

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7605504号
(P7605504)

(45)発行日 令和6年12月24日(2024.12.24)

(24)登録日 令和6年12月16日(2024.12.16)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	47/55 (2017.01)	A 6 1 K	47/55
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
請求項の数 31 (全165頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2022-527685(P2022-527685)	(73)特許権者	521525697
(86)(22)出願日	令和2年11月13日(2020.11.13)		アプリノイア セラピューティクス リミテッド
(65)公表番号	特表2023-502605(P2023-502605 A)		香港, ワンチャイ, クイーンズ ロード イースト 1 8 3, ホープウェル センター, 3 3 / エフ., 3 3 0 8 エー
(43)公表日	令和5年1月25日(2023.1.25)	(74)代理人	110002572
(86)国際出願番号	PCT/US2020/060459		弁理士法人平木国際特許事務所
(87)国際公開番号	WO2021/097243	(72)発明者	テンベスト, ポール
(87)国際公開日	令和3年5月20日(2021.5.20)		台湾, タイペイ, シンイー ディストリクト, アpartment 9-2, セクション 3, ホーピン イースト ロード, ナンバー 1 9 9
審査請求日	令和5年11月7日(2023.11.7)	(72)発明者	ジャン, ミンークエイ
(31)優先権主張番号	62/935,017		台湾, 1 1 5 0 3 タイペイ シティ, ナ
(32)優先日	令和1年11月13日(2019.11.13)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

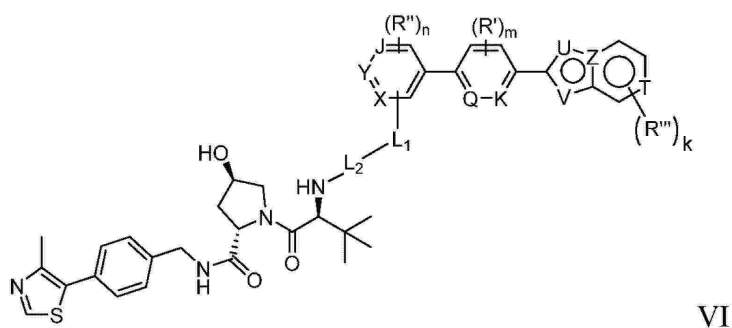
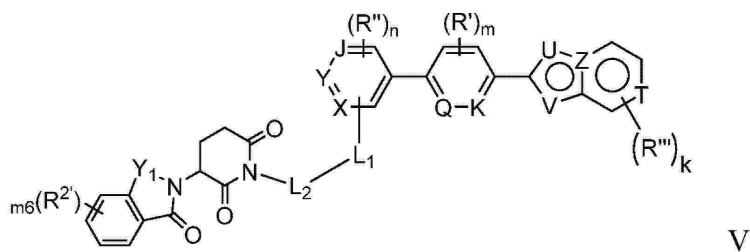
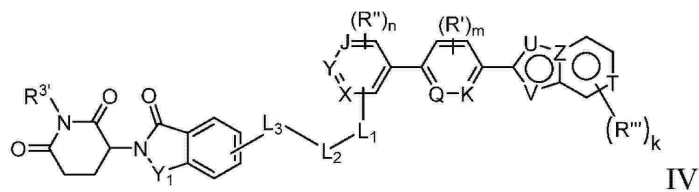
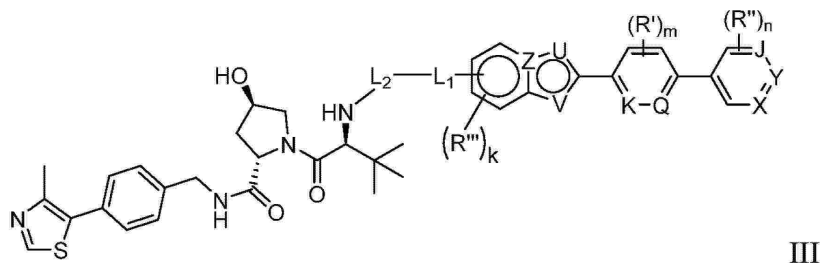
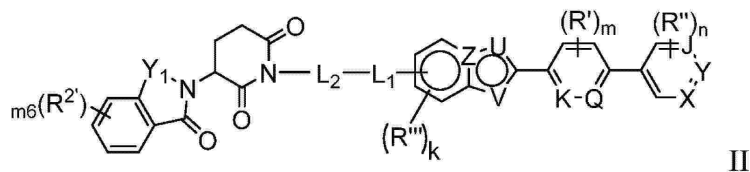
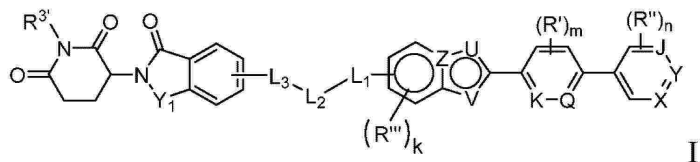
(54)【発明の名称】 タウタンパク質凝集物を分解する化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I～式VI:

【化1】



のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、互変異性体、ラセミ化合物、溶媒和物

[式中、

L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、 R は水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、

L_2 は置換又は非置換 $C_{1\sim 50}$ 炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 又は環状部分で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル又は窒素保護基であり、

Z は C 又は N であり、 U は O 、 S 又は CH であり、

10

20

30

40

50

KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、K及びQは同時にNであることはなく、

各出現のR^{1'}はH、OH、NH₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルキルアミノ、C₁~6アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、

各出現のR¹はH、ハロゲン、OH、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル及びC₁~6アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、

各出現のR^{1'}はH、ハロ、OH、NH₂、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキルアミノ、C₃~6シクロアルキルアミノ、C₃~6シクロアルキル及びC₃~6ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、

JはCR⁶又はNであり、XはCR⁶又はNであり、YはCR⁶又はNであり、J、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、

10

R⁶はH、NH₂、C₁~6アルキル及びC₁~6アルコキシからなる群から独立して選択され、NH₂、C₁~6アルキル又はC₁~6アルコキシはC₁~3アルキル、C₃~6シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、

式Iにおいて、L₃は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、Rは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、R^{3'}はH又はC₁~6アルキルであり、Y₁はCH₂又は

【化2】



20

であり、VはNであり、Z及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、

式IIにおいて、各出現のR^{2'}はH、OH、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ及びNH₂からなる群から独立して選択され、m₆は0、1、2、3又は4であり、Y₁はCH₂又は

【化3】



であり、VはNであり、Z及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、

30

式IIIにおいて、VはNであり、Z及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、

式IVにおいて、L₃は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、Rは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、R^{3'}はH又はC₁~6アルキルであり、Y₁はCH₂又は

【化4】



であり、VはN又はNHであり、TはCH又はNであり、U、Z、V及びTのうちの2つまではヘテロ原子を含有し、

40

式Vにおいて、各出現のR^{2'}はH、OH、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルアミノ及びNH₂からなる群から独立して選択され、m₆は0、1、2、3又は4であり、Y₁はCH₂又は

【化5】



であり、VはN又はNHであり、TはCH又はNであり、U、Z、V及びTのうちの2つまではヘテロ原子を含有し、

式VIにおいて、VはNであり、TはCH又はNであり、U、Z、V及びTのうちの2つまではヘ

50

テロ原子を含有する]。

【請求項 2】

L_2 が場合により置換されている $C_1 \sim 45$ 炭化水素鎖である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

L_2 が置換若しくは非置換カルボシクリレン、置換若しくは非置換ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換アリーレン、置換若しくは非置換ヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、及びこれらの組合せからなる群から選択され、ここで置換基の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 又は環状部分で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル又は窒素保護基である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 4】

L_2 が置換又は非置換 $C_1 \sim 6$ アルキレン、置換又は非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、置換又は非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニレン、置換又は非置換ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキレン、置換又は非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニレン、置換又は非置換ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニレン、置換又は非置換 $C_3 \sim 6$ カルボシクリレン、置換又は非置換3～6員ヘテロシクリレン、置換又は非置換フェニレン、及び置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンからなる群から選択される少なくとも1つの例を含み、ここで置換基の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 又は環状部分で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル又は窒素保護基である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 5】

L_2 が置換又は非置換のメチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレン、 $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-O(CH_2)_4-$ 、 $-O(CH_2)_5-$ 、 $-O(CH_2)_6-$ 、及び $-NH-C(=O)-$ からなる群から選択される少なくとも1つの例を含む、請求項1に記載の化合物。

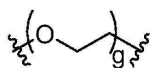
【請求項 6】

L_2 の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子が、1～3個の環ヘテロ原子が窒素及び酸素からなる群から選択される6員ヘテロシクリル基で独立して置き換えられる、請求項3に記載の化合物。

【請求項 7】

L_2 が

【化 6】



30

であり、gが1、2、3、4、5又は6である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 8】

L_2 が部分 $-O-$ 、

【化 7】



40

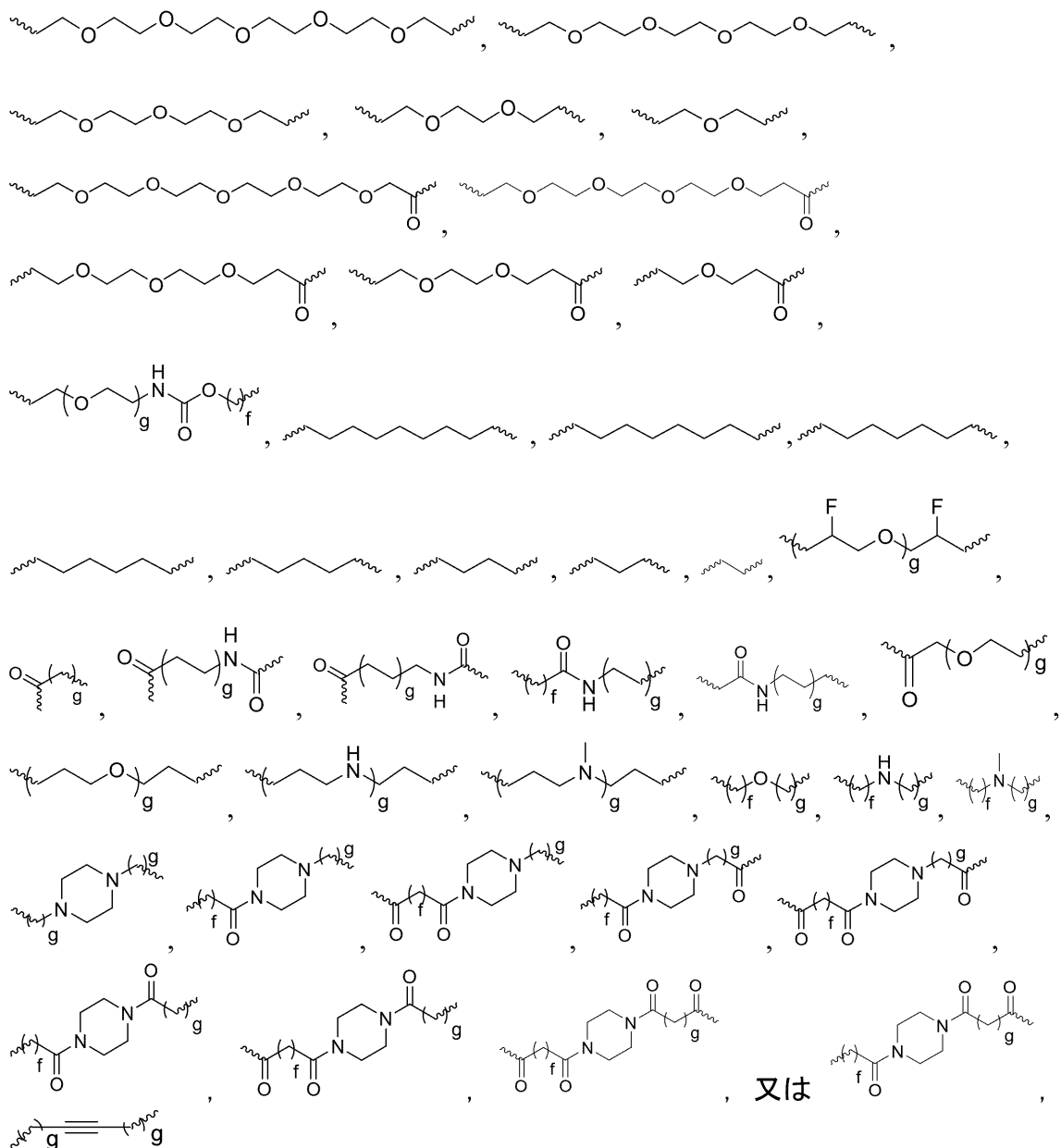
、 $-NHC(=O)-$ 又は $-NH-$ を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

L_2 が

50

【化 8】

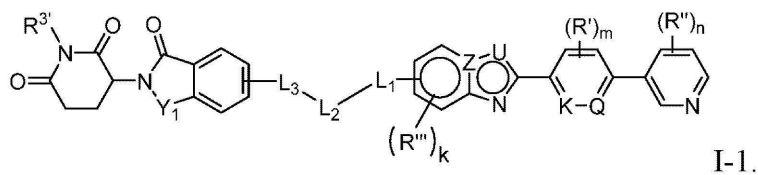


からなる群から選択され、 g が1、2、3、4、5又は6であり、 f が1、2、3、4、5又は6であり、 h が1、2、3、4、5又は6である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 10】

式Iの化合物が式I-1:

【化 9】



の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 11】

式IIの化合物が式II-1:

10

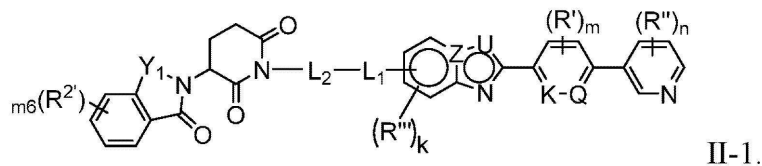
20

30

40

50

【化 1 0】



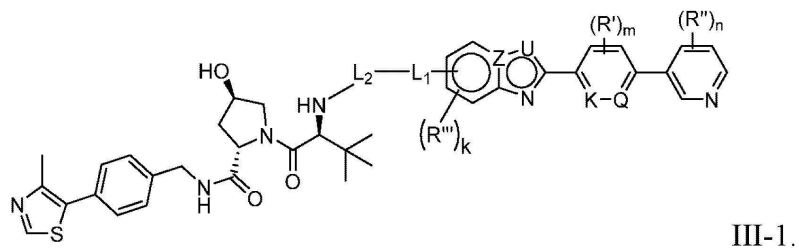
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式IIIの化合物が式III-1:

10

【化 1 1】



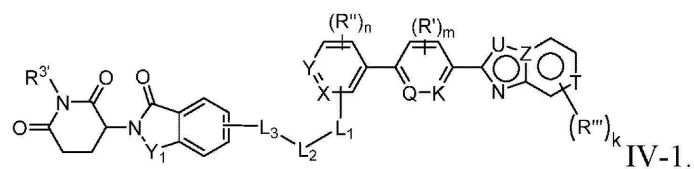
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

式IVの化合物が式IV-1:

【化 1 2】



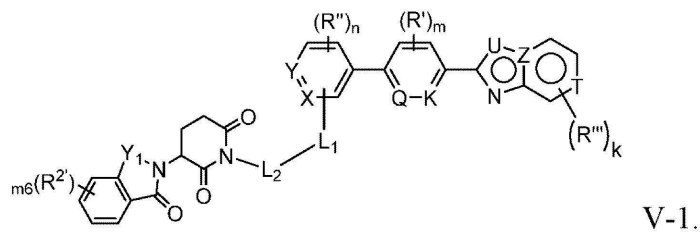
の化合物である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項 1 4】

式Vの化合物がV-1:

【化 1 3】



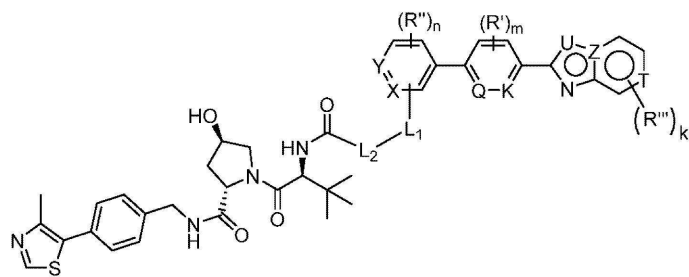
40

の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式VIの化合物が式VI-1:

【化 1 4】



の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式2、7、9、11、12又は14:

10

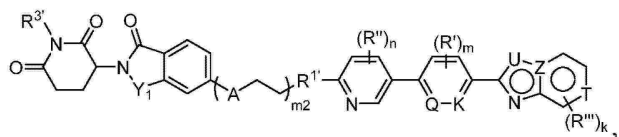
20

30

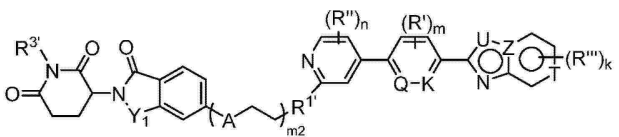
40

50

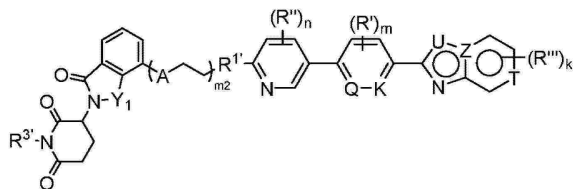
【化 1 5】



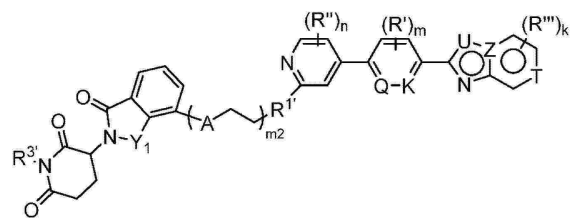
式 2



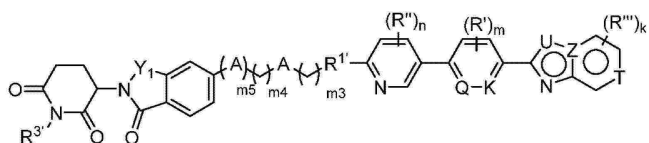
式 7



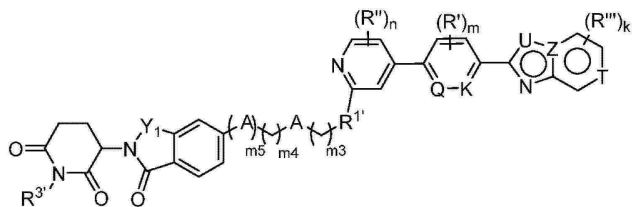
式 9



式 11



式 12



式 14.

の化合物である、請求項13に記載の化合物。

【請求項 1 7】

化合物が式2の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1 \sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化 1 6】



10

20

30

40

50

であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、
【化17】

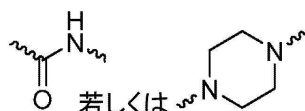


であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、請求項16に記載の化合物。

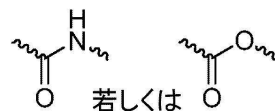
【請求項18】

化合物が式7の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化18】



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、
【化19】

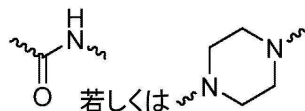


であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3である、請求項16に記載の化合物。

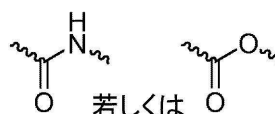
【請求項19】

化合物が式9の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化20】



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、
【化21】



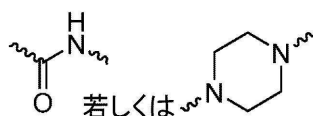
であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミ

ノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項20】

化合物が式11の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化22】



であり、及び/又はm2が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化23】

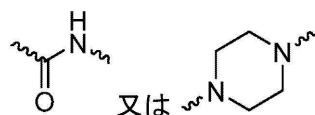


であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又はmが0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項21】

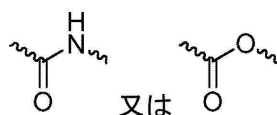
化合物が式12の化合物であり、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、AがO、NH、

【化24】



であり、m3が1、2、3、4、5又は6であり、m4が0、又は1、2若しくは3であり、m5が0、又は1、2若しくは3であり、 $R^{1'}$ がO、NH、

【化25】

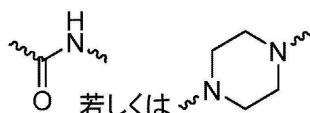


であり、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、mが0、1、2又は3であり、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項22】

化合物が式14の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化26】



であり、及び/又はm3が1、2、3、4、5若しくは6であり、及び/又はm4が0、1、2、3

10

20

30

40

50

若しくは4であり、及び/又は m_5 が0、若しくは1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化27】



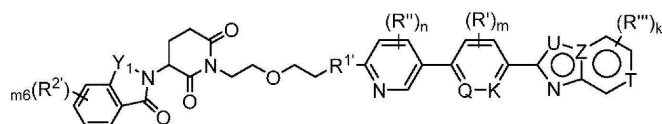
10

であり、及び/又は $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R^1 がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1''}$ がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、請求項16に記載の化合物。

【請求項23】

式4:

【化28】



式4.

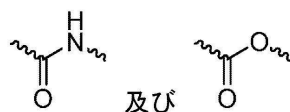
20

の化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項24】

$R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ若しくは NH_2 であり、及び/又は m_6 が0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化29】



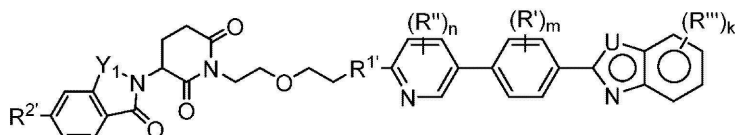
30

であり、及び/又は R^1 がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_1\sim 3$ アルキルアミノであり、及び/又は $R^{1''}$ がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

式4-1:

【化30】



式4-1.

40

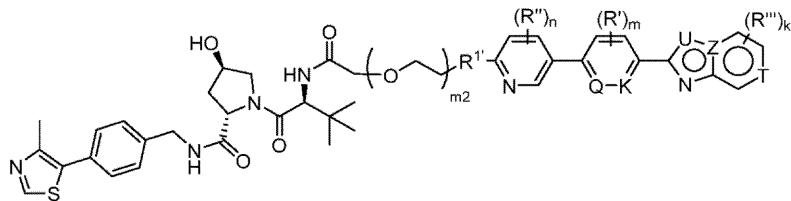
の化合物である、請求項23に記載の化合物。

50

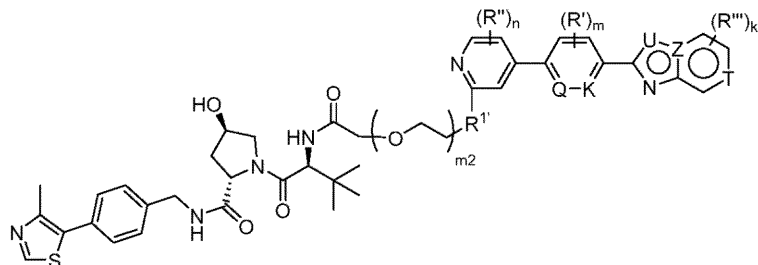
【請求項 26】

式16又は17:

【化 3 1】



式 16



式 17.

の化合物である、請求項15に記載の化合物。

【請求項 27】

化合物が式16の化合物であり、ZがCであり、UがO若しくはSであり、TがCHである、又はZがNであり、UがCHであり、TがCHである、ZがCであり、TがNであり、UがCHである、請求項26に記載の化合物。

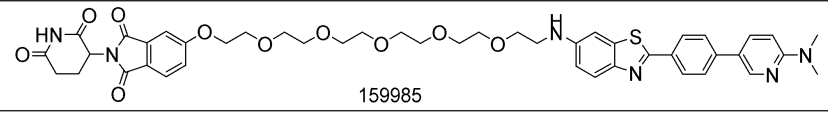
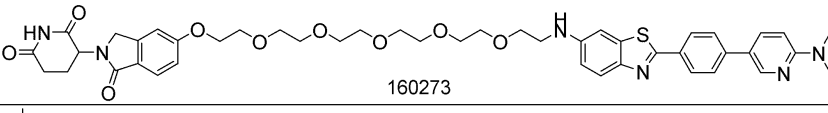
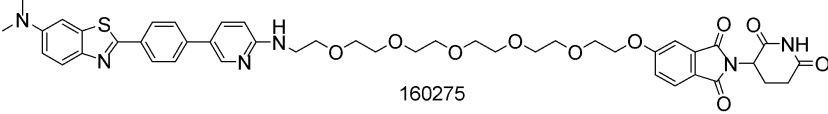
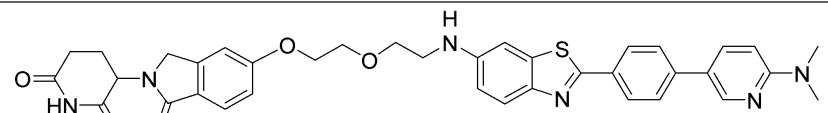
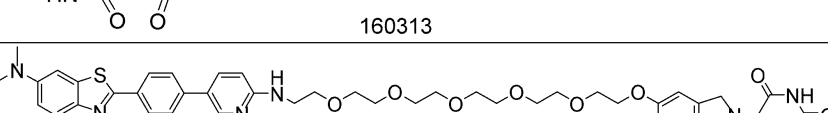
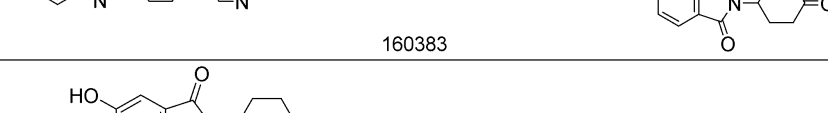
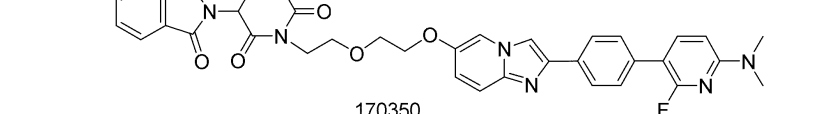
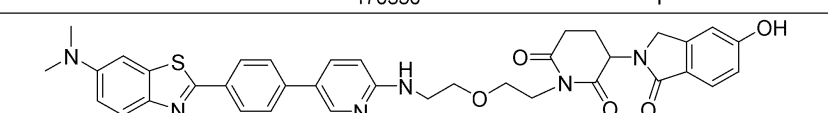
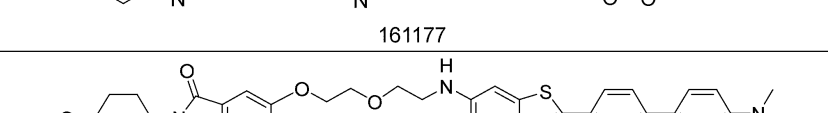
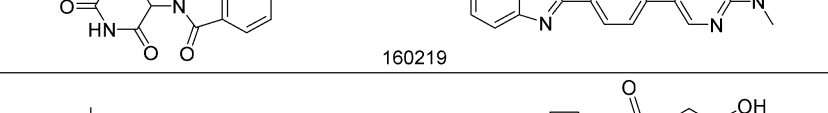
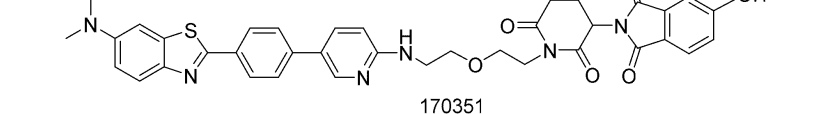
【請求項 28】

化合物が式17の化合物であり、ZがCであり、UがO若しくはSであり、TがCHである、又はZがNであり、UがCHであり、TがCHである、ZがCであり、TがNであり、UがCHである、請求項26に記載の化合物。

【請求項 29】

以下の群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【化 3 2】

	159985
	160273
	160275
	160313
	160383
	170350
	161177
	160219
	170351
	160744
	160939

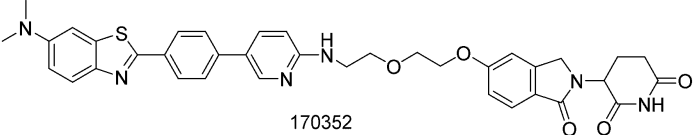
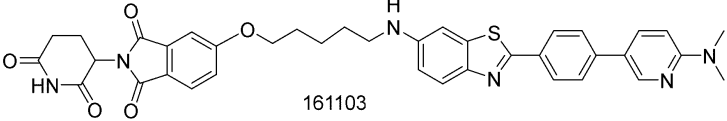
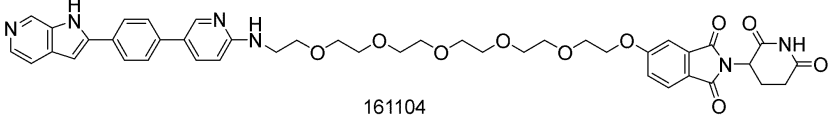
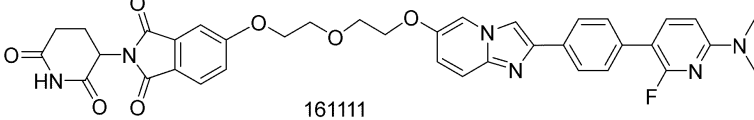
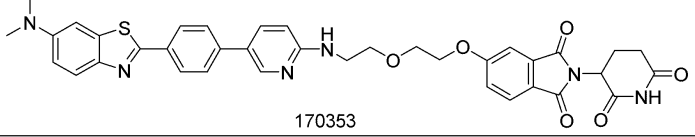
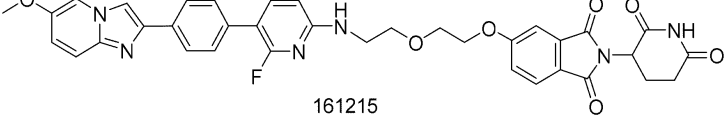
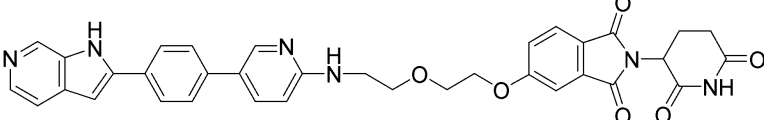
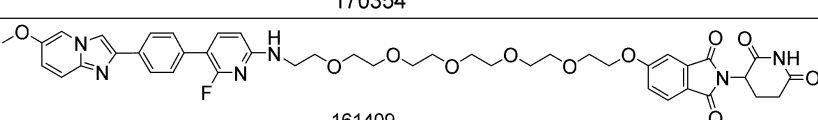
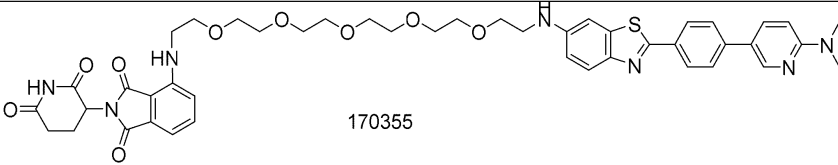
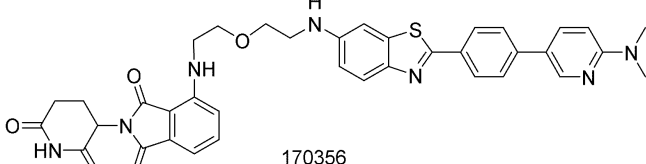
10

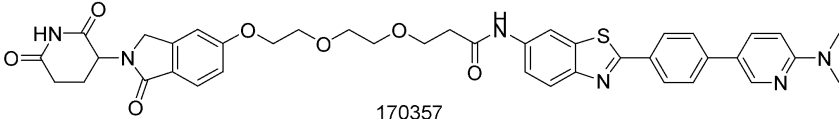
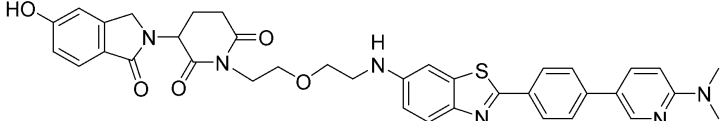
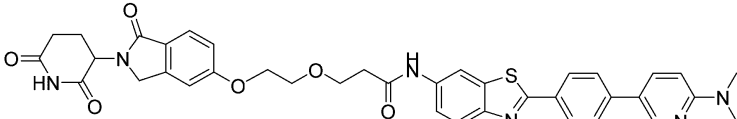
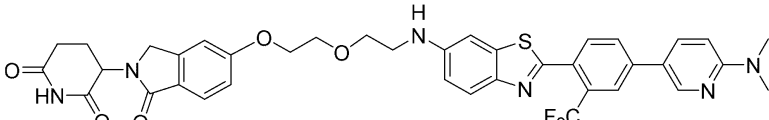
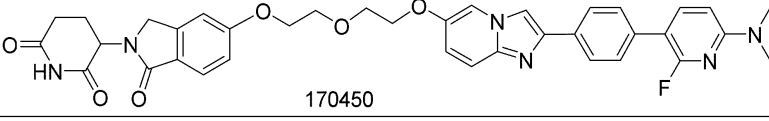
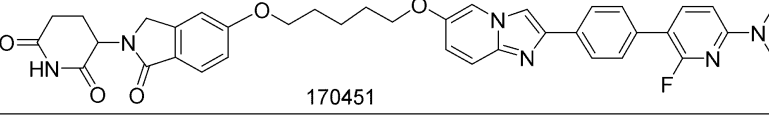
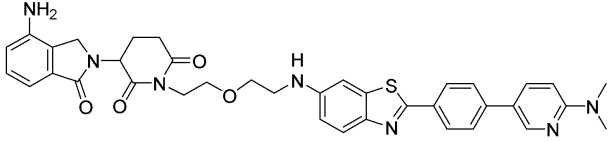
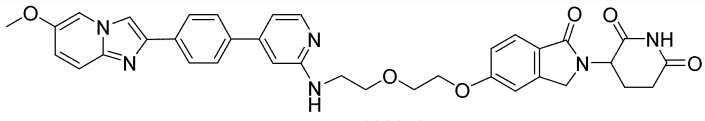
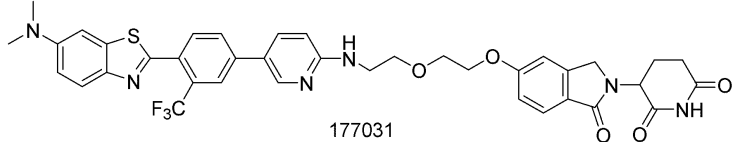
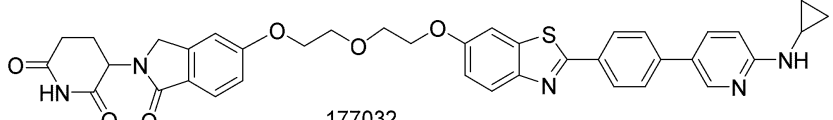
20

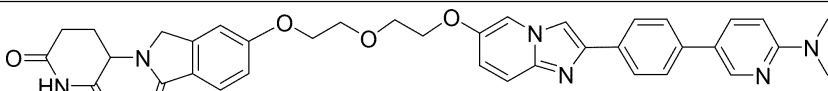
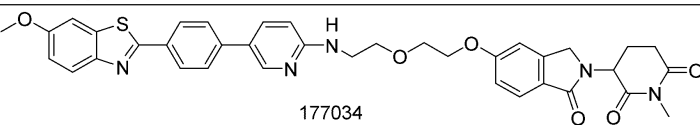
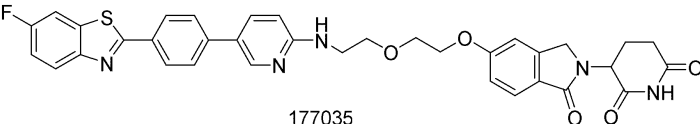
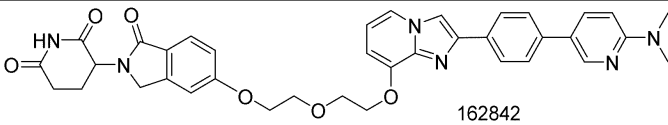
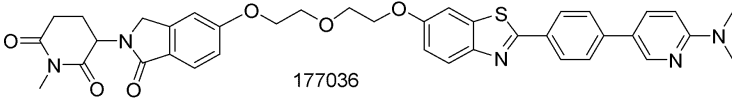
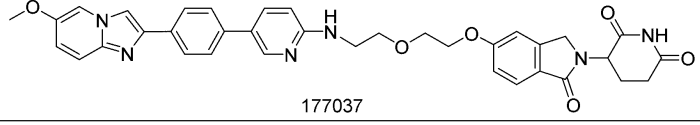
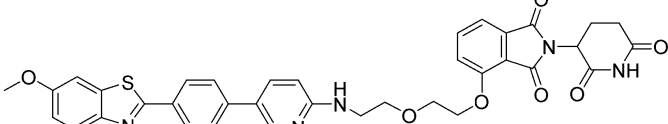
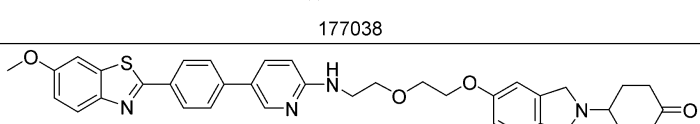
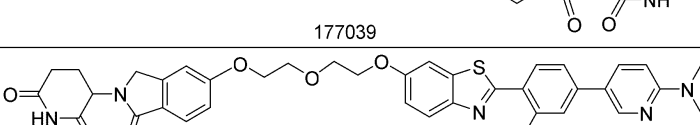
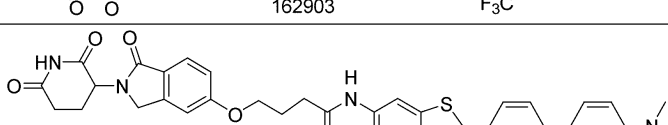
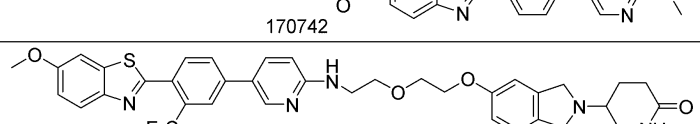
30

