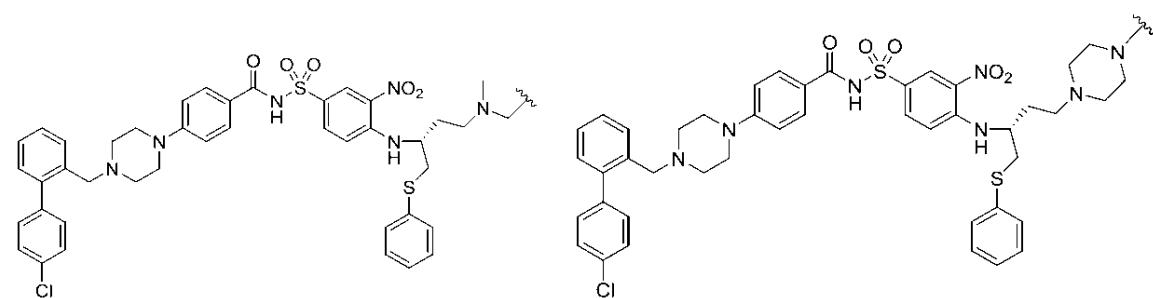
【化 5 8】



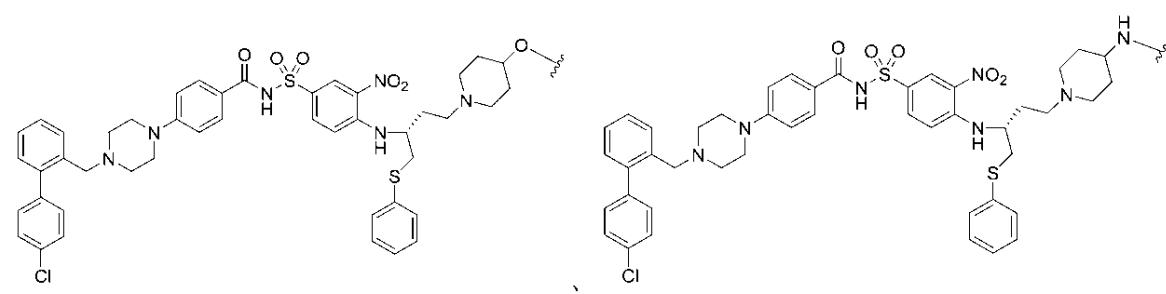
でよい。

【 0 0 3 6 】

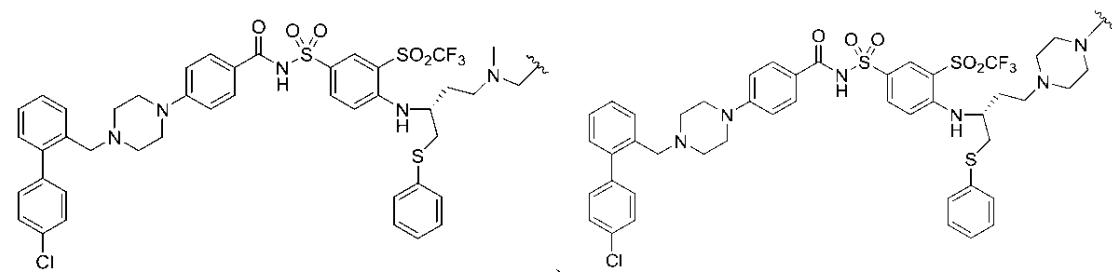
さらに別の実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、
【化59】



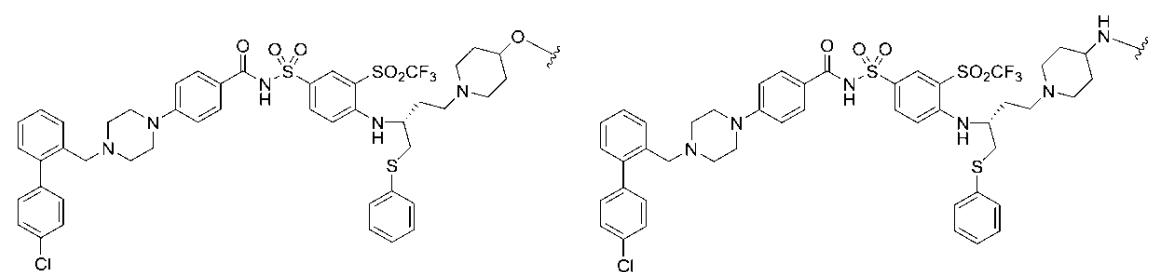
10



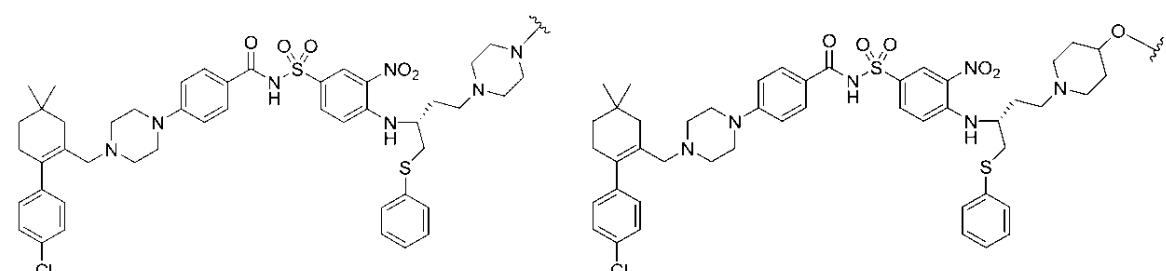
20



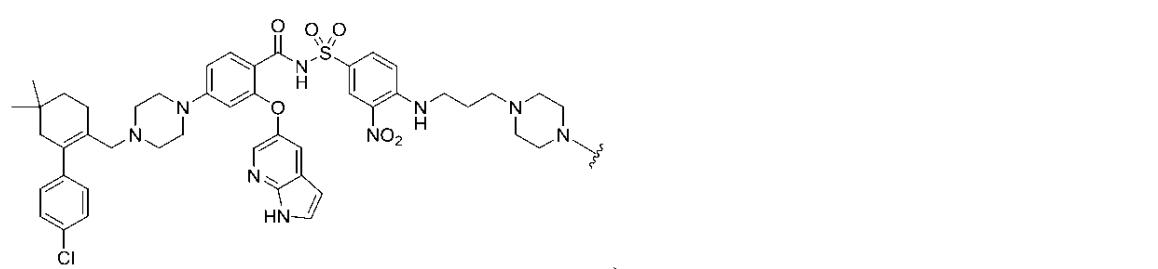
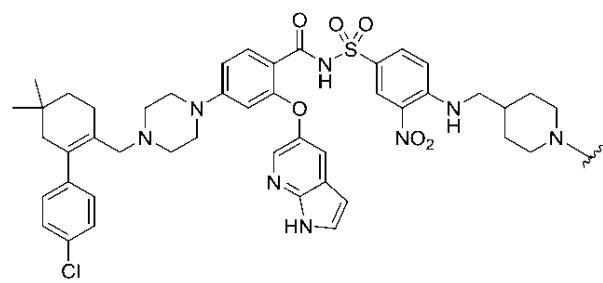
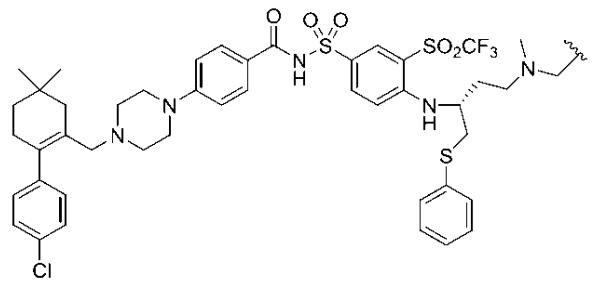
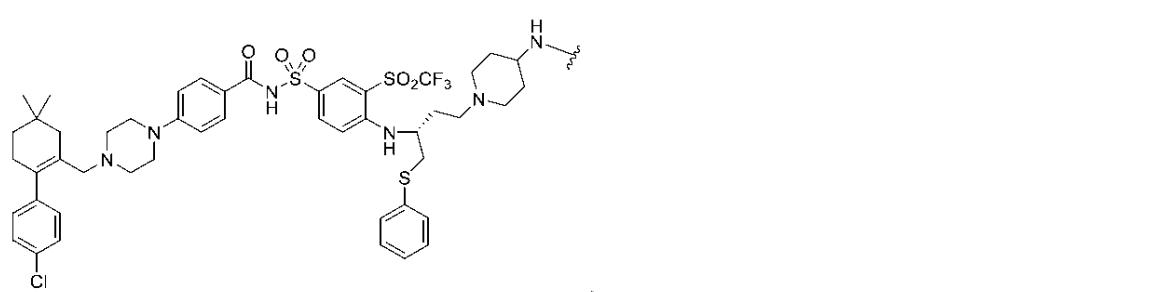
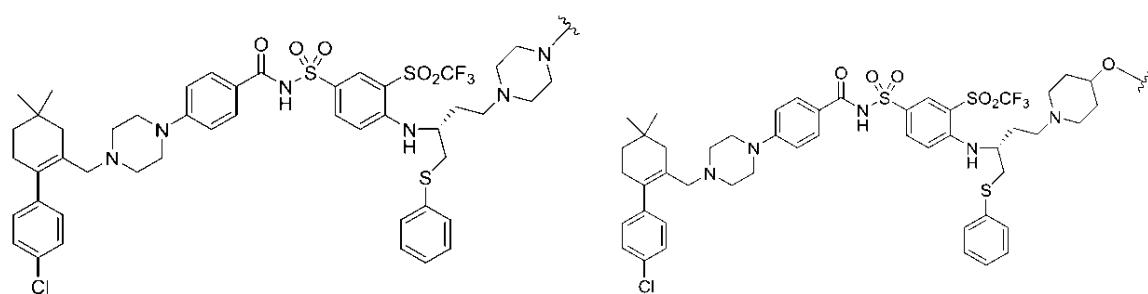
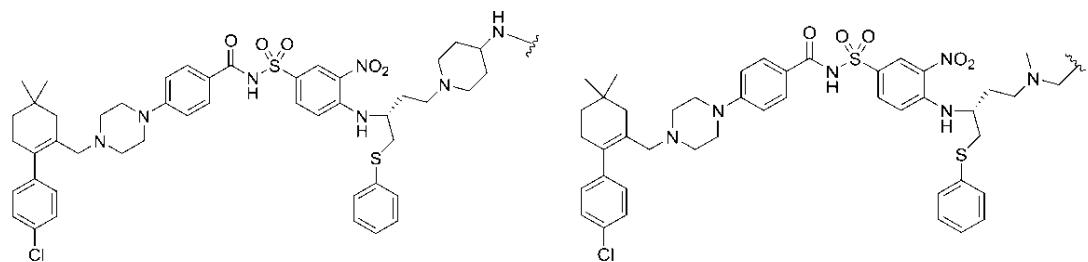
30



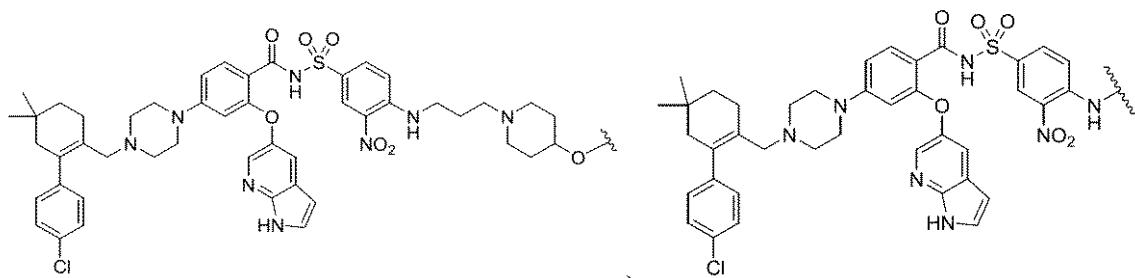
40



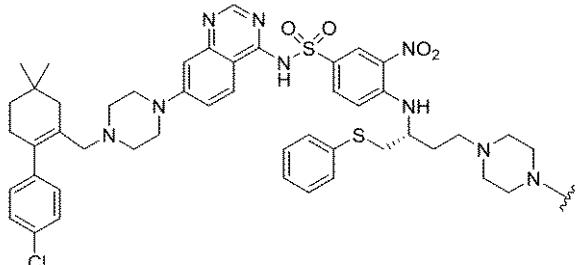
【化 6 0】



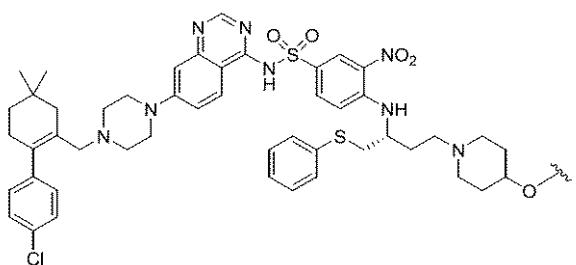
【化 6 1】



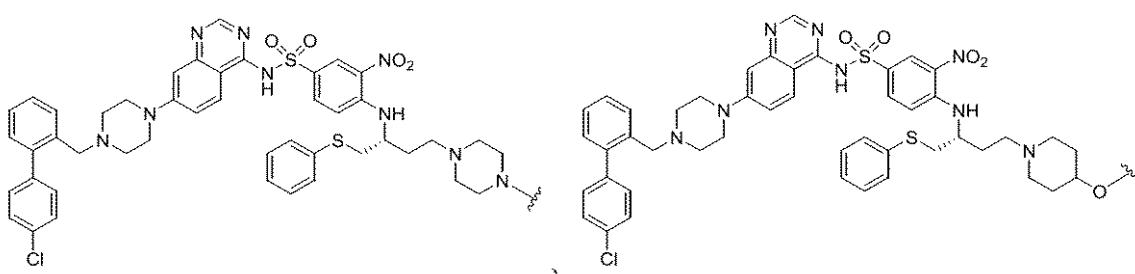
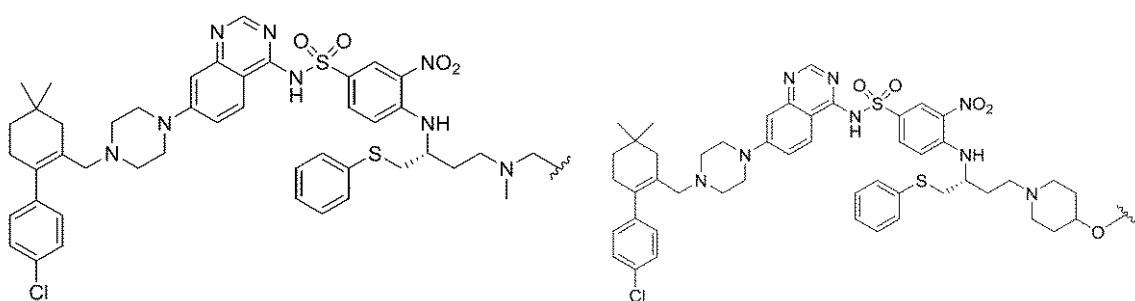
10



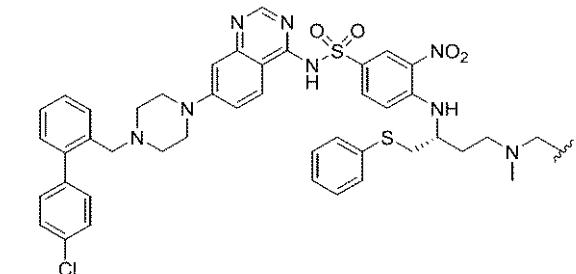
20



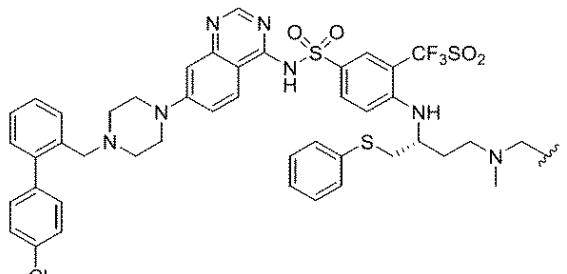
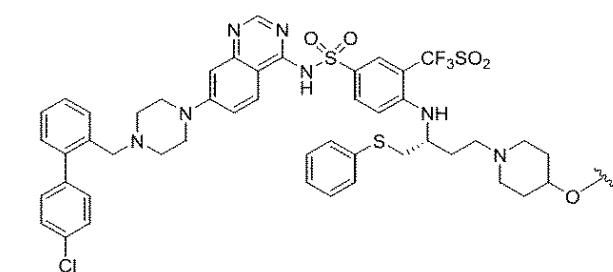
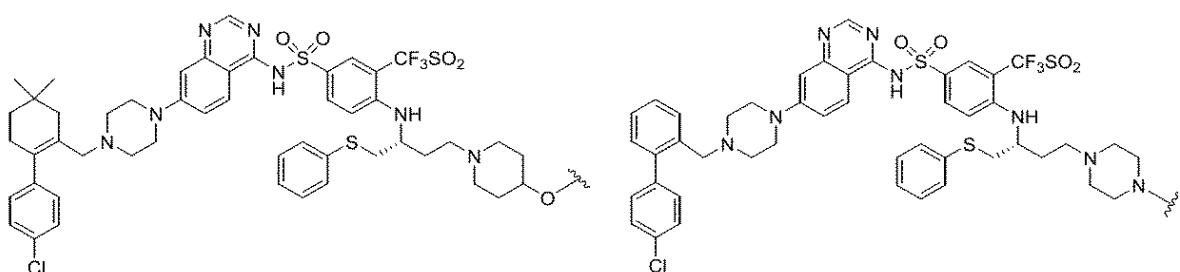
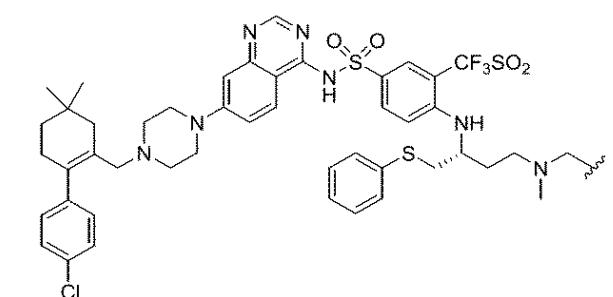
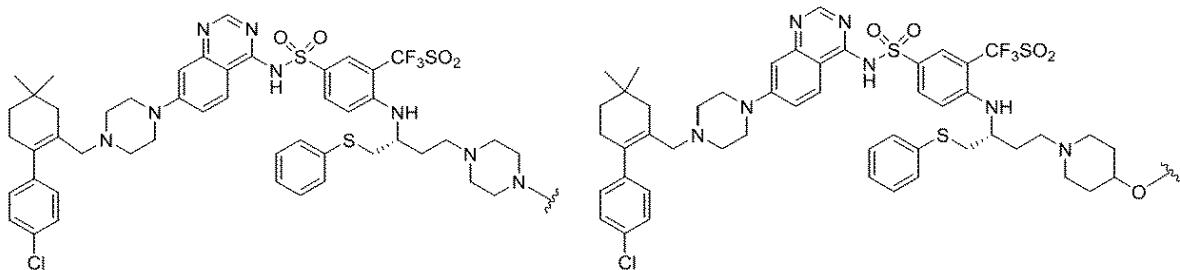
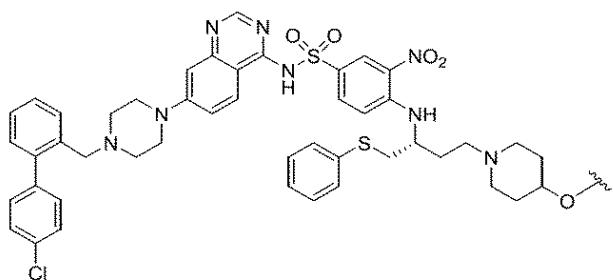
30



40



【化 6 2】



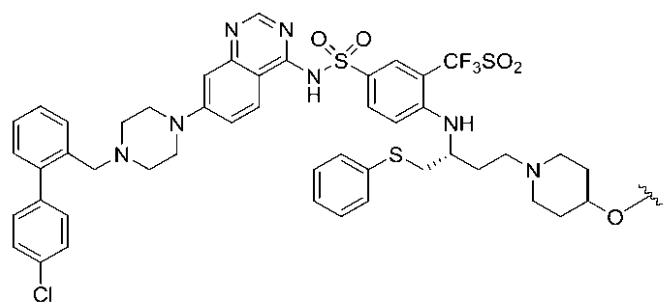
10

20

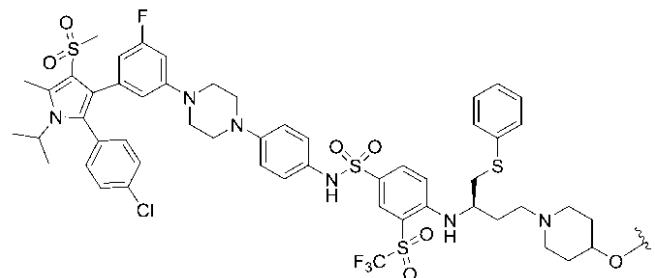
30

40

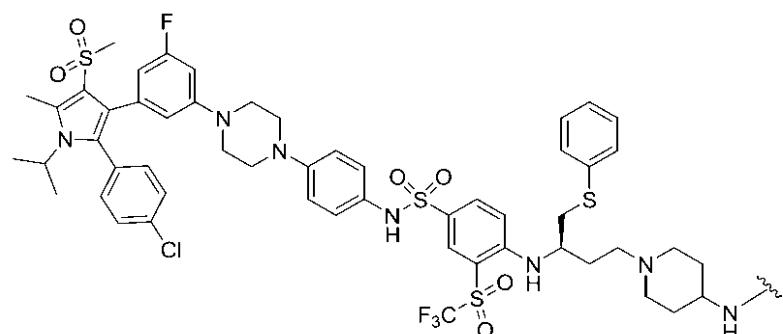
【化 6 3】



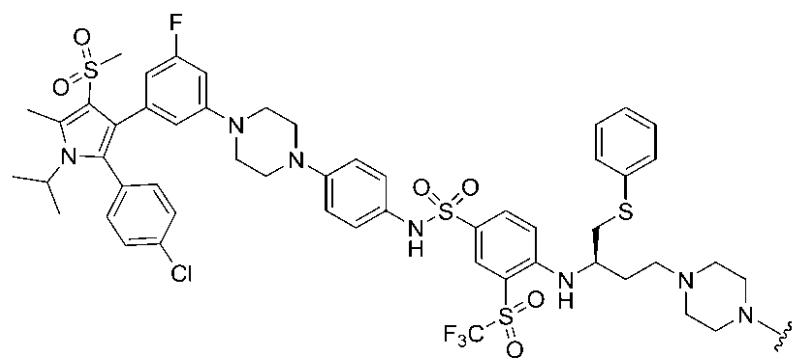
10



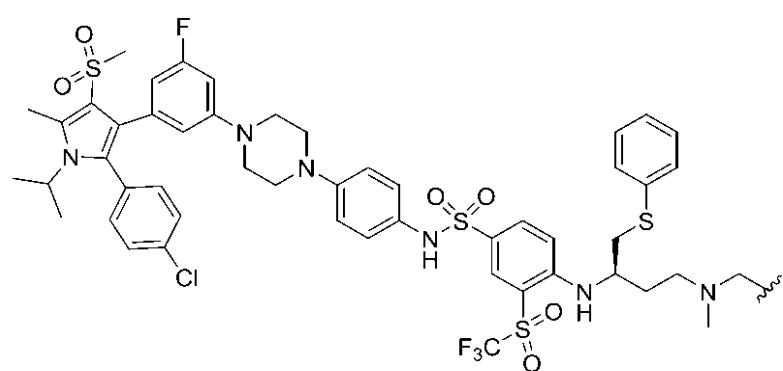
20



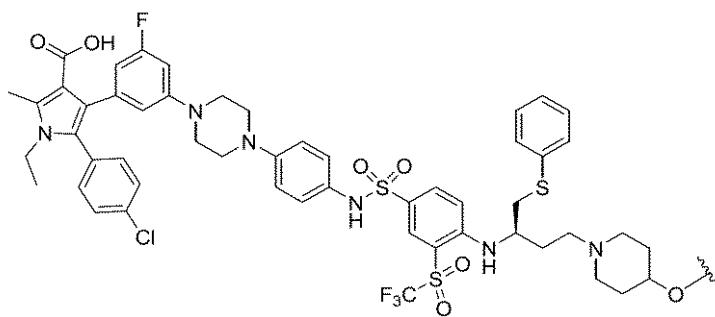
30



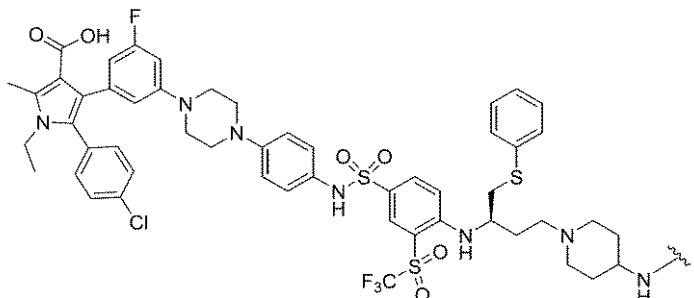
40



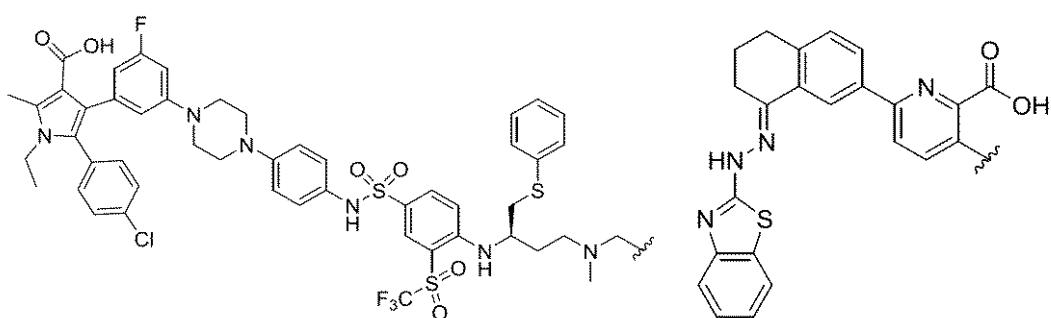
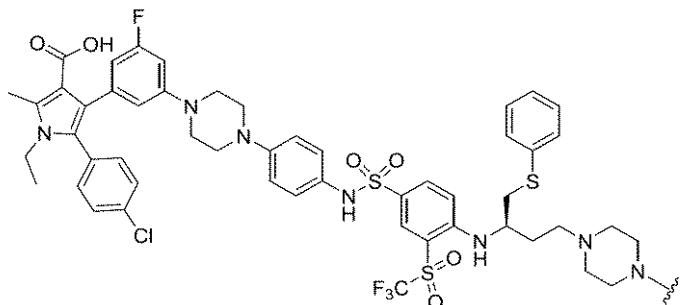
【化 6 4】



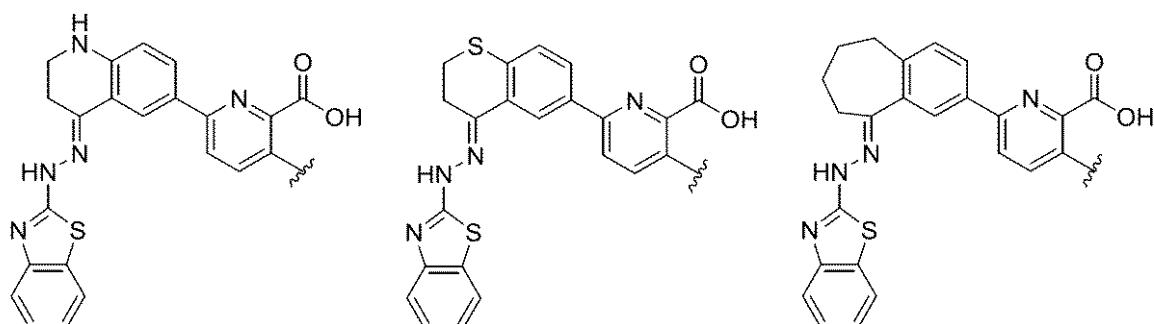
10



20

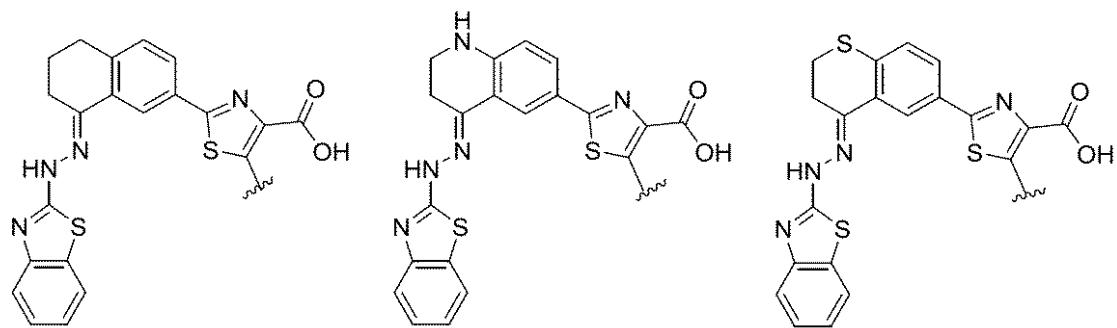


30

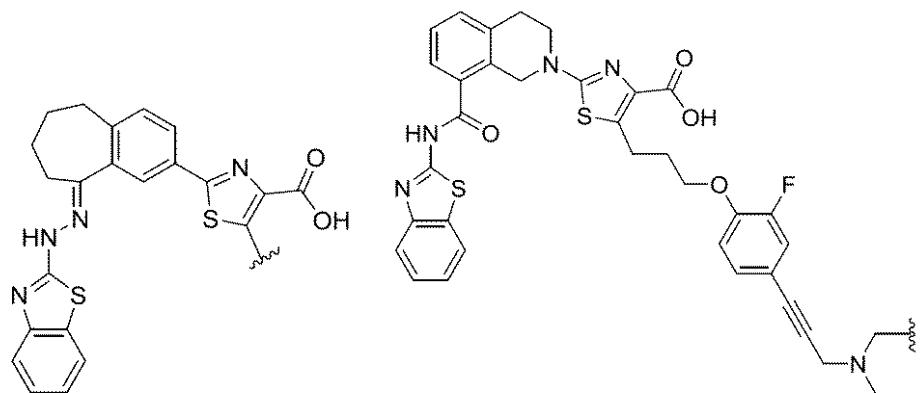


40

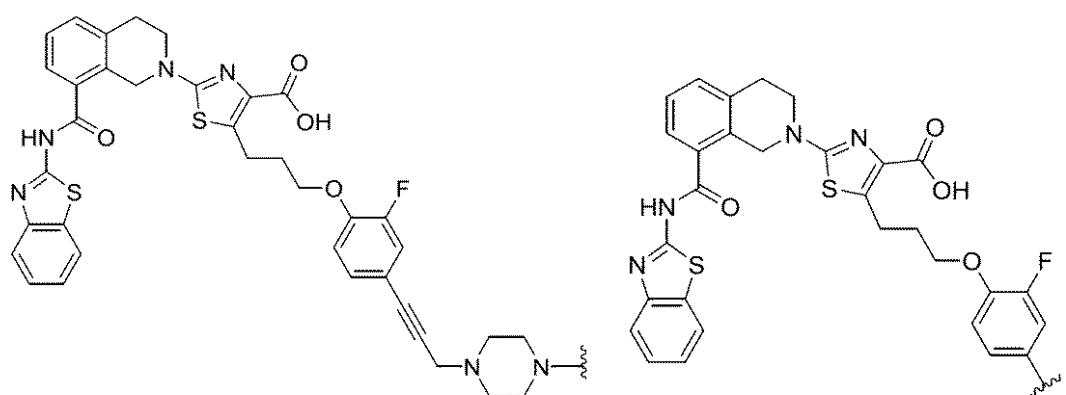
【化 6 5】



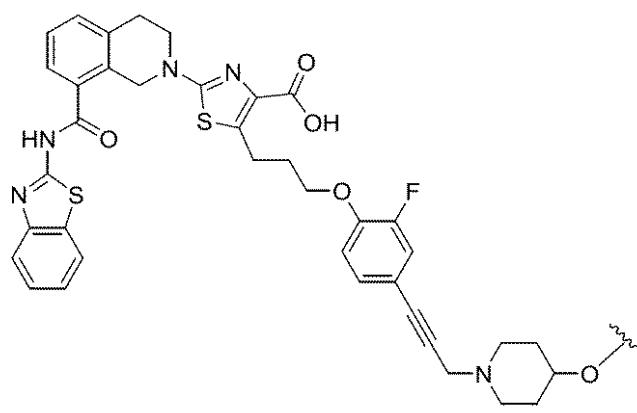
10



20

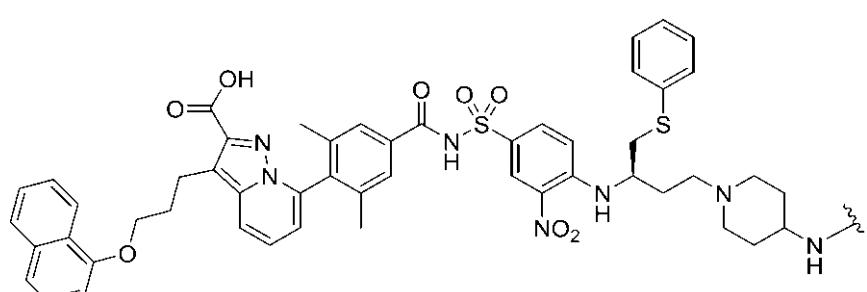
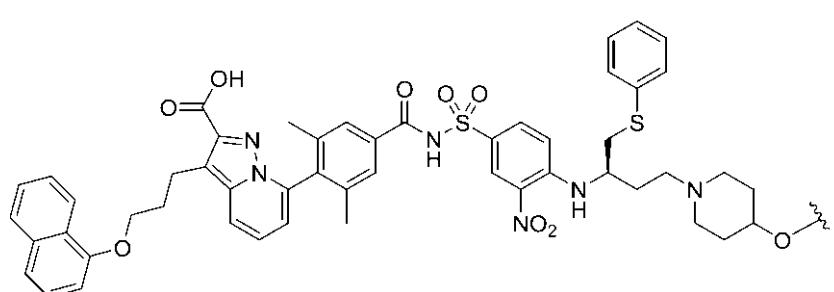
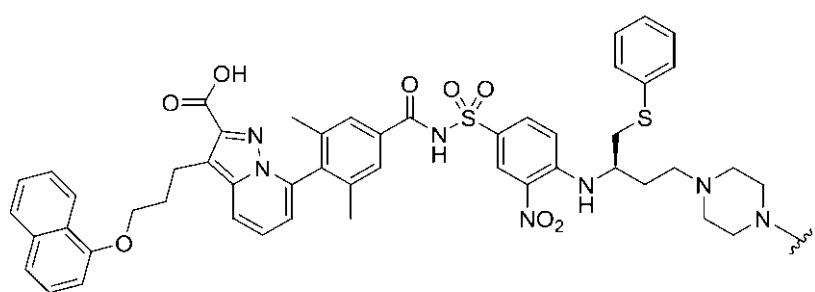
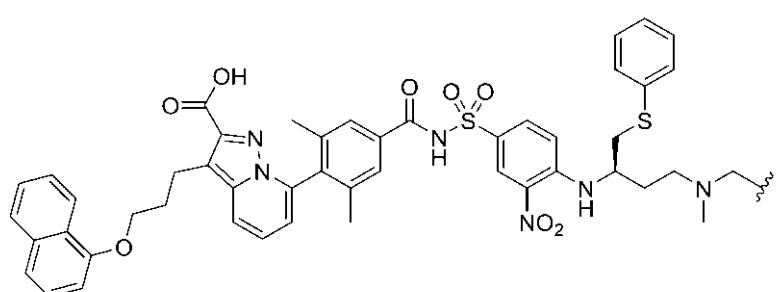
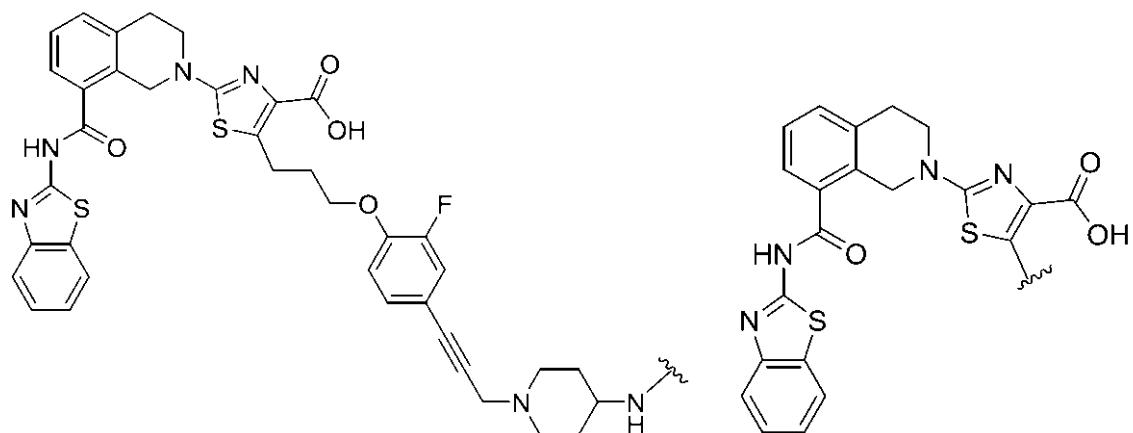


30

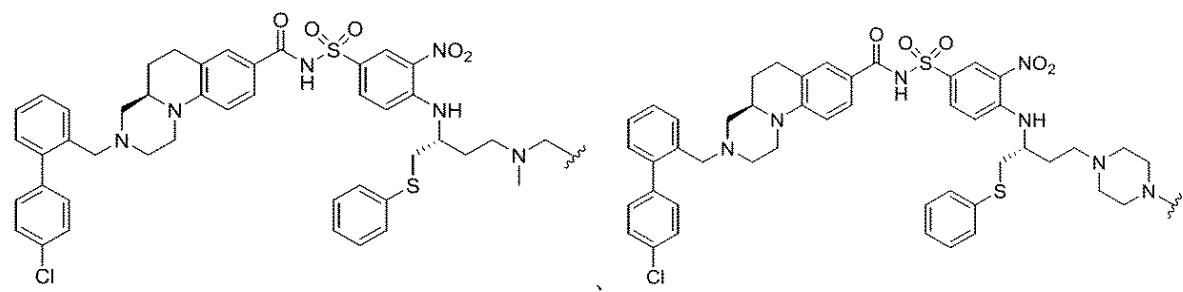


40

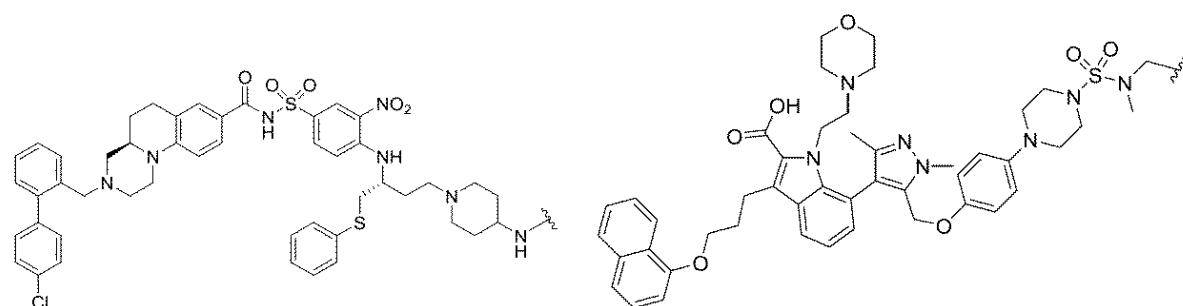
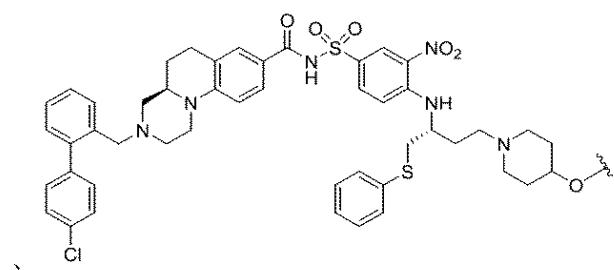
【化 6 6】



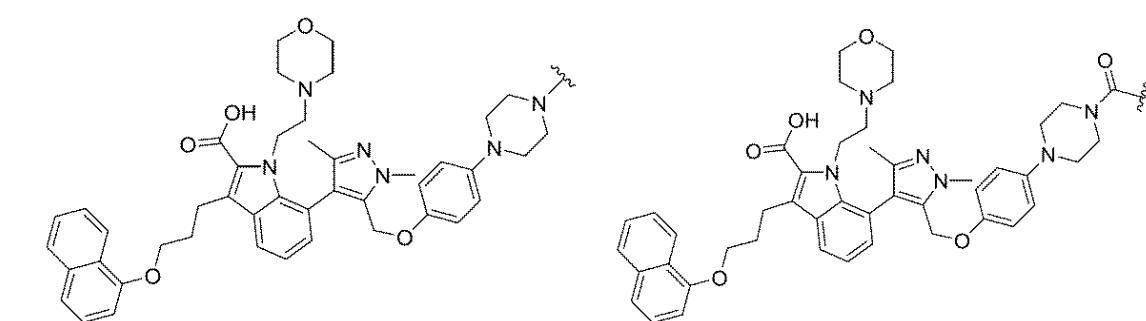
【化 6 7】



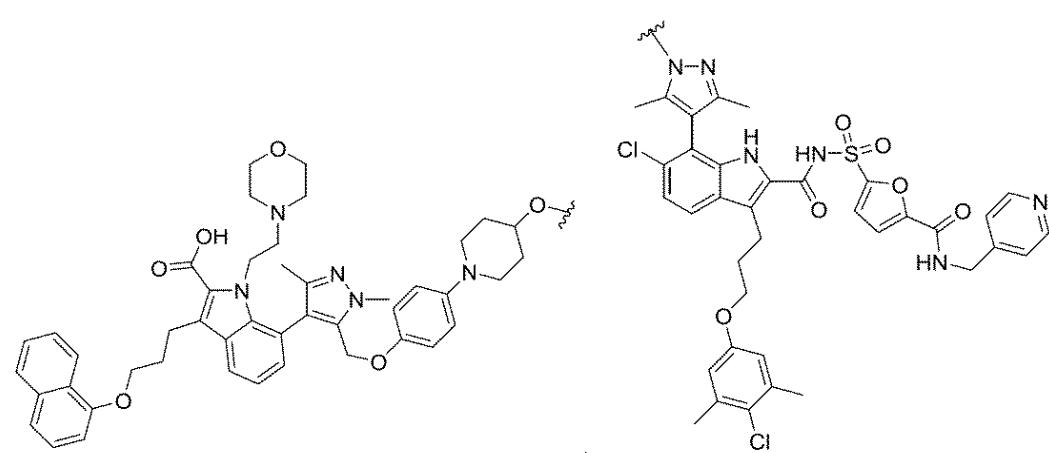
10



20

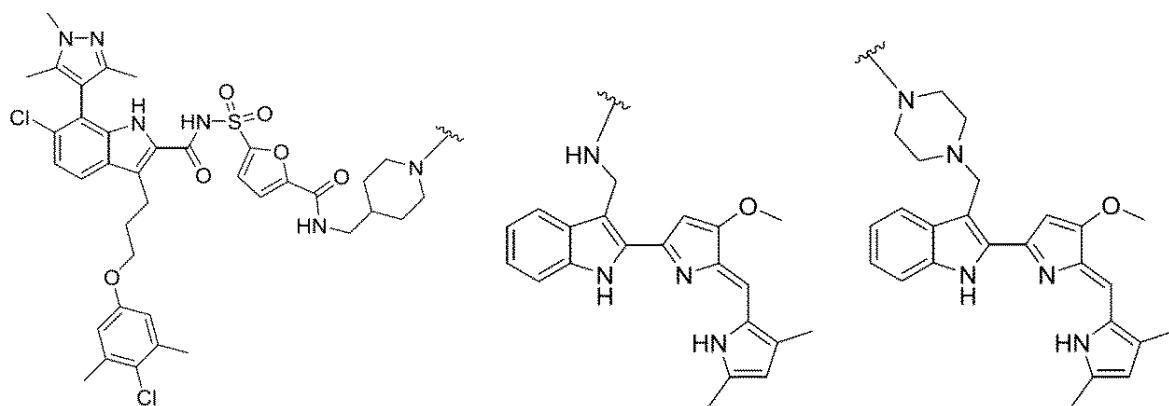


30

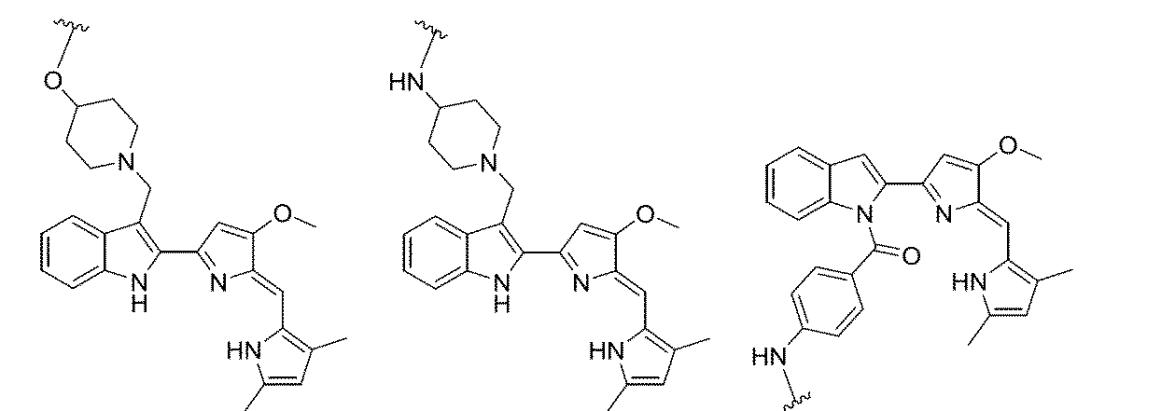


40

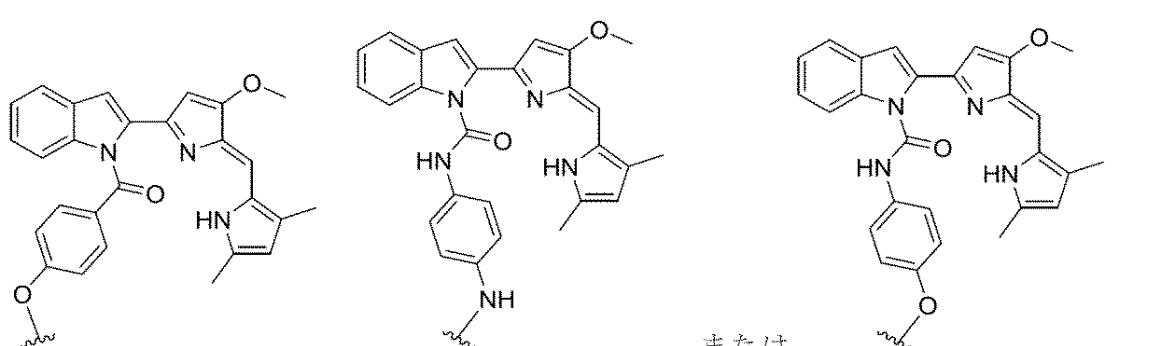
【化 6 8】



10



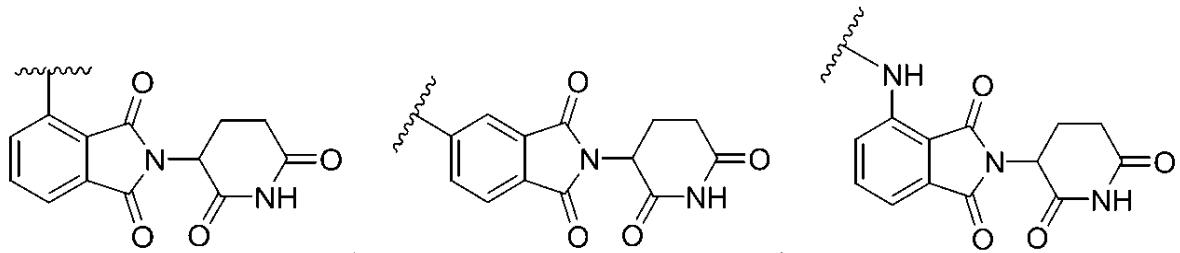
20



30

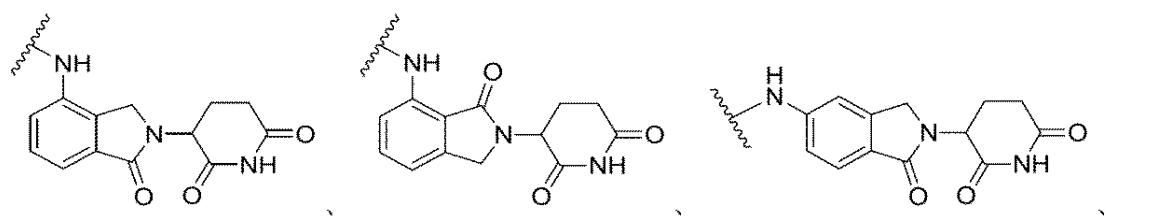
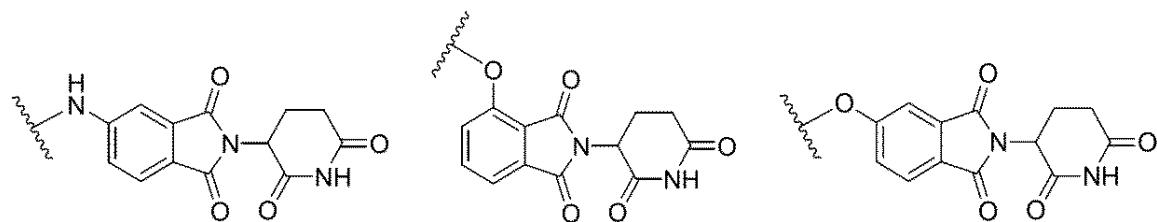
でよく、R³は、存在しなくても、未置換のC₁ - C₆アルキル、または置換もしくは未置換のC₃ - C₆ケトンでもよく、Aは、存在しなくても、結合、またはトリアゾールでもよく、nは、0 ~ 3でよく、R⁴は、結合でも、置換もしくは未置換のC₁ - C₁₀アルキルでもよく、R²は、

【化 6 9】

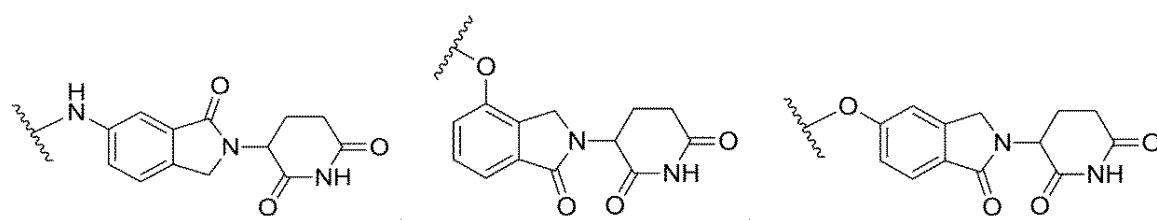


40

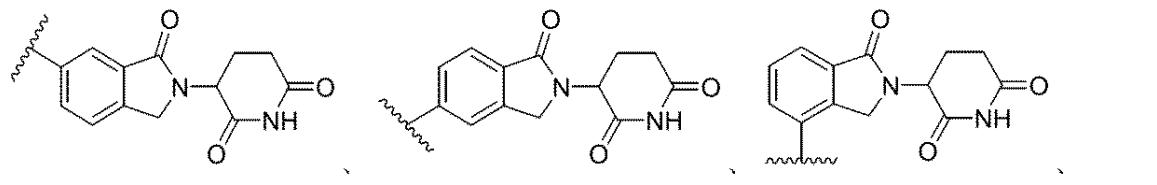
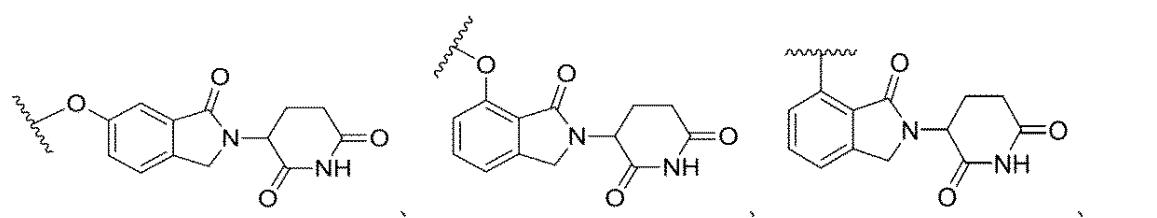
【化70】



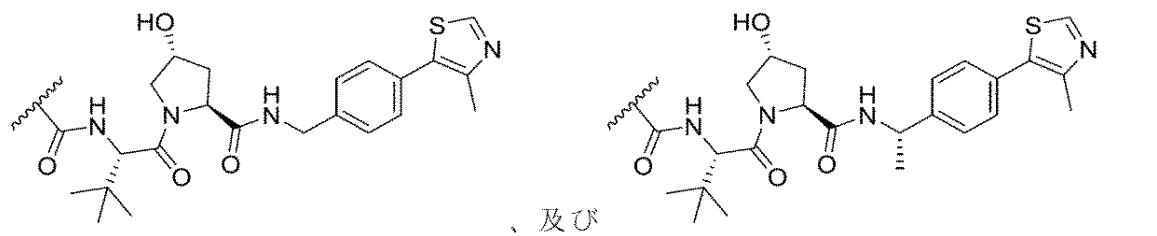
10



20



30



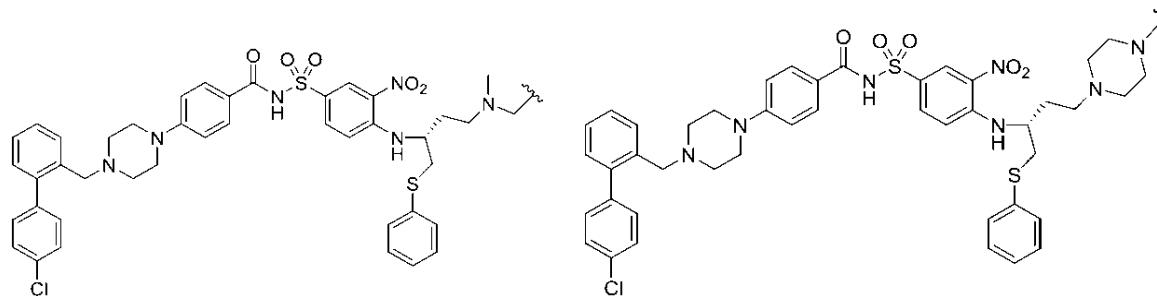
、及び

でよい。

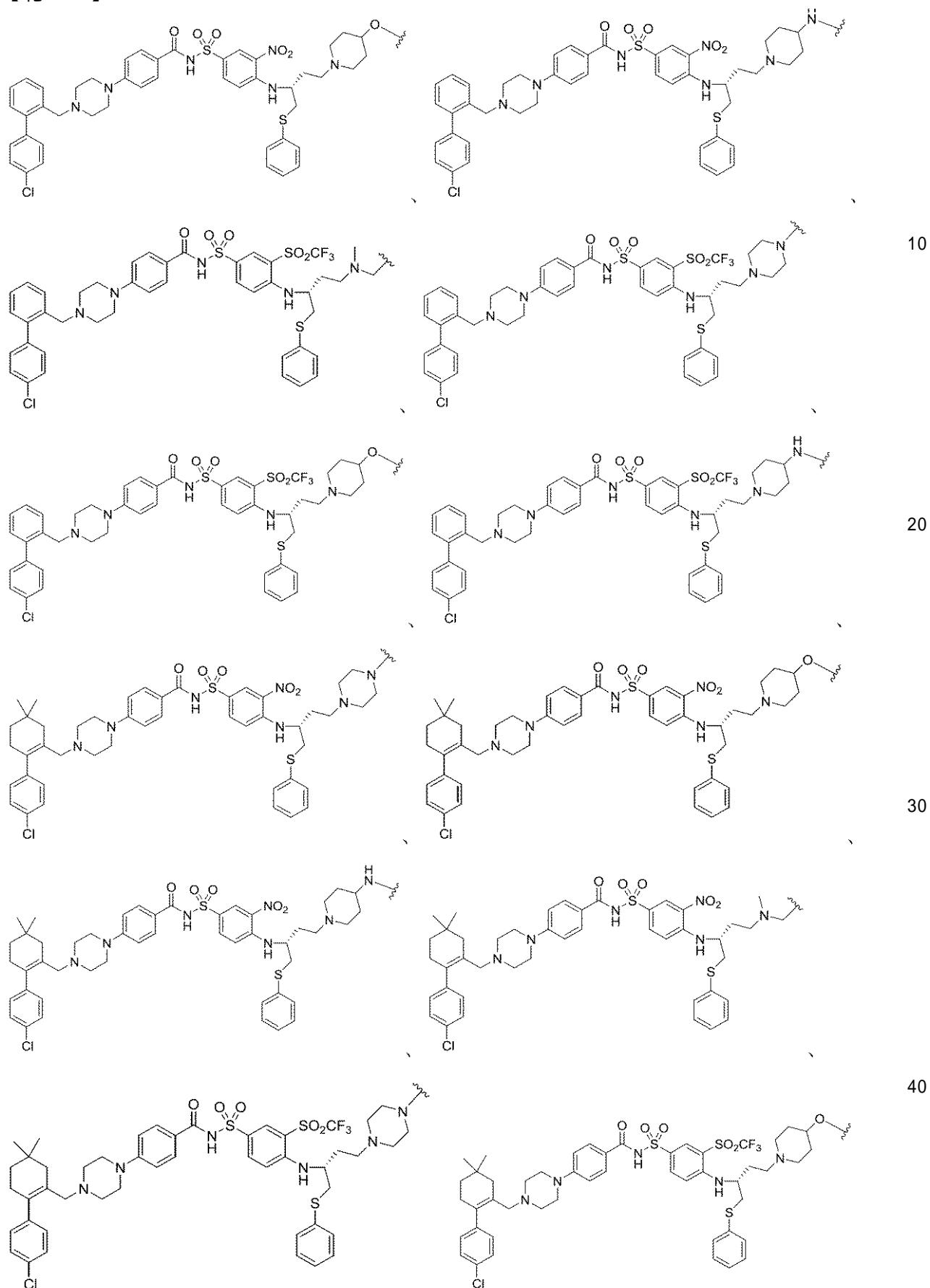
【0037】

さらに別の実施形態では、本開示の化合物は、式(I1)を含み、式中、R¹は、
【化71】

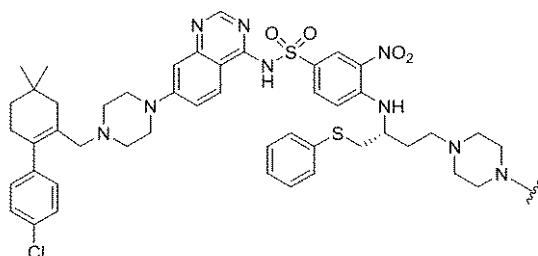
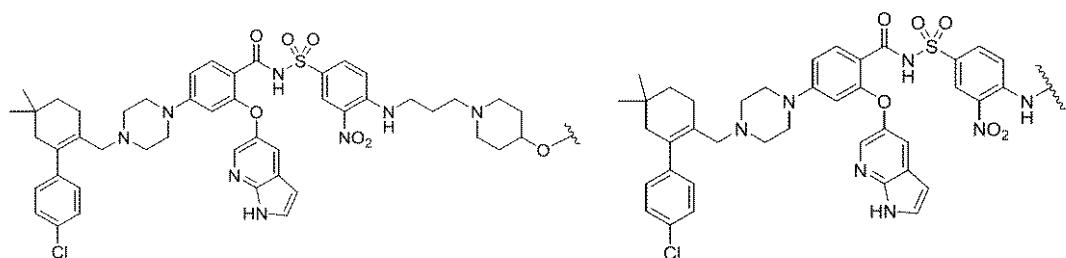
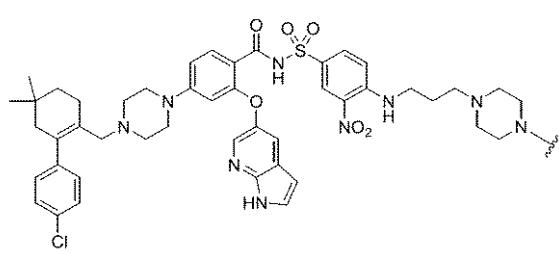
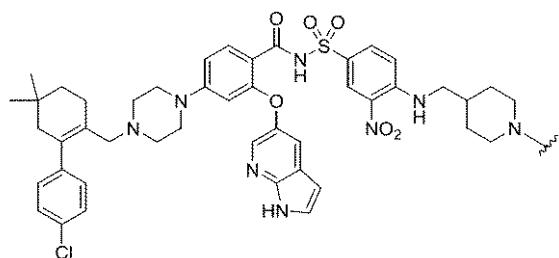
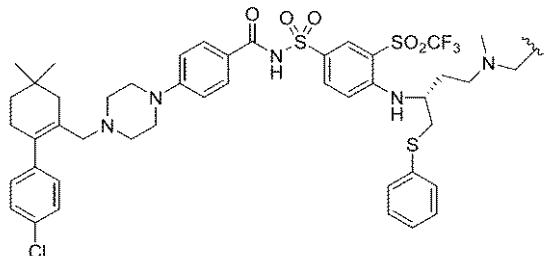
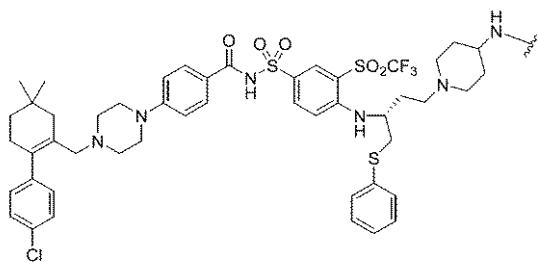
40



【化 7 2】



【化 7 3】



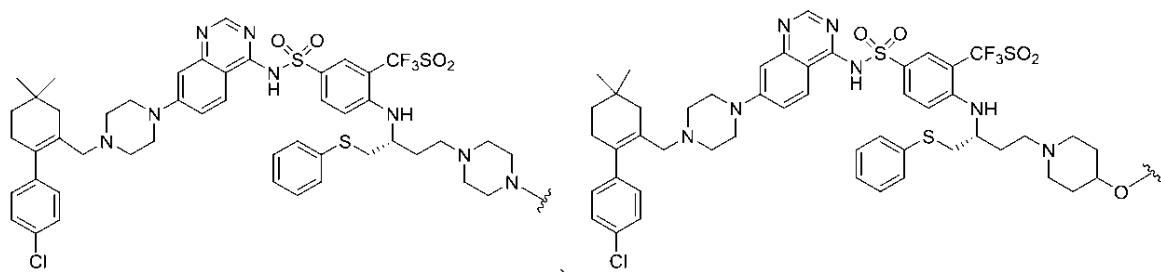
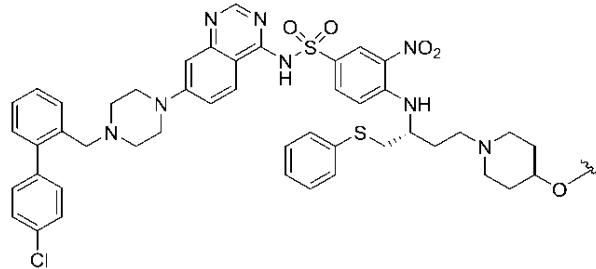
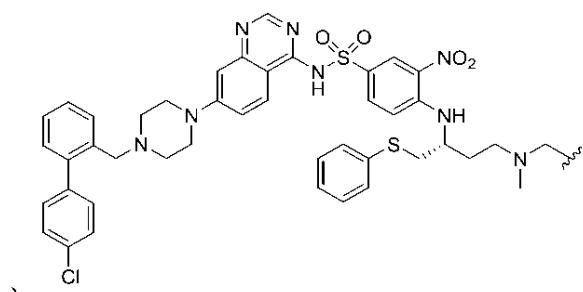
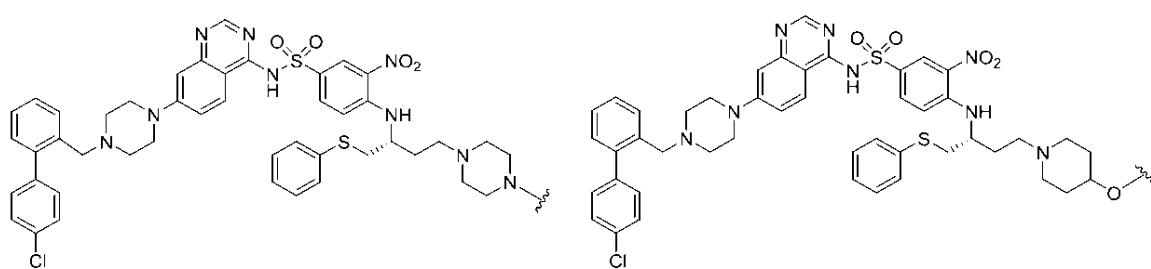
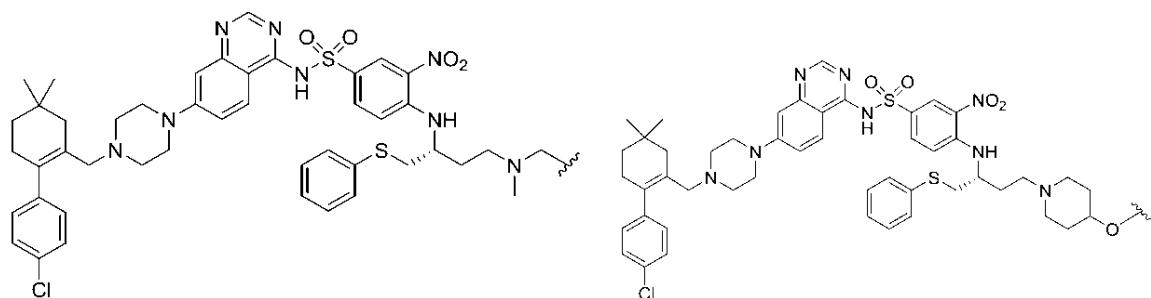
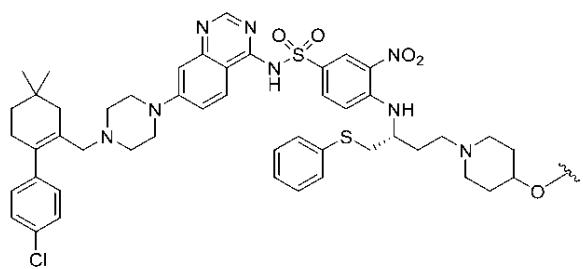
10

20

30

40

【化 7 4】



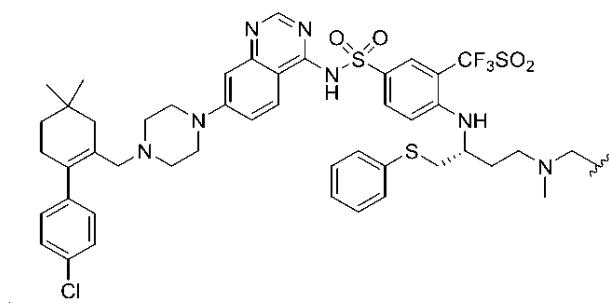
10

20

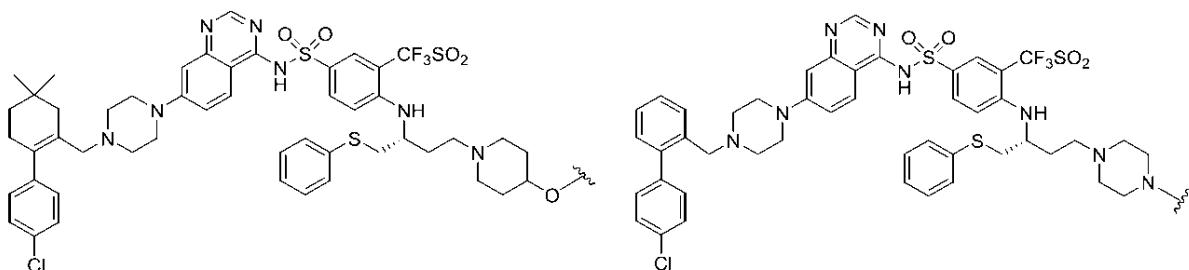
30

40

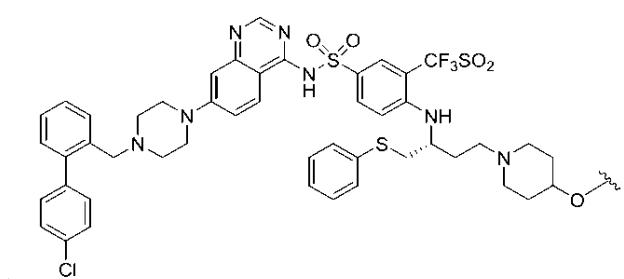
【化 7 5】



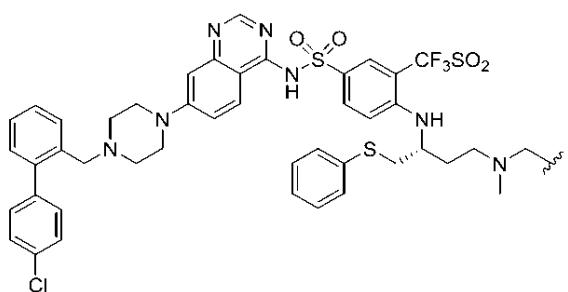
10



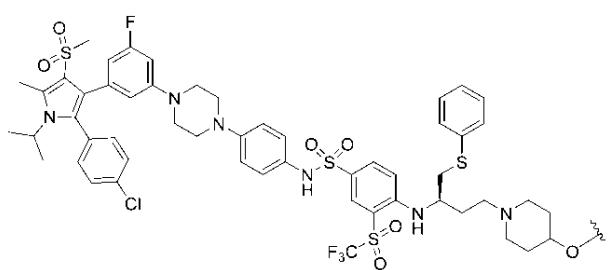
20



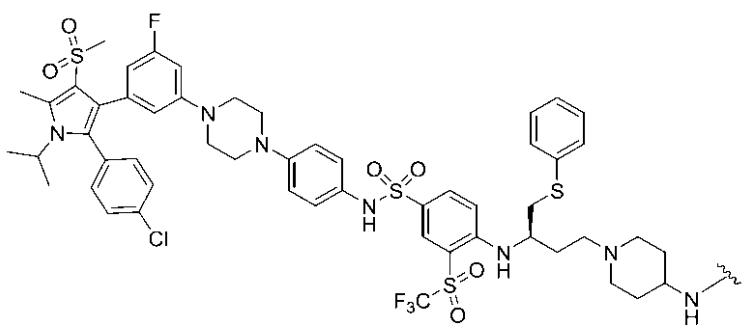
30



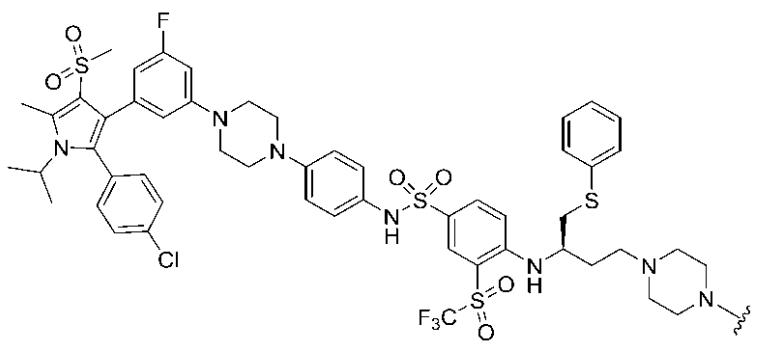
40



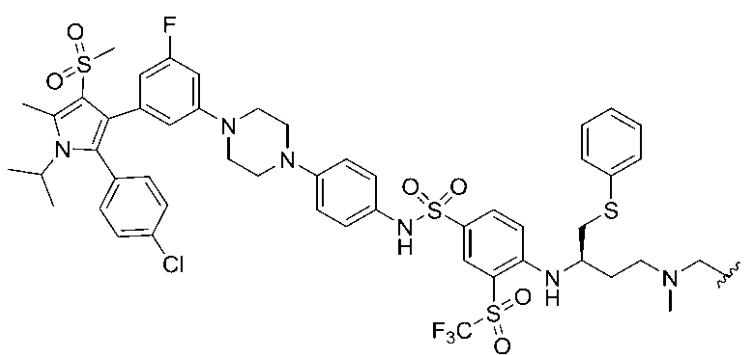
【化 7 6】



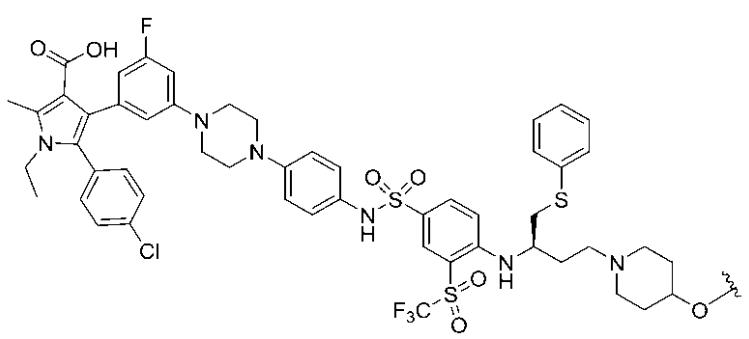
10



20

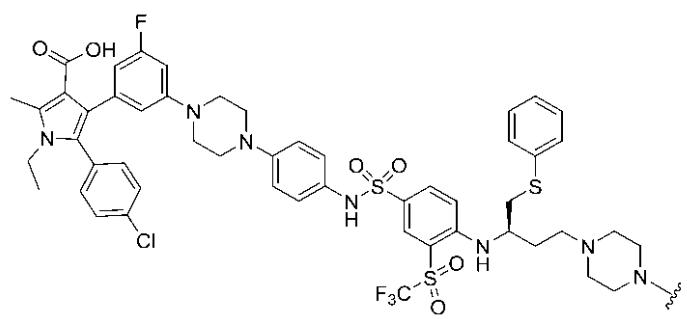


30

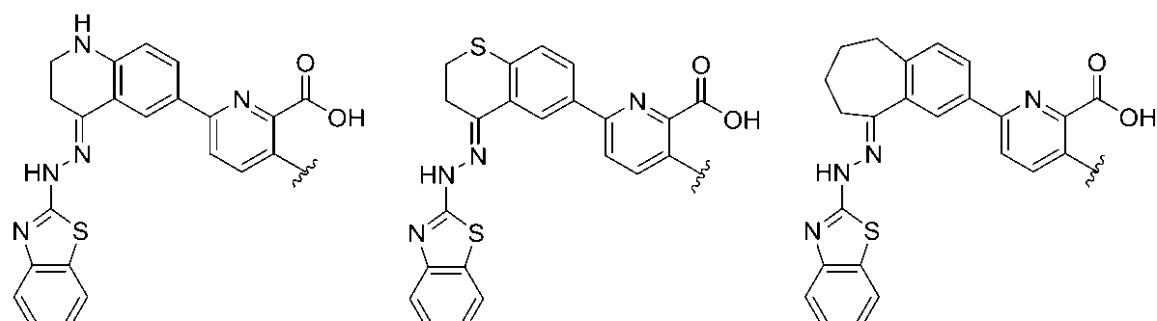
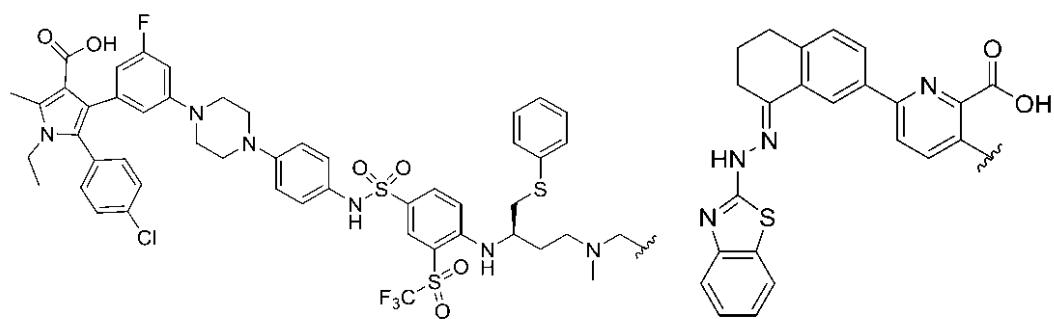


40

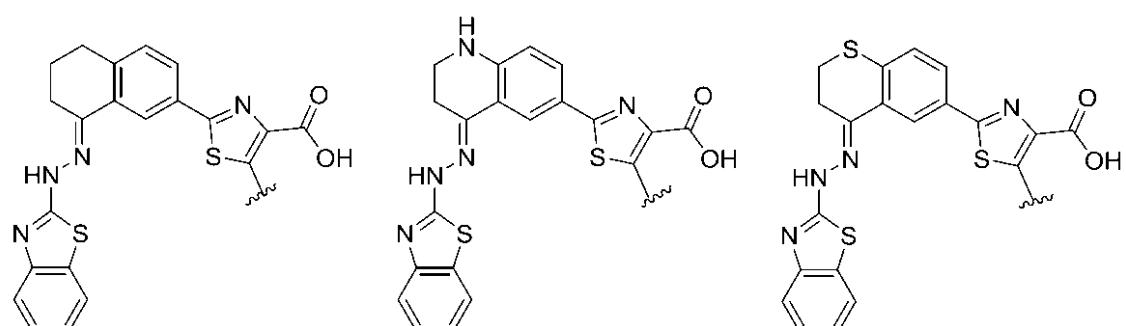
【化 7 7】



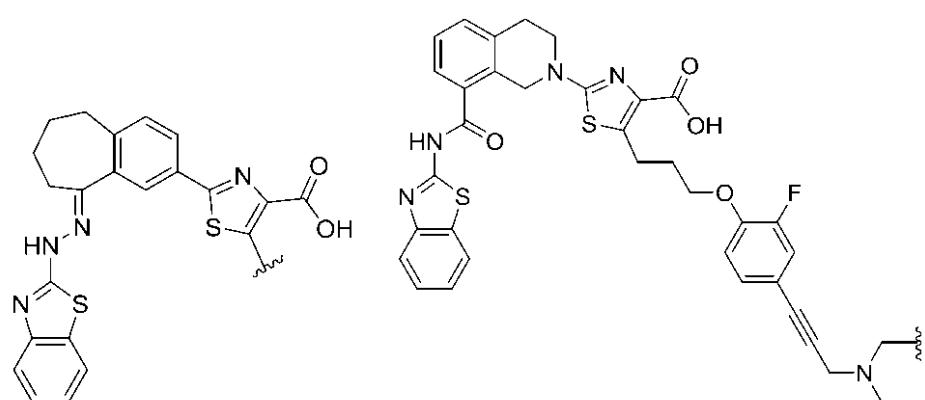
10



20

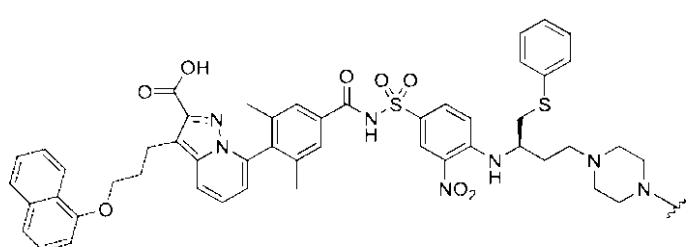
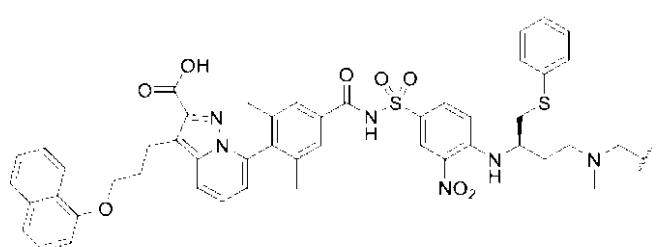
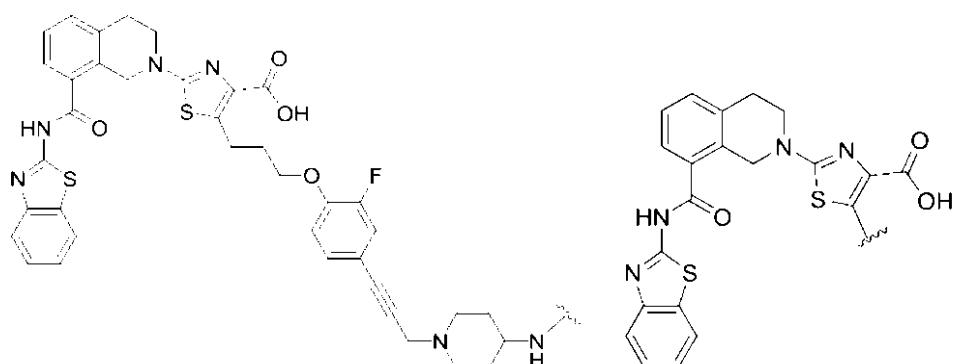
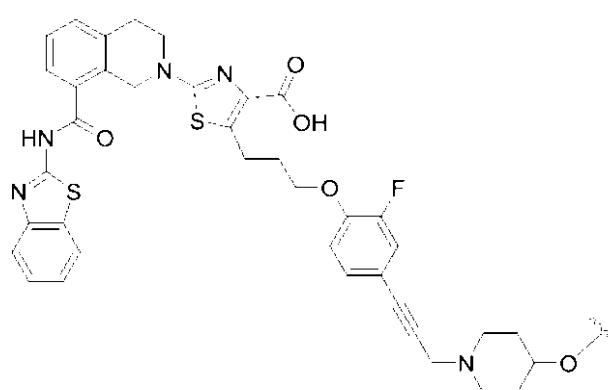
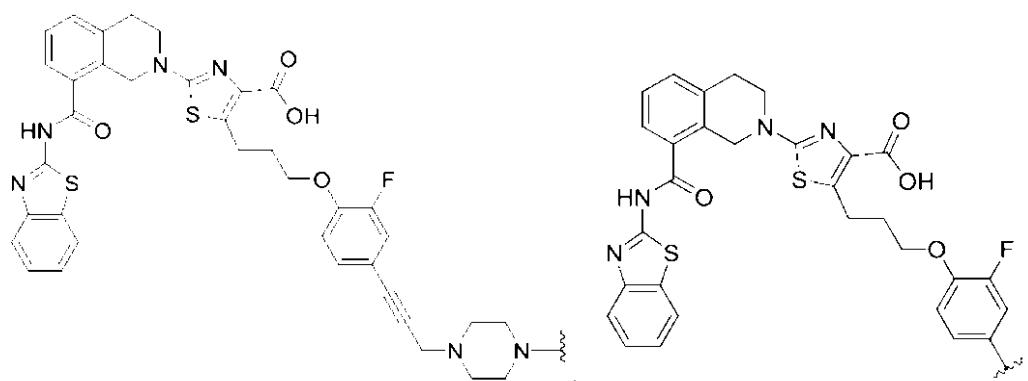


30

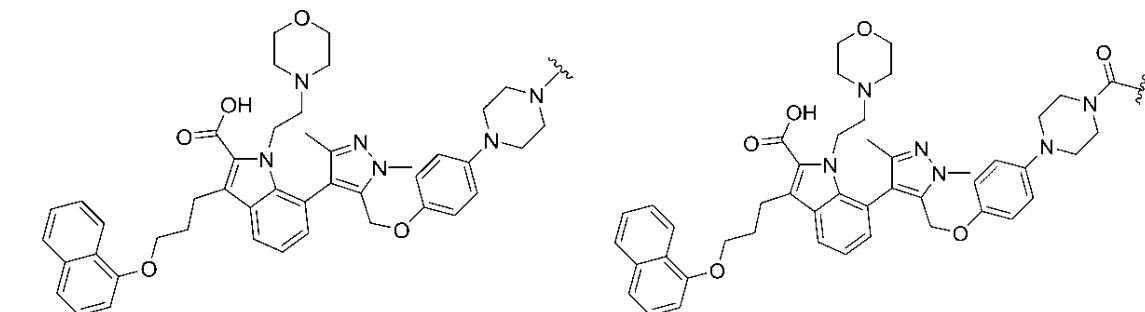
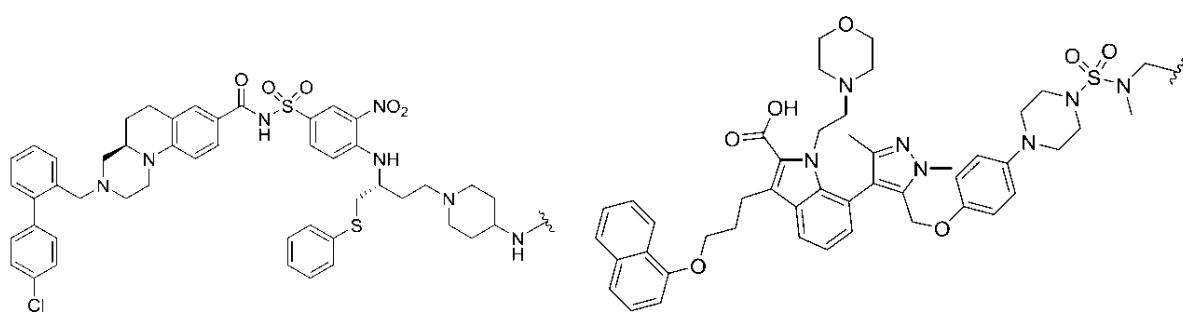
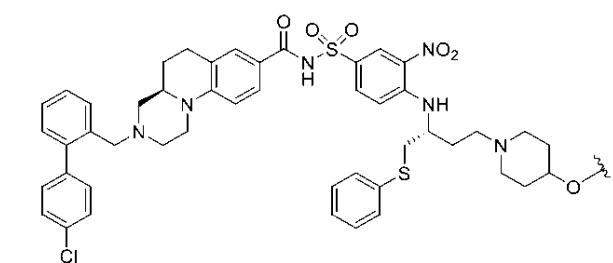
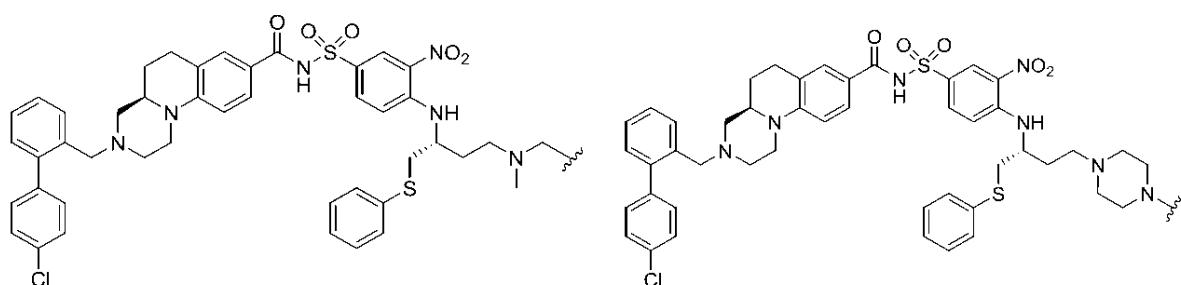
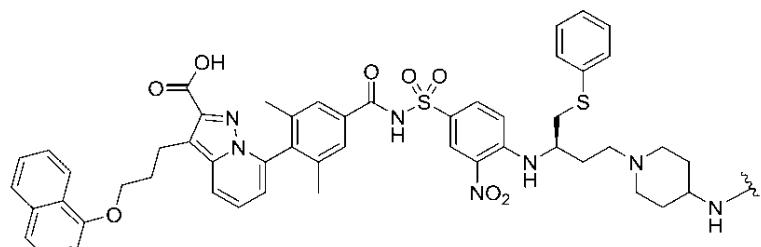
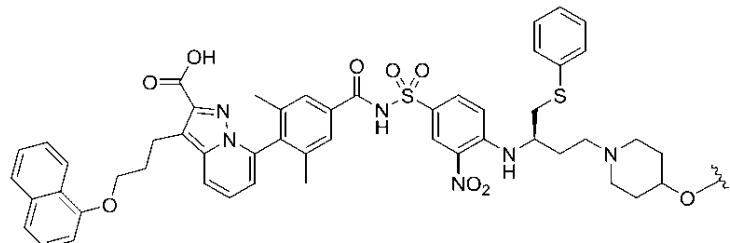


40

【化 7 8】



【化 7 9】



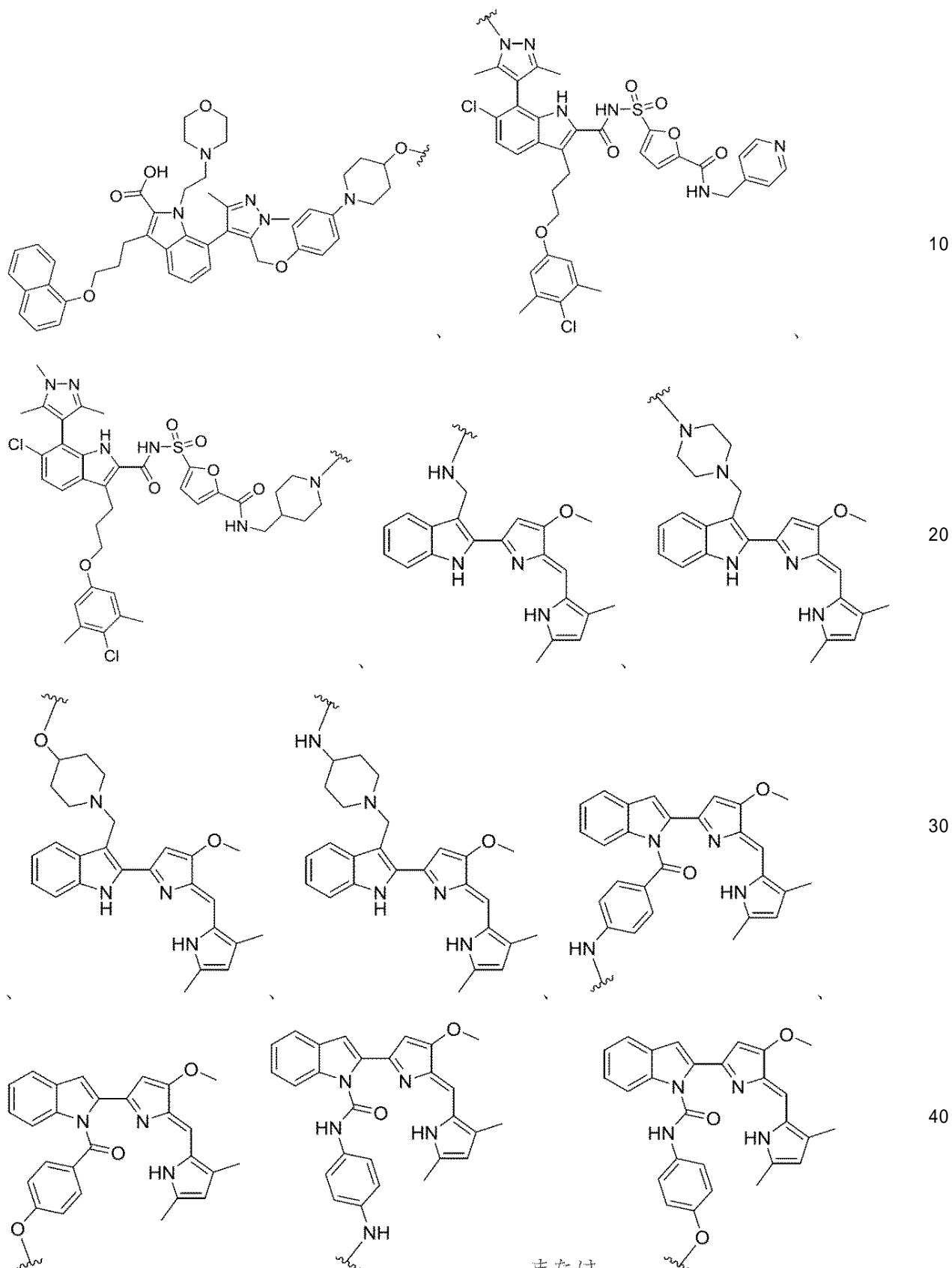
10

20

30

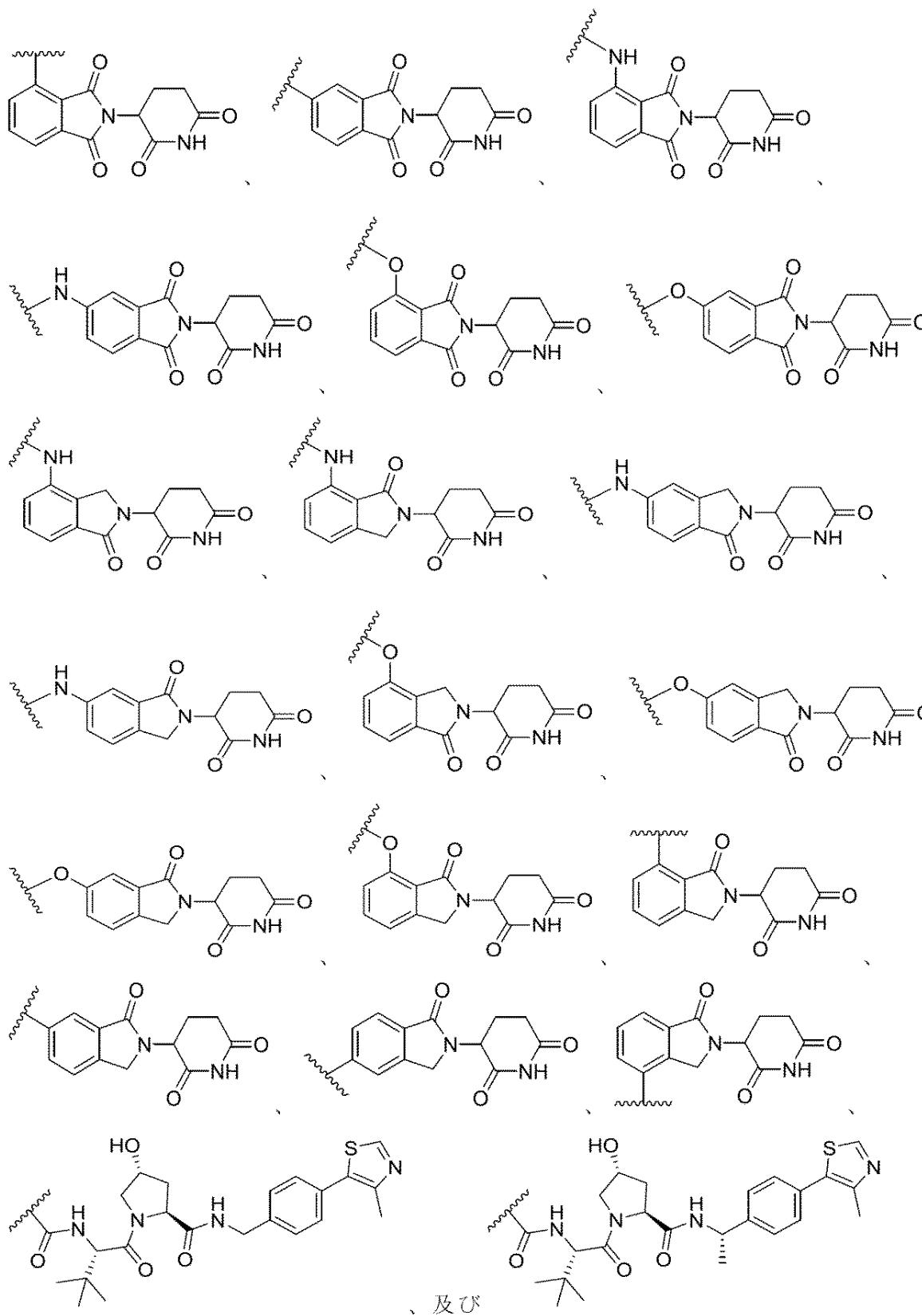
40

【化 8 0】



でよく、 R^3 は、存在しなくても、未置換の $C_1 - C_6$ アルキル、または置換もしくは未置換の $C_3 - C_6$ ケトンでもよく、 A は、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換の $C_1 - C_6$ ヘテロ環基でもよく、 n は、1 ~ 2 でよく、 R^4 は、結合でも、置換もしくは未置換の $C_1 - C_{10}$ アルキルでもよく、 R^2 は、

【化 8 1】

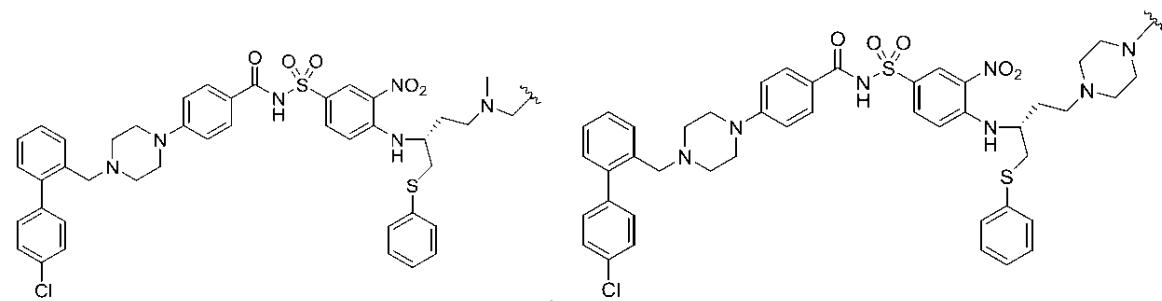


でよい。

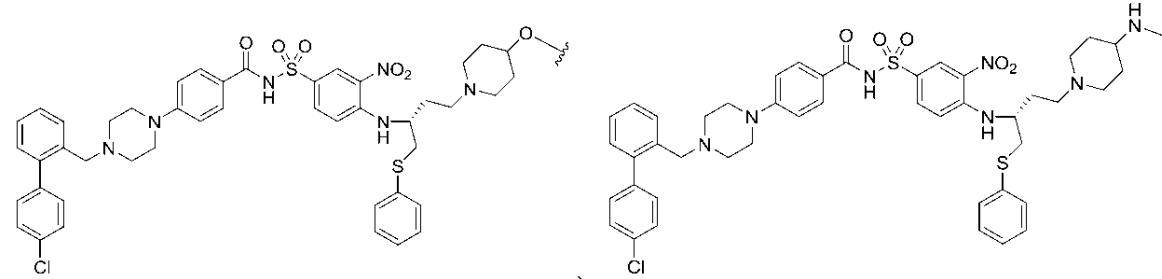
【0038】

さらに別の実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

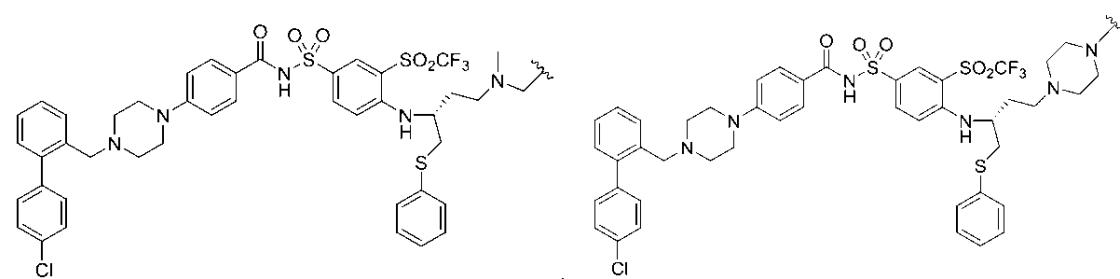
【化 8 2】



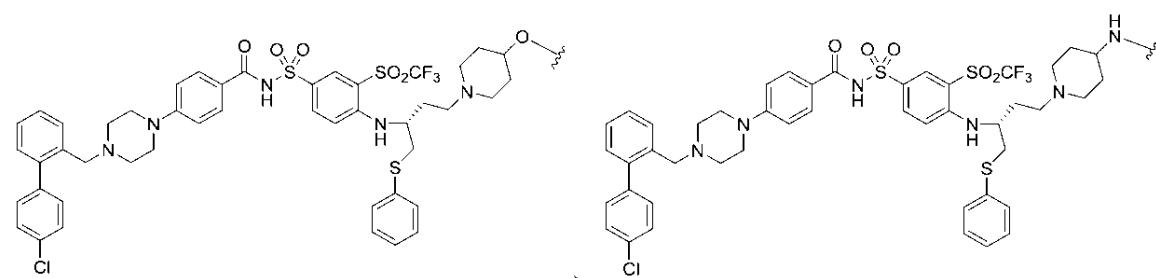
10



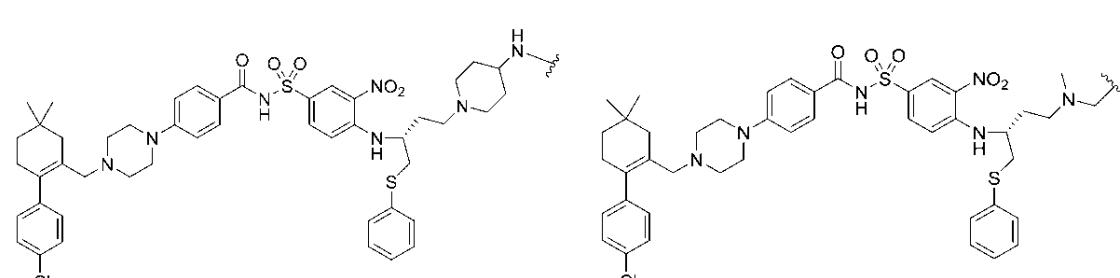
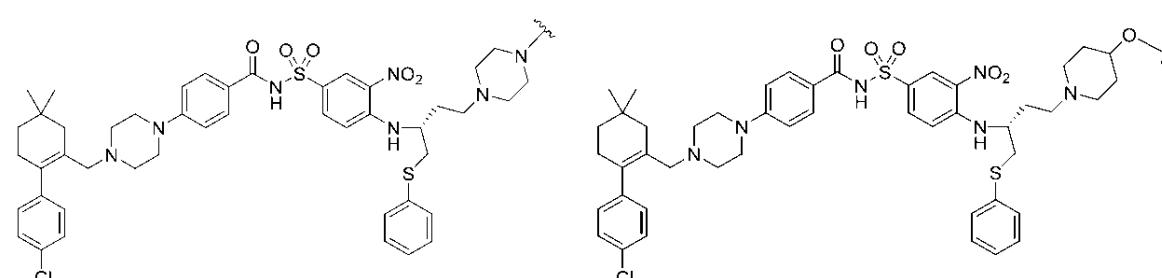
20



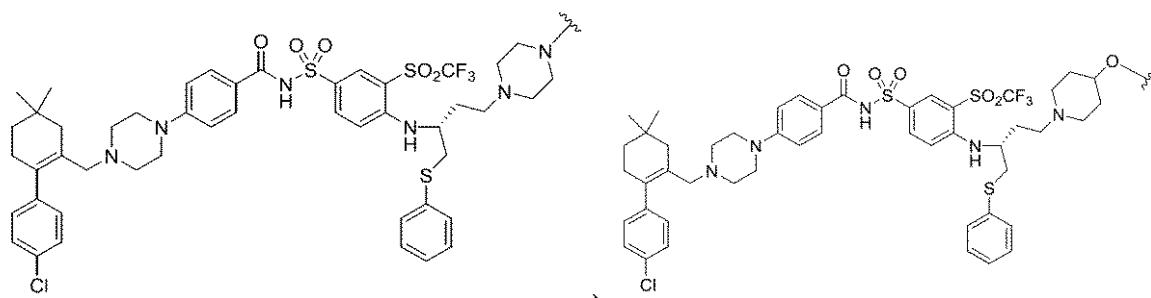
30



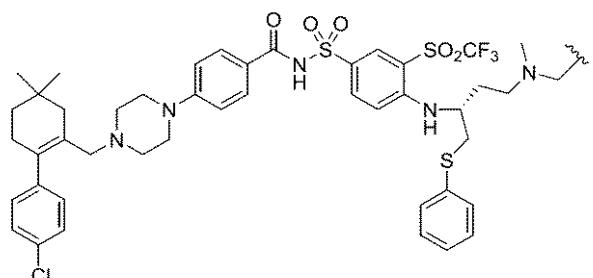
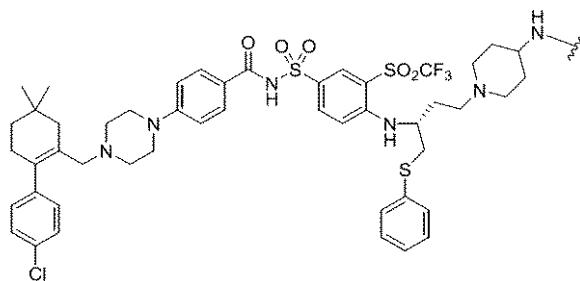
40



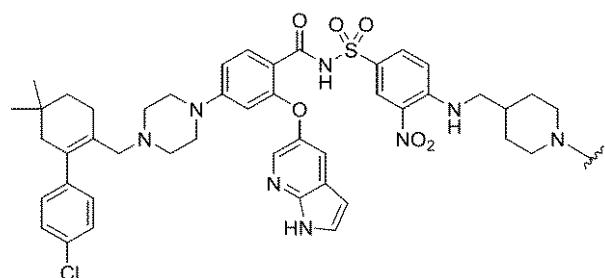
【化 8 3】



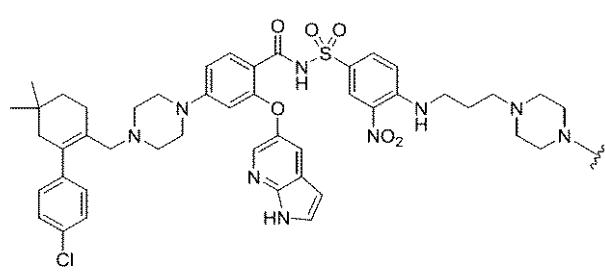
10



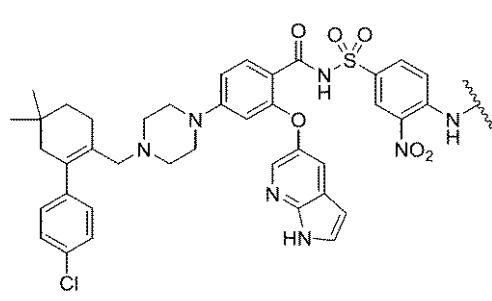
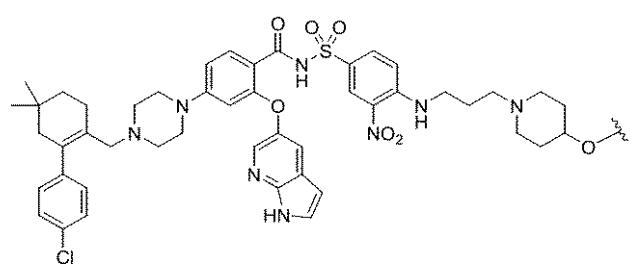
20



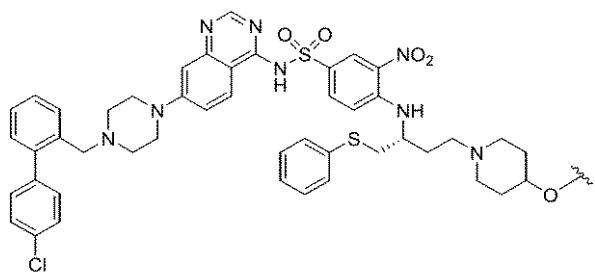
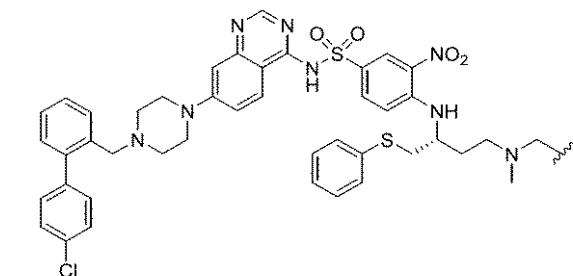
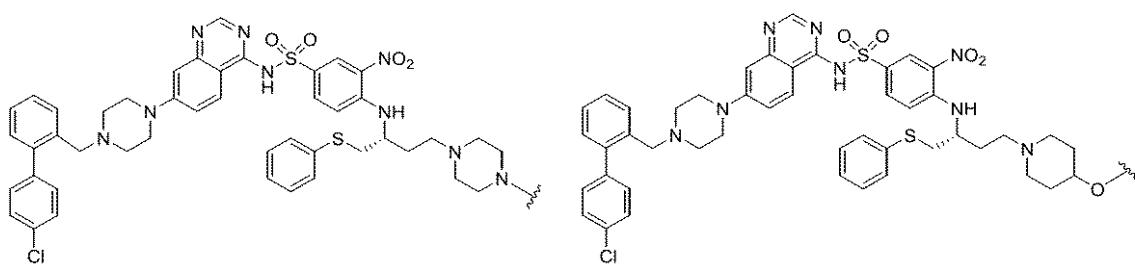
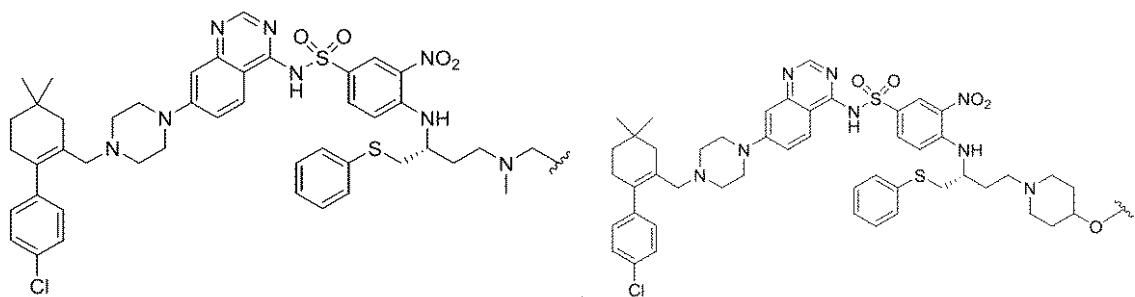
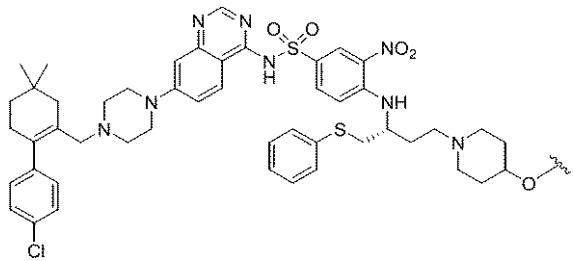
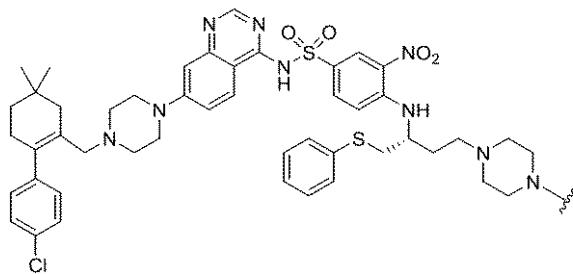
30



40



【化 8 4】



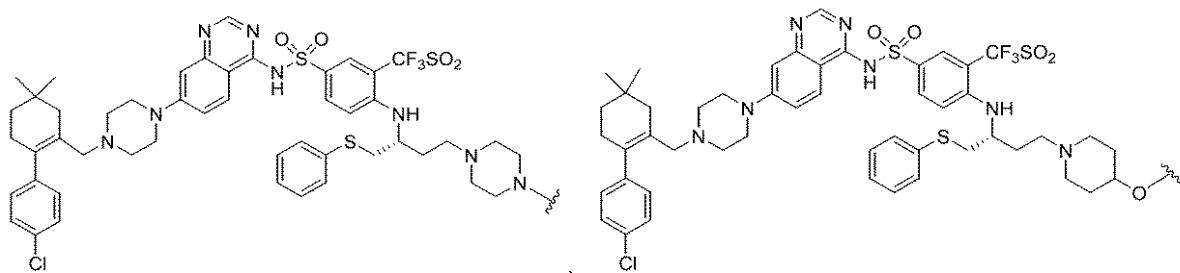
10

20

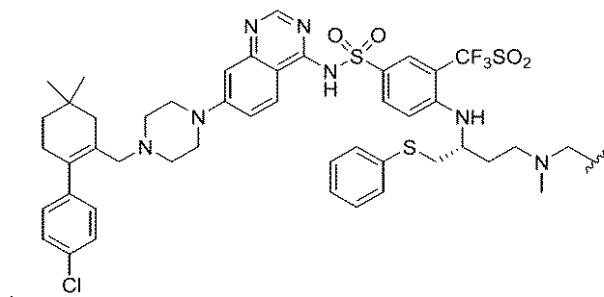
30

40

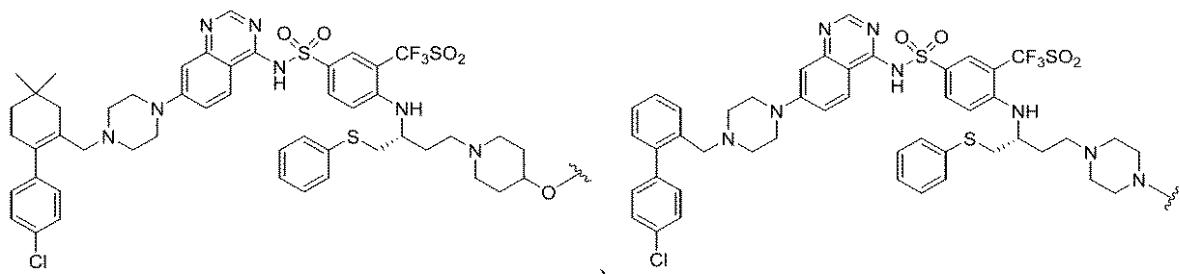
【化 8 5】



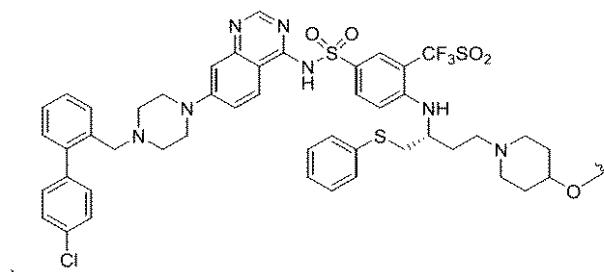
10



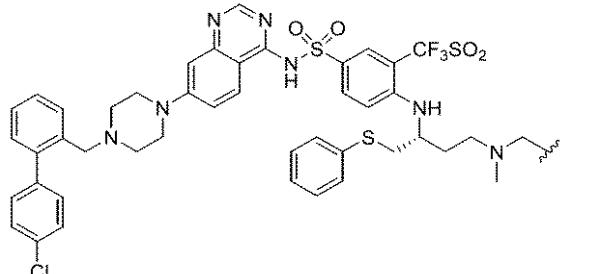
20



30

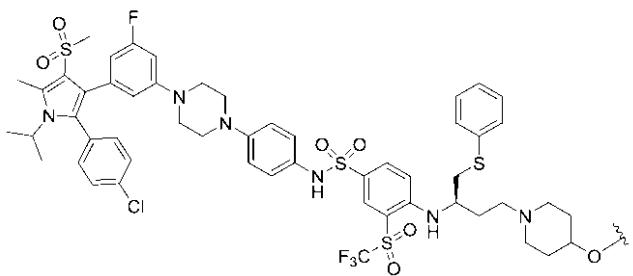


40

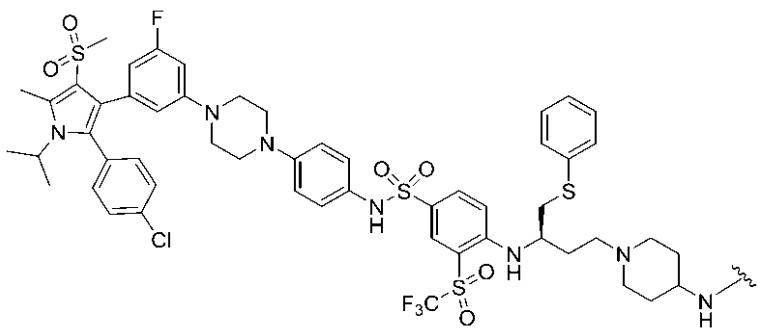


The structure shows a 2-(4-chlorophenyl)-N-methylpiperazine-1-carboxamide core. This core is linked via its amide group to a 2-(4-(2-(4-(trifluoromethyl)sulfonyl)phenyl)phenyl)imidazole-4-sulfonamide moiety.

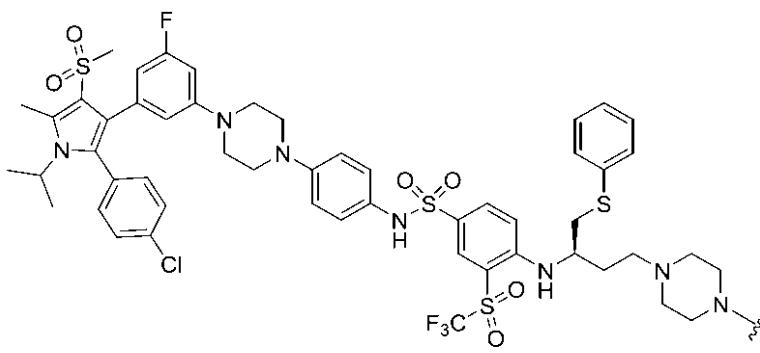
【化 8 6】



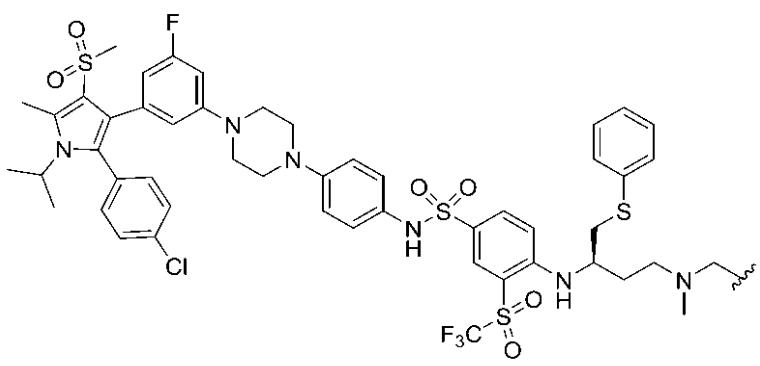
10



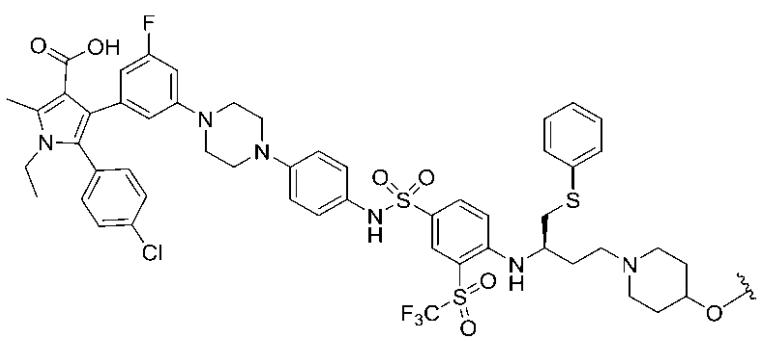
20



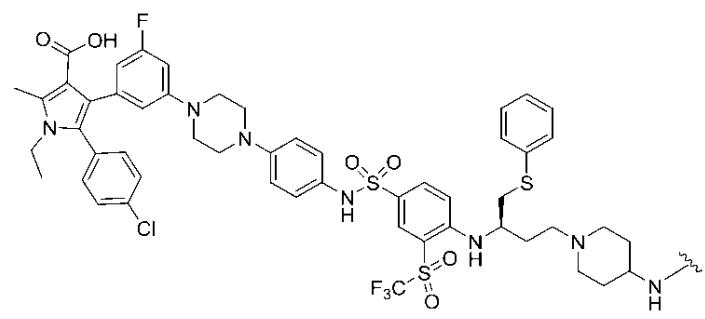
30



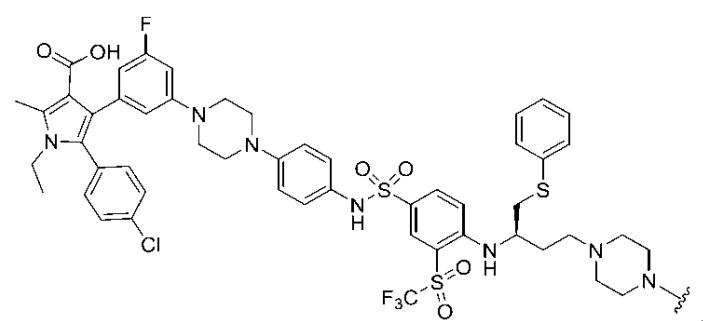
40



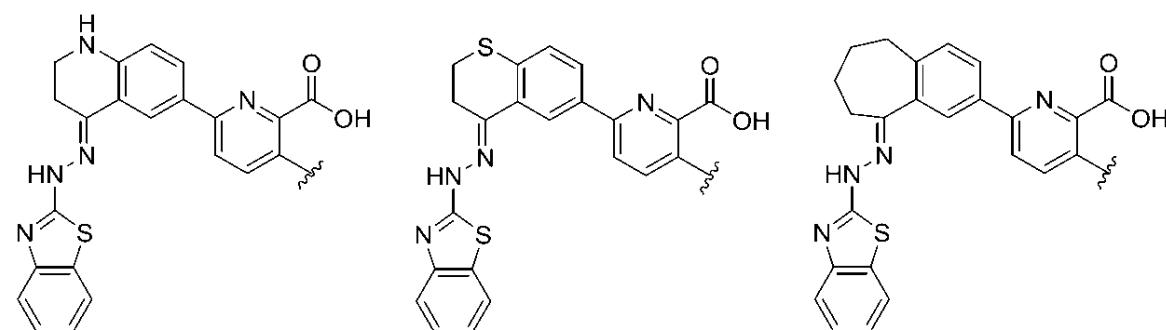
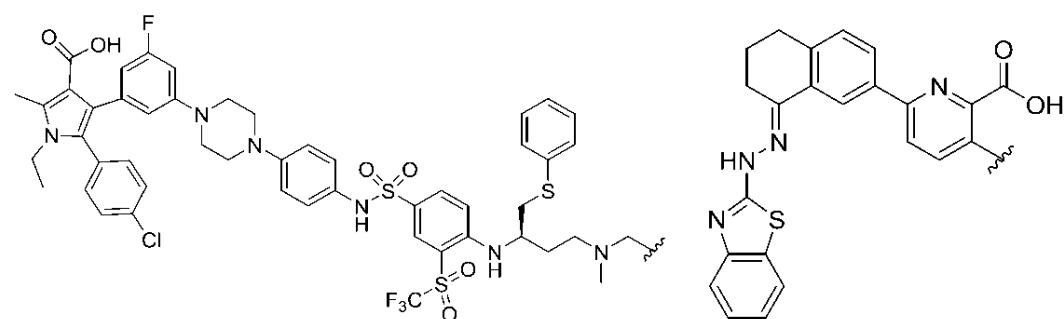
【化 8 7】



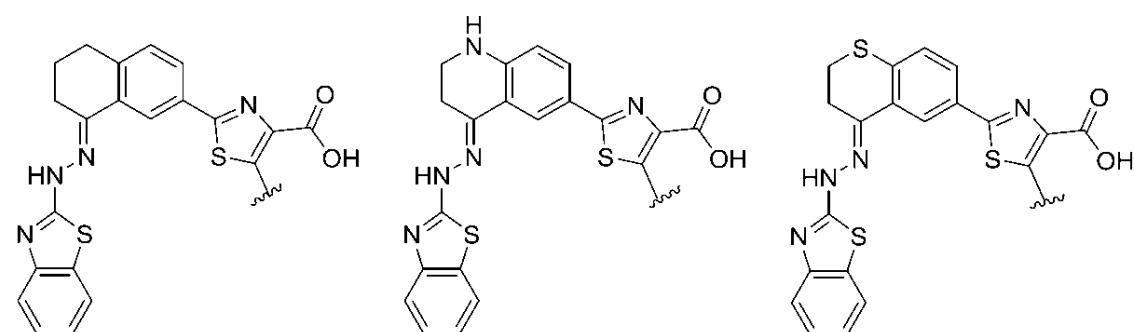
10



20

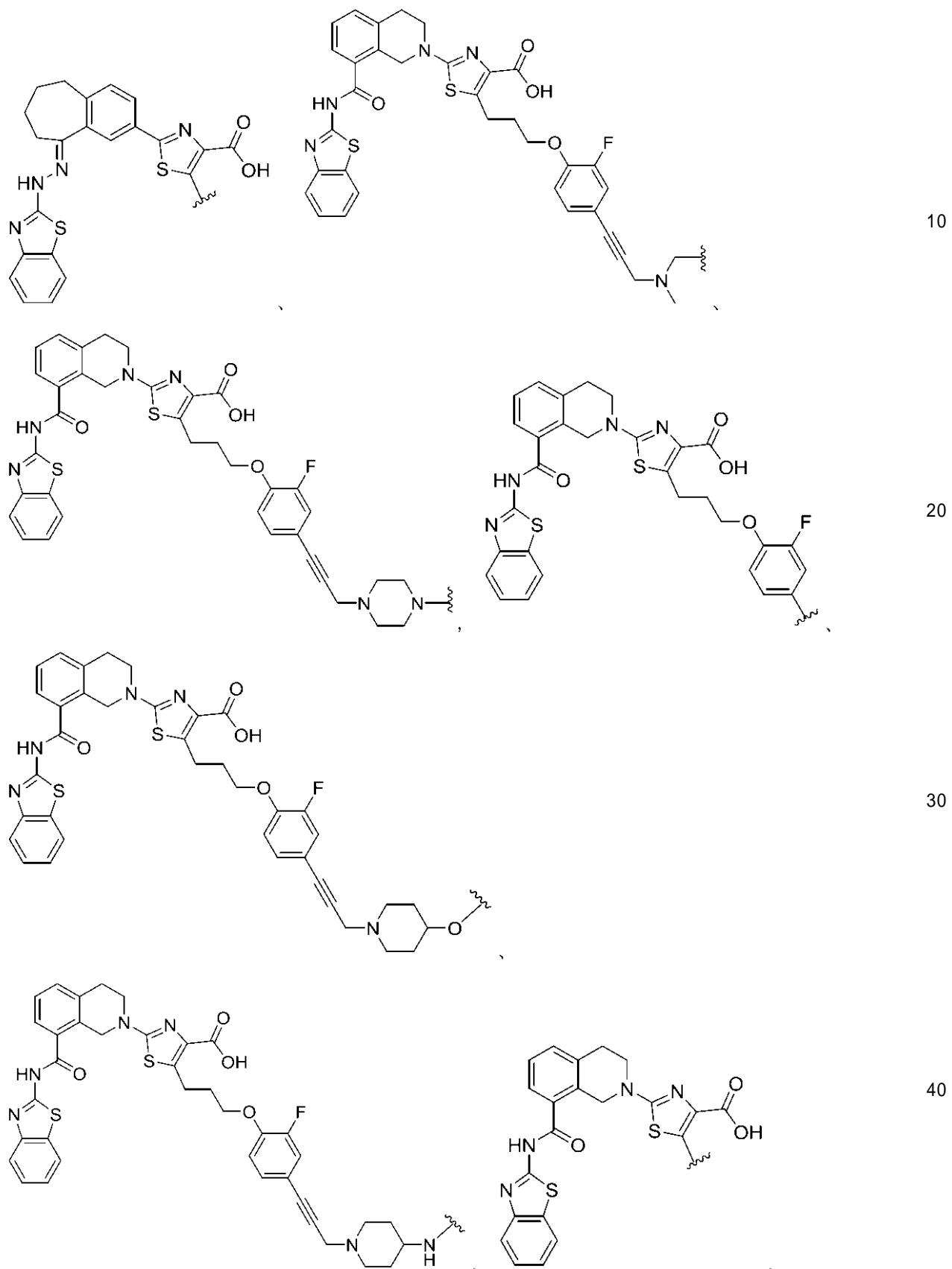


30

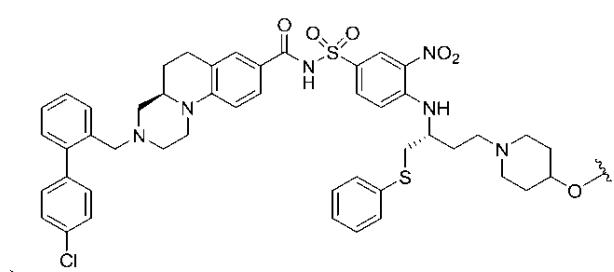
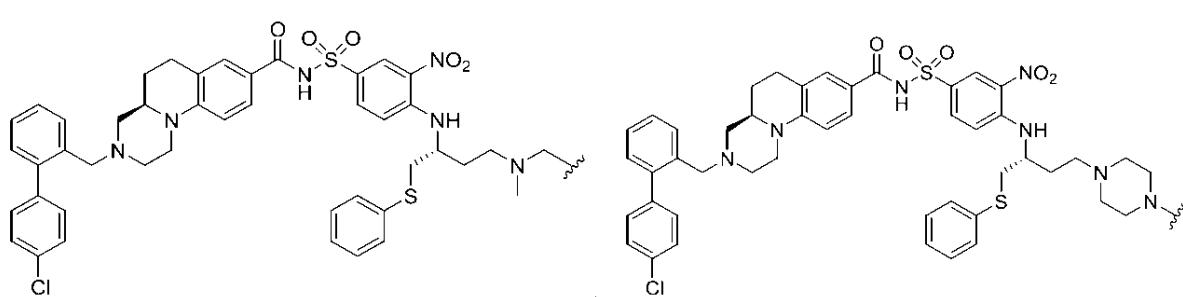
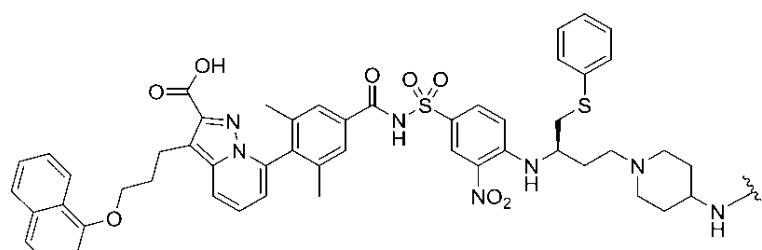
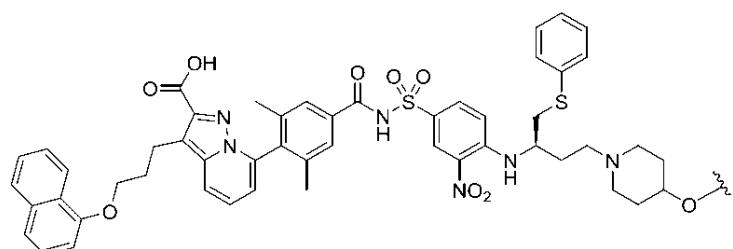
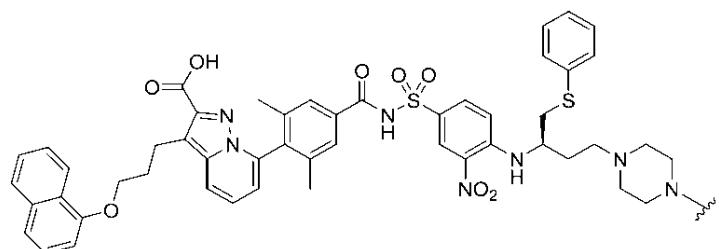
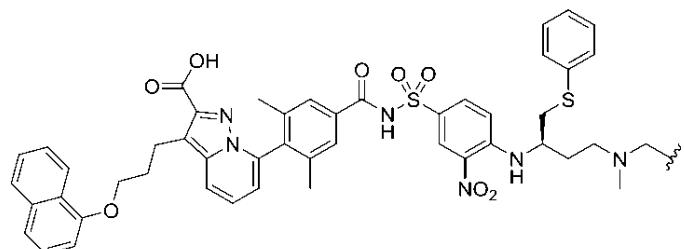


40

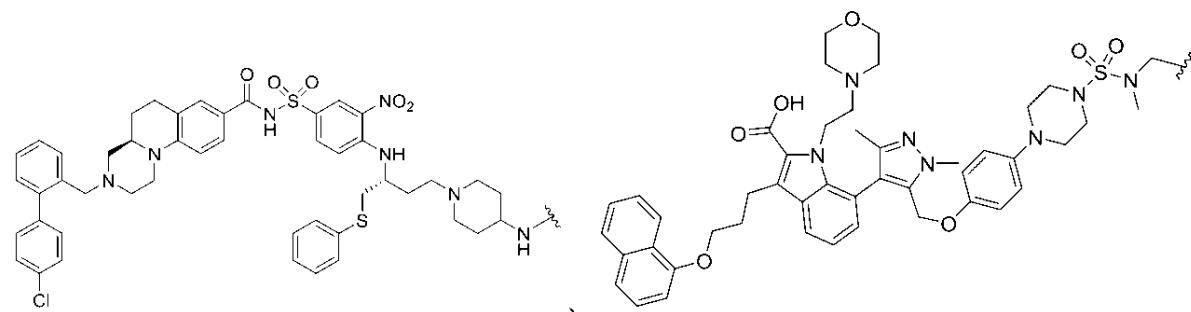
【化 8 8】



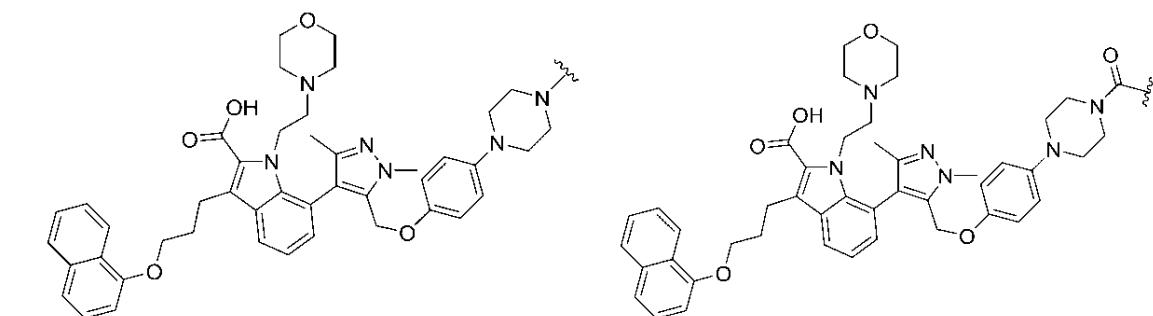
【化 8 9】



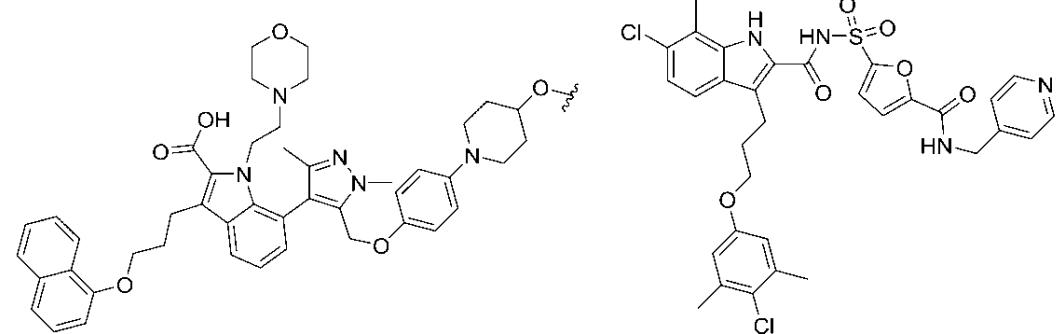
【化 9 0】



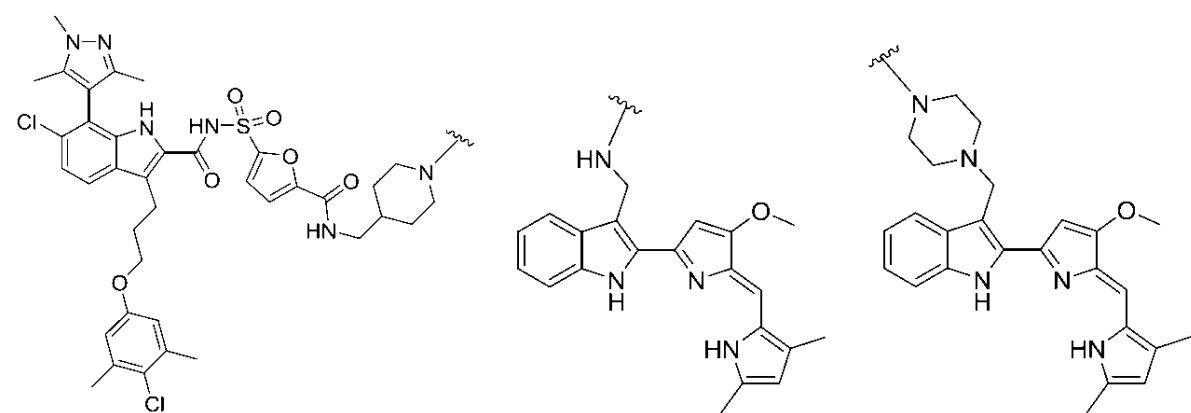
10



20

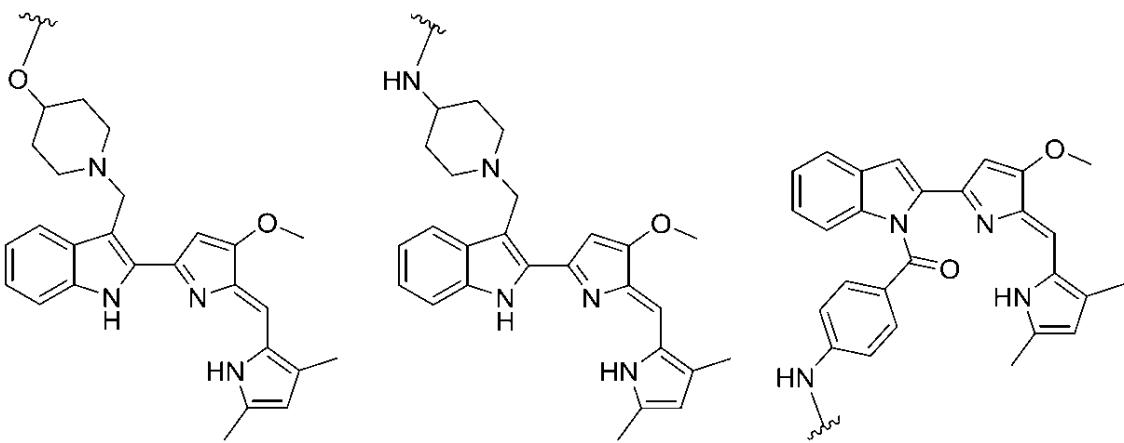


30

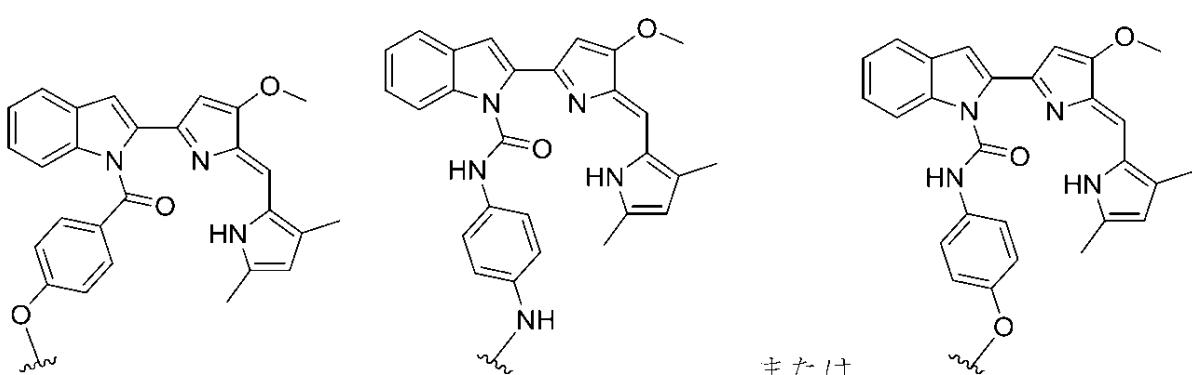


40

【化91】



10

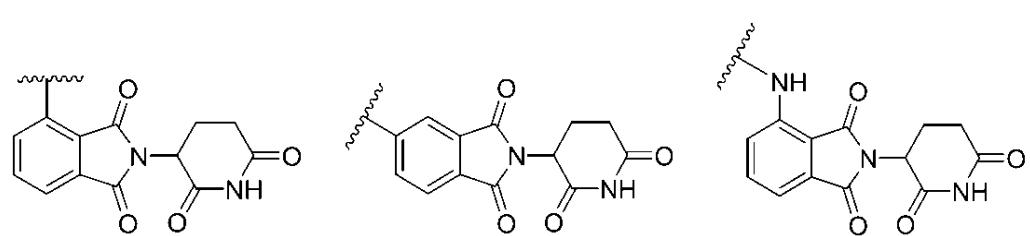


20

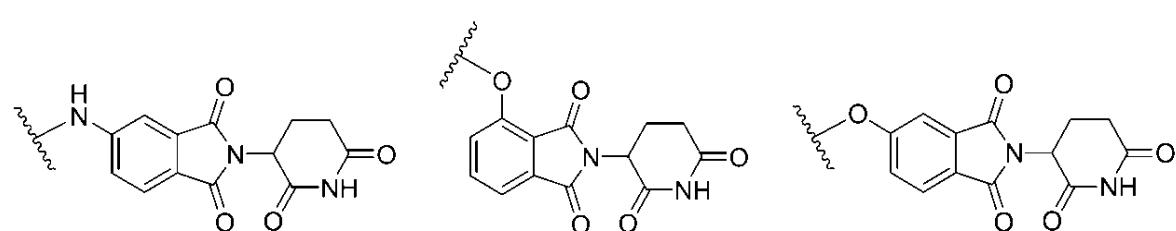
、または

でよく、R³は、存在しなくても、未置換のC₁ - C₆アルキル、または置換もしくは未置換のC₃ - C₆ケトンでもよく、Aは、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換のC₁ - C₆ヘテロ環基でもよく、nは、0 ~ 3でよく、R⁴は、結合でも、置換C₁ - C₁₀アルキルでもよく、R²は、