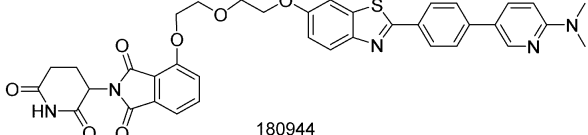
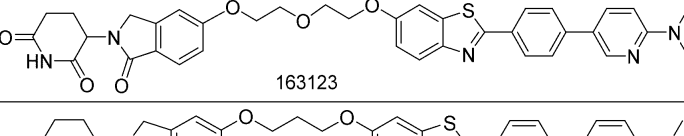
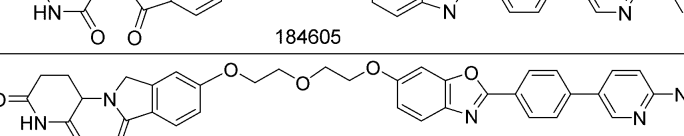
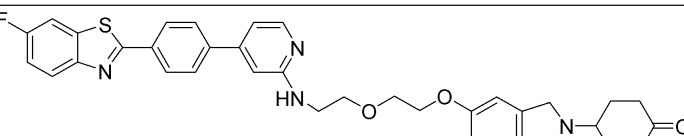
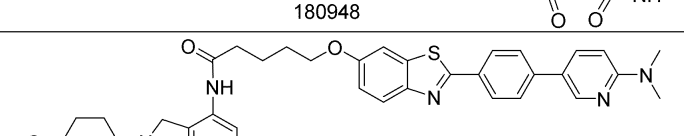
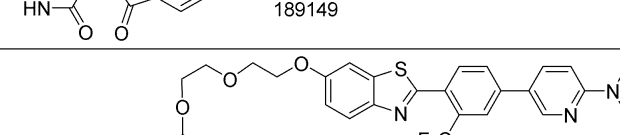
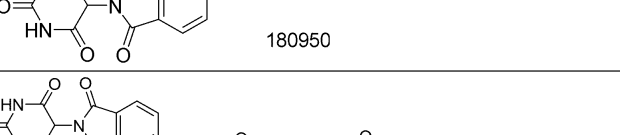
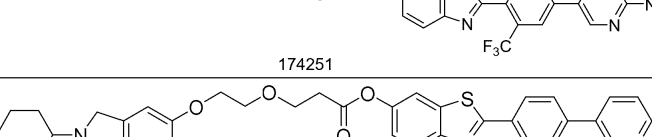
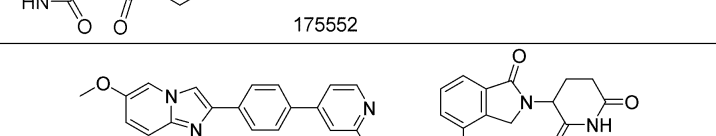
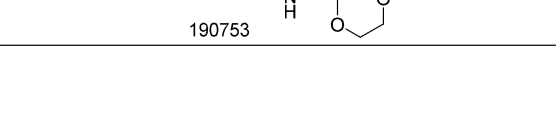
40

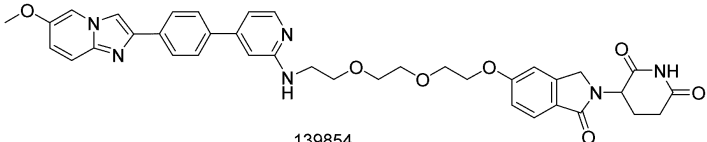
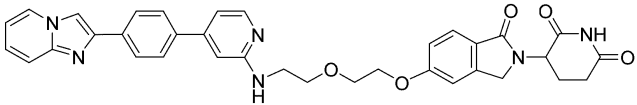
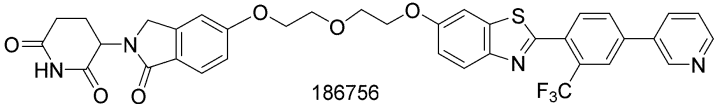
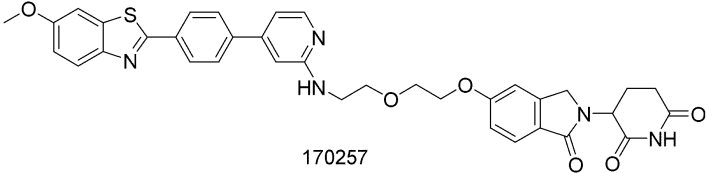
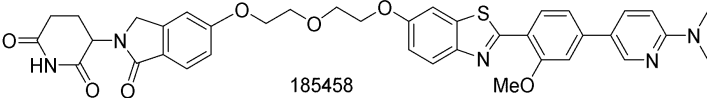
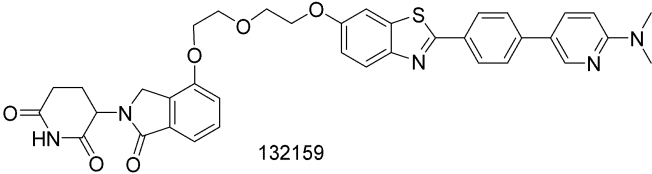
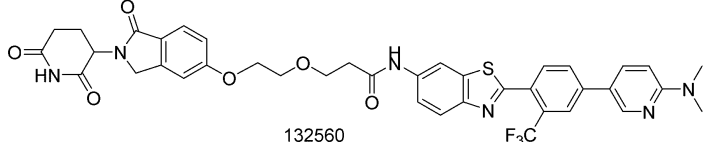
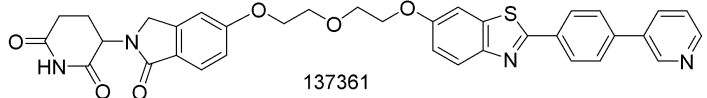
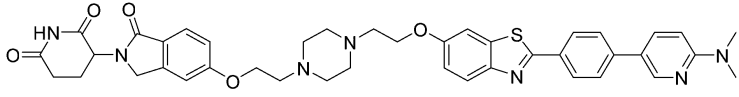
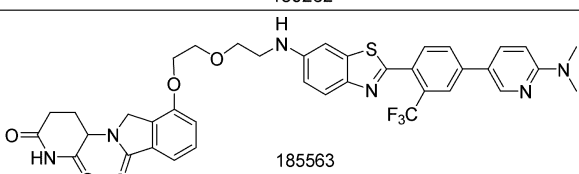
50

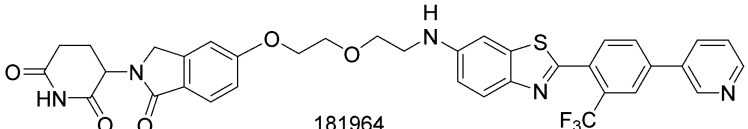
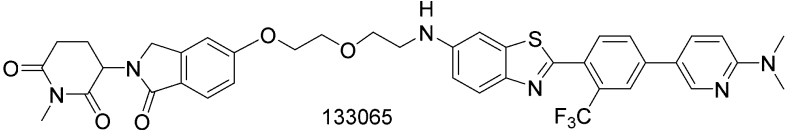
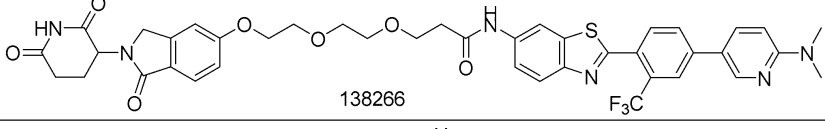
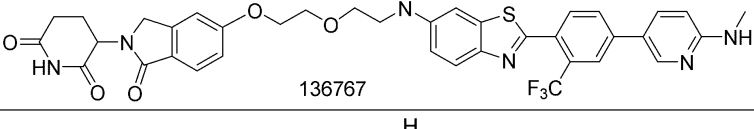
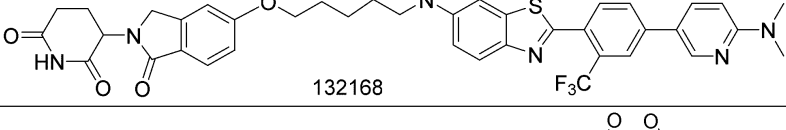
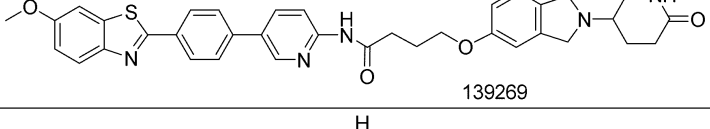
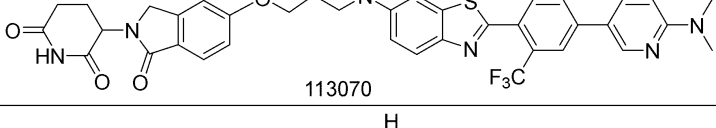
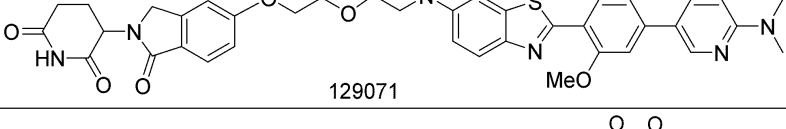
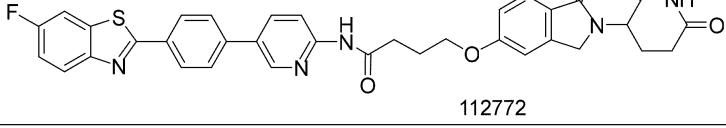
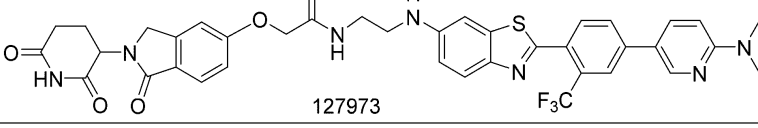
 170352	
 161103	
 161104	10
 161111	
 170353	
 161215	20
 170354	
 161409	30
 170355	
 170356	40

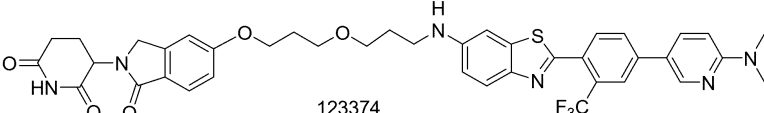
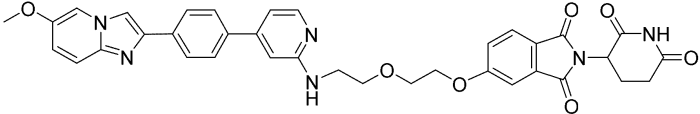
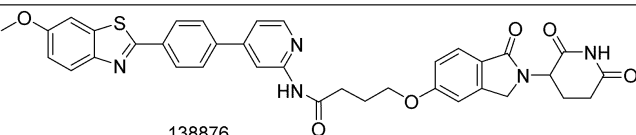
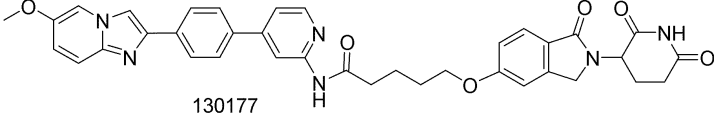
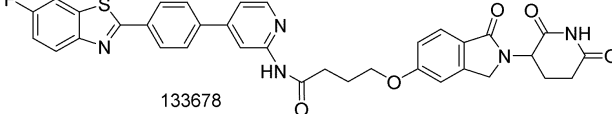
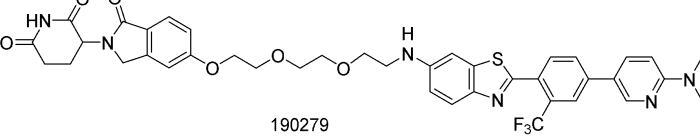
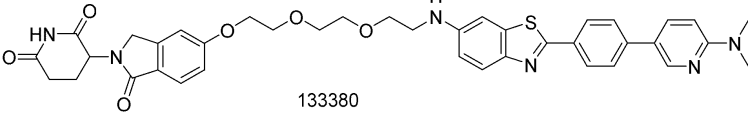
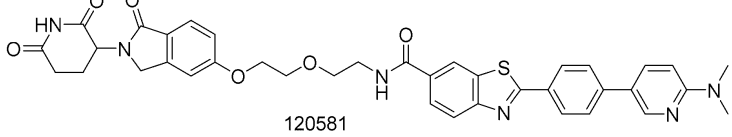
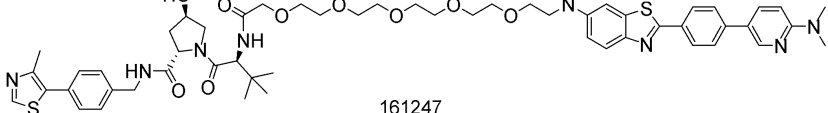
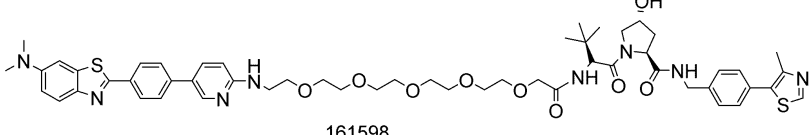
 170357	
 160624	
 170358	10
 170359	
 170450	20
 170451	
 162641	
 162640	30
 177031	
 177032	40

 177033	
 177034	
 177035	10
 162842	
 177036	
 177037	20
 177038	
 177039	
 162903	30
 170742	
 179143	40

 180944	
 163123	
 184605	10
 163365	
 180948	20
 189149	
 180950	
 174251	30
 175552	
 190753	40

 139854	
 137955	
 186756	10
 170257	
 185458	20
 132159	
 132560	
 137361	30
 180262	
 185563	40

 181964	
 133065	
 138266	10
 136767	
 132168	20
 139269	
 113070	
 129071	30
 112772	
 127973	40

 123374	
 129975	
 138876	10
 130177	
 133678	20
 190279	
 133380	
 120581	30
 161247	
 161598	40

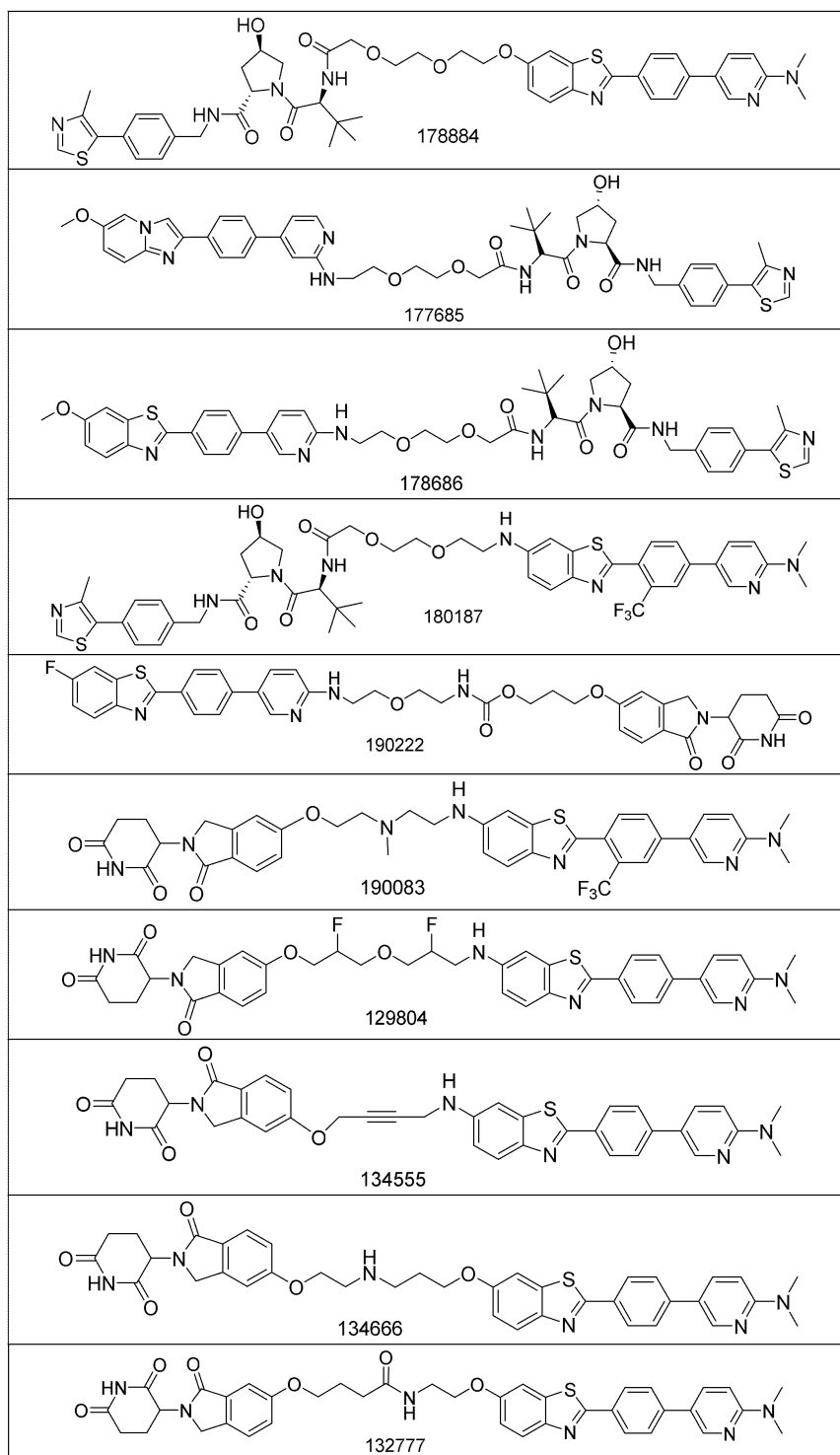
10

20

30

40

50



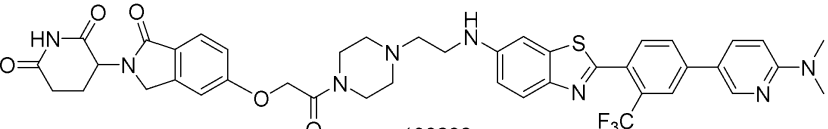
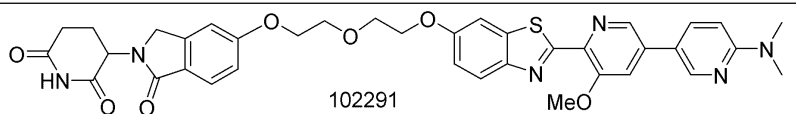
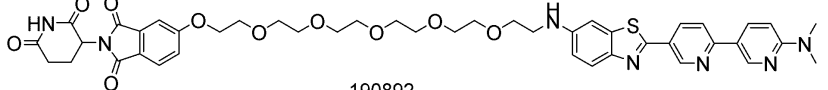
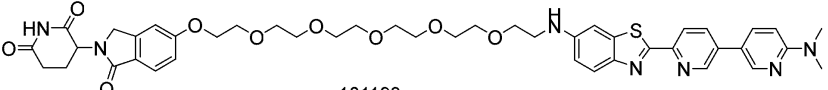
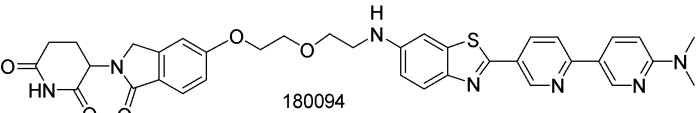
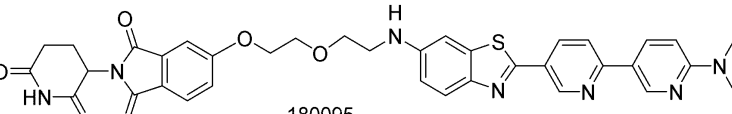
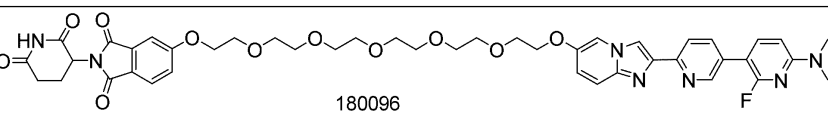
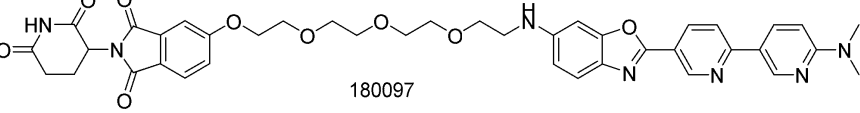
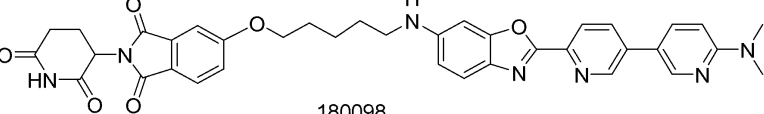
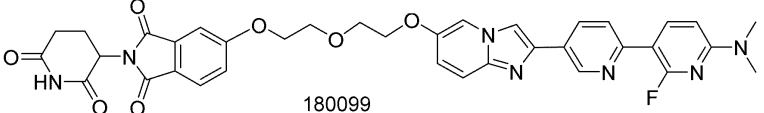
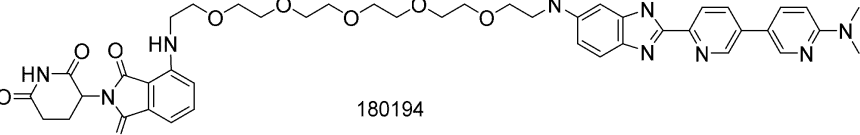
10

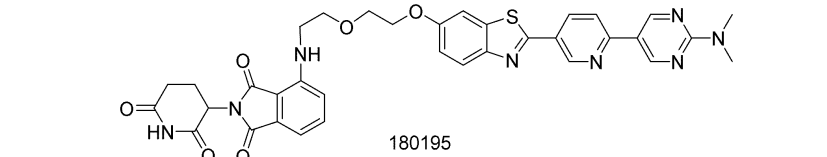
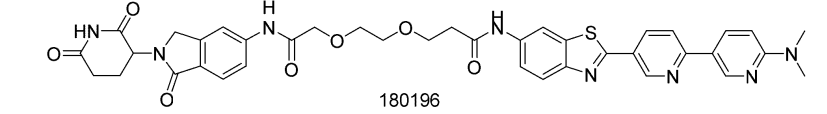
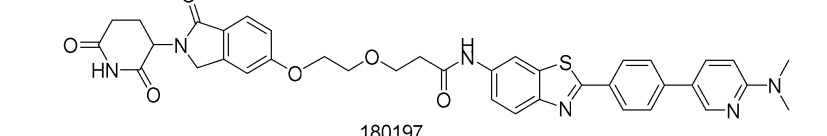
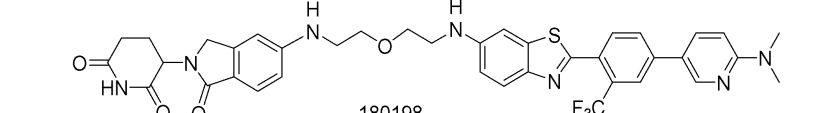
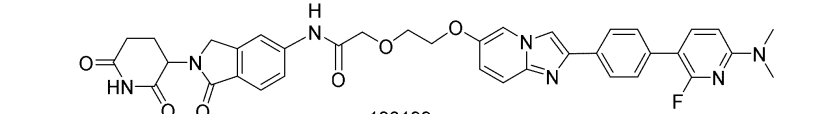
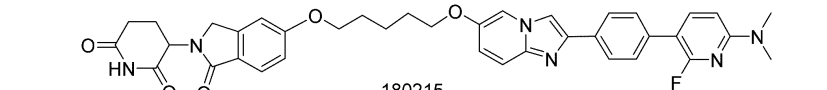
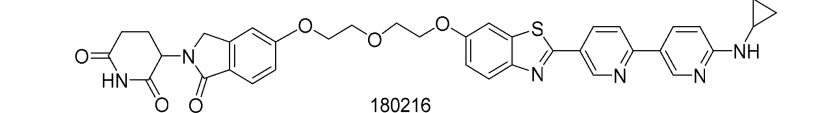
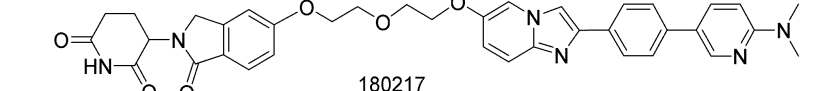
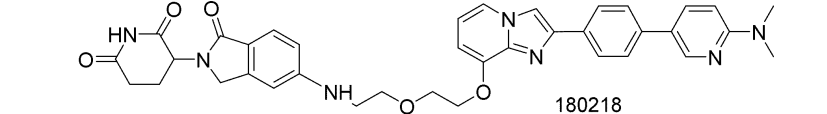
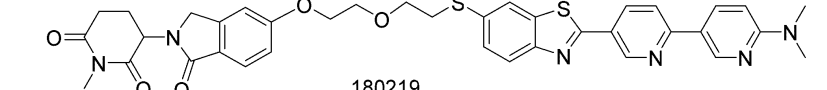
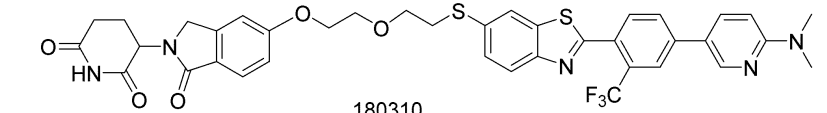
20

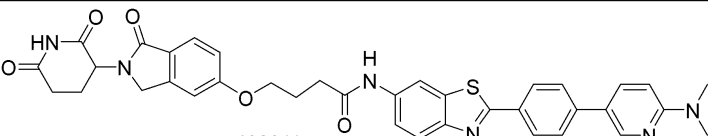
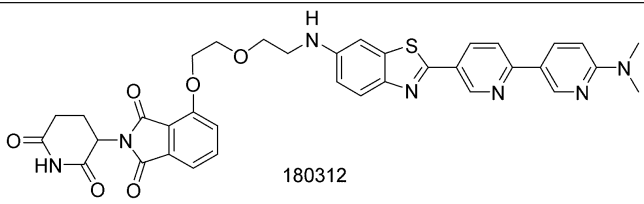
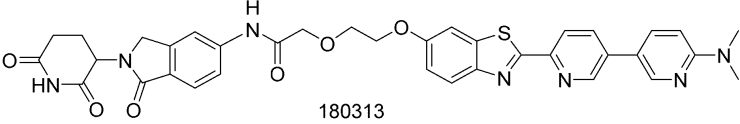
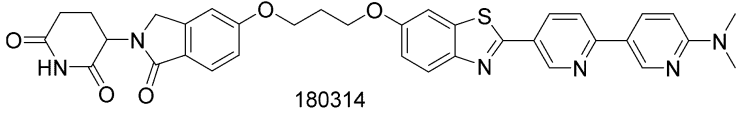
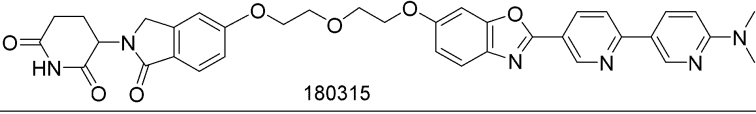
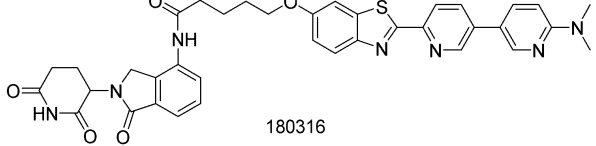
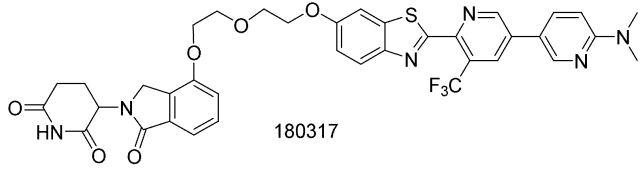
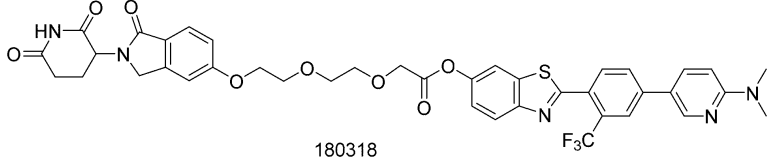
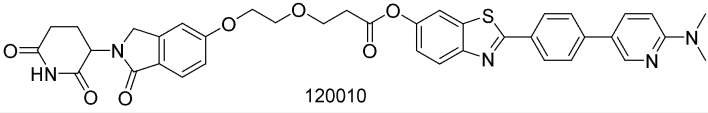
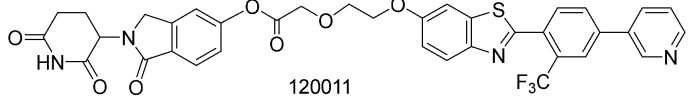
30

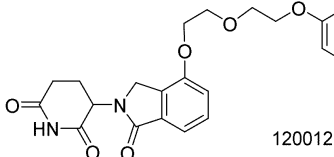
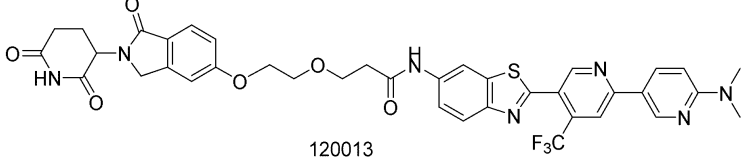
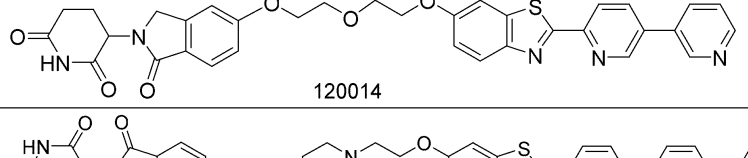
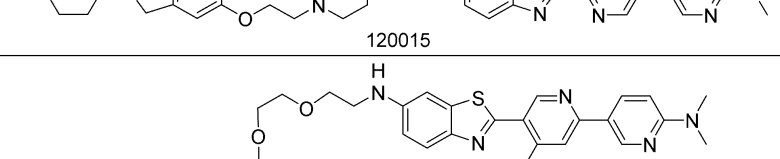
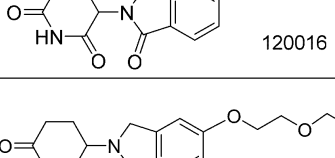
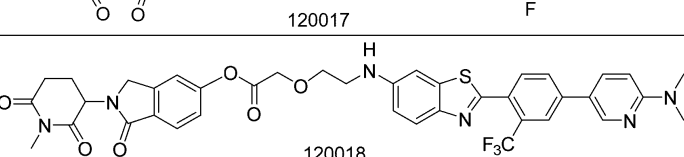
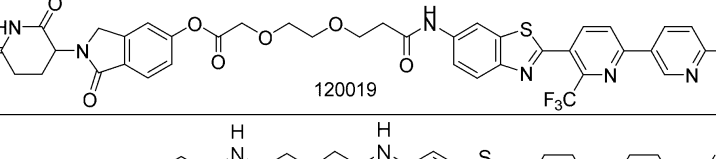
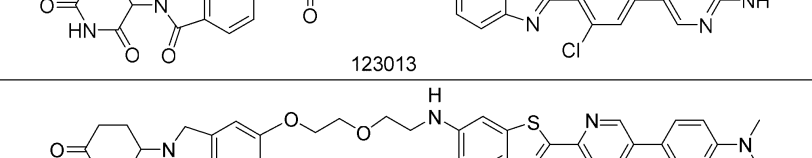
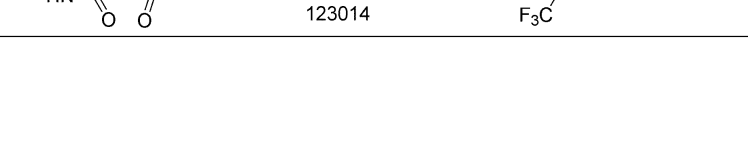
40

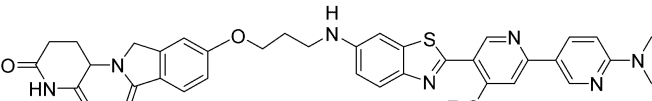
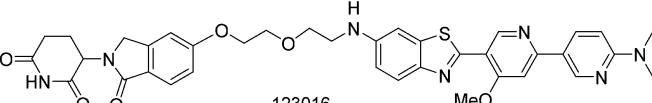
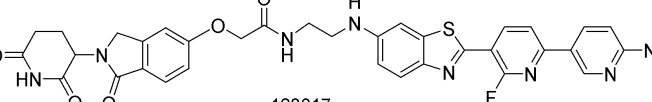
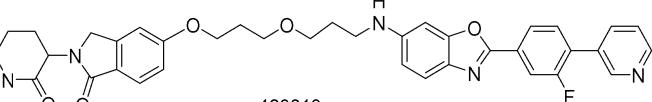
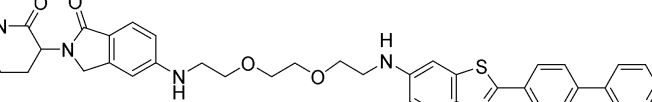
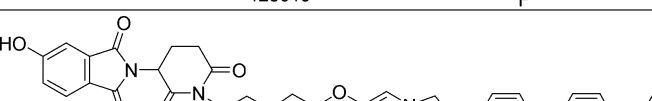
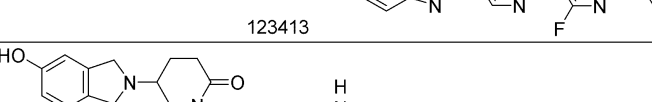
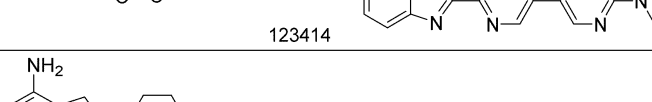
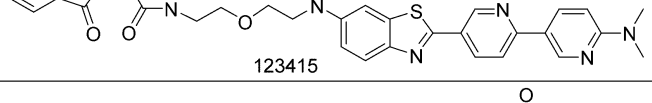
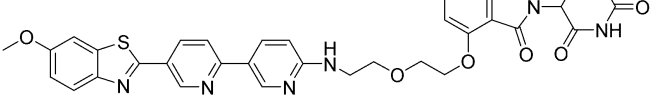
50

 133298	
 102291	
 190892	10
 101193	
 180094	
 180095	20
 180096	
 180097	
 180098	30
 180099	
 180194	40

 180195	
 180196	
 180197	10
 180198	
 180199	20
 180215	
 180216	
 180217	30
 180218	
 180219	
 180310	40

 180311	
 180312	10
 180313	
 180314	
 180315	20
 180316	
 180317	
 180318	30
 120010	
 120011	40

 120012	
 120013	10
 120014	
 120015	
 120016	20
 120017	
 120018	
 120019	30
 123013	
 123014	40

 123015	
 123016	
 123017	10
 123018	
 123019	
 123413	20
 123414	
 123415	30
 123416	
 123417	40