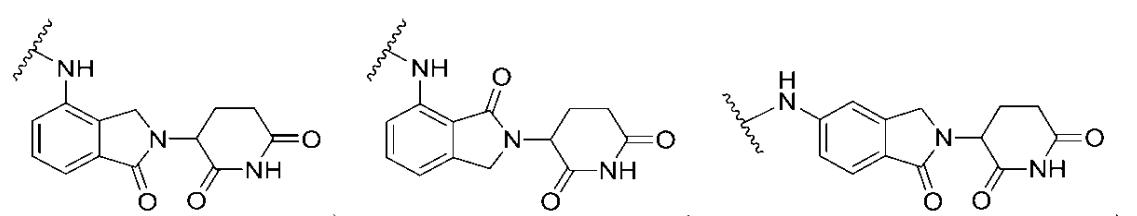
【化92】



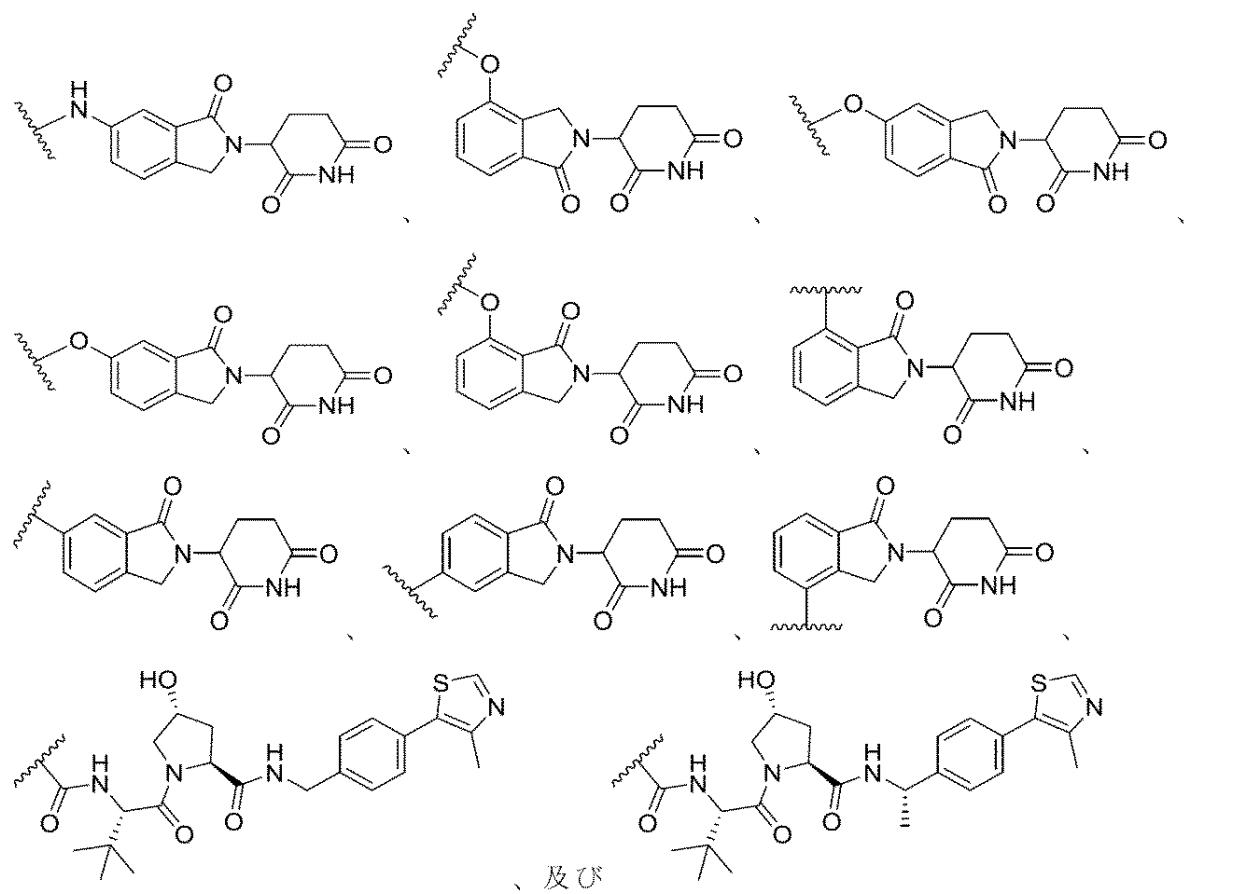
30



40



【化93】

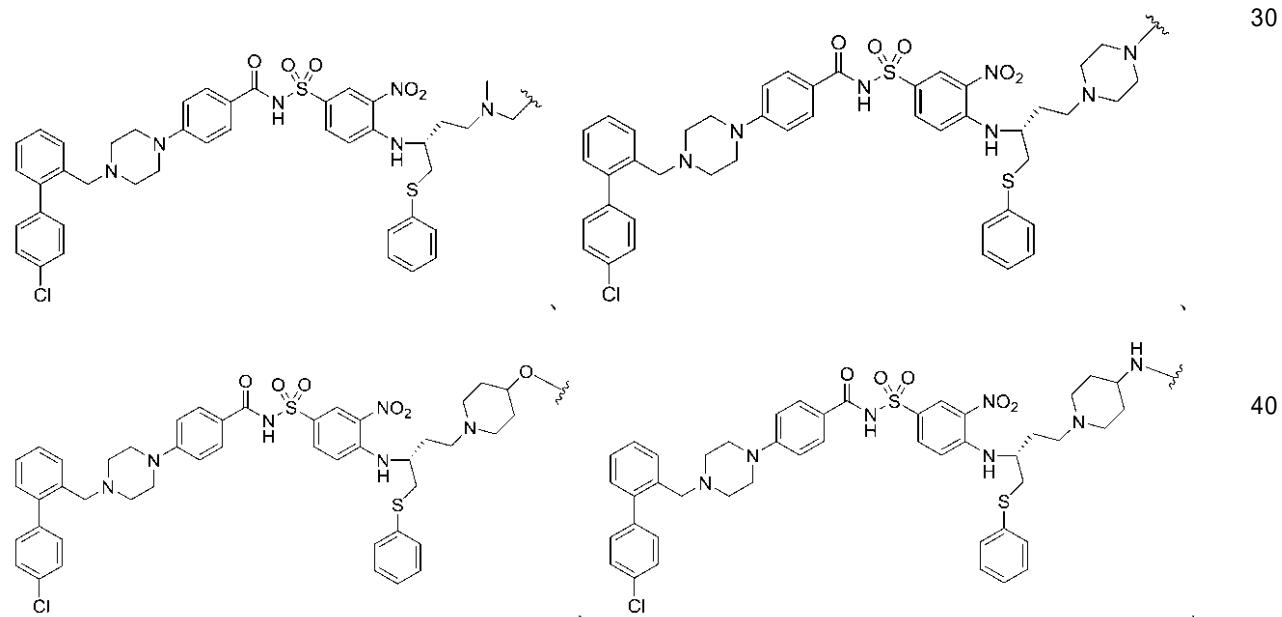


でよい。

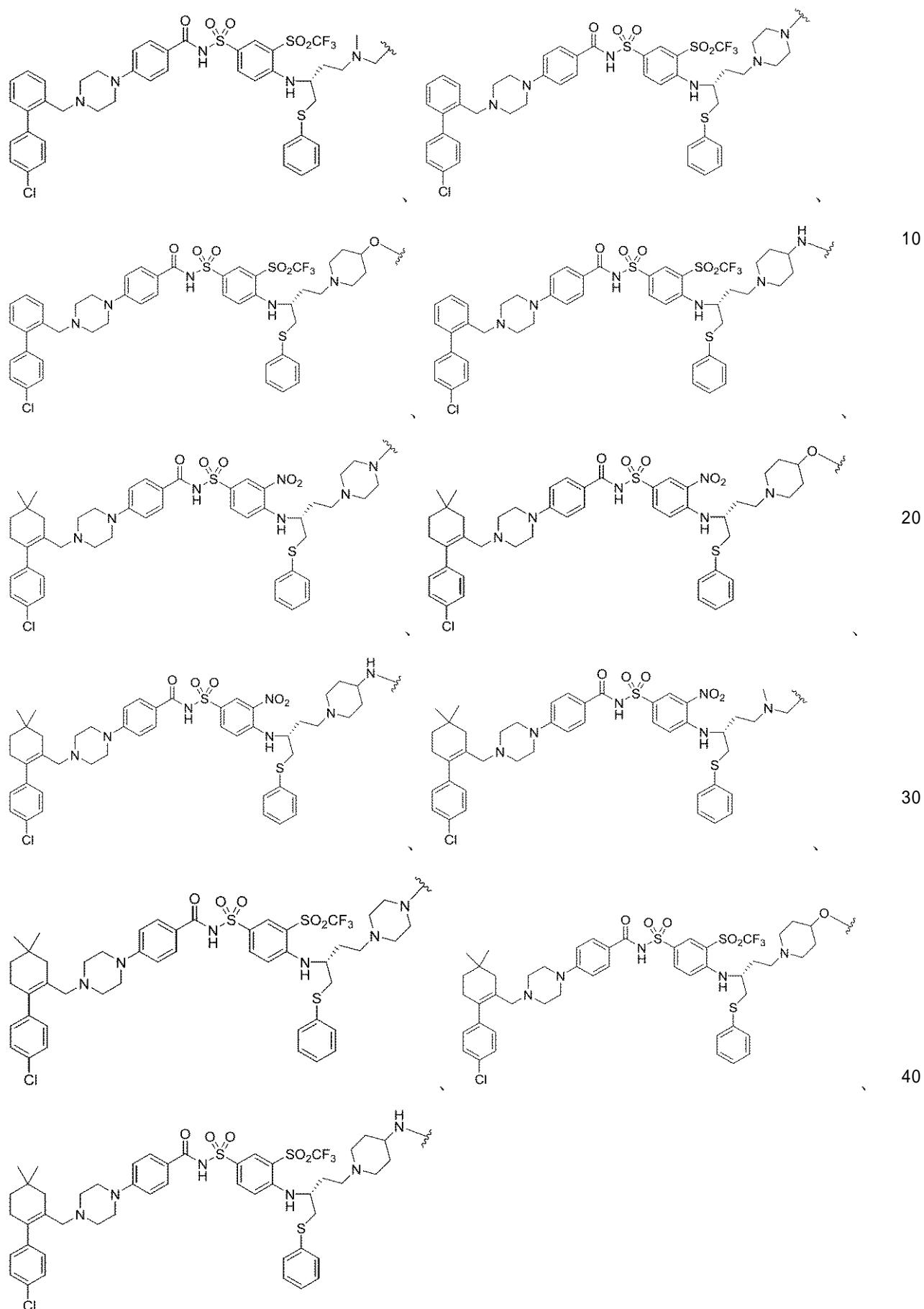
【0039】

異なる実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

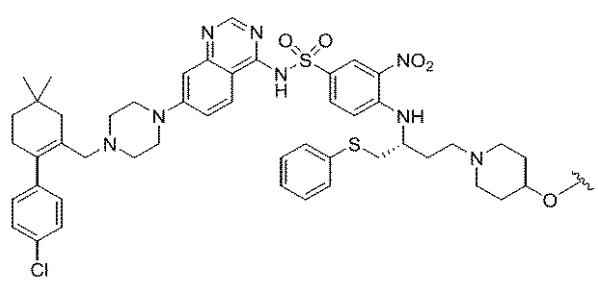
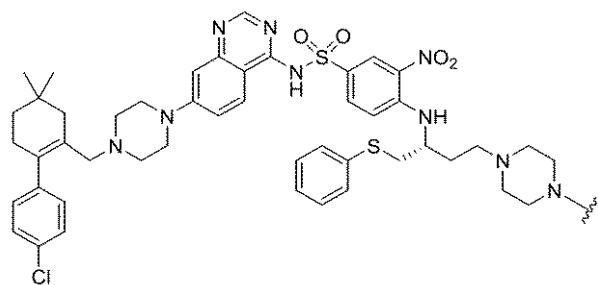
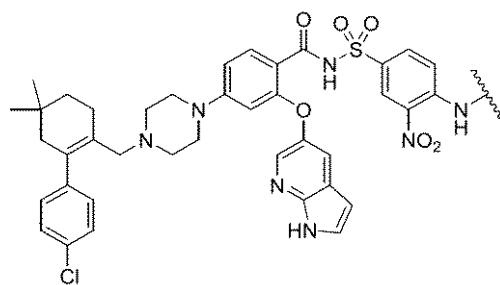
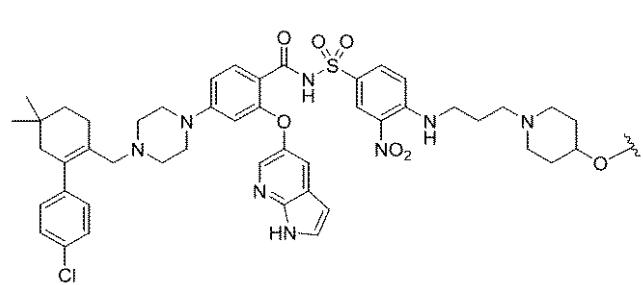
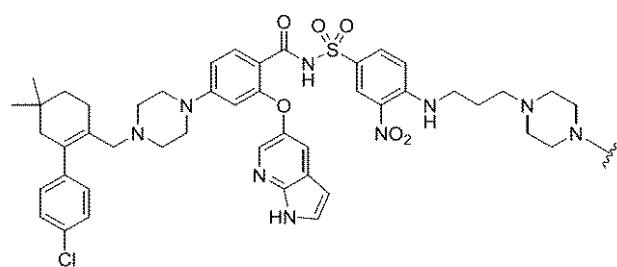
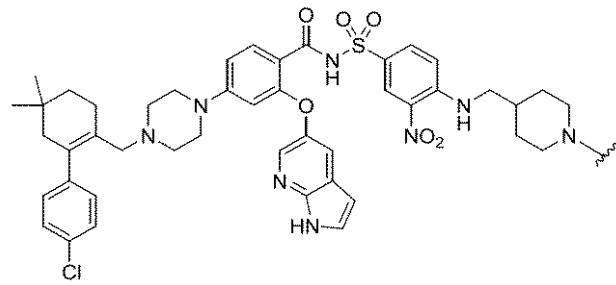
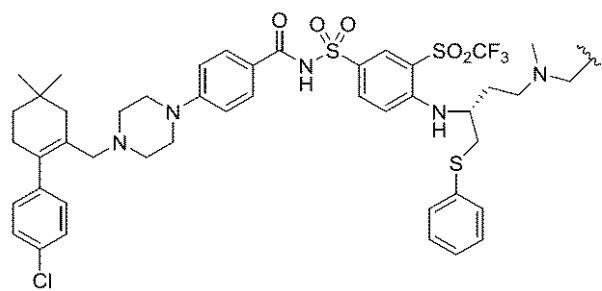
【化94】



【化 9 5】



【化 9 6】



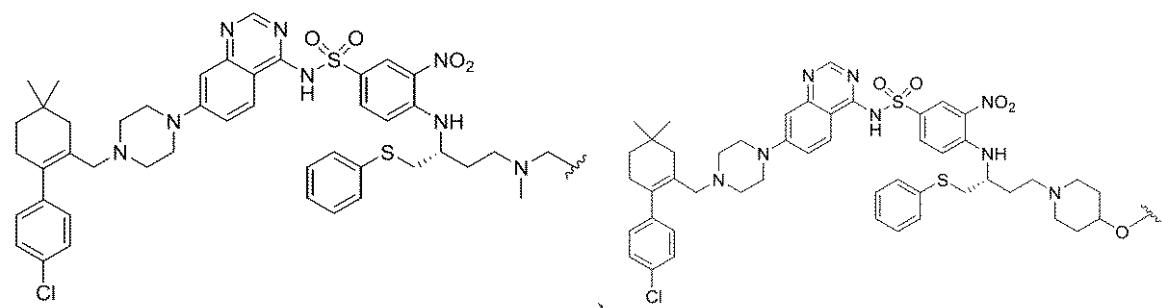
10

20

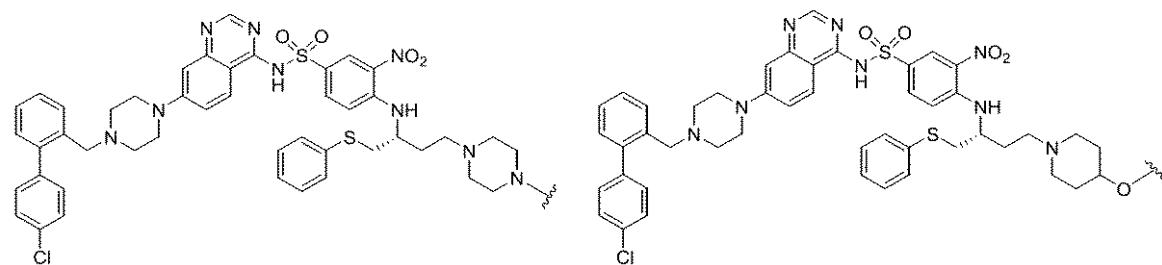
30

40

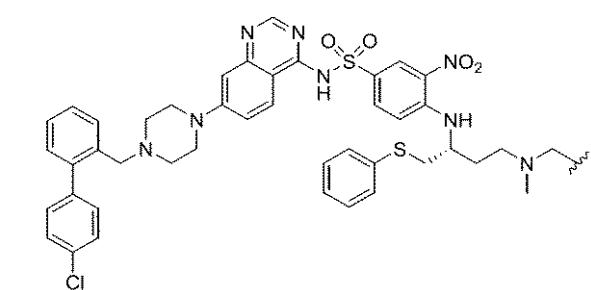
【化 9 7】



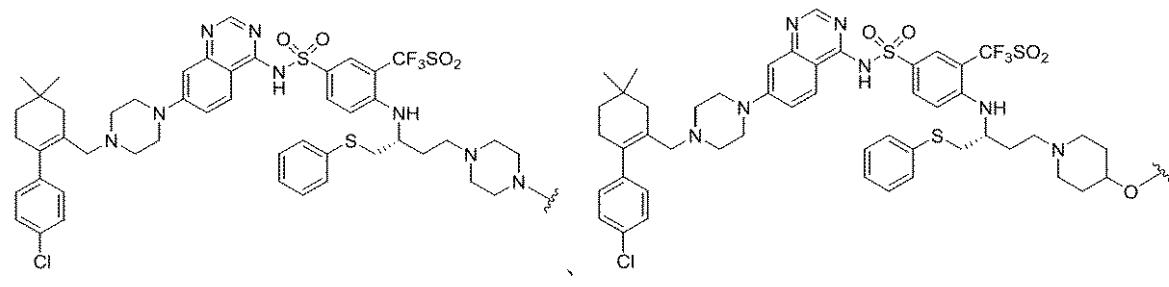
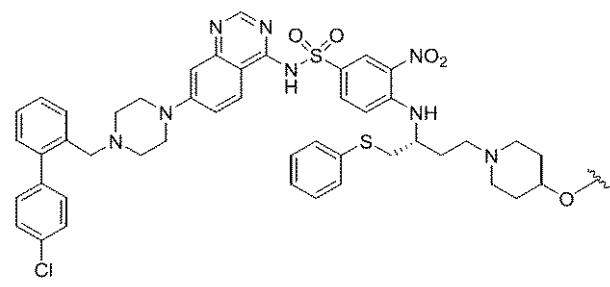
10



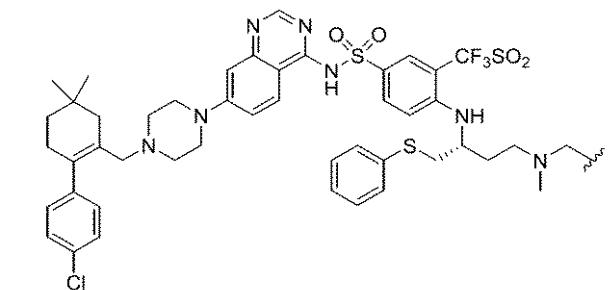
20



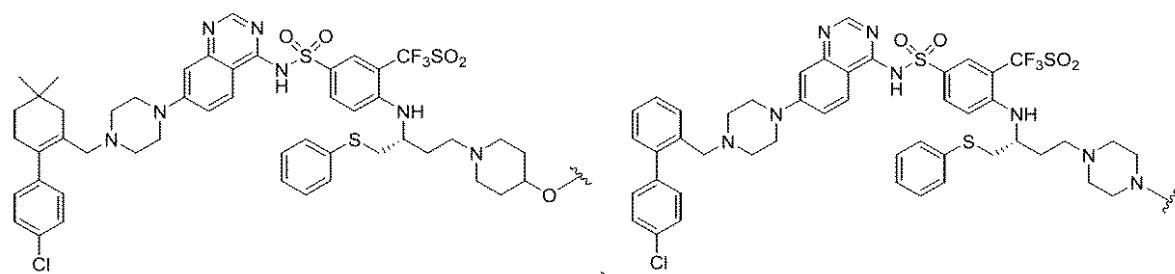
30



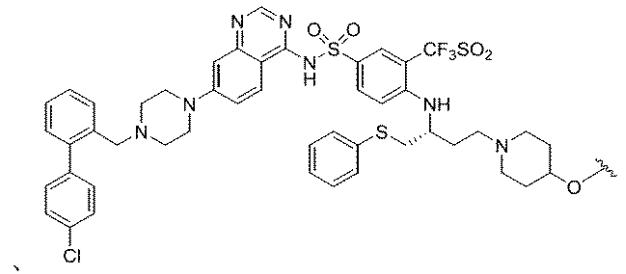
40



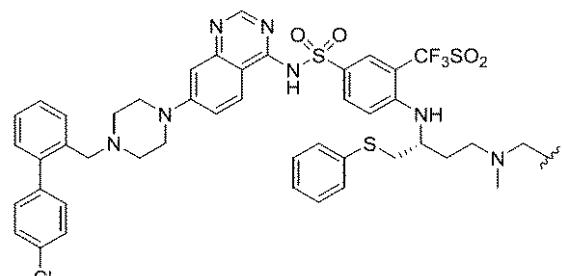
【化 9 8】



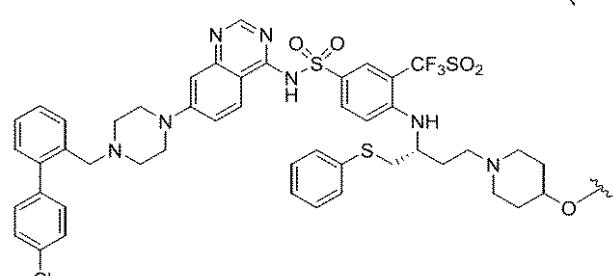
10



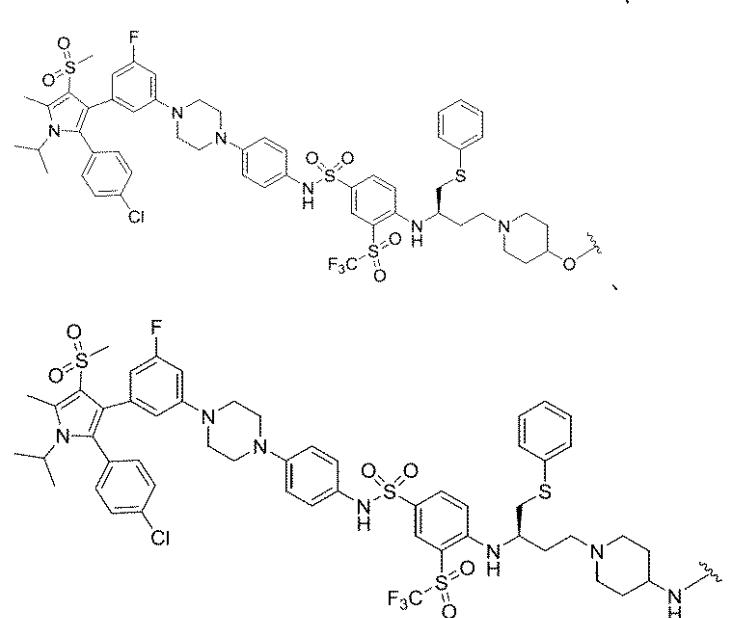
20



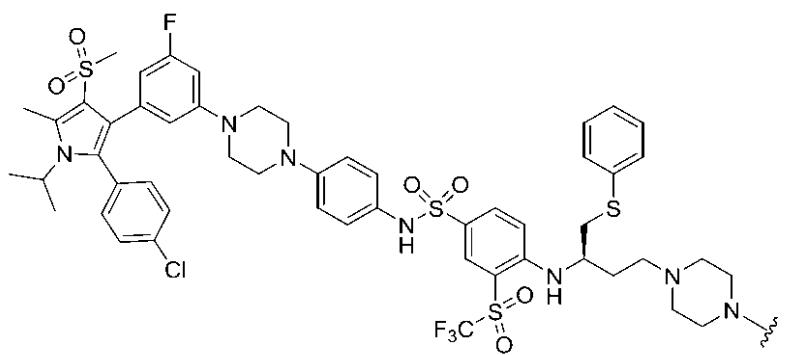
30



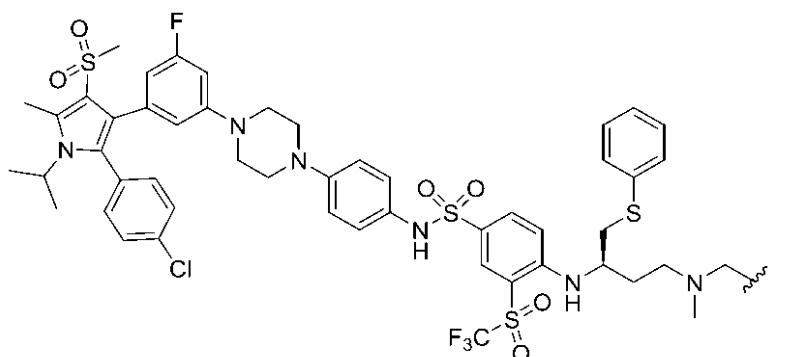
40



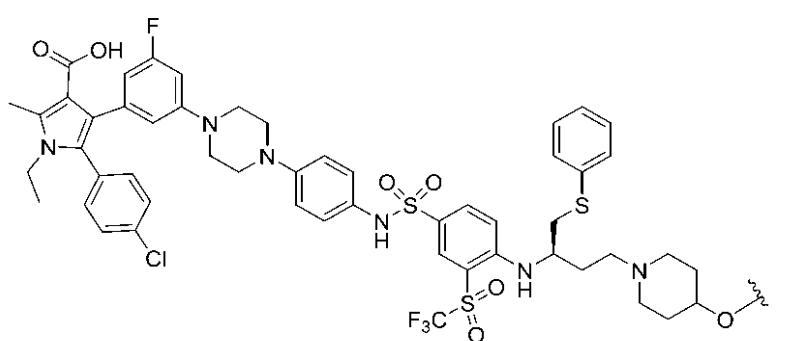
【化 9 9】



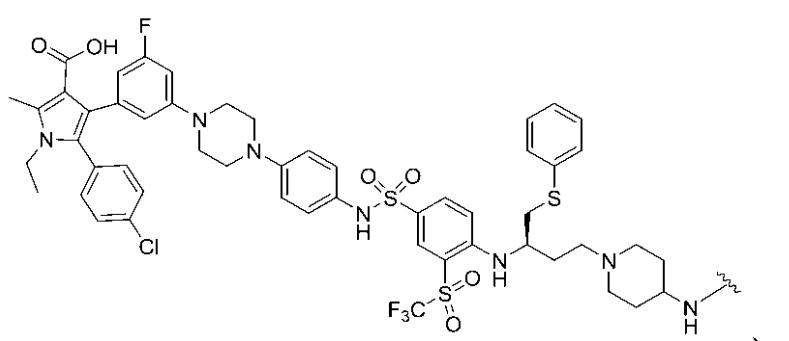
10



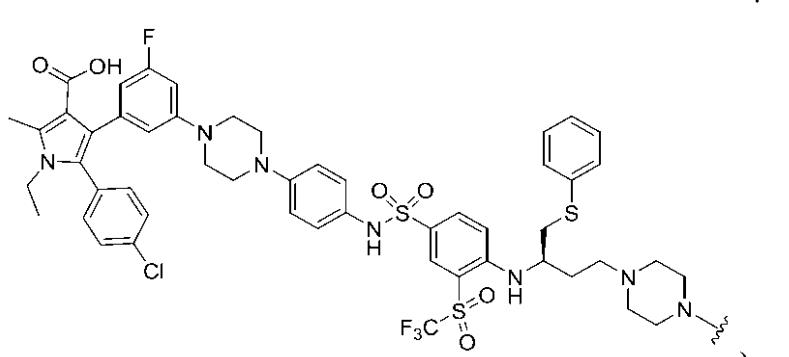
20



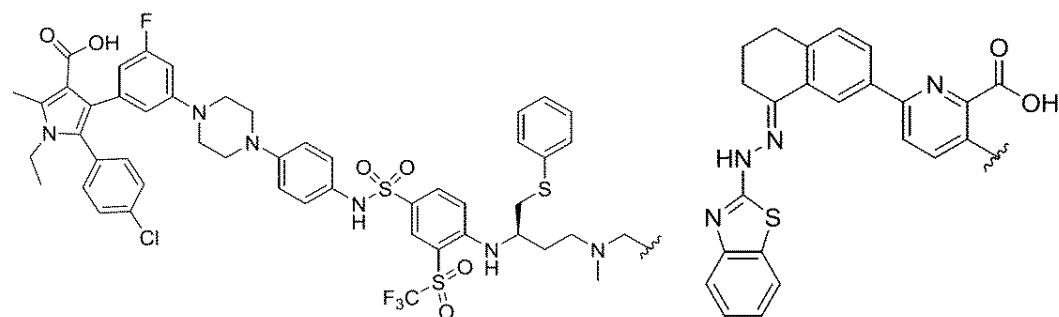
30



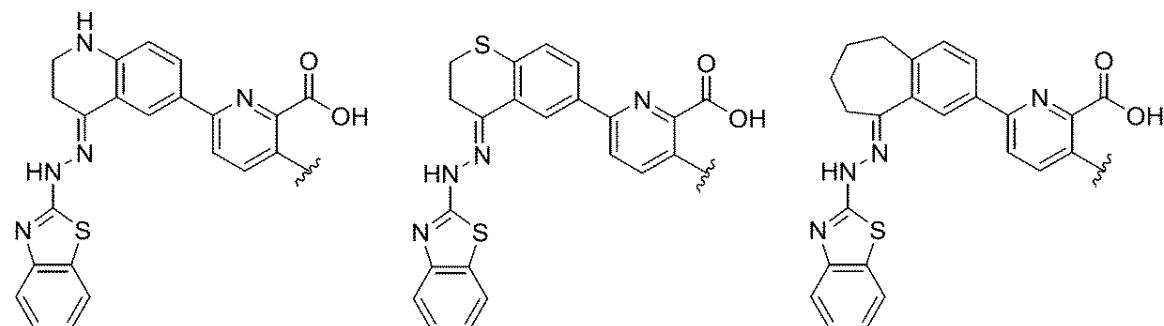
40



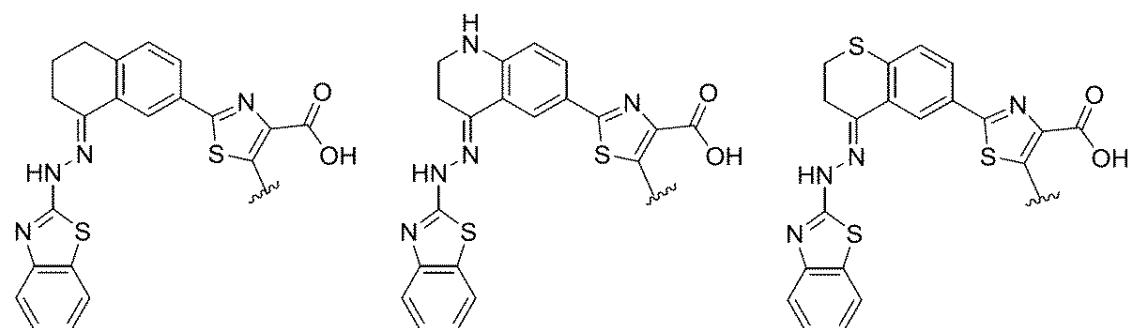
【化 1 0 0】



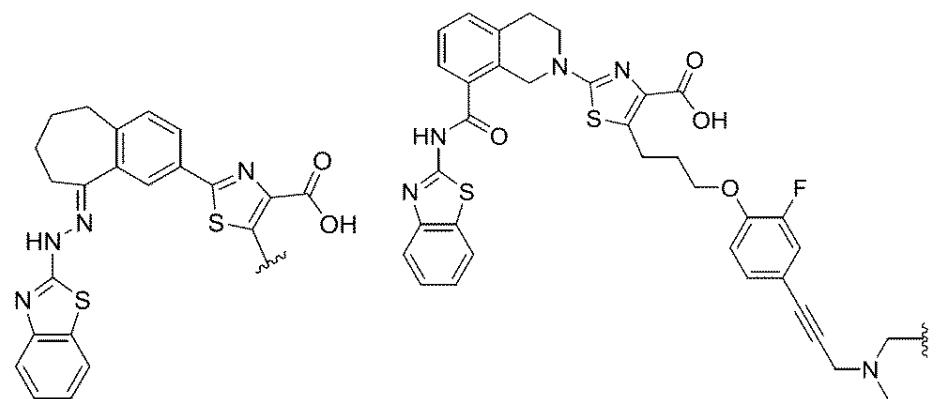
10



20

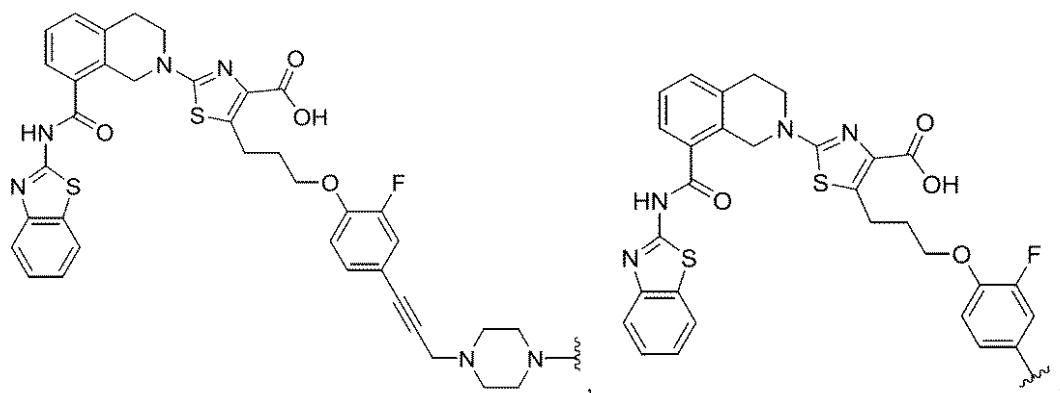


30

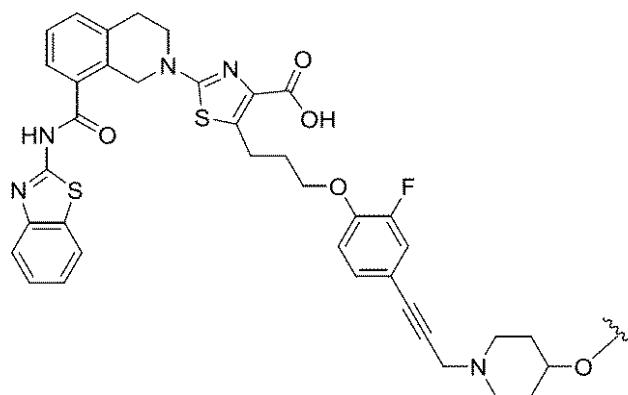


40

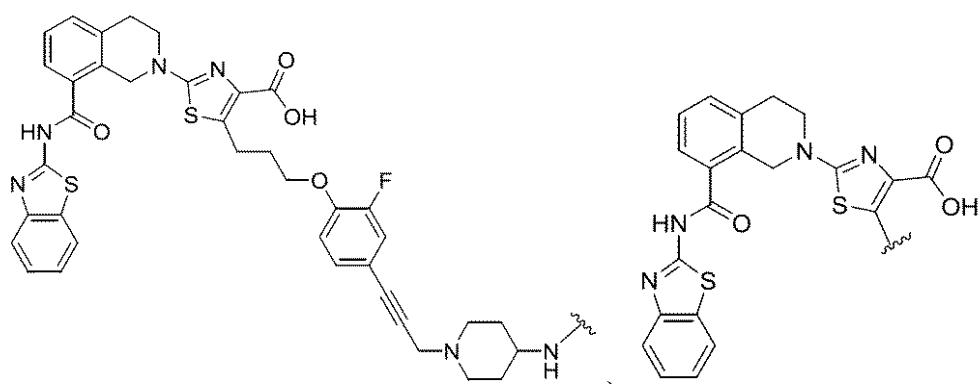
【化 101】



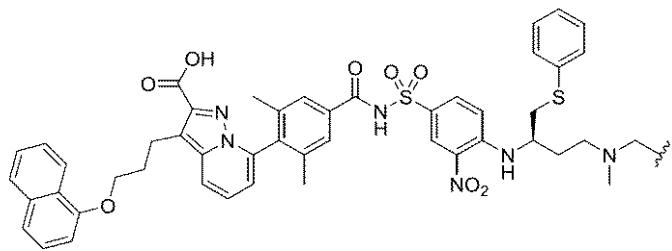
10



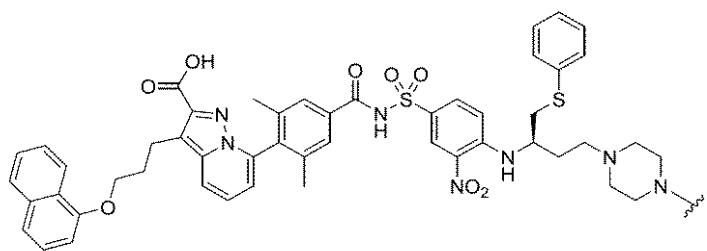
20



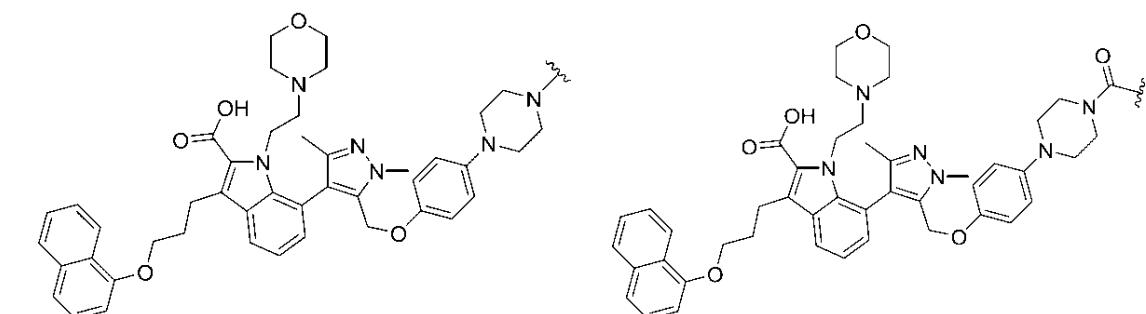
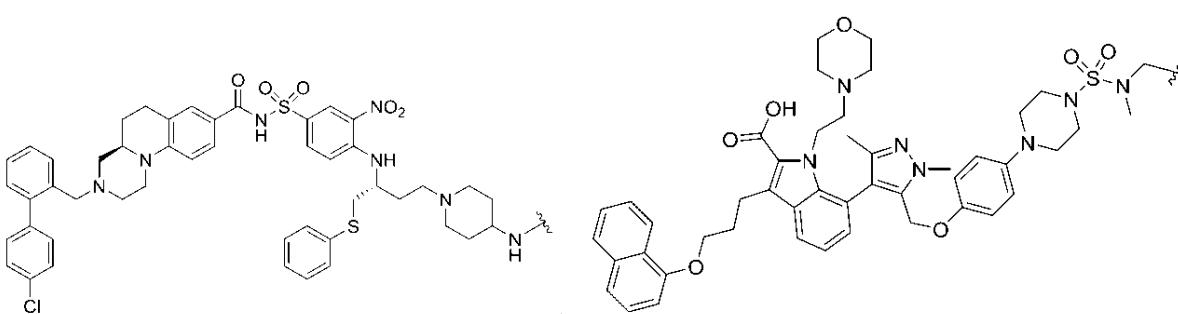
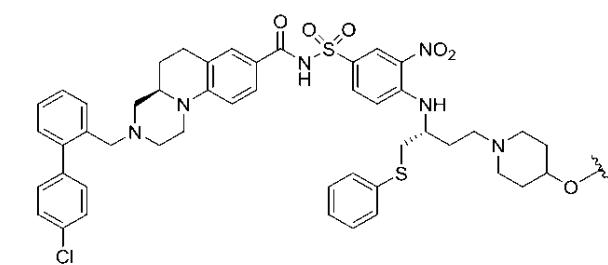
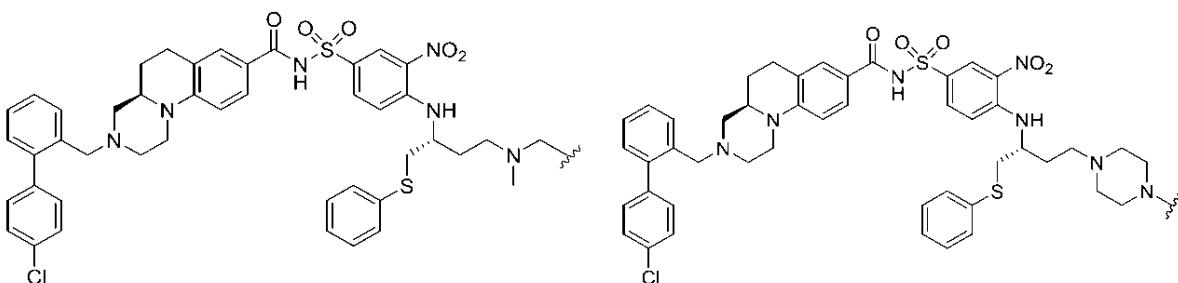
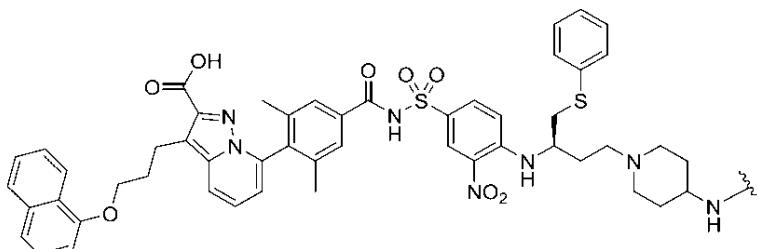
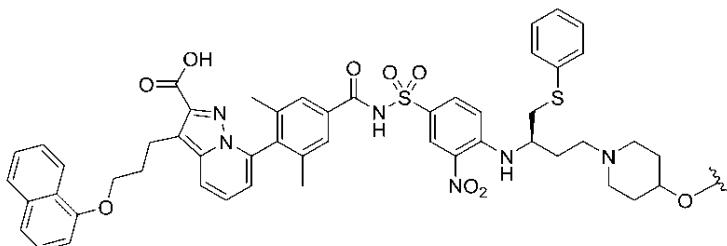
30



40



【化 1 0 2】



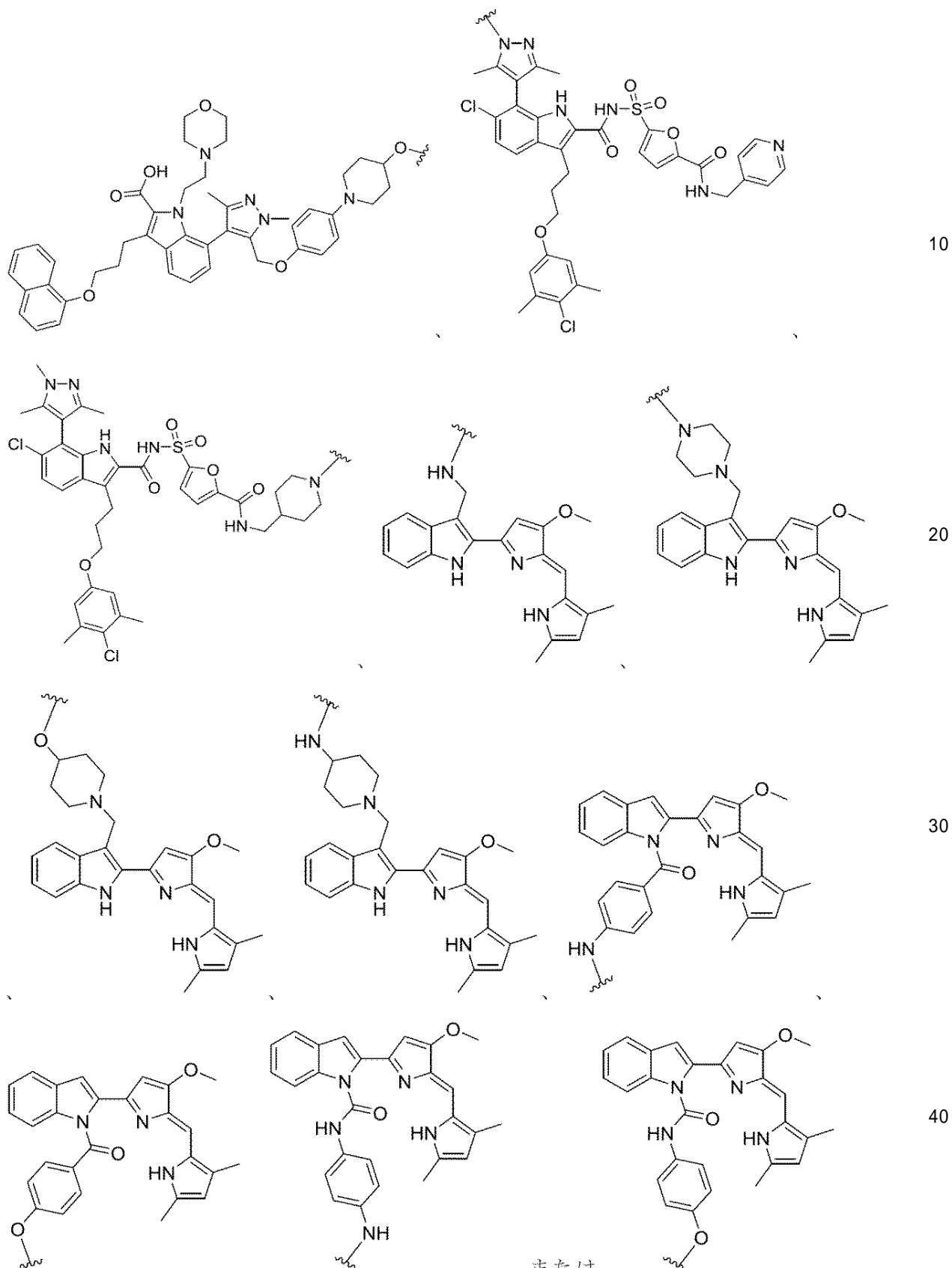
10

20

30

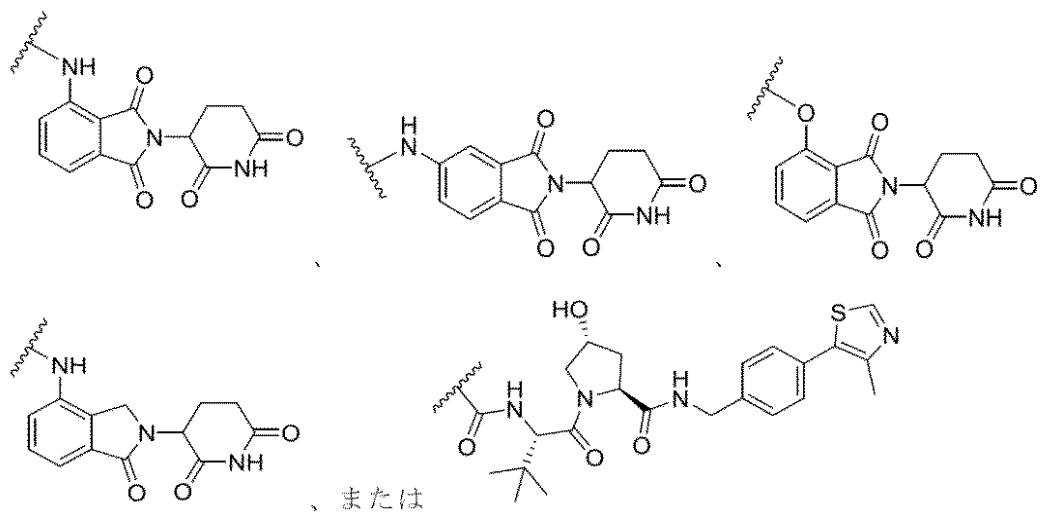
40

【化 1 0 3】



、または
でよく、R³は、存在しなくても、未置換のC₁-C₆アルキル、または置換もしくは未置換のC₃-C₆ケトンでもよく、Aは、存在しなくても、結合、または置換もしくは未置換のC₁-C₆ヘテロ環基でもよく、nは、0~3でよく、R⁴は、結合でも、置換もしくは未置換のC₁-C₁₀アルキルでもよく、R²は、

【化104】

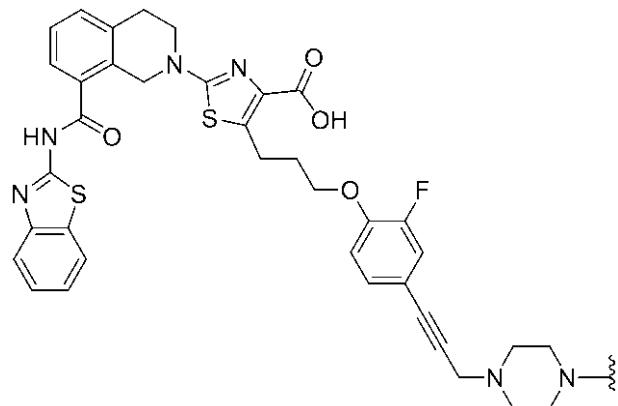


でよい。

【0040】

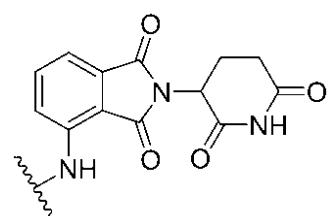
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I1)を含み、式中、R¹は、

【化105】



でよく、R³は2-ペントノンでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化106】



でよい。

【0041】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I1)を含み、式中、R¹は、

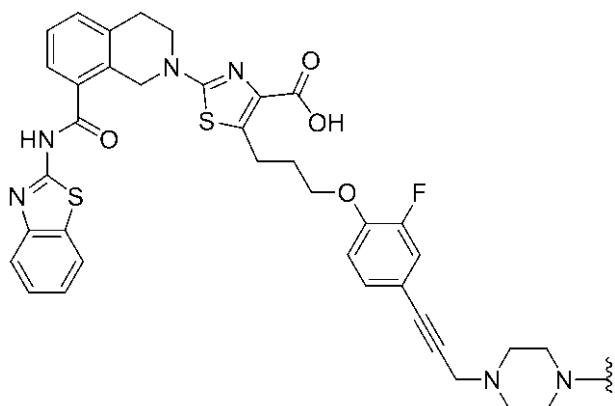
10

20

30

40

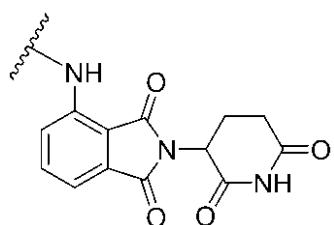
【化107】



10

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは1でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化108】



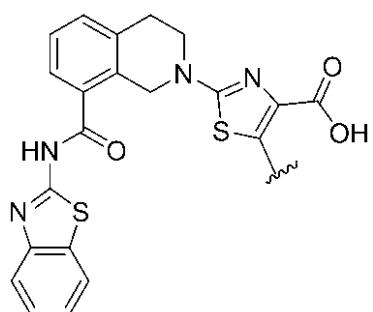
20

でよい。

【0042】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

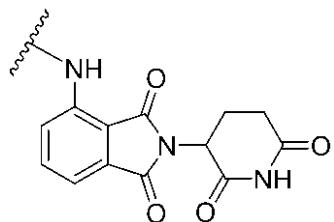
【化109】



30

でよく、R³はプロピルでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化110】



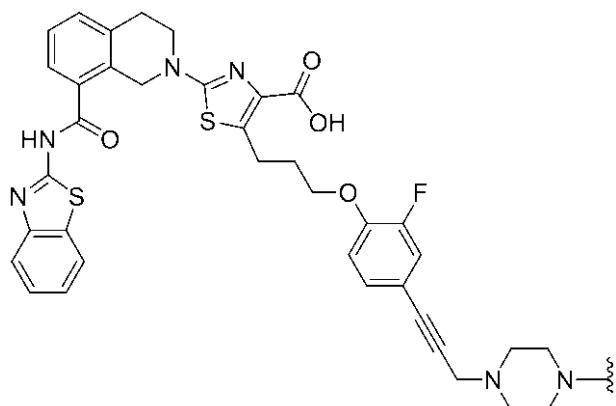
40

でよい。

【0043】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

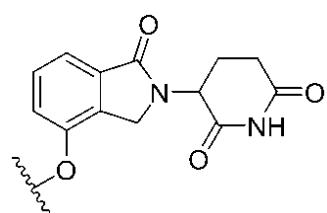
【化 1 1 1】



10

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは3でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化 1 1 2】



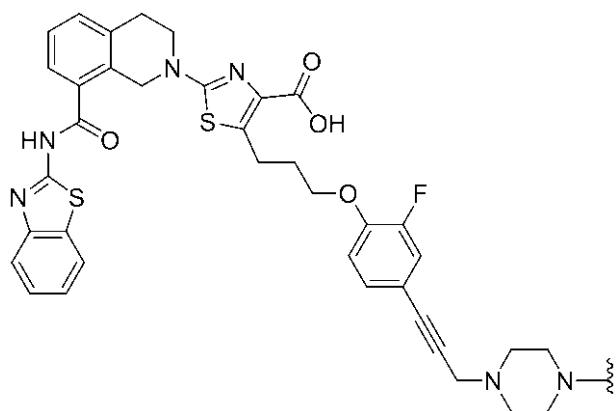
20

でよい。

【0 0 4 4】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

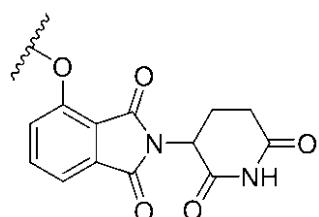
【化 1 1 3】



30

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは1でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化 1 1 4】



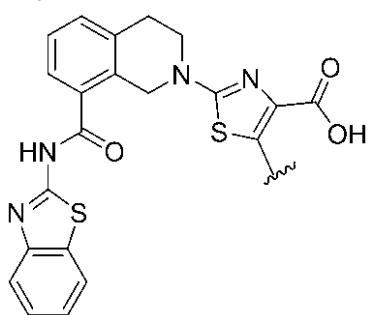
40

でよい。

【0 0 4 5】

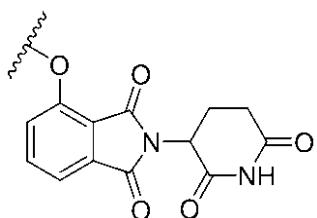
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

【化 115】



でよく、 R^3 は C_3 -アルキルでよく、 n は 3 でよく、 A はトリアゾールでよく、 R^4 は 10
結合でよく、 R^2 は、

【化 116】



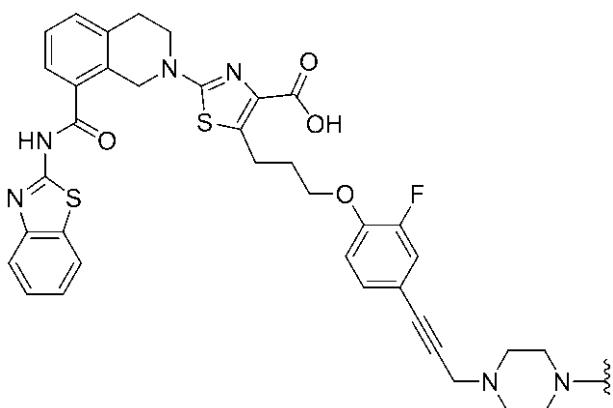
でよい。

【0046】

20

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、 R^1 は、

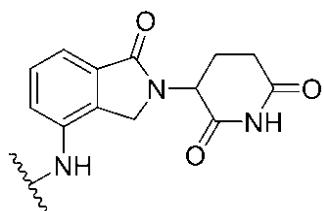
【化 117】



30

でよく、 R^3 は 2-ペンタノンでよく、 n は 2 でよく、 A はトリアゾールでよく、 R^4 は
結合でよく、 R^2 は、

【化 118】



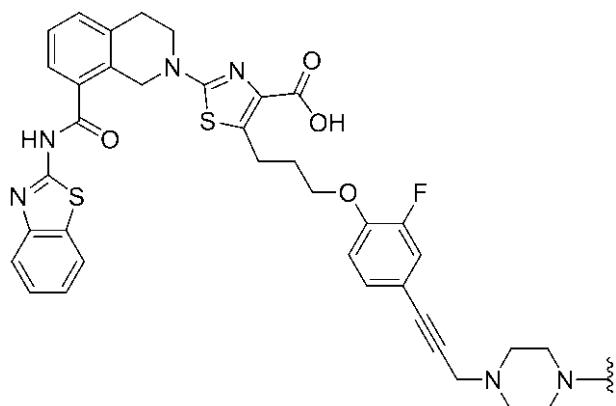
40

でよい。

【0047】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、 R^1 は、

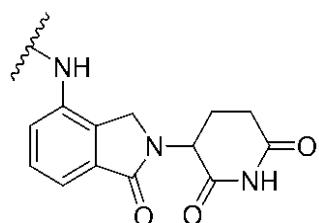
【化119】



10

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは1でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化120】



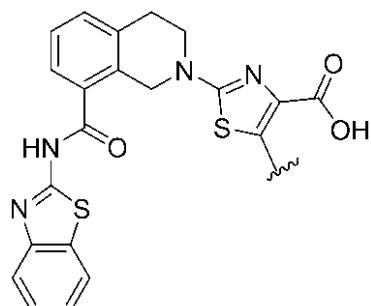
20

でよい。

【0048】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

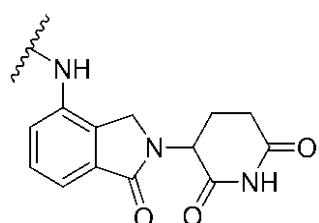
【化121】



30

でよく、R³はプロピルでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化122】



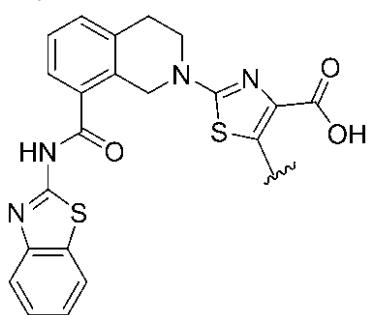
40

でよい。

【0049】

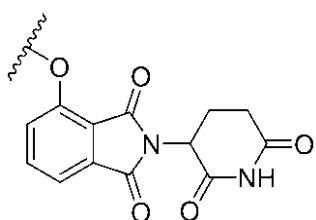
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

【化123】



でよく、R³はブタン-1-アミンでよく、Aは存在しなくてよく、nは2でよく、R⁴ 10
はN-(4-エチルアミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化124】



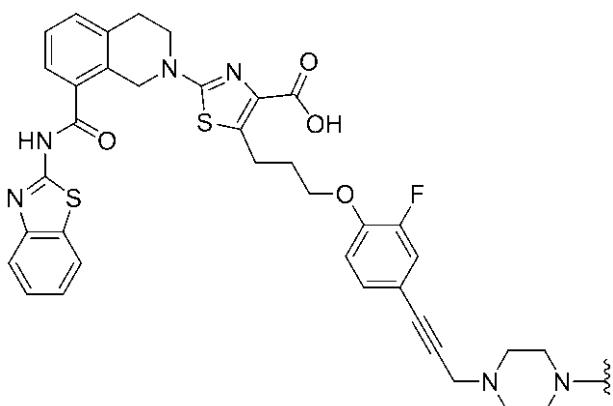
でよい。

【0050】

20

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

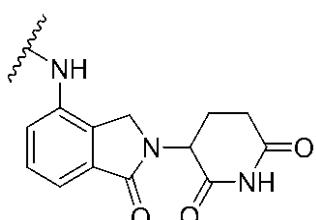
【化125】



30

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は
C(O)でよく、R²は、

【化126】



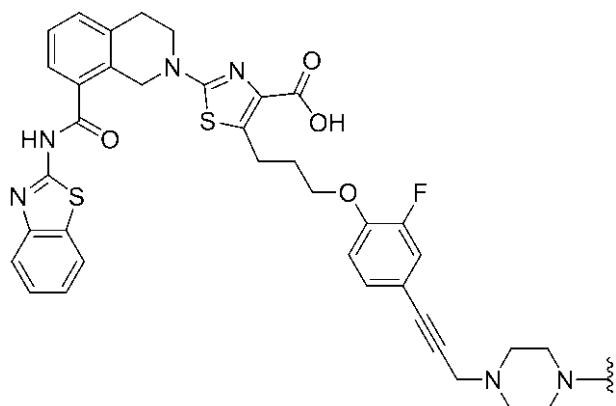
40

でよい。

【0051】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

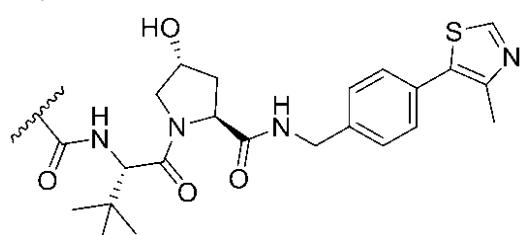
【化127】



10

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化128】



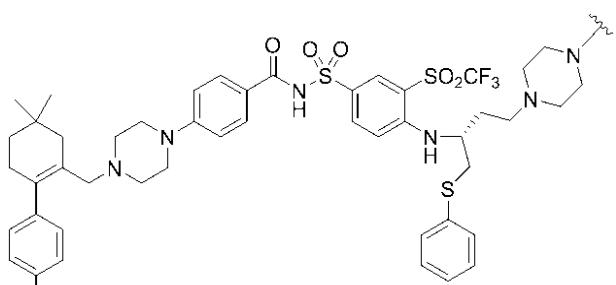
20

でよい。

【0052】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

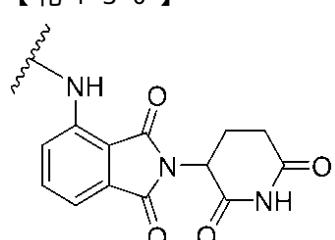
【化129】



30

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは2でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化130】



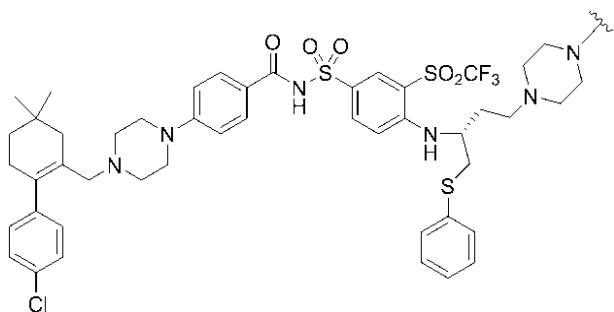
40

でよい。

【0053】

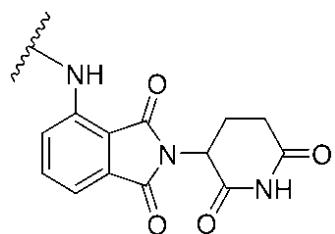
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化131】



でよく、R³は2-ペンタノンでよく、nは1でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化132】



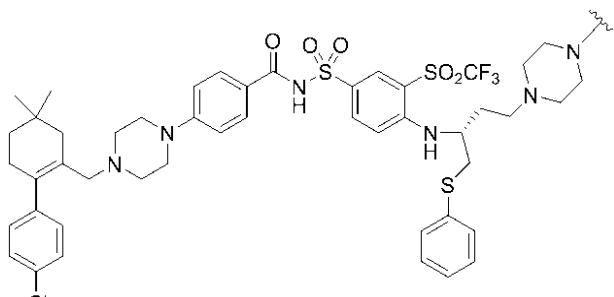
でよい。

20

【0054】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

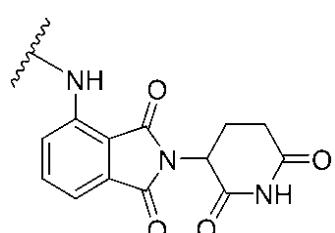
【化133】



30

でよく、R³はC(=O)NHでよく、nは1でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化134】



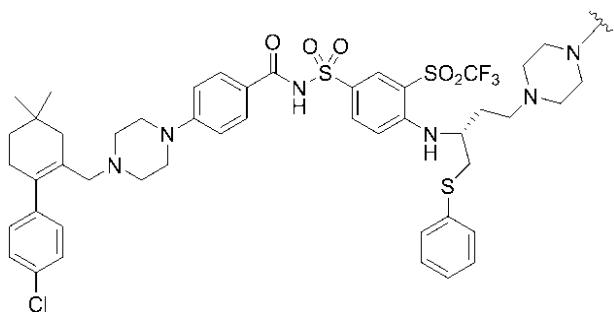
40

でよい。

【0055】

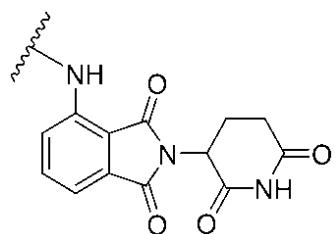
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化 1 3 5】



でよく、R³はC(=O)NHでよく、nは1でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化 1 3 6】



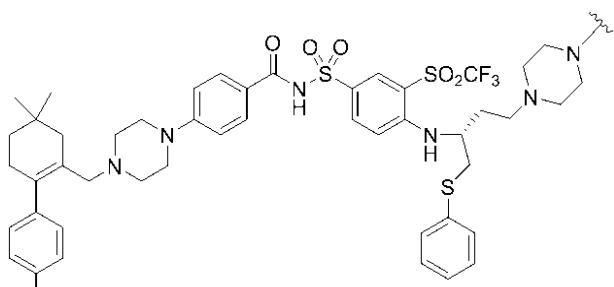
でよい。

20

【0 0 5 6】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I I)を含み、式中、R¹は、

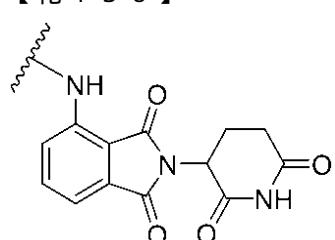
【化 1 3 7】



30

でよく、R³はC(=O)でよく、nは1でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化 1 3 8】



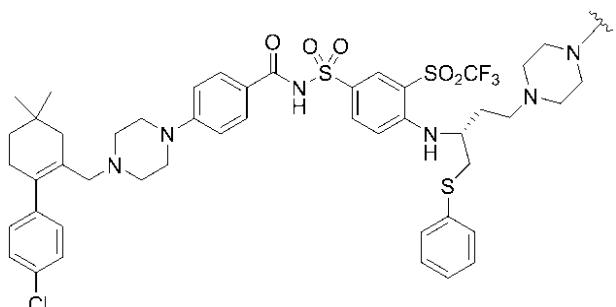
40

でよい。

【0 0 5 7】

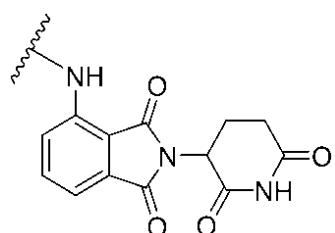
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I I)を含み、式中、R¹は、

【化 1 3 9】



でよく、 R^3 は $C(O)$ でよく、 n は 2 でよく、 A は存在しなくてよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、

【化 1 4 0】

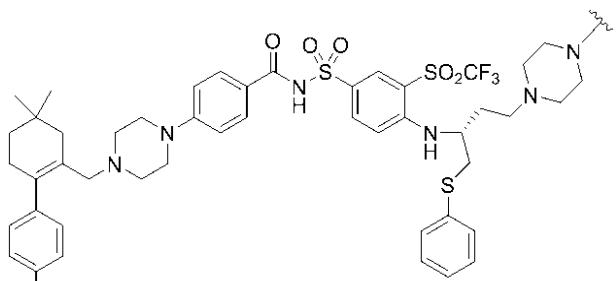


でよい。

【 0 0 5 8 】

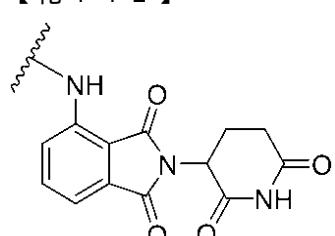
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化 1 4 1】



Cl
でよく、R³はC(O)でよく、nは3でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよく、R²は

〔化142〕

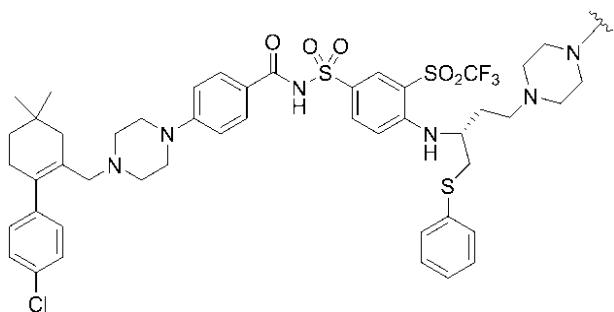


でよい。

【 0 0 5 9 】

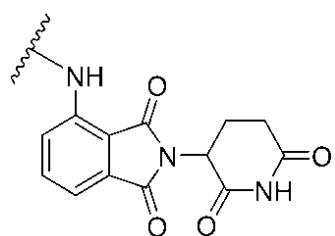
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化143】



でよく、 R^3 はC(=O)でよく、nは0でよく、Aは存在しなくてよく、 R^4 は結合でよ
く、 R^2 は、

【化144】



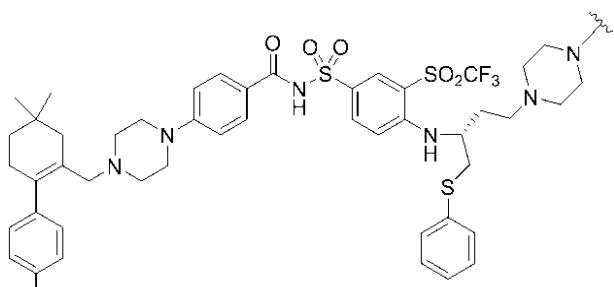
でよい。

20

【0060】

好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(I1)を含み、式中、 R^1 は、

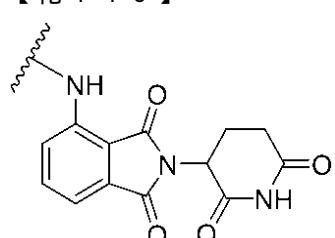
【化145】



30

でよく、 R^3 は結合でよく、nは1でよく、Aは存在しなくてよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、

【化146】



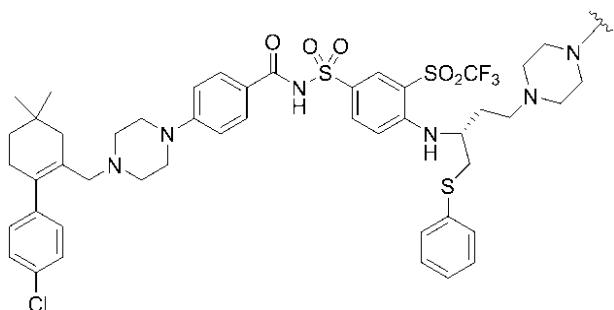
40

でよい。

【0061】

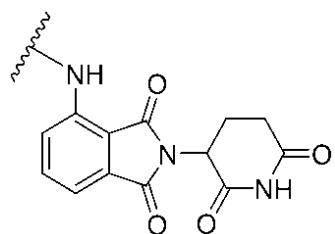
好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(I1)を含み、式中、 R^1 は、

【化147】



でよく、R³はC(=O)CH₂でよく、nは1でよく、Aはトリアゾールでよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化148】



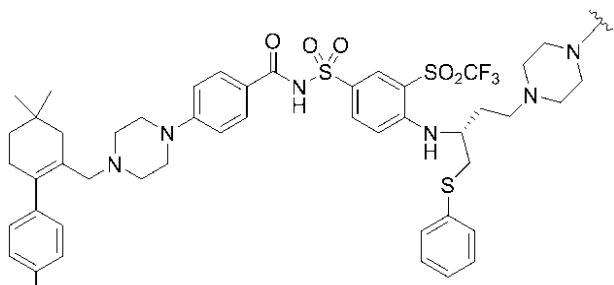
でよい。

20

【0062】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

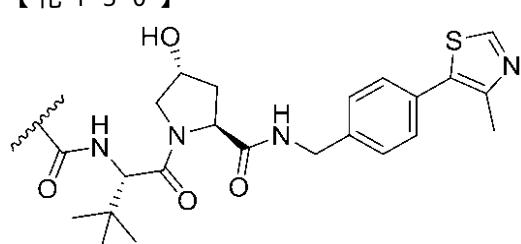
【化149】



30

でよく、R³はC(=O)NHでよく、nは1でよく、Aは結合でよく、R⁴は(CH₂)₂C(=O)NHでよく、R²は、

【化150】



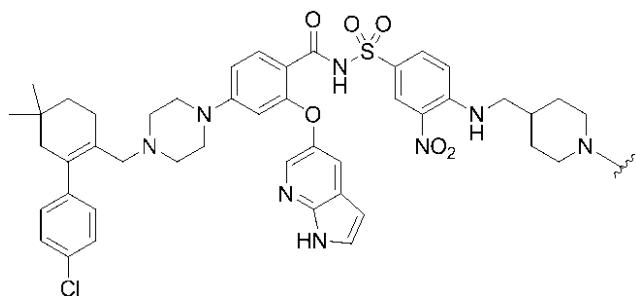
40

でよい。

【0063】

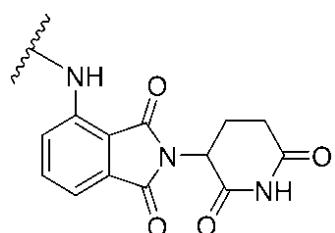
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化151】



でよく、R³はC(=O)でよく、nは2でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよ
く、R²は、

【化152】



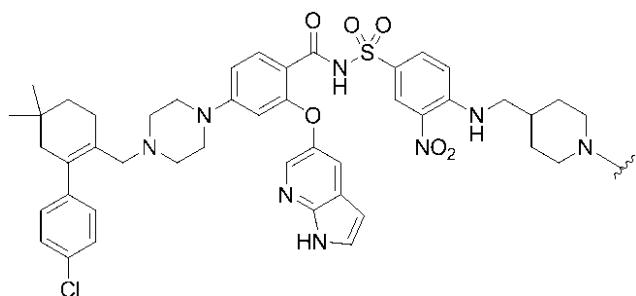
でよい。

20

【0064】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

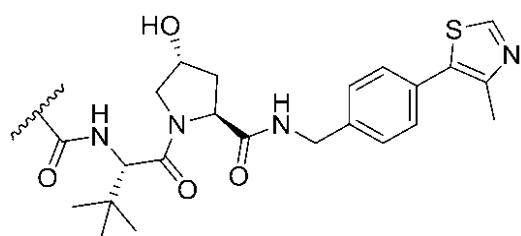
【化153】



30

でよく、R³はC(=O)NHでよく、nは1でよく、Aは結合でよく、R⁴は(CH₂)₂C(=O)NHでよく、R²は、

【化154】



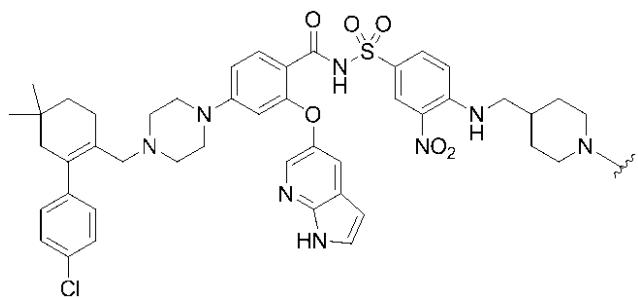
40

でよい。

【0065】

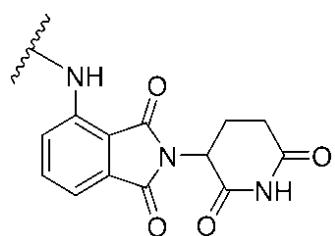
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

【化 1 5 5】



でよく、 R^3 は結合でよく、 n は 0 でよく、 A は存在しなくてよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、 10

【化 1 5 6】

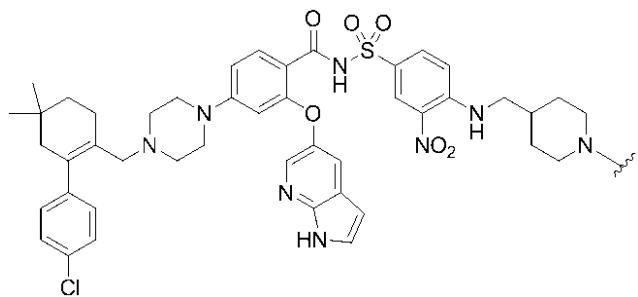


でよい。

【 0 0 6 6 】

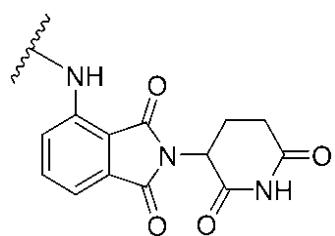
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化 1 5 7】



でよく、 R^3 は結合でよく、 n は 1 でよく、 A は存在しなくてよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、

【化 1 5 8】

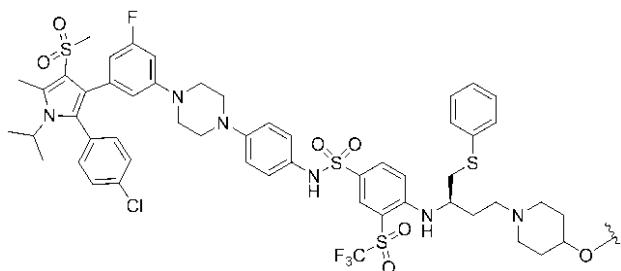


でよい。

【 0 0 6 7 】

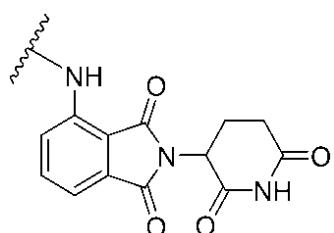
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化159】



でよく、R³はC(=O)NHでよく、nは1でよく、Aは存在しなくてよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化160】



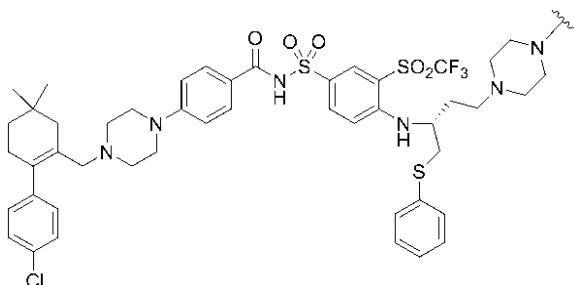
でよい。

20

【0068】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

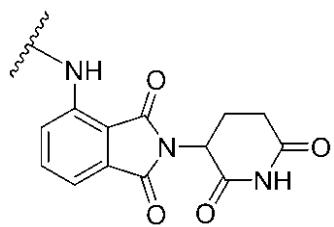
【化161】



30

でよく、R¹は結合でよく、Aは存在しなくてよく、nは2でよく、R⁴はN-(4-エチルアミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化162】



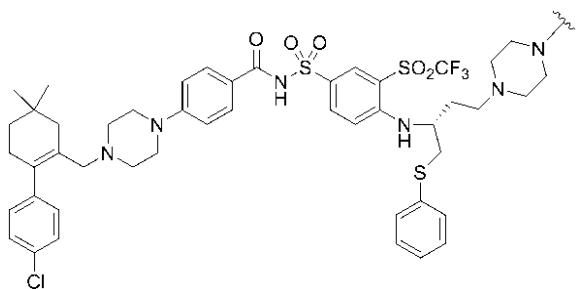
40

でよい。

【0069】

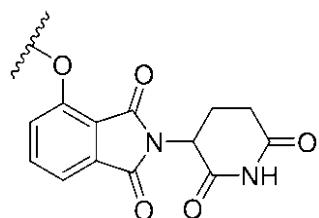
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

【化163】



でよく、R³は結合でよく、Aは存在しなくてよく、nは2でよく、R⁴はN-(4-エチルアミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化164】



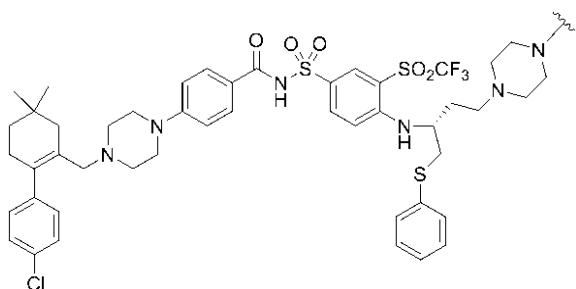
でよい。

【0070】

20

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

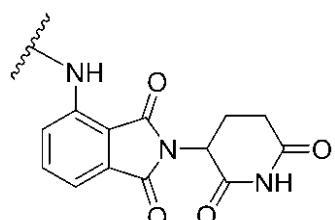
【化165】



30

でよく、R³は結合でよく、Aは存在しなくてよく、nは2でよく、R⁴はN-(4-エチルアミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化166】



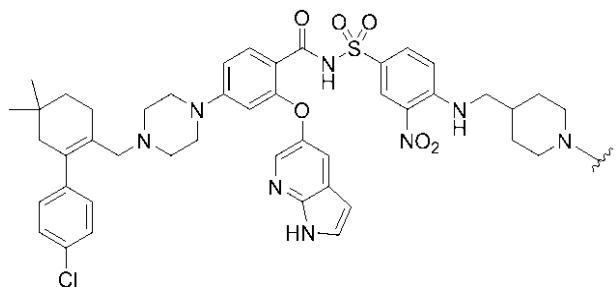
40

でよい。

【0071】

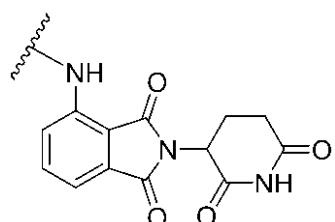
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

【化167】



でよく、 R^3 は結合でよく、Aは存在しなくてよく、nは2でよく、 R^4 は結合でよく、
 R^2 は、

【化168】



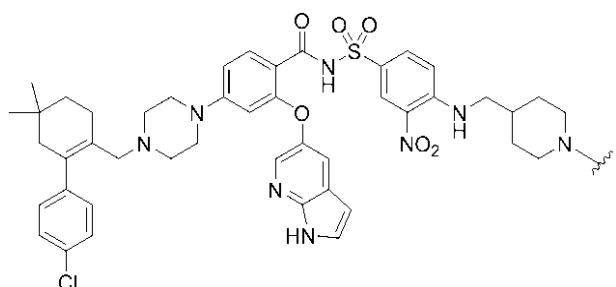
20

でよい。

【0072】

好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、 R^1 は、

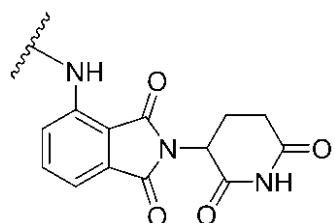
【化169】



30

でよく、 R^3 は2-ペンタノンでよく、Aはトリアゾールでよく、nは2でよく、 R^4 は
 結合でよく、 R^2 は、

【化170】



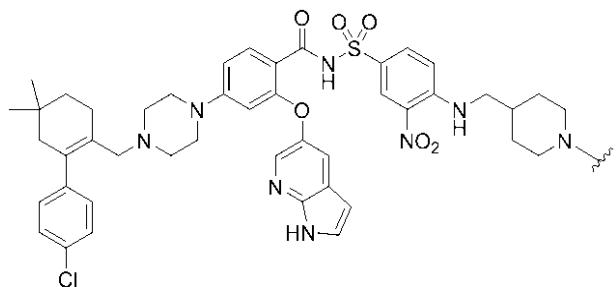
40

でよい。

【0073】

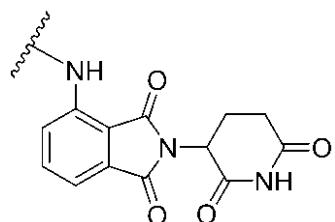
好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、 R^1 は、

【化171】



でよく、R³は2-ペンタノンでよく、Aはトリアゾールでよく、nは2でよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化172】



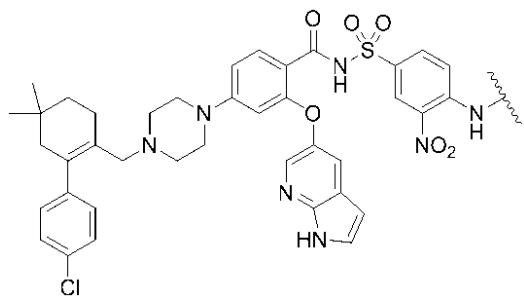
20

でよい。

【0074】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

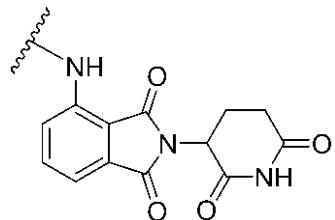
【化173】



30

でよく、R³はN-エチルプロピオンアミドでよく、Aはトリアゾールでよく、nは2でよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化174】



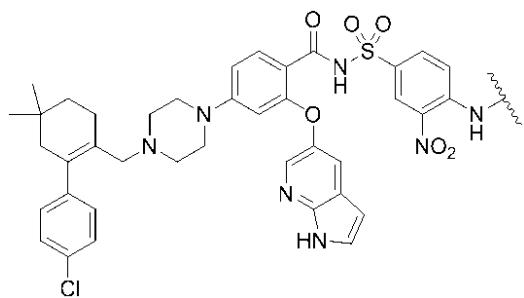
40

でよい。

【0075】

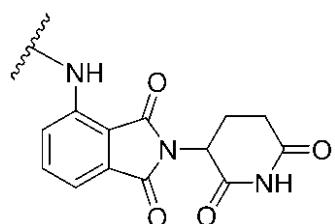
好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

【化175】



でよく、R³はプロピルでよく、Aはトリアゾールでよく、nは3でよく、R⁴は結合で
よく、R²は、

【化176】



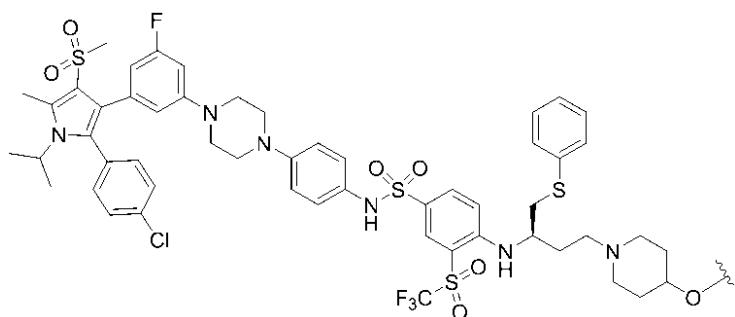
20

でよい。

【0076】

好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

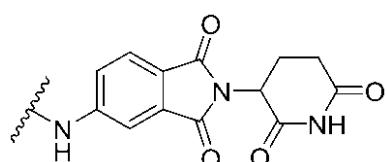
【化177】



30

でよく、R³は結合でよく、Aは存在せず、nは3でよく、R⁴はN-(4-(エチルア
ミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化178】



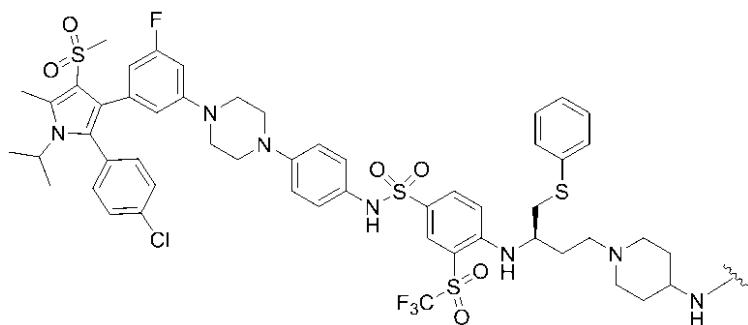
40

でよい。

【0077】

好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(II)を含み、式中、R¹は、

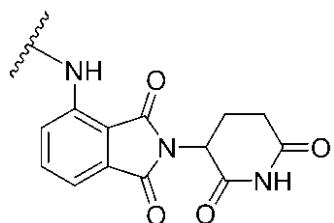
【化179】



10

でよく、R³はプロピルでよく、Aはトリアゾールであり、nは2でよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化180】



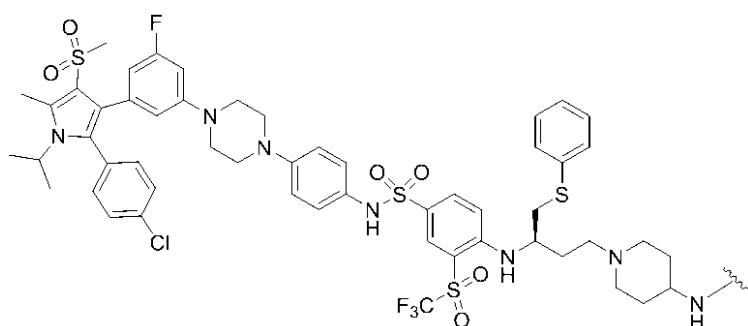
20

でよい。

【0078】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

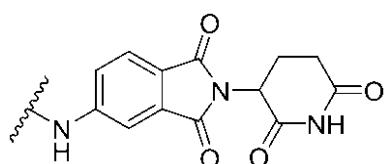
【化181】



30

でよく、R³は結合でよく、Aは存在せず、nは2でよく、R⁴はN-(4-(エチルアミノ)ブチル)アセトアミドでよく、R²は、

【化182】



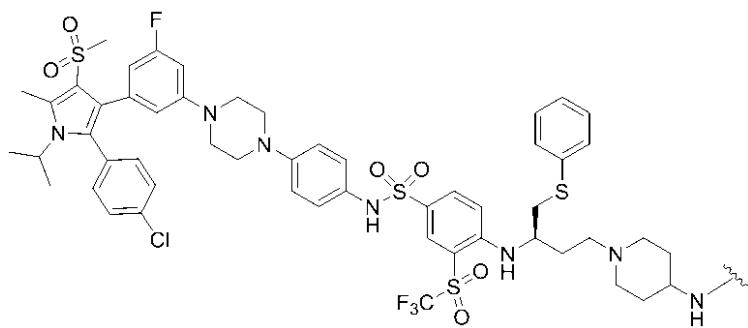
40

でよい。

【0079】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

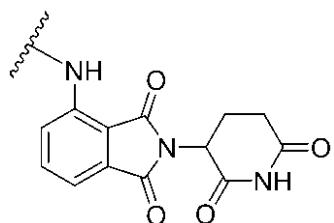
【化183】



10

でよく、R³はプロピルでよく、Aはトリアゾールであり、nは2でよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化184】



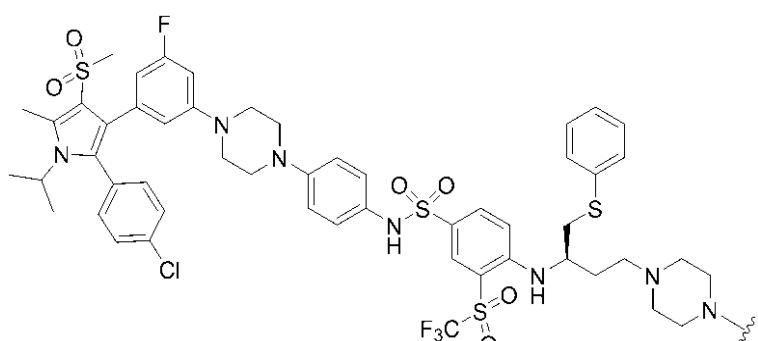
20

でよい。

【0080】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

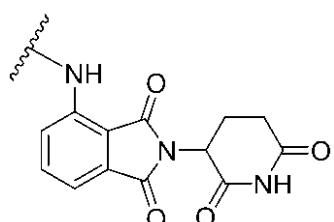
【化185】



30

でよく、R³は2-ペンタノンでよく、Aはトリアゾールでよく、nは2でよく、R⁴は結合でよく、R²は、

【化186】



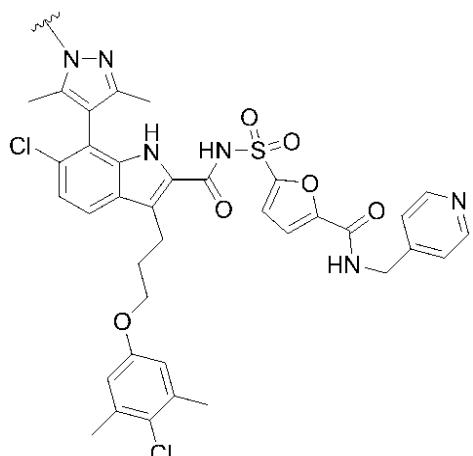
40

でよい。

【0081】

好ましい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、R¹は、

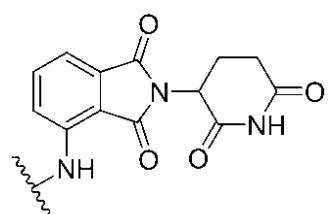
【化187】



10

でよく、 R^3 は N -メチルアセトアミドでよく、 A はトリアゾールでよく、 n は 2 でよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、

【化188】



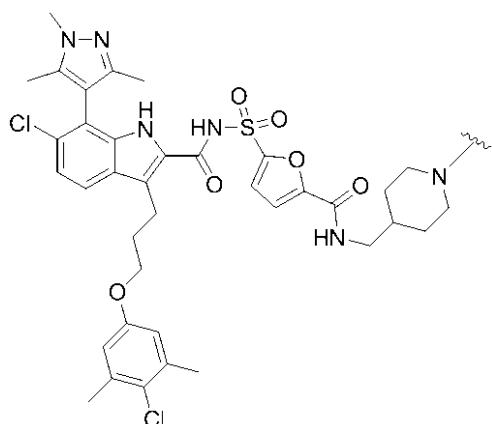
20

でよい。

【0082】

好みしい実施形態では、本開示の化合物は、式(I-I)を含み、式中、 R^1 は、

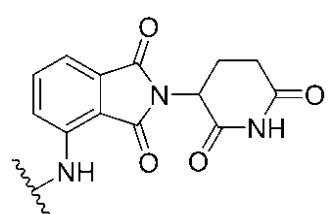
【化189】



30

でよく、 R^3 は 2-ペンタノンでよく、 A はトリアゾールでよく、 n は 1 でよく、 R^4 は結合でよく、 R^2 は、

【化190】



40

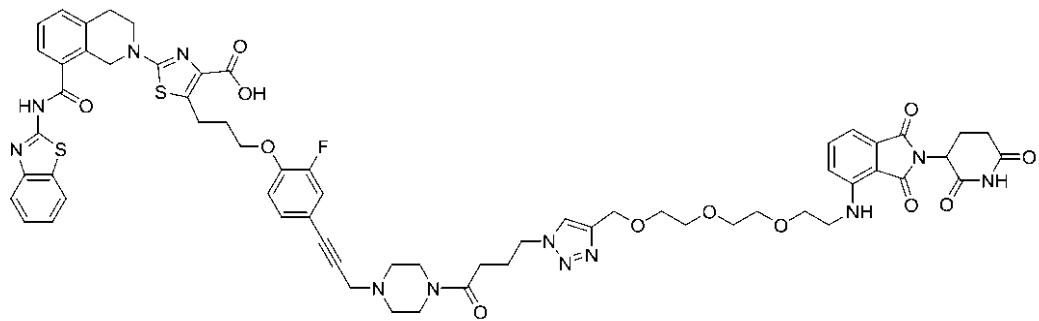
でよい。

【0083】

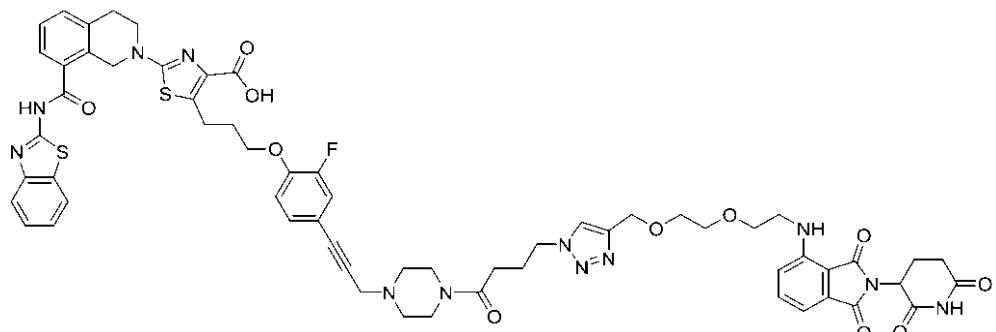
例示的な実施形態では、式(I-I)の化合物は、先行する式(I-I)の化合物のいずれかを含み、以下からなる群から選択され得る：

50

【化 191】

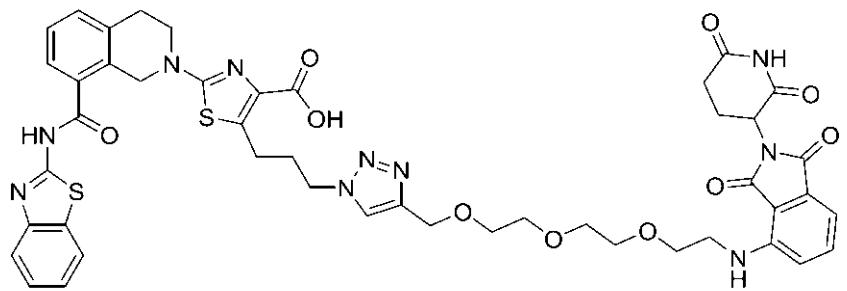


10

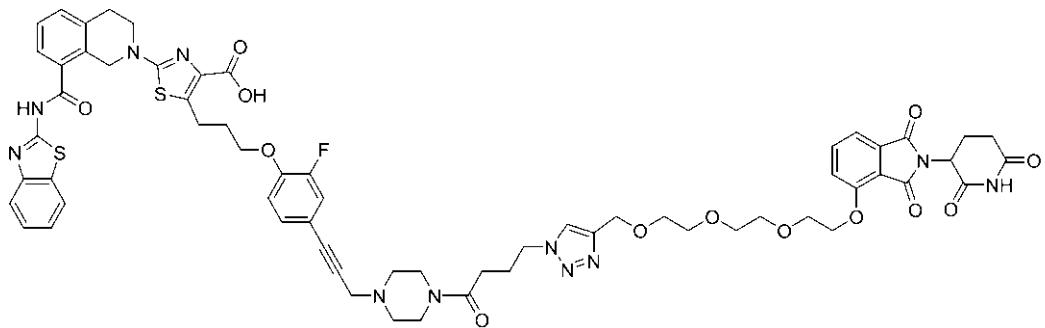


20

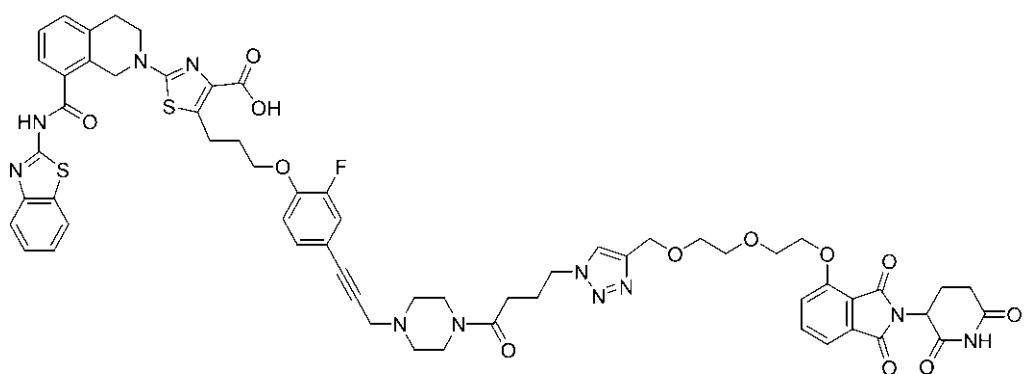
【化 1 9 2】



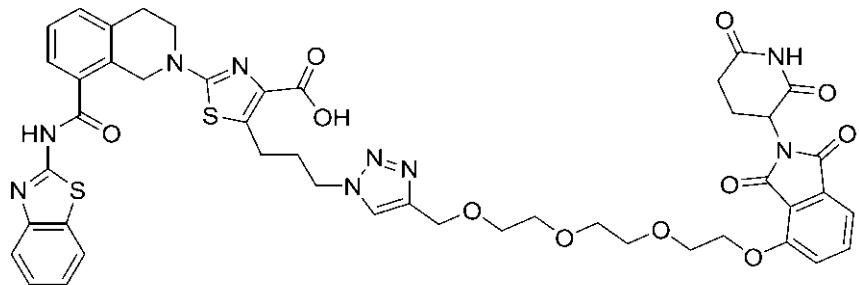
10



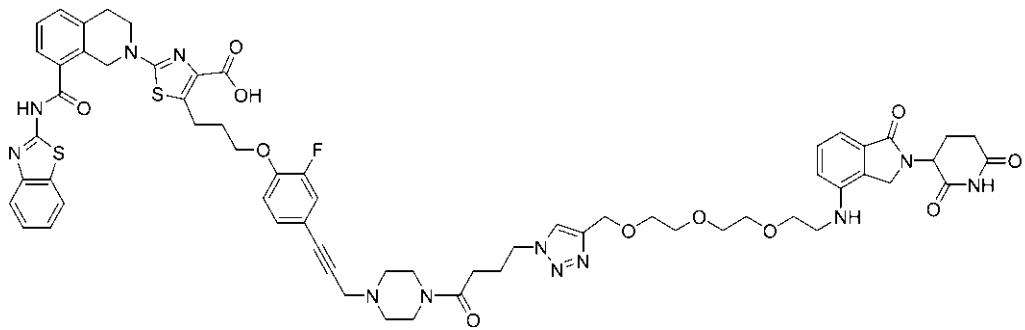
20



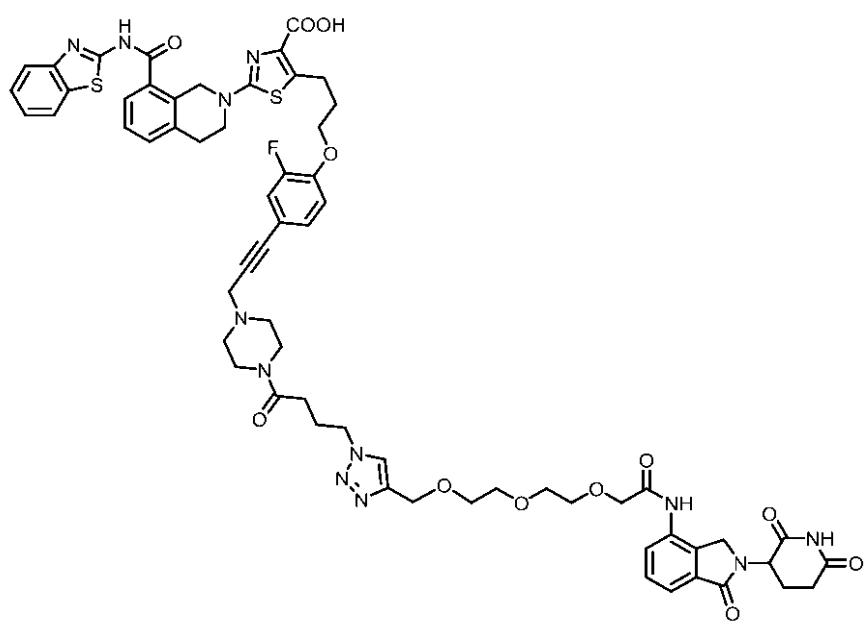
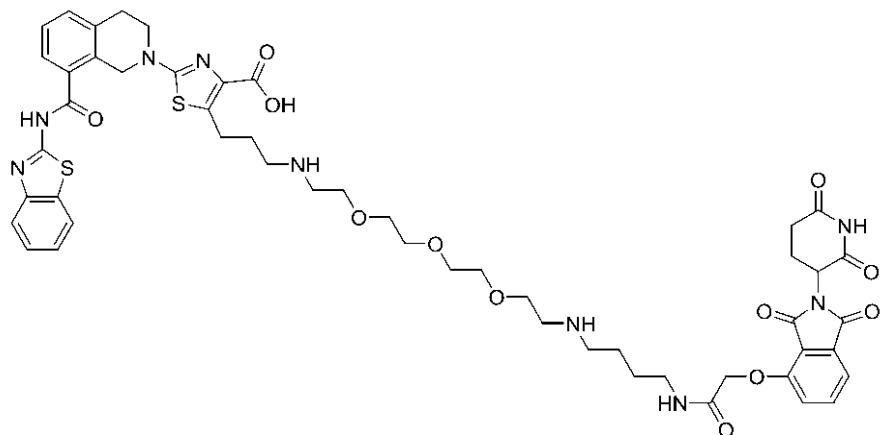
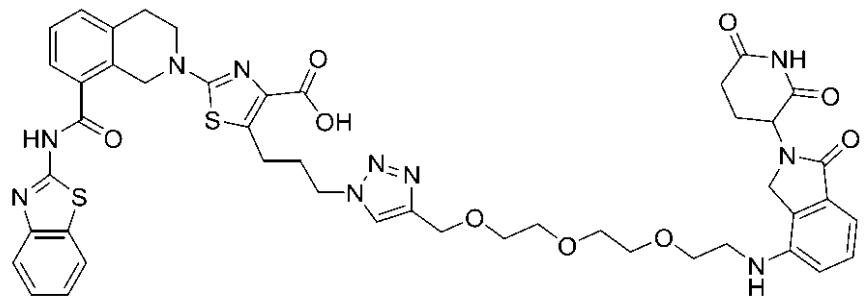
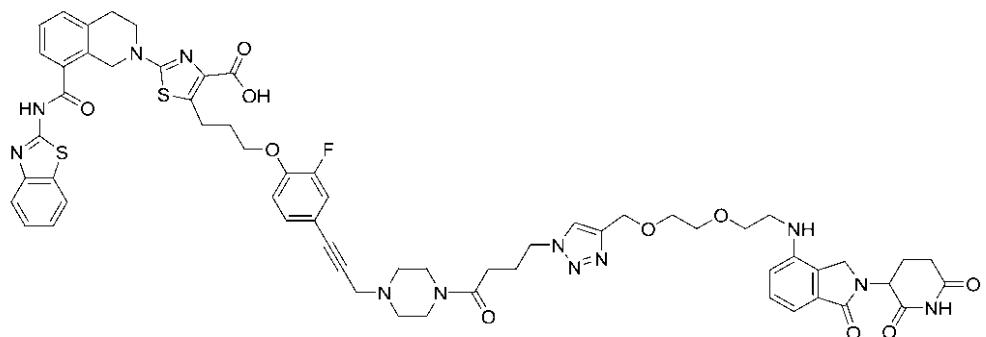
30



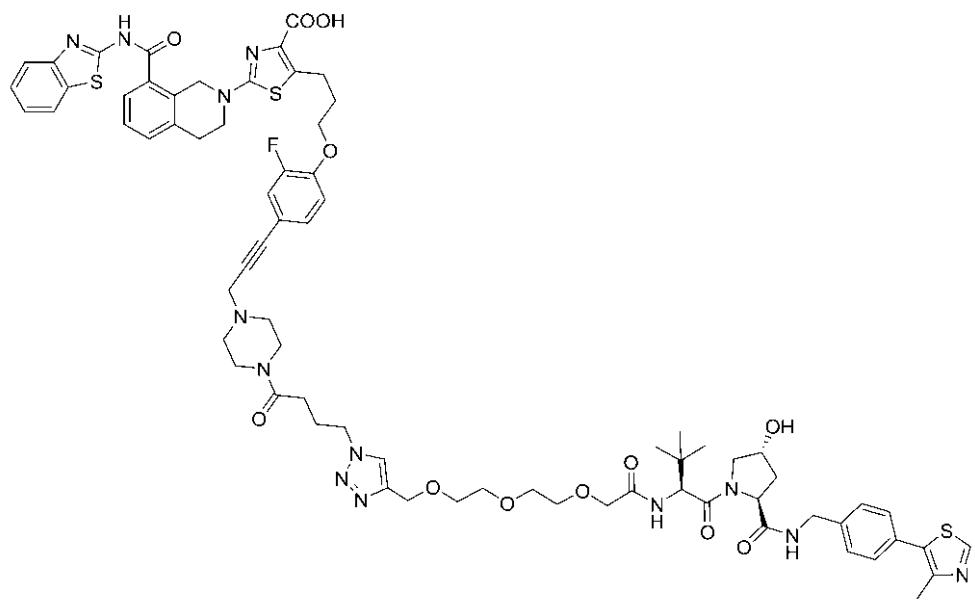
40



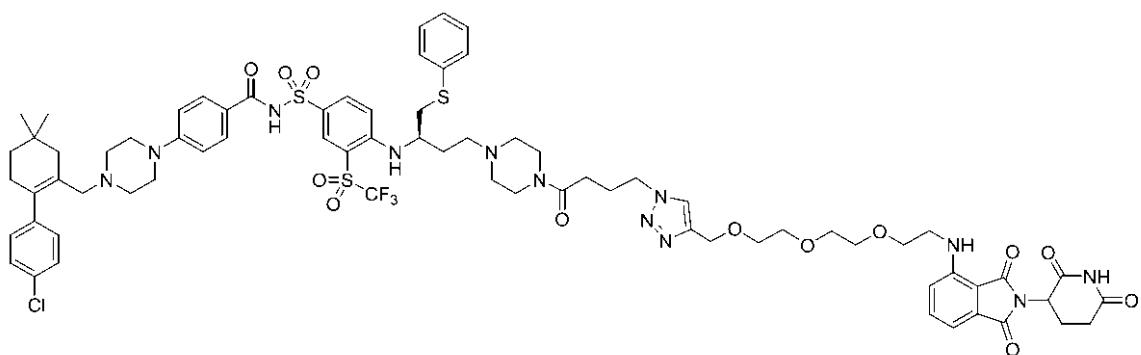
【化 193】



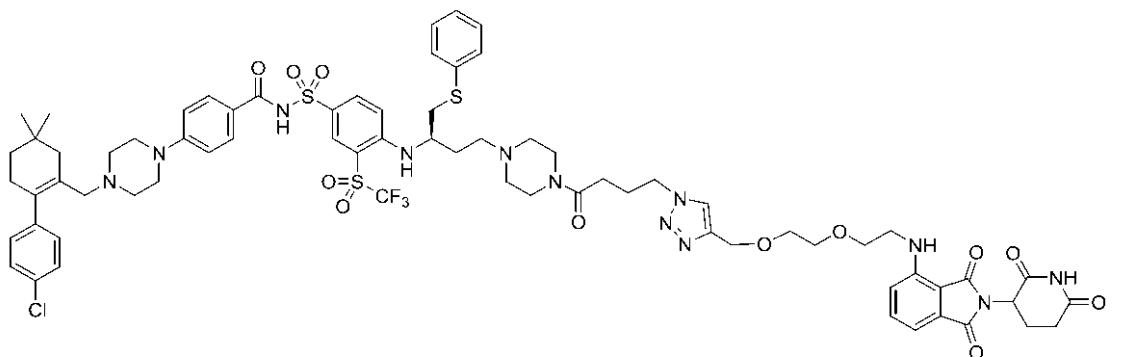
【化 194】



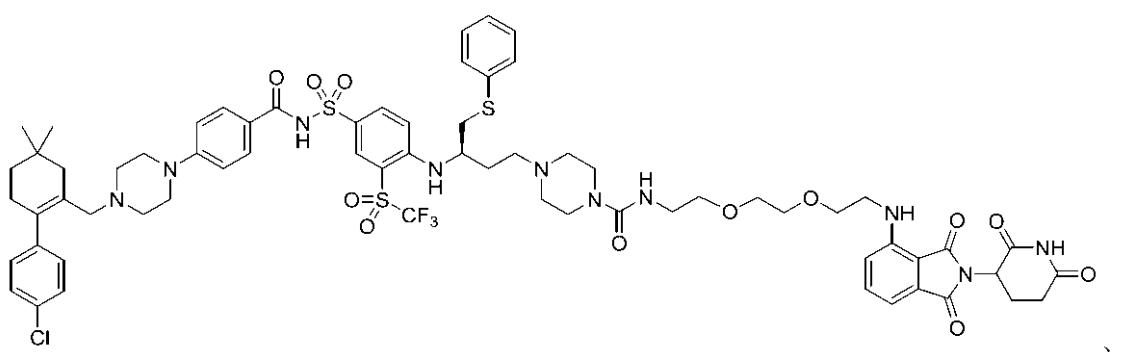
10



20

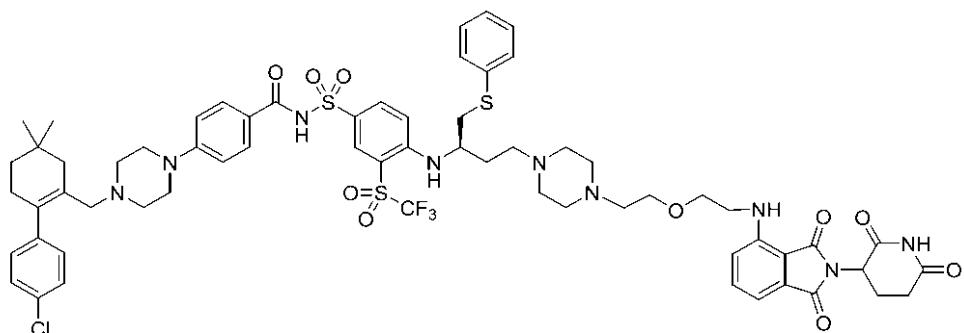
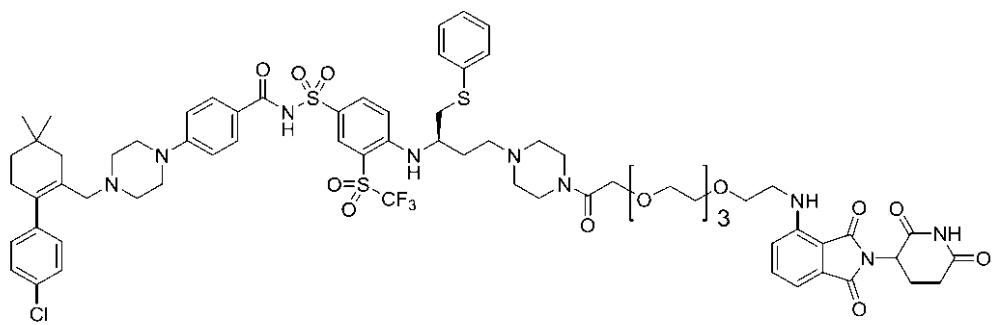
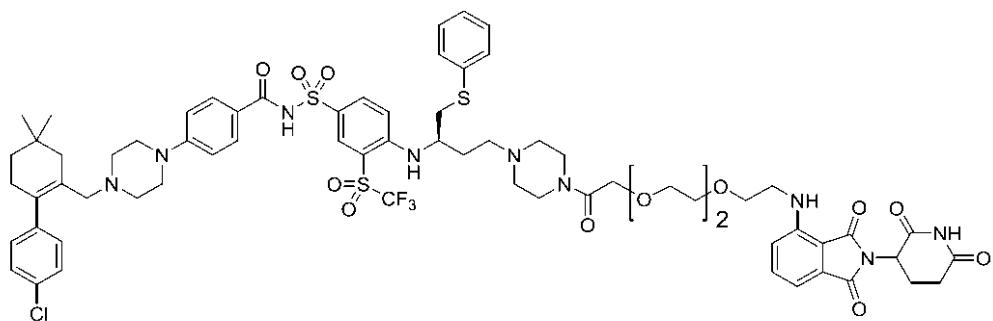
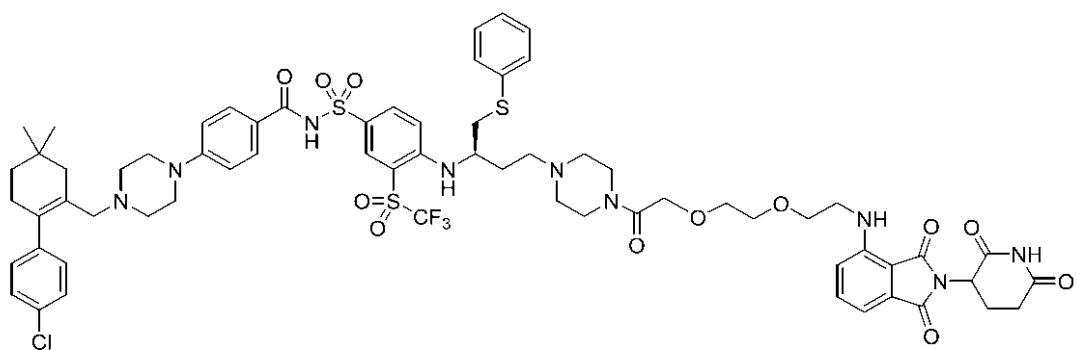
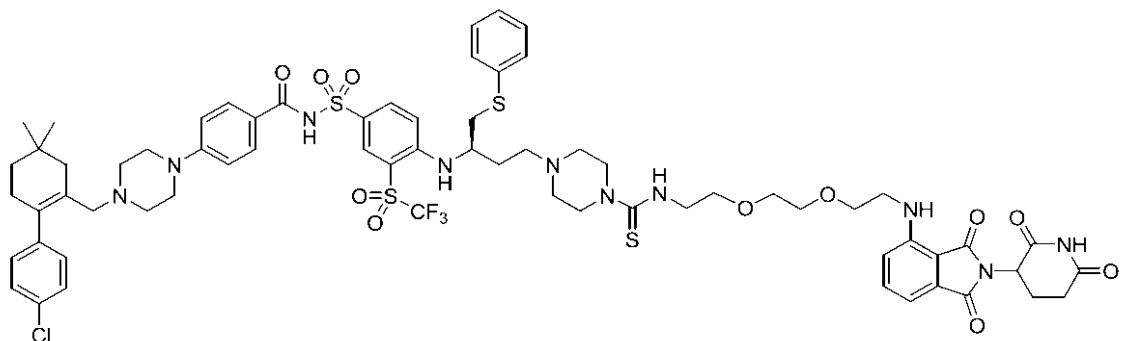


30

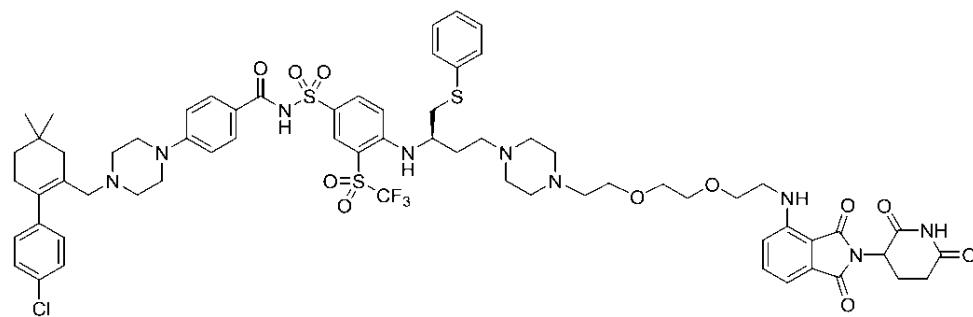


40

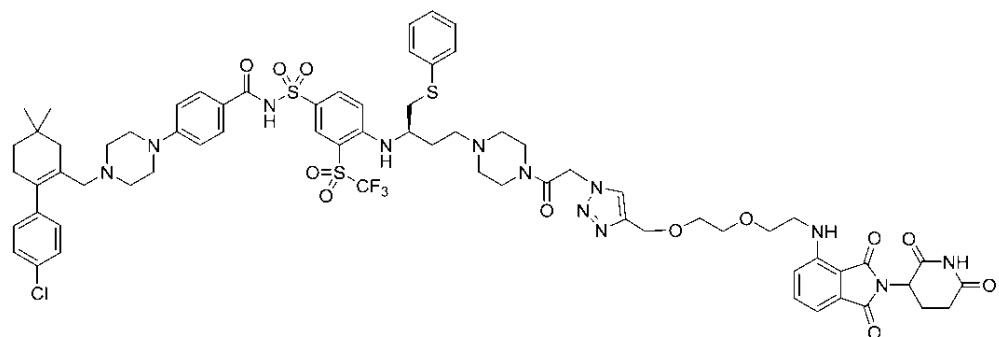
【化 195】



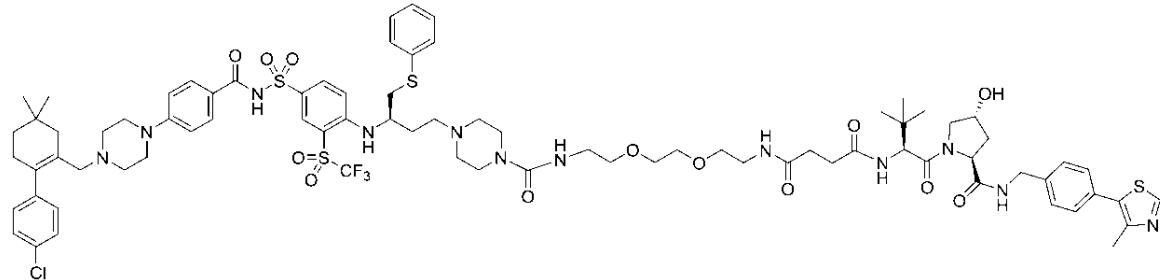
【化 196】



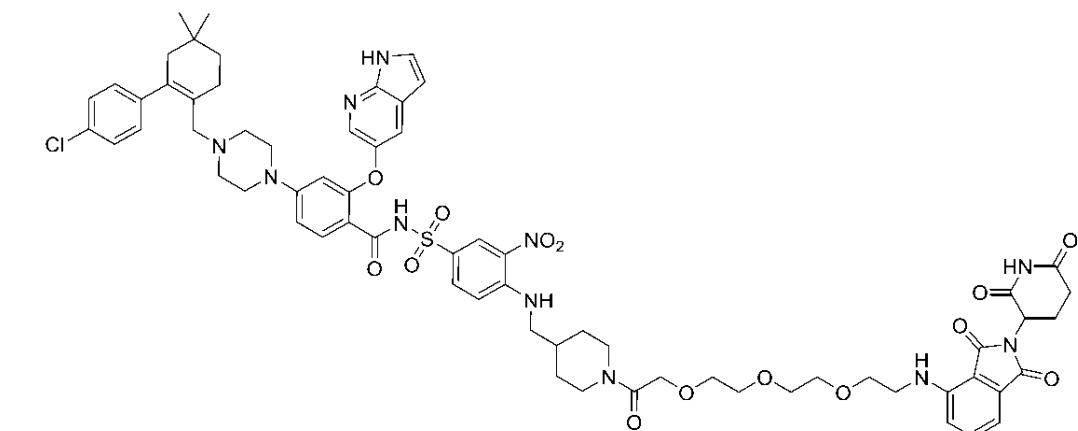
10



20

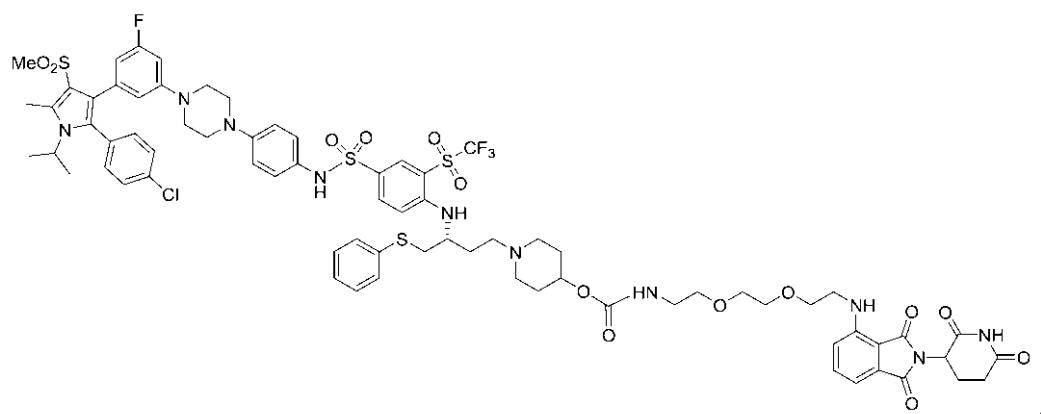
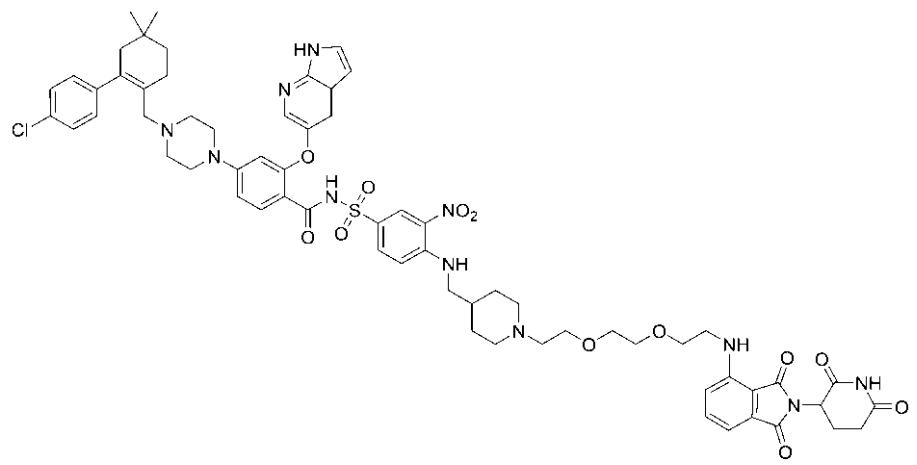
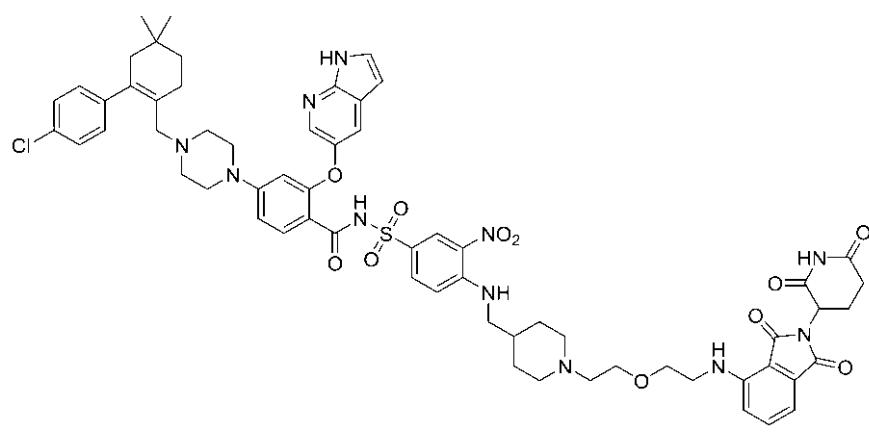
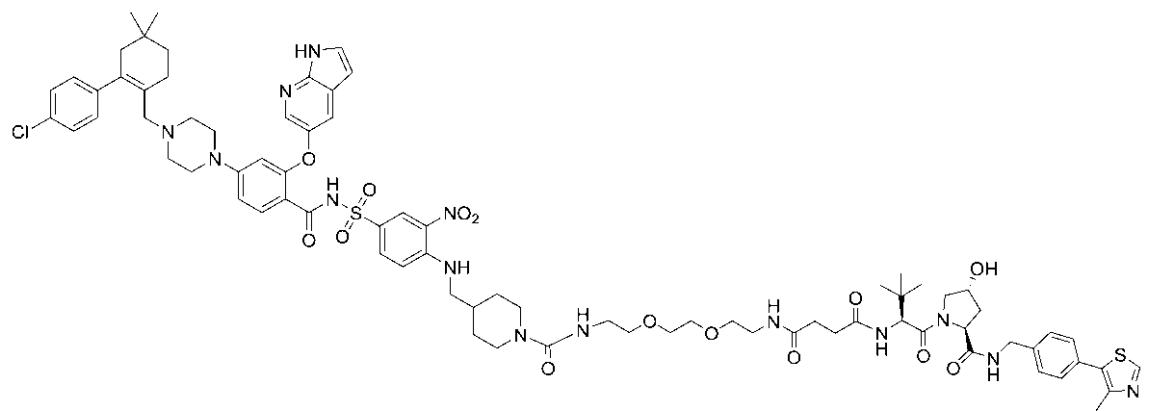


30

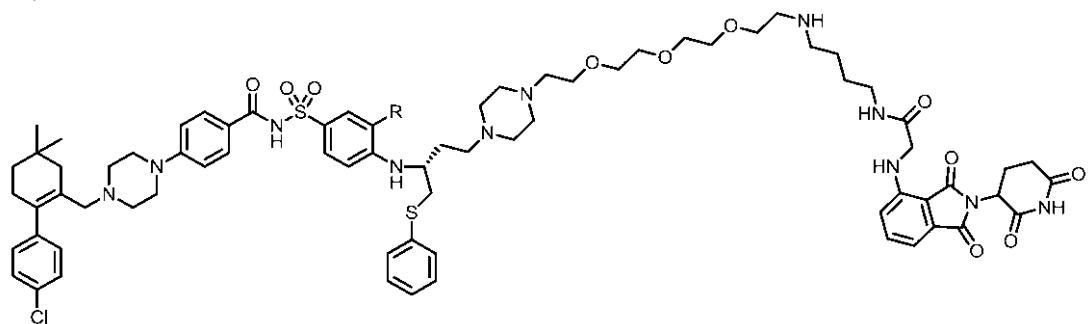


40

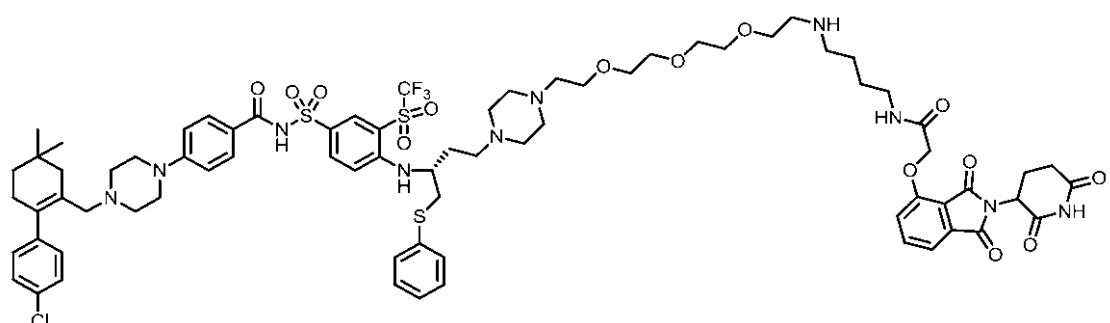
【化 197】



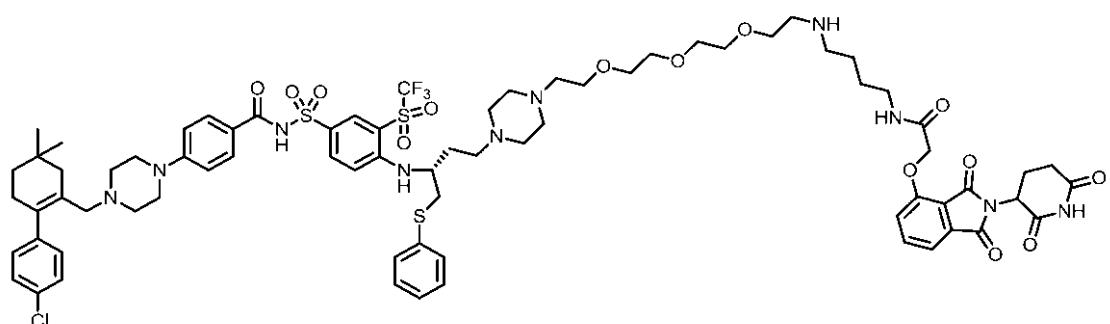
【化 198】



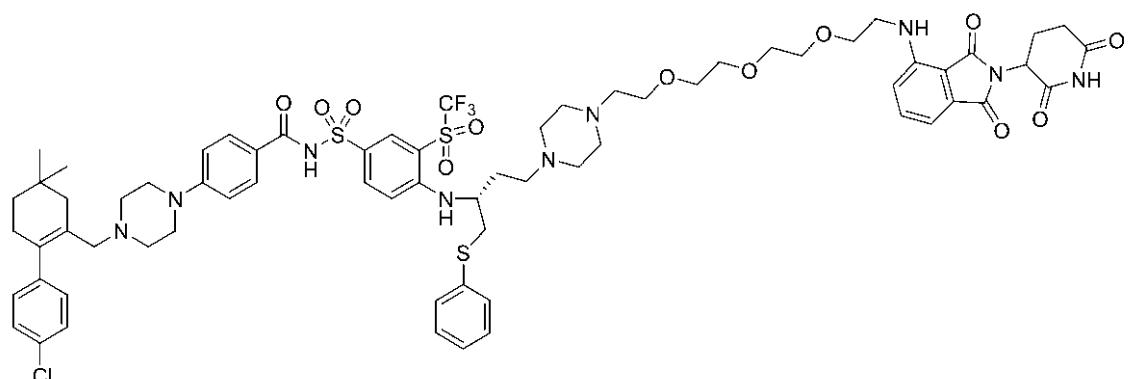
10



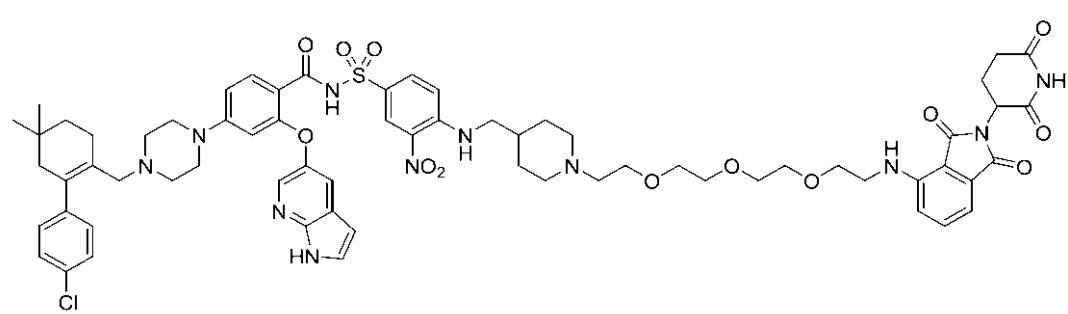
20



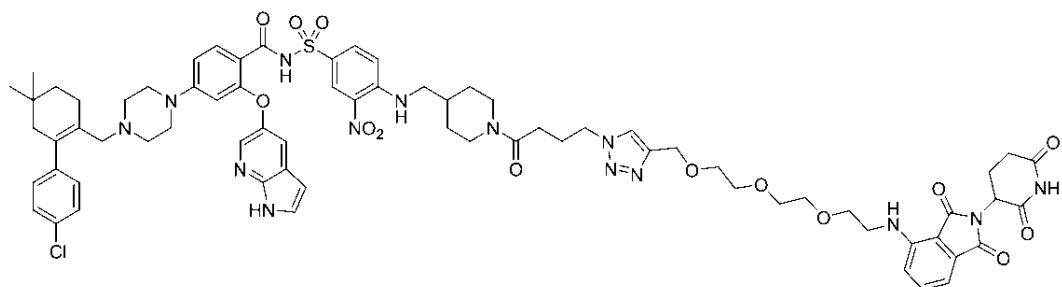
30



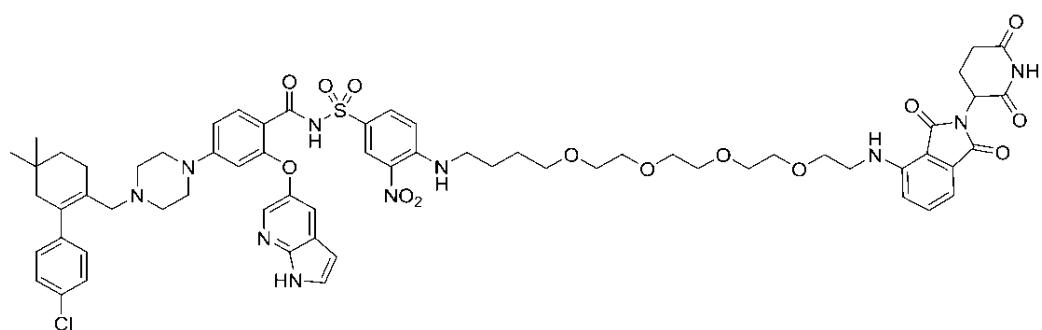
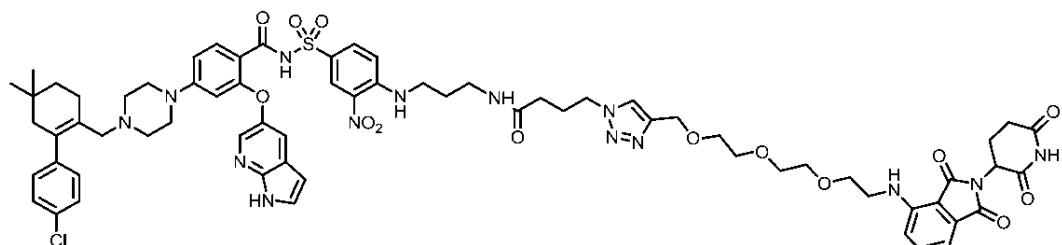
40