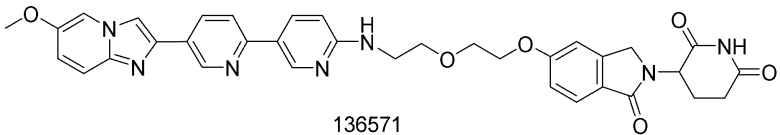
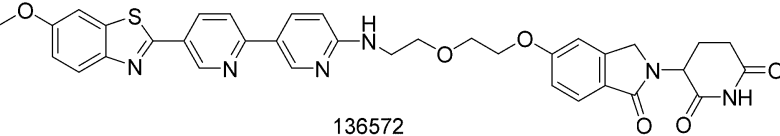
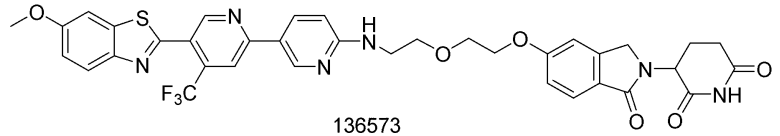
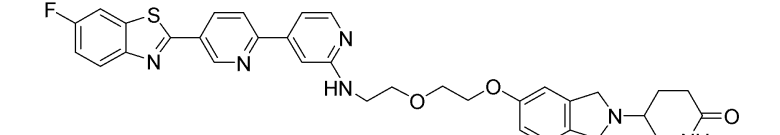
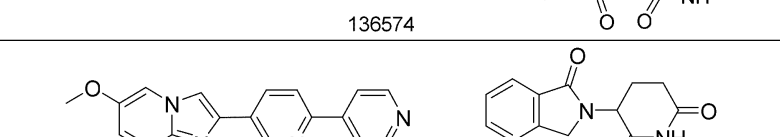
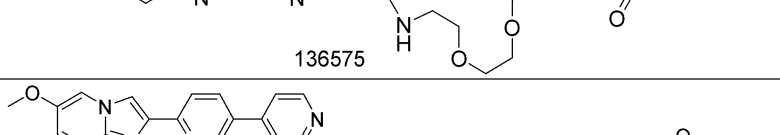
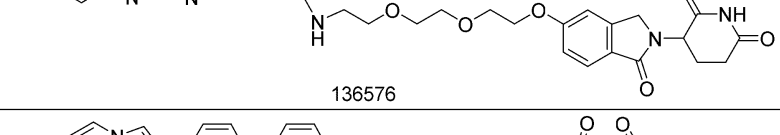
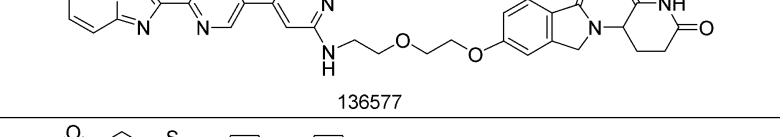
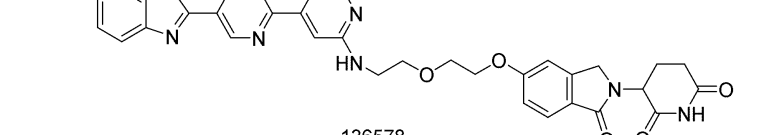
10

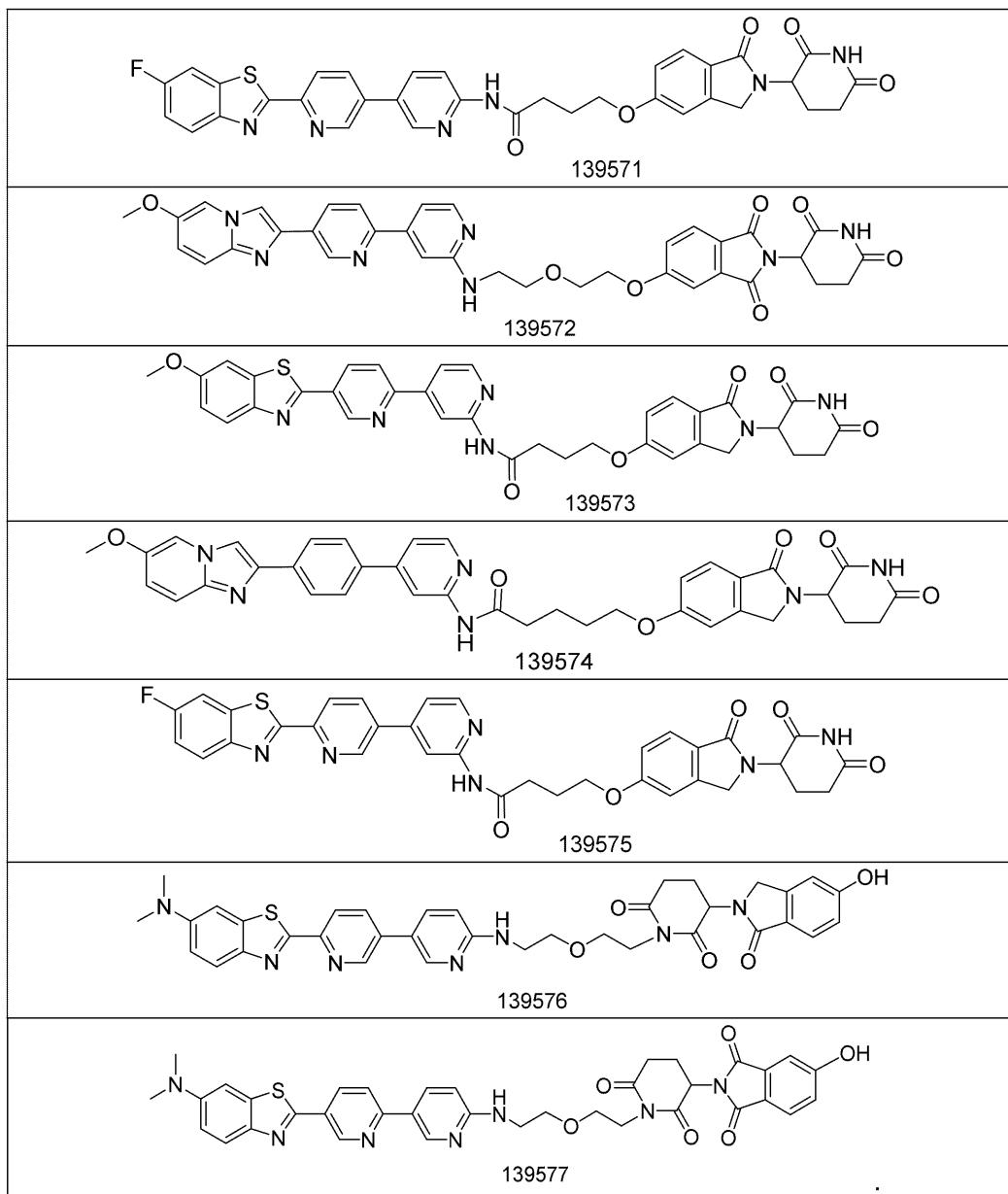
20

30

40

50

 136571	
 136572	
 136573	10
 136574	
 136575	20
 136576	
 136577	30
 136578	
 136579	40



【請求項 3 0】

請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 3 1】

対象においてタウオパチーの処置を助ける又はタウオパチーを処置するための医薬であって、有効量の請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物又は請求項30に記載の医薬組成物を含む、医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2019年11月13日出願の米国特許仮出願第62/935,017号の優先権を主張し、この内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

神経変性疾患は、推定5000万人のアメリカ人が毎年罹患しており、甚大な人的被害、

10

20

30

40

50

並びに医療費及び生産性の損失によって年間数千億ドルの経済的費用を強いられる。タウオパチーは、タウタンパク質(微小管結合タンパク質タウ、MAPT)のヒト脳内の病的凝集に関連する神経変性疾患のクラスであり、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、パーキンソン病(PD)、ピック病(PiD)及び進行性核上性麻痺(PSD)を含む。タウオパチーでは、タウの凝集はプリオンの様に脳の全体に拡散し、例えば、タウ病理が一定した時空間的パターンで現れるAD脳(H. Braak et al., Neurobiol Aging (1995), 16(3):271-78; H. Braak et al., Acta Neuropathol (2006) 112(4):389-404)において見られる。タウ伝播の因子は主に短い線維からなり、広範な細胞タウ病理を欠いている脳領域のシナプス部分に有意に濃縮されていることが見出されており、タウ因子がシナプス接続ニューロンネットワークに沿ってヒト脳の全体に拡散できることを示している。

10

【0003】

調査されてきた又は現在調査中である、凝集タウ種を除去することを目的とした多くの治療手法にもかかわらず、現在まで、そのような神経変性疾患の進行を停止、予防又は逆転する有効な処置が存在しない。したがって、これらの神経変性疾患の進行を遅くする及び/又は発生を予防することができる新たな薬剤が必要である。更に、タウの病理形態と、正常な細胞内機能が壊されないような正常な機能的コンフィギュレーションのタウを識別する薬剤が必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0004】

本開示は、タウ凝集物に結合し、且つユビキチンE3リガーゼを動員して、凝集物をプロテオミクス分解及びクリアランスのためにマークする新規の二重特異性コンジュゲート化合物に関する。これらの化合物は、タウ凝集物に特異的に結合し、タウ凝集物とモノマー(正常)タウとを区別する。これらの結果は、化合物がヒトタウオパチー患者の脳内で正常/生理学的なタウ種に対して最小の作用を伴って病原性タウのクリアランスを促進する潜在性を有するので、臨床における使用に適合することを示唆している。

【0005】

本開示は、タウ凝集物に関連する一群の障害及び異常の処置のための組成物及び方法を提供する。本発明の方法は、タウ凝集物に関連する障害又は異常を処置、軽減又は予防するのに有効な治療有効量の本発明の化合物を含む、本明細書に記載されている二重特異性コンジュゲート又は医薬組成物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態において、治療有効量の本明細書に記載されている化合物は、神経変性疾患の進行を停止、予防又は逆転するのに有効である。

30

【0006】

一部の実施形態では、タウ関連神経変性疾患の治療のための化合物の医薬組成物が提供される。提供される組成物は、有効量の本明細書に記載されている化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む。

【課題を解決するための手段】

【0007】

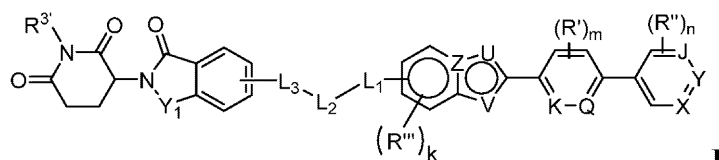
40

本開示の一態様は、式(I)~(VI):

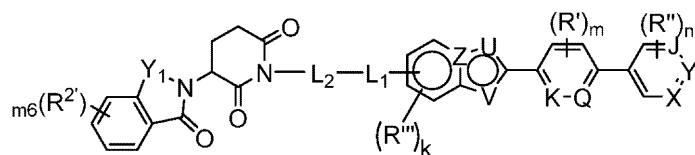
【0008】

50

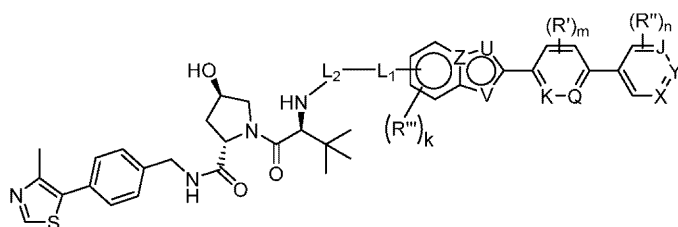
【化 1】



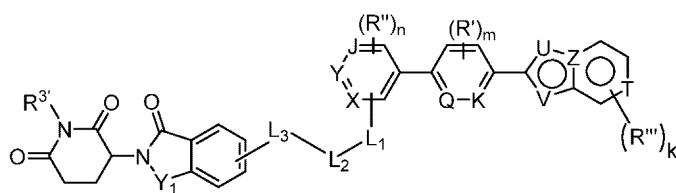
I



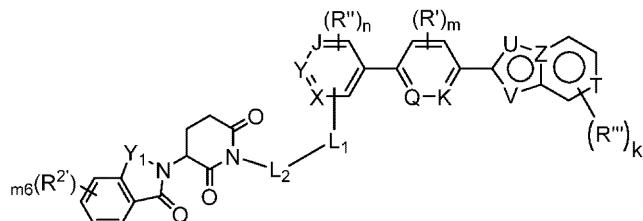
II



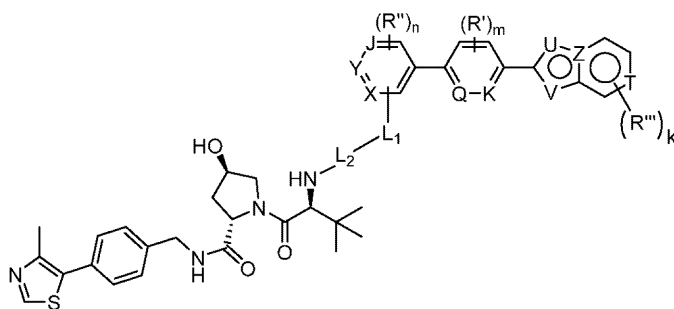
III



IV



V



VI

【0009】

のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体若しくはプロドラッグであり、式中、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 X 、 Y 、 J 、 Q 、 K 、 T 、 U 、 V 、 Z 、 Y_1 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 n 、 m 、 k 及び m_6 は、本明細書に定義されている通りである。

【0010】

本開示の別の態様は、本開示の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物である。

【0011】

本開示の別の態様は、対象においてタウオパチーの処置を助ける方法であって、有効量の本開示の化合物又は本開示の組成物を投与することを含み、化合物又は組成物が対象を処置する又は対象の処置を助ける方法である。

【0012】

本開示の別の態様は、タウオパチーの処置又はタウ関連疾患若しくは障害の処置における本開示の化合物の使用である。

【0013】

本開示の別の態様は、タウオパチーの処置又はタウ関連疾患若しくは障害の処置のための医薬の製造における本開示の化合物の使用である。

【0014】

本開示の別の態様は、タウオパチーの診断又はタウ関連疾患若しくは障害の診断における本開示の化合物の使用である。

【0015】

本開示の別の態様は、本開示の化合物又は本開示の組成物及びその使用のための印刷使用説明書を含むキットである。

【0016】

本開示の別の態様は、本開示の化合物を合成する方法である。

【0017】

前述の概要は単に例示するものであり、いかようにも制限することを意図していない。本明細書に記載されている例示的な実施形態及び特徴に加えて、本開示の更なる態様、実施形態、目的及び特徴は、図面及び発明を実施するための形態及び特許請求の範囲によって完全に明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】 APNmAb005 ELISAアッセイによって測定されたタウ凝集物の分解を示す図である。1 μ Mの化合物162842で処置すると、光学濃度(O.D.)450の値はビヒクルと比較して20%減少し、これはタウ凝集物の低減を反映している。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本開示は、凝集物形態のタウタンパク質に特異的に結合し、ユビキチンE3リガーゼにも結合する化合物を提供する。E3リガーゼは、活性化ユビキチンを標的タンパク質の特異的部位に移動させる細胞内酵素である。

【0020】

ユビキチンは、高度に保存された小タンパク質(8kDa、76個のアミノ酸)であり、細胞内に偏在的に発現される。発現した後、ユビキチンはユビキチン活性化酵素(「E1」)により活性化され、次いでユビキチンコンジュゲート酵素(「E2」)へと移動される。E3リガーゼは、ユビキチンをE2酵素から標的基質へと移動させる。600個を超える異なるE3リガーゼが存在すると推定され、これらは様々な異なるタンパク質基質を認識する。ユビキチン化されると、基質はプロテアソームへと移動され、プロテアソームはタンパク質をオリゴペプチドに分解し、最終的に単一のアミノ酸に分解する。ユビキチン-プロテアソームシステムは、一部のタンパク質の濃度を調節し、損傷又はミスフォールドタンパク質を分解及び再利用する役割を果たす。

【0021】

本開示は、タウ凝集物に関連する一群の障害及び異常の処置のための組成物及び方法を提供する。本発明の方法は、タウ凝集物に関連する障害又は異常を処置、軽減又は予防するのに有効な治療有効量の本発明の化合物を含む、本明細書に記載されている化合物又は医薬組成物を対象に投与することを含む。ある特定の実施形態において、治療有効量の本明細書に記載されている化合物は、神経変性疾患の進行を停止、予防又は逆転するのに有効である。

【0022】

10

20

30

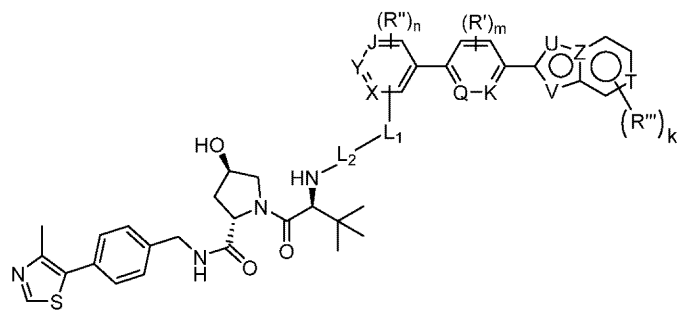
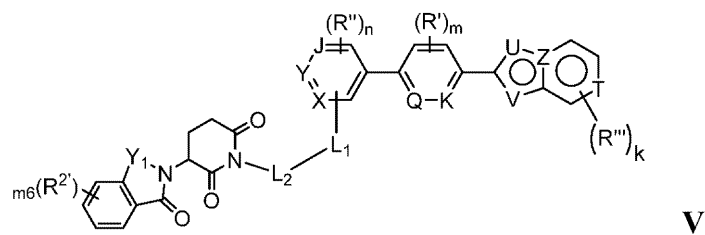
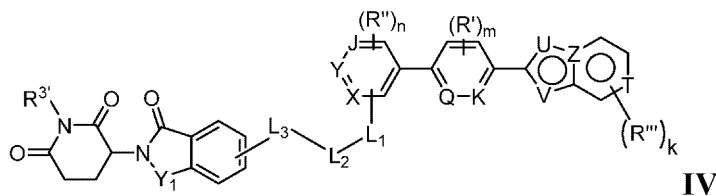
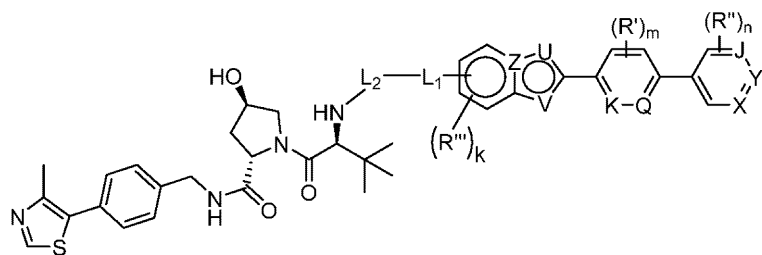
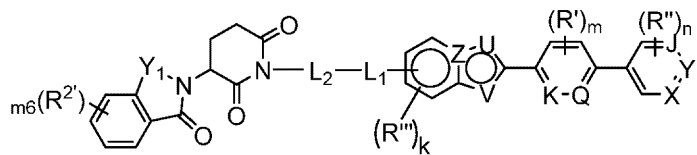
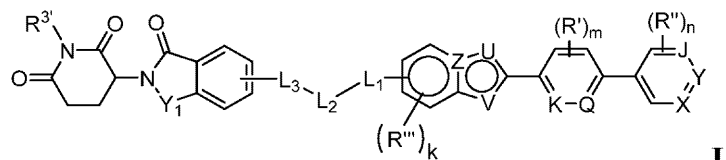
40

50

本開示の一態様は、式(I)～(VI):

【0023】

【化2】



【0024】

のうちのいずれか1つの化合物であり、式中、式Iにおいて、R^{3'}はH又はC₁～₆アルキルであり、Y₁はCH₂又は

【0025】

10

20

30

40

50

【化3】



【0026】

であり、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_{1\sim 50}$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはNであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、KはCH又はNであり、Qは、CH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルアミノ、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル及び $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1～3つで場合により置換されており、式IIにおいて、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、m6は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【0027】

【化4】



【0028】

であり、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_{1\sim 50}$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはNであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル及び $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1～3つで場合により置換されており、式IIIにおいて、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又

は非置換 $C_1\sim_{50}$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはNであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim_6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル及び $C_1\sim_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim_6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル及び $C_1\sim_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル又は $C_1\sim_6$ アルコキシは、 $C_1\sim_3$ アルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、

式IVにおいて、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim_6$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【0029】

【化5】



【0030】

であり、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim_{50}$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはN又はNHであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z、V及びTのうちの2つまではヘテロ原子を含有し、KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim_6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル及び $C_1\sim_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim_6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim_6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル及び $C_1\sim_6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim_6$ アルキル又は $C_1\sim_6$ アルコキシは、 $C_1\sim_3$ アルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、

式Vにおいて、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、 $C_1\sim_6$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、m6は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【0031】

【化6】



【0032】

であり、 L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはN又はNHであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z、V及びTのうちの2つまではヘテロ原子を含有し、KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、

10

式VIにおいて、 L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、VはNであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z、V及びTのうちの2つまではヘテロ原子を含有し、KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、ここでK及びQは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Jは CR^6 又はNであり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでJ、X及びYのうちの少なくとも1つはNであるが、J及びYは同時にNであることはなく、X及びYは同時にNであることはなく、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されている。

20

30

【0033】

ある特定の実施形態において、化合物は式Iの構造の化合物である。

【0034】

ある特定の実施形態において、化合物は式IIの構造の化合物である。

【0035】

ある特定の実施形態において、化合物は式IIIの構造の化合物である。

40

【0036】

ある特定の実施形態において、化合物は式IVの構造の化合物である。

【0037】

ある特定の実施形態において、化合物は式Vの構造の化合物である。

【0038】

ある特定の実施形態において、化合物は式VIの構造の化合物である。

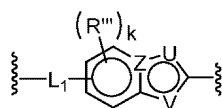
【0039】

ある特定の実施形態において、式(I)、(II)及び(III)の部分:

【0040】

50

【化 7】

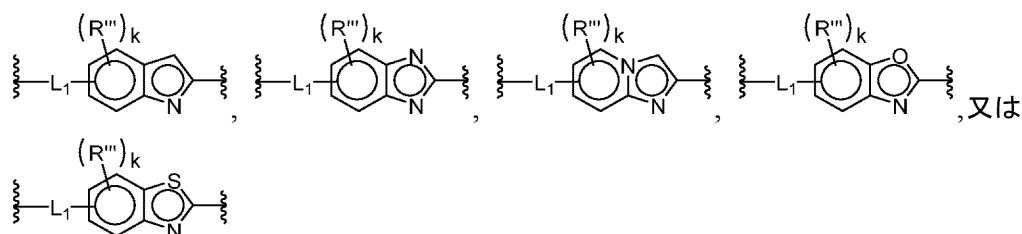


【 0 0 4 1】

は、

【 0 0 4 2】

【化 8】



10

【 0 0 4 3】

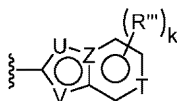
である。

【 0 0 4 4】

ある特定の実施形態において、式(IV)、(V)及び(VI)の部分:

【 0 0 4 5】

【化 9】

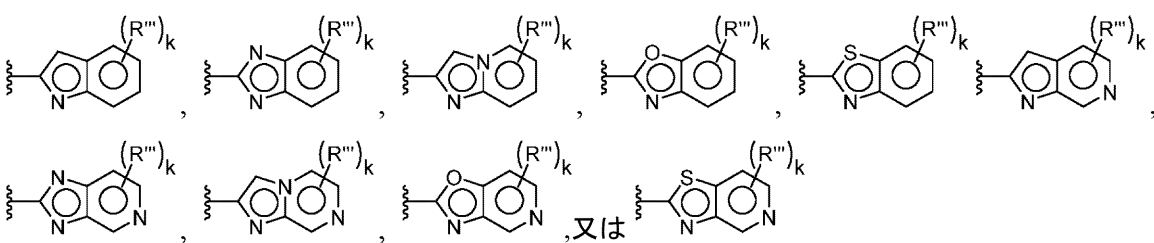


【 0 0 4 6】

は、

【 0 0 4 7】

【化 10】



30

【 0 0 4 8】

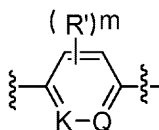
である。

【 0 0 4 9】

ある特定の実施形態において、式(I)~(VI)の部分:

【 0 0 5 0】

【化 11】



40

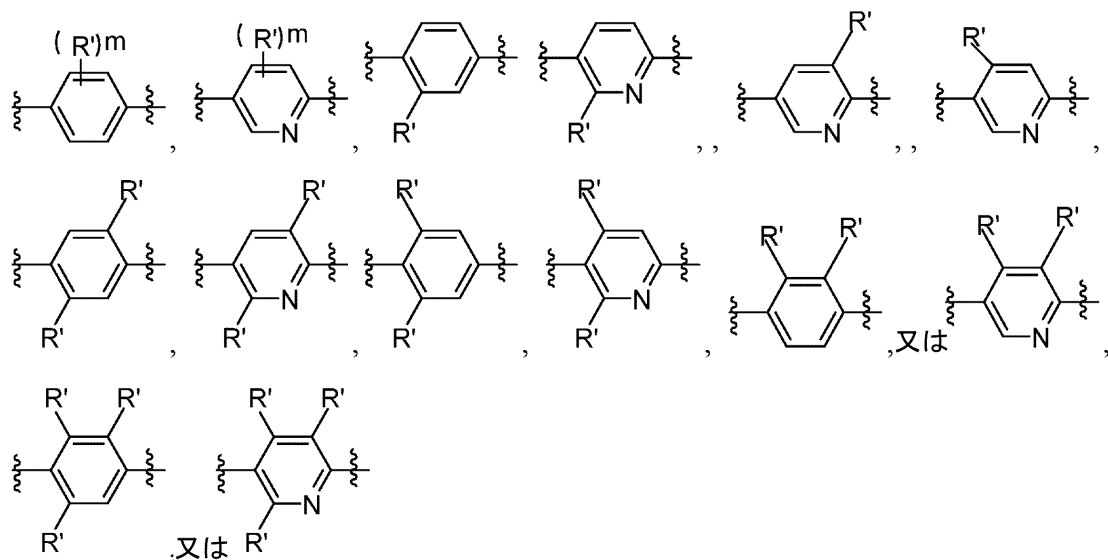
50

【 0 0 5 1 】

は、

【 0 0 5 2 】

【 化 1 2 】



10

20

【 0 0 5 3 】

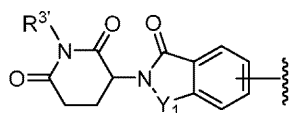
である。

【 0 0 5 4 】

ある特定の実施形態において、式(I)及び(IV)の部分:

【 0 0 5 5 】

【 化 1 3 】



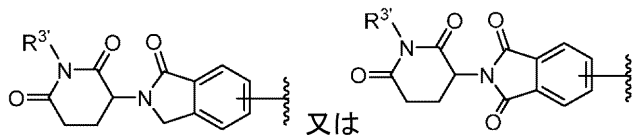
30

【 0 0 5 6 】

は、

【 0 0 5 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 5 8 】

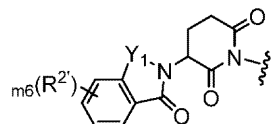
である。

【 0 0 5 9 】

ある特定の実施形態において、式(II)及び(V)の部分:

【 0 0 6 0 】

【 化 1 5 】



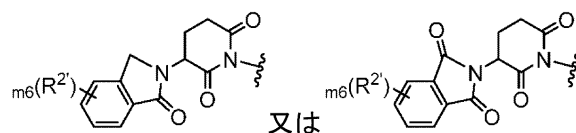
50

【0061】

は、

【0062】

【化16】



【0063】

である。

【0064】

本開示の一実施形態において、L1は結合である。

【0065】

本開示の一実施形態において、L1は-NH-、-O-又は-S-である。

【0066】

本開示の一実施形態において、L3は結合である。

【0067】

本開示の一実施形態において、L3は-NH-、-O-又は-S-である。

【0068】

本開示の一実施形態において、L2は置換又は非置換のC₁~₃₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0069】

ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁~₃₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0070】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換のC₁~₂₄炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0071】

ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁~₂₄炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0072】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換のC₁~₂₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0073】

ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁~₂₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。

【0074】

ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、-O-で独立して置き換えられている。

【0075】

ある特定の実施形態において、L2の鎖は、水素原子及び置換基を除いて50個までの連続共有結合原子の長さを含む。

【0076】

ある特定の実施形態において、L2は水素原子及び置換基を除いて、例えば46、45、40、35、32、30、25、23、20、15、14、12、11、10、9、8、7、6、5、3個までの連続共有結合原子の長さを含む。

【0077】

ある特定の実施形態において、L2のいずれかの原子は置換され得る。ある特定の実施形態において、リンカーL2における原子で置換されているものはない。ある特定の実施形態において、リンカーの炭素原子で置換されているものはない。

【0078】

ある特定の実施形態において、L2は不斉炭素/立体中心を含有する、すなわち、結合された4つの異なる基を有するsp³混成炭素原子を含有するリンカーである。ある特定の実施形態において、そのようなL2基を含む化合物は、鏡像異性的に濃縮又は実質的に鏡像異性的に濃縮されている。ある特定の実施形態において、そのようなL2基を含む化合物は鏡像異性的に純粋である。ある特定の実施形態において、そのようなL2基を含む化合物はラセミ化合物である。

【0079】

ある特定の実施形態において、L2は置換若しくは非置換カルボシクリレン、置換若しくは非置換ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換アリーレン、置換若しくは非置換ヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、或いはこれらの組合せを含む。ある特定の実施形態において、L2は置換若しくは非置換カルボシクリレン、置換若しくは非置換ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換アリーレン、置換若しくは非置換ヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレンである。ある特定の実施形態において、L2は置換及び非置換アルキレン、置換及び非置換アルケニレン、置換及び非置換アルキニレン、置換及び非置換ヘテロアルキレン、置換及び非置換ヘテロアルケニレン、置換及び非置換ヘテロアルキニレン、置換及び非置換ヘテロシクリレン、置換及び非置換カルボシクリレン、置換及び非置換アリーレン、置換及び非置換ヘテロアリーレン、並びにこれらの組合せからなる群から選択されるリンカーである。

【0080】

本明細書に記載されている二価部分の少なくとも2つの例の組合せであるL2への参照は、第1の二価部分の少なくとも1つの例及び第2の二価部分の少なくとも1つの例からなるリンカーを指し、第1及び第2の二価部分は同じであり又は異なっており、本明細書に記載されている二価部分の範囲内であり、第1及び第2の二価部分の例は互いに連続共有結合している。例えば、L2がアルキレン及びヘテロアルキレンリンカーの組合せである場合、-アルキレン-ヘテロアルキレン-、-アルキレン-(ヘテロアルキレン)₂-、及び-ヘテロアルキレン-アルキレン-ヘテロアルキレン-は、すべてL2の範囲内であり、リンカーのいずれか1つにおける各例のアルキレンは、同じであっても、異なってもよく、リンカーのいずれか1つにおける各例のヘテロアルキレンは、同じであっても、異なってもよい。

【0081】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換アルキレン、例えば、置換若しくは非置換C₁~₆アルキレン、置換若しくは非置換C₁~₂アルキレン、置換若しくは非置換C₁~₃アルキレン、置換若しくは非置換C₃~₄アルキレン、置換若しくは非置換C₄~₅アルキレン、置換若しくは非置換C₅~₆アルキレン、置換若しくは非置換C₃~₆アルキレン、又は置換若しくは非置換C₄~₆アルキレンのうちの少なくとも1つの例を含む。代表的なアルキレン基は非置換アルキレン基、例えば、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-(CH₂)₂-)、n-プロピレン(-(CH₂)₃-)、n-ブチレン(-(CH₂)₄-)、n-ペンチレン(-(CH₂)₅-)及びn-ヘキシレン(-(C

10

20

30

40

50

H₂)₆-)を含む。

【0082】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換アルケニレン、例えば、置換若しくは非置換C₂~₆アルケニレン、置換若しくは非置換C₁~₃アルケニレン、置換若しくは非置換C₃~₄アルケニレン、置換若しくは非置換C₄~₅アルケニレン、又は置換若しくは非置換C₅~₆アルケニレンのうちの少なくとも1つの例を含む。

【0083】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換アルキニレン、例えば、置換若しくは非置換C₂~₆アルキニレン、置換若しくは非置換C₂~₃アルキニレン、置換若しくは非置換C₃~₄アルキニレン、置換若しくは非置換C₄~₅アルキニレン、又は置換若しくは非置換C₅~₆アルキニレンのうちの少なくとも1つの例を含む。

10

【0084】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換ヘテロアルキレン、例えば、置換若しくは非置換ヘテロC₁~₆アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロC₁~₂アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロC₂~₃アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロC₃~₄アルキレン、置換若しくは非置換ヘテロC₄~₅アルキレン、又は置換若しくは非置換ヘテロC₅~₆アルキレンのうちの少なくとも1つの例を含む。代表的なヘテロアルキレン基は非置換ヘテロアルキレン基、例えば、-(CH₂)₂-O(CH₂)₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O-、-O(CH₂)₃-、-(CH₂)₃O-、-O(CH₂)₄-、-(CH₂)₄O-、-O(CH₂)₅-、-(CH₂)₅O-、-O(CH₂)₆-及び-O(CH₂)₆O-、並びにアミド基(例えば、-NH-C(=O)-及び-C(=O)NH-)を含む。

20

【0085】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換ヘテロアルケニレン、例えば、置換若しくは非置換ヘテロC₂~₆アルケニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₁~₃アルケニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₃~₄アルケニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₄~₅アルケニレン、又は置換若しくは非置換ヘテロC₅~₆アルケニレンのうちの少なくとも1つの例を含む。

【0086】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換ヘテロアルキニレン、例えば、置換若しくは非置換ヘテロC₂~₆アルキニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₂~₃アルキニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₃~₄アルキニレン、置換若しくは非置換ヘテロC₄~₅アルキニレン、又は置換若しくは非置換ヘテロC₅~₆アルキニレンのうちの少なくとも1つの例を含む。

30

【0087】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換カルボシクリレン、例えば、置換若しくは非置換C₃~₆カルボシクリレン、置換若しくは非置換C₃~₄カルボシクリレン、置換若しくは非置換C₄~₅カルボシクリレン、又は置換若しくは非置換C₅~₆カルボシクリレンのうちの少なくとも1つの例を含む。

【0088】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換ヘテロシクリレン、例えば、置換若しくは非置換3~6員ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換3~4員ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換4~5員ヘテロシクリレン、又は置換若しくは非置換5~6員ヘテロシクリレンのうちの少なくとも1つの例を含む。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、1~4個の環ヘテロ原子が窒素、酸素及び硫黄からなる群から選択される5~8員ヘテロシクリル基で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、1~3個の環ヘテロ原子が窒素及び酸素からなる群から選択される6員ヘテロシクリル基で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、ピペリジン、ピペラジン又はモルホリンで独立して置き換えられている。

40

【0089】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換アリーレン、例えば、置換又は非置

50

換フェニレンの少なくとも1つの例を含む。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、場合により置換されているフェニル基で独立して置き換えられている。

【0090】

ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換ヘテロアリーレン、例えば、置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンの少なくとも1つの例を含む。

【0091】

ある特定の実施形態において、L2は非置換炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は-NR^{a1}-で独立して置き換えられ、各例のR^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である、或いは場合により2つの例のR^{a1}は介在原子と一緒にあって、置換若しくは非置換複素環式の環又は置換若しくは非置換ヘテロアリアル環を形成する。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの例のR^{a1}は水素である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの例のR^{a1}は置換又は非置換C₁～₆アルキル(例えば、置換又は非置換のメチル又はエチル)である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの例のR^{a1}は窒素保護基(例えば、ベンジル(Bn)、炭酸t-ブチル(BOC若しくはBoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、炭酸9-フルオレニルメチル(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、又はp-トルエンスルホンアミド(Tts))である。

【0092】

ある特定の実施形態において、L2は場合により置換されているC₁～₄₅炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₄₅炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は、場合により置換されているC₁～₂₄炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₂₄炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は、場合により置換されているC₁～₂₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₂₀炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-NR^{a1}-、-S-又は環状部分で独立して置き換えられており、R^{a1}は独立して水素、置換若しくは非置換C₁～₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は、場合により置換されているC₁～₃₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は、非置換C₁～₃₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₃₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、-O-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₂₆炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁～₂₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-O-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₅～₂₆炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₅～₂₆炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-O-で独立し

10

20

30

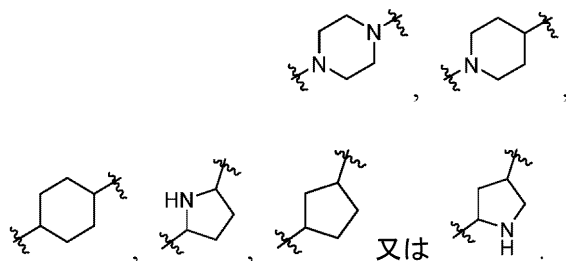
40

50

て置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₅~₂₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₅~₂₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₅~₁₅炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁₅~₂₀炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₂₀~₂₅炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換C₁~₄₅炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は置換又は非置換C₅~₄₀炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{a1}-、-N=又は=N-で独立して置き換えられている。ある特定の実施形態において、L2の炭化水素鎖の1個以上の鎖原子は、-C(=O)-、-O-又は-NR^{a1}-で独立して置き換えられており、R^{a1}は、独立して水素、置換若しくは非置換C₁~₆アルキル又は窒素保護基である。ある特定の実施形態において、L2は非置換C₁~₂₆炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子は、-O-で独立して置き換えられている。本明細書の環状部分は、シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレンを指し、例えば、

【0093】

【化17】



【0094】

である。

【0095】

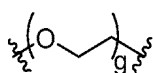
ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₄₅炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₃₀炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₂₆炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₂₄炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₂₀炭化水素鎖である。ある特定の実施形態において、L2は、すべて炭素の置換又は非置換C₁~₂₀炭化水素鎖である。

【0096】

ある特定の実施形態において、L2は

【0097】

【化18】



【0098】

である。ある特定の実施形態において、L2はこの部分を含み、gは1、2、3、4、5又は6である。ある特定の実施形態において、gは1である。ある特定の実施形態において、gは2である。ある特定の実施形態において、gは3である。ある特定の実施形態において、gは4

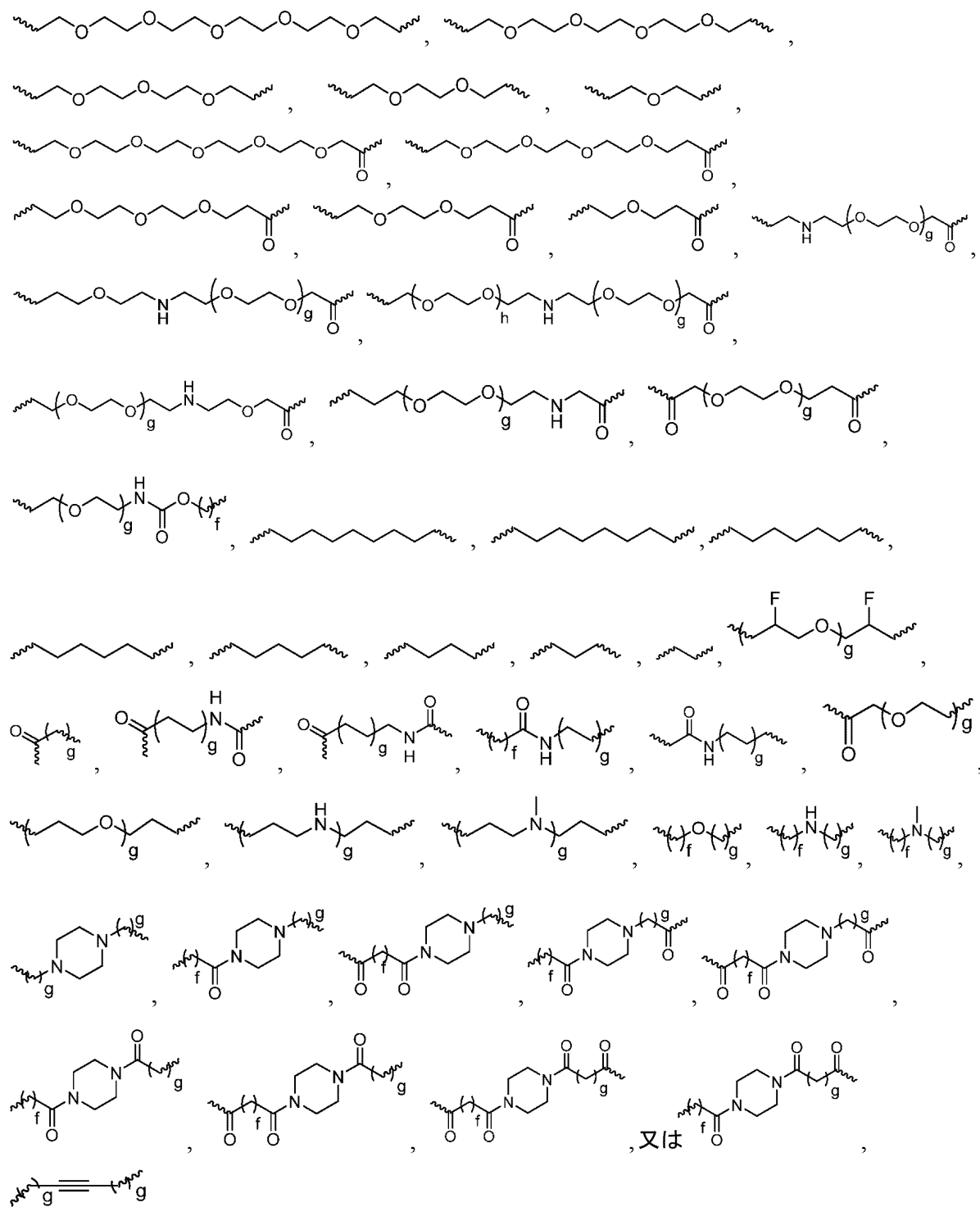
【 0 0 9 9 】

【 0 1 0 0 】

【 0 1 0 1 】

【 0 1 0 2 】

【化 1 9】



【0103】

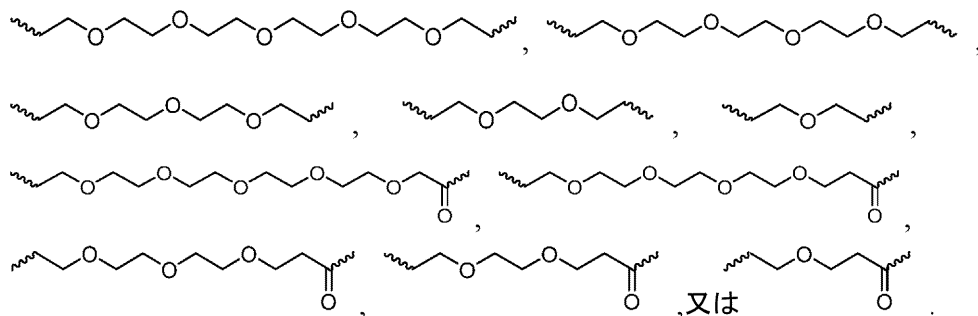
を含むが、これらに限定されない。

【0104】

ある特定の実施形態において、L2は式：

【0105】

【化20】



10

【0106】

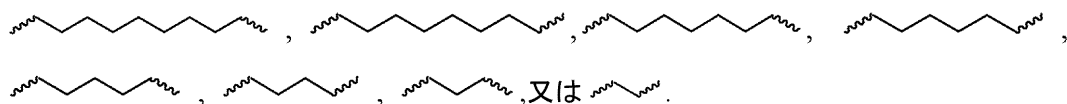
のものである。

【0107】

ある特定の実施形態において、L2は式：

【0108】

【化21】



20

【0109】

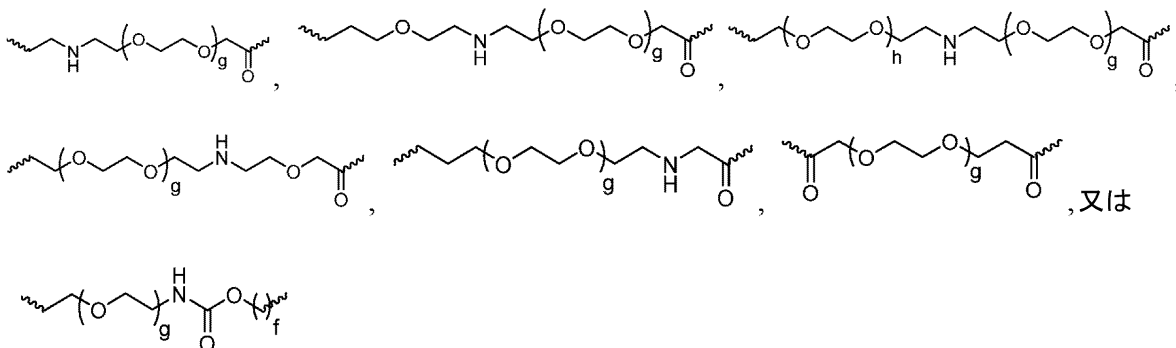
のものである。

【0110】

ある特定の実施形態において、L2は式：

【0111】

【化22】



30

40

【0112】

のものであり、式中、gは1、2、3、4又は5であり、hは0、1、2、3、4又は5であり、fは1、2、3、4、5、6、7又は8である。

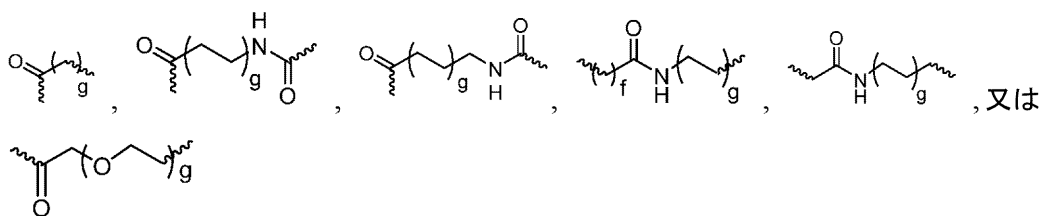
【0113】

ある特定の実施形態において、L2は式：

【0114】

50

【化 2 3】



【 0 1 1 5】

のものであり、式中、 g は1、2、3、4、5、6、7又は8であり、 f は1、2、3、4、5、6、7又は8である。

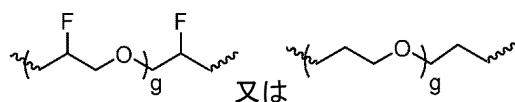
10

【 0 1 1 6】

ある特定の実施形態において、 $L2$ は式：

【 0 1 1 7】

【化 2 4】



【 0 1 1 8】

のものであり、式中、 g は1、2、3、4、5、6、7又は8である。

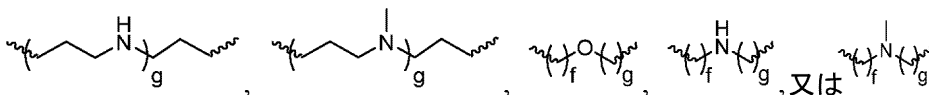
20

【 0 1 1 9】

ある特定の実施形態において、 $L2$ は式：

【 0 1 2 0】

【化 2 5】



【 0 1 2 1】

のものであり、式中、 g は1、2、3、4、5、6、7又は8であり、 f は1、2、3、4、5、6、7又は8である。

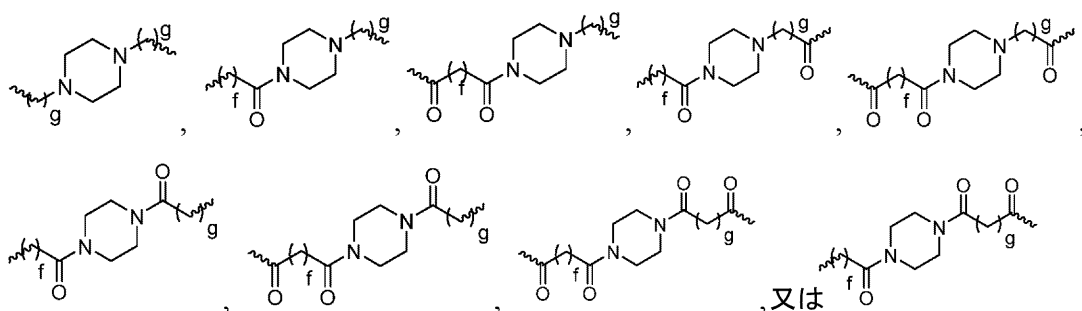
30

【 0 1 2 2】

ある特定の実施形態において、 $L2$ は式：

【 0 1 2 3】

【化 2 6】



40

【 0 1 2 4】

のものであり、式中、 g は1、2、3、4、5、6、7又は8であり、 f は1、2、3、4、5、6、7又は8である。

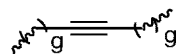
【 0 1 2 5】

50

ある特定の実施形態において、L2は式：

【0126】

【化27】



【0127】

のものであり、式中、gは1、2、3、4、5、6、7又は8である。

【0128】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物は以下の構造：

【0129】

10

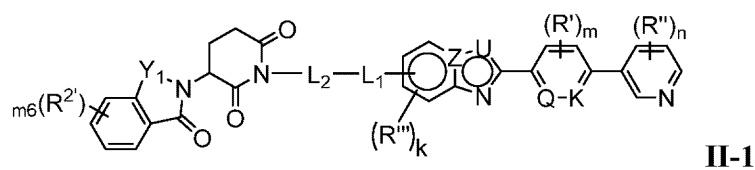
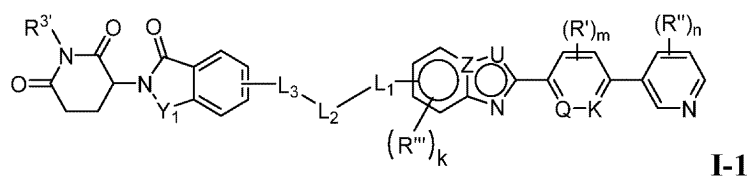
20

30

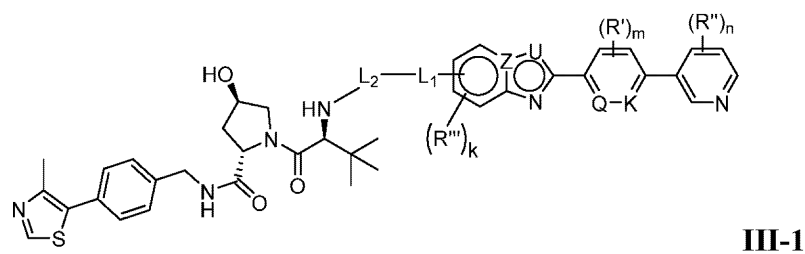
40

50

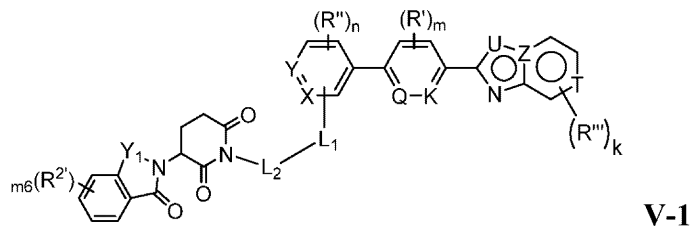
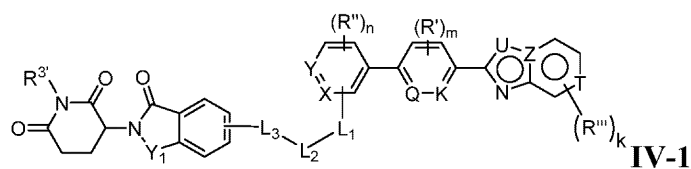
【化 2 8】



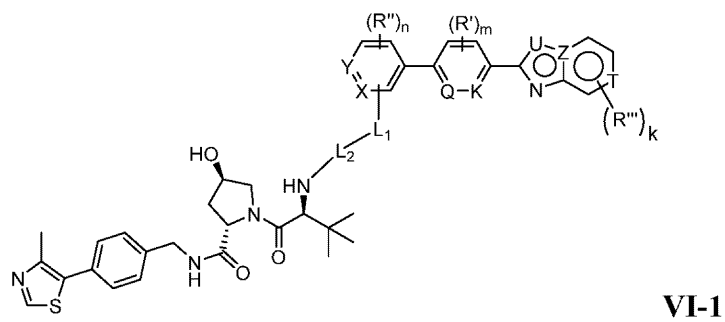
10



20



30



40

【 0 1 3 0】

のうちのいずれか1つの化合物であり、式中、式I-1において、 $R^{3'}$ はH又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【 0 1 3 1】

【化 2 9】



【 0 1 3 2】

50

であり、 L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは、0、1又は2であり、式II-1において、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、m6は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【0 1 3 3】
【化 3 0】



【0 1 3 4】

であり、 L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、

式III-1において、 L_1 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは、0、1又は2であり、

式IV-1において、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【0 1 3 5】

【化 3 1】



【0 1 3 6】

であり、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z及びTのうちの1つのみがヘテロ原子であり、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでX及びYのうちの一方はNであり、他方は CR^6 であり、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、式V-1において、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、 m_6 は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【0 1 3 7】

【化 3 2】



【0 1 3 8】

であり、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z及びTのうちの1つのみがヘテロ原子であり、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでX及びYのうちの一方はNであり、他方は CR^6 であり、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、式VI-1において、 L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_3 は結合

、-NR-、-O-又は-S-であり、ここでRは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 L_2 は置換又は非置換 $C_1\sim 50$ 炭化水素鎖であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、TはCH又はNであり、ここでU、Z及びTの1つのみがヘテロ原子であり、QはCH又はNであり、KはCH又はNであり、ここでQ及びKは同時にNであることはなく、各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、kは0、1、2又は3であり、各出現の R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、mは0、1、2、3又は4であり、各出現の R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、nは0、1又は2であり、Xは CR^6 又はNであり、Yは CR^6 又はNであり、ここでX及びYの一方はNであり、他方は CR^6 であり、 R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、ここで NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1～3つで場合により置換されている。

【0139】

ある特定の実施形態において、式I-1の化合物は、以下の式1、5、6、8、10又は13:

【0140】

10

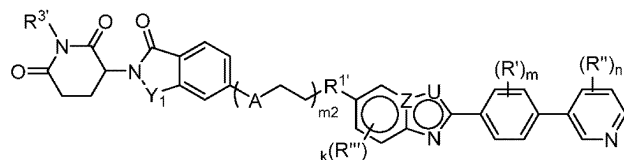
20

30

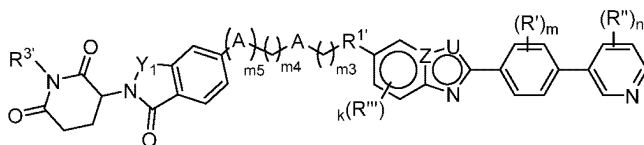
40

50

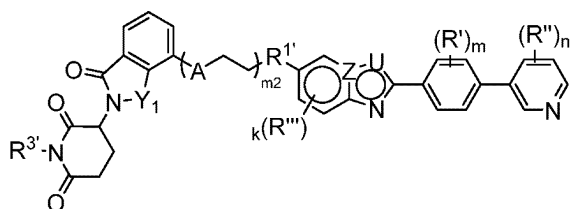
【化 3 3】



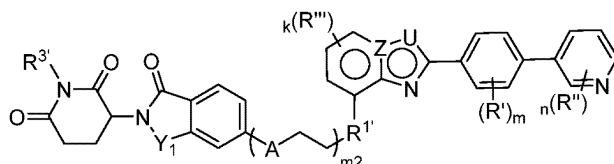
式 1



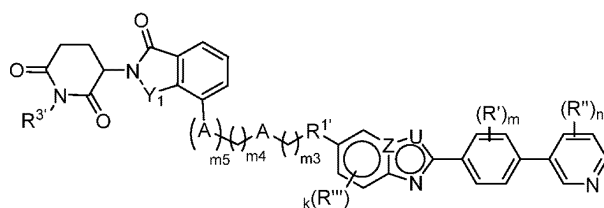
式 5



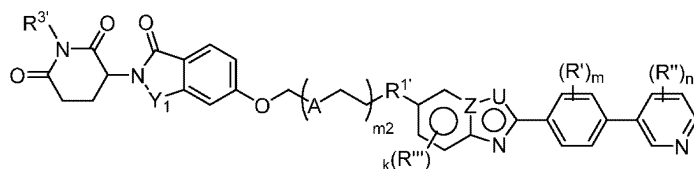
式 6



式 8



式 10



式 13.

【 0 1 4 1】
の化合物である。

【 0 1 4 2】

本開示の一実施形態は、R'がH、C₁~3ハロアルキル又はC₁~3アルコキシ、好ましくはH、CF₃、CCl₃、メトキシ又はエトキシ、より好ましくはH、CF₃又はメトキシである式1の化合物である。

【 0 1 4 3】

本開示の一実施形態は、mが0、1、2、3又は4、好ましくは0又は1である式1の化合物である。

10

20

30

40

50

【0144】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、Cl、 NH_2 、メトキシ、エトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチル、より好ましくはH、F、ジメチルアミノ又はシクロプロピルである、式1の化合物である。

【0145】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式1の化合物である。

【0146】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH又はハロゲン、好ましくはH、OH、F又はCl、より好ましくはHである式1の化合物である。

10

【0147】

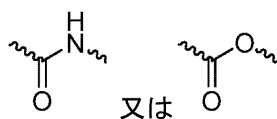
本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式1の化合物である。

【0148】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0149】

【化34】



20

【0150】

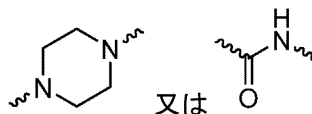
である式1の化合物である。

【0151】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0152】

【化35】



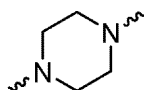
30

【0153】

、好ましくは0又は

【0154】

【化36】



40

【0155】

である式1の化合物である。

【0156】

本開示の一実施形態は、 m_2 が2、3、4又は6、好ましくは2又は6である式1の化合物である。

【0157】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチル、より好ましくはHである式1の化合物である。

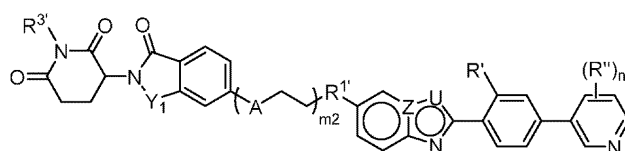
【0158】

本開示の一実施形態は、式1-1:

50

【0159】

【化37】



式1-1.

【0160】

に示されている構造を有する式1の化合物である。

【0161】

式1-1において、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【0162】

【化38】

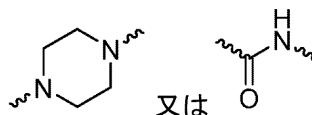


【0163】

であり、AはO、NH、

【0164】

【化39】

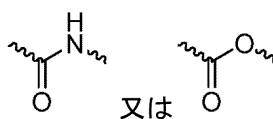


【0165】

であり、 m_2 は1、2、3、4、5、6及び7であり、 $R^{1'}$ はO、NH、

【0166】

【化40】



【0167】

であり、UはO、S又はCHであり、ZはC又はNであり、ここでU及びZは同時にヘテロ原子であることはなく、 R' はH、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R'' はH、F、Cl、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシクロプロピルアミノであり、 n は0、1又は2である。

【0168】

本開示の一実施形態は、 m_2 が2、3、4又は6、好ましくは2又は6である式1-1の化合物である。

【0169】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又はメチルである式1-1の化合物である。

【0170】

本開示の一実施形態は、AがO又は

【0171】

10

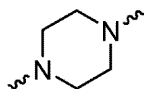
20

30

40

50

【化 4 1】



【 0 1 7 2】

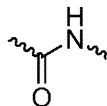
である式1-1の化合物である。

【 0 1 7 3】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH又は

【 0 1 7 4】

【化 4 2】



【 0 1 7 5】

である式1-1の化合物である。

【 0 1 7 6】

本開示の一実施形態は、ZがNであり、UがCHである式1-1の化合物である。

【 0 1 7 7】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがS又はOである式1-1の化合物である。

【 0 1 7 8】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、F、Cl、OH、 NH_2 、メトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、好ましくはH、F、メチルアミノ、ジメチルアミノ又はシクロプロピルアミノである式1-1の化合物である。

【 0 1 7 9】

本開示の一実施形態は、 R' がH、 $C_1\sim 3$ フルオロアルキル、メトキシ又はエトキシである、好ましくは、 R' がH、メトキシ又は CF_3 である式1-1の化合物である。

【 0 1 8 0】

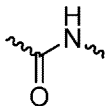
本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式5の化合物である。

【 0 1 8 1】

本開示の一実施形態は、AがO、NH又は

【 0 1 8 2】

【化 4 3】



【 0 1 8 3】

、好ましくはOである式5の化合物である。

【 0 1 8 4】

本開示の一実施形態は、 m_4 が0、1、2又は3、好ましくは0又は3である式5の化合物である。

【 0 1 8 5】

本開示の一実施形態は、 m_5 が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式5の化合物である。

【 0 1 8 6】

本開示の一実施形態は、 m_3 が1、2、3、4、5又は6、好ましくは3又は5である式5の化合物である。

10

20

30

40

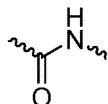
50

【0187】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH又は

【0188】

【化44】



【0189】

である式5の化合物である。

10

【0190】

本開示の一実施形態は、 $R^{1''}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、メチル、メトキシ又はF、より好ましくはHである式5の化合物である。

【0191】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式5の化合物である。

【0192】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSである式5の化合物である。

【0193】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHである式5の化合物である。

20

【0194】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式5の化合物である。

【0195】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式5の化合物である。

【0196】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、シクロプロピル又はジメチルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル、シクロプロピルアミノ又はジメチルアミノである式5の化合物である。

30

【0197】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式5の化合物である。

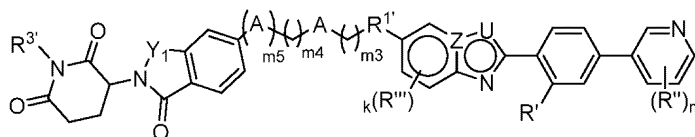
【0198】

本開示の一実施形態は、式5-1:

【0199】

【化45】

40



式5-1

【0200】

に示されている構造を有する式5の化合物である。

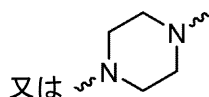
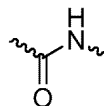
【0201】

50

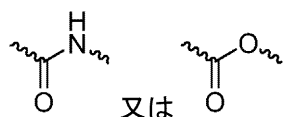
式5-1において、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は
 【0202】
 【化46】



【0203】
 であり、AはO、NH、
 【0204】
 【化47】



【0205】
 であり、 m_5 は0又は1であり、 m_4 は0、1、2、3又は4であり、 m_3 は1、2、3、4、5又は6であり、 $R^{1'}$ はO、NH、
 【0206】
 【化48】



【0207】
 であり、ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、ここでZ及びUは同時にヘテロ原子であることはなく、 $R^{1''}$ はH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンであり、 R^1 はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 $R^{1'}$ はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、nは0、1又は2である。

【0208】
 本開示の一実施形態は、AがOである式5-1の化合物である。

【0209】
 本開示の一実施形態は、 m_5 が0又は1である式5-1の化合物である。

【0210】
 本開示の一実施形態は、 m_4 が0又は3である式5-1の化合物である。

【0211】
 本開示の一実施形態は、 m_3 が3、5である式5-1の化合物である。

【0212】
 本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH又は

【0213】

10

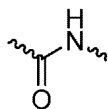
20

30

40

50

【化 4 9】



【 0 2 1 4】

である式5-1の化合物である。

【 0 2 1 5】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがO又はSである式5-1の化合物である。

【 0 2 1 6】

本開示の一実施形態は、ZがNであり、UがCHである式5-1の化合物である。

【 0 2 1 7】

本開示の一実施形態は、R'がH、ハロゲン、C₁~₃アルキル、C₁~₃フルオロアルキル又はC₁~₃アルコキシ、好ましくはH、メチル、CF₃、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又はCF₃である式5-1の化合物である。

【 0 2 1 8】

本開示の一実施形態は、R''がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₃~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルアミノ又はC₃~₅ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、CF₃、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、CF₃、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピルである式5-1の化合物である。

【 0 2 1 9】

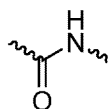
本開示の一実施形態は、R^{3'}がH又はC₁~₃アルキル、好ましくはH又はメチルである式6の化合物である。

【 0 2 2 0】

本開示の一実施形態は、AがO、NH又は

【 0 2 2 1】

【化 5 0】



【 0 2 2 2】

、好ましくはO又はNHである式6の化合物である。

【 0 2 2 3】

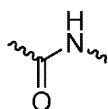
本開示の一実施形態は、m₂が1、2、3、4、5、6又は7、好ましくは2又は6である式6の化合物である。

【 0 2 2 4】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がO、NH又は

【 0 2 2 5】

【化 5 1】



【 0 2 2 6】

、好ましくはO又はNHである式6の化合物である。

【 0 2 2 7】

本開示の一実施形態は、ZがC又はNであり、UがO、S又はCHであり、ここでZ及びUが

10

20

30

40

50

同時にヘテロ原子であることはなく、好ましくはZがCであり、UがSである式6の化合物である。

【0228】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、メチル、メトキシ又はF、より好ましくはHである式6の化合物である。

【0229】

本開示の一実施形態は、R¹がH、ハロゲン、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル又はC₁~₃アルコキシ、好ましくはH、F、CF₃、CCl₃、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又はCF₃である式6の化合物である。

【0230】

本開示の一実施形態は、mが0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式6の化合物である。

【0231】

本開示の一実施形態は、R¹がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₃~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルアミノ又はC₃~₅ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、NH₂、メチル、メトキシ、CF₃、CCl₃、メチルアミノ、シクロプロピル、シクロプロピルアミノ又はジメチルアミノ、より好ましくはH、F、CF₃、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式6の化合物である。

【0232】

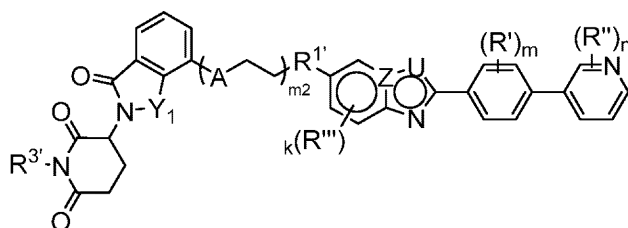
本開示の一実施形態は、nが0又は1である式6の化合物である。

【0233】

本開示の一実施形態は、式6-1:

【0234】

【化52】



式 6-1

【0235】

に示されている構造を有する式6の化合物である。

【0236】

式6-1において、R^{3'}はH又はC₁~₃アルキルであり、Y₁はCH₂又は

【0237】

【化53】



【0238】

であり、AはO、NH、

【0239】

10

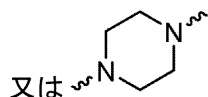
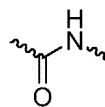
20

30

40

50

【化 5 4】

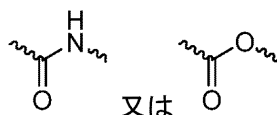


【 0 2 4 0】

であり、 m_2 は1、2、3、4、5、6又は7であり、 $R^{1'}$ はO、NH、

【 0 2 4 1】

【化 5 5】



【 0 2 4 2】

であり、 $R^{1''}$ はH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンであり、 k は0、1、2又は3であり、 Z はC又はNであり、 U はO、S又はCHであり、ここで Z 及び U は同時にヘテロ原子であることはなく、 R' はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 m は0、1、2又は3であり、 R'' はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、 n は0、1又は2である。

【 0 2 4 3】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又はメチルである式6-1の化合物である。

【 0 2 4 4】

本開示の一実施形態は、 A がO又はNHである式6-1の化合物である。

【 0 2 4 5】

本開示の一実施形態は、 m_2 が2又は6である式6-1の化合物である。

【 0 2 4 6】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO又はNHである式6-1の化合物である。

【 0 2 4 7】

本開示の一実施形態は、 R' がH又は CF_3 である式6-1の化合物である。

【 0 2 4 8】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式6-1の化合物である。

【 0 2 4 9】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、 CF_3 、メトキシ、メチル、ジメチルアミノ、シクロプロピル、シクロプロピルアミノ又はメチルアミノ、より好ましくはH、 CF_3 、F、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、最も好ましくはH、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式6-1の化合物である。

【 0 2 5 0】

本開示の一実施形態は、 n が0又は1である式6-1の化合物である。

【 0 2 5 1】

本開示の一実施形態は、 R'' がN原子の隣接位置で置換する式6-1の化合物である。

【0252】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式8の化合物である。

【0253】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0254】

【化56】



10

【0255】

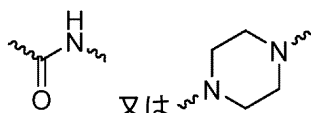
、好ましくは CH_2 である式8の化合物である。

【0256】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0257】

【化57】



20

【0258】

、好ましくはOである式8の化合物である。

【0259】

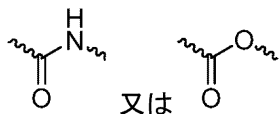
本開示の一実施形態は、 m_2 が1、2、3又は4、好ましくは2である式8の化合物である。

【0260】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0261】

【化58】



30

【0262】

、好ましくはOである式8の化合物である。

【0263】

本開示の一実施形態は、 $R^{1''}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、メチル、メトキシ又はF、より好ましくはHである式8の化合物である。

【0264】

本開示の一実施形態は、 k が0又は1である式8の化合物である。

【0265】

本開示の一実施形態は、ZがC又はNであり、UがO、S又はCHであり、ここでZ及びUが同時にヘテロ原子であることはなく、好ましくはZがNであり、UがCHであり、好ましくはZがCであり、UがSである式8の化合物である。

40

【0266】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式8の化合物である。

【0267】

本開示の一実施形態は、 m が0、1又は2である式8の化合物である。

【0268】

50

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式8の化合物である。

【0269】

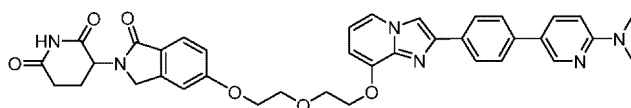
本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2である式8の化合物である。

【0270】

本開示の一実施形態は、

【0271】

【化59】



【0272】

である式8の化合物である。

【0273】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式10の化合物である。

【0274】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0275】

【化60】



【0276】

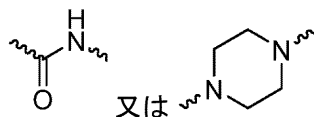
、好ましくは CH_2 である式10の化合物である。

【0277】

本開示の一実施形態は、 A がO、NH、

【0278】

【化61】

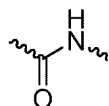


【0279】

、好ましくは

【0280】

【化62】



【0281】

である、式10の化合物である。

【0282】

本開示の一実施形態は、 m_5 が0又は1である式10の化合物である。

10

20

30

40

50

【0283】

本開示の一実施形態は、 m_4 が0又は1である式10の化合物である。

【0284】

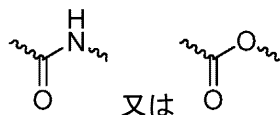
本開示の一実施形態は、 m_3 が1、2、3、4又は5、好ましくは4である式10の化合物である。

【0285】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0286】

【化63】



10

【0287】

、好ましくは0である式10の化合物である。

【0288】

本開示の一実施形態は、 $R^{1''}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、メチル、メトキシ又はF、より好ましくはHである式10の化合物である。

【0289】

本開示の一実施形態は、 k が0又は1である式10の化合物である。

20

【0290】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がS又はOである式10の化合物である。

【0291】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHである式10の化合物である。

【0292】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式10の化合物である。

【0293】

本開示の一実施形態は、 m が0又は1である式10の化合物である。

30

【0294】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、シクロプロピル、シクロプロピルアミノ又はジメチルアミノ、より好ましくはH、F又は CF_3 である式10の化合物である。

【0295】

本開示の一実施形態は、 n が0又は1である式10の化合物である。

【0296】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式13の化合物である。

40

【0297】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0298】

【化64】



【0299】

、好ましくは CH_2 である式13の化合物である。

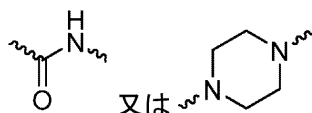
50

【0300】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0301】

【化65】



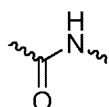
【0302】

、好ましくは

10

【0303】

【化66】



【0304】

である式13の化合物である。

【0305】

本開示の一実施形態は、m2が1、2、3又は4、好ましくは1である式13の化合物である。

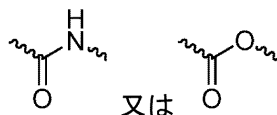
20

【0306】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がO、NH、

【0307】

【化67】



【0308】

、好ましくはNHである式13の化合物である。

30

【0309】

本開示の一実施形態は、R^{1''}がH、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、メチル、メトキシ又はF、より好ましくはHである式13の化合物である。

【0310】

本開示の一実施形態は、kが0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式13の化合物である。

【0311】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがS又はOである式13の化合物である。

【0312】

本開示の一実施形態は、ZがNであり、UがCHである式13の化合物である。

40

【0313】

本開示の一実施形態は、R¹がH、ハロゲン、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル又はC₁~₃アルコキシ、好ましくはH、F、CF₃、CCl₃、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又はCF₃である式13の化合物である。

【0314】

本開示の一実施形態は、mが0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式13の化合物である。

【0315】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ

50

、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、シクロプロピル、シクロプロピルアミノ又はジメチルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、最も好ましくはジメチルアミノである式13の化合物である。

【0316】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式13の化合物である。

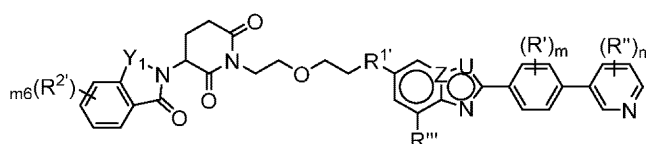
【0317】

式II-1の化合物の一実施形態は、以下の式3:

10

【0318】

【化68】



式3.