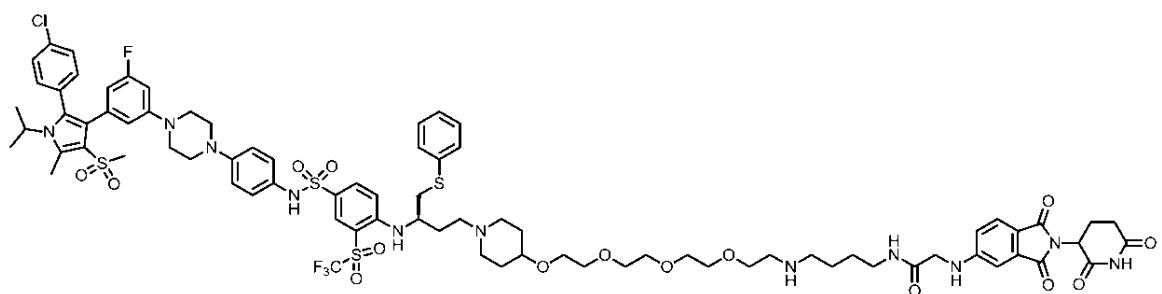
【化 199】



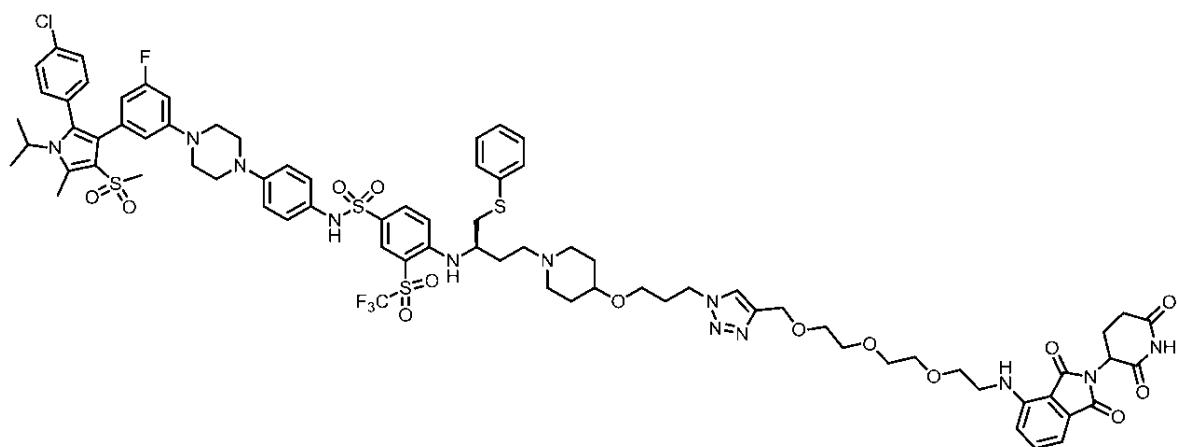
10



20

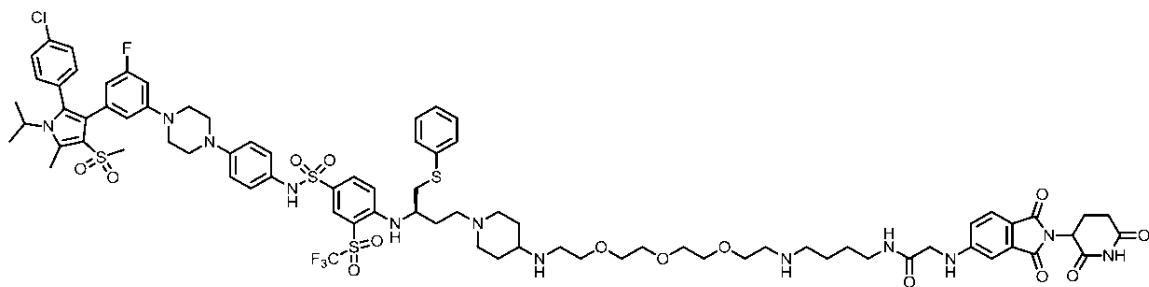


30

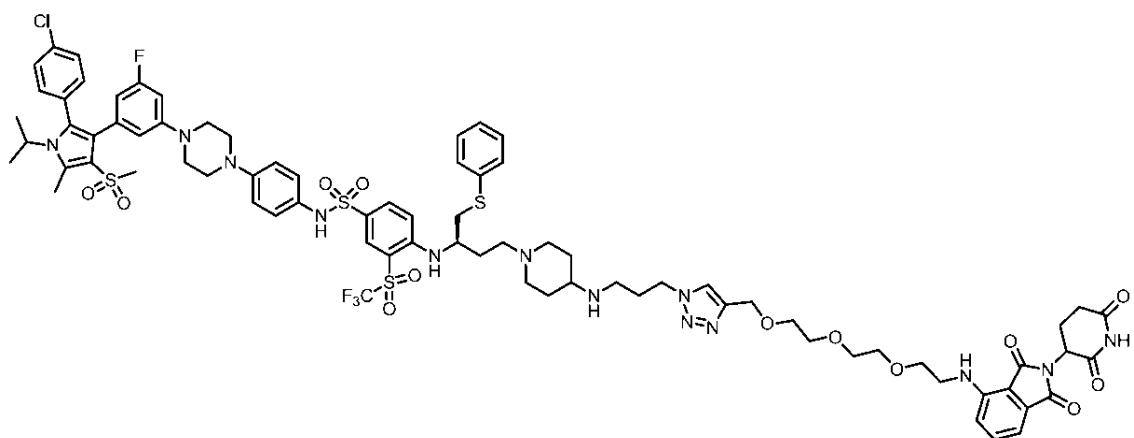


40

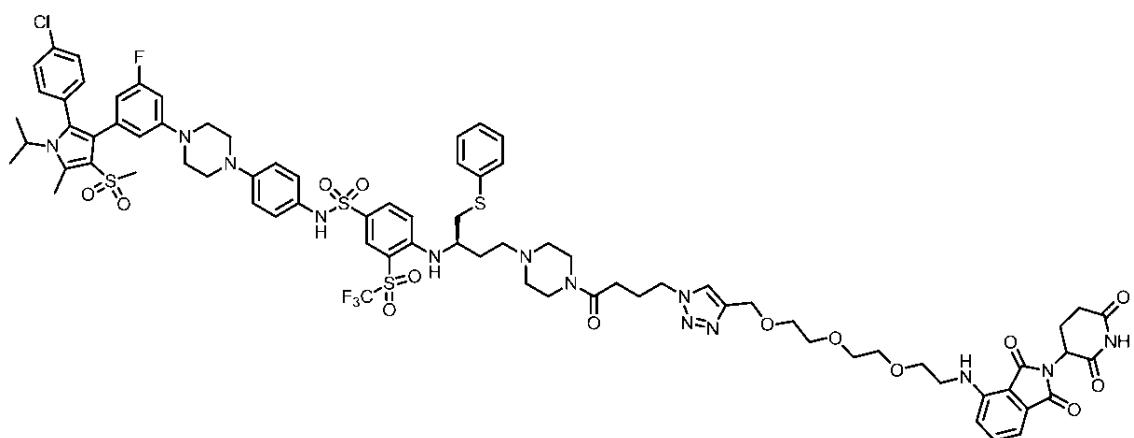
【化 2 0 0】



10

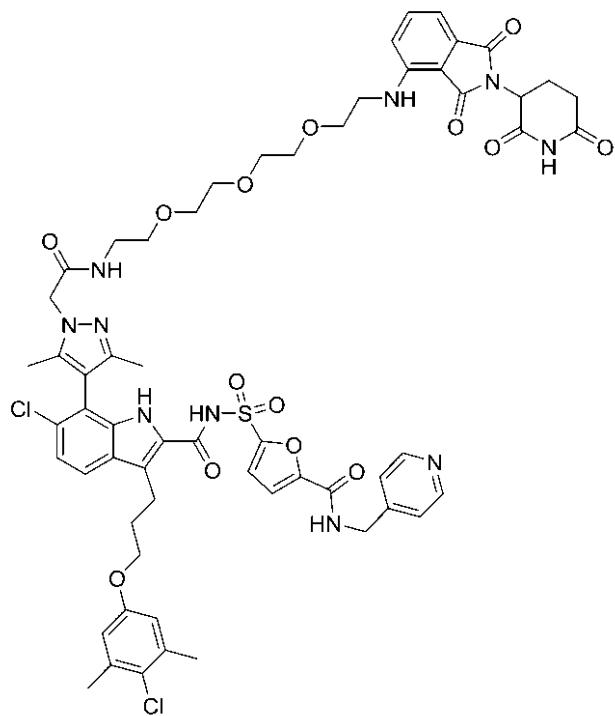


20

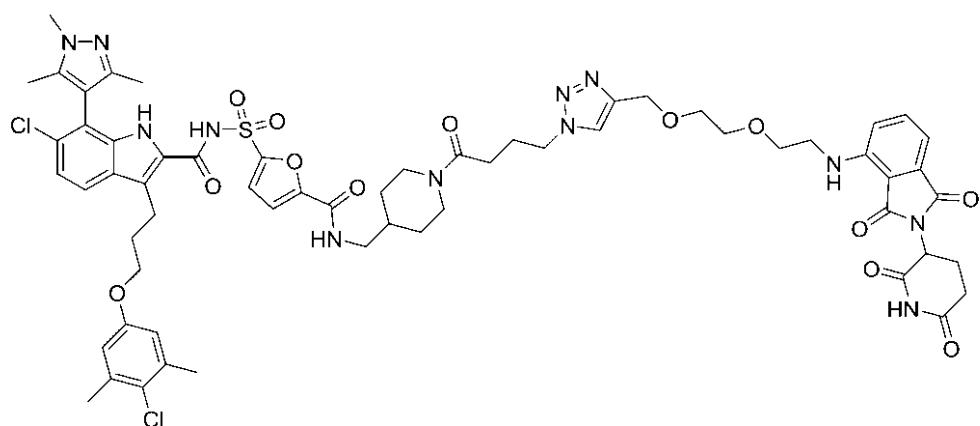


30

【化 201】



、及び



30

【0084】

(c) 組成物の成分

本開示はまた、医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、式(I)の化合物または式(II)の化合物を活性成分として、及び少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤を含む。

【0085】

該医薬的に許容される賦形剤は、希釈剤、結合剤、充填剤、緩衝剤、pH調節剤、崩壊剤、分散剤、防腐剤、滑沢剤、矯味剤、香味剤、または着色剤でよい。医薬組成物を形成するために使用される賦形剤の量及び種類は、薬学の既知の原則に従って選択され得る。

【0086】

1つの実施形態では、該賦形剤は希釈剤でよい。該希釈剤は、圧縮性(すなわち、塑性変形可能)であっても、研磨的にもろくてもよい。適切な圧縮性の希釈剤の非限定的な例としては、微結晶性セルロース(MCC)、セルロース誘導体、セルロース粉末、セルロースエステル(すなわち、酢酸エステル及び酪酸エステル混合エステル)、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コーンスター、リン酸化コーンスター、化コーンスター、コメデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、デンプン・ラクトース、デンプン・炭酸カルシウム、デンブングリコール酸ナトリウム、

40

50

グルコース、フルクトース、ラクトース、ラクトースー水和物、スクロース、キシロース、ラクチトール、マンニトール、マリトール、ソルビトール、キシリトール、マルトデキストリン、及びトレハロースが挙げられる。適切な研磨的にもろい希釈剤の非限定的な例としては、第二リン酸カルシウム（無水または二水和物）、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、及び炭酸マグネシウムが挙げられる。

【0087】

別の実施形態では、該賦形剤は結合剤でよい。適切な結合剤としては、デンプン、化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、C₁₂ - C₁₈ 脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖、ポリペプチド、オリゴペプチド、及びそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【0088】

別の実施形態では、該賦形剤は充填剤でよい。適切な充填剤としては、炭水化物、無機化合物、及びポリビニルピロリドンが挙げられるがこれらに限定されない。非限定的な例として、該充填剤は、二塩基性及び三塩基性の両方の硫酸カルシウム、デンプン、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、変性デンプン、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールでよい。

【0089】

さらに別の実施形態では、該賦形剤は緩衝剤の代表例としては、ホスフェート、カーボネート、シトарат、トリス緩衝液、及び緩衝食塩水（例えば、トリス緩衝食塩水またはリン酸緩衝食塩水）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0090】

いくつかの実施形態では、該賦形剤はpH調節剤でよい。非限定的な例として、該pH調節剤は、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸、またはリン酸でよい。

【0091】

さらなる実施形態では、該賦形剤は崩壊剤でよい。該崩壊剤は、非発泡性でも発泡性でもよい。非発泡性崩壊剤の適切な例としては、デンプン、例えば、コーンスターク、ジャガイモデンプン、化デンプン及びその変性デンプン、甘味料、クレー、例えば、ベントナイト、微結晶性セルロース、アルギネット、デンブングリコール酸ナトリウム、ガム、例えば、寒天、グラー、ローカストビーン、カラヤ、ペシチン、及びトラガカントが挙げられるがこれらに限定されない。適切な発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、重炭酸ナトリウムとクエン酸の組み合わせ及び重炭酸ナトリウムと酒石酸の組み合わせが挙げられる。

【0092】

さらに別の実施形態では、該賦形剤は、分散剤または分散促進剤でよい。適切な分散剤としては、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、ベントナイト、精製木材セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、イソアモルファスシリケート、及び微結晶性セルロースを挙げることができるがこれらに限定されない。

【0093】

別の代替的な実施形態では、該賦形剤は防腐剤でよい。適切な防腐剤の非限定的な例としては、酸化防止剤、例えば、BHA、BHT、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、またはパルミチン酸レチニル、クエン酸、クエン酸ナトリウム、EDTAやEGTA等のキレート剤、及び抗菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、またはフェノールが挙げられる。

【0094】

さらなる実施形態では、該賦形剤は滑沢剤でよい。適切な滑沢剤の非限定的な例としては、タルクやシリカ等の鉱物、及び脂質、例えば、植物性ステアリン、ステアリン酸マグ

10

20

30

40

50

ネシウム、またはステアリン酸が挙げられる。

【0095】

さらに別の実施形態では、該賦形剤は矯味剤でよい。矯味物質としては、セルロースエーテル、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールとポリエチレングリコールのコポリマー、モノグリセリドまたはトリグリセリド、アクリルポリマー、アクリルポリマーとセルロースエーテルの混合物、酢酸フタル酸セルロース、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0096】

代替的な実施形態では、該賦形剤は香味剤でよい。香味剤は、合成香味油及び香味芳香族化合物及び／または天然油、植物、葉、花、果実、及びそれらの組み合わせからの抽出物から選択され得る。

10

【0097】

さらなる実施形態では、該賦形剤は着色剤でよい。適切な着色添加剤としては、食品、薬物、及び化粧品用着色剤（F D & C）、薬物及び化粧品用着色剤（D & C）、または外用薬物及び化粧品用着色剤（E x t . D & C）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0098】

該組成物中の該賦形剤または賦形剤の組み合わせの重量分率は、該組成物の総重量の約99%以下、約97%以下、約95%以下、約90%以下、約85%以下、約80%以下、約75%以下、約70%以下、約65%以下、約60%以下、約55%以下、約50%以下、約45%以下、約40%以下、約35%以下、約30%以下、約25%以下、約20%以下、約15%以下、約10%以下、約5%以下、約2%、または約1%以下でよい。
。

20

【0099】

該組成物は、様々な剤形に製剤化することができ、治療有効量の該活性成分を送達する多くの異なる手段によって投与することができる。かかる組成物は、経口的に、非経口的に、または局所的に、従来の無毒性の医薬的に許容される担体、アジュバント、及び媒体を所望の通りに含む投薬単位の処方で投与することができる。局所投与はまた、経皮貼布やイオン導入装置等の経皮投与の使用を含んでもよい。本明細書で使用される、非経口という用語には、皮下、静脈内、筋肉内、もしくは胸骨内注射、または注入技術が含まれる。薬物の製剤化については、例えば、Gennaro, A. R., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (18th ed, 1995)、及びLiberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., New York, N. Y. (1980)に論じられている。特定の実施形態では、組成物が食品の補完である場合もあれば、組成物が化粧品である場合もある。

30

【0100】

経口投与用の固形の剤形には、カプセル剤、錠剤、カプレット剤、丸剤、散剤、ペレット剤、及び顆粒剤が含まれる。かかる固形の剤形では、該活性成分は、通常、1種以上の医薬的に許容される賦形剤と組み合わせる。それらの例は上記に詳述している。経口剤はまた、水性懸濁剤、エリキシル剤、またはシロップ剤として投与してもよい。これらのため、該活性成分は、様々な甘味料または矯味剤、着色剤、ならびに必要に応じて、乳化剤及び／または懸濁剤、ならびに希釈剤、例えば、水、エタノール、グリセリン、及びそれらの組み合わせと混合され得る。

40

【0101】

非経口投与（皮下、皮内、静脈内、筋肉内、及び腹腔内等）用について、該製剤は、水溶液でも油性溶液でもよい。水溶液は、滅菌希釈剤、例えば、水、生理食塩水、医薬的に許容されるポリオール、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、または他の合成溶剤、抗細菌剤及び／または抗真菌剤、例えば、ベンジルアルコール、メチルパラベン、クロロブタノール、フェノール、チメロサール等、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸

50

または重亜硫酸ナトリウム、キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸、緩衝剤、例えば、アセテート、シトレーント、もしくはホスフェート、及び/または張性調節剤、例えば、塩化ナトリウム、デキストロース、またはポリアルコール、例えば、マンニトールもしくはソルビトールを含んでもよい。該水溶液のpHは、酸または塩基、例えば、塩酸または水酸化ナトリウムで調節してもよい。油性溶液または懸濁液はさらに、ゴマ油、落花生油、オリーブ油、または鉛油を含んでもよい。

【0102】

該組成物は、単位用量または複数回投与用の容器、例えば、密閉アンプル及びバイアルで提供される場合もあれば、使用の直前に滅菌液、例えば、注射用水の添加だけすることを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）の状態で保存される場合もある。用時注射溶液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒剤、及び錠剤から調製してもよい。

10

【0103】

局所（例えば、経皮または経粘膜）投与用については、当該障壁への浸透に適切な浸透剤が一般に当該製剤に含まれる。局所投与に適した医薬組成物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、またはオイルとして製剤化される。いくつかの実施形態では、該医薬組成物は、局所軟膏またはクリームとして適用される。軟膏で製剤化された場合、該活性成分は、パラフィン系または水混和性のいずれかの軟膏基剤とともに使用され得る。別的方法として、該活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤とともにクリームに製剤化され得る。眼への局所投与に適した医薬組成物としては、活性成分が適切な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁されている点眼剤が挙げられる。口内への局所投与に適した医薬組成物としては、ロゼンジ、トローチ、及び口内洗浄液が挙げられる。経粘膜投与は、鼻腔用スプレー、エアロゾルスプレー、錠剤、または坐剤の使用を通じて達成されてもよく、経皮投与は、当技術分野で一般に知られる軟膏、膏薬、ゲル、パッチ、またはクリームを介してもよい。

20

【0104】

ある特定の実施形態では、式(I)の化合物または式(II)の化合物の組成物は、該化合物の標的細胞への送達を支援するため、該組成物の安定性を向上させるため、または該組成物の潜在毒性を最小限にするためのいずれかのために、適切な媒体に封入される。当業者には理解されるように、様々な媒体が本発明の組成物の送達に適している。適切な構造性流体送達系の非限定的な例としては、ナノ粒子、リポソーム、マイクロエマルション、ミセル、デンドリマー、及び他のリン脂質含有系が挙げられ得る。送達媒体への組成物の組み込み方法は、当技術分野では既知である。

30

【0105】

1つの代替的な実施形態では、リポソーム送達媒体が使用され得る。リポソームは、実施形態によっては、式(I)の化合物または式(II)の化合物の送達に関して、それらの構造的及び化学的特性を考慮すれば好適である。一般に、リポソームは、リン脂質二重膜を備えた球形小胞である。リポソームの脂質二重層は、他の二重層（例えば、細胞膜）と融合する場合があり、ひいてはリポソームの内容物を細胞に送達する。このようにして、式(I)を含む化合物または式(II)を含む化合物は、標的細胞の膜と融合するリポソームへの封入により、選択的に細胞に送達され得る。

40

【0106】

リポソームは、異なる炭化水素鎖長を有する様々な異なる種類のリン脂質から構成され得る。リン脂質は、一般にグリセロールリン酸を介して様々な極性基の1つに結合された2つの脂肪酸を含む。適切なリン脂質としては、ホスファチジン酸(PA)、ホスファチジルセリン(PS)、ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルグリセロール(PG)、ジホスファチジルグリセロール(DPG)、ホスファチジルコリン(PC)、及びホスファチジルエタノールアミン(PE)が挙げられる。リン脂質を構成する脂肪酸鎖は、約6～約26炭素原子の長さの範囲でよく、該脂質鎖は、飽和でも不飽和でもよい。適切な脂肪酸鎖としては（一般名をカッコ内に示す）、n-ドデカノエート(ラウレート)、n-テトラデカノエート(ミリストート)、n-ヘキサデカノエート(パルミテ

50

ート)、n - オクタデカノエート(ステアレート)、n - エイコサノエート(アラキデート)、n - ドコサノエート(ベヘネート)、n - テトラコサノエート(リグノセレート)、c i s - 9 - ヘキサデセノエート(パルミトレエート)、c i s - 9 - オクタデカノエート(オレエート)、c i s , c i s - 9 , 1 2 - オクタデカンジエノエート(リノレエート)、全c i s - 9 , 1 2 , 1 5 - オクタデカトリエノエート(リノレネート)、及び全c i s - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - エイコサテトラエノエート(アラキドネート)が挙げられる。リン脂質の2つの脂肪酸鎖は、同一でも異なっていてもよい。許容されるリン脂質としては、ジオレオイルP S、ジオレオイルP C、ジステアロイルP S、ジステアロイルP C、ジミリストイルP S、ジミリストイルP C、ジパルミトイールP G、ステアロイル、オレオイルP S、パルミトイール、リノレニルP S等が挙げられる。

10

【0107】

リン脂質は、任意の天然源由来でよく、従って、リン脂質の混合物を含んでよい。例えば、卵黄は、P C、P G、及びP Eが豊富であり、ダイズは、P C、P E、P I、及びP Aを含み、動物の脳や脊髄は、P Sが豊富である。リン脂質はまた、合成源由来であってもよい。様々な比で個々のリン脂質を有するリン脂質の混合物を用いてもよい。異なるリン脂質の混合物は、有利な活性または活性の安定性の特性を有するリポソーム組成物をもたらし得る。上述したリン脂質は、カチオン性脂質、例えば、N - (1 - (2 , 3 - ジオレオイルオキシ)プロピル) - N , N , N - トリメチルアンモニウムクロリド、1 , 1 ' - ジオクタデシル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドカルボシアニンパークロレート、3 , 3 ' - ジヘプチルオキサカルボシアニンヨージド、1 , 1 ' - ジドデシル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドカルボシアニンパークロレート、1 , 1 ' - ジオレイル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドカルボシアニンメタンスルホネート、N - 4 - (ジリノレイルアミノスチリル) - N - メチルピリジニウムヨージド、または1 , 1 - ジリノレイル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドカルボシアニンパークロレートと最適な比で混合され得る。

20

【0108】

リポソームは、任意に、スフィンゴシンがグリセロールの構造的対応物であるスフィンゴ脂質、及びホスホグリセリドの脂肪酸の1つ、またはコレステロール、すなわち、動物の細胞膜の主成分を含んでもよい。リポソームは、任意に、ペグ化された脂質、すなわち、ポリエチレングリコール(P E G)ポリマーに共有結合した脂質を含んでもよい。P E Gは、約500～約10,000ダルトンのサイズに及び得る。

30

【0109】

リポソームは、さらに、適切な溶媒を含んでよい。該溶媒は、有機溶媒でも無機溶媒でもよい。適切な溶媒としては、ジメチルスルホキシド(D M S O)、メチルピロリドン、N - メチルピロリドン、アセトニトリル、アルコール、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、またはそれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【0110】

式(I)の化合物または式(II)の化合物を運ぶリポソーム(すなわち、少なくとも1つのメチオニン化合物を有する)は、薬物送達用のリポソームの任意の既知の調製方法、例えば、米国特許第4 , 2 4 1 , 0 4 6号、第4 , 3 9 4 , 4 4 8号、第4 , 5 2 9 , 5 6 1号、第4 , 7 5 5 , 3 8 8号、第4 , 8 2 8 , 8 3 7号、第4 , 9 2 5 , 6 6 1号、第4 , 9 5 4 , 3 4 5号、第4 , 9 5 7 , 7 3 5号、第5 , 0 4 3 , 1 6 4号、第5 , 0 6 4 , 6 5 5号、第5 , 0 7 7 , 2 1 1号、及び第5 , 2 6 4 , 6 1 8号に詳述されている方法で調製してもよい。これら特許の開示は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。例えば、リポソームは、水溶液中での脂質の超音波処理、溶媒注入、脂質の水和、逆蒸発、または凍結と解凍を繰り返すことによる凍結乾燥によって調製してもよい。好ましい実施形態では、該リポソームは超音波処理で形成される。該リポソームは、タマネギのごとく多くの層を有する多重膜であっても、単層であってもよい。該リポソームは、大きくて小さくてもよい。連続した高せん断超音波処理は、より小さい单層のリポソームを形成する傾向がある。

40

50

【0111】

当業者には明らかなように、リポソーム形成に影響を与えるすべてのパラメータは多様であり得る。これらのパラメータとしては、温度、pH、メチオニン化合物の濃度、脂質の濃度及び組成、多価カチオンの濃度、混合速度、溶媒の有無及び濃度が挙げられるがこれらに限定されない。

【0112】

別の実施形態では、本発明の組成物は、マイクロエマルションとして細胞に送達され得る。マイクロエマルションは、一般に、透明で熱力学的に安定した溶液であり、水溶液、界面活性剤、及び「油」を含む。この場合の「油」は、超臨界流体相である。該界面活性剤は、油水界面にある。任意の各種界面活性剤がマイクロエマルション製剤での使用に適しており、本明細書に記載のものや、さもなれば当技術分野で既知のものが含まれる。本発明での使用に適した水性マイクロドメインは、一般に、約5nm～約100nmの特徴的な構造寸法を有するであろう。このサイズの凝集物は、可視光の散乱が乏しく、それ故、これらの溶液は光学的に透明である。当業者には理解されるように、マイクロエマルションは、球状、棒状、または円盤形の凝集物を含めた多数の異なる微視的構造を有し得るものであり、実際に有する。1つの実施形態では、該構造はミセルでよく、これは、一般に球状または円筒状物である最も簡単なマイクロエマルション構造である。ミセルは、水中の油滴状であり、逆ミセルは、油中の水滴状である。代替的な実施形態では、該マイクロエマルション構造はラメラである。これは、界面活性剤の層で分離された水と油の連続的な層を含む。マイクロエマルションの「油」は、好ましくはリン脂質を含む。リポソーム用に上に詳述した任意のリン脂質がマイクロエマルションに向けた実施形態に適する。式(I)または式(II)を含む化合物は、当技術分野で一般に知られる任意の方法によってマイクロエマルションに封入され得る。10

【0113】

(d) さらなる化合物

ある態様において、該組成物はさらに、少なくとも1つ以上の抗がん治療剤を含む。

【0114】

化学療法剤は、がんの治療に有用な化合物を指す。該化合物は、一般に急速に分裂する細胞に作用する細胞毒性薬の場合もあれば、がん細胞の無秩序なタンパク質に作用する標的治療薬の場合もある。該化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、抗細胞骨格剤、トポイソメラーゼ阻害剤、抗ホルモン剤、標的治療薬、光線力学的治療薬、またはそれらの組み合わせでよい。30

【0115】

適切なアルキル化剤の非限定的な例としては、アルトレタミン、ベンゾドーパ、ブスルファン、カルボプラチニン、カルボコン、カルムスチン(BCNU)、クロラムブシリ、クロルナファジン、コロホスファミド、クロロゾトシン、シスプラチニン、シクロホスファミド、ダカルバジン(DTIC)、エストラムスチン、フォテムスチン、イホスファミド、インプロスルファン、リポプラチニン、ロムスチン(CCNU)、マホスファミド、マンノスルファン、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、メツレドーパ、ムスチン(メクロレタミン)、ミトプロニトール、ニムスチン、ノベムビシン、オキサリプラチニン、フェネステリン、ピポスルファン、プレドニムスチン、ラニムスチン、サトラプラチニン、セムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド(TEPA)、トリエチレンチオホスホルアミド(チオテパ)、トリメチロールメラミン、トロホスファミド、ウラシルマスター、及びウレドーパが挙げられる。40

【0116】

適切な代謝拮抗物質としては、アミノブテリン、アンシタビン、アザシチジン、8-アザグアニン、6-アザウリジン、カペシタビン、カルモフル(1-ヘキシルカルバモイル-5-フルオロウラシル)、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン(シトシンアラビノシド(Ara-C))、デシタビン、デノブテリン、ジデオキシウリジン、ドキシ50

フルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、ゲムセタビン、ヒドロキシ尿素(ヒドロキシカルバミド)、ロイコボリン(フォリン酸)、6 - メルカブトプリン、メトレキサート、ナフォキシジン、ネララビン、オブリメルセン、ペメトレキセド、ブテロプロテリン、ラルチトレキセド、テゴフル、チアゾフリン、チアミブリン、チオグアニン(tioguanine (thioguanine))、及びトリメトレキサートが挙げられるがこれらに限定されない。

【0117】

適切な抗腫瘍抗生物質の非限定的な例としては、アクラシノマイシン、アクラルビシン、アクチノマイシン、アドリアマイシン、アウロスタチン(例えば、モノメチルアウリストチンE)、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキソルビシン、エビルビシン、エポキソミシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトイマイシン、ミトラマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、スバルソマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、バルルビシン、ウベニメクス、ジノスタチン、及びゾルビシンが挙げられる。

【0118】

適切な抗細胞骨格剤の非限定的な例としては、カバジタキセル、コルヒチン、デメコルシン、ドセタキセル、エポチロン、イクサベピロン、マクロマイシン、オマセタキシン・メペサクシネット、オルタタキセル、パクリタキセル(例えばDHA - パクリタキセル)、タキサン、テセタキセル、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、及びビノレルビンが挙げられる。

【0119】

適切なトポイソメラーゼ阻害剤としては、アムサクリン、エトポシド(VP - 16)、イリノテカン、ミトキサントロン、RFS2000、テニポシド、及びトポテカンが挙げられるがこれらに限定されない。

【0120】

適切な抗ホルモン剤の非限定的な例、例えば、アミノグルテチミド、抗エストロゲン薬、アロマターーゼ阻害性4(5)-イミダゾール、ビカルタミド、フィナステリド、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ケオキシフェン、ロイプロリド、LY117018、ミトタン、ニルタミド、オナプリストン、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン、及びトリロスタン。

【0121】

標的治療薬の例としては、制限なく、モノクローナル抗体、例えば、アレムツズマブ、カツマキソマブ、エドレコロマブ、エプラツズマブ、ゲムツズマブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、グレムバツムマブ・ベドチン、イブリツモマブ・チウキセタン、レディタクス、リツキシマブ、トシツモマブ、及びトラスツズマブ、プロテインキナーゼ阻害剤、例えば、ベバシズマブ、セツキシマブ、クリゾニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トセラニブ、及びバンデタニブが挙げられる。

【0122】

血管新生阻害剤、例えば、アンギオスタチン、ベバシズマブ、デニロイキンジフチトクス、エンドスタチン、エベロリムス、ゲニステイン、インターフェロンアルファ、インターロイキン - 2、インターロイキン - 12、パゾパニブ、ペガブタニブ、ラニビズマブ、ラパマイシン(シロリムス)、テムシロリムス、及びサリドマイド、ならびに増殖抑制ポリペチド、例えば、ボルタゾミブ、エリスロポエチン、インターロイキン(例えば、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 6)、白血病抑制因子、インターフェロン、ロミデプシン、トロンボポエチン、TNF - 、CD30リガンド、4 - 1BBリガンド、及び

10

20

30

40

50

A p o - 1 リガンド。

【 0 1 2 3 】

光線力学的治療薬の非限定的な例としては、アミノレブリン酸、アミノレブリン酸メチル、レチノイド（アリトレチノン、タミバロテン、トレチノイン）、及びテモポルフィンが挙げられる。

【 0 1 2 4 】

他の抗腫瘍薬としては、アナグレリド、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ベキサロテン、プロピリミン、セレコキシブ、化学結合 F a b、エファプロキシラル、エトグルシド、フェルギノール、ロニダミド、マソプロコール、ミルテフオシン、ミトグアゾン、タラパネル、トラベクテジン、及びボリノスタットが挙げられる。

10

【 0 1 2 5 】

同様に挙げられるのは、任意の上記の薬剤の医薬的に許容される塩、酸、または誘導体である。該化学療法剤の投与方法は、当該薬剤及び腫瘍または新生物の種類に応じて変化し得るものであり、実際に変化する。適切な投与方法は、以下第 I I 節 (d) に詳述した。熟練した医師であれば、化学療法剤の適切な用量を決定することが可能であろう。

【 0 1 2 6 】

I I . 方法

本開示は、試料中の 1 つ以上の老化細胞を選択的に死滅させる方法を包含し、該方法は、有効量の式 (I) の化合物または式 (I I) の化合物を含む組成物を該試料と接触させることを含む。別の態様において、本開示は、1 つ以上の老化細胞を選択的に死滅させるための、それを必要とする対象における方法を包含し、該方法は、治療有効量の式 (I) の化合物または式 (I I) の化合物を含む組成物を該対象に投与することを含む。

20

【 0 1 2 7 】

本開示は、試料中の 1 つ以上のがん細胞を選択的に死滅させる方法を包含し、該方法は、有効量の式 (I) の化合物または式 (I I) の化合物を含む組成物を該試料と接触させることを含む。別の態様において、本開示は、1 つ以上のがん細胞を選択的に死滅させるための、それを必要とする対象における方法を包含し、該方法は、治療有効量の式 (I) の化合物または式 (I I) の化合物を含む組成物を該対象に投与することを含む。

【 0 1 2 8 】

1 つ以上の老化細胞を選択的に死滅させるとは、本発明の組成物が、同じ濃度で非老化細胞を感知できるほどには死滅させないことを意味する。従って、該阻害剤の非老化細胞における半数致死量すなわち L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の約 5 ~ 約 5 0 倍高くなり得る。本明細書で使用される、 L D 5 0 は、当該細胞試料中の細胞の半分を死滅させるのに必要な阻害剤の濃度である。例えば、該阻害剤の非老化細胞における L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の約 5 倍、約 6 倍、約 7 倍、約 8 倍、約 9 倍、または約 1 0 倍を超えて高くなり得る。または、該阻害剤の非老化細胞における L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の約 1 0 倍、約 1 5 倍、約 2 0 倍、約 2 5 倍、約 3 0 倍、約 3 5 倍、約 4 0 倍、約 4 5 倍、または約 5 0 倍を超えて高くなり得る。さらに、該阻害剤の非老化細胞における L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の 5 0 倍を超えて高くなり得る。特定の実施形態では、該阻害剤の非老化細胞における L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の 1 0 倍を超えて高くなる。別の特定の実施形態では、該阻害剤の非老化細胞における L D 5 0 は、該阻害剤の老化細胞における L D 5 0 の 2 0 倍を超えて高くなる。

30

【 0 1 2 9 】

活発に分裂している細胞から、代謝的に活発な、非分裂細胞への進行は、「老化」または「細胞老化」と呼ばれる。本明細書で使用される、「老化」及び「細胞老化」という用語は、同義で用いられる場合がある。「老化」という用語はまた、細胞が複数の一連の分裂後に入る状態を指し、細胞経路の結果として、該細胞が代謝的に活発であるにもかかわらずその後の細胞分裂が阻止される。老化細胞は、老化前の対応物と以下の 1 つ以上の意味で異なり得る： 1) それらは増殖を停止し、生理的マイトジエンによって細胞周期に再

40

50

び入るように刺激することができない、2) それらはアポトーシス細胞死に対して抵抗性になる、及び/または3) それらは変化した分化機能を獲得する。

【0130】

制御不能に増殖及び分裂するがん細胞とは対照的に、ほとんどの分化した真核細胞の増殖能は有限である。換言すれば、正常細胞には、それらが進むことができる細胞分裂の数に本来決められた限りがある。この現象は、「複製による細胞老化」と呼ばれており、本来備わっている抗がん機序であり、これが細胞の増殖能を制限し、それにより悪性形質転換を防いでいる。別の老化の形態は、「早期細胞老化」である。早期細胞老化は、複製による細胞老化と同様、有糸分裂細胞の終末結果であり、永久的な細胞周期の停止を特徴とする。複製による細胞老化と異なり、しかしながら、早期細胞老化は、テロメアの劣化を必要とせず、紫外線、活性酸素種、化学療法剤、環境毒素、タバコ喫煙、電離放射線、クロマチン構造の歪み、過剰なマイトジエンシグナル伝達、及び発がん突然変異が挙げられるがこれらに限定されない様々なストレス因子によって誘導され得る。さらに別の老化の形態は、治療によって誘導される老化(TIS)であり、これは、腫瘍細胞のサブセットが治療薬によって強制的に老化状態にされる現象を指す。TISは、放射線療法及び化学療法を含めたある特定の治療により発現することが知られている。10

【0131】

対象の様々な器官及び組織における老化細胞の数は、年齢とともに増加する。老化細胞の蓄積は、老化及び加齢関連疾患の基礎となる劣化を引き起こし得る。例えば、老化組織における老化細胞の蓄積は、加齢に伴う組織の機能障害、再生能の低下、及び疾患に寄与し得る。これに関連して、老化は、組織の再生及び機能の減少に寄与するために有害であると考えられている。非限定的な例として、老化組織は、増殖が必要とされる場合にストレスに反応する能力が不足している場合があり、それにより、加齢とともに適合度の低下が見られるようになる。このモデルの重要な要素は、相当数の老化細胞が加齢とともに、組織に、病変を伴わずにまたは病変に先立って存在するはずであるということである。20

【0132】

(a) 老化細胞

老化細胞は、分裂をしないが代謝的に活性な細胞であり得る。非分裂細胞は、数週間は生存可能である場合があるが、培地中に十分なスペース、栄養物、及び成長因子があるにもかかわらず、DNAを増殖/複製することができない。従って、老化による増殖停止は、老化細胞が、既知の生理的刺激によって増殖するように刺激され得ないため、本質的に永久的である。さらに、本発明の老化細胞は、ある特定のアポトーシスシグナルに対して抵抗性である場合があり、遺伝子発現の幅広い変化を獲得することがある。アポトーシス抵抗性は、加齢に伴う老化細胞の増加を説明し得る。アポトーシス促進性及び抗アポトーシス性のタンパク質を操作することで、アポトーシスによって死ぬ運命の細胞を老化させ、反対に、老化する運命の細胞にアポトーシスを受けさせ得る。30

【0133】

本発明の老化細胞は、複製による細胞老化、早期細胞老化、または治療によって誘導される老化に起因して老化現象を示す場合がある。複製に起因して老化現象を示す老化細胞は、60回を超える集団倍加を経ている場合がある。代替的に、複製に起因して老化現象を示す老化細胞は、40回超、50回超、60回超、70回超、または80回超の集団倍加を経ている場合がある。早期細胞老化である老化細胞は、紫外線、活性酸素種、化学療法剤、環境毒素、タバコ喫煙、電離放射線、クロマチン構造の歪み、過剰なマイトジエンシグナル伝達、及び発がん突然変異によって誘導され得るがこれらに限定されない。特定の実施形態では、早期細胞老化は、電離放射線(IRR)によって誘導され得る。別の特定の実施形態では、早期細胞老化は、Rasがん遺伝子による異所性トランスフェクションによっても誘導され得る。治療によって誘導される老化である老化細胞は、DNAを損傷する治療に暴露されている場合がある。40

【0134】

本発明の老化細胞は、一般に真核細胞であり得る。老化細胞の非限定的な例としては、

50

乳房上皮細胞、ケラチノサイト、心筋細胞、軟骨細胞、内皮細胞（大血管）、内皮細胞（微小血管）、上皮細胞、線維芽細胞、濾胞毛乳頭細胞、肝細胞、メラノサイト、骨芽細胞、前脂肪細胞、免疫系の初代細胞、骨格筋細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞、ニューロン、グリア細胞、収縮細胞、外分泌上皮細胞、細胞外マトリックス細胞、ホルモン分泌細胞、角質化上皮細胞、島細胞、水晶体細胞、間葉系幹細胞、臍臓腺房細胞、小腸のパネット細胞、造血系の初代細胞、神経系の初代細胞、感覚器官及び末梢ニューロン支持細胞、湿润重層化バリア上皮細胞ならびに幹細胞を挙げることができるがこれらに限定されない。特定の実施形態では、該幹細胞は成体幹細胞である。成体幹細胞は、それらが見出された組織を維持及び修復する幹細胞であり、一般にそれらの起源組織によって言及される。成体幹細胞の非限定的な例としては、筋幹細胞、造血幹細胞、心臓幹細胞、神経幹細胞、間葉系幹細胞、腸幹細胞、皮膚幹細胞、脂肪由来幹細胞、内皮幹細胞、歯髄幹細胞が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の老化細胞は線維芽細胞である。別の特定の実施形態では、老化細胞は、造血幹細胞であり得る。

【0135】

さらに、本発明の老化細胞は、脈管構造、造血系、上皮器官、及び間質を含めた再生可能な組織に見出され得る。本発明の老化細胞は、老化または慢性加齢関連病変、例えば、変形性関節症及びアテローム性動脈硬化症の部位にも見出され得る。さらに、本発明の老化細胞は、良性異形成または前腫瘍性病変及び良性前立腺肥大と関連し得る。ある実施形態では、本発明の老化細胞は、DNAを損傷する治療後の正常組織及び腫瘍組織に見出され得る。特定の実施形態では、老化細胞は、老化部位または加齢関連病変の部位に見出され得る。

【0136】

加齢関連病変としては、対象の細胞もしくは細胞集団での非増殖状態もしくは老化状態の誘導または維持によって、完全にもしくは部分的に媒介される任意の疾患または状態を挙げができる。非限定的な例としては、目に見える病変の兆候がないことがある加齢関連の組織もしくは器官の衰え、または明白な病変、例えば、変性疾患もしくは機能低下障害が挙げられる。例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、白内障、黄斑変性、緑内障、アテローム性動脈硬化症、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞、脳卒中、高血圧、特発性肺線維症（IPF）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、骨関節炎、2型糖尿病、肥満、脂肪機能障害、冠状動脈疾患、脳血管疾患、歯周病、ならびにがんの治療に伴う障害、例えば、様々な組織における萎縮及び線維症、脳及び心臓傷害、ならびに治療に伴う骨髄異形成症候群。さらに、加齢関連病変には、加速老化疾患、例えば、早老症候群（すなわち、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクトリア症候群、ウェルナー症候群、ブルーム症候群、ロスマンド・トムソン症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症、硫黄欠乏性毛髪発育異常症、複合色素性乾皮症・コケイン症候群、及び限定的な皮膚症）、毛細血管拡張性運動失調症、ファンコニ貧血、フリードライヒ失調症、先天性異角化症、再生不良性貧血、IPF等が含まれる場合がある。本明細書に記載の加齢関連疾患または状態を同定する方法としては、老化細胞の存在を検出することを挙げができる。

【0137】

（b）老化細胞の検出

ある態様において、本発明の方法は、老化細胞を検出することを含む場合がある。老化細胞は、インビボまたはインビトロで検出され得る。インビトロ及びインビボで老化細胞を検出するのに適切なマーカーは、当技術分野では既知である。例えば、老化細胞を検出する方法としては、DNA染色試薬（例えば、5-ブロモデオキシリジン（BrdU）、³H-チミジン）の組み込みによるDNA複製の欠如の検出、増殖性細胞核抗原（PCNA）及びKi-67等のタンパク質の免疫染色、老化関連-ガラクトシダーゼ（SA-gal）の組織化学的染色、p16、p19、Pai1、Igfbp2、IL-6、Mmp13、Nrg1、differentiated embryo-chondrocyte expressed-1（DEC1）、p15（CDK1）、及びdecoy death receptor-2（DCR2）の発現の検出、細胞老化関連ヘテロ

10

20

30

40

50

クロマチン形成（S A H F）ならびに細胞老化関連D N A損傷フォーカス（S D F）等の細胞学的マーカーの検出を挙げることができるがこれらに限定されない。S A H Fは、D N A色素、例えば、4'，6-ジアミジノ-2-フェニルインドール（D A P I）の優先結合、ならびにある特定のヘテロクロマチン関連ヒストン修飾（例えば、H 3 L y s 9のメチル化）及びタンパク質（例えば、ヘテロクロマチンタンパク質-1（H P 1））の存在により検出され得る。さらに、老化細胞は、米国特許第5,491,069号及び米国特許出願第2010/0086941号に記載の通りに検出され得る。ある特定の実施形態では、老化細胞は、S A - - g a 1の組織化学的染色によって検出される。

【0138】

ある特定の実施形態では、1つ以上の老化細胞が試料中に検出される。試料は、細胞試料、組織試料、または対象からの生検でよい。一般に、試料は、加齢関連病変次第でよい。例えば、試料は、組織生検材料でよい。従って、試料は、食道、胃、肝臓、胆嚢、脾臓、副腎、膀胱、胆嚢、大腸、小腸、腎臓、肝臓、脾臓、結腸、胃、胸腺、脾臓、脳、脊髄、神経、脂肪組織、心臓、肺、眼、角膜、皮膚もしくは島組織または器官由来でよい。特定の実施形態では、組織試料は、肺、骨格筋、及び脳由来であり得る。別の特定の実施形態では、組織試料は、肝臓及び心臓由来であり得る。代替的に、試料は細胞試料でもよい。従って、細胞試料は、卵母細胞及び/または精子、間葉系幹細胞、脂肪細胞、中枢神経系ニューロン及びグリア細胞、収縮性細胞、外分泌上皮細胞、細胞外マトリックス細胞、ホルモン分泌細胞、角質化上皮細胞、島細胞、腎臓細胞、水晶体細胞、脾臓腺房細胞、小腸のパネット細胞、造血系の初代細胞、神経系の初代細胞、感覚器官及び末梢ニューロン支持細胞、または湿润重層化バリア上皮細胞であり得る。老化細胞の検出は、組織の複製履歴を評価するために使用される場合があり、それにより、組織の実際の年齢に対比して、生理的年齢を評価する方法を提供する。

【0139】

老化細胞の数は、年齢とともに増加し得る。組織または試料中の老化細胞の数は、1%未満から15%超であり得る。ある実施形態では、組織または試料中の老化細胞の数は、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、または5%未満であり得る。別の実施形態では、組織または試料中の老化細胞の数は、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%であり得る。さらに別の実施形態では、組織または試料中の老化細胞の数は、10%超、11%超、12%超、13%超、14%超、または15%超であり得る。

【0140】

（c）細胞死の測定

ある態様において、本発明の方法は、老化細胞の細胞死の測定を含む場合がある。細胞死の測定方法は、当技術分野では既知である。例えば、細胞死は、ギムザ染色、トリパンブルー色素排除、蛍光顕微鏡観察及びフローサイトメトリー用のアクリジンオレンジ/臭化エチジウム（A O / E B）二重染色、ヨウ化プロビジウム（P I）染色、アネキシンVアッセイ、T U N E Lアッセイ、D N Aラダー、L D H活性、及びM T Tアッセイによって測定され得る。好ましい実施形態では、細胞死は、アポトーシス誘導に起因する。アポトーシス誘導に起因する細胞死は、細胞収縮、細胞質凝縮、クロマチン分離及び凝縮、膜小胞形成、ならびに膜結合型アポトーシス小体の形成を含めた形態学的特徴の観察によって測定され得る。アポトーシス誘導に起因する細胞死は、オリゴヌクレオソーム長断片へのヌクレオソーム間D N A開裂を含めた生化学的特徴の観察によって測定してもよい。アポトーシス誘導に起因する細胞死の従来の細胞ベースの測定方法としては、光学及び電子顕微鏡法、生体染色色素、及び核染色法が挙げられる。生化学的方法としては、D N Aラダー、乳酸デヒドロゲナーゼ酵素遊離、及びM T T / X T T酵素活性が挙げられる。さらに、D N A断片の末端デオキシヌクレオチジルトランスクレアーゼ媒介d U T P - ビオチンニック端末標識（T U N E L）及びインサイチュ末端標識（I S E L）技術が用いられ、これらは、標準的なフローサイトメトリー染色法と組み合わせて使用された場合、細胞死を、細胞周期及び細胞表現型を含めた様々な細胞パラメータと結びつける有益なデータを生み出す。これら方法の総説については、参照することにより本明細書に組み込まれる

10

20

30

40

50

、Loo and Rillema, Methods Cell Biol. 1998; 57: 251 - 64 を参照されたい。例示的な実施形態では、アポトーシスに起因する細胞死は、プロカスパーゼ3の低下によって測定され得る。カスパーゼ3は、「死力スケード」の開始に関連する「エフェクター」カスパーゼとして関与しており、それ故、アポトーシスシグナル伝達経路への細胞の入口点の重要なマーカーである。カスパーゼ3は、上流のカスパーゼ8及びカスパーゼ9によって活性化され、これが異なるシグナル伝達経路の収束点としての機能を果たすため、アポトーシスアッセイにおける読み出しとして適切である。

【0141】

これらの方法の結果は、生細胞のパーセンテージを決定するのに用いてもよい。好ましい実施形態では、細胞死は、生細胞の減少として測定され得る。本発明の組成物は老化細胞を選択的に死滅させるため、生細胞の減少は、老化細胞の減少を示す。第I I I節(b)に記載するように、試料中の老化細胞の数は、1%未満から15%超であり得る。従つて、本発明の阻害剤の投与後の生細胞の減少は、15%超から1%未満であり得る。例えば、生細胞の減少は、1%未満、2%未満、3%未満、4%未満、または5%未満であり得る。代替的に、生細胞の減少は、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%であり得る。さらに、生細胞の減少は、10%超、11%超、12%超、13%超、14%超、または15%超であり得る。

【0142】

(d) 投与
ある特定の態様において、治療有効量の本発明の組成物が対象に投与され得る。投与は、末梢的(すなわち、中枢神経系への投与によるのではなく)または中枢神経系への局所的等の標準的な効果的な技術を用いて行われる。末梢投与としては、経口、吸入、静脈内、腹腔内、関節内、皮下、肺、経皮、筋肉内、鼻腔内、口腔、舌下、または坐剤投与が挙げられるがこれらに限定されない。中枢神経系(CNS)への直接的なものを含めた局所投与としては、腰椎、脳室内、または実質内カテーテル経由、または外科的に移植された制御放出製剤を用いることが挙げられるがこれらに限定されない。投与経路は、治療される疾患または状態によって決定され得る。例えば、該疾患または状態がCOPDまたはIPFの場合、該組成物は吸入によって投与され得る。代替的に、該疾患または状態が変形性関節症の場合、該組成物は、関節内注射によって投与され得る。治療される疾患または状態を基に投与経路を決定することは、当業者が備えている技能の範囲内である。特定の実施形態では、本発明の組成物は経口投与される。

【0143】

効果的な投与のための医薬組成物は、選択された投与方法に適切であるように意図的に設計され、医薬的に許容される賦形剤、例えば、相溶性のある分散剤、緩衝剤、界面活性剤、防腐剤、可溶化剤、等張剤、安定剤等が必要に応じて使用される。参考することによりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton Pa., 16 Ed ISBN: 0-912734-04-3、最新版は、開業医に一般に知られる製剤技術の概要を提供している。

【0144】

治療的適用に関しては、治療有効量の本発明の化合物が対象に投与される。「治療有効量」は、測定可能な反応(例えば、老化細胞の細胞死、抗老化反応、変性疾患に伴う症状の改善、または機能低下障害に伴う症状の改善)を引き起こすのに十分な治療用組成物の量である。本発明の治療用組成物における活性成分の実際の投与量レベルは、特定の対象にとって所望の治療反応を達成するのに有効な量の活性化合物(複数可)を投与するために変更することができる。選択された投与量レベルは、該治療用組成物の活性、製剤、投与経路、他の薬物または治療との組み合わせ、年齢、加齢関連疾患または状態、変性疾患、機能低下障害、症状、ならびに治療される対象の健康状態及び既往歴を含めた様々な要因によって決まる。いくつかの実施形態では、最小量が投与され、用量は用量制

10

20

30

40

50

限毒性なしで増大される。治療有効用量の決定と調節、ならびにかかる調節をいつどのように行うかの評価は、医学分野の当業者に既知である。

【0145】

投与頻度は、症状を効果的に治療するために必要に応じて、毎日、または1週間もしくは1ヶ月に1回、2回、3回、またはそれ以上でよい。疾患自体に対する治療の投与のタイミング及び治療期間は、その症例を取り巻く状況によって決定される。治療は、緊急医療関係者によって投与される損傷部位等では、直ちに始めることができる。治療は、病院または外来診療所自体で始めることもできれば、その後に退院した後、または外来診察室での診療後に始めることもできる。治療期間は、1回単位で投与される単回投与から、生涯にわたる治療単位の治療的治療に及ぶ可能性がある。

10

【0146】

通常の投与量レベルは、標準的な臨床技術を用いて決定及び最適化することができ、投与方法に依存する。

【0147】

(e) 対象

対象は、げっ歯類、ヒト、家畜動物、コンパニオン・アニマル、または動物学上の動物でよい。1つの実施形態では、該対象はげっ歯類（例えば、マウス、ラット、モルモット等）でよい。別の実施形態では、該対象は家畜動物でよい。適切な家畜動物の非限定的な例としては、ブタ、ウシ、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ラマ、及びアルパカを挙げることができる。さらに別の実施形態では、該対象はコンパニオン・アニマルでよい。コンパニオン・アニマルの非限定的な例としては、イヌ、ネコ、ウサギ、及び鳥類等のペットを挙げることができる。さらに別の実施形態では、該対象は動物学上の動物でよい。本明細書で使用される、「動物学上の動物」とは、動物園で見ることができる動物を指す。かかる動物としては、非ヒト霊長類、大型のネコ、オオカミ、及びクマを挙げることができる。好ましい実施形態では、該対象はヒトである。

20

【0148】

該ヒト対象は任意の年齢でよい。しかしながら、老化細胞は通常、加齢に関連するため、ヒト対象は高齢のヒト対象であり得る。いくつかの実施形態では、該ヒト対象は、約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95歳、またはそれ以上であり得る。いくつかの好ましい実施形態では、該ヒト対象は30歳以上である。他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は40歳以上である。他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は45歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は50歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は55歳以上である。他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は60歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は65歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は70歳以上である。他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は75歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は80歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は85歳以上である。さらに他の好ましい実施形態では、該ヒト対象は90歳以上である。

30

【0149】

さらに、それを必要とする対象は、以下に記載する加齢関連疾患または状態に罹患している対象であり得る。

40

【0150】

(f) 老化及び加齢関連疾患

老化細胞が加齢関連病変を引き起こし、これらの細胞の選択的除去が加齢関連の劣化を予防または遅延することができることが明らかになっている。それ故、老化細胞は、老化及び加齢関連疾患の治療における治療標的であり得る。従って、老化細胞の除去は、組織の機能不全を遅延させ、健康寿命を延長させ得る。老化細胞の除去で、組織環境の改善が見込まれ、それにより、残りの非老化細胞の機能が改善される。

【0151】

50

本開示は、対象において少なくとも1つの老化の特徴を遅らせる方法を提供し、該方法は、治療有効量の式(I)の化合物または式(II)の化合物を含む組成物を対象に投与することを含む。本明細書で使用される、「老化の特徴」としては、全身的な免疫系の低下、筋委縮及び筋力の低下、皮膚の弾力性の低下、創傷治癒遅延、網膜萎縮、水晶体の透明性の低下、聴力低下、骨粗鬆症、サルコペニア、白髪、皮膚のしわ、視力低下、衰弱、及び認識機能障害を挙げることができるがこれらに限定されない。

【0152】

ある態様において、本発明の組成物は、老化細胞を選択的に死滅させる。このように、老化の過程での老化細胞の標的化は、予防戦略になり得る。従って、治療有効量の式(I)の化合物または式(II)の化合物を含む組成物を対象に投与することで、高齢の対象における共存症を予防し、死を遅らせ得る。さらに、老化細胞を選択的に死滅させることができ、対象における免疫系を強化し、健康寿命を延ばし、生活の質を改善する可能性がある。加えて、老化細胞を選択的に死滅せることができる、サルコペニアを遅らせる可能性がある。サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋の量、質、及び強度の変性性の減少である。従って、サルコペニアを遅らせることで、対象における衰弱を減少させ、転倒の危険性を軽減し、骨折を減少させ、機能的障害を減少させる可能性がある。さらに、老化細胞を選択的に死滅させることは、皮膚の老化を遅らせ得る。老化した皮膚は、しわが増加し、免疫バリア機能が低下し、皮膚癌及び外傷に対する感受性が増す。従って、老化細胞を選択的に死滅せることができ、対象における皮膚のしわ形成を遅らせ、免疫バリア機能の低下の発現を遅らせ、皮膚癌及び外傷に対する感受性を低下させる可能性がある。老化細胞を選択的に死滅させることはまた、視力検査で測定される網膜萎縮の発症及び水晶体の透明性の低下を遅らせる可能性もある。10

【0153】

老化の測定方法は当技術分野で既知である。例えば、老化は、新規非脊椎骨折、新規股関節骨折、新規のすべての骨折、新規脊椎骨折、新規の繰り返される骨折、骨折後の機能回復、腰椎及び股関節の骨塩密度減少、膝座屈率、NSAIDの使用、痛みを伴う関節の数、ならびに変形性関節症によって、骨で測定される場合がある。老化はまた、機能低下、転倒率、反応時間及び握力、上肢及び下肢の筋肉量低下、ならびに二重課題10メートル歩行速度によって、筋肉で測定される場合もある。さらに、老化は、収縮期及び拡張期の血圧の変化、新規高血圧、重大な心血管系イベント、例えば、心筋梗塞、発作、鬱血性心疾患、ならびに心血管死亡率によって、心臓血管系で測定される場合もある。さらに、老化は、認識低下、新規鬱、及び新規認知症によって、脳で測定される場合もある。また、老化は、感染率、上気道感染率、インフルエンザに似た病気の割合、入院につながる新規重症感染症、新規がん、移植感染症率、及び胃腸感染症率によって免疫系で測定される場合もある。老化の他の兆候としては、口腔衛生の低下、歯の脱落、胃腸症状の割合、空腹時グルコース及び/またはインスリンレベルの変化、身体組成、腎機能低下、生活の質、日常生活動作の新規の障害、及び新規の介護施設入所を挙げることができるがこれらに限定されない。皮膚の老化の測定方法は、当技術分野で既知であり、経表皮水分喪失(TEWL)、皮膚の水和、皮膚の弾力性、目尻のしわの面積比分析、感度、輝き、粗さ、シミ、弛緩、皮膚の色調の均質性、柔軟性、及び起伏(奥行の変化)を含み得る。30

【0154】

本開示はまた、加齢関連疾患または状態の治療方法を提供し、該方法は、治療有効量の式(I)の化合物または式(II)の化合物を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含むが、該加齢関連疾患または状態はがんではない。本明細書で使用される、「加齢関連疾患または状態」としては、変性疾患または機能低下障害、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、白内障、黄斑変性、緑内障、アテローム性動脈硬化症、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞、脳卒中、高血圧、特発性肺線維症(IPF)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、骨関節炎、2型糖尿病、肥満、脂肪機能障害、冠状動脈疾患、脳血管疾患、歯周病、がんの治療に伴う障害、例えば、様々な組織における萎縮及び線維症、脳及び心臓傷害、ならびに治療に伴う骨髄異形成症候群、ならびに、加速老化及び/また40

はDNA損傷修復ならびにテロメア維持の異常に伴う疾患、例えば、早老症候群（すなわち、ハッチンソン・ギルフォード・プロジェクト症候群、ウェルナー症候群、ブルーム症候群、ロスマンド・トムソン症候群、コケイン症候群、色素性乾皮症、硫黄欠乏性毛髪発育異常症、複合色素性乾皮症・コケイン症候群、限定的な皮膚症）、毛細血管拡張性運動失調症、ファンコニ貧血、フリードライヒ失調症、先天性異角化症、再生不良性貧血、IPF等を挙げることができるがこれらに限定されない。加齢関連疾患または状態の診断及び同定方法は、当技術分野で既知である。

【0155】

定義

該組成物及び方法において有用な化合物には、本明細書に記載のものの任意の医薬的に許容される形態が含まれ、これらとしては、ジアステレオマー及びエナンチオマー等の異性体、塩、溶媒和物、及び多形体、ならびに、適切な場合には、本明細書に記載の化合物のラセミ混合物及び純粋な異性体が挙げられる。10

【0156】

本明細書に記載の化合物は、不斉中心を有する。非対称に置換された原子を含む本開示の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離され得る。特定の立体化学または異性体が具体的に示されていない限り、構造のすべてのキラル型、ジアステレオマー体、ラセミ体、及びすべての幾何異性体を対象とする。

【0157】

本明細書に記載の実施形態の要素を紹介する場合、冠詞「a」、「an」、「the」、及び「当該」は、当該要素の1つ以上が存在することを意味することを意図している。「含む（comprising）」、「含む（including）」、及び「有する」という用語は、包括的であることを意図し、記載された要素以外のさらなる要素が存在し得ることを意味することを意図している。20

【0158】

本明細書において単独で、またはBcl-2ファミリータンパク質のメンバーへの群の言及の一部として使用される、「Bcl-2」は、以下のBcl-x_L、MCL-1、Bc1-W、BFL-1/A1、Bcl-B、BAX、BAK、及びBOKを含む。

【0159】

本明細書において単独で、または基の一部として使用される「アルキル」は、直鎖もしくは分岐炭化水素鎖、または、少なくとも3つの炭素原子が存在する場合、環状炭化水素もしくはそれらの組み合わせを有する飽和一価炭化水素ラジカルを指し、1～20個の炭素原子（C₁-C₂₀アルキル）、適切には1～10個の炭素原子（C₁-C₁₀アルキル）、好ましくは1～8個の炭素原子（C₁-C₈アルキル）、より好ましくは1～6個の炭素原子（C₁-C₄アルキル）、さらにより好ましくは1～4個の炭素原子を含む（C₁-C₄アルキル）。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。30

【0160】

本明細書において単独で、または基の一部として使用される「アリール」には、芳香族炭化水素から1つの水素を除去することによって得られる有機ラジカルが含まれ、単環式及び多環式ラジカル、例えば、フェニル、ビフェニル、ナフチルが含まれる。

【0161】

本明細書において単独で、または組み合わせて使用される「シクロアルキル」は、飽和または部分飽和单環式、二環式、または三環式アルキルラジカルを意味し、この場合、各環状部分は、約3～約8個の炭素原子を含み、より好ましくは約3～約6個の炭素原子を含む。かかるシクロアルキルラジカルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

【0162】

5020304050

「ヘテロ原子」は、例えば、ヘテロ環基の環内、または混成基の鎖内の炭素以外の原子を意味する。好ましくは、ヘテロ原子は、イオウ、リン、窒素、及び酸素原子からなる群から選択される。2つ以上のヘテロ原子を含む基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。

【0163】

本明細書において単独で、または組み合わせて使用される「ヘテロアリール」には、芳香族炭化水素から1つの水素を除去することによって得られる有機ラジカルが含まれ、少なくとも1つのヘテロ原子が含まれる。ヘテロアリールの例としては、ピロール、チオフェン、フラン、インドール、ピラジン、ピリジン、トリアゾール、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール等が挙げられる。

【0164】

「置換される」は、当該鎖または環の炭素原子に結合した水素原子の1つ以上が他の置換基で置き換えられていることを意味する。適切な置換基としては、メチル基等のアルキル基を含めた一価炭化水素基及びメトキシ基等のアルコキシ基を含めた一価の混成基が挙げられる。「未置換の」とは、当該炭素鎖または環が、炭素と水素以外に他の置換基を含まないことを意味する。

【0165】

「分岐の」とは、当該炭素鎖が単に直鎖ではないことを意味する。「未分岐の」とは、当該炭素鎖が線状の炭素鎖であることを意味する。

【0166】

「ヘテロ原子」は、例えば、ヘテロ環基の環内、または混成基の鎖内の炭素以外の原子を意味する。好ましくは、ヘテロ原子は、イオウ、リン、窒素、及び酸素原子からなる群から選択される。2つ以上のヘテロ原子を含む基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。

【0167】

「ヘテロ環基」とは、炭素原子及び1つ以上のヘテロ原子を環内に含む飽和または不飽和環構造を意味する。ヘテロ環基は芳香族ではない。ヘテロ環基は単環式または多環式である。多環式ヘテロ芳香族基は、縮合環系、スピロ環系、または架橋環系であることができる。単環式ヘテロ環基は、4~10個の員原子（すなわち、炭素原子と少なくとも1つのヘテロ原子両方を含めて）、適切には4~7個、より適切には5~6個を環内に含む。二環式ヘテロ環基は、8~18個の員原子、適切には9~10個を環内に含む。

【0168】

本明細書で使用される、「異性体(isomer)」、「異性体(isomeric form)」、「立体化学的異性体」、または「立体異性体」は、可能なすべての異性体だけでなく、同じ結合順序で結合された同じ原子からなるが、交換できない異なる3次元構造であって、当該過程で得られる化合物または中間体が有し得る構造を有する立体配座形態を定義する。別段の記載または指示のない限り、化合物の化学的名称は、当該化合物が有し得る可能なすべての立体化学的異性体の混合物を包含する。当該混合物は、当該化合物の基本分子構造のすべてのジアステレオ異性体、エピマー、エナンチオマー、及び/またはコンフォマーを含み得る。より具体的には、立体中心は、R配置を有する場合もS配置を有する場合もあり、ジアステレオ異性体は、syn配置を有する場合もanti配置を有する場合もあり、二価の環状飽和ラジカルの置換基は、cis配置またはtrans配置のいずれかを有してよく、アルケニルラジカルは、E配置を有する場合もZ配置を有する場合もある。純粹な形態または互いの混合物の両方での当該化合物のすべての立体化学的異性体は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【実施例】

【0169】

以下実施例を挙げて本開示の様々な実施形態を実証する。当業者には、以下の実施例に開示する技術が、本発明を実施する上で良好に機能するように本発明者らが見出した技術を表しており、それ故、その実施のために好ましい方法を構成すると考えることができることを理解されたい。しかしながら、当業者には、本開示に照らして、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、多くの変更が、開示された特定の実施形態においてなされて

10

20

30

40

50

もよく、同等のまたは同様の結果がなお得られることを理解されたい。

〔 0 1 7 0 〕

本発明の化合物は、有機合成分野の当業者に周知の多くの方法で調製され得る。より具体的には、本発明の新規化合物は、本明細書に記載の反応及び技術を用いて調製され得る。以下に記載する合成方法の説明において、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験期間、及び後処理の手順の選択を含めた提案されている反応条件のすべては、その反応にとって標準的な条件であるように選択されることを理解されたい。有機合成分野の当業者には、当該分子の様々な部分に存在する官能基は、提案されている試薬及び反応と適合する必要があることが理解される。当該反応条件と適合しない置換基に対するこのような制限は、当業者には明らかであり、別の方法を使用する必要がある。特に明記しない限り、本明細書に含まれる実施例用の出発材料は、市販のものであるか、既知の材料から標準的な方法で容易に調製されるかのいずれかである。式(I)または式(II)の化合物は、有機合成分野の当業者に既知の標準的な有機化学技法及び精製を通じて、市販の出発材料及び試薬を用いて合成され得る。

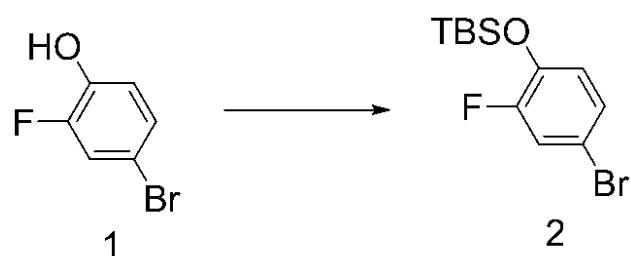
[0 1 7 1]

以下の略語が使用される： s : 一重項、 d : 二重項、 t : 三重項、 q : 四重項、 m : 多重項、 d d : 二重項の二重項、 d t : 三重項の二重項 : d q : 四重項の二重項、 b r : ブロード、 A c O H = 酢酸、 D C M = ジクロロメタン、 D I P E A = N , N - ジイソプロピルエチルアミン、 D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン、 D M F = N , N - ジメチルホルムアミド、 D M S O = ジメチルスルホキシド、 E D C I = 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド、 E D T A = エチレンジアミン四酢酸、 E t O A c = 酢酸エチル、 F B S = ウシ胎仔血清、 H A T U = 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート、 H C l = 塩酸、 M O M C l = クロロメチルメチルエーテル、 P B S = リン酸緩衝食塩水、 T B A F = フッ化テトラ - n - プチルアンモニウム、 T B S C l = t e r t - プチルジメチルクロロシラン、 T B S - T = トリス緩衝食塩水、 T E A = トリエチルアミン、 T H F = テトラヒドロフラン、及び T F A = トリフルオロ酢酸。

【 0 1 7 2 】

実施例 1 : X Z - 1 3 9 0 6 の合成
(4 - プロモ - 2 - フルオロフェノキシ) (t e r t - ブチル) ジメチルシラン (2) 30
の調製

【化 202】

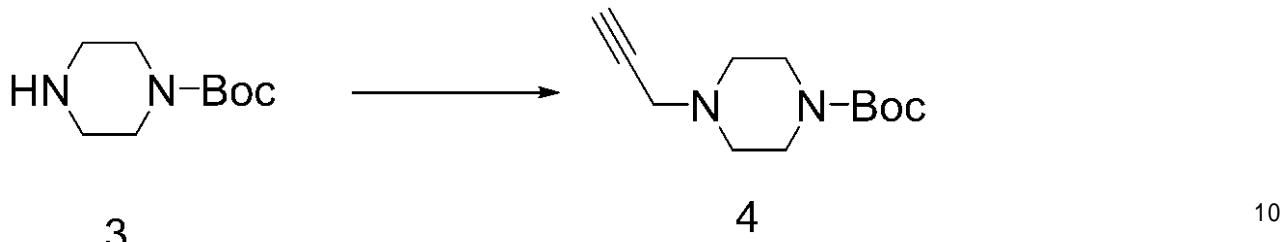


4 - プロモ - 2 - フルオロフェノール (1.0 g, 5.24 mmol)、TBSCL (1.03 g, 6.83 mmol) 及びイミダゾール (713 mg, 10.48 mmol) を 20 mL の DMF に溶解し、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた油をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、1.60 g の化合物 2 を無色油として得た。収率 100%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 6.79 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (d, J = 0.9 Hz, 6H) ppm.

【0173】

t *e* *r* *t* - ブチル 4 - (プロパ - 2 - イニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4) の調製

【化203】

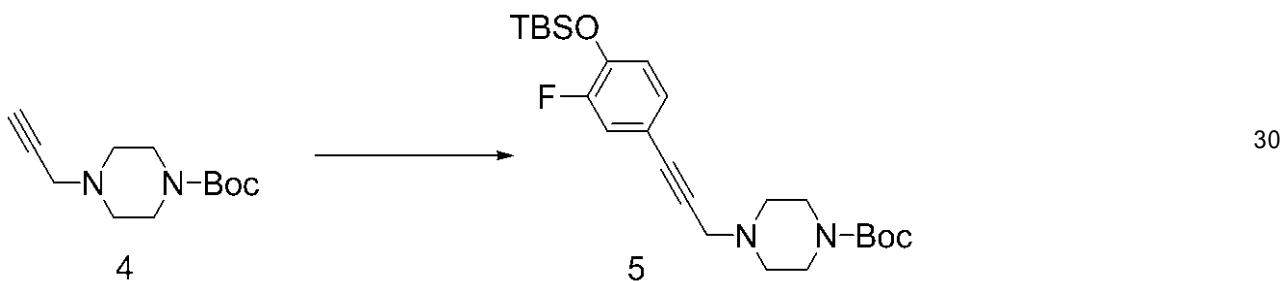


1 - Boc - ピペラジン 3 (1.0 g、5.38 mmol)、80% 3 - プロモプロパ - 1 - インのトルエン溶液 (900 μL、8.07 mmol) 及び DIP EA (1.78 mL、10.76 mmol) を 25 mL の DCM に溶解し、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、その水相を DCM で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた油をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、1.13 g の化合物 4 を得た。収率 94%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 3.54 - 3.42 (m, 4 H), 3.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H), 2.57 - 2.46 (m, 4 H), 2.26 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 1.46 (s, 9 H) ppm.

【0174】

t *e* *r* *t* - ブチル 4 - (3 - (4 - (*t* *e* *r* *t* - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) プロパ - 2 - イニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5) の調製

【化204】

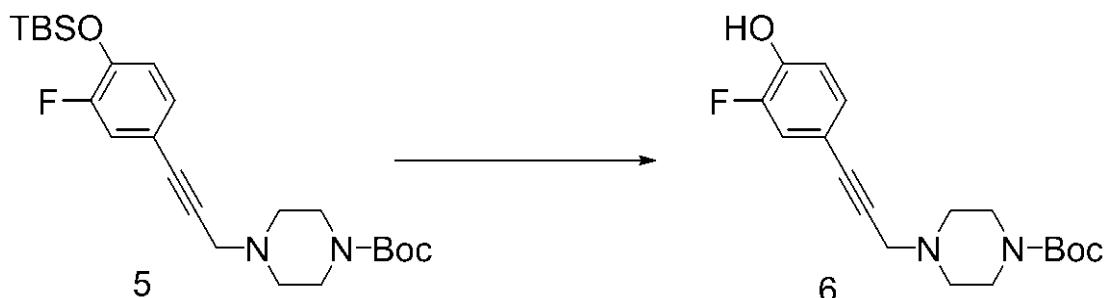


化合物 2 (612 mg、2 mmol)、化合物 4 (448 mg、2 mmol)、Pd(PPh_3)₄ (68 mg、0.06 mmol)、CuI (12 mg、0.06 mmol) 及び TEA (700 μL、4.2 mmol) の混合物を 15 mL の DMF 中、100 °C でアルゴン下にて 20 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた油をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、220 mg の化合物 5 を得た。収率 25%。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.13 (dd, $J = 11.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.04 (m, 1 H), 6.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.58 - 3.41 (m, 6 H), 2.68 - 2.50 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H), 1.00 (s, 9 H), 0.19 (d, $J = 0.9$ Hz, 6 H) ppm.