【0319】

の化合物である。

20

【0320】

本開示の一実施形態は、 $R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ又は NH_2 、好ましくはH、OH又は NH_2 である式3の化合物である。

【0321】

本開示の一実施形態は、 m_6 が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式3の化合物である。

【0322】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO又はNHである式3の化合物である。

【0323】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、ハロゲン又は $C_1\sim 3$ フルオロアルキル、より好ましくはH又はFである式3の化合物である。

30

【0324】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2、3又は4、好ましくは0又は1である式3の化合物である。

【0325】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、好ましくはH、ハロ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピル、より好ましくはH、F又はジメチルアミノである式3の化合物である。

40

【0326】

本開示の一実施形態は、 n が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式3の化合物である。

【0327】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSである式3の化合物である。

【0328】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHである式3の化合物である。

【0329】

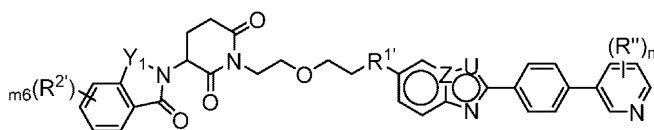
本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン

50

【 0 3 3 0 】

【 0 3 3 1 】

【化 6 9】



10

【 0 3 3 2 】

【 0 3 3 3 】

【化 7 0】

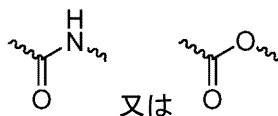


20

【 0 3 3 4 】

【 0 3 3 5 】

【化 7 1】



【 0 3 3 6 】

30

【 0 3 3 7 】

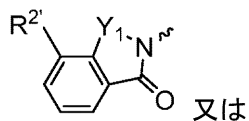
【 0 3 3 8 】

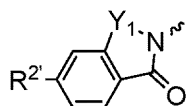
【 0 3 3 9 】

40

【 0 3 4 0 】

【化 7 2】





【0341】

が置換されている、式3-1の化合物である。

【0342】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO又はNHである式3-1の化合物である。

【0343】

本開示の一実施形態は、 R'' がF、ジメチルアミノ、メチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式3-1の化合物である。

【0344】

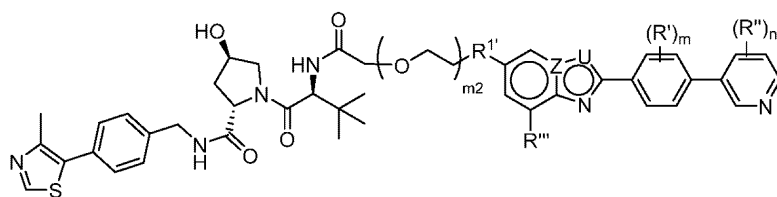
本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2である式3-1の化合物である。

【0345】

III-1の化合物の一実施形態は、以下の式15:

【0346】

【化73】



式15.

【0347】

の化合物である。

【0348】

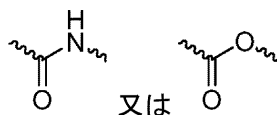
本開示の一実施形態は、 m_2 が1、2、3、4、5、6又は7、好ましくは1、2、3、4、5又は6、より好ましくは2又は5である式15の化合物である。

【0349】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0350】

【化74】



【0351】

、好ましくはO又はNHである式15の化合物である。

【0352】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メチル又はメトキシ、より好ましくはHである式15の化合物である。

【0353】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSである式15の化合物である。

【0354】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHである式15の化合物である。

【0355】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル

又は $C_1\sim_3$ アルコキシ、好ましくはH、ハロゲン又は $C_1\sim_3$ フルオロアルキル、より好ましくはH、 CF_3 又はFである式15の化合物である。

【0356】

本開示の一実施形態は、mが0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式15の化合物である。

【0357】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim_3$ アルコキシ、 $C_3\sim_5$ シクロアルキル、 $C_3\sim_5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim_3$ アルキルアミノ、好ましくはH、ハロ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピル、より好ましくはH、F、メチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はジメチルアミノ、最も好ましくはH又はジメチルアミノである式15の化合物である。

【0358】

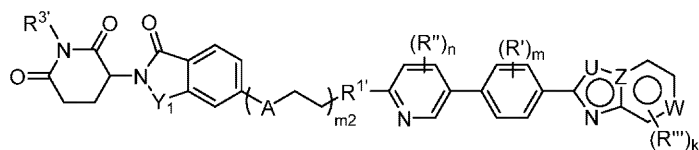
本開示の一実施形態は、nが0、1又は2、好ましくは0又は1である式15の化合物である。

【0359】

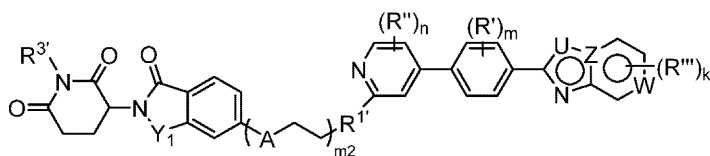
式IV-1の化合物の一実施形態は、以下の式2、7、9、11、12又は14:

【0360】

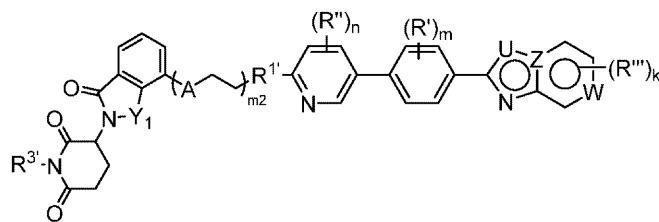
【化75】



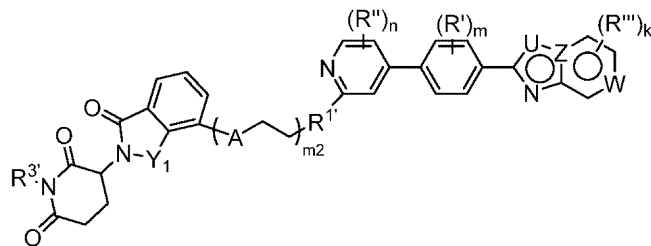
式2



式7

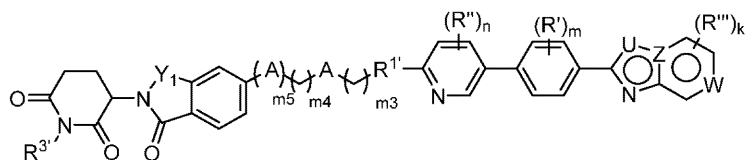


式9



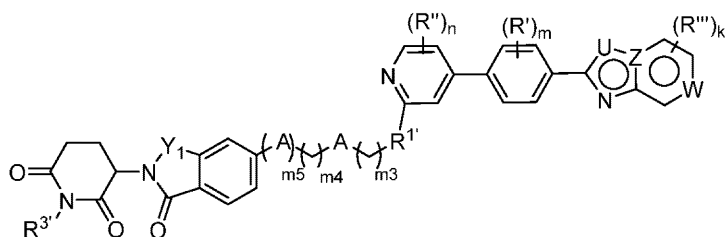
式 11

10



式 12

20



式 14.

【 0 3 6 1 】

の化合物である。

【 0 3 6 2 】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim_3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式2の化合物である。

【 0 3 6 3 】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【 0 3 6 4 】

【化 7 6 】



【 0 3 6 5 】

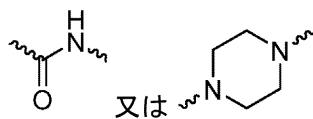
である式2の化合物である。

【 0 3 6 6 】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【 0 3 6 7 】

【化 7 7 】



【 0 3 6 8 】

、好ましくはOである式2の化合物である。

【 0 3 6 9 】

本開示の一実施形態は、 m_2 が2、3、4、5又は6、好ましくは2又は6である式2の化合

50

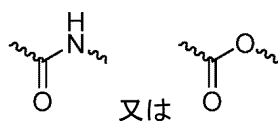
物である。

【0370】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0371】

【化78】



【0372】

、好ましくはNHである式2の化合物である。

【0373】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式2の化合物である。

【0374】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式2の化合物である。

【0375】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式2の化合物である。

【0376】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式2の化合物である。

【0377】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式2の化合物である。

【0378】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式2の化合物である。

【0379】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 W がNであり、 U がCHである式2の化合物である。

【0380】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式2の化合物である。

【0381】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式2の化合物である。

【0382】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式7の化合物である。

【0383】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0384】

10

20

30

40

50

【化 7 9】



【0 3 8 5】

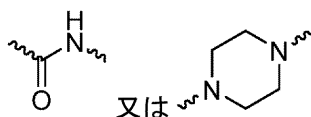
である式7の化合物である。

【0 3 8 6】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0 3 8 7】

【化 8 0】



10

【0 3 8 8】

、好ましくはOである式7の化合物である。

【0 3 8 9】

本開示の一実施形態は、m2が2、3、4、5又は6、好ましくは2又は3である式7の化合物である。

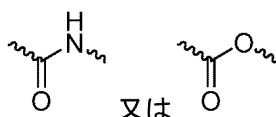
【0 3 9 0】

20

本開示の一実施形態は、R^{1'}がO、NH、

【0 3 9 1】

【化 8 1】



【0 3 9 2】

、好ましくはNHである式7の化合物である。

【0 3 9 3】

30

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₃~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルアミノ又はC₃~₅ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、NH₂、メチル、メトキシ、CF₃、CCl₃、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、CF₃、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式7の化合物である。

【0 3 9 4】

本開示の一実施形態は、nが0、1又は2、好ましくは0又は1である式7の化合物である。

【0 3 9 5】

40

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、ハロゲン、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル又はC₁~₃アルコキシ、好ましくはH、F、CF₃、CCl₃、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又はCF₃である式7の化合物である。

【0 3 9 6】

本開示の一実施形態は、mが0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式7の化合物である。

【0 3 9 7】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがO又はSであり、WがCHである式7の化合物である。

【0 3 9 8】

本開示の一実施形態は、ZがNであり、UがCHであり、WがCHである式7の化合物であ

50

る。

【0399】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、WがNであり、UがCHである式7の化合物である。

【0400】

本開示の一実施形態は、R^{'''}がH、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₁~₃アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式7の化合物である。

【0401】

本開示の一実施形態は、kが0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式7の化合物である。

【0402】

本開示の一実施形態は、R^{3'}がH又はC₁~₃アルキル、好ましくはH又はメチルである式9の化合物である。

【0403】

本開示の一実施形態は、Y₁がCH₂又は

【0404】

【化82】



【0405】

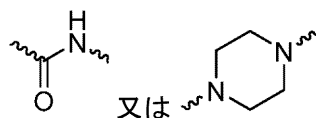
である式9の化合物である。

【0406】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0407】

【化83】



【0408】

、好ましくはOである式9の化合物である。

【0409】

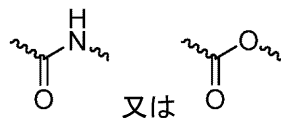
本開示の一実施形態は、m₂が2、3、4、5又は6、好ましくは2又は3である式9の化合物である。

【0410】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がO、NH、

【0411】

【化84】



【0412】

、好ましくはNHである式9の化合物である。

【0413】

本開示の一実施形態は、R^{''}がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₃~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルアミノ又はC₃~₅ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、NH₂、メチル、メ

10

20

30

40

50

トキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式9の化合物である。

【0414】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式9の化合物である。

【0415】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ ハロアルキル又は $\text{C}_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式9の化合物である。

【0416】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式9の化合物である。

【0417】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式9の化合物である。

【0418】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式9の化合物である。

【0419】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 W がNであり、 U がCHである式9の化合物である。

【0420】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式9の化合物である。

【0421】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式9の化合物である。

【0422】

本開示の一実施形態は、 $\text{R}^{3'}$ がH又は $\text{C}_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式11の化合物である。

【0423】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0424】

【化85】



【0425】

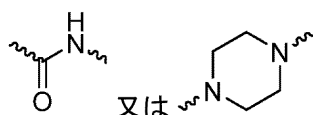
である式11の化合物である。

【0426】

本開示の一実施形態は、 A がO、NH、

【0427】

【化86】



【0428】

、好ましくは0である式11の化合物である。

【0429】

10

20

30

40

50

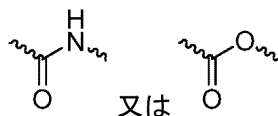
本開示の一実施形態は、 m_2 が2、3、4、5又は6、好ましくは2又は3である式11の化合物である。

【0430】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0431】

【化87】



10

【0432】

、好ましくはNHである式11の化合物である。

【0433】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式11の化合物である。

【0434】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式11の化合物である。

20

【0435】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式11の化合物である。

【0436】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式11の化合物である。

【0437】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式11の化合物である。

30

【0438】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式11の化合物である。

【0439】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 W がNであり、 U がCHである式11の化合物である。

【0440】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式11の化合物である。

40

【0441】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式11の化合物である。

【0442】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式12の化合物である。

【0443】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

50

【0444】

【化88】



【0445】

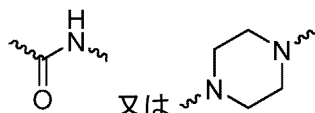
、好ましくはCH₂である式12の化合物である。

【0446】

本開示の一実施形態は、AがO、NH、

【0447】

【化89】



【0448】

、好ましくはOである式12の化合物である。

【0449】

本開示の一実施形態は、m₃が1、2、3、4、5又は6、好ましくは2又は3である式12の化合物である。

【0450】

本開示の一実施形態は、m₄が0又は1、2若しくは3、好ましくは0又は3である式12の化合物である。

【0451】

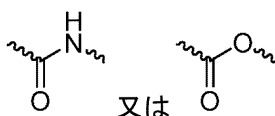
本開示の一実施形態は、m₅が0又は1、2若しくは3、好ましくは0又は1である式12の化合物である。

【0452】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がO、NH、

【0453】

【化90】



【0454】

、好ましくはNHである式12の化合物である。

【0455】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、C₁~₃ハロアルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₃~₅シクロアルキル、C₃~₅シクロアルキルアミノ又はC₃~₅ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、NH₂、メチル、メトキシ、CF₃、CCl₃、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、CF₃、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式12の化合物である。

【0456】

本開示の一実施形態は、nが0、1又は2、好ましくは0又は1である式12の化合物である。

【0457】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がH、ハロゲン、OH、C₁~₃アルキル、C₁~₃ハロアルキル又はC₁~₃アルコキシ、好ましくはH、F、CF₃、CCl₃、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又はCF₃である式12の化合物である。

10

20

30

40

50

【0458】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式12の化合物である。

【0459】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式12の化合物である。

【0460】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式12の化合物である。

【0461】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 W がNであり、 U がCHである式12の化合物である。

【0462】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式12の化合物である。

【0463】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式12の化合物である。

【0464】

本開示の一実施形態は、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキル、好ましくはH又はメチルである式14の化合物である。

【0465】

本開示の一実施形態は、 Y_1 が CH_2 又は

【0466】

【化91】



【0467】

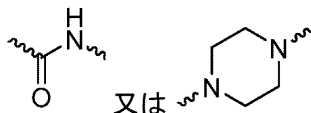
、好ましくは CH_2 である式14の化合物である。

【0468】

本開示の一実施形態は、 A がO、NH、

【0469】

【化92】



【0470】

、好ましくは0である式14の化合物である。

【0471】

本開示の一実施形態は、 m_3 が1、2、3、4、5又は6、好ましくは2、3又は4である式14の化合物である。

【0472】

本開示の一実施形態は、 m_4 が0、1、2、3又は4、好ましくは0又は3である式14の化合物である。

【0473】

本開示の一実施形態は、 m_5 が0又は1、2若しくは3、好ましくは0又は1である式14の化合物である。

10

20

30

40

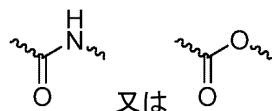
50

【0474】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0475】

【化93】

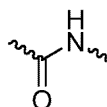


【0476】

、好ましくは

【0477】

【化94】



【0478】

である式14の化合物である。

【0479】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキル、好ましくはH、F、OH、 NH_2 、メチル、メトキシ、 CF_3 、 CCl_3 、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノ、より好ましくはH、F、 CF_3 、シクロプロピル又はシクロプロピルアミノである式14の化合物である。

【0480】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式14の化合物である。

【0481】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、F、 CF_3 、 CCl_3 、メチル又はメトキシ、より好ましくはH又は CF_3 である式14の化合物である。

【0482】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2である式14の化合物である。

【0483】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式14の化合物である。

【0484】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式14の化合物である。

【0485】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 W がNであり、 U がCHである式14の化合物である。

【0486】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式14の化合物である。

【0487】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0

10

20

30

40

50

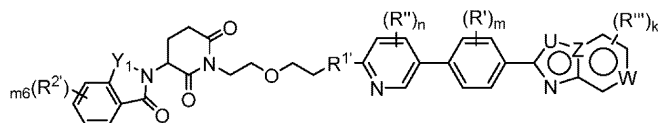
又は1である式14の化合物である。

【0488】

V-1の化合物の一実施形態は、以下の式4:

【0489】

【化95】



式4.

10

【0490】

の化合物である。

【0491】

本開示の一実施形態は、 $R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ又は NH_2 、好ましくはH、OH又は NH_2 である式4の化合物である。

【0492】

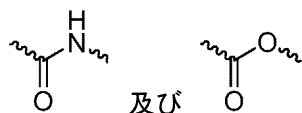
本開示の一実施形態は、 m_6 が0、1、2又は3、好ましくは0又は1である式4の化合物である。

【0493】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0494】

【化96】



20

【0495】

、好ましくはO又はNHである式4の化合物である。

【0496】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、ハロゲン又は $C_1\sim 3$ フルオロアルキル、より好ましくはH又はFである式4の化合物である。

【0497】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2、3又は4、好ましくは0又は1である式4の化合物である。

【0498】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、好ましくはH、ハロ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピル、より好ましくはH、F又はジメチルアミノである式4の化合物である。

40

【0499】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式4の化合物である。

【0500】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式4の化合物である。

【0501】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式4の化合物である。

【0502】

50

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがCHであり、WがNである式4の化合物である。

【0503】

本開示の一実施形態は、R^{'''}がH、OH、NH₂、C₁~3アルキル、C₁~3アルキルアミノ、C₁~3アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式4の化合物である。

【0504】

本開示の一実施形態は、kが0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式4の化合物である。

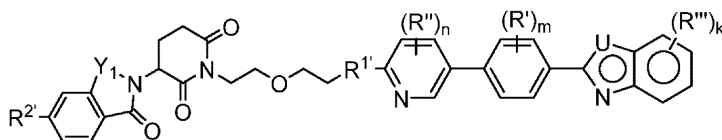
【0505】

本開示の一実施形態は、式4-1:

10

【0506】

【化97】



式4-1.

【0507】

20

に示されている構造を有する式4の化合物である。

【0508】

式4-1において、R^{2'}はH、OH、C₁~3アルキル、C₁~3アルコキシ、C₁~3アルキルアミノ又はNH₂であり、Y₁はCH₂又は

【0509】

【化98】



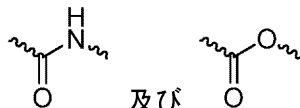
【0510】

30

であり、R^{1'}はO、NH、

【0511】

【化99】



【0512】

であり、R^{''}はH、ハロ、OH、NH₂、C₁~3アルコキシ、C₁~3ハロアルキル、C₁~3アルキルアミノ又はC₃~5ヘテロシクロアルキルであり、nは0、1又は2であり、R[']はH、ハロゲン、OH、C₁~3アルキル、C₁~3ハロアルキル又はC₁~3アルコキシであり、mは、nは0、1又は2であり、UはO又はSであり、R^{'''}はH、OH、NH₂、C₁~3アルキル、C₁~3アルキルアミノ、C₁~3アルコキシ又はハロゲンであり、kは0、1、2、3又は4である。

40

【0513】

本開示の一実施形態は、R^{1'}がNHである式4-1の化合物である。

【0514】

本開示の一実施形態は、R^{''}がHである式4-1の化合物である。

【0515】

本開示の一実施形態は、R[']がHである式4-1の化合物である。

【0516】

50

【 0 5 1 7 】

【 0 5 1 8 】

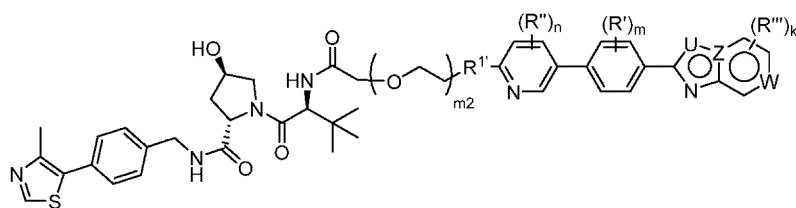
【 0 5 1 9 】

10

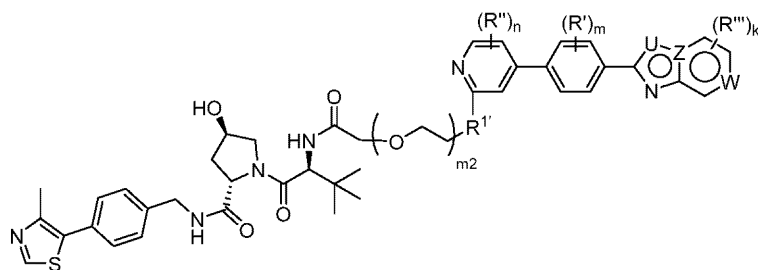
【 0 5 2 0 】

【 0 5 2 1 】

【化 1 0 0】



20



30

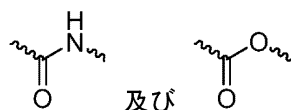
【 0 5 2 2 】

【 0 5 2 3 】

【 0 5 2 4 】

【 0 5 2 5 】

【化 1 0 1】



【 0 5 2 6 】

【 0 5 2 7 】

50

【0528】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2、3又は4、好ましくは0又は1である式16の化合物である。

【0529】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、好ましくはH、ハロ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピル、より好ましくはH、F又はジメチルアミノである式16の化合物である。

【0530】

本開示の一実施形態は、 n が0、1又は2、好ましくは0又は1である式16の化合物である。

10

【0531】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がO又はSであり、 W がCHである式16の化合物である。

【0532】

本開示の一実施形態は、 Z がNであり、 U がCHであり、 W がCHである式16の化合物である。

【0533】

本開示の一実施形態は、 Z がCであり、 U がCHであり、 W がNである式16の化合物である。

20

【0534】

本開示の一実施形態は、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式16の化合物である。

【0535】

本開示の一実施形態は、 k が0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式16の化合物である。

【0536】

本開示の一実施形態は、 m_2 が1、2、3、4、5又は6、好ましくは2又は5である式17の化合物である。

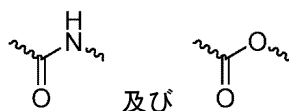
30

【0537】

本開示の一実施形態は、 $R^{1'}$ がO、NH、

【0538】

【化102】



【0539】

、好ましくはNHである式17の化合物である。

40

【0540】

本開示の一実施形態は、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシ、好ましくはH、ハロゲン又は $C_1\sim 3$ フルオロアルキル、より好ましくはH又はFである式17の化合物である。

【0541】

本開示の一実施形態は、 m が0、1、2、3又は4、好ましくは0又は1である式17の化合物である。

【0542】

本開示の一実施形態は、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、好ましくはH、ハロ、メ

50

チルアミノ、ジメチルアミノ、シクロプロピルアミノ又はシクロプロピル、より好ましくはH、F又はジメチルアミノである式17の化合物である。

【0543】

本開示の一実施形態は、nが0、1又は2、好ましくは0又は1である式17の化合物である。

【0544】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがO又はSであり、WがCHである式17の化合物である。

【0545】

本開示の一実施形態は、ZがNであり、UがCHであり、WがCHである式17の化合物である。

10

【0546】

本開示の一実施形態は、ZがCであり、UがCHであり、WがNである式17の化合物である。

【0547】

本開示の一実施形態は、R'''がH、OH、NH₂、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルキルアミノ、C₁~₃アルコキシ又はハロゲン、好ましくはH、F、メトキシ、メチルアミノ又はジメチルアミノである式17の化合物である。

【0548】

本開示の一実施形態は、kが0、1、2又は3、好ましくは0、1又は2、より好ましくは0又は1である式17の化合物である。

20

【0549】

本開示の一部の実施形態は、表1に描写されている構造を有する化合物である。

【0550】

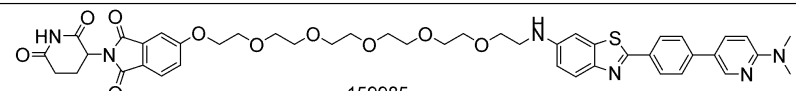
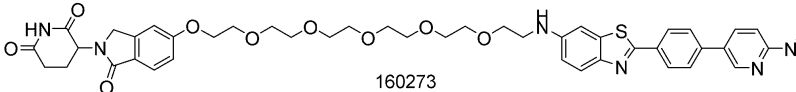
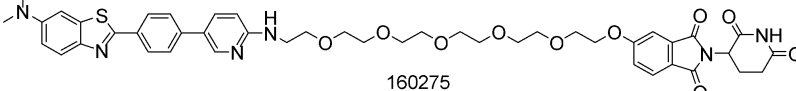
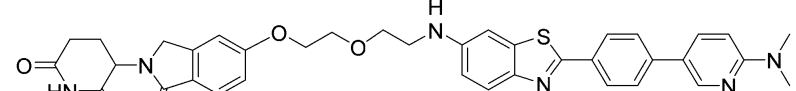
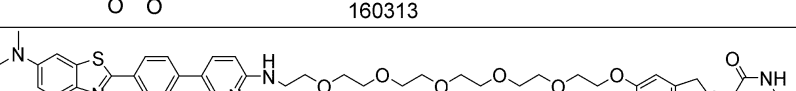
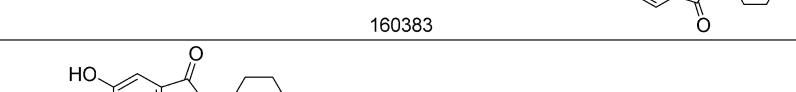
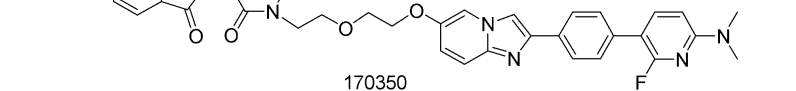
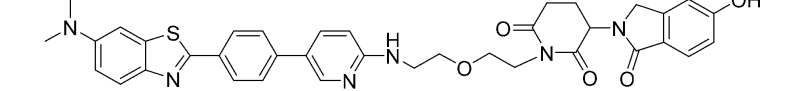
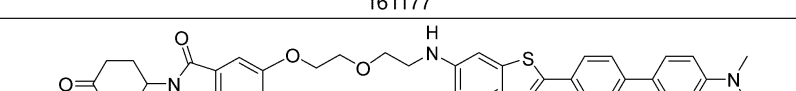
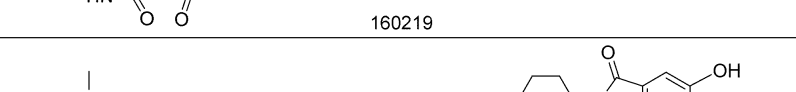
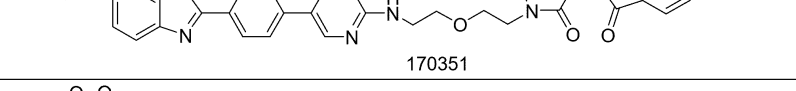
30

40

50

【表 1】

表 1.

	159985
	160273
	160275
	160313
	160383
	170350
	161177
	160219
	170351
	160744
	160939

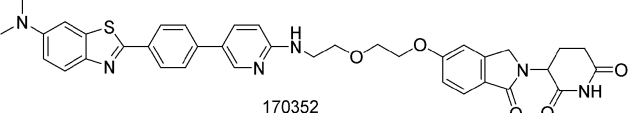
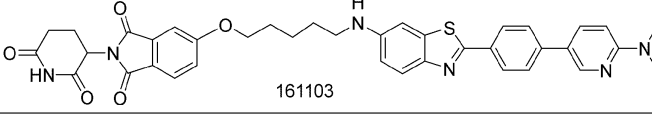
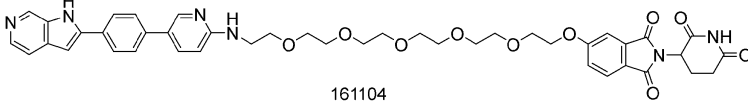
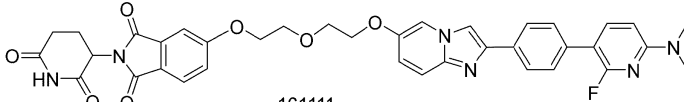
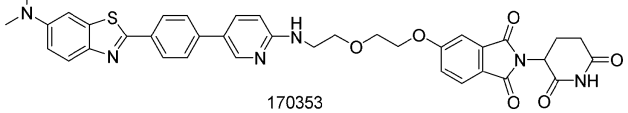
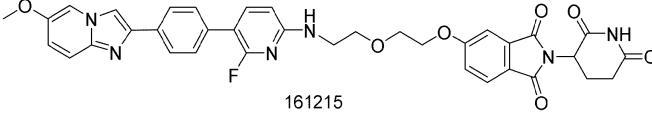
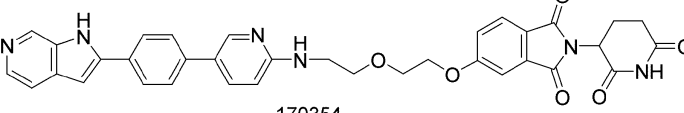
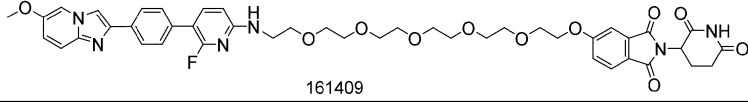
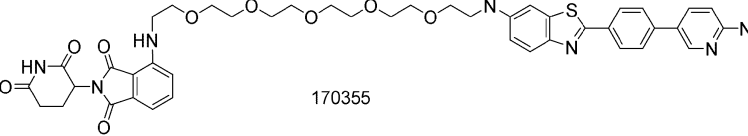
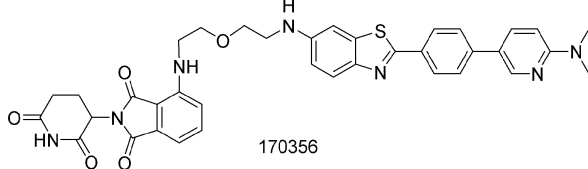
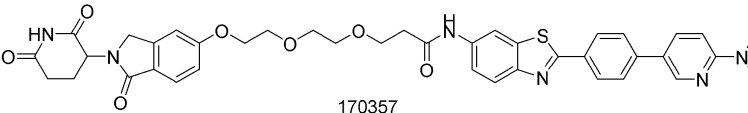
10

20

30

40

50

 170352	
 161103	
 161104	10
 161111	
 170353	
 161215	20
 170354	
 161409	
 170355	30
 170356	
 170357	40

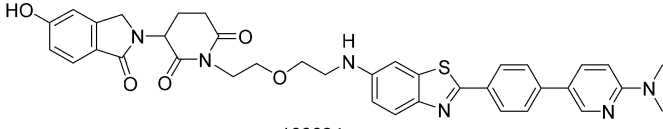
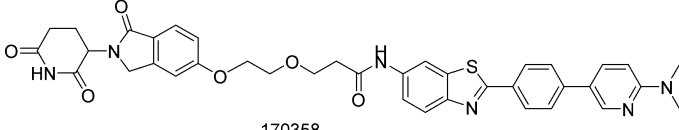
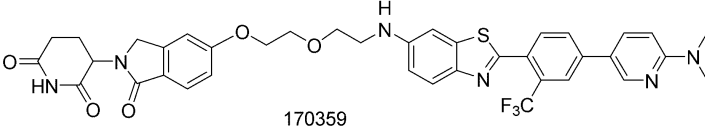
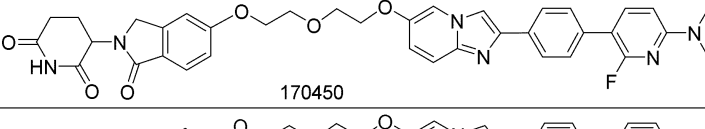
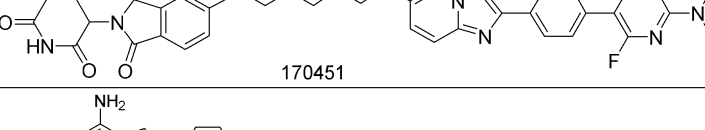
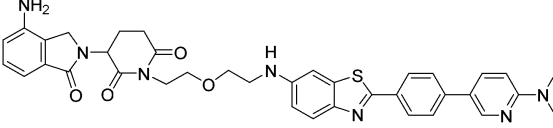
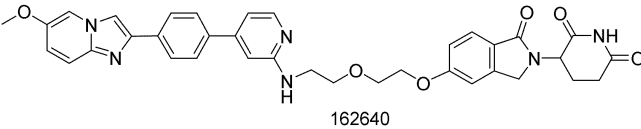
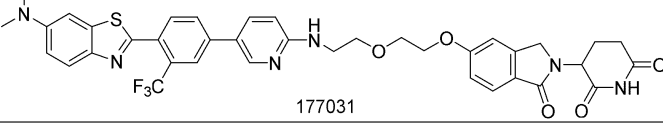
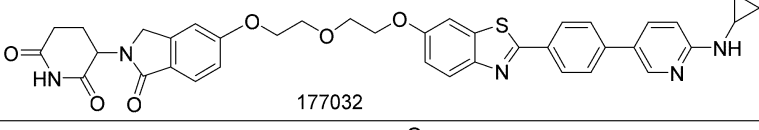
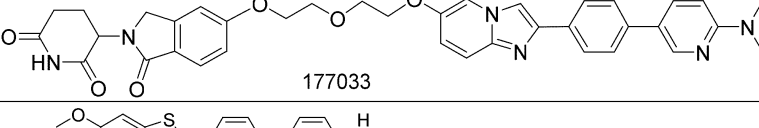
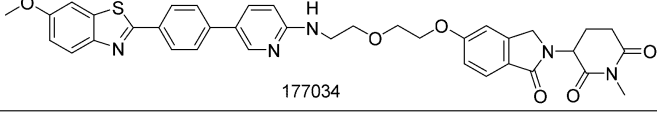
10

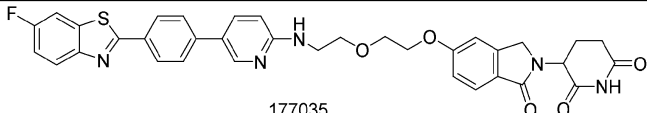
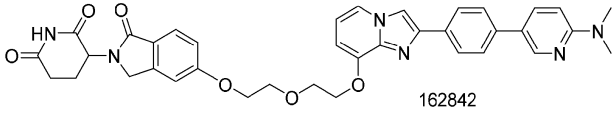
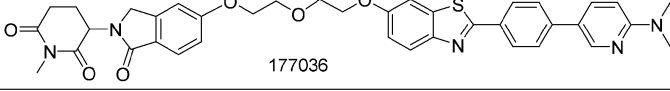
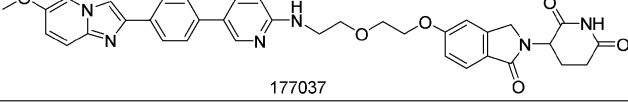
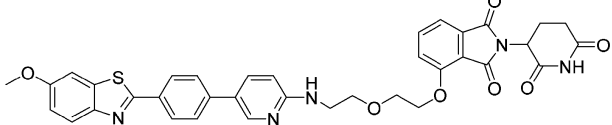
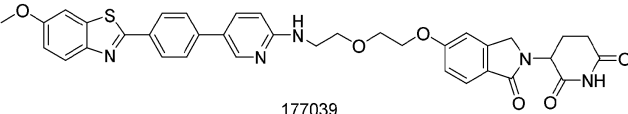
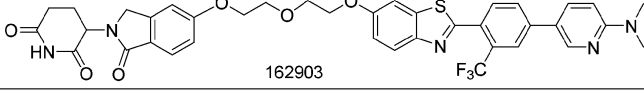
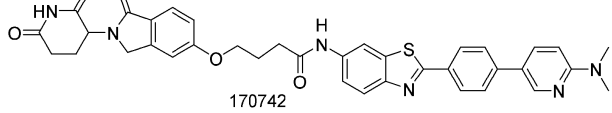
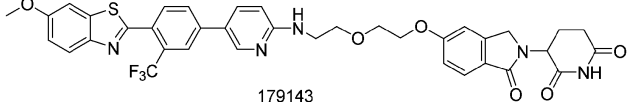
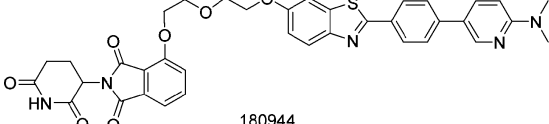
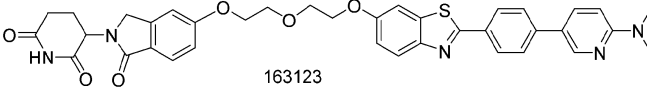
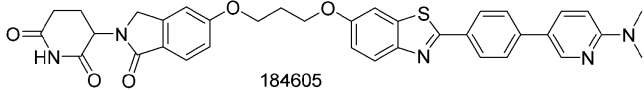
20

30

40

50

 160624	
 170358	
 170359	10
 170450	
 170451	
 162641	20
 162640	
 177031	30
 177032	
 177033	
 177034	40

 177035	
 162842	
 177036	10
 177037	
 177038	
 177039	20
 162903	
 170742	
 179143	30
 180944	
 163123	
 184605	40

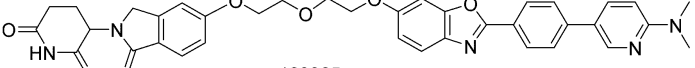
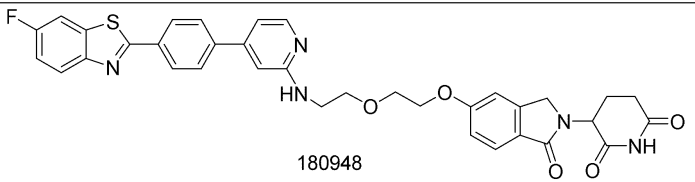
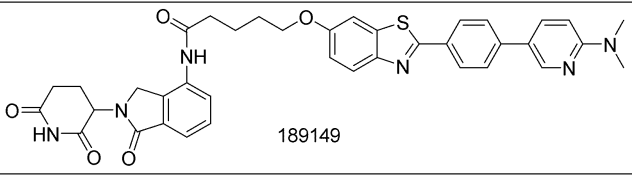
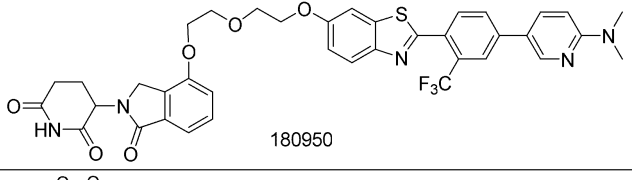
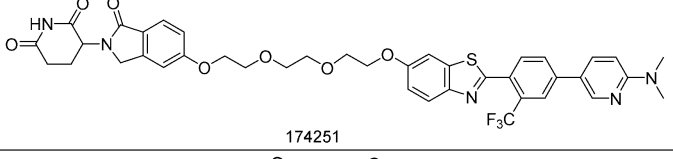
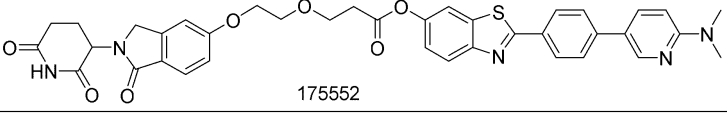
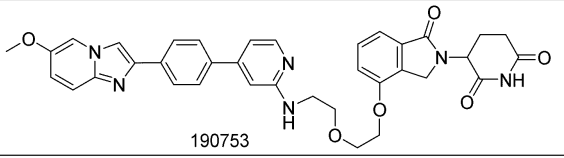
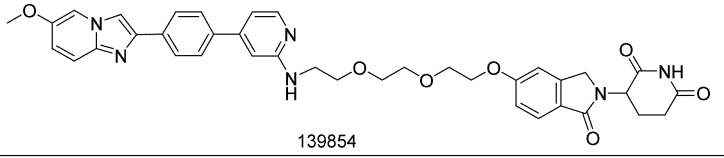
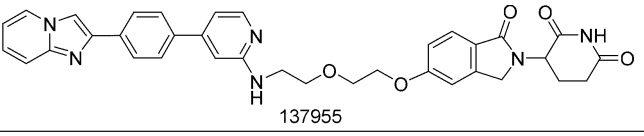
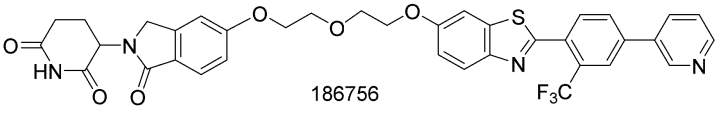
10

20

30

40

50

 163365	
 180948	
 189149	10
 180950	
 174251	20
 175552	
 190753	
 139854	30
 137955	
 186756	40

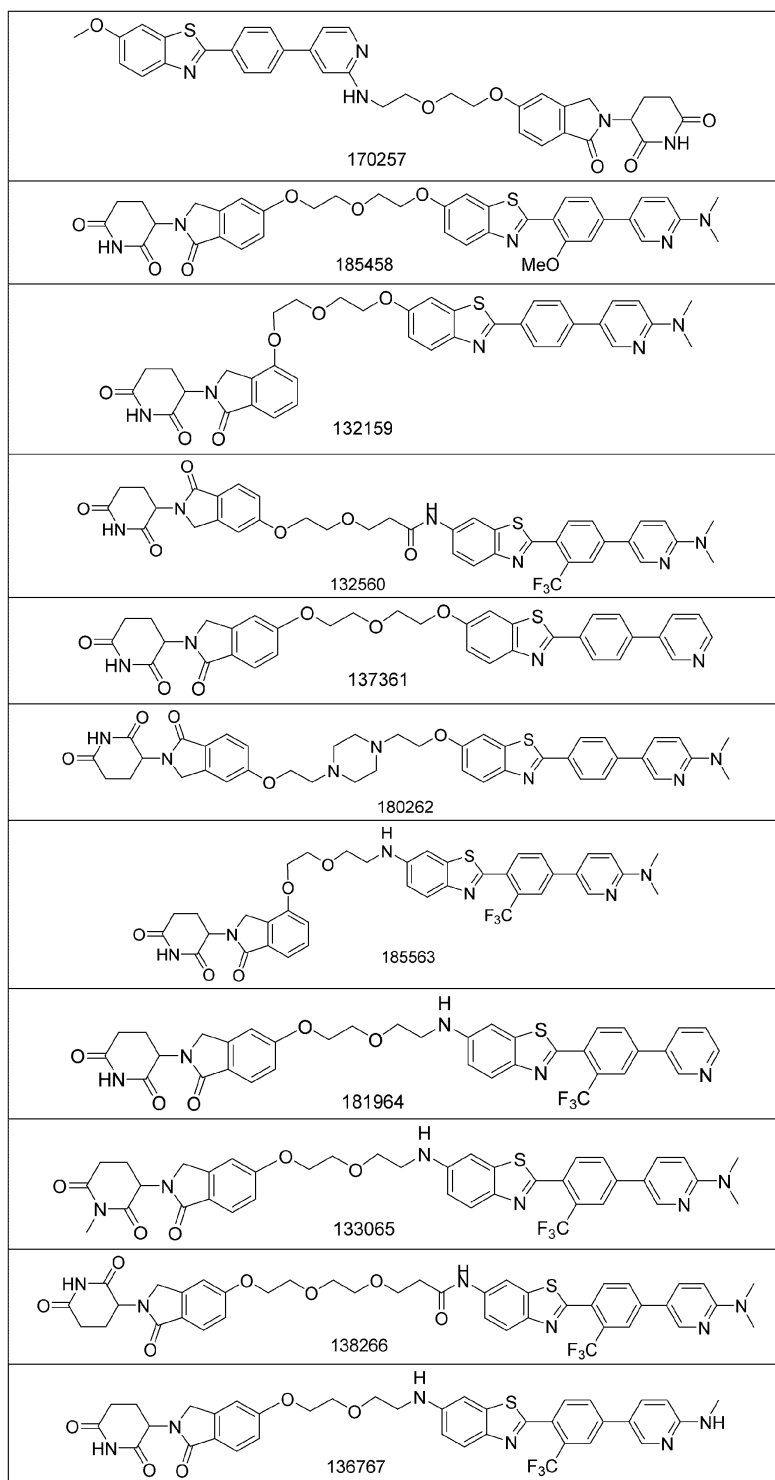
10

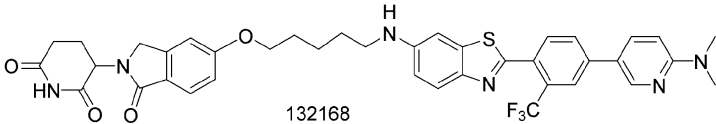
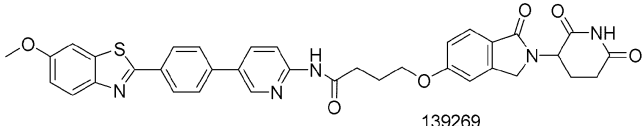
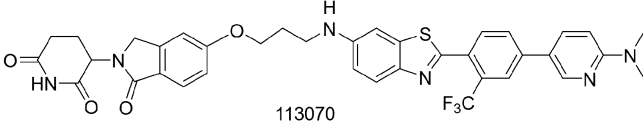
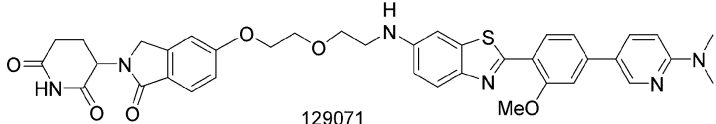
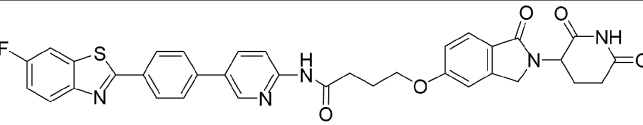
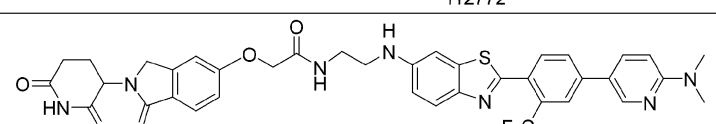
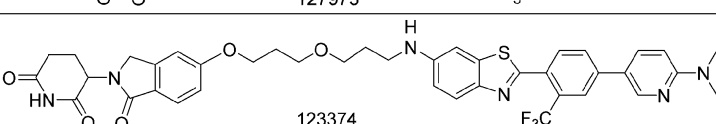
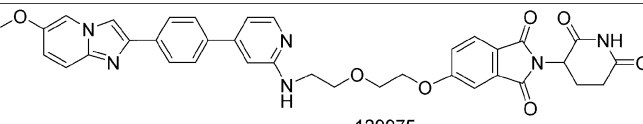
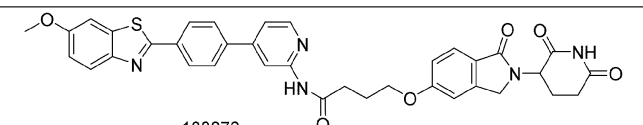
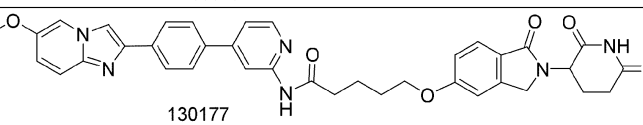
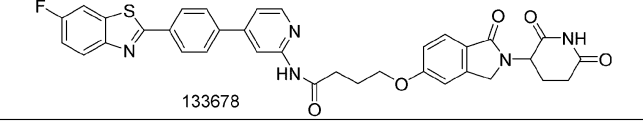
20

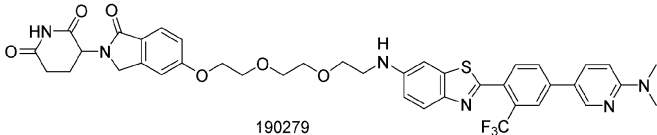
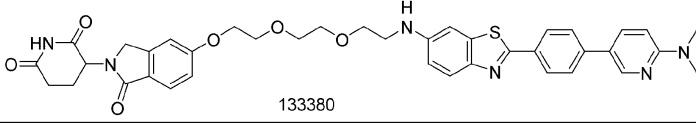
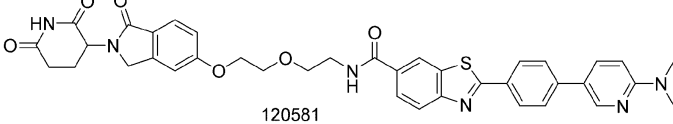
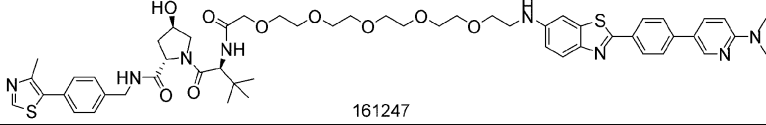
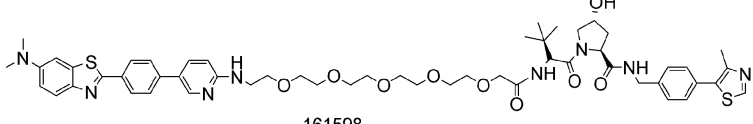
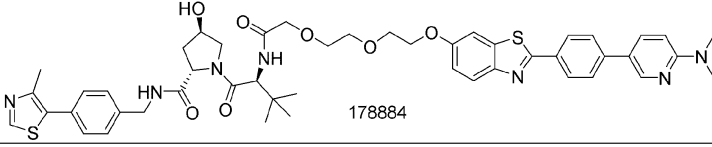
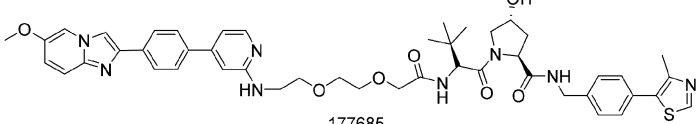
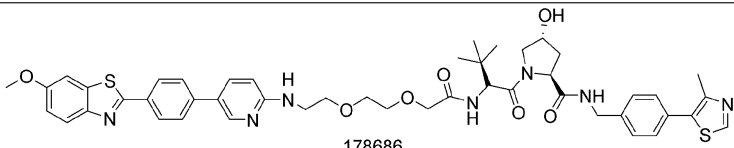
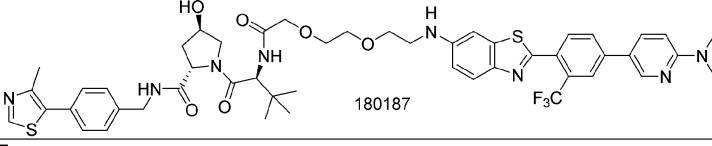
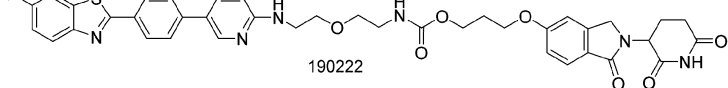
30

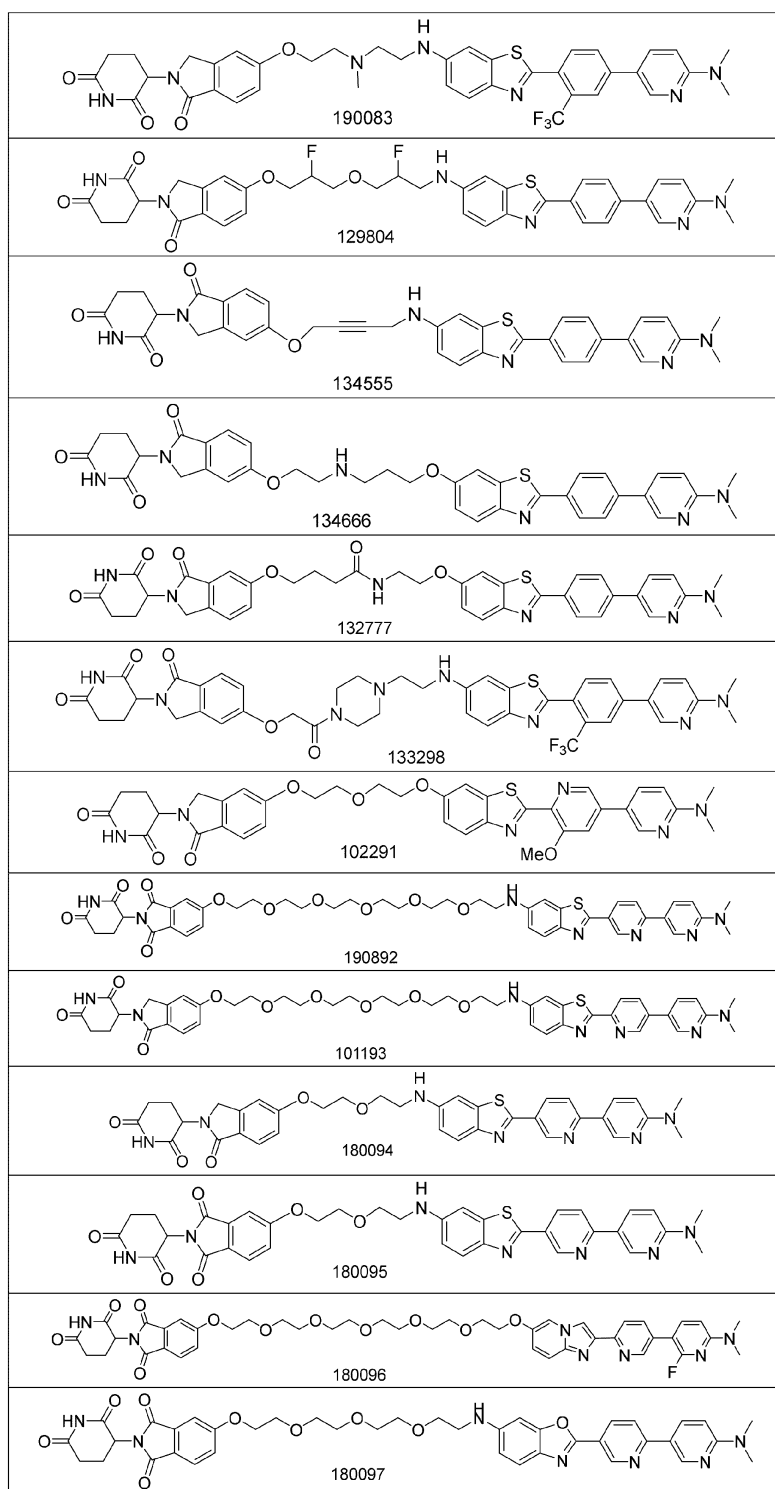
40

50



 132168	
 139269	
 113070	10
 129071	
 112772	20
 127973	
 123374	
 129975	30
 138876	
 130177	
 133678	40

 190279	
 133380	
 120581	10
 161247	
 161598	20
 178884	
 177685	
 178686	30
 180187	
 190222	40



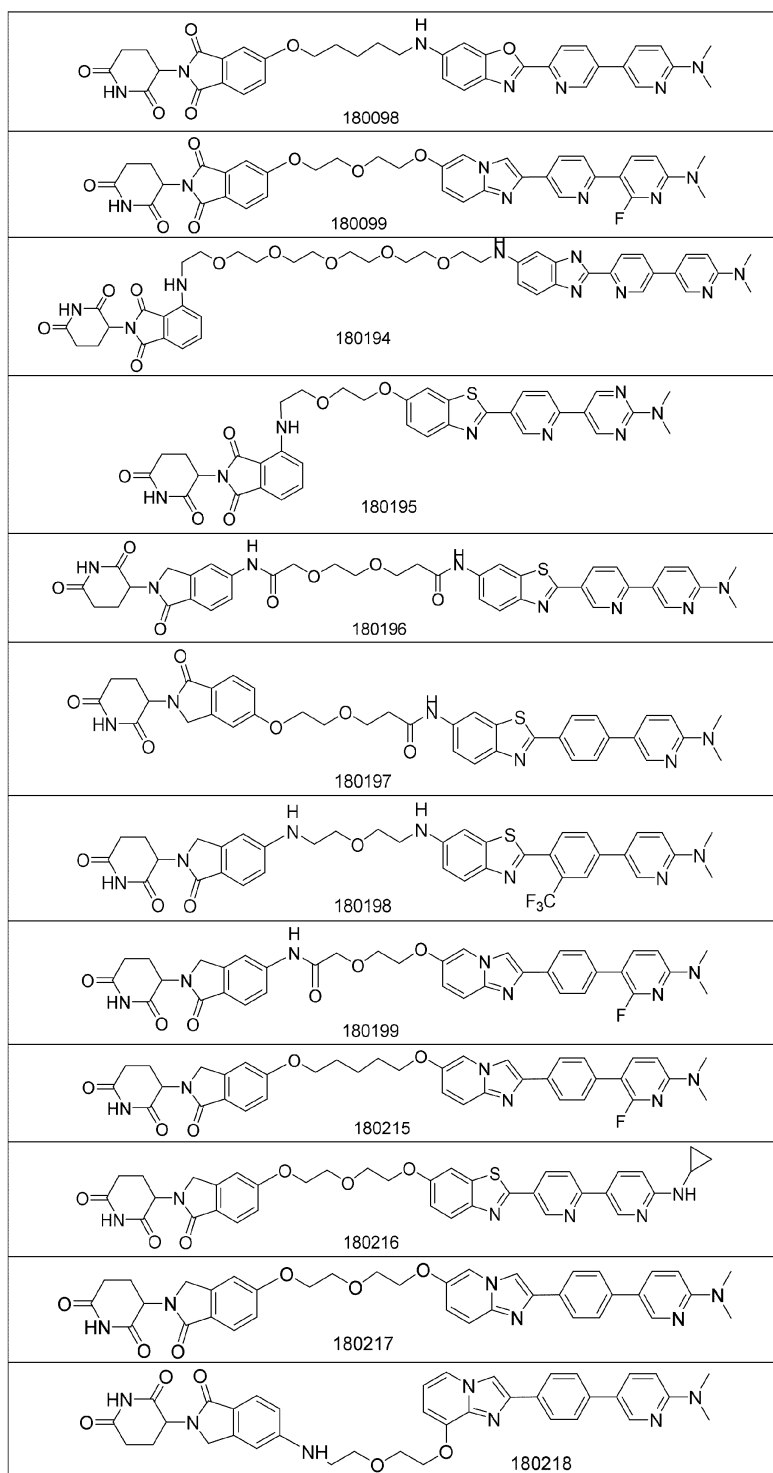
10

20

30

40

50



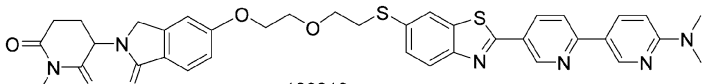
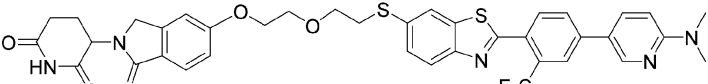
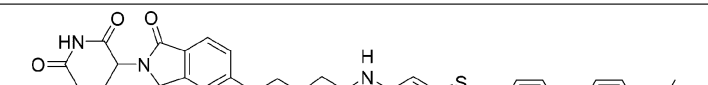
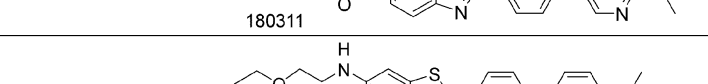
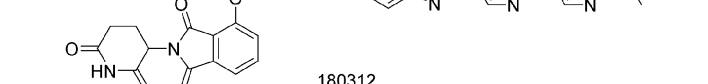
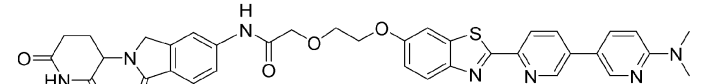
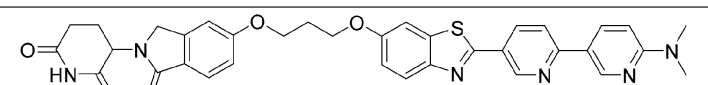
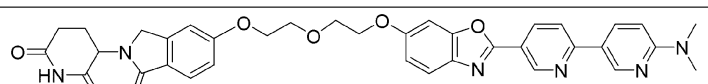
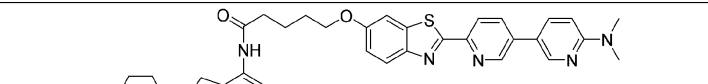
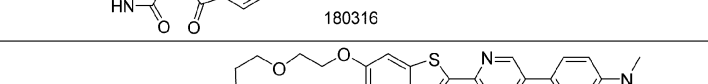
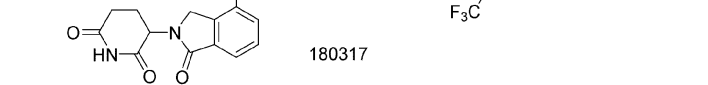
10

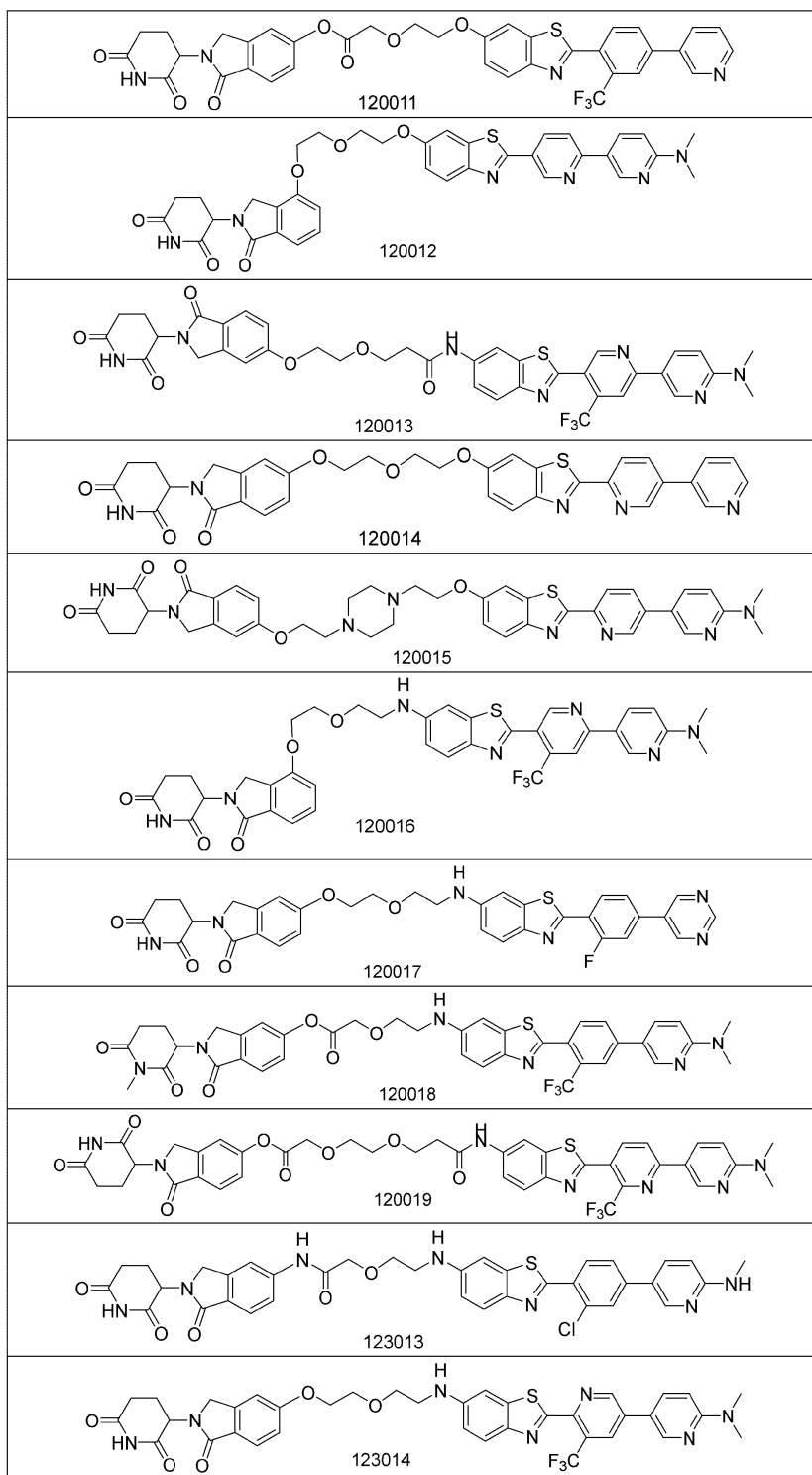
20

30

40

50

 180219	
 180310	
 180311	10
 180312	
 180313	
 180314	20
 180315	
 180316	
 180317	30
 180318	
 120010	40



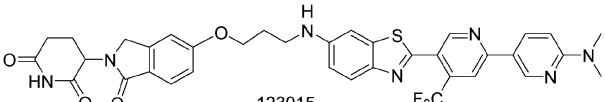
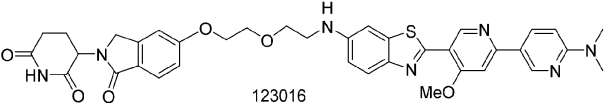
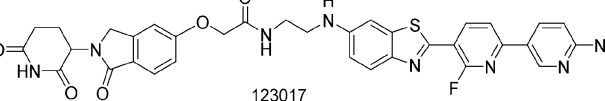
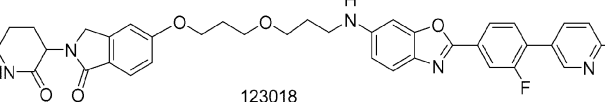
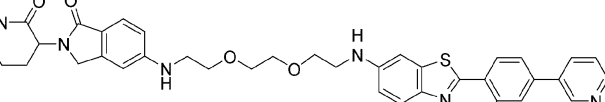
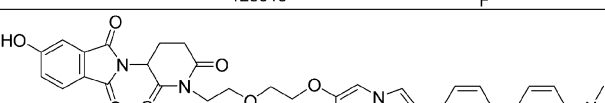
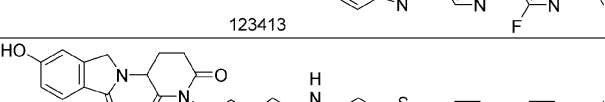
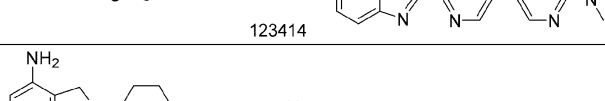
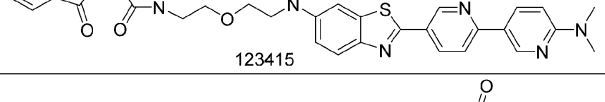
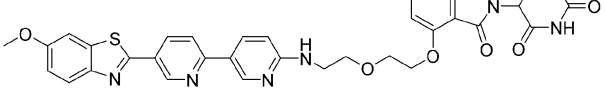
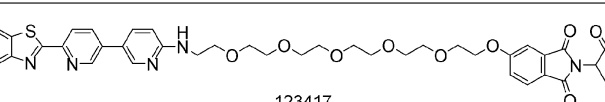
10

20

30

40

50

 123015	
 123016	
 123017	10
 123018	
 123019	
 123413	20
 123414	
 123415	
 123416	30
 123417	
 123418	40

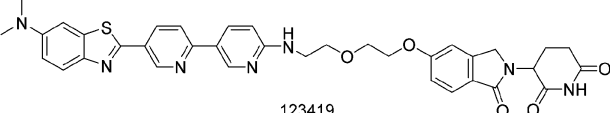
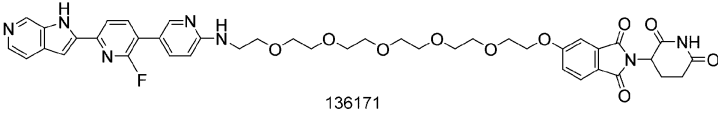
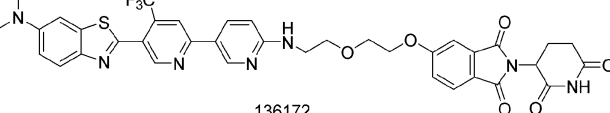
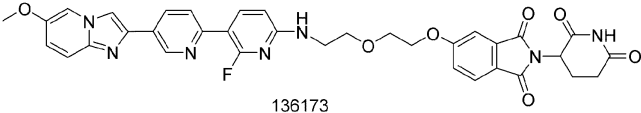
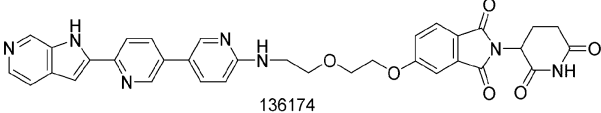
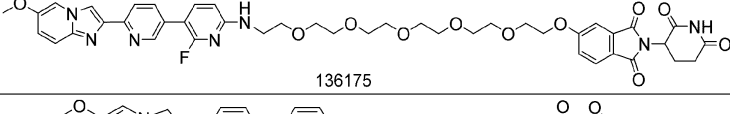
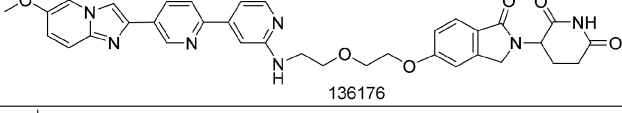
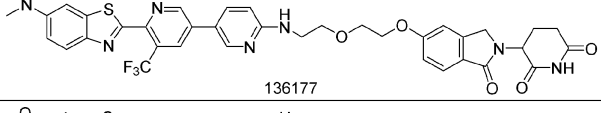
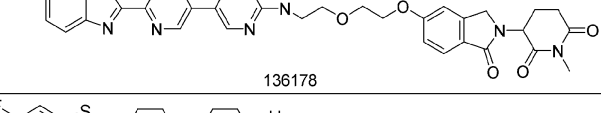
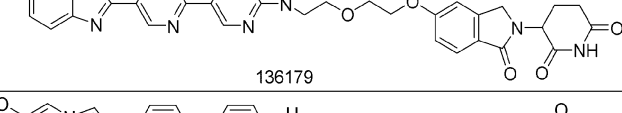
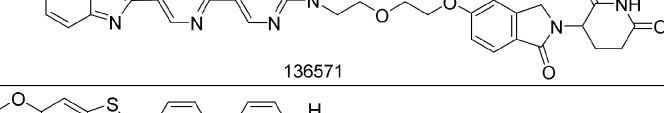
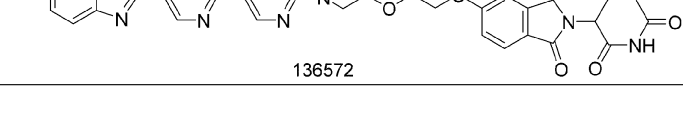
10