【0175】

t *e* *r* *t* - ブチル 4 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) プロパ - 2 - イニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (6) の調製

【化 2 0 5】

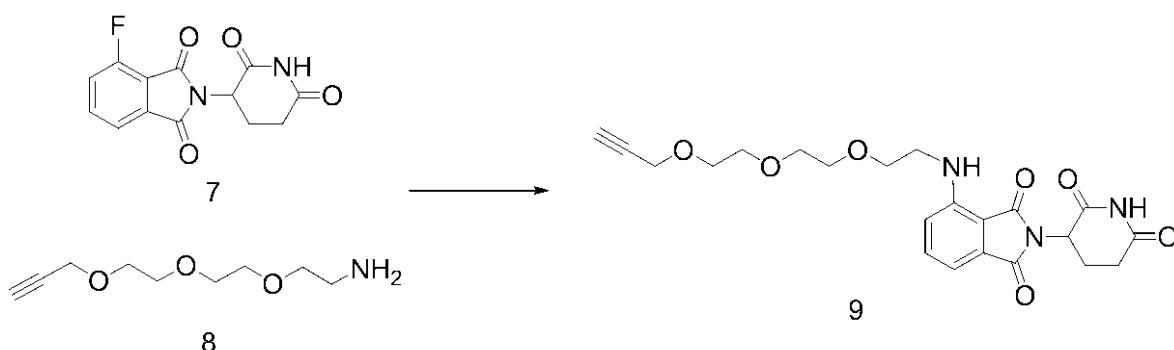


化合物 5 (180 mg、0.4 mmol) の 5 mL の THF 溶液に、0.8 mL の TBAF 溶液 (THF 中 1.0 M) を滴下した。30 分後、水をこの反応混合物に加え、EtOAc で抽出した。その有機相を飽和 NH₄Cl (水溶液) で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、126 mg の化合物 6 を褐色固体として得た。収率 94%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 - 7.00 (m, 2 H), 6.89 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.59 - 3.45 (m, 6 H), 2.70 - 2.54 (m, 4 H), 2.08 (s, 1 H), 1.47 (s, 9 H) ppm.

[0 1 7 6]

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - (2 - (2 - (プロパ -
2 - イニルオキシ) エトキシ) エトキシ) エチルアミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオ
ン (9) の調製

【化 2 0 6 】

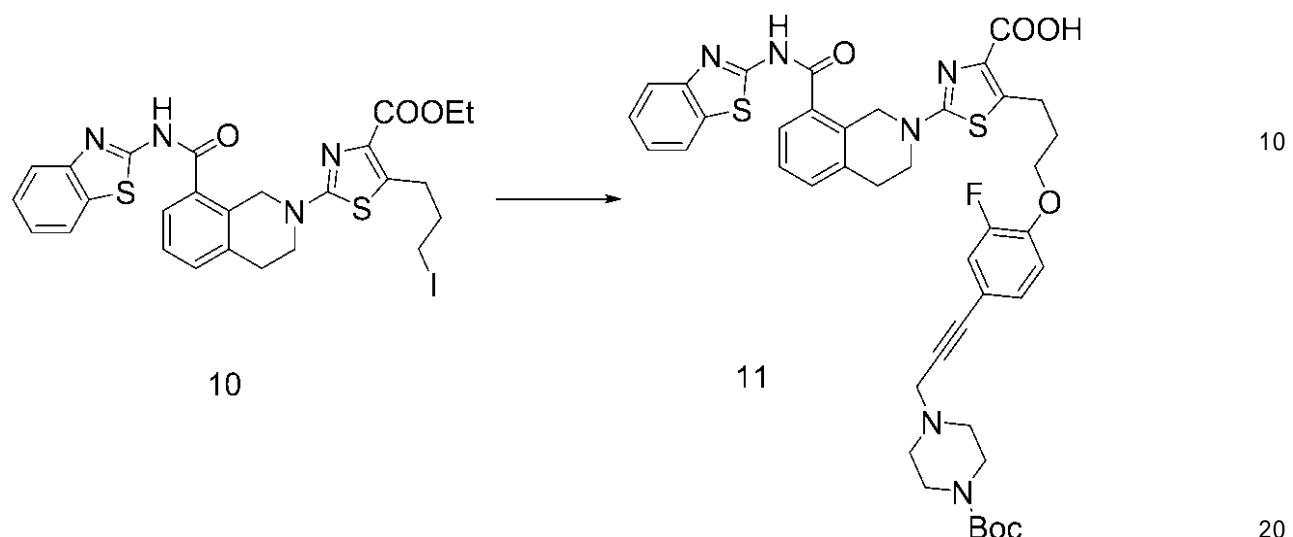


2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - フルオロイソインドリン - 1 , 3 - ジオン (7)を、報告された方法に従い、若干の変更を加えて合成した (C h e m . B i o l . 2 2 : 7 5 5 - 7 6 3 , 2 0 1 5)。化合物 7 (1 0 0 m g , 0 . 3 6 m m o l)、アミン 8 (6 8 m g , 0 . 3 6 m m o l)、及び D I P E A (1 2 0 μ L , 0 . 7 2 m m o l)の 4 mL の D M F 溶液を 9 0 度で 1 6 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、 E t O A c で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、9 5 m g の化合物 9 を緑色固体として得た。収率 5 9 %。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 0 2 (s , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 6 . 6 7 - 6 . 1 1 (m , 1 H) , 4 . 9 1 (d d , J = 1 2 . 1 , 5 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 0 (d , J = 2 . 2 H z , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 6 0 (m , 1 0 H) , 3 . 5 5 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 9 9 - 2 . 6 0 (m , 3 H) , 2 . 4 3 (t , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 2 . 2 1 - 2 . 0 3 (m , 1 H) p p m .

【0177】

2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - (3 - (4 - (3 - (4 - (t e r t - プトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル) - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (11) の調製

【化207】



化合物 10 を、報告された方法に従い、若干の変更を加えて合成した (A C S M e d C h e m L e t t . 5 : 1 0 8 8 - 1 0 9 3 , 2 0 1 4)。化合物 6 (2 0 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) の 5 m L の D M F 溶液を 0 ℃ まで冷却し、4 0 m g の 9 5 % N a H をこの溶液に加えた。得られた反応混合物を 1 0 分間攪拌した後、化合物 10 (2 5 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の 5 m L の T H F 溶液を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌し、1 m L の水を加えてクエンチした。1 N の H C l (水溶液) を用いて pH を 5 に調節し、得られた溶液を E t O A c で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物をさらにカラムクロマトグラフィーで精製し、1 3 0 m g の化合物 11 を得た。収率 4 1 %。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 9 0 - 7 . 7 6 (m , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 4 1 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 2 9 (m , 4 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 8 0 (t , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 4 . 9 3 (s , 2 H) , 4 . 0 0 (t , J = 6 . 2 H z , 2 H) , 3 . 7 9 - 3 . 6 5 (m , 2 H) , 3 . 5 7 - 3 . 4 9 (m , 6 H) , 3 . 2 8 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 3 . 0 9 - 2 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 7 4 - 2 . 4 6 (m , 4 H) , 2 . 3 0 - 2 . 0 6 (m , 2 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) p p m .

【0178】

2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル) フェノキシ) プロピル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (12) の調製

30

50

60

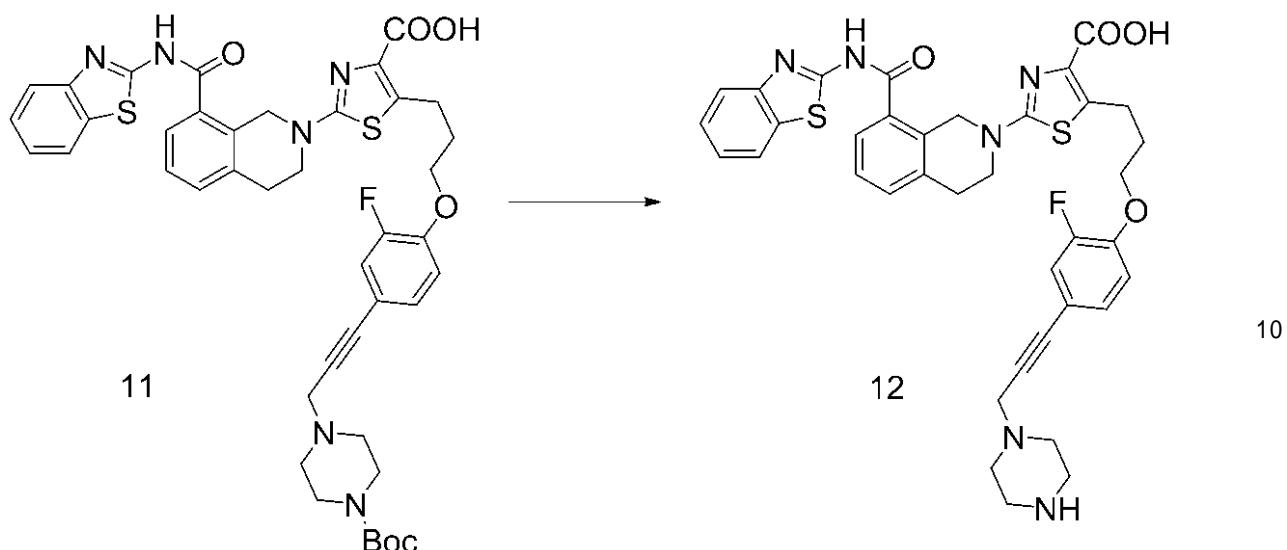
70

80

90

100

【化208】

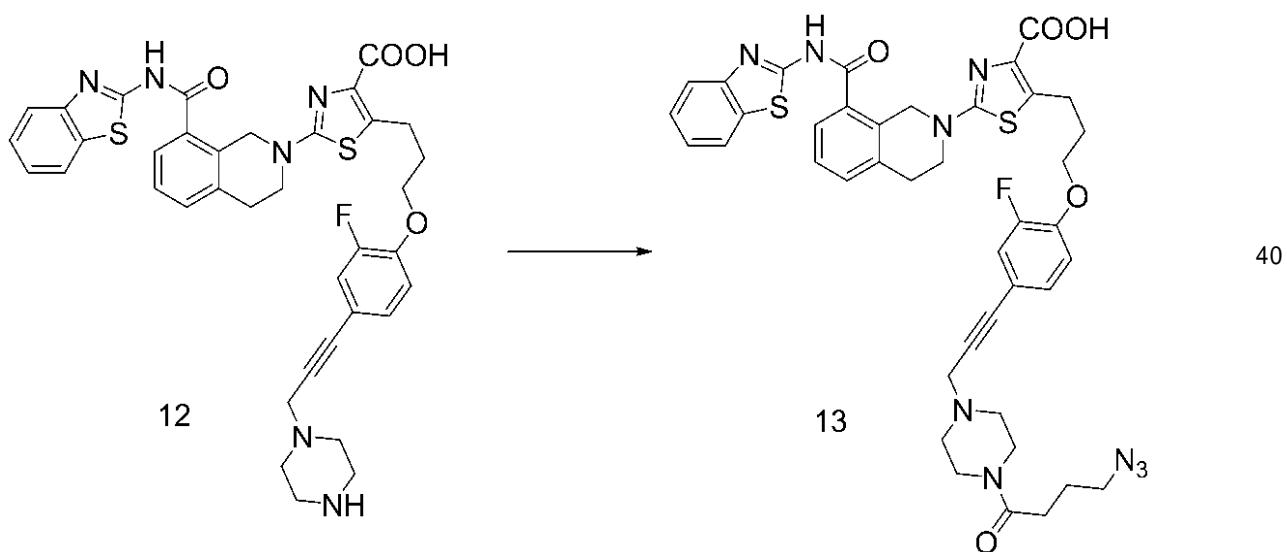


化合物 11 (130 mg) 及び TFA (1 mL) の 3 mL の DCM 混合物を室温で 1 時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その粗生成物を Et₂O 及び MeOH 中で結晶化させて、110 mg の化合物 12 を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 5H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 6H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 2H) ppm.

【0179】

5 - (3 - (4 - (3 - (4 - (4 - アジドブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル) - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (13) の調製

【化209】



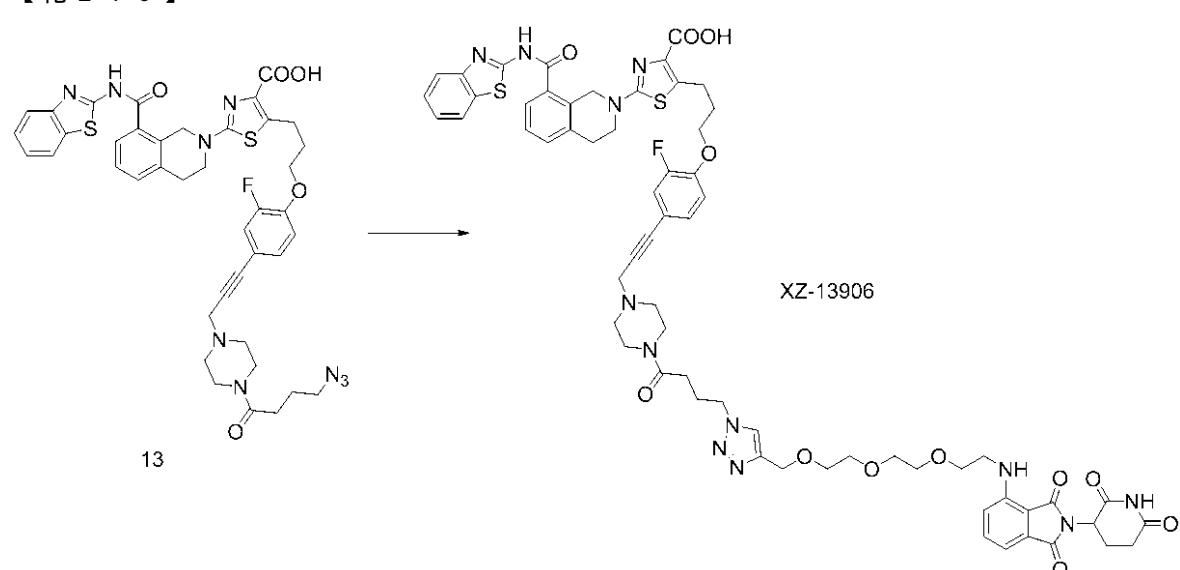
化合物 12 (100 mg) 及び TEA (157 μL) の 4 mL の DCM 溶液を室温で攪

拌した。4-アジドブタノイルクロリド(16.4mg)の660μLのDCM溶液をその後この混合物に滴下した。この反応物を10分間攪拌した後、1mLのMeOHを加えてクエンチした。DCMを加え、その混合物を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をMeOH中で結晶化させ、85mgの淡黄色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.81 - 3.64 (m, 6H), 3.44 - 3.24 (m, 6H), 3.06 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 - 2.58 (m, 4H), 2.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.99 - 1.87 (m, 2H) ppm.

【0180】

2-(8-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-(3-(4-(3-(4-(4-(4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピペラジン-1-イル)プロパ-1-イニル)-2-フルオロフェノキシ)プロピル)チアゾール-4-カルボン酸(XZ-13906)の調製

【化210】



化合物13(18mg)、化合物9(10mg)の1mLのt-BuOH混合物に、アルゴン下、CuSO₄·5H₂O(1.0mg)及びアスコルビン酸ナトリウム(0.8mg)の0.2mLの水溶液を加えた。この混合物を65℃で16時間攪拌し、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を、逆相分取HPLCを用いて精製し、4.0mgの純粋な生成物を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 3H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 - 3.94 (m, 4H), 3.82 - 3.56

10

20

30

40

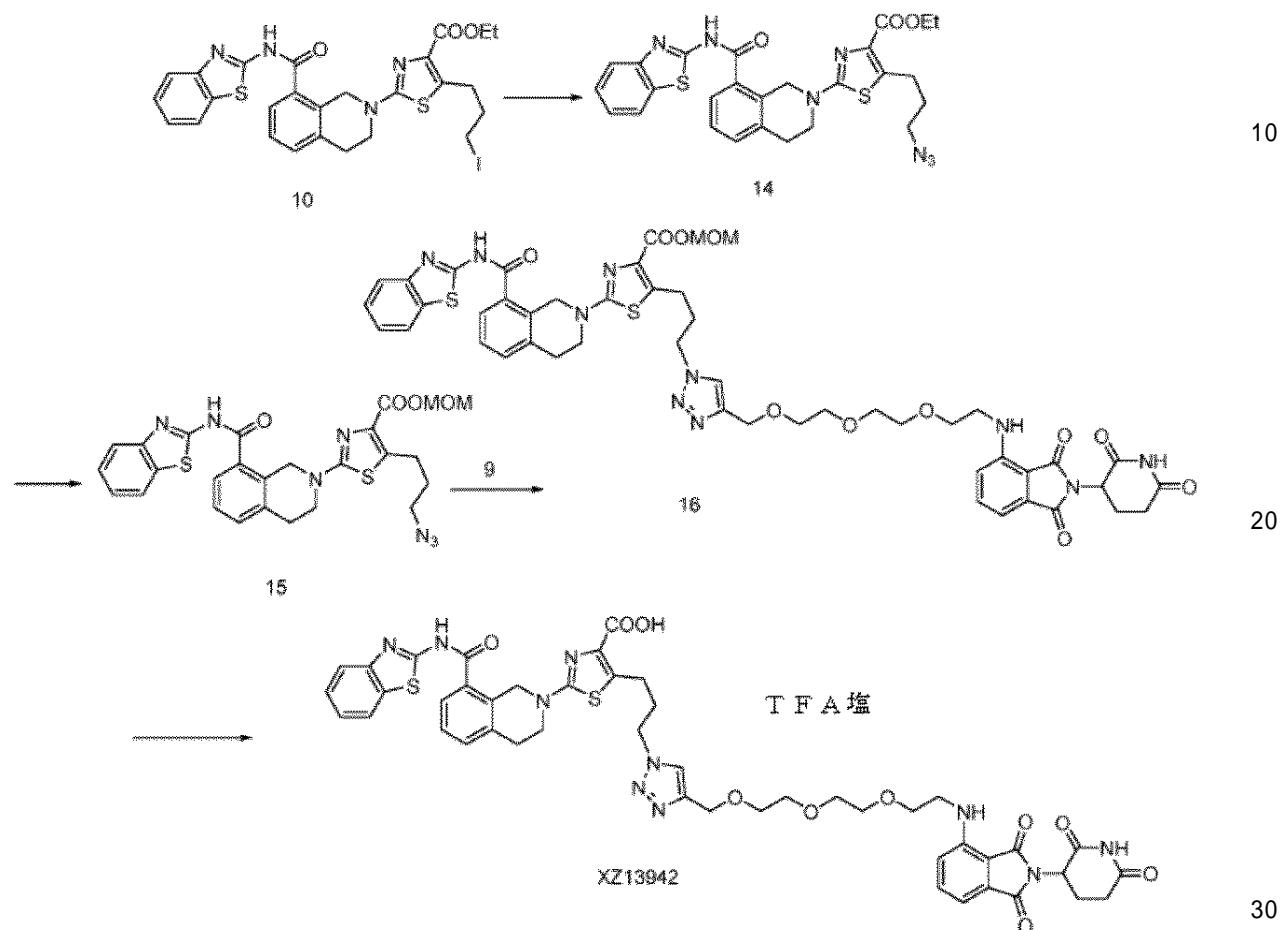
50

(m , 16 H) , 3.42 (t , J = 4.8 Hz , 2 H) , 3.35 - 3.06 (m , 6 H) , 3.02 (t , J = 5.7 Hz , 2 H) , 2.89 - 2.67 (m , 3 H) , 2.33 - 2.05 (m , 7 H) ppm .

[0 1 8 1]

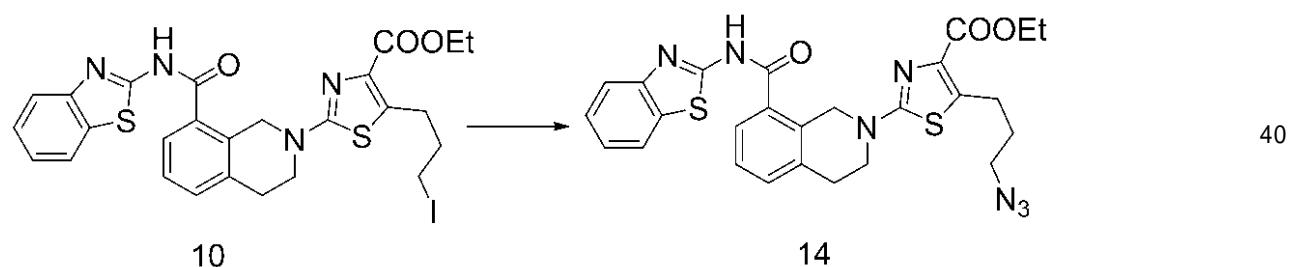
実施例 2 : X Z - 1 3 9 4 2 の合成

【化 2 1 1】



エチル 5 - (3 - アジドプロピル) - 2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (14) の調製

【化 2 1 2】



化合物 10 (100 mg) 及び NaN₃ (13 mg) を 5 mL の DMSO 中、45 ℃ にて一夜攪拌した。この混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。この有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、85 mg の純粋な生成物を白色固体として得た。収率 98%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7

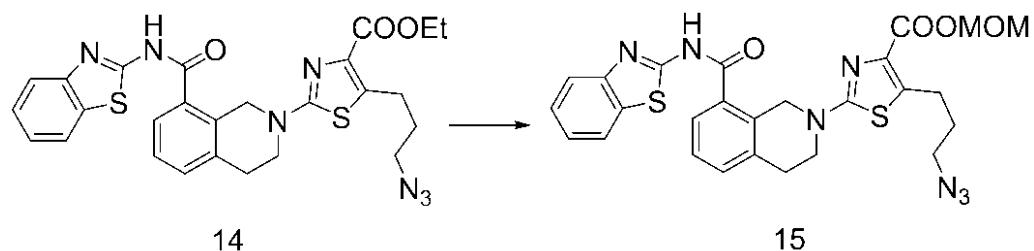
. 6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 4 H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.87 (s, 2 H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.90 - 3.79 (m, 2 H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 3.03 - 2.92 (m, 2 H), 1.98 - 1.82 (m, 2 H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3 H) ppm.

[0 1 8 2]

メトキシメチル 5 - (3 - アジドプロピル) - 2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (15) の調製

10

【化 2 1 3】



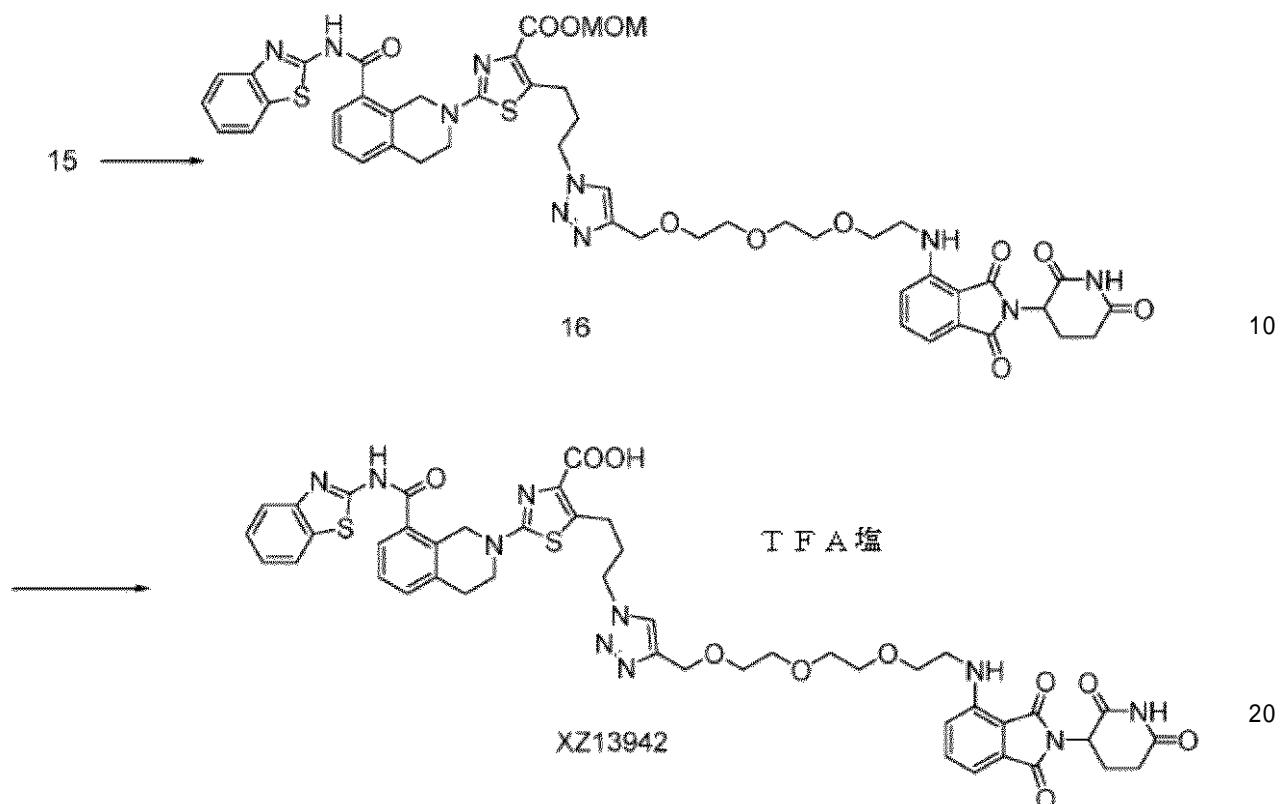
化合物 14 (8.5 mg) 及び NaOH (26.5 mg) をエタノールと水の混合物中、50°で5時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、1NのHCl(水溶液)で中和した。沈殿した固体を集め、4mLのDMFに溶解した。その後、Na₂CO₃ (17 mg) 及びMOMCl (12 mg) をこの混合物に加えた。16時間後、この混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物を、EtOAc及びヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5.3 mg の化合物 15を得た。収率 61%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 5H), 5.40 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H) ppm.

20

[0 1 8 3]

2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - (3 - (4 - ((2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (X Z 1 3 9 4 2) の調製

【化214】

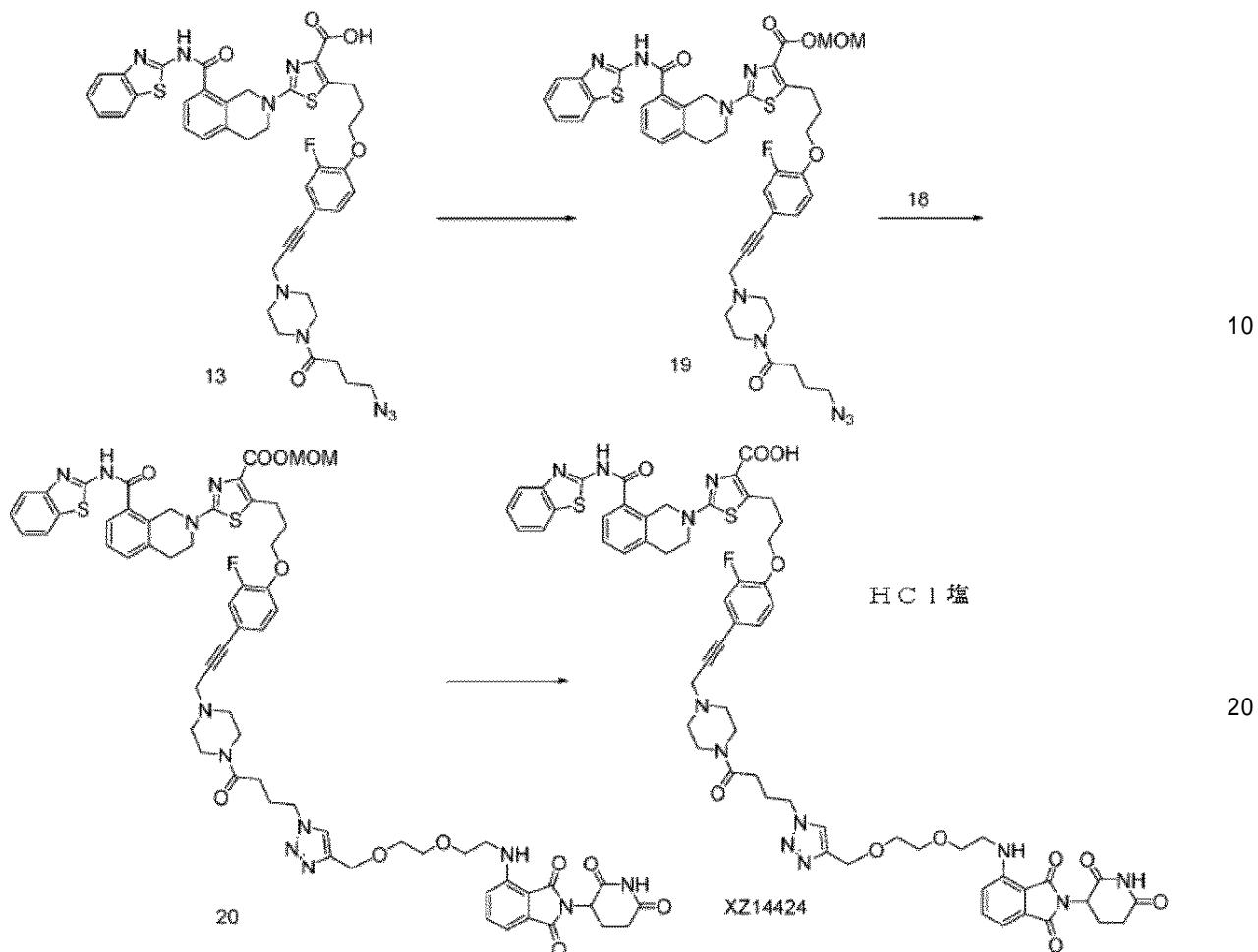


化合物 15 (10 mg)、化合物 9 (8.7 mg) の 2 mL の t-BuOH - THF (1 : 1、v/v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (0.9 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.7 mg) の 0.4 mL の水溶液を加えた。この混合物を 60 分で 16 時間攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブライൻで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、14 mg の化合物 16 を得た。収率 78%。化合物 16 (9.0 mg) 及び 0.1 mL の TFA を 3 mL の DCM 中で 1 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。その後 Et₂O をその残渣に加え、沈殿した固体を集めて 8.4 mg の純粋な XZ13942 を得た。収率 79%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.29 (m, 6H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.03 - 4.86 (m, 3H), 4.75 - 4.55 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 2H), 3.86 - 3.58 (m, 12H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.25 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.68 (m, 3H), 2.28 - 2.05 (m, 3H) ppm.

【0184】

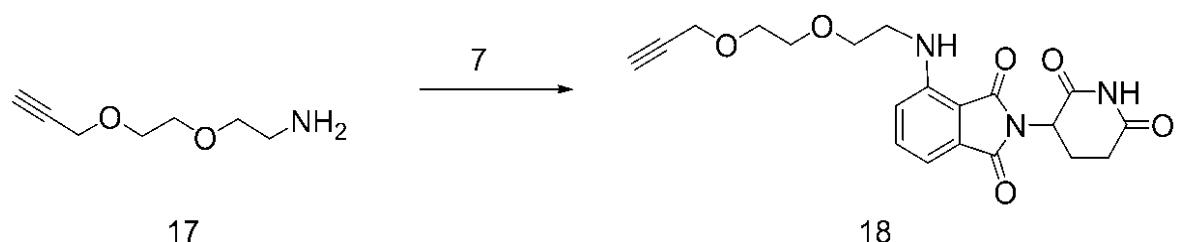
実施例 3 : XZ-14424 の合成

【化215】



2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (2 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イルオキシ) エトキシ) エチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (30
18) の調製

【化216】



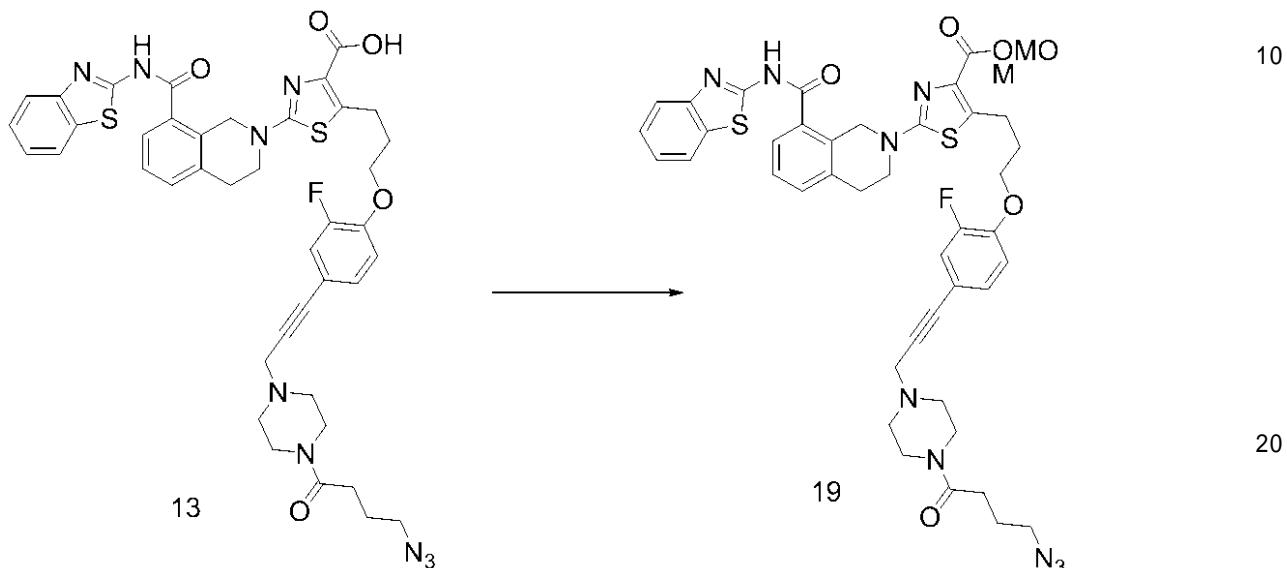
化合物 7 (107 mg) 、アミン 17 (84 mg) 、及び D I P E A (193 μ L) の 5 mL の D M F 溶液を 85 度で 16 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、 E t O A c で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物を、 E t O A c 及びヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、 50 mg の化合物 18 を緑色固体として得た。収率 32 %。 ¹H N M R (400 MHz , C D C l 3) 7 . 98 (s , 1 H) ,
7 . 62 - 7 . 35 (m , 1 H) , 7 . 11 (d , J = 7 . 1 Hz , 1 H) ,
6 . 93 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 92 (dd , J = 11 . 9 ,
5 . 3 Hz , 1 H) , 4 . 21 (d , J = 2 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 78 -
3 . 66 (m , 6 H) , 3 . 49 (t , J = 5 . 4 Hz , 2 H) , 2 . 93 - 40

2.68 (m, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H) ppm.

【0185】

メトキシメチル 5 - (3 - (4 - (3 - (4 - (4 - アジドブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレート (19) の調製

【化217】

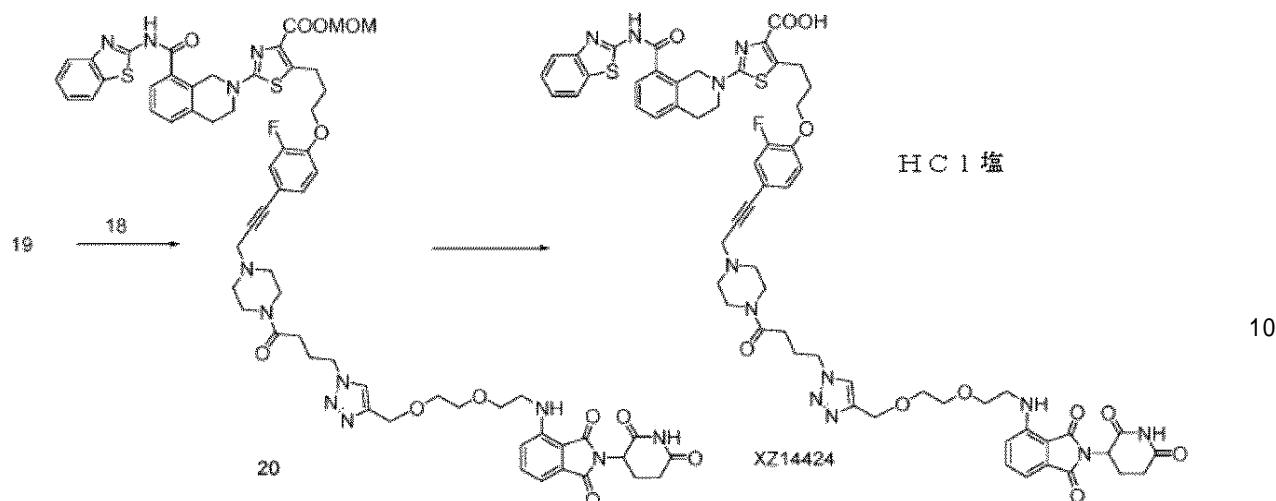


化合物 13 (2.6 mg) 、 Na_2CO_3 (4.1 mg) 、 及び MOMCl (2.8 mg) を 2 mL の DMF 中で 24 時間攪拌した。その後、これを水に注ぎ、 EtOAc で抽出した。その有機相を水で 1 回、 ブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、 濾過し、 蒸発乾固した。得られた混合物を、 DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、 1.5 mg の化合物 19 を得た。収率 5.8%。¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 2H) ppm.

【0186】

2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - イル) - 5 - (3 - (4 - (3 - (4 - (4 - ((2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (XZ14424) の調製

【化218】

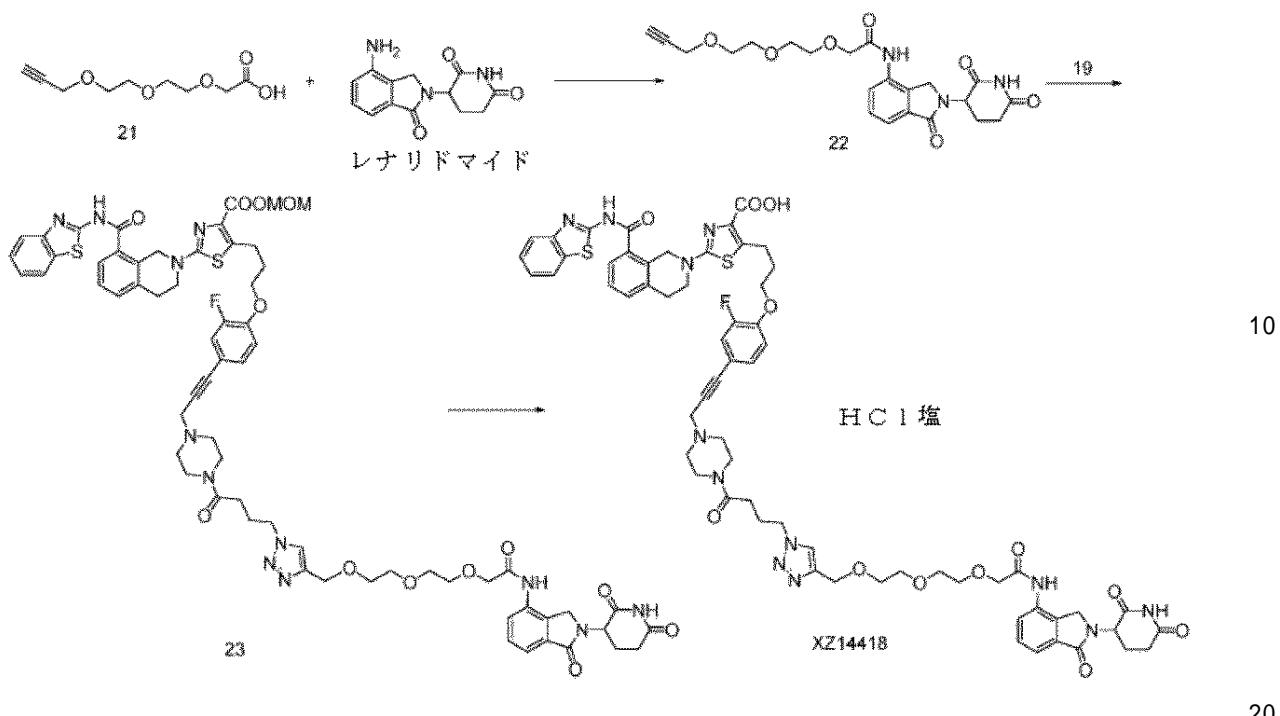


化合物 19 (13.0 mg)、化合物 18 (8.0 mg) の 2 mL の t - BuOH - T HF (1 : 1、v / v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (0.82 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.65 mg) の 0.4 mL の水溶液を加えた。この混合物を 55 °C で 16 時間攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、20 mg の化合物 20 を得た。収率 91%。化合物 20 (20.0 mg) 及び 0.1 mL の HCl 溶液 (1,4-ジオキサン中 4.0 M) を 4 mL の DCM - メタノール (3 : 1、v / v) 中で 3 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。その後 Et₂O をその残渣に加え、沈殿した固体を集めて 15.4 mg の純粋な XZ14424 を得た。収率 73%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 4H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 6.95 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 5.01 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.77 - 3.44 (m, 14H), 3.38 - 3.33 (m, 4H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.89 - 2.62 (m, 3H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.25 - 2.04 (m, 5H) ppm.

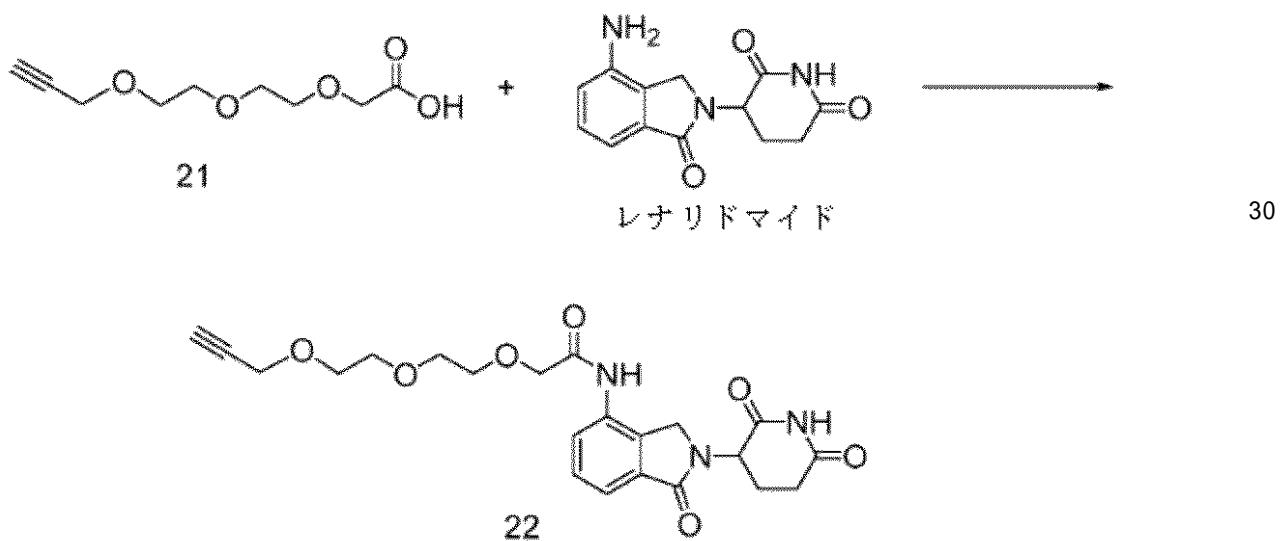
【0187】

実施例 4 : XZ-14418 の合成

【化219】



【化220】



レナリドマイド (61 mg) 、化合物 21 (57 mg) 、 HATU (94 mg) 、 及び DIPPEA (59 μ L) を 5 mL の DCM 中で一夜攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、 DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、 58 mg の化合物 22 を得た。収率 56 %。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.92 (s , 1H) , 7.97 (s , 1H) , 7.74 (d , J = 7.5 Hz , 1H) , 7.68 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 5.20 (dd , J = 13.3 , 5.1 Hz , 1H) , 4.45 (s , 2H) , 4.14 (d , J = 3.4 Hz , 2H) , 3.96 (s , 2H) , 3.83 - 3.57 (m , 8H) , 2.98 - 2.70 (m , 2H) , 2.49 - 2.28 (m , 2H) , 2.27 - 2.13 (m , 1H)

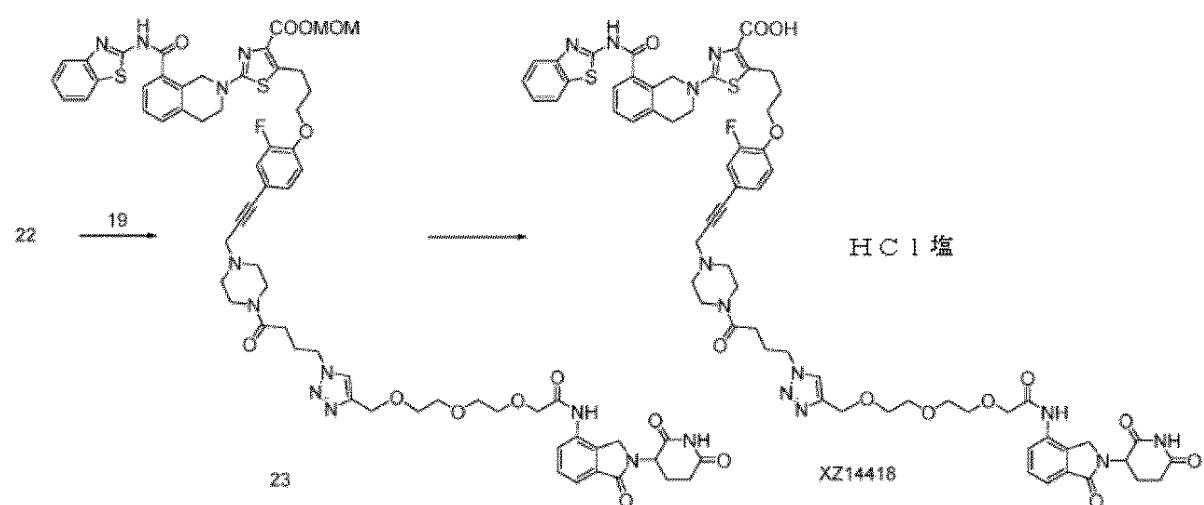
) ppm.

【0188】

2-(8-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-5-(3-(4-(3-(4-(4-(4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イルアミノ)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピペラジン-1-イル)プロパ-1-イニル)-2-フルオロフェノキシ)プロピル)チアゾール-4-カルボン酸(XZ14418)の調製

【化221】

10



20

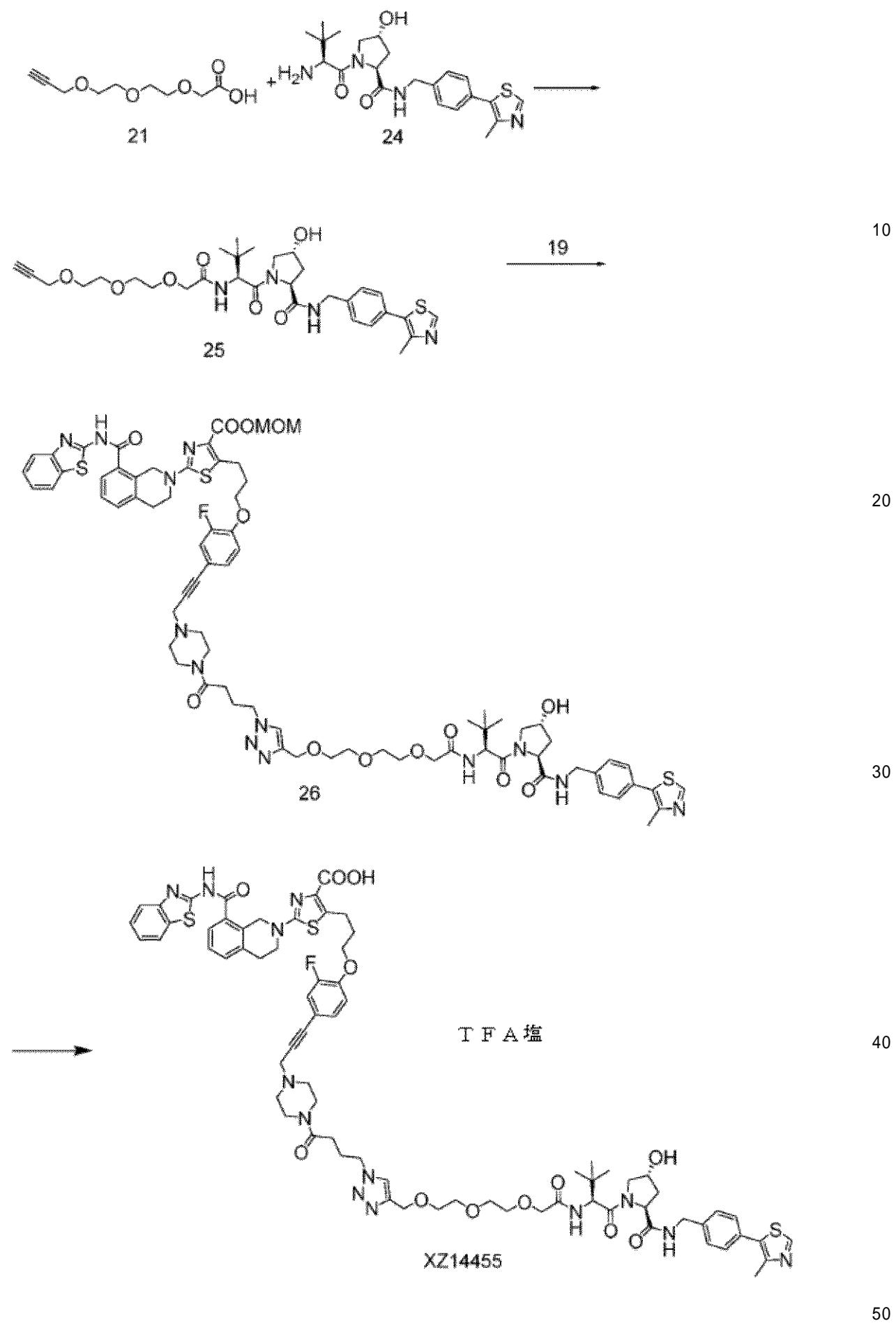
化合物19(12.0mg)、化合物22(7.4mg)の4mLのt-BuOH-THF(1:3、v/v)混合物に、アルゴン下、CuSO₄·5H₂O(0.70mg)及びアスコルビン酸ナトリウム(0.56mg)の0.4mLの水溶液を加えた。この混合物を55℃で16時間攪拌し、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、15.0mgの化合物23を得た。収率85%。化合物23(15.0mg)及び0.1mLのHCl溶液(1,4-ジオキサン中4.0M)を4mL5mLのDCM中で10分間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。その後Et₂Oをその残渣に加え、沈殿した固体を集めて11.8mgの純粋なXZ14418を得た。収率75%。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 8.00-7.89(m, 2H), 7.84-7.76(m, 2H), 7.69(d, J=7.8Hz, 1H), 7.64(d, J=7.1Hz, 1H), 7.59-7.43(m, 4H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 7.31-7.19(m, 2H), 7.06(t, J=8.5Hz, 1H), 5.23-5.04(m, 3H), 4.57-4.45(m, 4H), 4.41(t, J=6.8Hz, 2H), 4.33(s, 2H), 4.23-4.12(m, 4H), 3.93(t, J=5.7Hz, 2H), 3.82-3.63(m, 10H), 3.37-3.33(m, 8H), 3.21(t, J=5.5Hz, 2H), 2.96-2.67(m, 2H), 2.57-2.36(m, 3H), 2.28-2.11(m, 5H) ppm.

30

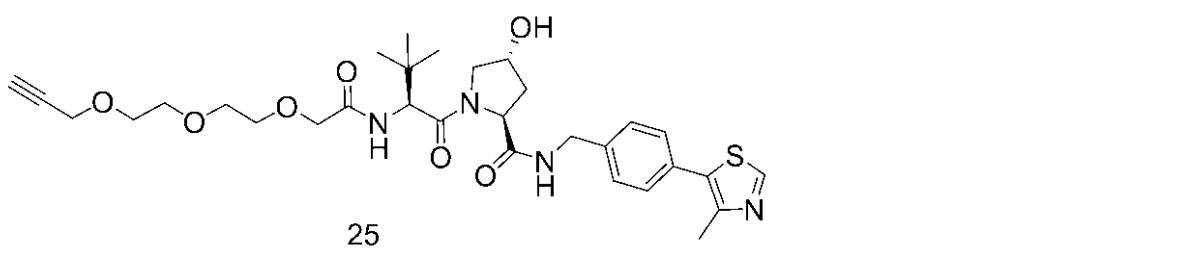
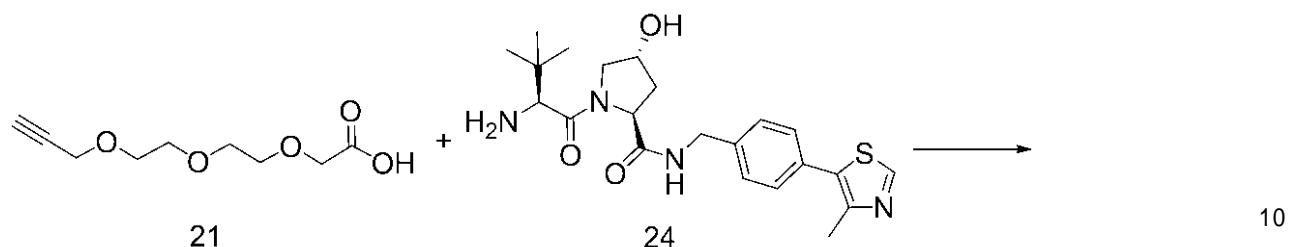
【0189】

実施例5：XZ-14455の合成

【化 222】



(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - t e r t - プチル - 4 - オキソ - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 - アザペンタデカ - 14 - イン) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (25) の調製
【化223】



化合物21、化合物24、HATU、及びDIPPEAのDCM混合物を室温で一夜攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、DCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.68 (s, 1H), 7.60 - 7.25 (m, 6H), 4.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 15.0, 5.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 3H), 3.65 - 3.46 (m, 9H), 2.55 - 2.37 (m, 5H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 0.91 (s, 9H) ppm.

[0 1 9 0]

2 - (8 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) - 5 - (3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (4 - (4 - (4 - ((S) - 1 2 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 3 , 1 3 - ジメチル - 1 0 - オキソ - 2 , 5 , 8 - トリオキサ - 1 1 - アザテトラデシル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) プタノイル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) フェノキシ) プロピル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (X Z 1 4 4 5 5) の調製

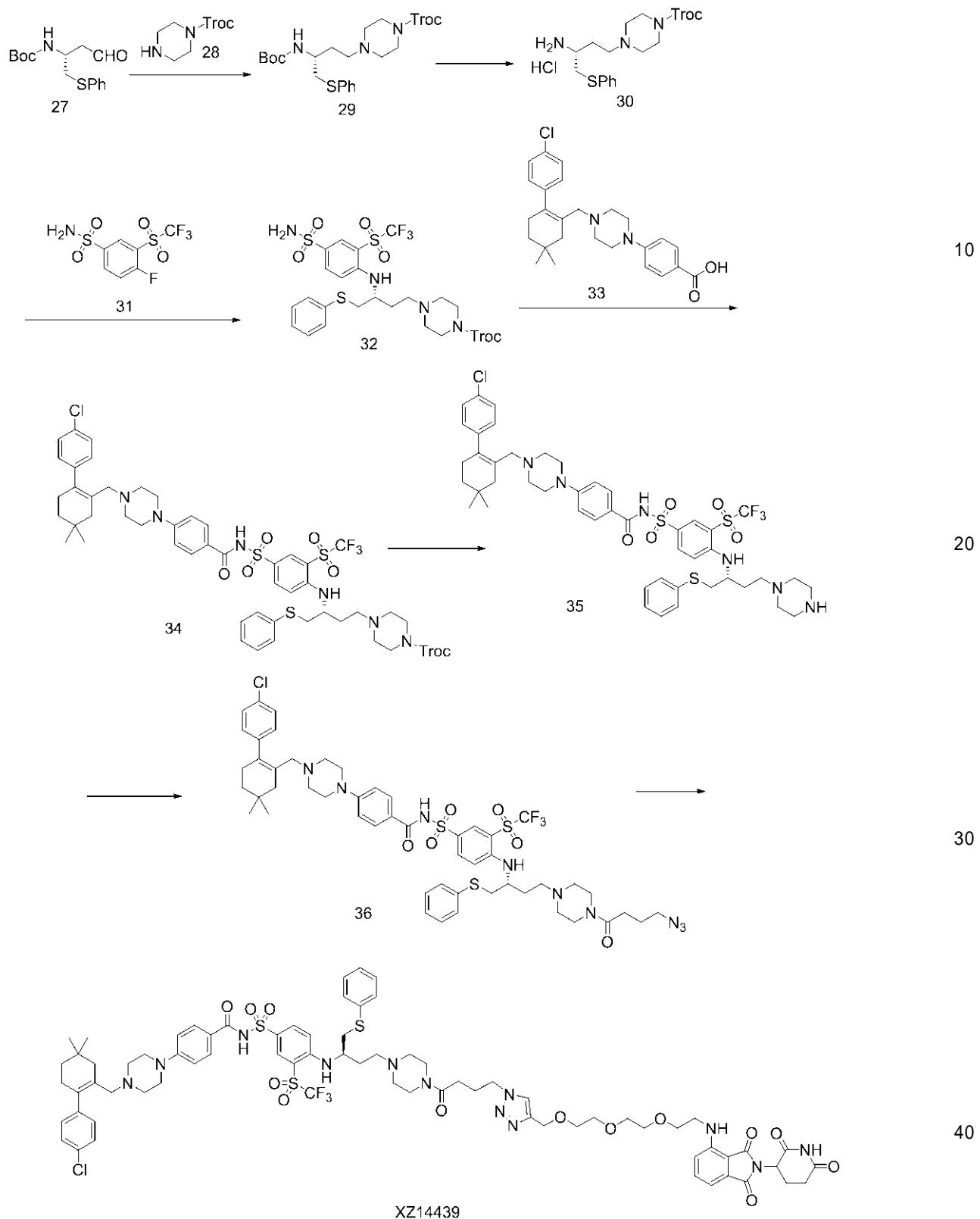
化合物 19 (17.0 mg)、化合物 25 (17.0 mg) の 4 mL の t-BuOH-THF (1:1, v/v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (1.0 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.8 mg) の 0.4 mL の水溶液を加えた。この混合物を 50 °C で 5 時間攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、14.9 mg の化合物 26 を得た。収率 51%。化合物 26 (3.5 mg) 及び 0.1 mL の TFA を 2 mL の DCM 中で 6 時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。その後 Et₂O をその残渣に加えた。沈殿した固体を濾過し、EtOAc に継いで DCM - ヘキサン (1:1 v/v) で洗浄し、3.5 mg の純粋な XZ14455 を得た。収率 83%。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1 H), 8.00 - 7.89 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.71 - 7.59 (m, 1 H),

7 . 5 3 - 7 . 3 0 (m , 8 H) , 7 . 2 9 - 7 . 1 7 (m , 2 H) , 7 . 0 2
(t , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 4 . 8 9 (s , 2 H) , 4 . 7 3 - 4 . 2 0
(m , 1 2 H) , 4 . 1 7 - 3 . 9 6 (m , 4 H) , 3 . 9 2 - 3 . 5 9 (m ,
1 5 H) , 3 . 4 0 - 3 . 3 3 (m , 2 H) , 3 . 2 8 - 3 . 2 3 (m , 2 H) ,
3 . 0 7 (t , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 3 6 (m , 5 H) ,
2 . 3 1 - 1 . 9 4 (m , 6 H) , 1 . 0 2 (s , 9 H) ppm .

【0191】

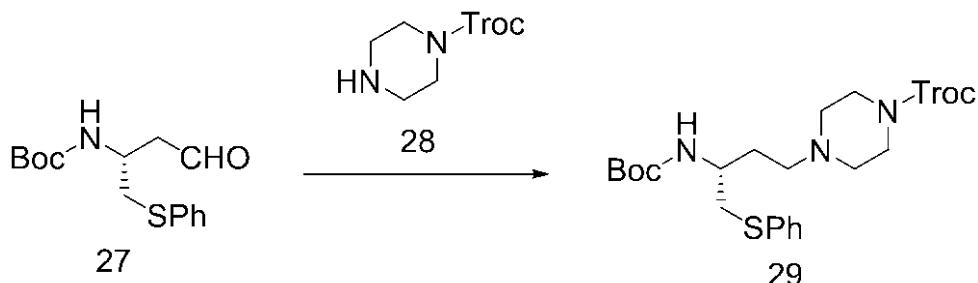
実施例6：XZ-14439の合成

【化 2 2 4】



2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (R) - 4 - (3 - ((t e r t - プトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (フェニルチオ) ブチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (29) の調製

【化 2 2 5】



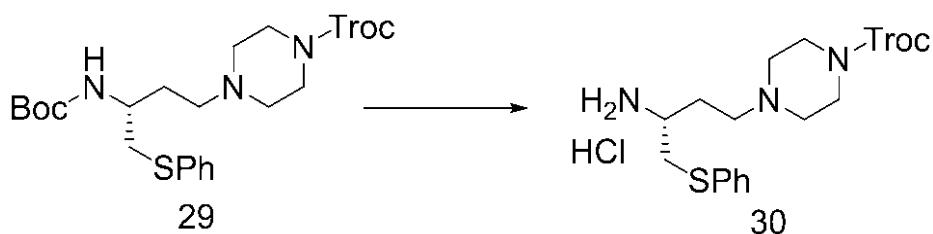
10

化合物27(592mg)、化合物28(753mg)、及びTEA(1.12mL)の15mLのDCM混合物に、638mgのNaBH(OAc)₃を加えた。この溶液を室温で1時間攪拌した。その後、それを水に注ぎ、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、EtOAc及びヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、733mgの化合物29を得た。収率68%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.43-7.36(m, 2H), 7.32-7.27(m, 2H), 7.19(t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.44(br s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.99-3.84(m, 1H), 3.72-3.49(m, 4H), 3.23(dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 3.10-2.95(m, 1H), 2.61-2.31(m, 6H), 1.96-1.61(m, 2H), 1.43(s, 9H) ppm.

[0 1 9 2]

2,2,2-トリクロロエチル(R)-4-(3-アミノ-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30)の調製

【化 2 2 6】



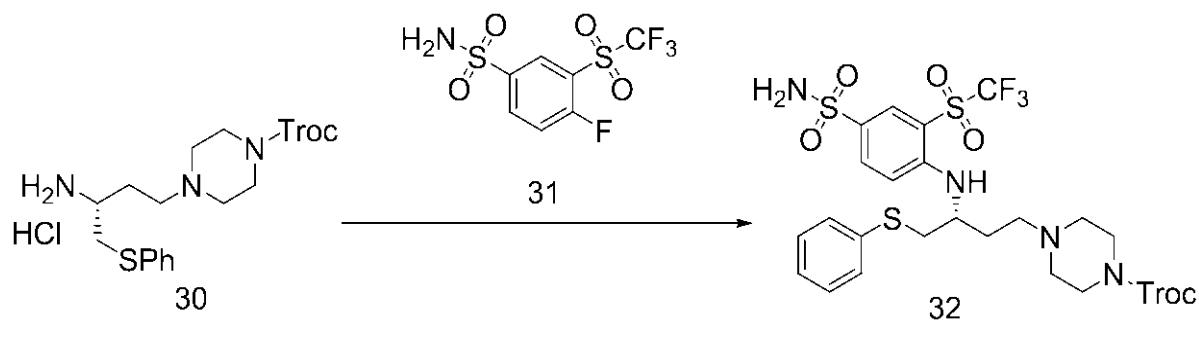
30

化合物29(733mg)の5mLのDCM混合物に、5mLのHCl溶液(1,4-ジオキサン中4.0M)を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、その溶媒を減圧下で除去した。この固体をEt₂Oで洗浄し、647mgの化合物30を白色固体として得た。収率99%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.41-7.33(m, 2H), 7.31-7.26(m, 2H), 7.23-7.15(m, 1H), 4.74(s, 2H), 3.73-3.41(m, 4H), 3.20-2.66(m, 5H), 2.58-2.28(m, 6H), 1.84-1.57(m, 2H) ppm.

【 0 1 9 3 】

2 , 2 , 2 - トリクロロエチル (R) - 4 - (4 - (フェニルチオ) - 3 - ((4 - スルファモイル - 2 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) アミノ) ブチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (32) の調製

【化227】

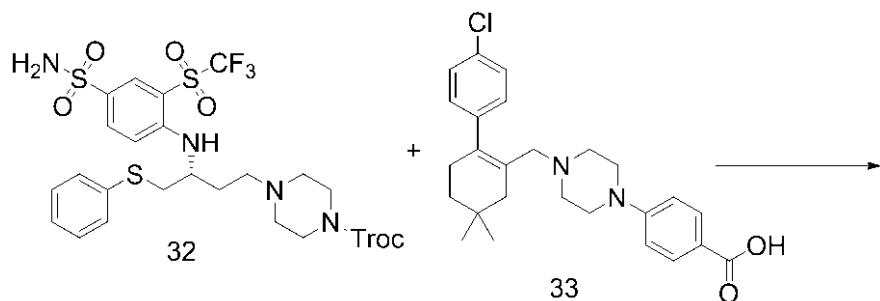


化合物30 (647 mg)、4-フルオロ-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)ベンゼンスルホニアミド31 (417 mg)、及びTEA (945 μL)の20 mLのアセトニトリル混合物を4時間還流させた。その溶媒を減圧下で蒸発させ、その粗生成物をEtOAc及びヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、780 mgの化合物32を白色固体として得た。収率79%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 5.13 (br s, J = 10.8 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.16 - 2.97 (m, 2H), 2.82 - 2.26 (m, 6H), 2.17 (s, 1H), 1.77 (s, 1H) ppm.

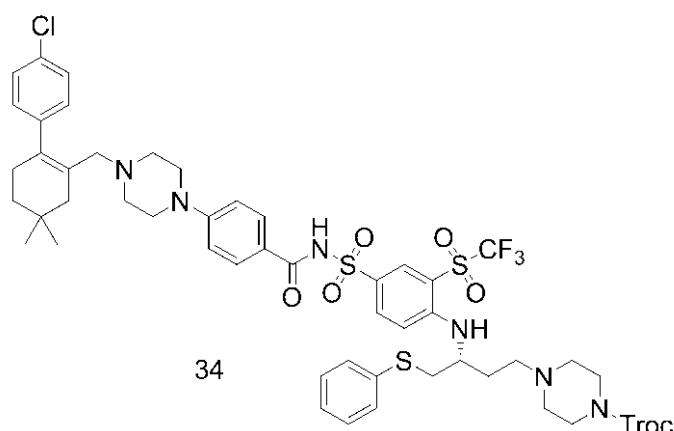
【0194】

2,2,2-トリクロロエチル(R)-4-(3-((4-(4-(4-(4'-クロロ-4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾイル)スルファモイル)-2-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(34)の調製

【化228】



10



20

化合物32(780mg)、4-(4-((4'-クロロ-4,4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸33(470mg)、EDCI(411mg)、及びDMAP(262mg)のDCM混合物を室温で一夜攪拌した。その溶媒を減圧下で蒸発させ、その粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、859mgの化合物34を白色固体として得た。収率70%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.35(s, 1H), 8.10(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.43-7.18(m, 7H), 7.12-6.96(m, 3H), 6.74(s, 1H), 6.56(d, J = 7.9Hz, 1H), 4.74(s, 2H), 3.93-3.83(m, 1H), 3.61-3.42(m, 4H), 3.39-3.25(m, 4H), 3.16-2.83(m, 4H), 2.44-2.02(m, 15H), 1.77-1.60(m, 1H), 1.56-1.42(m, 2H), 0.98(s, 6H) ppm.

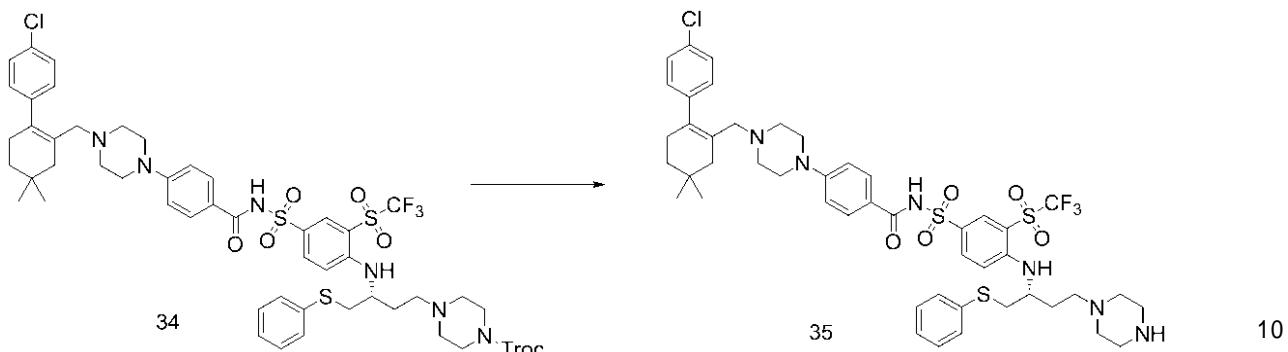
【0195】

(R)-4-(4-((4'-クロロ-4,4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-((1-(フェニルチオ)-4-(ピペラジン-1-イル)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(35)の調製

30

40

【化 2 2 9】

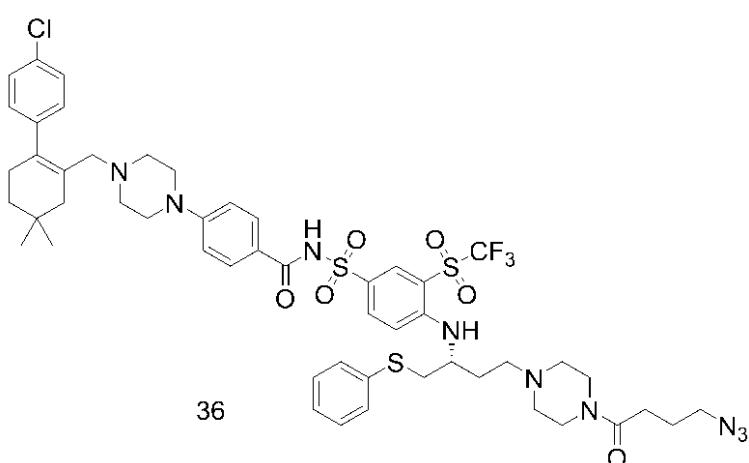
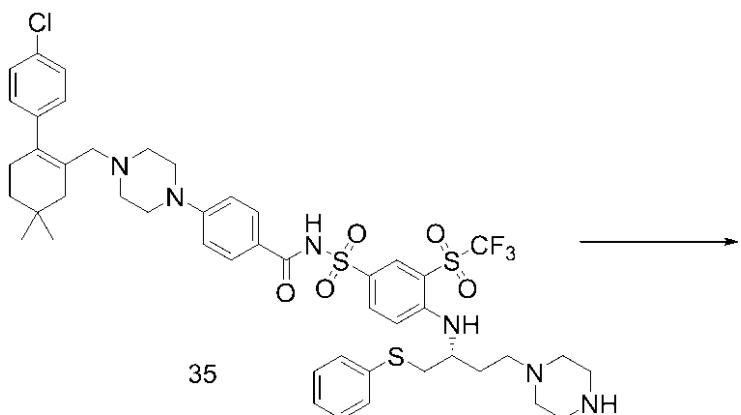


亜鉛末(960 mg)を化合物34(316 mg)及びAcOH(600 μL)の20 mLのTHF混合物に加えた。この反応物を室温で5時間攪拌した。その固体を濾過により除去し、濾液を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM、メタノール、及びTEAを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、210 mgの化合物35を得た。収率78%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.21(s, 1H), 7.93(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.24(m, 2H), 7.22-7.15(m, 6H), 7.15-7.08(m, 1H), 6.92(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.77(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46(d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.83-3.67(m, 1H), 3.17-3.08(m, 4H), 3.02-2.92(m, 5H), 2.89-2.78(m, 1H), 2.72(s, 2H), 2.64-2.13(m, 12H), 2.04-1.91(m, 3H), 1.62-1.49(m, 1H), 1.39(t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.91(s, 6H) ppm.