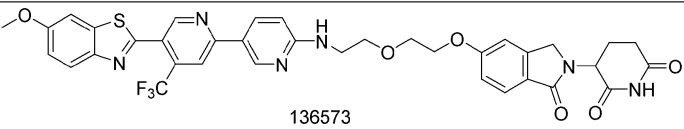
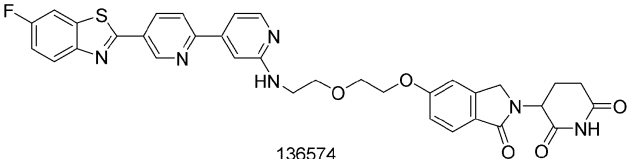
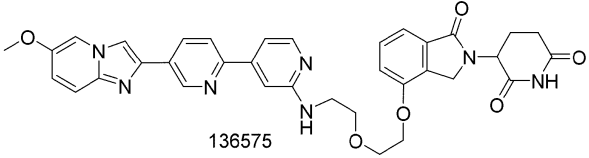
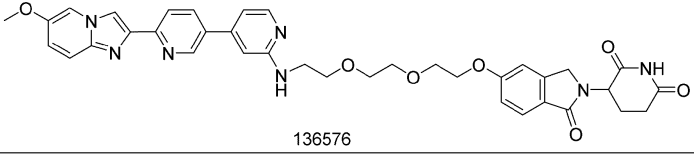
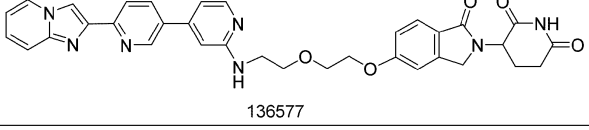
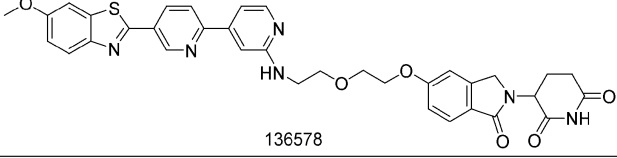
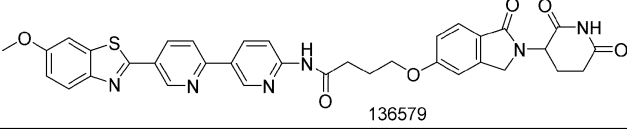
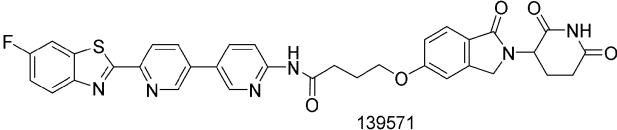
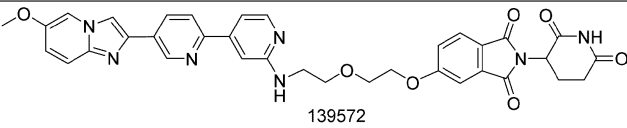
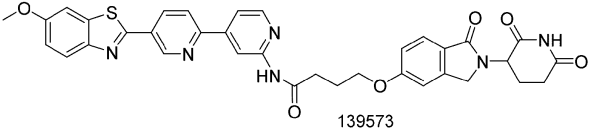
20

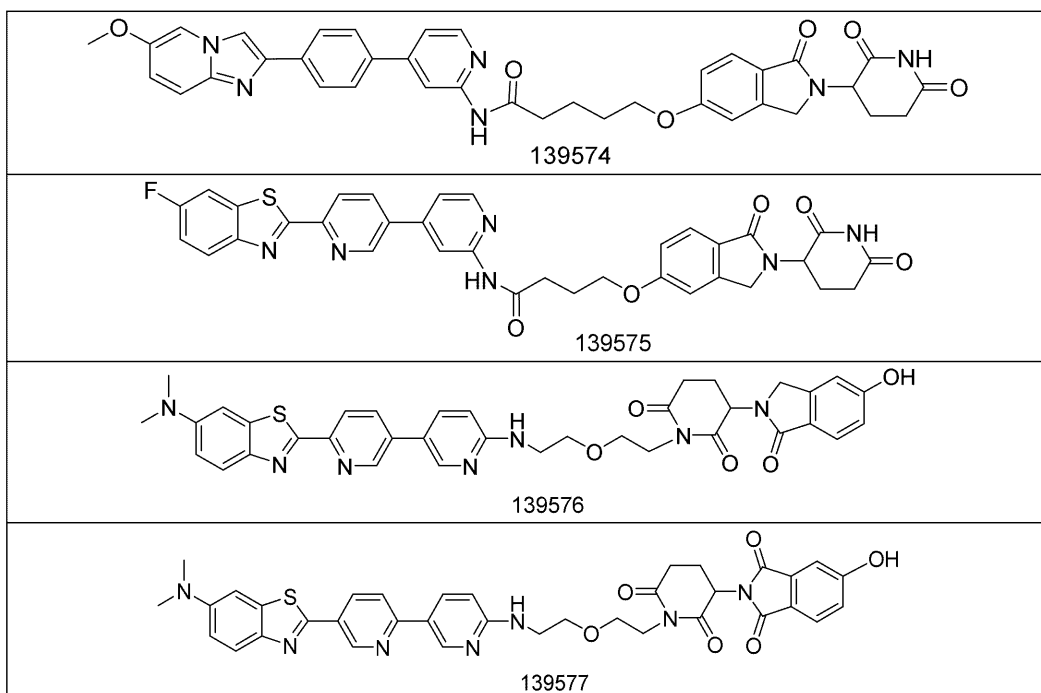
30

40

50

 123419	
 136171	
 136172	10
 136173	
 136174	
 136175	20
 136176	
 136177	
 136178	30
 136179	
 136571	
 136572	40

 136573	
 136574	
 136575	10
 136576	
 136577	20
 136578	
 136579	
 139571	30
 139572	
 139573	40



10

20

【0551】

以下の発明を実施するための形態において、本出願の部分形成する添付の図面が参照される。図面では、類似の符号は、文脈から示されない限り一般に類似の構成成分を同定する。発明を実施するための形態、図面及び特許請求の範囲に記載される例示的な代替案は、制限することを意図していない。本明細書に提示されている主題の精神又は範囲を逸脱することなく、他の代替案を使用してもよく、他の変更を行ってもよい。本明細書に一般的に記載され、図に例示されている態様を、多種多様な異なる構成にアレンジする、置換する、組み合わせる及び設計することができ、これらのすべてが明確に企図され、本出願の一部を成すことが容易に理解される。

30

【0552】

一実施形態は化合物であり、この化合物は同位体標識又は放射標識されている。一実施形態は、本開示の化合物の溶媒和物、水和物、塩又はエステルである。

【0553】

本開示の一態様は、本開示の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物である。

【0554】

本開示の一態様は、対象においてタウオパチーの処置を助ける方法であって、有効量の本開示の化合物又は本開示の組成物を投与することを含み、化合物又は組成物が対象を処置する方法である。

【0555】

一部の実施形態において、タウオパチーは神経変性タウオパチーである。一部の実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、パーキンソン病(PD)、クロイツフェルトヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、英国型認知症、デンマーク型認知症、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳傷害、グアム型パーキンソニズム認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球橋脳黒質変性症(Pallido-ponto-nigral degeneration)、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性

40

50

核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化優位型認知症(Tangle-only dementia)、球状グリア封入を伴う白質タウオパチー(White matter tauopathy with globular glial inclusions)、前頭側頭型認知症、脳炎後パーキンソニズム、第17染色体に連鎖したパーキンソニズム及び筋緊張性ジストロフィーからなる群から選択される。一部の実施形態において、タウオパチーは、アルツハイマー病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)又はピック病(PiD)である。

【0556】

一部の実施形態において、上記に記載されたいずれかの方法によると、方法は、少なくとも1種の追加の治療剤を対象に投与することを更に含む。一部の実施形態において、少なくとも1種の追加の治療剤は、神経薬、抗タウ抗体、タウ阻害剤、抗アミロイドベータ抗体、ベータ-アミロイド凝集阻害剤、抗BACE1抗体及びBACE1阻害剤から選択される。

10

【0557】

一部の実施形態において、上記に記載されたいずれかの方法によると、対象は、タウタンパク質関連疾患を有すると診断される又は発生するリスクがあると診断される。一部の実施形態において、対象は、アルツハイマー病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)及びピック病(PiD)からなる群から選択されるタウオパチーを有すると診断される又は発生するリスクがあると診断される。

【0558】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、試料中の病的なヒトタウを低減する方法である。本方法は、上記に記載されたいずれかの実施形態に従って、試料を二重特異性コンジュゲートと接触させるステップを含む。一部の実施形態において、病的なヒトタウは、アルツハイマー病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)及びピック病(PiD)からなる群から選択されるタウオパチー由来である。一部の実施形態において、病的なヒトタウは、タウタイプ1A、1B、11A若しくはMB、誤秩序(misordered)タウ、誤無秩序(mis-disordered)タウ、サルコシル不溶性タウ、細胞外タウ沈着物、タウ凝集物、対らせん状細線維、神経原線維病理、又は切断型タウ若しくは完全長タウの高リン酸化形態である。一部の実施形態において、病的なヒトタウは、高リン酸化されたサルコシル不溶性タウである。一部の実施形態において、試料は、脳試料、脳脊髄液試料又は血液試料である。一部の実施形態において、検出は、試料中の病的なヒトタウの存在についての情報を含む読取りを生成することを含む。一部の実施形態において、試料は対象由来であり、方法は、対象がタウオパチーを有するか又はタウオパチーを発生する可能性があるかを読取りに基づいて診断することを更に含む。

20

30

【0559】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タウタンパク質関連疾患を有する対象又は発生するリスクがある対象のタウタンパク質レベルを低減する方法であって、上記に記載されたいずれかの実施形態による化合物又は上記に記載されたいずれかの実施形態による医薬組成物を対象に投与することを含み、a)非リン酸化タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質及び/又は高リン酸化タウタンパク質のレベルが、化合物の投与前の対象におけるレベルと比較して、対象において低減される、並びに/或いは病的なタウ種のレベルが、化合物の投与前の対象におけるレベルと比較して、対象において低減される方法である。

40

【0560】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タウタンパク質関連疾患を有する対象又は発生するリスクがある対象の認知記憶能力を保持若しくは増加する、又は記憶喪失を緩和する方法であって、上記に記載されたいずれかの実施形態による化合物又は上記に記載されたいずれかの実施形態による医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。

【0561】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タウタンパク質関連疾患を有する対象又は発生するリスクがある対象のタウ凝集の伝播を阻害及び/又は逆転する方法で

50

あって、上記に記載されたいずれかの実施形態による化合物又は上記に記載されたいずれかの実施形態による医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。

【0562】

別の態様において、本明細書において提供されるものは、タウタンパク質関連疾患を有する対象又は発生するリスクがある対象のタウ播種を阻害及び/又は逆転する方法であって、上記に記載されたいずれかの実施形態による化合物又は上記に記載されたいずれかの実施形態による医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。

【0563】

定義

特に定義されない限り、本明細書に使用される当技術分野のすべての用語、表記及び他の科学用語又は専門用語は、本出願が関係する当業者によって通例的に理解される意味を有する。一部の場合において、通例的に理解される用語は、明瞭さのため及び/又は容易な参照のために本明細書において定義され、本明細書にそのような定義を含めることは、必ずしも当技術分野において一般に理解される意味と実質的に異なるものを表すと解釈されるべきではない。本明細書に記載又は参照される多くの技術及び手順は、当業者に十分に理解され、従来の方法を使用して通例的に用いられる。

【0564】

値の範囲が提供される場合、文脈から明白に指示されない限り下限の単位の十分の一までの、その範囲の上限及び下限の間のそれぞれの介在する値、並びにその記述された範囲の任意の他の記述する又は介在する値は、本開示の範囲内に包含されることが理解される。これらの小さい範囲の上限及び下限は、独立して小さい範囲に含まれることがあり、記述された範囲の任意の特定の除外される限度に従って本開示の範囲内に包含される。記述された範囲が一方又は両方の限度を含む場合、これらの含まれた限界のいずれか又は両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

【0565】

ある特定の範囲は、用語「約」が先行した数値で本明細書に提示されている。用語「約」は、それが先行する正確な数字、並びにこの用語が先行する数字に近い又は近似する数字に文字通りのサポートを提供するため本明細書に使用される。数字が特定の言及された数字に近い又は近似するかの決定において、近い又は近似する言及されていない数字は、それが提示されている文脈において、特定の言及された数字の実質的同等性を提供する数字であり得る。

【0566】

明瞭さのために別々の実施形態の文脈で記載されている本開示のある特定の特徴は、単一の実施形態との組合せによっても提供され得ることが理解される。逆に、簡素さのために単一の実施形態の文脈で記載されている本開示の様々な特徴は、別々に又は任意の適切な部分的組合せによっても提供され得る。本開示に関する実施形態のすべての組合せは、本開示に特定の包含され、あたかもありとあらゆる組合せが個別及び明示的に開示されているかのように本明細書に開示される。加えて、様々な実施形態及びその要素のすべての部分的組合せも本開示に特定の包含され、あたかもありとあらゆる部分的組合せが個別及び明示的に本明細書に開示されているかのように本明細書に開示される。値の範囲が列挙される場合には、各値及び部分範囲を範囲内に包含することが意図される。例えば、

「C₁~6」はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁~6、C₁~5、C₁~4、C₁~3、C₁~2、C₂~6、C₂~5、C₂~4、C₂~3、C₃~6、C₃~5、C₃~4、C₄~6、C₄~5及びC₅~6を包含することが意図される。

【0567】

「アルキル」は、示された数の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素基の基を指す。一部の実施形態において、アルキル基は1~6個の炭素原子を有する(「C₁~6アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は1~5個の炭素原子を有する(「C₁~5アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は1~4個の炭素原子を有する(「C₁~4アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は1~3個の炭素原子を有する(「C₁~3

アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は1～2個の炭素原子を有する(「C₁～₂アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は1個の炭素原子を有する(「C₁アルキル」)。一部の実施形態において、アルキル基は2～6個の炭素原子を有する(「C₂～₆アルキル」)。C₁～₆アルキル基の例は、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、iso-プロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、iso-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンチル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブチル(C₅)、第三級アミル(C₅)及びn-ヘキシル(C₆)を含む。

【0568】

「アルケニル」は1つ以上の炭素-炭素二重結合を鎖の任意の位置に有するアルキル基を指し、単置換又は多置換、及び一価、二価又は多価であり得る。アルケニル基の例は、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ブタジエニル基、ペンタジエニル基、ヘキサジエニル基等を含む。

10

【0569】

「アルキニル」は1つ以上の炭素-炭素三重結合を鎖の任意の位置に有するアルキル基を指し、単置換又は多置換、及び一価、二価又は多価であり得る。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル等を含む。

【0570】

「シクロアルキル」は任意の安定した環式又は多環式炭化水素基及び飽和している任意の炭素原子を含み、単置換又は多置換、及び一価、二価又は多価であり得る。そのようなシクロアルキル基の例は、シクロプロピル、ノルボニル、[2.2.2]ビシクロオクタン、[4.4.0]ビシクロノナン等を含むが、これらに限定されない。

20

【0571】

「場合により」は、後に続いて記載される事象又は状況が出現してもよいが、必ずしも出現しなくてもよいことを意味し、この記載は、上記に記述された事象又は状況の出現、並びに記載された事象又は状況の非存在を含む。

【0572】

「置換されている」は、特定の原子における任意の1個以上の水素原子が、特定の原子の原子価が正常であり、且つ置換された化合物が安定している限り、ジウテリウム及び水素変種を含む置換基で置き換えられていることを意味する。置換基がケト(すなわち、=O)である場合、2個の水素原子が置換されていることを意味する。ケトン置換は、芳香族基には出現しない。用語「場合により置換されている」は、置換されていても、いなくてもよいことを意味する。特定されない限り、置換基のタイプ及び数は化学的な達成可能性に基づいて任意のものであり得る。

30

【0573】

任意のバリアブル(variable)(例えば、R)が化合物の任意の構成成分又は式において1回を超えて出現する場合、各出現における定義は、あらゆる他の出現における定義と無関係である。故に、例えば基が0～2つのRで置換されていることが示される場合、前記基は2つまでのR基で場合により置換されていてもよく、Rは各出現においてRの定義と無関係に選択される。また置換基及び／又はバリアブルの組合せは、そのような組合せが安定した化合物を生じる場合にのみ許容される。

40

【0574】

結合基の数がゼロの場合、例えば-(A)₀-の場合、この結合基は単結合である。

【0575】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合している特定数の炭素原子を有する前記アルキル基を指す。特定されない限り、C₁～₆アルコキシは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及びC₆アルコキシ基を含む。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ及びS-ペンチルオキシを含むが、これらに限定されない。

【0576】

「アリール」は、単置換又は多置換され得、一価、二価又は多価、及び単環式又は多環

50

式であり得る(例えば、1～3つの環であり、そのうちの少なくとも1つは芳香族である)多価不飽和芳香族炭化水素置換基を指す。これらは一緒に縮合している又は共有結合的に連結している。

【0577】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、それ自体又は別の置換基の一部として、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を指す。

【0578】

「ハロアルキル」は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルの両方を含む。例えば、用語「ハロ(C₁～₄)アルキル」は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピル等を含むが、これらに限定されない。特定されない限り、ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル及びペンタクロロエチルを含むが、これらに限定されない。

【0579】

「ヘテロシクロ」は、示された環炭素原子(例えば、2～6個の環炭素原子)及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される3～10員非芳香族環又は芳香族環系の基(「C₂～₆ヘテロシクロ」)を指す。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクロ基において、結合点は、原子価が許容する限り炭素又は窒素原子であり得る。ヘテロシクロ基は、単環式(「単環式ヘテロシクロ」)、又は縮合、架橋若しくはスピロ環系、例えば二環式系(二環式ヘテロシクロ)のいずれかであり、飽和又は部分非飽和であり得る。ヘテロシクロ二環式環系は、一方又は両方の環に1個以上のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクロ」は、また、上記に定義された複素環式の環が1つ以上の炭素環式基に縮合し、結合点が炭素環式若しくは複素環式環のいずれかにある環系、又は上記に定義された複素環式の環が1つ以上のアリール若しくはヘテロアリール基に縮合し、結合点が複素環式環にあり、そのような場合、環員の数に複素環式環系の環員数を指定し続ける環系を含む。

【0580】

「窒素保護基」は、アミノ窒素位置での副反応を防止する保護基を指す。代表的なアミノ保護基は、ホルミル;アシル、例えばアルカノイル(例えば、アセチル、トリクロロアセチル又はトリフルオロアセチル);アルコキシカルボニル、例えばtert-ブトキシカルボニル(Boc);アリールメトキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル(Cbz)及び9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc);アリールメチル、例えばベンジル(Bn)、トリチル(Tr)、1、1-ジ-(4'-メトキシフェニル)メチル;シリル基、例えばトリメチルシリル(TMS)及びtert-ブチルジメチルシリル(TBS)等を含むが、これらに限定されない。

【0581】

一部の実施形態において、ヘテロシクロ基は、示された環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される5～10員非芳香族環系又は芳香族環系である。一部の実施形態において、ヘテロシクロ基は、示された環炭素原子及び1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される5～6員非芳香族環系又は芳香族環系(「5～6員ヘテロシクロ」)である。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクロは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクロは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。一部の実施形態において、5～6員ヘテロシクロは、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0582】

1個のヘテロ原子を含有する代表的な3員ヘテロシクロ基は、アジリジニル、オキシラニル及びチオレニルを限定されることなく含む。1個のヘテロ原子を含有する代表的な4員ヘテロシクロ基は、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルを限定されることなく含む。1個のヘテロ原子を含有する代表的な5員ヘテロシクロ基は、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジ

10

20

30

40

50

ヒドロピロリル及びピロリル-2,5-ジオンを限定されることなく含む。2個のヘテロ原子を含有する代表的な5員ヘテロシクロ基は、ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル及びオキサゾリジン-2-オンを限定されることなく含む。3個のヘテロ原子を含有する代表的な5員ヘテロシクロ基は、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル及びチアジアゾリニルを限定されることなく含む。1個のヘテロ原子を含有する代表的な6員ヘテロシクロ基は、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル及びチアニルを限定されることなく含む。2個のヘテロ原子を含有する代表的な6員ヘテロシクロ基は、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル及びジオキサニルを限定されることなく含む。2個のヘテロ原子を含有する代表的な6員ヘテロシクロ基はトリアジナニルを限定されることなく含む。1個のヘテロ原子を含有する代表的な7員ヘテロシクロ基は、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルを限定されることなく含む。1個のヘテロ原子を含有する代表的な8員ヘテロシクロ基は、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルを限定されることなく含む。C₆アリール環に縮合している代表的な5員ヘテロシクロ基(5,6-二環式複素環式環とも称される)は、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル等を限定されることなく含む。アリール環に縮合している代表的な6員ヘテロシクロ基(6,6-二環式複素環式環とも称される)はテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等を限定されることなく含む。

【0583】

用語「薬学的に許容される塩」は、哺乳動物、とりわけヒトに有害ではない塩を意味する。薬学的に許容される塩は、鉱酸若しくは無機塩基、又は有機酸若しくは有機塩基を含む非毒性の酸又は塩基を使用して形成され得る。薬学的に許容される塩の例は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛等により形成される金属塩、及びリシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、プロカイン等により形成される有機塩を含む。また、薬学的に許容される塩は、酸付加塩及び塩基付加塩を含有する。

【0584】

用語「薬学的に許容される賦形剤」は、薬学的に許容される物質、組成物又はビヒクル、例えば生理食塩液、液体若しくは固体充填剤、希釈剤、溶媒又はカプセル化物質を意味する。薬学的に許容される賦形剤の例は、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液を含む。

【0585】

「有効量」は、毒素を伴うことなく所望の影響を達成することができる、薬又は薬剤の十分な量を意味する。本発明における経口剤では、組成物中の一種の活性物質の「有効量」は、組成物中の別の活性物質と組み合わせた場合に所望の影響を達成するのに必要な量を意味する。有効量は、それぞれの個体によって変わり、受容者の年齢及び全体的な状況、また特定の活性物質によっても左右される。

【0586】

用語「溶媒和物」は、1個又は複数の溶媒分子が本発明の化合物と会合することによって形成される溶媒含有化合物を意味する。溶媒和物は、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、三溶媒和物及び四溶媒和物を含む。また、溶媒和物は水和物を含む。用語「水和物」は、非共有結合分子間力により束縛されている化学量論又は非化学量論量の水を更に含有する化合物又はその塩を意味する。水和物は、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物等を含む。

【0587】

用語「有効用量」は、標的作用を有する化合物又は組成物の量を指す。例えば、一部の実施形態において、有効用量は、タウ画像化を可能にする化合物又は組成物の量を指すことができる。

【0588】

10

20

30

40

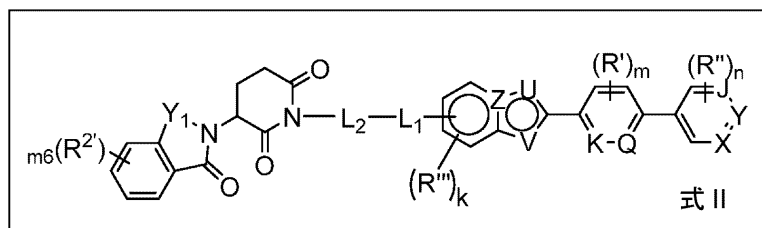
50

【0596】

式(II)の化合物

【0597】

【化105】



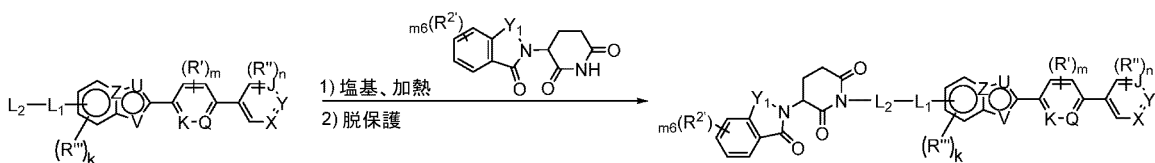
10

【0598】

一般式(II)の化合物は、以下のスキームに記載するように調製する：

【0599】

【化106】



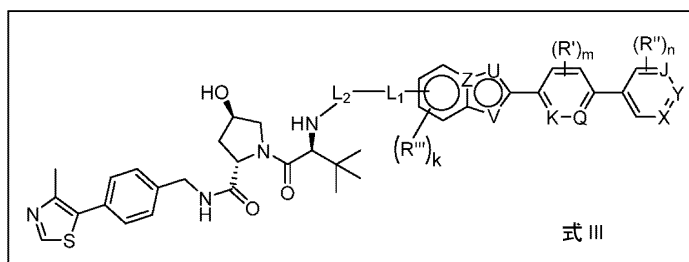
20

【0600】

式(III)の化合物

【0601】

【化107】



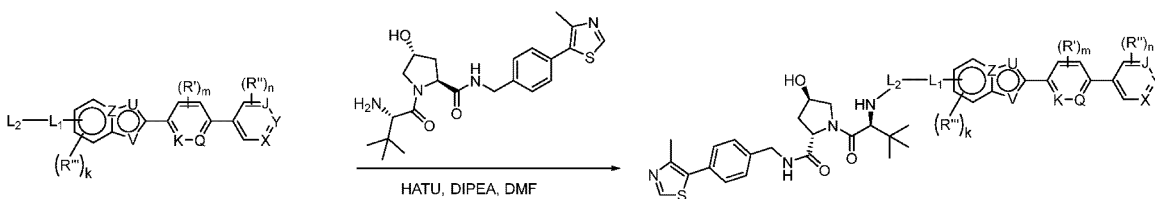
30

【0602】

一般式(III)の化合物は、以下のスキームに記載するように調製する：

【0603】

【化108】



40

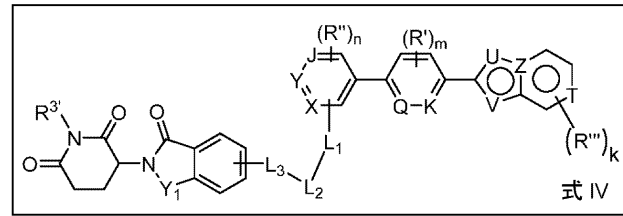
【0604】

式(IV)の化合物

【0605】

50

【化 1 0 9】



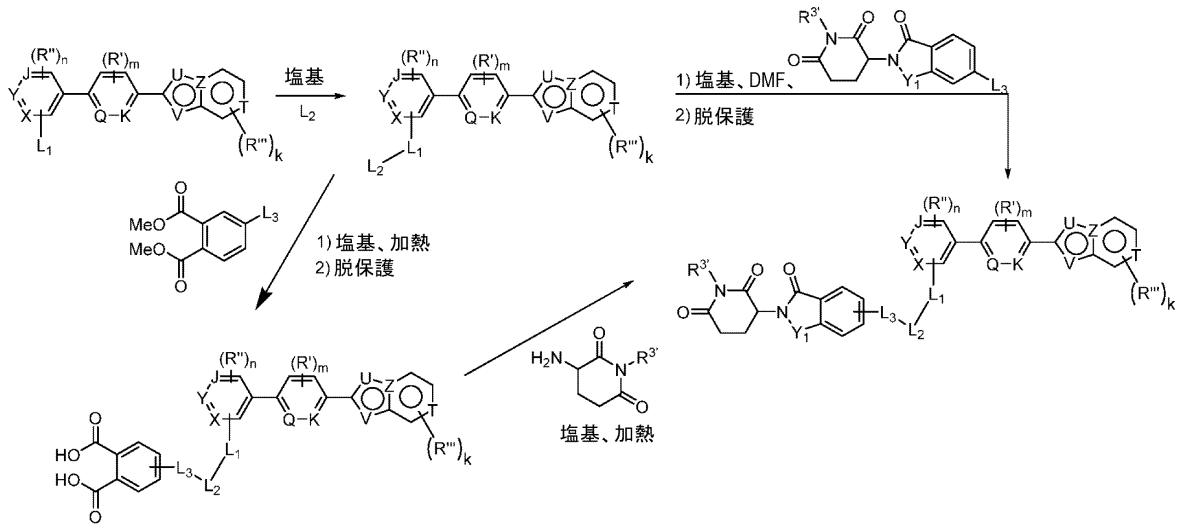
【 0 6 0 6】

一般式(IV)の化合物は、以下のスキームに記載するように調製する:

10

【 0 6 0 7】

【化 1 1 0】



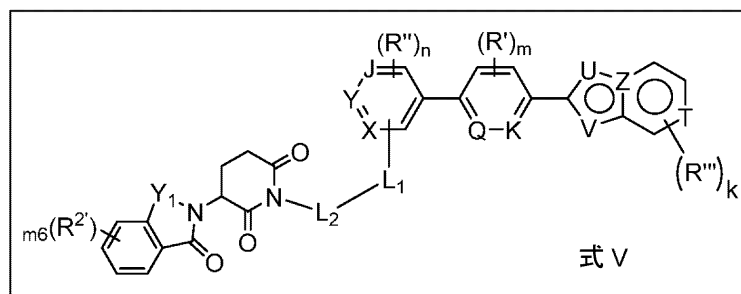
20

【 0 6 0 8】

式(V)の化合物

【 0 6 0 9】

【化 1 1 1】



40

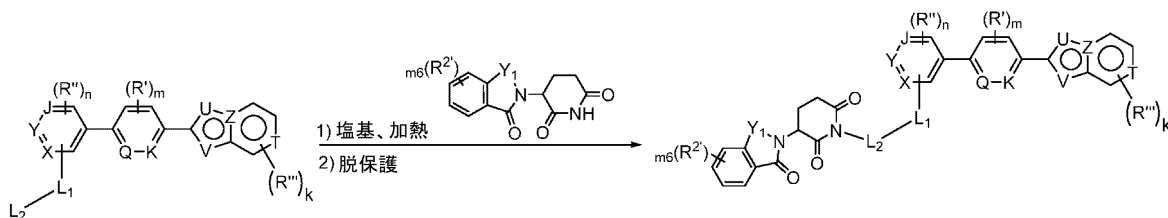
【 0 6 1 0】

一般式(V)の化合物は、以下のスキームに記載するように調製する:

【 0 6 1 1】

50

【化 1 1 2】



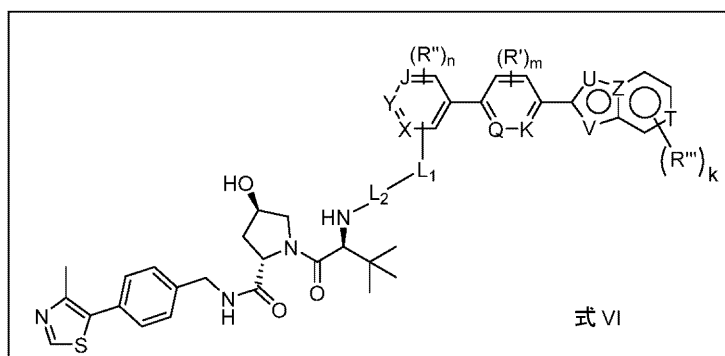
【 0 6 1 2】

式(VI)の化合物

10

【 0 6 1 3】

【化 1 1 3】



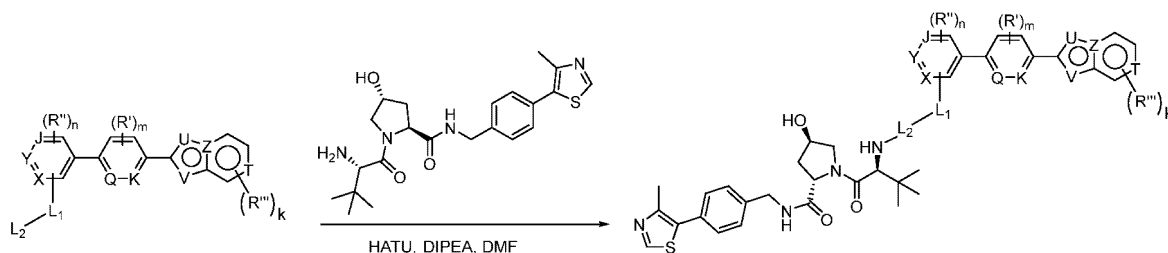
20

【 0 6 1 4】

一般式(VI)の化合物は、以下のスキームに記載するように調製する:

【 0 6 1 5】

【化 1 1 4】



30

【 0 6 1 6】

本開示の範囲内の他の化合物は、これらのような方法によって、及び以下の実施例に記載する方法から類推することによって合成される。追加的な合成方法は、W02019214681、W02018102067、及びW02019014429に見出すことができ、これらのすべては参照により全体が本明細書に組み込まれる。

40

【 0 6 1 7】

処置の方法

本開示の化合物は、タウオパチー、タウタンパク質凝集物の蓄積及び/又は神経原線維変化に関連する障害又は疾患を処置するために対象に投与される。タウオパチーとして、アルツハイマー病(AD)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病(HD)、パーキンソン病(PD)、クロイツフェルト・ヤコブ病、拳闘家認知症、ダウン症候群、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、英国型認知症、デンマーク型認知症、封入体筋炎、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、外傷性脳傷害、グアム型パーキンソニズム認知症複合、神経原線維変化を伴う非グアム型運動ニューロン病、嗜銀顆粒性認知症、大脳皮質基底核変性症、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、前頭側頭型認知症、第17染色体に連

50

鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症、ハレルフォルデン・スパッツ病、多系統萎縮症、ニーマン・ピック病C型、淡蒼球黒質変性症、ピック病、進行性皮質下グリオーシス、進行性核上性麻痺、亜急性硬化性全脳炎、神経原線維変化優位型認知症、球状グリア封入を伴う白質タウオパチー、前頭側頭型認知症、脳炎後パーキンソニズム、第17染色体に連鎖したパーキンソニズム、及び筋緊張性ジストロフィーが挙げられる。一部の実施形態では、タウオパチーは、アルツハイマー病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、及びピック病(PiD)である。

【0618】

A. 投与

本発明の医薬組成物は、適正な薬学的に許容される賦形剤と共に所望の投薬量で製剤化した後、処置する疾患又は状態に応じて、ヒト及び他の動物に、経口、非経口、大槽内、腹腔内、髄腔内、脳室内、局所、口腔投与などを行うことができる。

【0619】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物を含む医薬組成物は、1日又は数日間に、1回以上の投与で約0.001mg/kg～約200mg/kgを送達するのに十分な投薬量レベルで経口的又は非経口的に投与される。一部の実施形態では、所望の処置及び/又は予防効果を得るために、投与当たりの有効量は、1日に1回以上で、1日に対象の体重1kg当たり約0.001mg/kgから約200mg/kgまで、約0.001mg/kgから約100mg/kgまで、約0.01mg/kgから約100mg/kgまで、約0.01mg/kgから約50mg/kgまで、約0.1mg/kgから約40mg/kgまで、約0.5mg/kgから約30mg/kgまで、約0.01mg/kgから約10mg/kgまで、約0.1mg/kgから約10mg/kgまで変動する。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、所望の処置及び/又は予防効果を得るために、1日に1回以上で、1日に対象の体重1kg当たり約0.001mg/kgから約200mg/kgまで、約0.001mg/kgから約100mg/kgまで、約0.01mg/kgから約100mg/kgまで、約0.01mg/kgから約50mg/kgまで、約0.1mg/kgから約40mg/kgまで、約0.5mg/kgから約30mg/kgまで、約0.01mg/kgから約10mg/kgまで、約0.1mg/kgから約10mg/kgまで、又は約1mg/kgから約25mg/kgまで送達するのに十分な投薬量である。所望の投薬量は、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、3日毎、1週間毎、2週間毎、3週間毎、又は4週間毎に送達されてもよい。一部の実施形態では、該投薬量は、複数回投与(例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、又はそれより多くの投与)を使用して送達される。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、作用物質が非特異的作用を引き起こす用量を下回る用量で投与される。

【0620】

一部の実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤が対象に投与される。一部の実施形態では、追加の治療剤は、神経薬、抗タウ抗体、タウ阻害剤、抗アミロイドベータ抗体、ベータ-アミロイド凝集阻害剤、抗BACE1抗体、又はBACE1阻害剤である。

【0621】

一部の実施形態では、対象は、タウタンパク質関連疾患を有するか、又はそれを発病するリスクがあると診断される。一部の実施形態では、対象は、アルツハイマー病(AD)、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、及びピック病(PiD)からなる群から選択されるタウオパチーを有するか、又はそれを発病するリスクがあると診断される。

【0622】

B. 組成物

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の技術分野で一般に知られている方法によって調製することができる。一般に、そのような方法は、本開示の化合物を担体及び/又は1つ以上の他の副成分と組み合わせるステップ、及び次いで生成物を所望の単一又は複数用量単位に成形及び/又は包装するステップを含む。

【0623】

医薬組成物は、単一単位用量として、及び/又は複数の単一単位用量として、バルクで調製、包装、及び/又は販売することができる。本明細書で使用される場合、「単位用量」は

、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されることとなる活性成分の投薬量と等しいか、及び/又は、例えば、そのような投薬量の2分の1又は3分の1などの、そのような投薬量の便利な分数である。