【 0 1 9 6 】

(R)-N-((4-(4-(4-アジドブタノイル)ピペラジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニル)-4-(4-((4'-クロロ-4,4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(36)の調製

【化 2 3 0】



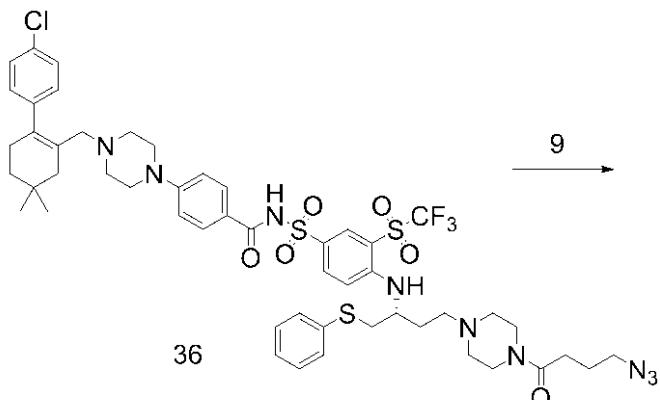
HATU(30 mg)を、化合物35(50 mg)、4-アジドブタン酸(6.7 mg)、Dipea(13.5 μ L)の2mLのDCM混合物に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、40 mgの化合物36を得た。収率72%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.35(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11(dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.67(d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.34-7.27(m, 3H), 7.26-7.24(m, 2H), 7.09(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02-6.96(m, 2H), 6.76(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.58(d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.99-3.81(m, 1H), 3.72-3.60(m, 1H), 3.53-3.33(m, 5H), 3.32-3.22(m, 4H), 3.11(dd, J = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 3.00(dd, J = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 2.87(s, 2H), 2.51-2.20(m, 14H), 2.19-2.08(m, 1H), 2.06-1.99(m, 2H), 1.97-1.85(m, 2H), 1.71-1.64(m, 1H), 1.46(t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.97(s, 6H) ppm.

(0 1 9 7)

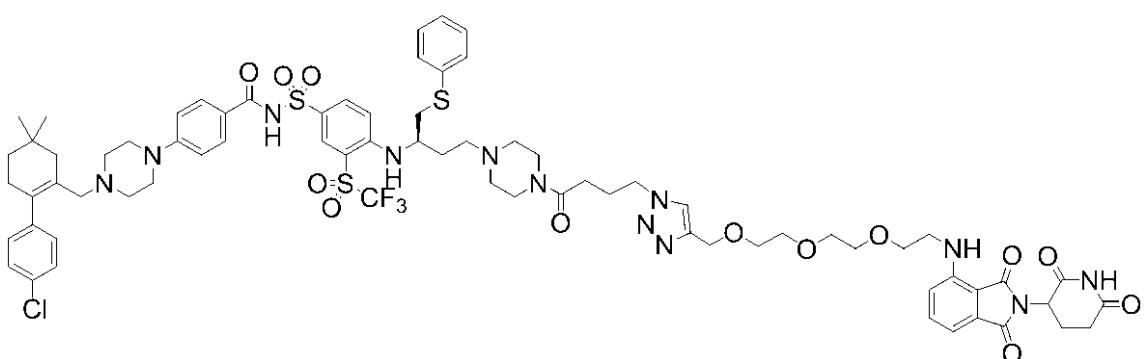
4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 -ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 -イル) メチル) ピペラジン - 1 -イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (4 - ((2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -イル) - 1 , 3 -ジオキソイソインドリン - 4 -イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 -イル) ブタ

ノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (XZ - 14439) の調製

【化 2 3 1】



10



20

化合物36(7.5mg)、化合物9(3.7mg)の2mLのt-BuOH-THF(1:1、v/v)混合物に、アルゴン下、CuSO₄·5H₂O(0.35mg)及びアスコルビン酸ナトリウム(0.28mg)の0.4mLの水溶液を加えた。この混合物を50℃で3時間攪拌し、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5.9mgのXZ14439を得た。収率56%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃及びCD₃OD) 8.33(s, 1H), 8.10(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.79-7.65(m, 3H), 7.54-7.44(m, 1H), 7.43-7.35(m, 2H), 7.33-7.32(m, 1H), 7.30-7.22(m, 4H), 7.12-7.02(m, 2H), 6.99(d, J = 8.3Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.6Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.9Hz, 2H), 6.61(d, J = 9.3Hz, 1H), 5.02-4.85(m, 1H), 4.66(s, 2H), 4.41(t, J = 6.6Hz, 2H), 4.00-3.79(m, 1H), 3.80-3.58(m, 12H), 3.52-3.38(m, 4H), 3.31-3.23(m, 4H), 3.12(dd, J = 13.8, 5.0Hz, 1H), 2.84-2.77(m, 5H), 2.50-2.06(m, 18H), 2.01(s, 2H), 1.74-1.63(m, 1H), 1.46(t, J = 6.4Hz, 2H), 0.98(s, 6H) ppm.

30

[0 1 9 8]

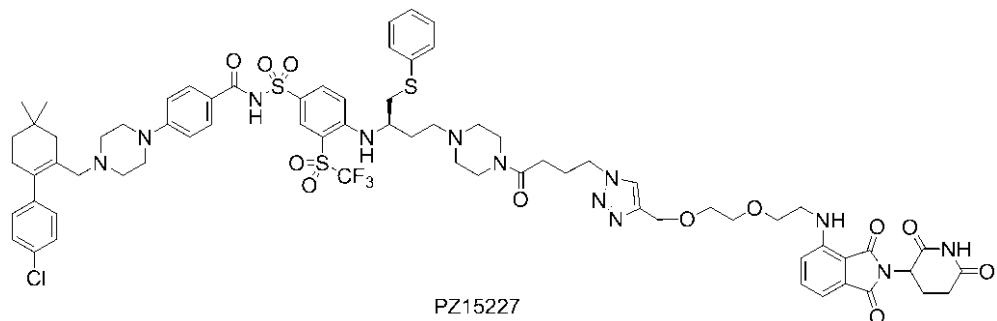
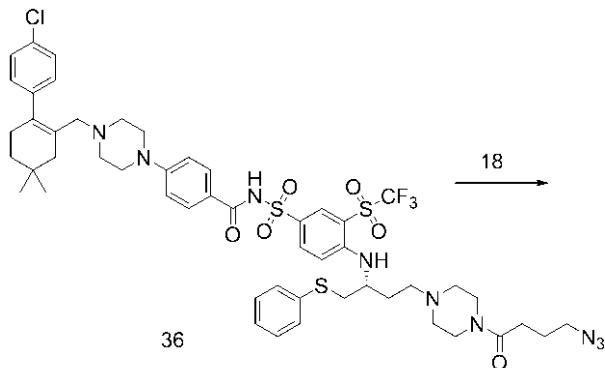
実施例 7 : PZ-15227 の合成

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 -ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - (

50

((2 R) - 4 - (4 - (4 - ((2 - (2 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (PZ - 15227) の調製

【化 232】

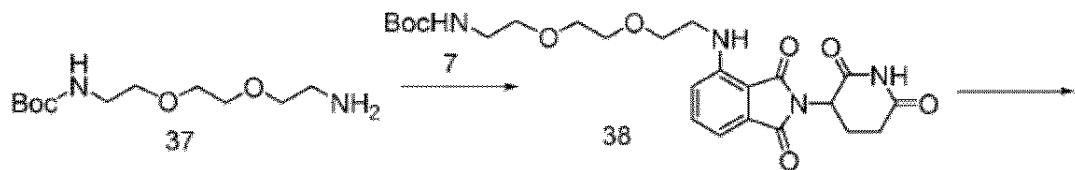


化合物 36 (25.0 mg)、化合物 18 (11.0 mg) の 3 mL の t - BuOH - THF (1 : 2, v / v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (1.15 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.91 mg) の 0.3 mL の水溶液を加えた。この混合物を 50 ℃ で一夜攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、23 mg の PZ15227 を得た。収率 67%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) 9.05 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 - 7.64 (m, 3 H), 7.54 - 7.42 (m, 1 H), 7.43 - 7.22 (m, 7 H), 7.10 - 7.02 (m, 2 H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.61 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 4.99 - 4.85 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.42 - 4.37 (m, 2 H), 4.00 - 3.77 (m, 1 H), 3.80 - 3.58 (m, 8 H), 3.52 - 3.20 (m, 8 H), 3.12 - 3.00 (m, 2 H), 2.84 - 2.75 (m, 5 H), 2.45 - 1.98 (m, 20 H), 1.74 - 1.60 (m, 1 H), 1.46 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 0.97 (s, 6 H) ppm.

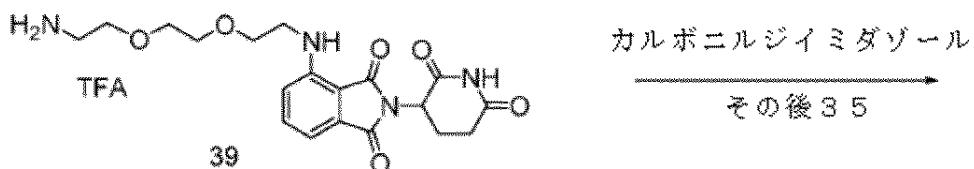
【0199】

実施例 8 : XZ - 14509 の合成

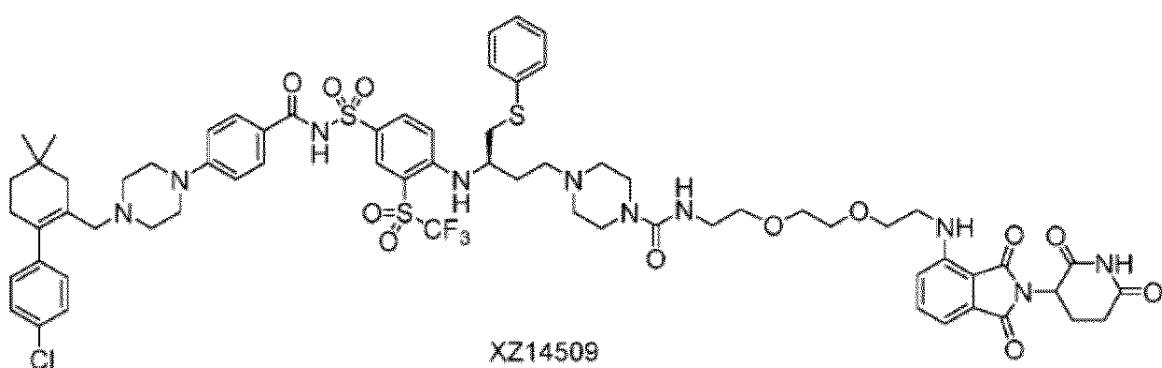
【化233】



10



カルボニルジイミダゾール
その後 35

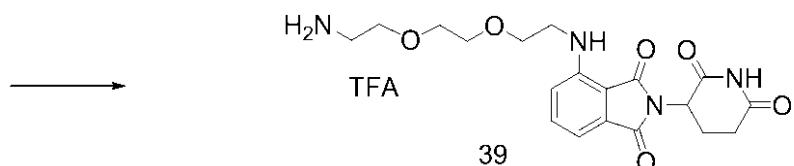
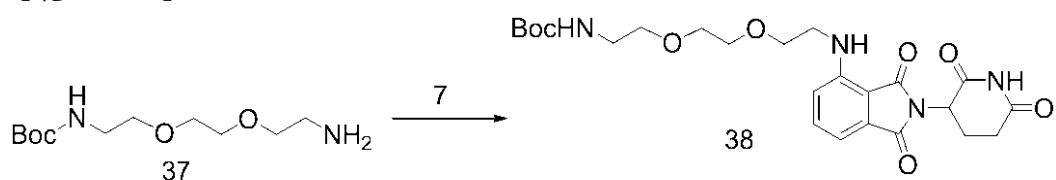


20

4 - ((2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) - 2 - (2 - オキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (39) の調製

30

【化234】



40

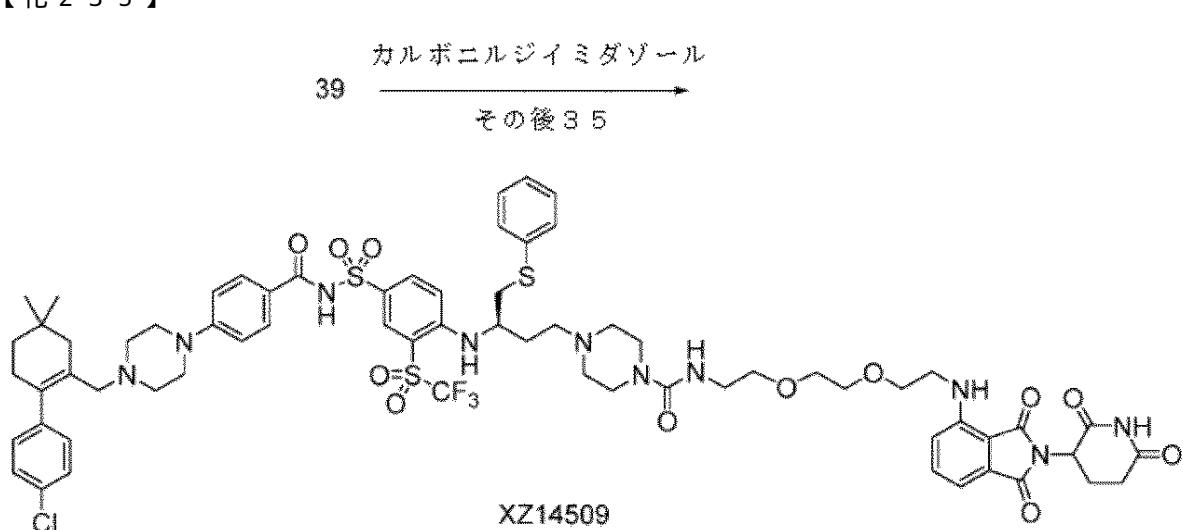
化合物 7 (200 mg) 、アミン 37 (178 mg) 、及び D I P E A (240 μ L) の 5 mL の D M F 溶液を 90 °C で 16 時間攪拌した。水をこの反応混合物に加え、 E t O A c で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。得られた混合物をカラムクロマトグラフィーで精製し、 183 mg の化合物 38 を得た。収率 50 %。化合物 38 (160 mg) の 5 mL の D C M 混合物に、 0.5 mL の T F A を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、その溶媒を減圧下で蒸発させた。この塩を E t 2 O で洗浄し、純粋な化合物 39 を得た。 ¹ H N M R (

50

400 MHz, CDCl₃) 9.63 (br s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.13 - 4.82 (m, 1H), 3.85 - 3.60 (m, 8H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 3H), 2.09 - 1.88 (m, 1H) ppm.

【0200】

4-((R)-3-(4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾイル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボキサミド(XZ-14509)の調製
【化235】



化合物39(20mg)、カルボニルジイミダゾール(CDI)(10mg)、及びTEA(7.0 μL)の3mLのDCM混合物を室温で2時間攪拌した。化合物35(15mg)及びDIPEA(0.05mL)をその後上記溶液に加えた。この混合物を一夜攪拌し、NH₄Cl(水溶液)の添加によってクエンチし、DCMで抽出し、その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、6.7mgの化合物XZ14509を得た。収率31%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 9.24 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 - 7.98 (m, 1H), 7.81 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (br s, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 4H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 3.38 - 3.18 (m, 8H), 3.12 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.66 (m, 5H), 2.47 - 2.18 (m, 12H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 6H) ppm.

【0201】

10

20

30

40

50

実施例 9 : X Z - 1 4 5 1 6 の合成

4 - (4 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 5 - デミチルシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ) エトキシ) エトキシ) エチルカルバモチオイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニルスルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 4 5 1 6) の調製

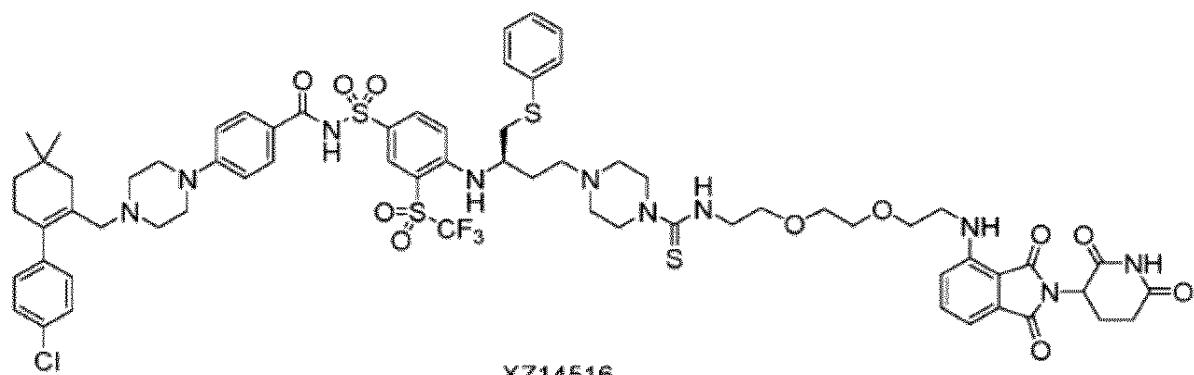
【化 236】

1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール

39

10

その後 35



20

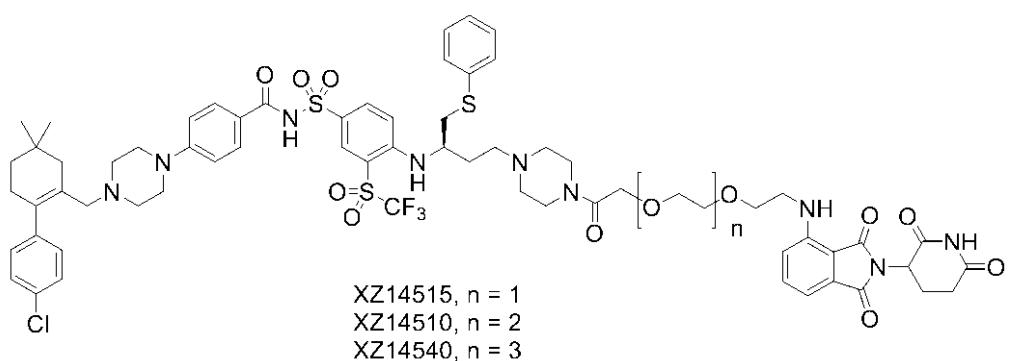
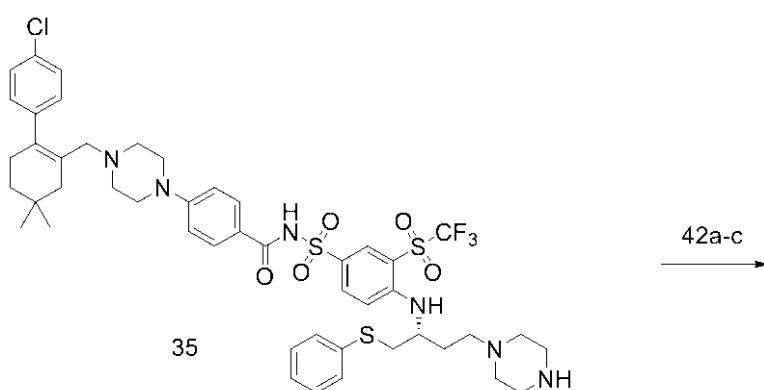
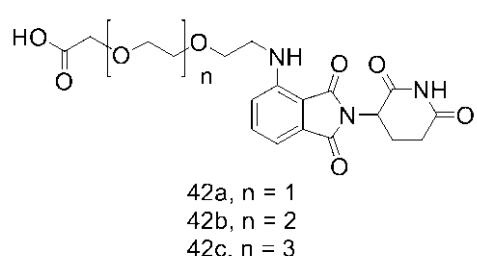
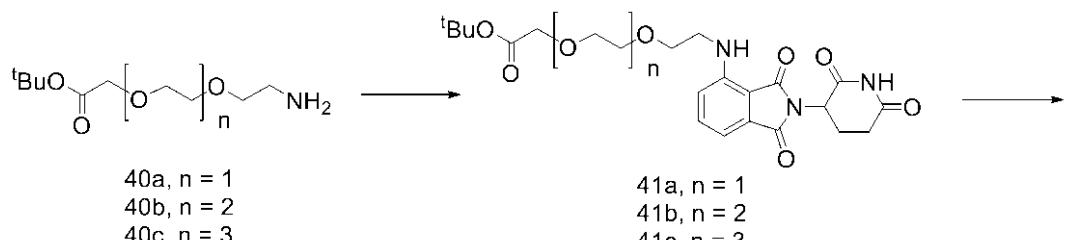
化合物 39 (12 mg)、1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール (6 mg)、及び T E A (4 . 2 μ L) の 2 mL の D C M 混合物を室温で 1 時間攪拌した。その後化合物 35 (6 . 5 mg) 及び D I P E A (0 . 05 mL) を上記溶液に加えた。この混合物を一夜攪拌し、N H₄ C 1 (水溶液) の添加によってクエンチした。続いて、これを D C M と合わせ、その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を D C M 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、6 . 4 mg の化合物 X Z 1 4 5 1 6 を得た。収率 68 %。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) 8 . 9 0 (b r s , 1 H) , 8 . 3 7 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 7 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 2 (m , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 2 7 (m , 5 H) , 7 . 1 2 - 7 . 0 5 (m , 2 H) , 6 . 9 9 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 8 7 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d d , J = 9 . 0 , 3 . 8 H z , 2 H) , 6 . 6 2 (d d , J = 1 2 . 9 , 9 . 5 H z , 1 H) , 6 . 5 1 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 6 . 2 2 (b r s , 1 H) , 4 . 9 5 - 4 . 8 0 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 3 . 6 1 (m , 1 5 H) , 3 . 4 8 - 3 . 4 1 (m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 2 0 (m , 4 H) , 3 . 1 3 - 2 . 9 6 (m , 2 H) , 2 . 8 8 - 2 . 7 1 (m , 5 H) , 2 . 4 7 - 2 . 2 2 (m , 1 2 H) , 2 . 1 3 - 2 . 0 0 (m , 4 H) , 1 . 7 5 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 4 6 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 0 . 9 9 (s , 6 H) p p m .

【0202】

実施例 10 : X Z - 1 4 5 1 5 、 X Z - 1 4 5 1 0 、 及び X Z - 1 4 5 4 0 の合成

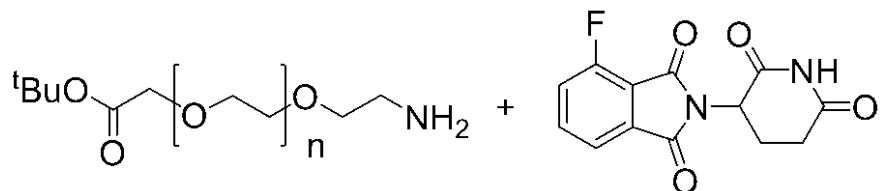
【化237】



41a ~ c の調製の一般的手順

40

【化238】



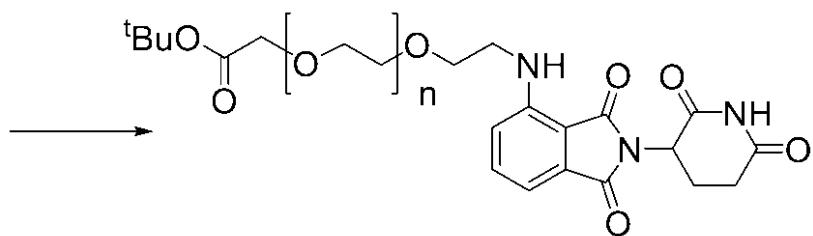
40a, n = 1

40b, n = 2

40c, n = 3

7

10



41a, n = 1

41b, n = 2

41c, n = 3

20

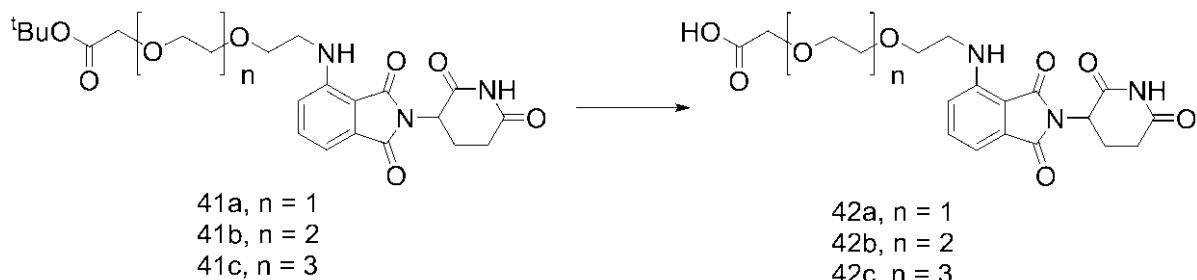
化合物7(1.0当量)、対応するアミン40a～c(1.0当量)、及びDIPPEA(2.0当量)のDMF混合物を90℃で一夜攪拌した。この混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をEtOAc及びヘキサンを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0203】

42a～cの調製の一般的手順

30

【化239】



化合物41a、41b、または41cのDCM混合物にTFAを加えた。この混合物を室温で一夜攪拌し、その溶媒を減圧下で除去した。この粗生成物をEt₂Oで洗浄し、対応する酸42a、42b、及び42cをそれぞれ得た。

【0204】

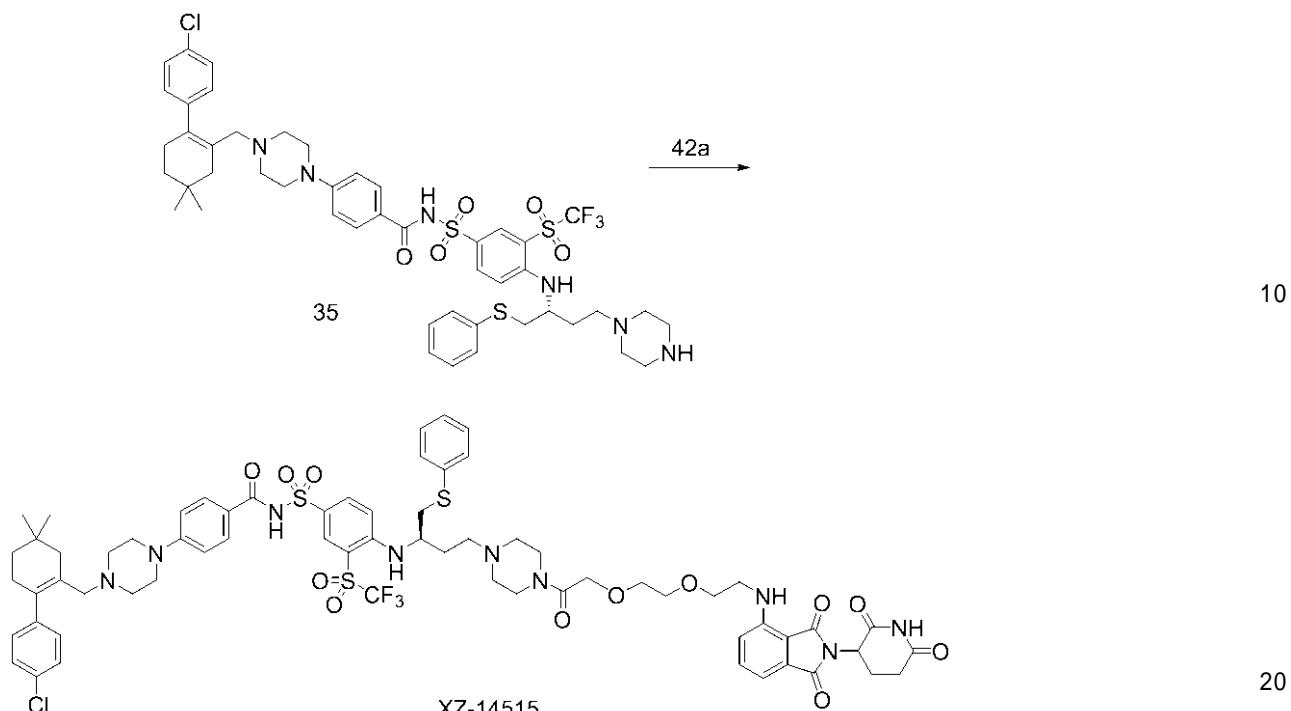
4-(4-((4'-クロロ-4,4-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-((2R)-4-(4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イル)アミノ)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)スルホニル)ベンズアミド(X)

40

50

Z - 1 4 5 1 5) の調製

【化 2 4 0】

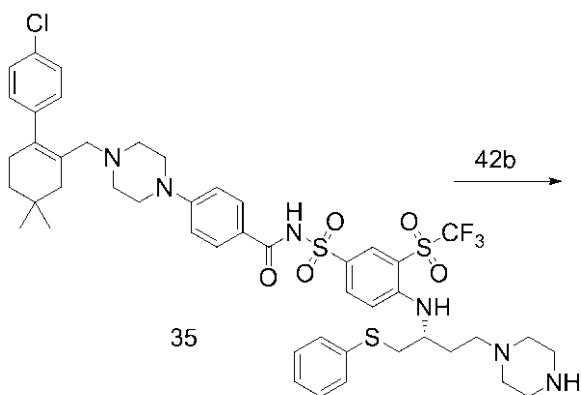


化合物35(10mg)、42a(5.5mg)、HATU(4mg)、及びDIPEA(20mg)の3mLのDCM混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl(水溶液)をその後この混合物に加え、得られた混合物をDCMで抽出した。その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、6.6mgの純粋なXZ-14515を得た。収率47%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃及びCD₃OD) 9.11(br s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.08(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.27(m, 6H), 7.14-7.02(m, 2H), 6.98(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.58(d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.52-6.43(br s, 1H), 4.91-4.81(m, 1H), 4.26-4.15(m, 2H), 3.94-3.81(m, 1H), 3.70-3.33(m, 12H), 3.31-3.22(m, 4H), 3.12-2.93(m, 2H), 2.89-2.55(m, 5H), 2.49-2.00(m, 16H), 1.74-1.70(m, 1H), 1.51-1.45(m, 2H), 0.98(s, 6H) ppm.

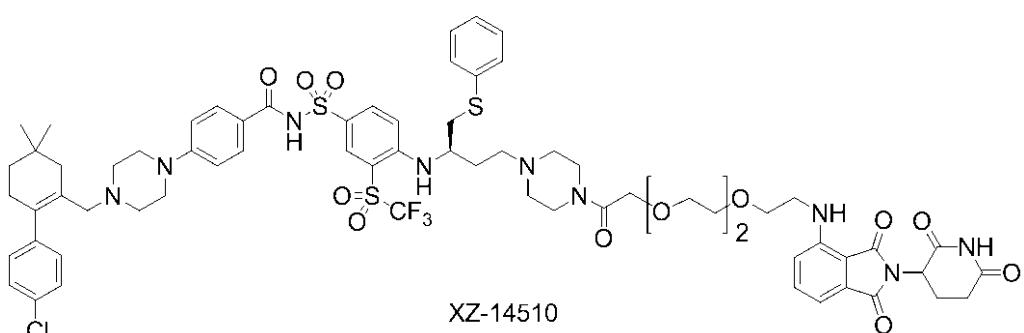
[0 2 0 5]

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 4 5 1 0) の調製

【化 2 4 1】



10



20

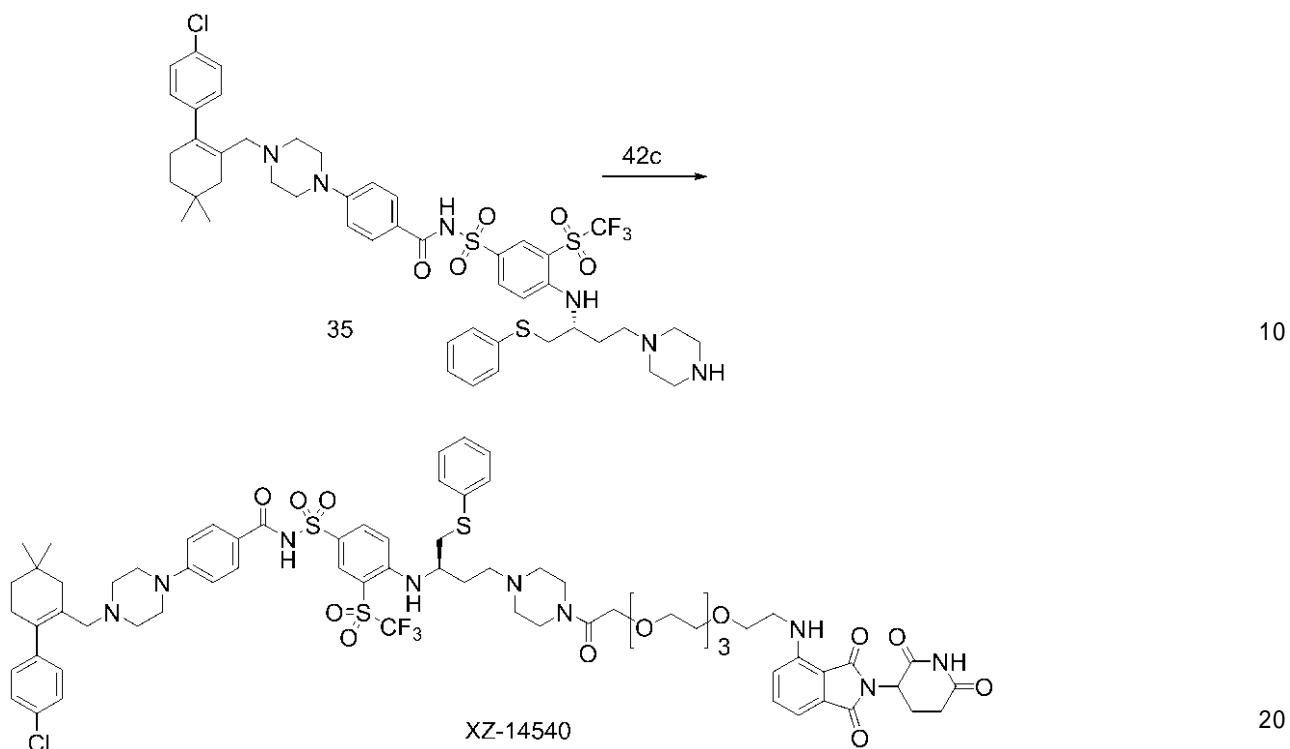
化合物35(10mg)、42b(5mg)、HATU(4mg)、及びDipea(20mg)の3mLのDCM混合物を室温で1時間攪拌した。NH₄Cl(水溶液)をその後この混合物に加え、得られた混合物をDCMで抽出した。その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、6.2mgの純粋なXZ-14510を得た。収率44%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃及びCD₃OD) 8.33-8.28(m, 1H), 8.07(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54-7.45(m, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.33-7.20(m, 5H), 7.09(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06-6.98(m, 3H), 6.94(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61(d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.00-4.86(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.70-3.39(m, 16H), 3.32-3.25(m, 4H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.93-2.71(m, 5H), 2.46-2.24(m, 12H), 2.09-2.00(m, 4H), 1.75-1.63(m, 1H), 1.47(t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.99(s, 6H) ppm.

30

[0 2 0 6]

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (1 4 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサテトラデカノイル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 4 5 4 0) の調製

【化242】

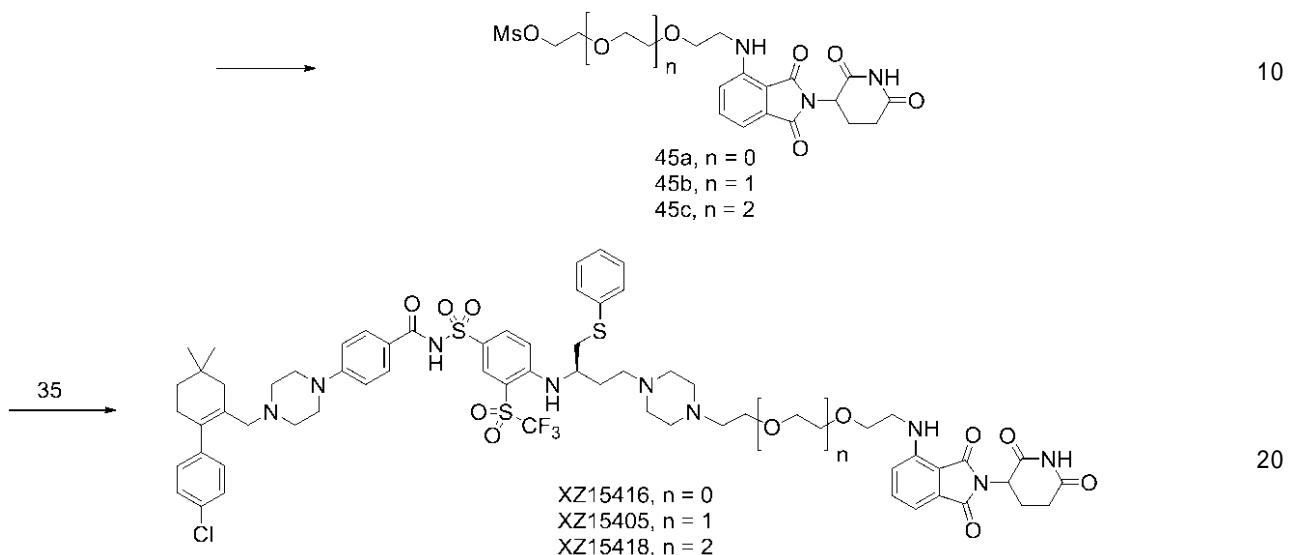
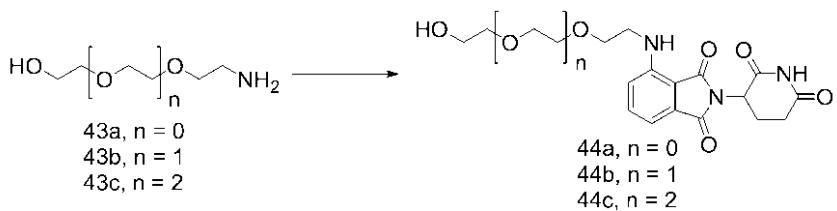


化合物 35 (12 mg)、42c (8.2 mg)、HATU (5 mg)、及び DIPPEA (30 mg) の 3 mL の DCM 混合物を室温で 2 時間攪拌した。NH₄Cl (水溶液) をその後この混合物に加え、得られた混合物を DCM で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、13.6 mg の純粋な XZ14540 を得た。収率 76%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) δ 8.81 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.13 - 7.99 (m, 1 H), 7.79 - 7.60 (m, 2 H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.26 (m, 5 H), 7.24 - 7.17 (m, 1 H), 7.12 - 6.94 (m, 4 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.61 - 6.50 (m, 1 H), 6.46 (br s, 1 H), 4.95 - 4.84 (m, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.88 - 3.80 (m, 1 H), 3.72 - 3.39 (m, 20 H), 3.32 - 3.25 (m, 4 H), 3.12 - 3.01 (m, 2 H), 2.93 - 2.71 (m, 5 H), 2.46 - 2.24 (m, 12 H), 2.09 - 2.00 (m, 4 H), 1.75 - 1.63 (m, 1 H), 1.47 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 0.96 (s, 6 H) ppm.

【0207】

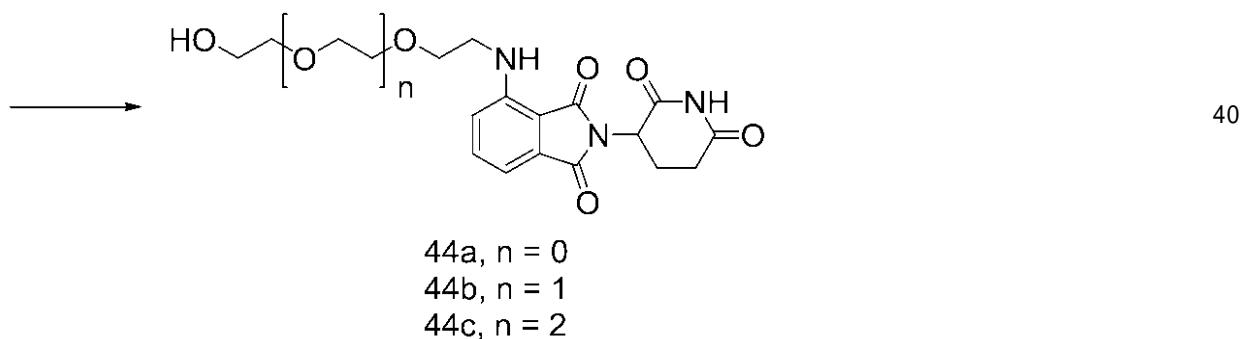
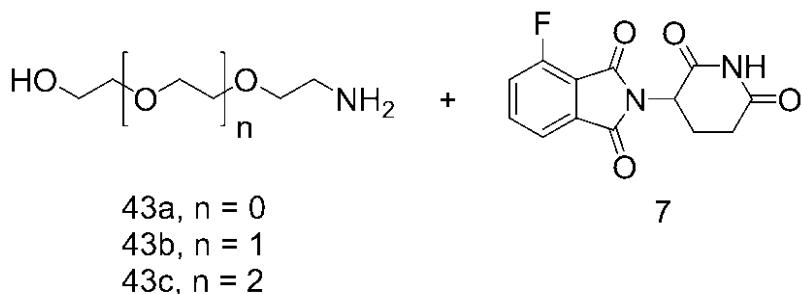
実施例 11：XZ-15416、XZ-15405、及び XZ-15418 の合成

【化243】



44a ~ c の調製の一般的手順

【化244】



化合物 7 (1.0 当量)、対応するアミン 43a ~ c (1.0 当量)、及び DIPPEA (2.0 当量) の DMF 混合物を 90 ℃ で一夜攪拌した。この混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し 50

、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を D C M 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。

【0208】

2 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (44a) の調製

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (br s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.32 (br s, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H) ppm.

【0209】

2 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (44b) の調製

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (br s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.65 (m, 8H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.92 - 2.68 (m, 3H), 2.57 (br s, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H) ppm.

【0210】

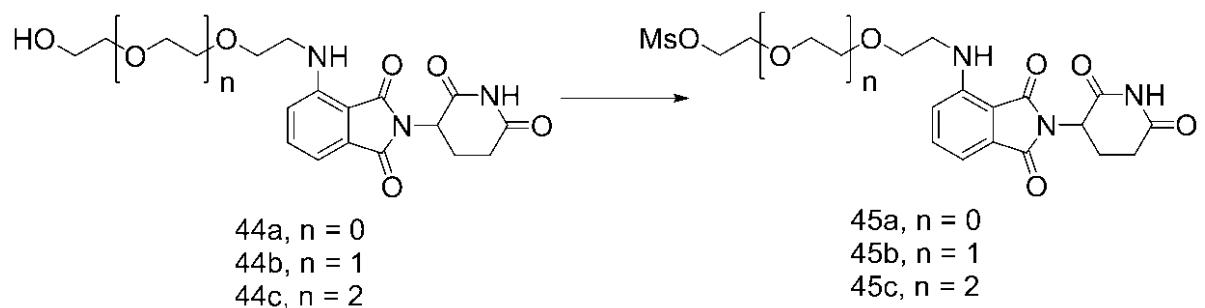
2 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (44c) の調製

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.23 (br s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 12H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.00 - 2.59 (m, 4H), 2.24 - 2.04 (m, 1H) ppm.

【0211】

45a ~ c の調製の一般的手順

【化245】



44a、44b、または44c (1 . 0 当量) 、 T E A (4 . 0 当量) の D C M 混合物に M s C l (1 . 2 当量) を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。その後、この混合物を水に注ぎ、 E t O A c で抽出した。その有機相を水で 1 回、 プラインで 1 回洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を D C M 及びメタノ-

ルを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製した。

【 0 2 1 2 】

2 - (2 - ((2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エチルメタンスルホネート (45a) の調製

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (br s, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 4H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.13 - 2.69 (m, 6H), 2.23 - 2.05 (m, 1H) ppm.

[0 2 1 3]

2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチルメタンスルホネート (4 5 b) の調製

¹ H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.14 (br s, 1H), 7.65 - 7.45 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.0, 5.3 Hz, 2H), 4.00 - 3.66 (m, 8H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.93 - 2.62 (m, 3H). 2.28 - 2.06 (m, 1H) ppm.

[0 2 1 4]

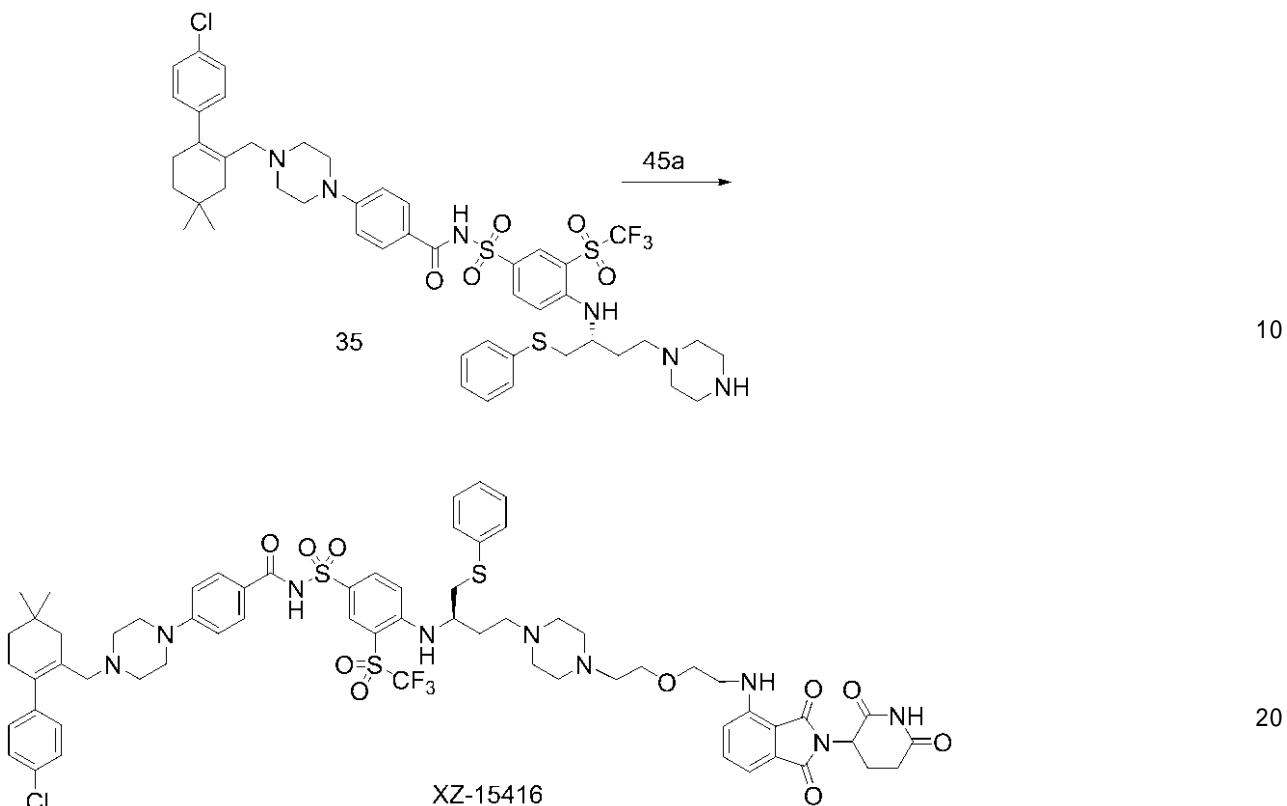
2 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3
- ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル
メタンスルホネート (4.5 c) の調製

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (br s, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.3, 3.7 Hz, 2H), 3.82 - 3.60 (m, 12H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.98 - 2.65 (m, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 173.5, 173.0, 172.5, 172.0, 171.5, 171.0, 170.5, 170.0, 169.5, 169.0, 168.5, 168.0, 167.5, 167.0, 166.5, 166.0, 165.5, 165.0, 164.5, 164.0, 163.5, 163.0, 162.5, 162.0, 161.5, 161.0, 160.5, 160.0, 160.0, 159.5, 159.0, 158.5, 158.0, 157.5, 157.0, 156.5, 156.0, 155.5, 155.0, 154.5, 154.0, 153.5, 153.0, 152.5, 152.0, 151.5, 151.0, 150.5, 150.0, 149.5, 149.0, 148.5, 148.0, 147.5, 147.0, 146.5, 146.0, 145.5, 145.0, 144.5, 144.0, 143.5, 143.0, 142.5, 142.0, 141.5, 141.0, 140.5, 140.0, 139.5, 139.0, 138.5, 138.0, 137.5, 137.0, 136.5, 136.0, 135.5, 135.0, 134.5, 134.0, 133.5, 133.0, 132.5, 132.0, 131.5, 131.0, 130.5, 130.0, 129.5, 129.0, 128.5, 128.0, 127.5, 127.0, 126.5, 126.0, 125.5, 125.0, 124.5, 124.0, 123.5, 123.0, 122.5, 122.0, 121.5, 121.0, 120.5, 120.0, 119.5, 119.0, 118.5, 118.0, 117.5, 117.0, 116.5, 116.0, 115.5, 115.0, 114.5, 114.0, 113.5, 113.0, 112.5, 112.0, 111.5, 111.0, 110.5, 110.0, 109.5, 109.0, 108.5, 108.0, 107.5, 107.0, 106.5, 106.0, 105.5, 105.0, 104.5, 104.0, 103.5, 103.0, 102.5, 102.0, 101.5, 101.0, 100.5, 100.0, 99.5, 99.0, 98.5, 98.0, 97.5, 97.0, 96.5, 96.0, 95.5, 95.0, 94.5, 94.0, 93.5, 93.0, 92.5, 92.0, 91.5, 91.0, 90.5, 90.0, 89.5, 89.0, 88.5, 88.0, 87.5, 87.0, 86.5, 86.0, 85.5, 85.0, 84.5, 84.0, 83.5, 83.0, 82.5, 82.0, 81.5, 81.0, 80.5, 80.0, 79.5, 79.0, 78.5, 78.0, 77.5, 77.0, 76.5, 76.0, 75.5, 75.0, 74.5, 74.0, 73.5, 73.0, 72.5, 72.0, 71.5, 71.0, 70.5, 70.0, 69.5, 69.0, 68.5, 68.0, 67.5, 67.0, 66.5, 66.0, 65.5, 65.0, 64.5, 64.0, 63.5, 63.0, 62.5, 62.0, 61.5, 61.0, 60.5, 60.0, 59.5, 59.0, 58.5, 58.0, 57.5, 57.0, 56.5, 56.0, 55.5, 55.0, 54.5, 54.0, 53.5, 53.0, 52.5, 52.0, 51.5, 51.0, 50.5, 50.0, 49.5, 49.0, 48.5, 48.0, 47.5, 47.0, 46.5, 46.0, 45.5, 45.0, 44.5, 44.0, 43.5, 43.0, 42.5, 42.0, 41.5, 41.0, 40.5, 40.0, 39.5, 39.0, 38.5, 38.0, 37.5, 37.0, 36.5, 36.0, 35.5, 35.0, 34.5, 34.0, 33.5, 33.0, 32.5, 32.0, 31.5, 31.0, 30.5, 30.0, 29.5, 29.0, 28.5, 28.0, 27.5, 27.0, 26.5, 26.0, 25.5, 25.0, 24.5, 24.0, 23.5, 23.0, 22.5, 22.0, 21.5, 21.0, 20.5, 20.0, 19.5, 19.0, 18.5, 18.0, 17.5, 17.0, 16.5, 16.0, 15.5, 15.0, 14.5, 14.0, 13.5, 13.0, 12.5, 12.0, 11.5, 11.0, 10.5, 10.0, 9.5, 9.0, 8.5, 8.0, 7.5, 7.0, 6.5, 6.0, 5.5, 5.0, 4.5, 4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.0, 1.5, 1.0, 0.5, 0.0 ppm.

[0 2 1 5]

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 5 4 1 6) の
調製

【化 2 4 6】

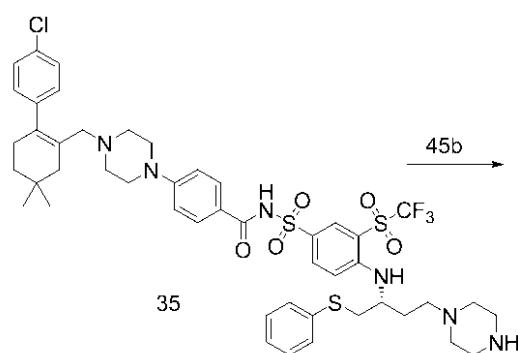


化合物35(25mg)、45a(12mg)、DIPSEA(60μL)、及びNaI(1.6mg)の2mLの1,4-ジオキサン混合物を90°で一夜加熱した。その後、この混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相を水で1回、NH₄Cl(水溶液)で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、8.8mgの純粋なXZ-15416を得た。収率26%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.35(s, 1H), 8.09-7.98(m, 1H), 7.72(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40-7.29(m, 5H), 7.25-7.20(m, 1H), 7.10(d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06-6.95(m, 3H), 6.89(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73(d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.66-6.55(m, 1H), 6.53-6.42(m, 1H), 4.98-4.82(m, 1H), 3.93-3.80(m, 1H), 3.76-3.40(m, 6H), 3.32-2.64(m, 17H), 2.43-1.97(m, 16H), 1.70-1.66(m, 1H), 1.52-1.41(m, 2H), 1.01-0.95(m, 6H) ppm.

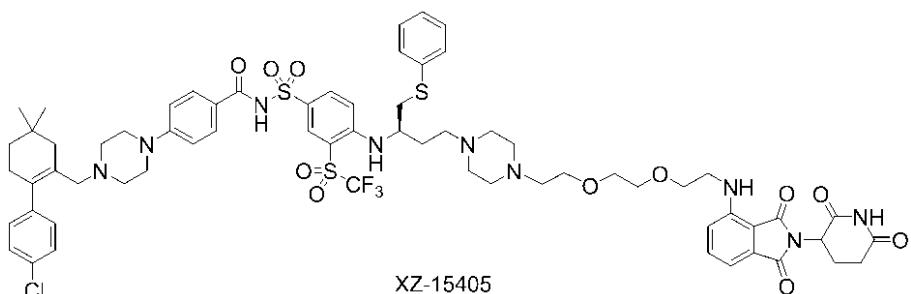
[0 2 1 6]

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 5 4 0 5) の調製

【化 2 4 7】



10



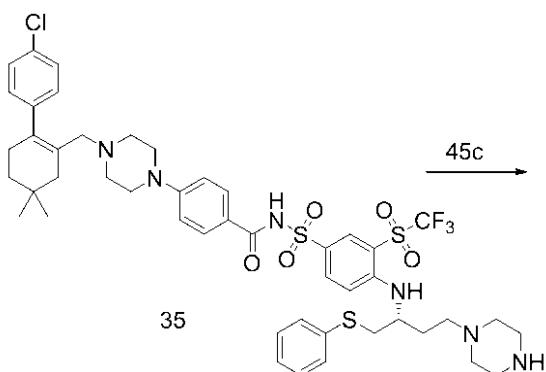
20

化合物35(10mg)、45b(6mg)、TEA(20μL)、及びNaI(1.0mg)の2mLの1,4-ジオキサン混合物を80℃で一夜加熱した。この反応混合物をその後水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相を水で1回、NH₄Cl(水溶液)で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、5.8mgの純粋なXZ-15405を得た。収率42%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.33(s, 1H), 8.02(t, J = 8.9Hz, 1H), 7.76(d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.41-7.33(m, 2H), 7.32-7.27(m, 3H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.10(dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.92(m, 3H), 6.88(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56-6.40(m, 2H), 4.96-4.73(m, 1H), 3.86-3.40(m, 11H), 3.33-2.51(m, 17H), 2.50-1.79(m, 16H), 1.74-1.60(m, 1H), 1.48-1.37(m, 2H), 0.95(d, J = 5.4 Hz, 6H) ppm.

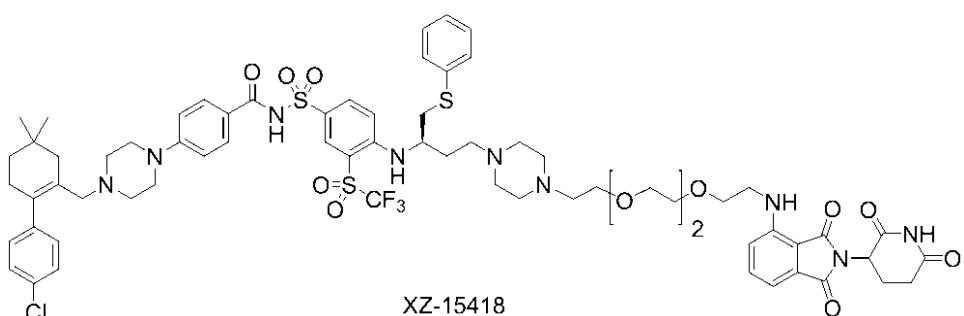
〔 0 2 1 7 〕

4 - (4 - ((4 ' - クロロ - 4 , 4 -ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ピフェニル] - 2 -イル) メチル) ピペラジン - 1 -イル) - N - ((4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 -イル) - 1 , 3 -ジオキソイソインドリン - 4 -イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 -イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 -イル) アミノ) - 3 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド (XZ - 15418) の調製

【化 2 4 8】



10



20

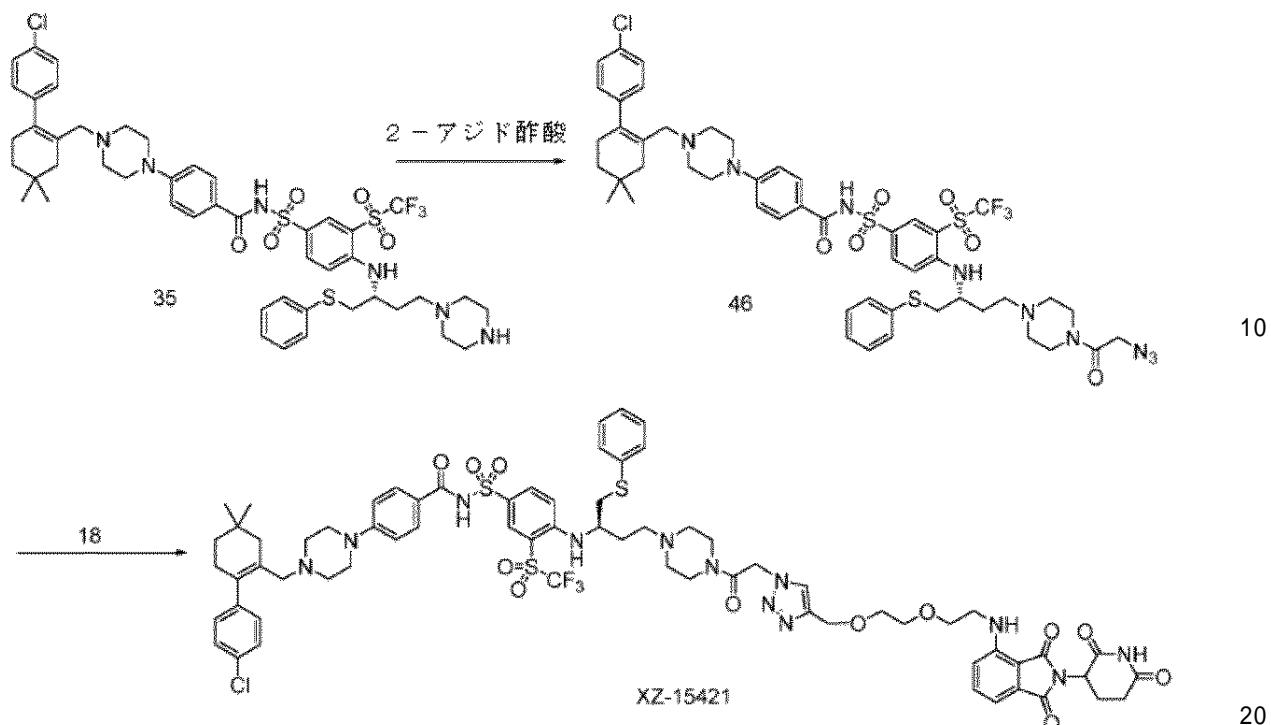
化合物35(42mg)、45c(24mg)、DIPSEA(100μL)、及びNaI(3mg)の3mLの1,4-ジオキサン混合物を90°で一夜加熱した。この反応混合物をその後水に注ぎ、EtOAcで抽出した。その有機相を水で1回、NH₄Cl(水溶液)で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、16.4mgの純粋なXZ-15418を得た。収率25%。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.31(s, 1H), 8.01(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.81(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47(t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.28(m, 5H), 7.25 - 7.21(m, 1H), 7.08(d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 - 6.85(m, 2H), 6.75(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.54 - 6.43(m, 2H), 4.96 - 4.83(m, 1H), 3.90 - 3.39(m, 15H), 3.28 - 2.68(m, 17H), 2.51 - 1.95(m, 16H), 1.61 - 1.57(m, 1H), 1.47 - 1.41(m, 2H), 0.97 - 0.93(m, 6H) ppm.

〔 0 2 1 8 〕

実施例 1 2 : X Z - 1 5 4 2 1 の合成

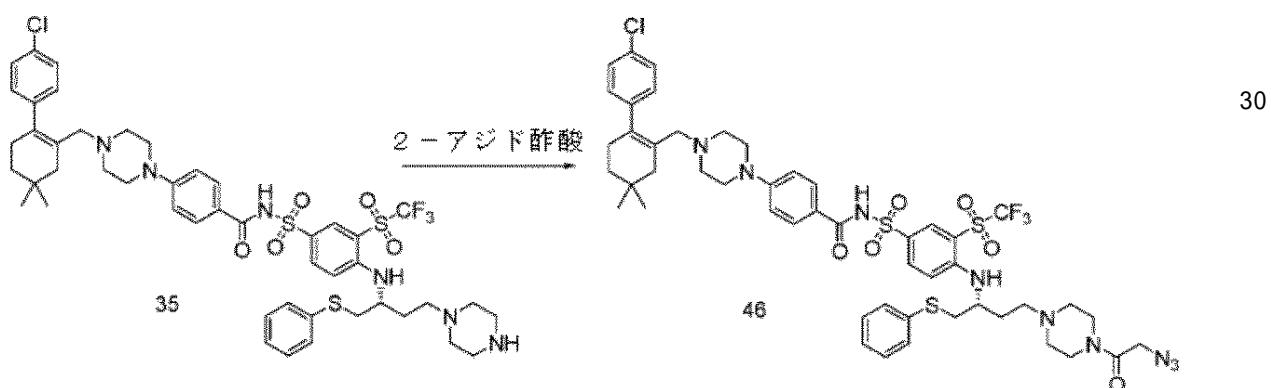
40

【化 249】



(R)-N-(4-(4-(2-アジドアセチル)ピペラジン-1-イル)-1-(フェニルチオ)ブタン-2-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルスルホニル)-4-(4-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(46)の調製

【化 250】



化合物35(48mg)、2-アジド酢酸(8mg)、及びDIPPEA(13μL)の5mLのDMF混合物に、HATU(21mg)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その粗生成物をDCM及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、48mgの化合物46を得た。収率87%。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 3H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.22 (m, 6H), 3.1

40

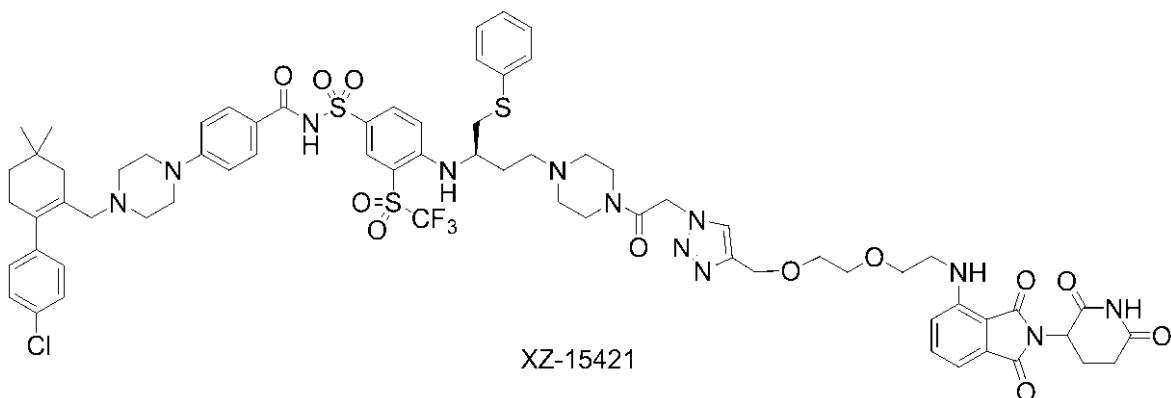
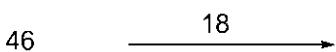
50

1 (d d , J = 13.8 , 4.8 Hz , 1 H) , 2.99 (dd , J = 13.8 , 7.5 Hz , 1 H) , 2.85 (s , 2 H) , 2.50 - 2.21 (m , 1.2 H) , 2.20 - 2.08 (m , 1 H) , 2.03 - 1.96 (m , 2 H) , 1.75 - 1.61 (m , 1 H) , 1.46 (t , J = 6.4 Hz , 2 H) , 0.97 (s , 6 H) ppm .

[0 2 1 9]

4 - (4 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 5 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - ((2 R) - 4 - (4 - (2 - (4 - ((2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イルアミノ) - 3 - (トリフルオロメチルスルホニル) フェニルスルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 5 4 2 1) の調製

【化 251】

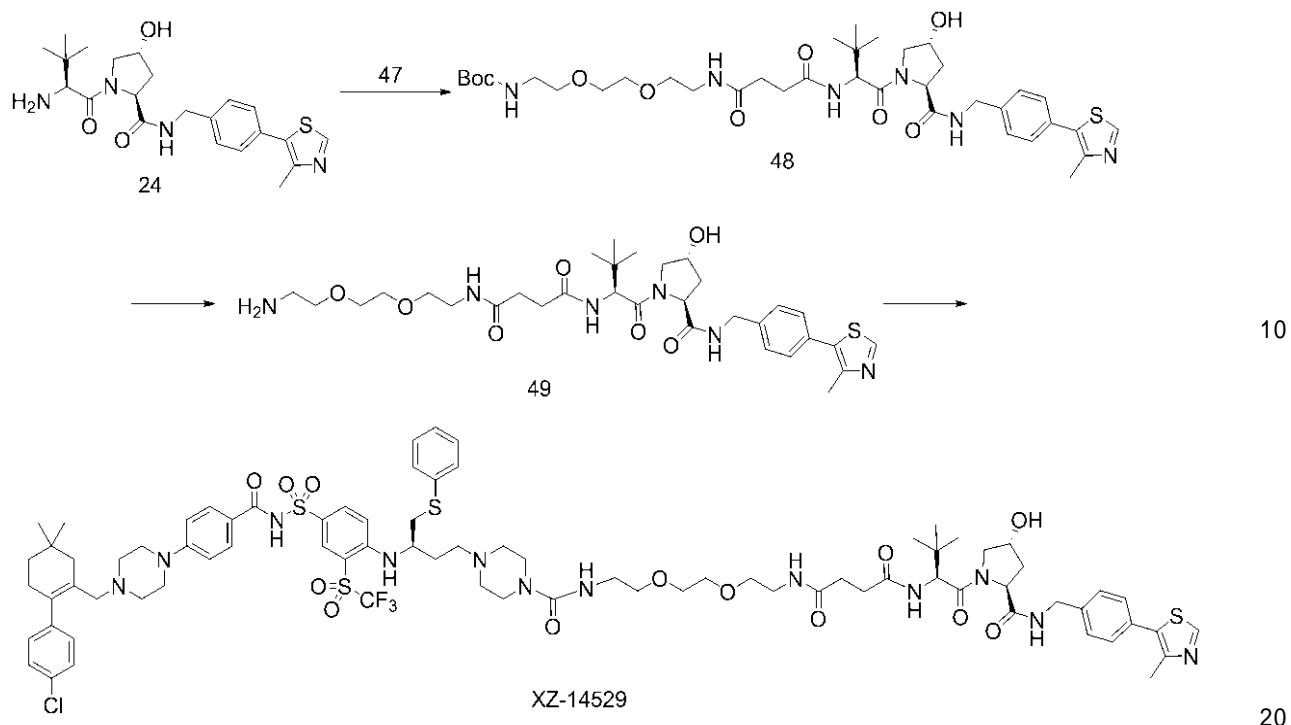


化合物 4-6 (24.0 mg) 及び化合物 1-8 (11.0 mg) の 2 mL の t-BuOH - THF (1:1, v/v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (1.15 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.91 mg) の 0.3 mL の水溶液を加えた。この混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、16.4 mg の XZ-15421 を得た。収率 50%。¹H NMR (400 MHz, d₆-アセトン) δ 9.1 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.92 - 7.78 (m, 3 H), 7.66 - 7.55 (m, 1 H), 7.48 - 7.20 (m, 7 H), 7.17 - 7.00 (m, 6 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.70 - 6.54 (m, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 5.14 - 5.05 (m, 1 H), 4.63 (s, 2 H), 4.33 - 4.25 (m, 1 H), 3.79 - 3.20 (m, 20 H), 3.02 - 2.83 (m, 5 H), 2.58 - 2.11 (m, 14 H), 1.87 - 1.82 (m, 1 H), 1.48 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.00 (s, 6 H) ppm.

(0 2 2 0)

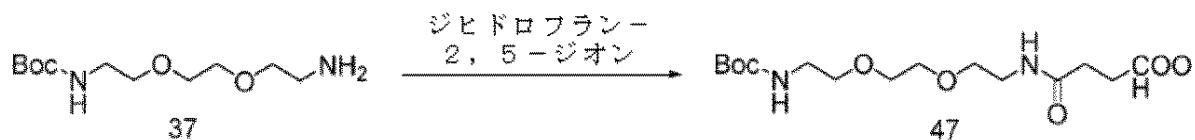
実施例 1 3 : XZ-14529 の合成

【化 2 5 2】



2,2-ジメチル-4,15-ジオキソ-3,8,11-トリオキサ-5,14-ジアザオクタデカン-18酸(47)の調製

【化 2 5 3】

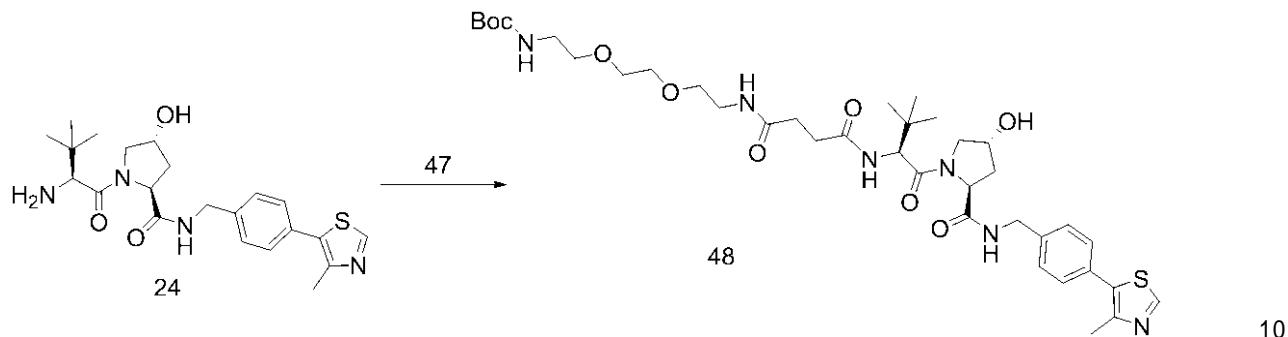


化合物37(250mg)、ジヒドロフラン-2,5-ジオン(120mg)、及びTEA(210μL)の10mLのDCM混合物を室温で一夜攪拌した。この反応混合物をその後水に注ぎ、DCMで抽出した。その有機相を1NのHCl(水溶液)で1回、ブラインで1回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、320mgの化合物47を得た。収率92%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 3.72-3.51(m, 8H), 3.49-3.42(m, 2H), 3.39-3.26(m, 2H), 2.74-2.62(m, 2H), 2.58-2.44(m, 2H), 1.46(s, 9H) ppm.

【 0 2 2 1 】

tert-ブチル((S)-15-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-16,16-ジメチル-10,13-ジオキソ-3,6-ジオキサ-9,14-ジアザヘプタデシル)カルバメート(48)の調製

【化254】

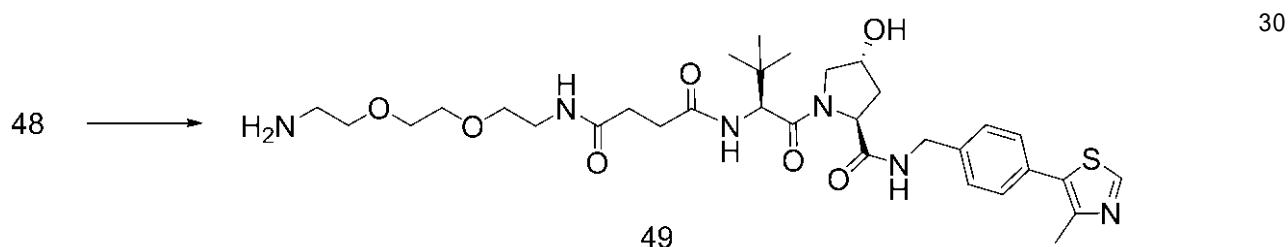


化合物47(100mg)、化合物24(190mg)、及びDIPSEA(167μL)の10mLのDCM混合物に116mgのHATUを加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した後、水に注ぎ、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、136mgの化合物48を得た。収率62%。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.67(s, 1H), 7.53(br s, 1H), 7.40-7.29(m, 4H), 6.97(br s, 1H), 6.53(br s, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.72(t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.62-4.44(m, 3H), 4.33(dd, $J = 15.0, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 4.12-3.91(m, 1H), 3.65-3.46(m, 9H), 3.45-3.22(m, 4H), 2.55-2.37(m, 8H), 2.21-2.09(m, 1H), 1.43(s, 9H), 0.91(s, 9H) ppm.

【0222】

N1-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)-N4-((S)-1-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド(49)の調製

【化255】



化合物48(100mg)の10mLのDCM混合物にTFA(440μL)を加えた。この反応物を室温で2日間攪拌した。その後、これを NaHCO_3 (水溶液)で中和し、DCMで抽出した。その有機相をブラインで1回洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固して、粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに用いることができる。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.67(s, 1H), 7.67-7.58(m, 1H), 7.39-7.28(m, 5H), 6.94(d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 4.56-4.30(m, 4H), 4.03(d, $J = 10.9\text{ Hz}$, 1H), 3.64-3.49(m, 9H), 3.43-3.34(m, 2H), 2.89(t, $J = 4.9\text{ Hz}$, 2H), 2.57-2.36(m, 8H), 2.20-2.13(m, 1H), 0.95(s, 9H) ppm.

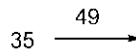
【0223】

N1-(2-(2-(2-(4-(R)-3-((4-(N-(4-(4-(4-

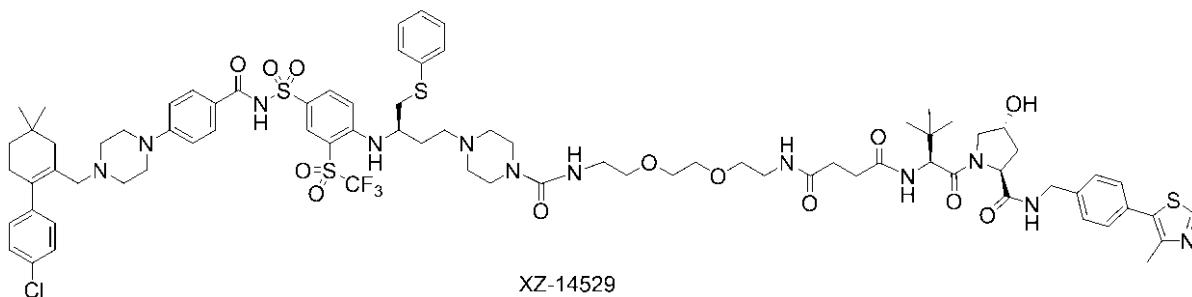
50

- クロロ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンゾイル) スルファモイル) - 2 - ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - (フェニルチオ) プチル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド) エトキシ) エトキシ) エチル) - N 4 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) スクシンアミド (X Z - 1 4 5 2 9) の調製

【化 256】



10



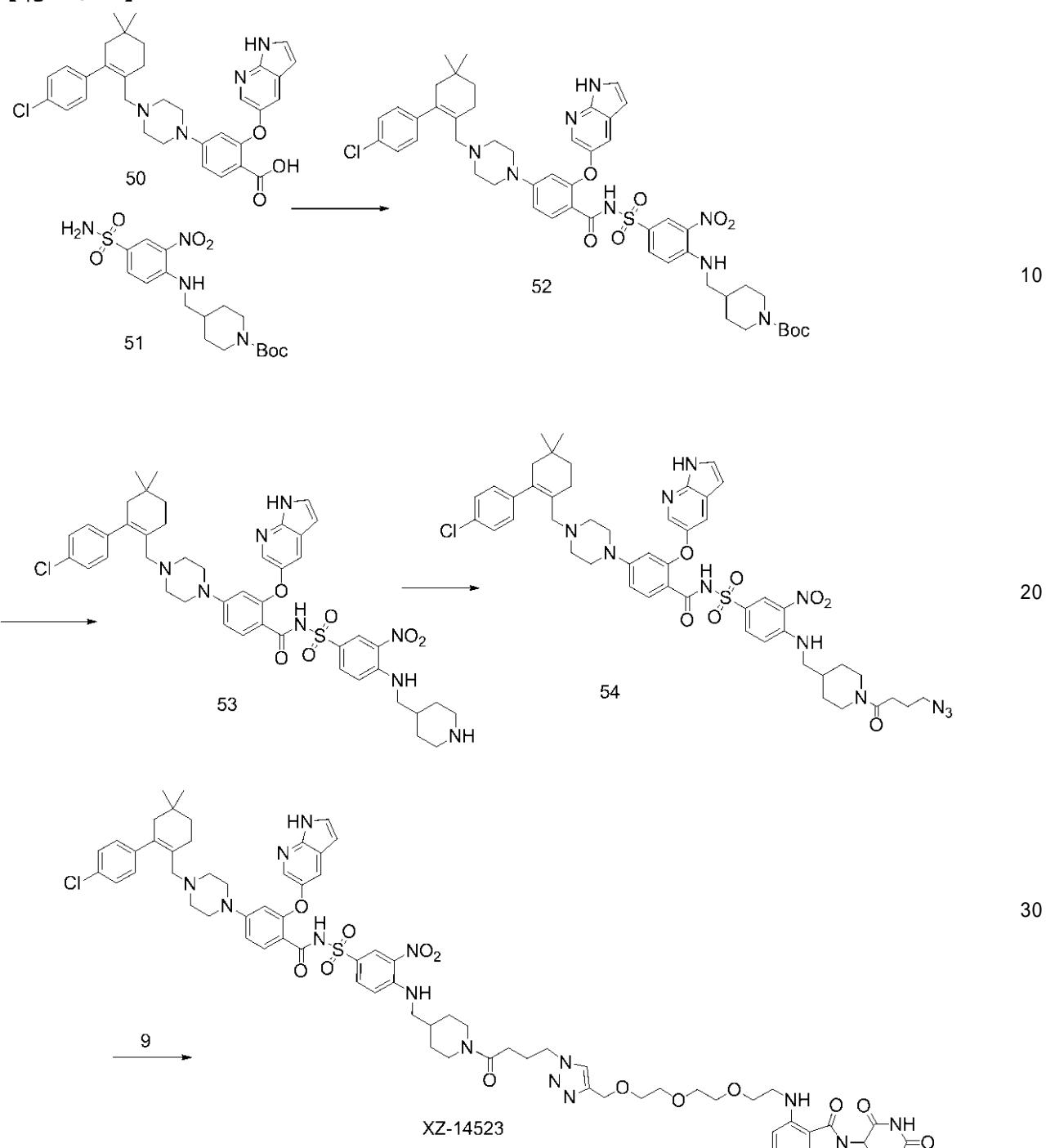
20

化合物 49 (2.6 mg) 及び CDI (7.7 mg) の 2 mL の THF 混合物を室温で 1 時間攪拌した。化合物 35 (14.6 mg) 及び DIPEA (0.05 mL) をその後加えた。この混合物を一夜攪拌し、NH₄Cl (水溶液) の添加によってクエンチし、DCM で抽出し、その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、2.1 . 1 mg の化合物 XZ 14529を得た。収率 8.5 %。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) δ 8.70 (s , 1 H) , 8.32 (s , 1 H) , 8.03 (d , J = 8.8 Hz , 1 H) , 7.95 - 7.76 (m , 3 H) , 7.50 - 7.38 (m , 2 H) , 7.37 - 7.34 (m , 4 H) , 7.32 - 7.17 (m , 5 H) , 7.06 - 6.95 (m , 3 H) , 6.78 (d , J = 8.9 Hz , 2 H) , 6.65 (d , J = 9.4 Hz , 1 H) , 5.87 - 5.72 (m , 1 H) , 4.66 - 4.47 (m , 4 H) , 4.45 - 4.33 (m , 1 H) , 4.01 - 3.22 (m , 23 H) , 3.16 - 3.03 (m , 2 H) , 2.84 (s , 2 H) , 2.52 - 1.98 (m , 24 H) , 1.75 - 1.63 (m , 1 H) , 1.48 (t , J = 6.3 Hz , 2 H) , 0.99 (m , 15 H) ppm.

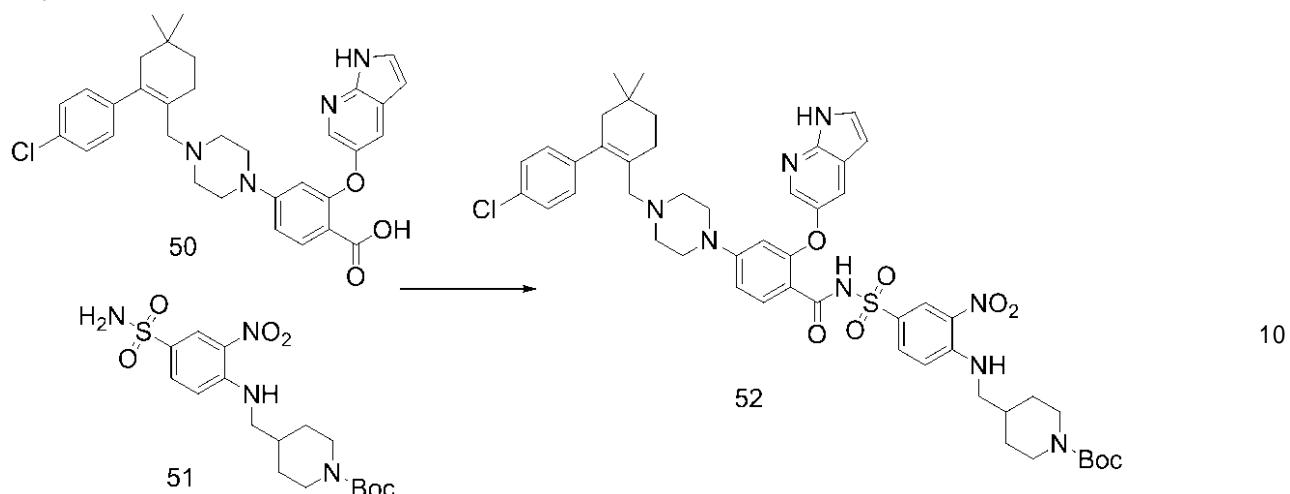
【0224】

実施例 14 : XZ - 14523 の合成

【化257】



【化258】

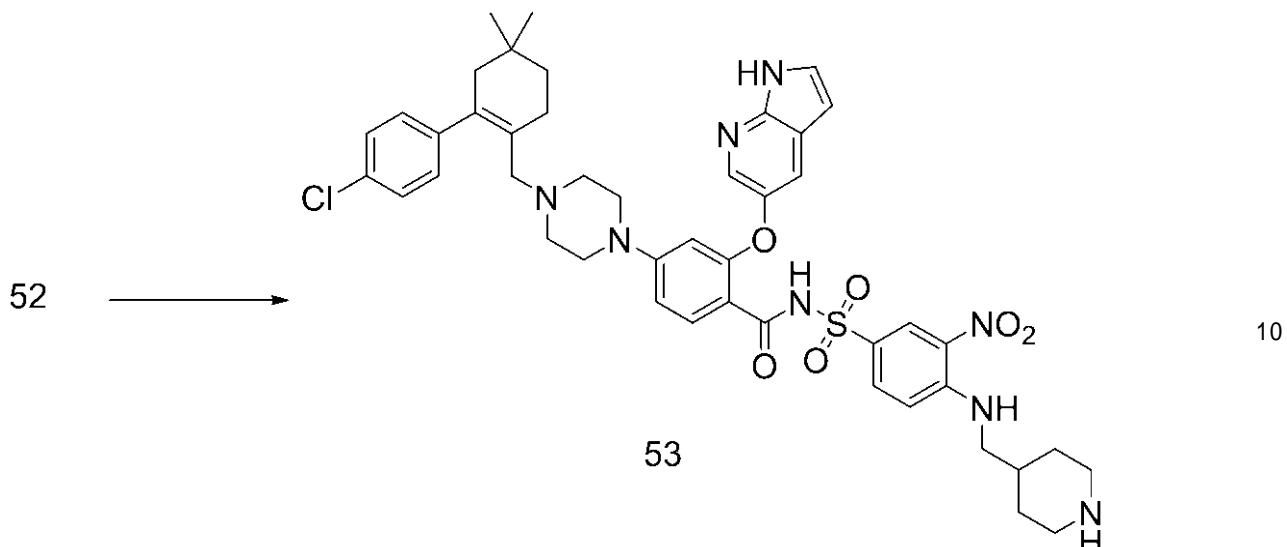


化合物 50 (571 mg)、51 (415 mg)、D M A P (244 mg)、E D C 1 (250 mg)、及びT E A (280 μ L)の20 mLのD C M混合物を室温で一夜攪拌した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をD C M及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、758 mgの純粋な生成物を黄色固体として得た。収率79%。¹H N M R (400 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (br s, 1 H), 9.72 (br s, 1 H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.52 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.53 - 7.43 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.94 - 6.83 (m, 3 H), 6.60 - 6.47 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.27 - 4.13 (m, 2 H), 3.32 - 3.20 (m, 2 H), 3.13 - 3.01 (m, 4 H), 2.83 - 2.65 (m, 4 H), 2.26 - 2.10 (m, 6 H), 1.96 (s, 2 H), 1.92 - 1.74 (m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.25 - 1.18 (m, 2 H), 0.93 (s, 6 H) ppm.

【0225】

2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(3-ニトロ-4-(ピペリジン-4-イルメチルアミノ)フェニルスルホニル)ベンズアミド(53)の調製

【化259】

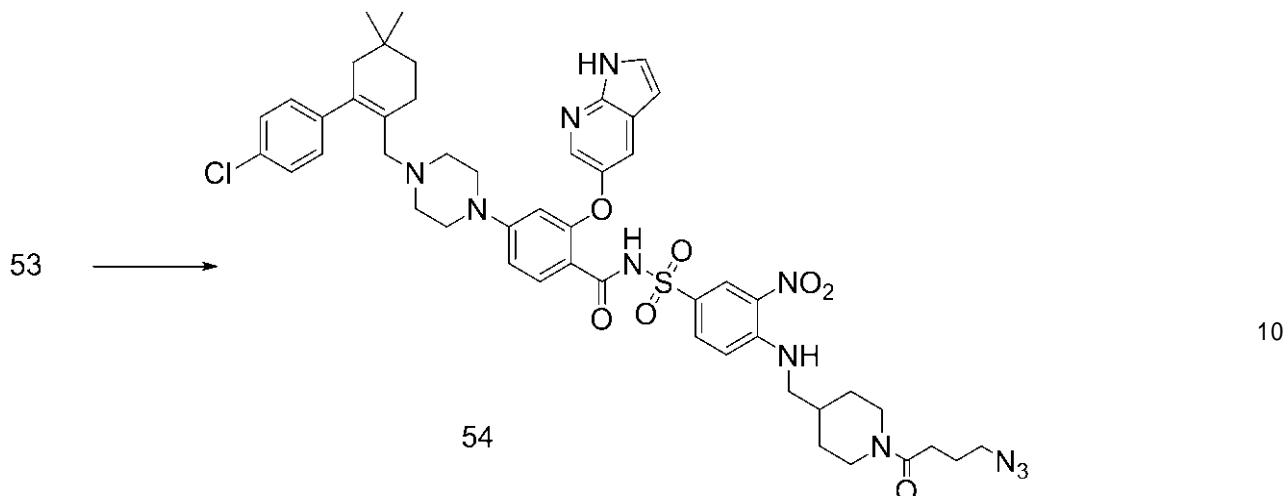


化合物 52 (578 mg) の 20 mL の DCM 溶液に、TFA (440 μ L) を加えた。この反応混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、Et₂O をその残渣に加えた。沈殿した固体を濾過により集め、これをさらに精製することなく次のステップに直接用いることができる。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 11.88 - 11.54 (m, 2H), 9.34 (br s, 1H), 8.66 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.59 - 8.45 (m, 2H), 8.29 - 8.08 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.84 - 3.44 (m, 4H), 3.39 - 3.15 (m, 6H), 3.10 - 2.60 (m, 6H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 5H), 1.49 - 1.26 (m, 4H), 0.91 (s, 6H) ppm.

【0226】

2 - ((1H - ピロ [2,3-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - N - ((4 - ((1 - (4 - アジドブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) - 4 - ((4' - クロロ - 5,5 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - [1,1' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ベンズアミド (54) の調製

【化260】



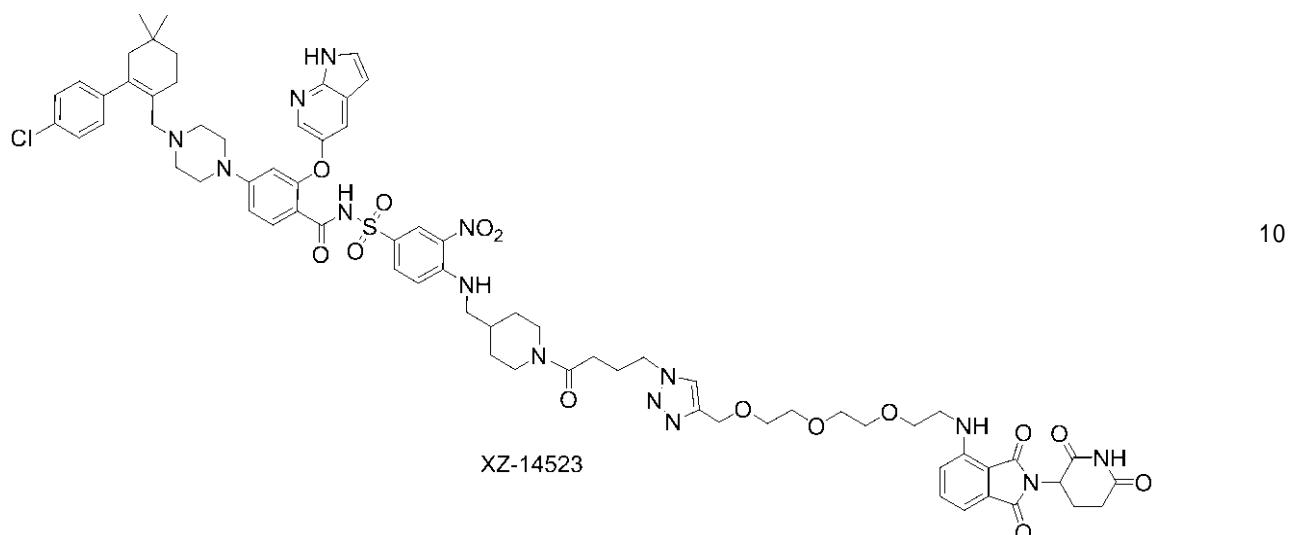
化合物 53 (60 mg)、4-アジドブタン酸 (7 mg)、及びD I P E A (42 μ L) の 5 mL の D C M 溶液に、H A T U (20 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、その粗生成物を D C M 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、46 mg の化合物 54 を得た。収率 94 %。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.14 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.52 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.27 - 8.10 (m, 2 H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.44 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.01 - 6.76 (m, 3 H), 6.62 - 6.43 (m, 2 H), 5.98 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 3.94 (d, J = 13.8 Hz, 1 H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.34 - 3.20 (m, 2 H), 3.13 - 2.98 (m, 5 H), 2.74 (s, 2 H), 2.58 (t, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.29 - 2.09 (m, 6 H), 2.04 - 1.82 (m, 7 H), 1.40 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.28 - 1.18 (m, 2 H), 0.93 (s, 6 H) ppm.

【0227】

2 - ((1H - ピロ [2,3-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - ((4' - クロロ - 5,5 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - [1,1' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((1 - (4 - ((2 - (2 - ((2 - (2,6 - ジオキソピベリジン - 3 - イル) - 1,3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) メチル) - 1 H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド (XZ - 14523) の調製

【化261】

54 + 9 →



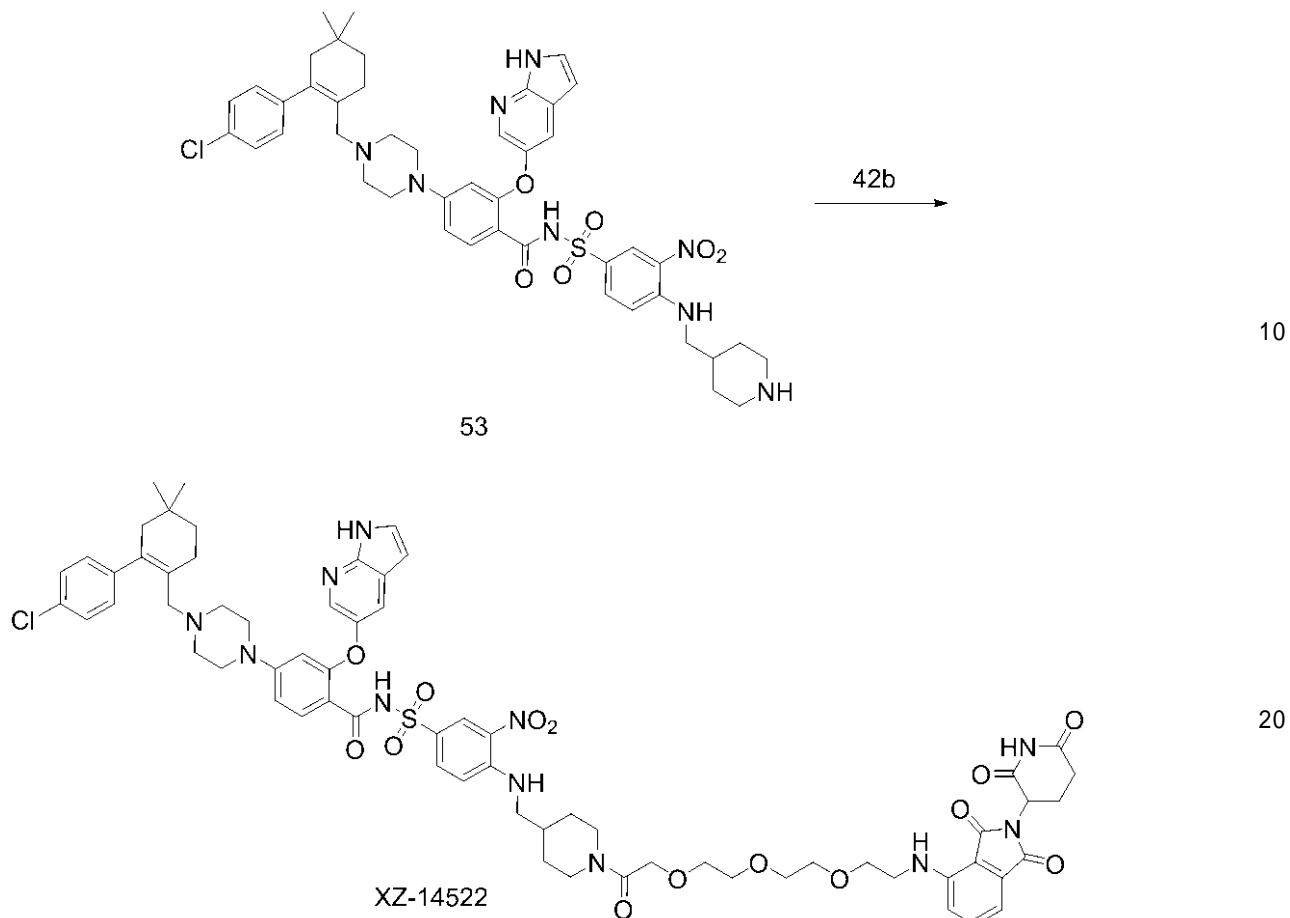
化合物 54 (20.0 mg)、化合物 9 (10.0 mg) の 2 mL の t - BuOH - THF (1 : 1, v / v) 混合物に、アルゴン下、CuSO₄ · 5H₂O (1.0 mg) 及びアスコルビン酸ナトリウム (0.8 mg) の 0.3 mL の水溶液を加えた。この混合物を 55 で 3 時間攪拌し、DCM で抽出した。その有機相をブライൻで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。その粗生成物を、DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、23.2 mg の XZ-15423 を得た。収率 82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (br s, 1H), 9.88 (br s, 1H), 9.61 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 - 8.46 (m, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 - 6.83 (m, 4H), 6.61 - 6.39 (m, 3H), 5.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.76 - 4.63 (m, 3H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.88 - 3.62 (m, 11H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 4H), 3.02 - 2.69 (m, 6H), 2.55 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.11 (m, 11H), 2.00 - 1.80 (m, 5H), 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 2H), 0.93 (s, 6H) ppm.

【0228】

実施例 15 : XZ-14522 の合成

2 - ((1H - ピロロ [2,3-b] ピリジン - 5 - イル) オキシ) - 4 - ((4' - クロロ - 5,5 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - [1,1' - ピフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((1 - (2 - (2 - (2 - ((2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1,3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ニトロフェニル) スルホニル) ベンズアミド (XZ-14522) の調製

【化262】



化合物 53 (12 mg)、化合物 42b (5 mg)、HATU (4 mg)、及び DIP
EA (20 mg) の 3 mL の DCM 溶液を室温で 2 時間攪拌した。NH₄Cl (水溶液)
をその後加え、DCM で抽出した。その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na
₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離
液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、10.8 mg の純粋な XZ-145
22 を得た。収率 82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.24
(d, J = 6.9 Hz, 1H), 10.10 (br s, 1H), 9.82 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (t, J = 5.3 Hz,
1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.6
2 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.7
8 (m, 4H), 6.60 - 6.43 (m, 3H), 6.04 - 5.81 (m, 1H), 5.01 - 4.85 (m, 1H), 4.63 (d, J = 12.5 Hz
, 1H), 4.39 - 4.00 (m, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 10H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.31 - 2.67 (m, 12H), 2.
59 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.27 - 1.81 (m, 12H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.26 - 1.24 (m, 2H), 0.9
3 (s, 6H) ppm.

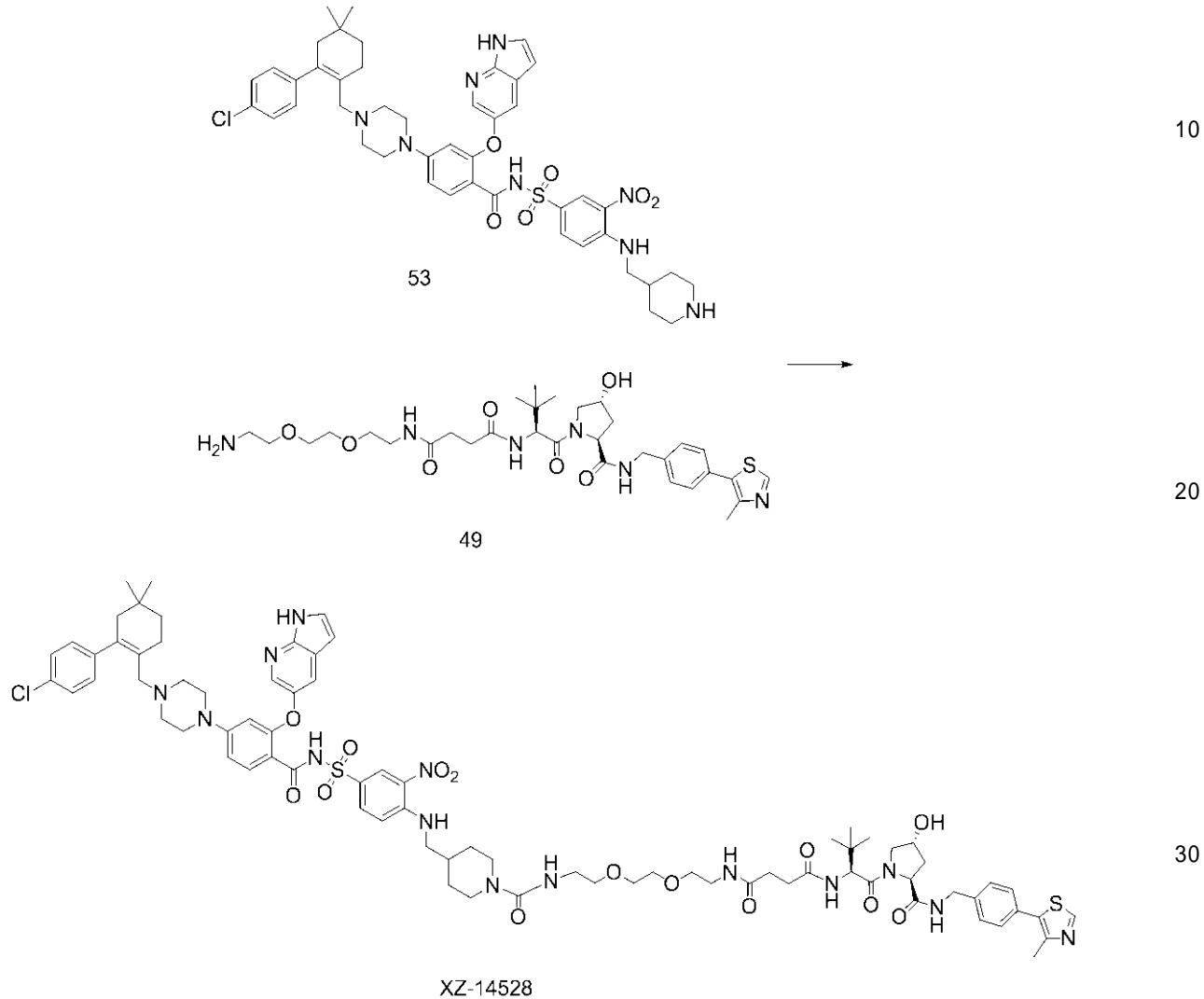
【0229】

実施例 16 : XZ-14528 の合成

N1 - (2 - (2 - (2 - (4 - ((4 - (N - (2 - ((1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ) - 4 - (4 - ((4' - クロロ - 5,5 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル)メチル)ピペラ

ジン - 1 - イル) ベンゾイル) スルファモイル) - 2 - ニトロフェニル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド) エトキシ) エトキシ) エチル) - N 4 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) スクシンアミド (XZ - 14528) の調製

【化 263】



化合物 49 (26 mg) 及び CDI (7.7 mg) の 2 mL の THF 混合物を室温で 1 時間攪拌した。化合物 53 (18.1 mg) 及び DIPEA (0.05 mL) をその後加えた。この混合物を一夜攪拌し、NH₄Cl (水溶液) を加えてクエンチし、DCM で抽出し、その有機相を水で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、16.8 mg の化合物 XZ - 14528 を得た。収率 72%。¹

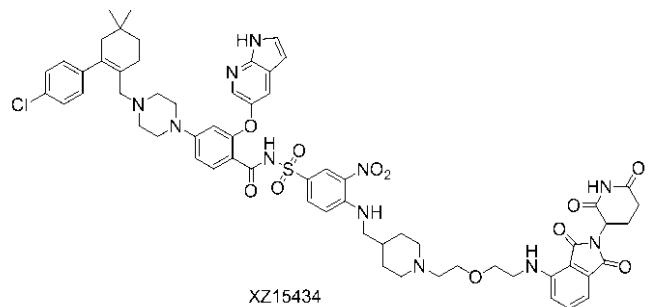
H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 - 8.43 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 3H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.47 (m, 3H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.24 - 5.17 (m, 1H), 4.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63 -

4.47 (m, 3H), 4.35 (dd, J = 15.0, 5.2 Hz, 1H),
 , 4.10 - 3.89 (m, 4H), 3.64 - 3.47 (m, 12H), 3.
 46 - 3.37 (m, 4H), 3.24 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.
 15 - 3.01 (m, 4H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.60 - 2.
 38 (m, 8H), 2.20 - 1.76 (m, 8H), 1.42 - 1.34 (m
 , 2H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 15H
) ppm.

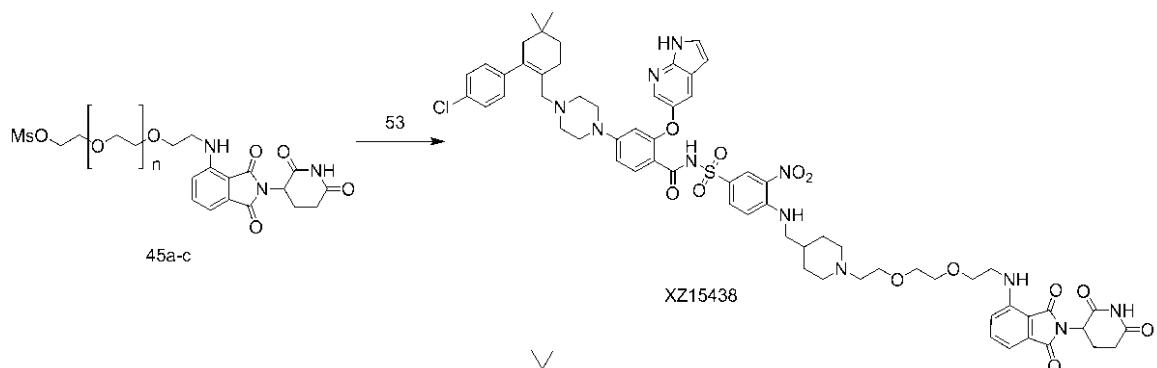
【0230】

【化264】

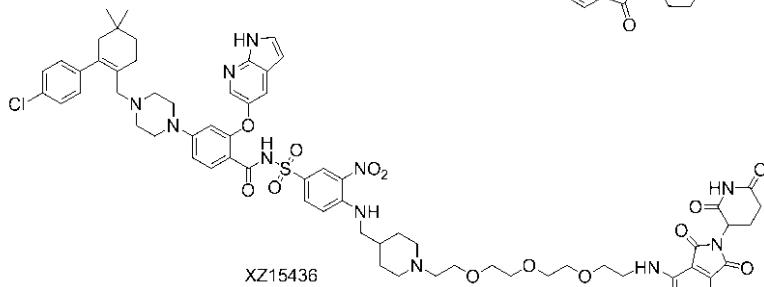
10



20



30

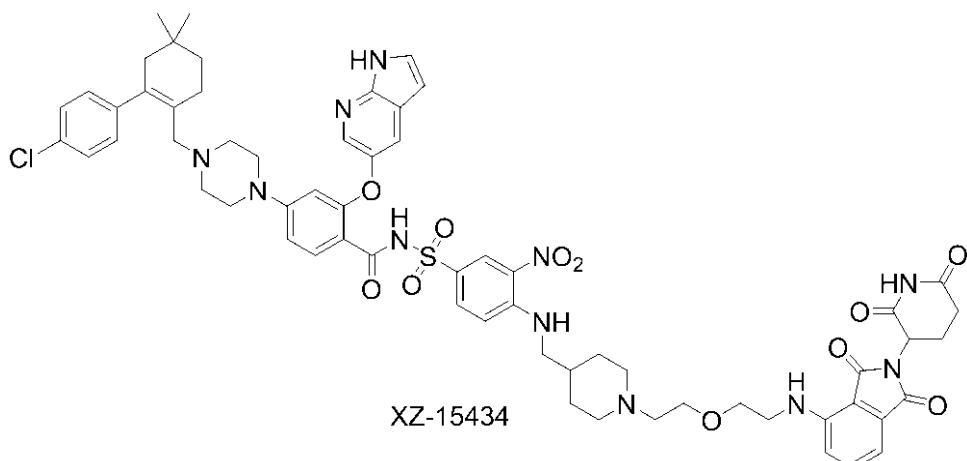
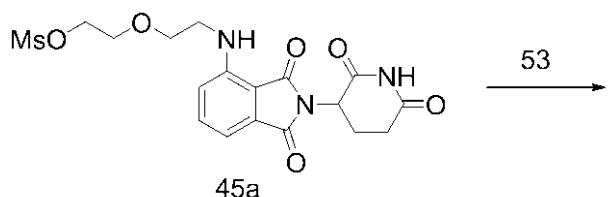


実施例17：XZ-15434の合成

2-(1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-((1-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-3-ニトロフェニルスルホニル)ベンズアミド(XZ-15434)の調製

40

【化265】



化合物 53 (37 mg)、化合物 45a (14 mg)、D I P E A (100 μL)、及び NaI (3 mg) の 2 mL の 1,4-ジオキサン混合物を 90°で一夜加熱した。この混合物をその後水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その有機相を水で 1 回、NH₄Cl (水溶液) で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、10.7 mg の化合物 XZ-15434 を得た。収率 31%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 4H), 3.30 - 2.58 (m, 15H), 2.24 - 1.83 (m, 12H), 1.45 - 1.31 (m, 4H), 0.92 (s, 6H) ppm.

【0231】

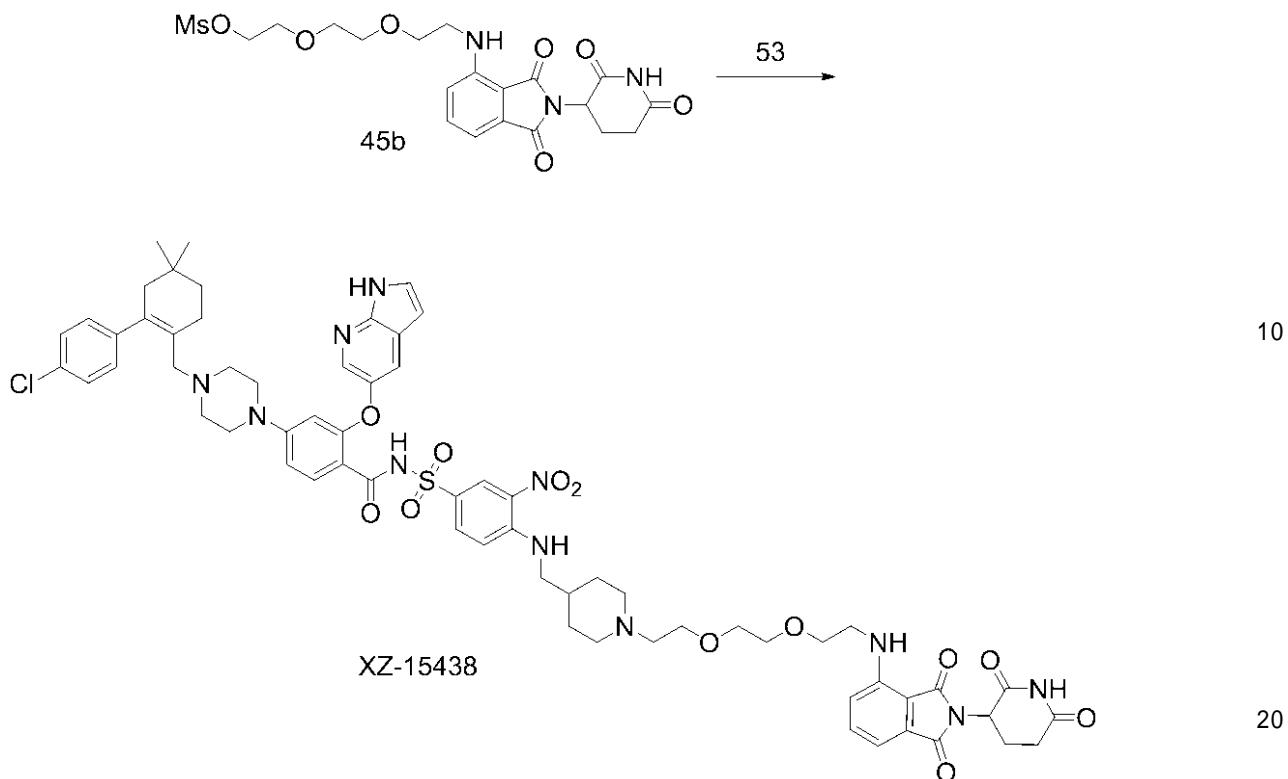
30

実施例 18 : XZ-15438 の合成

2-(1H-ピロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(4-((1-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソビペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イルアミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)ピペリジン-4-イル)メチルアミノ)-3-ニトロフェニルスルホニル)ベンズアミド (XZ-15438) の調製

40

【化 2 6 6】



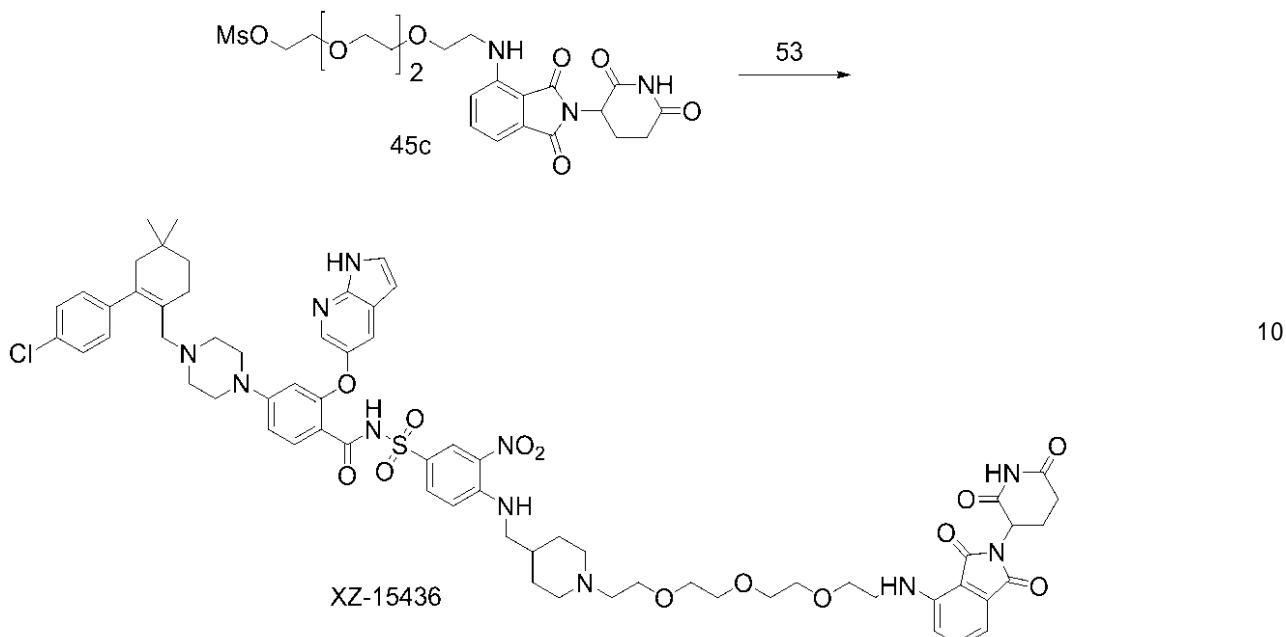
化合物 53 (37 mg)、化合物 45b (15 mg)、Dipea (100 µL)、及び NaI (3 mg) の 2 mL の 1,4-ジオキサン混合物を 90 度一夜加熱した。この混合物をその後水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その有機相を水で 1 回、NH₄Cl (水溶液) で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、11.7 mg の化合物 XZ-15438 を得た。収率 31%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) δ 10.61 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.82 (m, 3H), 6.70 - 6.43 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.15 - 4.90 (m, 1H), 4.17 - 3.83 (m, 2H), 3.78 - 3.58 (m, 8H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.21 - 2.73 (m, 15H), 2.25 - 1.94 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 4H), 0.93 (s, 6H) ppm.

[0 2 3 2]

実施例 1 9 : X Z - 1 5 4 3 6 の合成

2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルオキシ) - 4 - ((2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エニル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (4 - ((1 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル) メチルアミノ) - 3 - ニトロフェニルスルホニル) ベンズアミド (X Z - 1 5 4 3 6) の調製

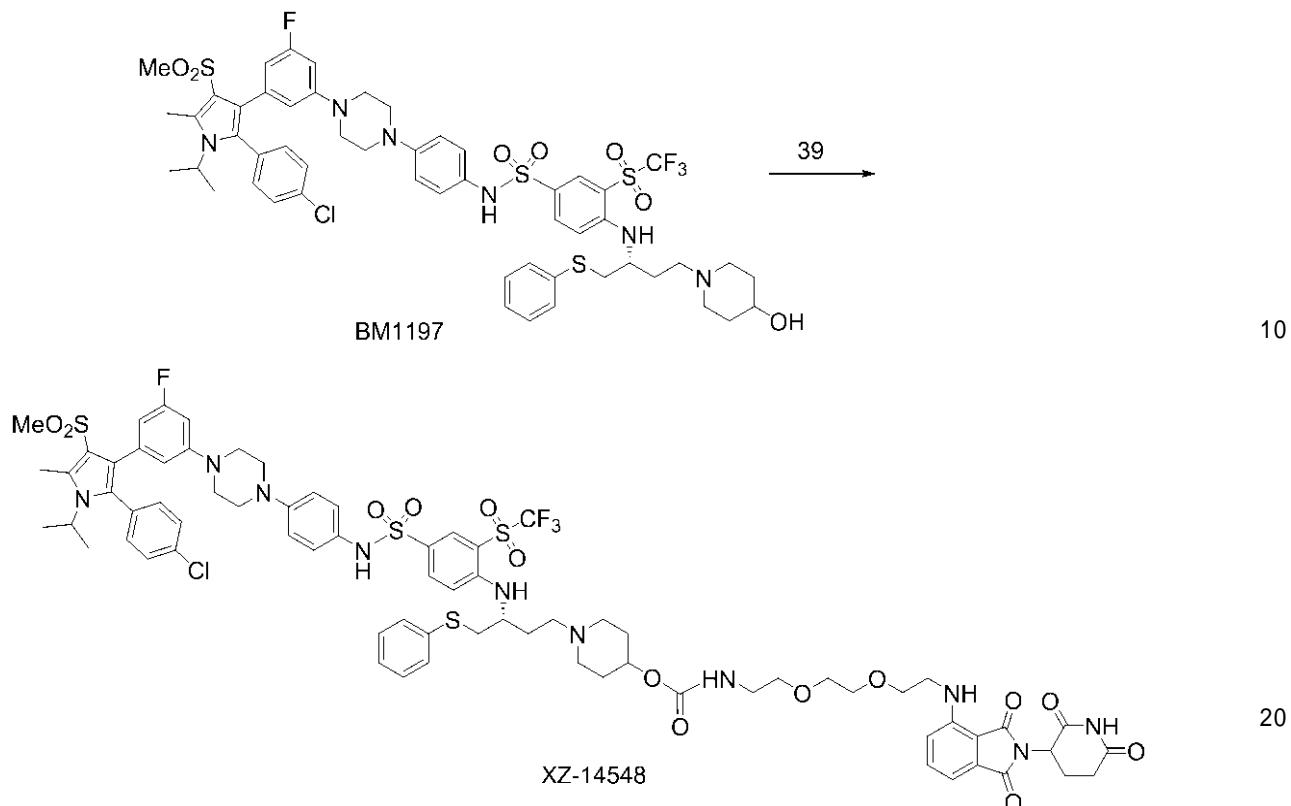
【化267】



化合物 53 (37 mg)、化合物 45c (16 mg)、D I P E A (100 μ L)、及び NaI (3 mg) の 2 mL の 1, 4 - ジオキサン混合物を 90 度一夜加熱した。この混合物をその後水に注ぎ、EtOAc で抽出した。その有機相を水で 1 回、NH₄Cl (水溶液) で 1 回、ブラインで 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を DCM 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、15.0 mg の化合物 XZ-15436 を得た。収率 39%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ 及び CD₃OD) 10.59 (br s, 1 H), 10.06 (br s, 1 H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.43 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.54 - 7.42 (m, 2 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.98 - 6.84 (m, 3 H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.61 - 6.45 (m, 3 H), 6.01 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.01 - 4.93 (m, 1 H), 3.94 - 3.79 (m, 2 H), 3.76 - 3.61 (m, 1 H), 3.54 - 3.40 (m, 4 H), 3.27 - 3.17 (m, 2 H), 3.16 - 2.43 (m, 13 H), 2.28 - 2.09 (m, 7 H), 1.98 - 1.82 (m, 5 H), 1.41 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 1.26 - 1.23 (m, 2 H), 0.93 (s, 6 H) ppm.

【0233】

【化268】



実施例20：X Z - 1 4 5 4 8 の合成

1 - ((R) - 3 - ((4 - (N - (4 - (4 - (3 - (2 - (4 - クロロフェニル)
- 1 - イソプロピル - 5 - メチル - 4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピロール - 3 - イル)
- 5 - フルオロフェニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) スルファモイル) - 2
- ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) アミノ) - 4 - (フェニルチオ) ブチル) ピペリジン - 4 - イル (2 - (2 - (2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン
- 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメート (X Z - 1 4 5 4 8) の調製

B M 1 1 9 7 (1 1 . 5 m g) 及び C D I (1 0 m g) の 1 . 5 m L の ジクロロエタン混合物を 6 0 で一夜加熱した。化合物 3 9 (5 . 5 m g) 及び T E A (0 . 3 m L) の 0 . 5 m L の D M S O 溶液をその後加え、得られた混合物を 7 0 に一夜加熱した。室温まで冷却した後、この混合物を水に注ぎ、E t O A c で抽出した。その有機相を水で1回、ブラインで1回洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。この粗生成物を D C M 及びメタノールを溶離液として用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、3 . 6 m g の化合物 X Z - 1 4 5 4 8 を得た。収率 2 2 %。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 7 9 (b r s , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 2 7 (m , 4 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 1 4 - 7 . 0 5 (m , 3 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 4 (m , 3 H) , 6 . 9 1 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 6 . 7 0 (s , 1 H) , 6 . 6 6 - 6 . 5 0 (m , 2 H) , 6 . 4 3 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 6 . 3 0 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 5 . 3 4 - 5 . 2 6 (m , 1 H) , 4 . 9 8 - 4 . 8 8 (m , 1 H) , 4 . 7 3 - 4 . 5 5 (m , 1 H) , 4 . 4 8 - 4 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 9 6 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 7 5 - 3 . 3 7 (m , 1 2 H) , 3 . 2 2 - 3 . 0 3 (m , 1 0 H) , 2 . 9 6 - 2 . 6 1 (m , 1 0 H) , 2 . 5 7 - 2 . 4 3 (m , 1 H) , 2 . 4 0 - 1 . 6 3 (m , 1 1 H) , 1 . 4 5 (d , J = 7 . 1 H z , 6 H) p p m .

【0234】

実施例21：老化細胞を選択的に死滅させる能力に関する式(I)及び式(II)の化合物の評価

正常WI38細胞(NSC)及びIR誘導老化WI38細胞(IR-SC)を媒体または濃度を増加させた式(I)もしくは式(II)の化合物と72時間インキュベートした。これらの細胞を0.25%のトリプシン及び1mMのEDTAで消化し、2%のFBSを含むPBSに取った。ヨウ化プロピジウム(PI、100ng/ml)とともにPBS中で室温にて1分間インキュベートした後、細胞を1,200rpmで6分間遠心分離してPIを除去し、その後、フローサイトメーターを用いた分析用に、2%のFBSを含むPBSに再懸濁した。生存細胞(PI-細胞)をフローサイトメトリーにより一定流量で分析し、細胞数を計数し、媒体で処理された対照細胞のパーセンテージとして計算した。表1は、式(I)の化合物及び式(II)の化合物の正常WI38及びIR誘導老化WI38に対するEC50値を示す。

【0235】

化合物11(XZ-13861)(図2A)及びXZ-12906(図2B)の両方が、用量依存的に正常WI38細胞ではなくIR-SC WI38細胞を選択的に阻害する。

【0236】

実施例22：がん細胞を死滅させる能力に関する式(I)及び式(II)の化合物の評価

RS4;11及びNCI-H146がん細胞を、媒体または濃度を増加させた式(I)及び式(II)の化合物とインキュベートした。処理後72時間で、細胞生存率をMTSにより測定し、EC50を媒体で処理された対照細胞のパーセンテージとして計算した。表1は、RS4;11及びNCI-H146に対する式(I)及び式(II)の化合物のEC50値を示す。

表1：RS4;11及びNCI-H146に対する式(I)及び式(II)の化合物のEC50値

10

20

化合物	WI38 EC50 (μ M)		比	EC50 (nM)		
	NSC	IR-SC		NSC/SC	RS4	NCH-H146
ABT-263	12.6	0.61	20.6	16.00	27.47	
XZ-14439	>20	0.87	>20.88	84.43	69.55	
PZ-15227	>10	0.108	>92	113.62	68.86	10
XZ-15421	>10	<0.1562	>64.02	72.92		
XZ-14510	>10	0.177	>56	219.89	111.98	
XZ-14509	>10	0.226	>44.22	90.00	64.95	
XZ-14515	>10	0.158	>63.27	173.16	79.17	
XZ-14516	>10	0.092	>109	1088.63	517.16	
XZ-14540	>10	1.13	8.86	82.43	76.25	
XZ-14437	>20	4.55	>4.4	460	>250	20
XZ-14529	>10	>10	—	822.56	>2000	
XZ-15416	>10	<0.1562	>64.02	30.71	>10	
XZ-15405	>10	0.152	>65.97	24.78		
XZ-15418	>10	0.172	>58.06	12.33		
ABT-199	>10	>10	—			
XZ-14522	>10	>10	—	46.98	1103.7	30
XZ-14523	>10	>10	—	160.86	1255.91	
XZ-14528	>10	>10	—	396.62	>2000	
XZ-13906	100	2.4	41.67	>2000	>2000	
XZ-14455	5.0	1.47	3.40	>2000	>2000	
XZ-14424	1.6	1.4	1.2			40
XZ-13861	32.8	3.12	10.51			

【0237】

実施例23：老化細胞のタンパク質分解アッセイ

XZ-14439の収縮の増加時(図3A)及び濃度の固定時の時間の経過に対して(図3B)、IR-SC WI38細胞を媒体または濃度を増加させたXZ-14439と18時間インキュベートした。これらの細胞を0.25%のトリプシン及び1mMのEDTAで消化し、1%のホスファターゼ阻害剤カクテル3及び1%のプロテアーゼ阻害剤カクテルを含むRIPA溶解緩衝液に取った。各細胞抽出物から等量のタンパク質(15~

30 μg / レーン) を 12% SDS - PAGE ゲルで分離した。タンパク質を電気泳動により NOVEX PVDF 膜にプロットした。この膜を TBS - T ブロッキング用緩衝液 (5% 無脂肪乳を含む 25 mM Tris - HCl、pH 7.4、3 mM KCl、1 n 40 mM NaCl、及び 0.05% Tween) でブロックし、一次抗体 (所定の最適濃度) で 4 時間に一夜または室温にて 1 時間プローブを行った。TBS - T による徹底した洗浄後、この膜を適切なペルオキシダーゼをコンジュゲートした二次抗体と 1 時間、室温でインキュベートした。TBS - T で 3 回洗浄した後、目的のタンパク質を ECL ウェスタンブロッティング検出試薬で検出し、オートラジオグラフィー (Pierce Biotech, Rockford, IL, USA) で記録した。一次抗体 Bcl - x1 (# 2762)、Bcl - 2 抗体 (# 2872S)、及び - アクチン (13E5、# 4970) は、Cell Signaling より購入した。
10

【0238】

XZ - 14439 は、IR - SC WI38 細胞において Bcl - xL を用量依存的 (図 3A) 及び時間依存的 (図 3B) の両方で枯渇させる。

【0239】

実施例 24：がん細胞におけるタンパク質分解アッセイ

IR - SC WI38 (図 4A) 及び RS4; 11 (図 4B) 細胞を媒体または濃度を増加させた式 (I) もしくは式 (II) の化合物と 6 時間または 16 時間、それぞれ 1 μM (図 4A) 及び 100 nM (図 4B) でインキュベートした。これらの細胞を 1% のホスファターゼ阻害剤カクテル 3 及び 1% のプロテアーゼ阻害剤カクテルを含む RIPA 溶解緩衝液に取った。各細胞抽出物から等量のタンパク質 (15 ~ 30 μg / レーン) を 12% SDS - PAGE ゲルで分離した。タンパク質を電気泳動により NOVEX PVDF 膜にプロットした。この膜を TBS - T ブロッキング用緩衝液 (5% 無脂肪乳を含む 25 mM Tris - HCl、pH 7.4、3 mM KCl、140 mM NaCl、及び 0.05% Tween) でブロックし、一次抗体 (所定の最適濃度) で 4 時間に一夜または室温にて 1 時間プローブを行った。TBS - T による徹底した洗浄後、この膜を適切なペルオキシダーゼをコンジュゲートした二次抗体 (Jackson ImmunoResearch Europe, Suffolk, UK) と 1 時間、室温でインキュベートした。TBS - T で 3 回洗浄した後、目的のタンパク質を ECL ウェスタンブロッティング検出試薬で検出し、オートラジオグラフィーで記録した。一次抗体 Bcl - x1 (# 2762)、Bcl - 2 抗体 (# 2872S)、Bcl - w (# 2724S)、McL - 1 (# 5453S)、及び - アクチン (13E5、# 4970) は、Cell Signaling より購入した。
20
30

【0240】

XZ - 15416、XZ - 15405、XZ - 15418、XZ - 15421、及び PZ - 15227 は、IR - SC WI38 及び RS4; 11 細胞において、Bcl - xL を 1 μM (図 4A) 及び 200 nM (図 4B) で枯渇させる。

【0241】

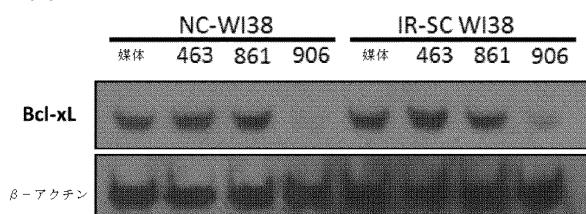
参考文献：

- Aguilar, A., et al., (2013) A potent and highly efficacious Bcl - 2 / Bcl - xL inhibitor, J Med Chem 56 : 3048 - 3067.
40
- Bai, L., et al. (2014) BM - 1197: a novel and specific Bcl - 2 / Bcl - xL inhibitor inducing complete and long - lasting tumor regression in vivo, PLOS One 9 : e99404.
- Baker, D. J., et al., (2011) Clearance of p16INK4a - positive senescent cells delays aging - associated disorders, Nature 479 : 232 - 236.
50

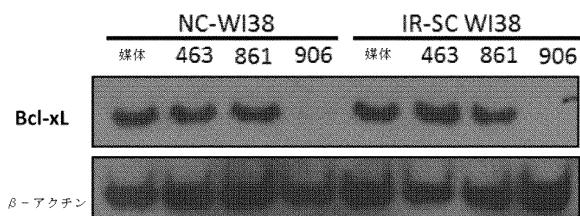
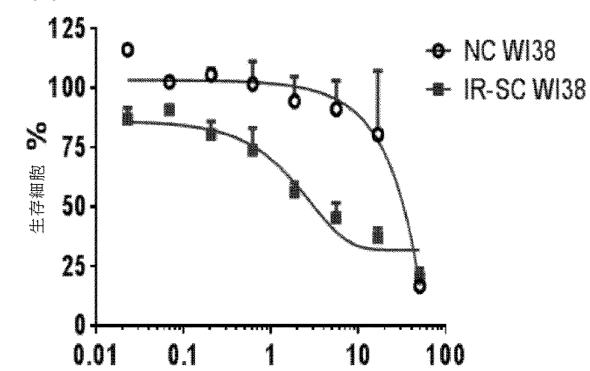
- Baker, D. J., et al., (2016) Naturally occurring p16(INK4a)-positive cells shorten healthy lifespan, *Nature* 530:184-189.
- Bajwa, N., et al., (2012) Inhibitors of the anti-apoptotic Bcl-2 proteins: a patent review, *Expert Opin. Ther. Patents* 22:37-55.
- Bruncko, M., et al., (2007) Studies leading to potent, dual inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL, *J Med Chem* 50:641-662.
- Bruncko, M., et al., (2015) Structure-guided design of a series of MCL-1 inhibitors with high affinity and selectivity, *J Med Chem* 58:2180-2194. 10
- Campisi, J., (2005) Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors, *Cell* 120:513-522.
- Campisi, J., (2011) Cellular senescence: putting the paradoxes in perspective, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 21:107-112.
- Chang, J., et al., (2016) Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice, *Nat. Med.* 22:78-83. 20
- Chen, J., et al., (2012) Structure-based discovery of BM-957 as a potent small-molecule inhibitor of Bcl-2 and Bcl-xL capable of achieving complete tumor regression, *J Med Chem* 55:8502-8514.
- Delbridge, A.R., et al., (2016) Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies, *Nat. Rev. Cancer* 16:99-109. 30
- Jing, L., et al., (2015) Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4, *Chem. Biol.* 22:755-763, 2015
- Rodier, F. and Campisi, J., (2011) Four faces of cellular senescence, *J. Cell Biol.* 192:547-556.
- Park, C.M., et al., (2008) Discovery of an orally Bioavailable Small Molecule Inhibitor of Prosurvival B-Cell Lymphoma 2 Proteins, *J Med Chem* 51:6902-6915. 40
- Pelz, N.F., et al., (2016) Discovery of 2-Indole-acylsulfonamide Myeloid Cell Leukemia 1 (Mcl-1) Inhibitors Using Fragment-Based Methods, *J Med Chem* 59:2054-2066.
- Sleebus, B.E., et al., Quinazoline Sulfonamides as Dual Binders of the Proteins B-Cell Lymphoma 2 and B-Cell Lymphoma Extra Long with Potent Proapoptotic Cell-Based 50

- Activity (2011) J Med Chem 54: 1914 - 1916.
Sleebes, B. E., et al., (2013) Discovery of Potent and Selective Benzothiazole Hydrazone Inhibitors of Bcl-X_L, J Med Chem 56: 5514 - 5540.
- Tanaka, Y., et al., (2013) Discovery of potent Mc1-1/Bcl-xL dual inhibitors by using a hybridization strategy based on structural analysis of target proteins, J Med Chem 56: 9635 - 9645. 10
- Tao, Z. F., et al., (2014) Discovery of a Potent and Selective BCL-XL Inhibitor with in Vivo Activity, ACS Med Chem Lett 5: 1088 - 1093.
- Zhou, H., et al., (2012) Structure-based design of potent Bcl-2/Bcl-xL inhibitors with strong in vivo antitumor activity, J Med Chem 55: 6149 - 6161.
- Lessene, G., et al., (2008) BCL-2 family antagonists for cancer therapy, Nat. Rev. Drug Discov. 7: 989 - 1000. 20
- Vogler, M., et al., (2009) Bcl-2 inhibitors: small molecules with a big impact on cancer therapy, Cell Death Differ. 16: 360 - 367
- Vogler, M., (2014) Targeting BCL2-Proteins for the Treatment of Solid Tumours, Adv. Med. 1 - 14.
- Zhu, Y., et al., (2015) The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs, Aging Cell 14: 644 - 658. 30

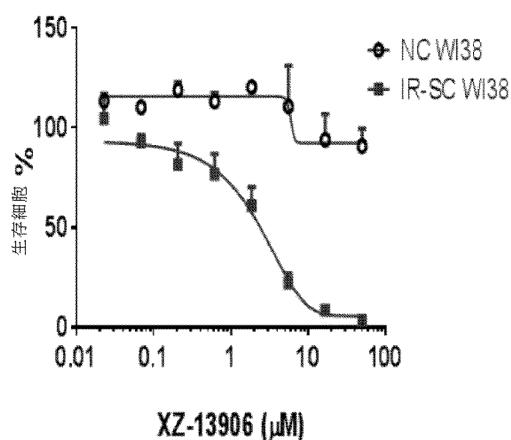
【図1】

**A**

【図2 A】

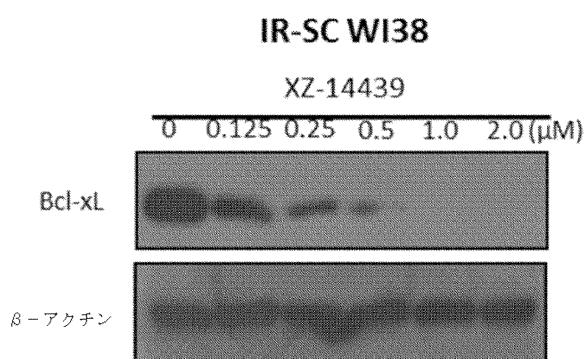
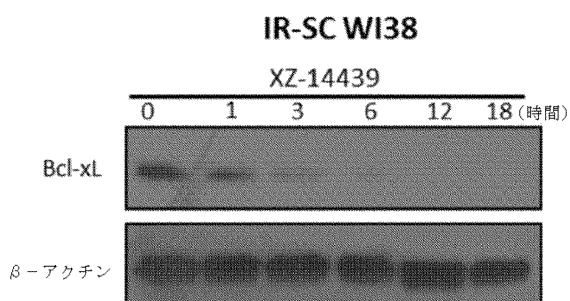
**B**

【図2 B】

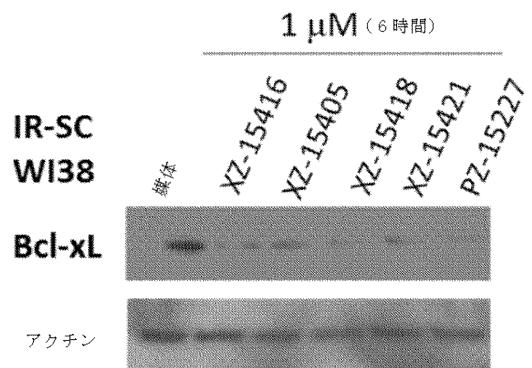
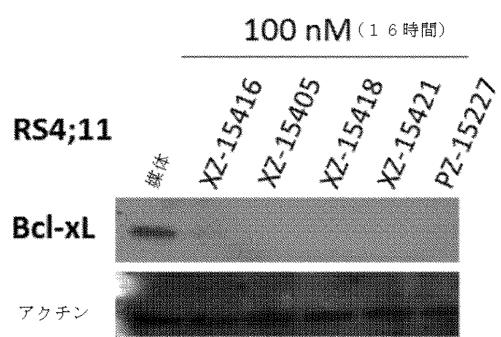


EC50 (μM)		比
NSC	IR-SC	NSC/SC
>100	2.40	>41.67 (IR)

【図3】

**A****B**

【図4】

**A****B**

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/55	(2017.01) A 6 1 K 47/55
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 D	417/14	(2006.01) C 0 7 D 417/14
C 0 7 D	471/04	(2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

(72)発明者 グアンロン・ジェン

アメリカ合衆国72205-7199アーカンソー州リトル・ロック、ウエスト・マーカム・ストリート4301番、ナンバー831、バイオベンチャーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 ダオホン・ジョウ

アメリカ合衆国72205-7199アーカンソー州リトル・ロック、ウエスト・マーカム・ストリート4301番、ナンバー831、バイオベンチャーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 シュアン・ジャン

アメリカ合衆国72205-7199アーカンソー州リトル・ロック、ウエスト・マーカム・ストリート4301番、ナンバー831、バイオベンチャーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 インイン・ワン

アメリカ合衆国72205-7199アーカンソー州リトル・ロック、ウエスト・マーカム・ストリート4301番、ナンバー831、バイオベンチャーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者 ジエンホイ・チャン

アメリカ合衆国72205-7199アーカンソー州リトル・ロック、ウエスト・マーカム・ストリート4301番、ナンバー831、バイオベンチャーズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特表2015-508414(JP, A)

米国特許出願公開第2015/0291562(US, A1)

特表2016-506916(JP, A)

特表2013-543896(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

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