【0624】

医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤として、不活性希釈剤、分散及び/若しくは顆粒化剤、界面活性剤及び/若しくは乳化剤、崩壊剤、結合剤、防腐剤、安定剤、緩衝剤、滑沢剤、並びに/又は油が挙げられる。カカオ脂及び坐剤用ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などの賦形剤も組成物中に存在してもよい。

【0625】

適切な希釈剤として、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及びそれらの混合物が挙げられる。

【0626】

適切な顆粒化及び/又は分散剤として、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアーガム、柑橘類果肉(citrus pulp)、寒天、ベントナイト、セルロース、及び木製品、天然のスポンジ、陽イオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポビドン)、カルボキシメチルデンプンナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(starch 1500)、微結晶性デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミウニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【0627】

C. キット

一部の実施形態では、本明細書に記載されるキットは、キットを使用するための使用説明書をさらに含む。本明細書に記載されるキットは、米国食品医薬品局(FDA)などの規制機関によって必要とされるような情報も含んでもよい。一部の実施形態では、キットに含まれる情報は処方情報である。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、それを必要とする対象における疾患(例えば、神経障害、神経変性疾患、又はタウオパチー)の処置を提供する。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、それを必要とする対象における疾患(例えば、神経障害、神経変性疾患、又はタウオパチー)の予防を提供する。ある特定の実施形態では、キット及び使用説明書は、それを必要とする対象における疾患(例えば、神経障害、神経変性疾患、又はタウオパチー)の発病のリスクの低減を提供する。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、対象又は細胞におけるタウタンパク質の分解の促進を提供する。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、中枢神経系における神経障害の診断を提供する(例えば、放射標識された本開示の化合物の使用を通して)。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、中枢神経系における神経障害のイメージング及び/又は検出を提供する(例えば、放射標識された本開示の化合物の使用を通して)。一部の実施形態では、キット及び使用説明書は、中枢神経系におけるタウタンパク質の病的な凝集のイメージング及び/又は検出を提供する(例えば、放射標識された本開示の化合物の使用を通して)。本明細書に記載されるキットは、本明細書に記載される1つ以上の追加の医薬品を別の組成物として含んでもよい。

【0628】

D. 診断

本開示の化合物は、タウ凝集物を検出し、イメージングする方法を提供する。このイメージングは、陽電子放出断層撮影(PET)、蛍光顕微鏡測定、多光子イメージング、二光子

10

20

30

40

50

イメージング、近赤外蛍光イメージング、オートラジオグラフィー、及び単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)などの分子イメージング法によって実施することができる。また、このイメージングには、in vitro、ex vivo、及びin vivoイメージングが含まれる。

【0629】

イメージング方法は、放射標識された本開示の化合物を対象に投与すること、及び前記対象において前記放射標識された本発明の化合物を検出することを含む。本発明はさらに、本明細書に記載されるような放射標識された本開示の化合物を使用して、in vitro又はin vivoでタウ凝集物を検出する方法を提供する。したがって、本発明は、アルツハイマー病の早期の検出及び診断に有用なツールを提供する。本発明はまた、アルツハイマー病の進行及び処置の効果のモニタリングに有用なツールを提供する。

10

【0630】

概して、該イメージング方法は、(a)放射標識された本開示の化合物を対象に投与するステップ;(b)該放射標識された化合物を対象におけるタウに結合させるステップ;(c)結合した放射標識された化合物中の放射性同位体によって放出されるシグナルを検出するステップ;(d)該シグナルの位置及び/又は量を表す画像を生成するステップ;並びに(e)対象におけるタウ凝集物の分布及び度合いを決定するステップを含むことができる。

【0631】

放射標識された本発明の化合物を「投与する」ステップは、静脈内など、非経口的に行われることが多い。静脈内経路は、対象の全身に化合物を送達するのに効率的な方式となる。静脈内投与は、対象に対する実質的な身体的介入となることも、健康上の実質的なリスクとなることもない。放射標識された化合物は、放射性医薬品組成物として投与することができる。投与ステップは、本発明のイメージング方法の完全な定義には必要とされない。したがって、本発明のイメージング方法は、放射標識された本発明の化合物が予め投与された対象に対して行われる、上で定義したステップ(b)～(e)を含むと理解することもできる。

20

【0632】

該方法の「検出する」ステップは、放射標識された本発明の化合物中の放射性同位体によって放出されるシグナルを、そのシグナルに対して感度がある検出器、例えば、PETカメラを活用して検出することを含む。この検出ステップは、シグナルデータの取得と理解することもできる。

30

【0633】

本発明の方法の「生成する」ステップは、取得したシグナルデータに再構築アルゴリズムを適用してデータセットを得るコンピュータによって行われる。次いでこのデータセットを操作して、放射性同位体によって放出されたシグナルの位置及び/又は量を表す画像を生成する。放出されるシグナルは酵素又は新生物組織の量と直接相関するので、生成された画像を評価することによって「決定する」ステップを行うことができる。

【0634】

70kgの成人ヒトに1日に1回以上投与するための本化合物の同位体標識された誘導体及び放射標識された誘導体の量は、約0.0001mg～約3000mg、約0.0001mg～約2000mg、約0.0001mg～約1000mg、約0.001mg～約1000mg、約0.01mg～約1000mg、約0.1mg～約1000mg、約1mg～約1000mg、約1mg～約100mg、約10mg～約1000mg、又は約100mg～約1000mgの本化合物を単位剤形当たりも含んでもよい。

40

【0635】

本開示で言及したすべての出版物及び特許出願は、個々の出版物又は特許出願が参照により組み込まれると具体的且つ個別に示された場合と同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0636】

本明細書に引用されたいずれの参考文献も先行技術を構成するとは認められない。参考文献の考察は、それらの著者が主張することについて述べたものであり、本発明者らは引

50

用文献の正確性及び妥当性に異議を申し立てる権利を留保する。本明細書では科学雑誌の論文、特許文献、及び教科書を含めた幾つもの情報源を参照しているが、これらの参考文献は、これらの文献のいずれかが当技術分野における技術常識の一部を形成することの承認となるものではないことが明白に理解されよう。

【0637】

本明細書に示す一般的方法の考察は、例示を目的にするに過ぎないことが意図される。他の代替方法及び代替物は、本開示を検討すれば当業者には明らかであろう。それらは、本出願の趣旨及び範囲内に含まれるものとする。

【0638】

【実施例】

以下の実施例は、当業者のさらなる手引きとして提供されるものであり、特許請求される発明の範囲を多少なりとも限定することを意図するものではない。

【0639】

以下の実施例では概ね、化学物質は、Sinopharm Chemical Reagent Co.(SCRC)、Sigma-Aldrich、Alfa、又は他の供給業者から購入した。¹H NMR及び¹⁹F NMRスペクトルは、Bruker AVIII 400又はBruker AVIII 500分光計で記録した。

【0640】

LCMS測定は、以下の条件を使用してAgilent 1200 HPLC/6100 SQ Systemで実行した:方法A:移動相:A:水(0.01% TFA) B:CAN(0.01% TFA);勾配相:1.4分以内に5%Bを95%Bに増加させ、95%Bで1.6分(合計ランタイム:3分);流速:2.3mL/分;カラム:SunFire C18、4.6×50mm、3.5 μm;カラム温度:50℃。検出器:ADC ELSD、DAD(214nm及び254 nm)、ES-API。方法B:移動相:A:水(10mM NH₄HCO₃) B:アセトニトリル;勾配相:1.5分以内に5%Bから95%B、95%Bで1.5分(合計ランタイム:3分);流速:2.0mL/分;カラム:XBridge C18、4.6×50mm、3.5 μm;カラム温度:40℃。検出器:ADC ELSD、DAD(214nm及び254nm)、MSD(ES-API)。方法C:移動相:A:水(10mM NH₄HCO₃) B:アセトニトリル;勾配相:1.5分以内に5%Bから95%B、95%Bで1.5分(合計ランタイム:3分);流速:2.0mL/分;カラム:XBridge C18、4.6×50mm、3.5 μm;カラム温度:40℃。検出器:ADC ELSD、DAD(214nm及び254nm)、MSD(ES-API)。

【0641】

略語:THF-テトラヒドロフラン;DMF-N,N-ジメチルホルムアミド;EtOAc-酢酸エチル;DCM-ジクロロメタン;MeOH-メタノール;EtOH-エタノール;TEA-トリエタノールアミン;TFA-トリフルオロ酢酸;RT-室温。

【0642】

以下の実施例で追加の実施形態をさらに詳細に開示するが、これらは例として提供されるものであり、本開示又は特許請求の範囲を限定することを多少なりとも意図するものではない。本開示の特定の選択肢を開示してきたが、様々な修正及び組合せが可能であり、それらが添付の特許請求の範囲の真の趣旨及び範囲内であることが企図されることを理解されたい。したがって、本明細書に提示する正確な要約及び開示を限定することを意図するものではない。

【0643】

【実施例1】

化合物159985の合成

【0644】

10

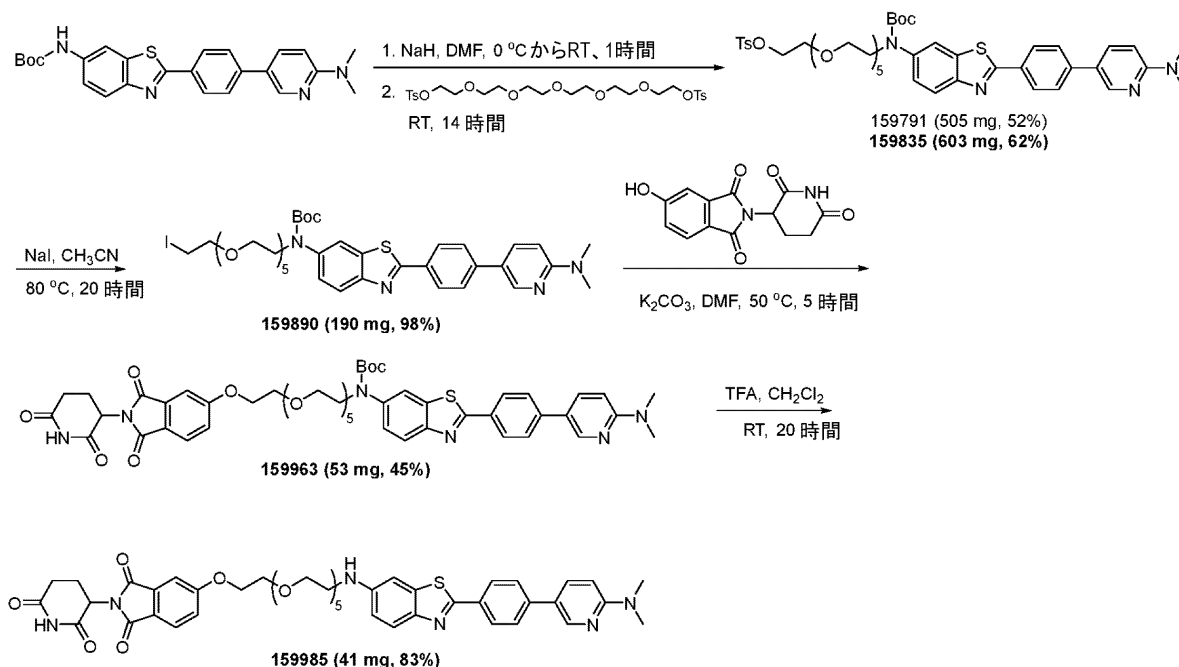
20

30

40

50

【化 1 1 5】



10

20

【0 6 4 5】

(A) 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(500mg、1.12mmol)のDMF(10mL)中溶液に、0°CでNaH(107.49mg、4.48mmol)を添加し、RTで1時間攪拌した。DMF(10mL)中の2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(2.65g、4.48mmol)を反応混合物に添加し、RTで14時間攪拌した。0°Cで水を添加することによって混合物をクエンチし、次いでEtOAc(200mL)で抽出した。有機層を水(100mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1、R_f=0.7)によって精製して、2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(化合物159835、603mg、0.70mmol、収率62%)を淡黄色の固体として得た。

30

【0 6 4 6】

(B) tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(200mg、0.23mmol)及びNaI(42mg、0.28mmol)のCH₃CN(5mL)中混合物を80°Cで20時間加熱した。残留物をDCM(50mL)及び水(50mL)に溶解させた。有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(化合物159890、185.1mg、0.23mmol、収率98%)を黄色の固体として得た。

40

【0 6 4 7】

(C) tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-

50

ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート: 2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-5-ヒドロキシ-イソインドール-1,3-ジオン(67mg、0.24mmol)、 K_2CO_3 (51mg、0.37mmol)、及びtert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(100mg、0.12mmol)のDMF(5mL)中混合物を50°Cで5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、次いでDCM(200mL)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1、 R_f =0.52)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(53mg、0.05mmol、収率45%)を淡黄色の固体として得た。

【0648】

(D) 2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(52mg、0.05mmol)のDCM(5mL)中溶液に、TFA(0.08mL、1.08mmol)を添加し、RTで20時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和 $NaHCO_3$ 溶液でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固させて、2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(化合物159985、41mg、0.05mmol、収率83%)を黄色の固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$). MS (ESI) m/z 867 ($M+H$) $^+$.

【0649】

【実施例2】

化合物160219の合成

【0650】

10

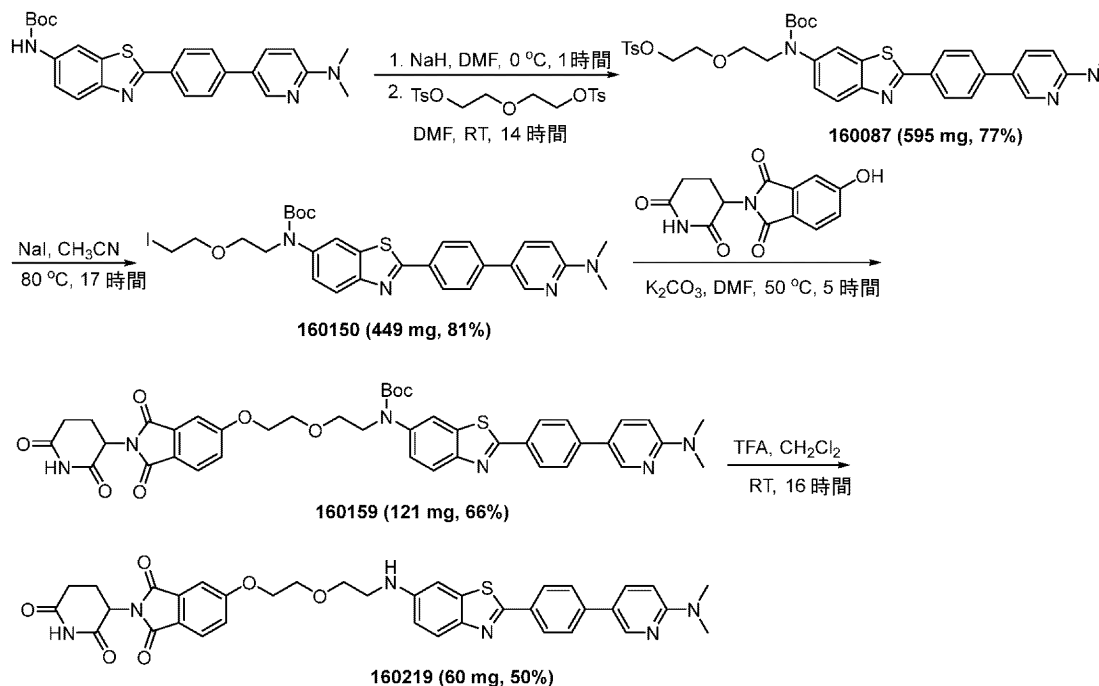
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

20

【0 6 5 1】

(A) 化合物160087: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(500mg、1.12mmol)のDMF(10mL)中溶液に、0°CでNaH(107mg、4.48mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。DMF(10mL)中の2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.86g、4.48mmol)を反応混合物に添加し、室温で14時間攪拌した。混合物を0°Cに冷却し、水でクエンチした。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1、R_f=0.68)によって精製して、2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(595mg、0.86mmol、収率77%)を黄色の固体として得た。

30

【0 6 5 2】

(B) 化合物160150: 2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(595mg、0.86mmol)、NaI(156mg、1.04mmol)のMeCN(15mL)中混合物を80°Cで17時間加熱した。残留物をDCM(50mL)及び水(50mL)に溶解させた。有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(449mg、0.70mmol、収率81%)を黄色の固体として得た。

40

【0 6 5 3】

(C) 化合物160159: 2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-ヒドロキシ-イソインドール-1,3-ジオン(96mg、0.35mmol)、K₂CO₃(96mg、0.70mmol)、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(150mg、0.23mmol)のDMF(5mL)中混合物を50°Cで5時間加熱した。水(10mL)を混合物に添加し、得られた沈殿物を濾過によって収集した。残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM:EtOAc=5:2、R_f=0.32)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(121mg、0.15mmol、収

50

率66%)を黄色の固体として得た。

【0654】

(D) 化合物160219:tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(120mg、0.15mmol)のDCM(5mL)中溶液にTFA(0.23mL、3.03mmol)を添加し、混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和NaHCO₃でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(21mg、0.03mmol、収率18%)を黄色の固体として得た。

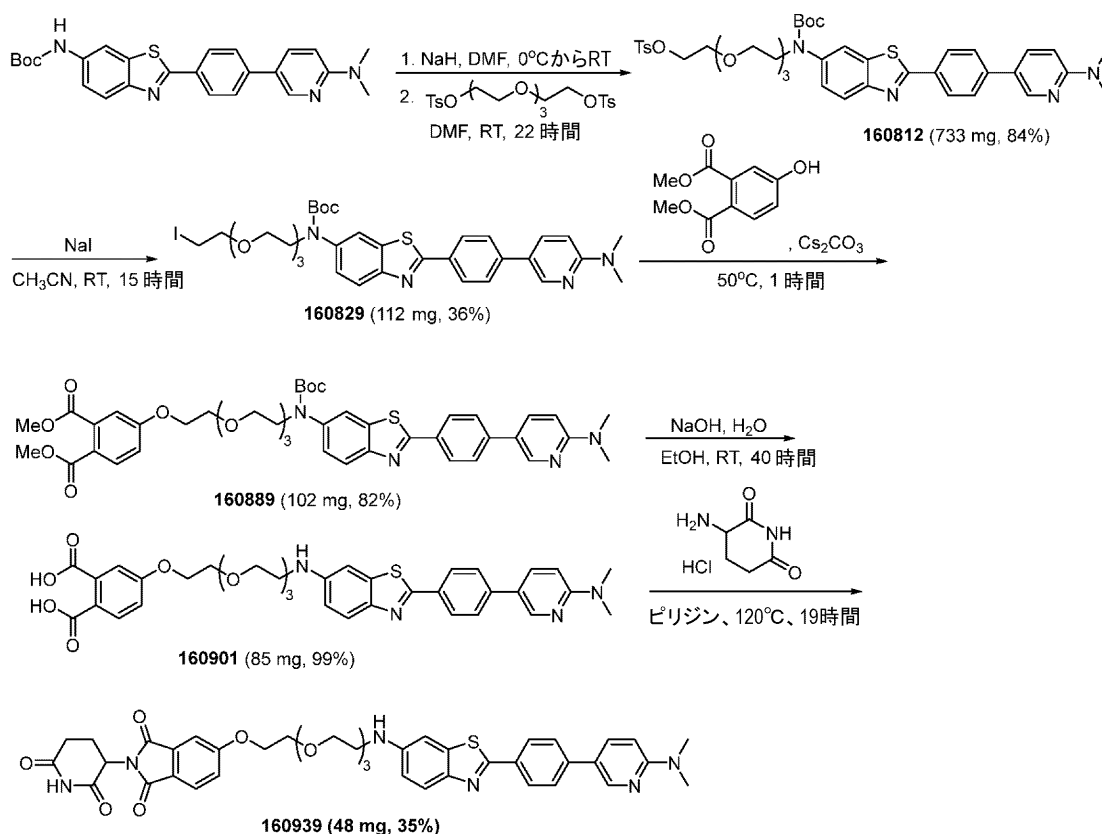
【0655】

【実施例3】

化合物160939の合成

【0656】

【化117】



【0657】

(A) 化合物160812: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(500mg、1.12mmol)のDMF(10mL)中溶液に、0°CでNaH(107mg、4.48mmol)を添加し、RTで1時間攪拌した。DMF(5mL)中の2-[2-[2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1125mg、2.24mmol)を反応混合物に添加し、RTで22時間攪拌した。混合物を水(50mL)及びDCM(50mL)に溶解させた。有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=1:5、R_f=0.13)によって精製して、2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチル

ロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(733mg、0.94mmol、収率84%)を黄色の固体として得た。

【0658】

(B) 化合物160829: 2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(333mg、0.43mmol)及びNaI(109mg、0.73mmol)のCH₃CN(10mL)中混合物を80℃で15時間加熱した。溶媒を減圧除去し、残留物をEtOAcに再溶解させた。混合物を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(112mg、0.15mmol、収率36%)を黄色の固体として得た。

【0659】

(C) 化合物160889: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-3a,7a-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(112mg、0.15mmol)、Cs₂CO₃(149.09mg、0.46mmol)、及びジメチル4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(64mg、0.30mmol)のDMF(2mL)中混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物をRTに冷却し、水を添加した。沈殿物を濾過によって収集し、次いでカラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=1:1、R_f=0.33)によって精製して、ジメチル4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(102mg、0.13mmol、収率82%)を黄色の固体として得た。

【0660】

(D) 化合物160901: ジメチル4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(102mg、0.13mmol)のEtOH(2mL)中溶液に、水(2mL)中のNaOH(40mg、1mmol)を添加した。得られた混合物をRTで40時間攪拌した。反応物をEtOAc(10mL)で希釈し、1N HCl溶液でpH1に酸性化した。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(86mg、0.13mmol、収率99.9%)を橙色の固体として得た。

【0661】

(E) 化合物160939: 4-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(122mg、0.18mmol)及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(32mg、0.20mmol)のピリジン(5mL)中混合物を120℃で19時間加熱した。混合物をRTに冷却し、DCM(100mL)で希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:10、R_f=0.73)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(49mg、0.06mmol、収率35%)を黄色の固体として得た。

【0662】

【実施例4】

化合物161103の合成

【0663】

10

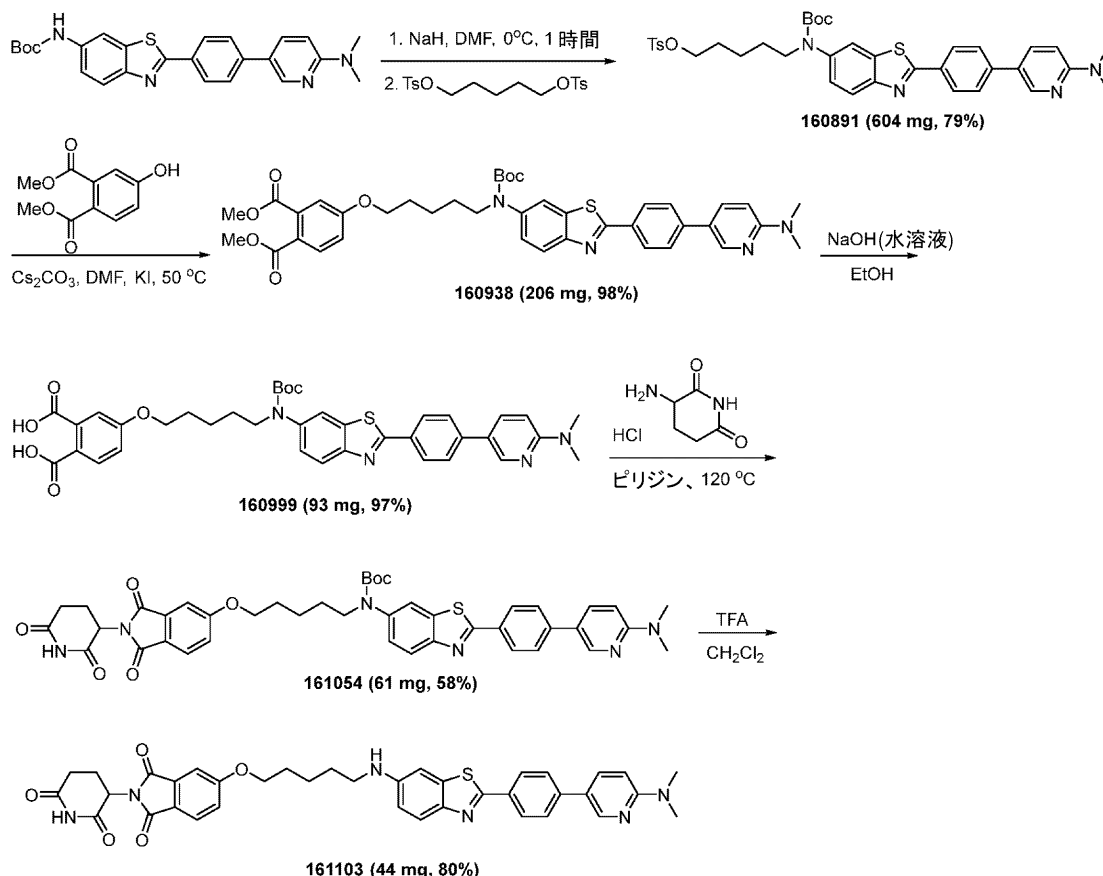
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

20

【0 6 6 4】

(A) 化合物160891: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(500mg、1.12mmol)のDMF(10mL)中溶液に、0°CでNaH(107mg、4.48mmol)を添加し、RTで1時間攪拌した。DMF(10mL)中の5-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシペンチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.85g、4.48mmol)を反応混合物に添加し、RTで17時間攪拌した。混合物を0°Cに冷却し、水でクエンチした。得られた沈殿物を濾過によって収集し、カラムクロマトグラフィー(DCM:EtOAc=4:1、R_f=0.7)によって精製して、5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート(604mg、0.88mmol、収率79%)を黄色の固体として得た。

30

【0 6 6 5】

(B) 化合物160938: ジメチル4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(122mg、0.58mmol)、Cs₂CO₃(285mg、0.87mmol)、KI(5mg、0.03mmol)、及び5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペンチル4-メチルベンゼンスルホネート(200mg、0.29mmol)のDMF(2mL)中混合物を50°Cで2時間加熱した。反応物を水でクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、水で洗浄して、ジメチル4-[5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペンチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(206mg、0.28mmol、収率98%)を黄色の固体として得た。

40

【0 6 6 6】

(C) 化合物160999: ジメチル4-[5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペンチル]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(100mg、0.14mmol)のEtOH(2mL)中

50

溶液に水(2mL)中のNaOH(110mg、2.76mmol)を添加し、RTで40時間攪拌した。反応物を1N HCl溶液でpH1に中和した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して、4-[5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペントキシ]フタル酸(93mg、0.13mmol、収率97%)を黄色の固体として得た。

【0667】

(D) 化合物161054: 4-[5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]ペントキシ]フタル酸(93mg、0.13mmol)、及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(48mg、0.29mmol)のピリジン(3mL)中混合物を120℃で40時間加熱した。次いで水を混合物に添加した。沈殿物を濾過によって収集し、カラムクロマトグラフィー(DCM:EtOAc=4:1、 R_f =0.28)によって精製して、tert-ブチルN-[5-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシペンチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(61mg、0.08mmol、収率58%)を黄色の固体として得た。

【0668】

(E) 化合物161103: tert-ブチルN-[5-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシペンチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(61mg、0.08mmol)のDCM(5mL)中溶液にTFA(0.12mL、1.55mmol)を添加し、RTで6時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和NaHCO₃溶液でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[5-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]ペントキシ]イソインドール-1,3-ジオン(44mg、0.06mmol、収率80%)を黄色の固体として得た。

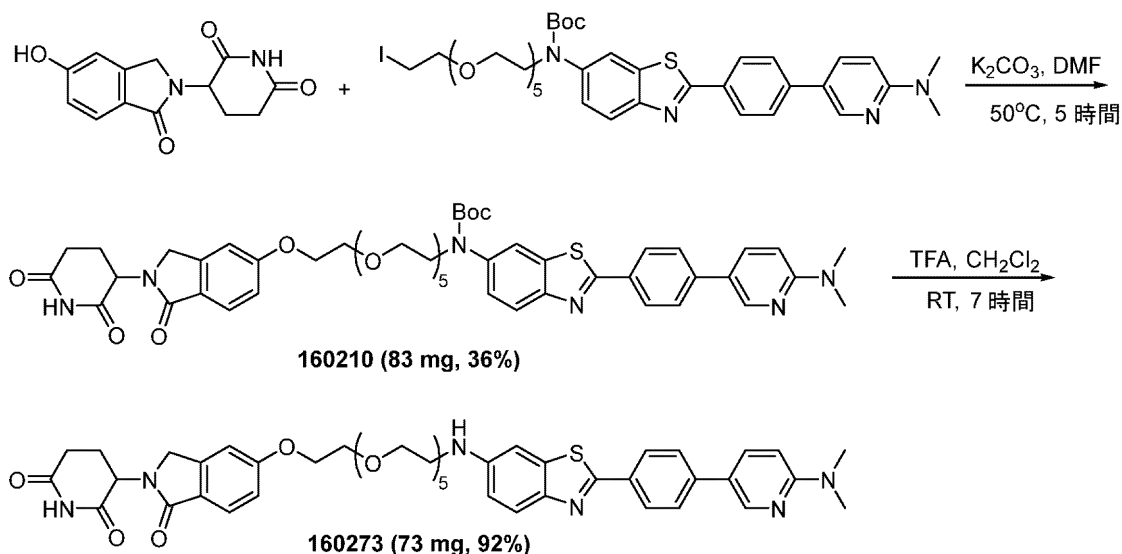
【0669】

【実施例5】

化合物160273の合成

【0670】

【化119】



【0671】

(A) 化合物160210: 3-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(95mg、0.37mmol)、K₂CO₃(101mg、0.73mmol)、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2

-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(200mg、0.24mmol)のDMF(5mL)中混合物を50℃で5時間加熱した。混合物を水でクエンチし、DCM(200mL)で抽出した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1、R_f=0.48)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(83mg、0.09mmol、収率36%)を淡黄色の固体として得た。

【0672】

(B) 化合物160273: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(83mg、0.09mmol)のDCM(5mL)中溶液にTFA(0.13mL、1.74mmol)を添加し、RTで7時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和NaHCO₃溶液でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(73mg、0.08mmol、収率92%)を黄色の固体として得た。

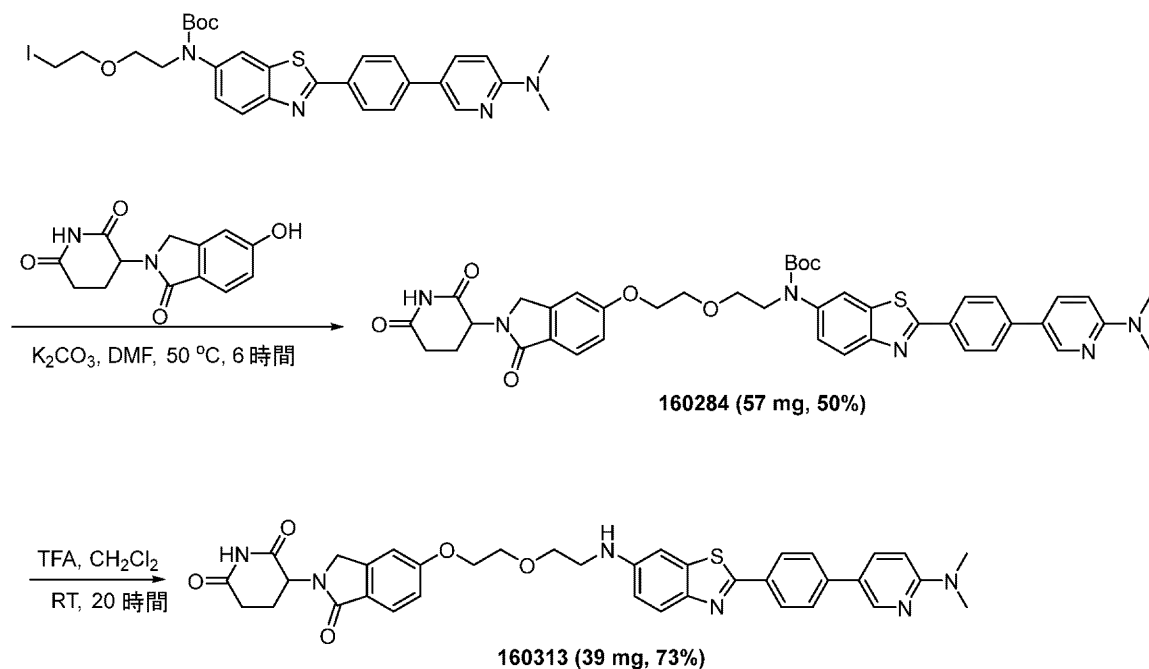
【0673】

【実施例6】

化合物160313の合成

【0674】

【化120】



【0675】

(A) 化合物160284: 3-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(58mg、0.22mmol)、K₂CO₃(61mg、0.44mmol)、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(95mg、0.15mmol)のDMF(2mL)中混合物を50℃で5時間加熱した。水(10mL)を混合物に添加した。得られた沈殿物を濾過によって収

集し、次いでカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=20:1、 $R_f=0.52$)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(57mg、0.07mmol、収率50%)を黄色の固体として得た。

【0676】

(B) 化合物160313: tert-ブチルN-[2-[2-[[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(54mg、0.07mmol)のDCM(5mL)中溶液に、TFA(0.11mL、1.39mmol)を添加し、混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和NaHCO₃溶液でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、3-[6-[2-[2-[[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(39mg、0.05mmol、収率77%)を黄色の固体として得た。

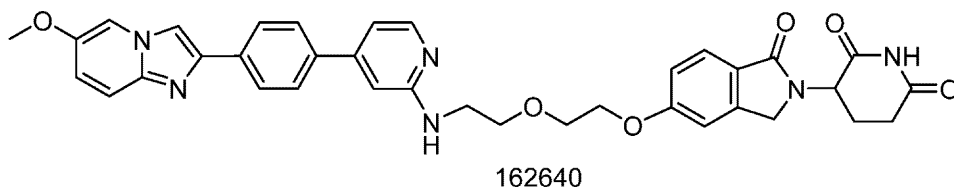
【0677】

[実施例7]

化合物162640の合成

【0678】

【化121】



【0679】

化合物162640は、実施例6と同様の方法に従って合成した。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.01-8.05 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.81-6.85 (m, 2H), 6.61 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.19-4.27 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 7H), 3.66 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.48-3.54 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H).

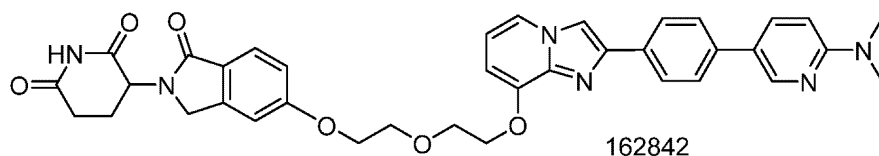
【0680】

[実施例8]

化合物162842の合成

【0681】

【化122】



【0682】

化合物162842は、実施例6と同様の方法に従って合成した。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 2$

.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 8.2, 4.5 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.08 (s, 7H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H).

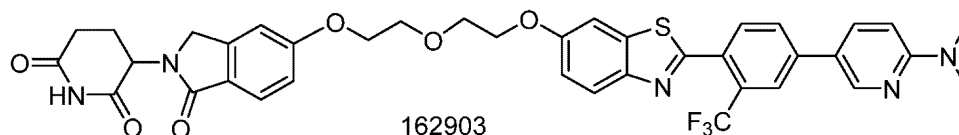
【0683】

【実施例9】

化合物162903の合成

【0684】

【化123】



【0685】

化合物162903は、実施例6と同様の方法に従って合成した。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 4H), 3.89 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.33-2.40 (m, 1H).

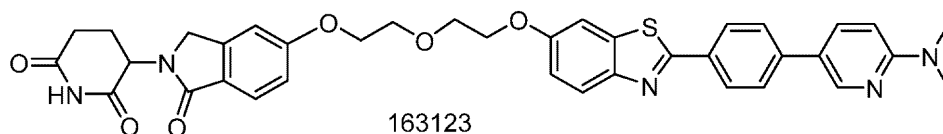
【0686】

【実施例10】

化合物163123の合成

【0687】

【化124】



【0688】

化合物163123は、実施例6と同様の方法に従って合成した。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.22-4.27 (m, 6H), 3.85-3.91 (m, 5H), 3.10 (s, 7H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 2H).

【0689】

【実施例11】

化合物163365の合成

【0690】

10

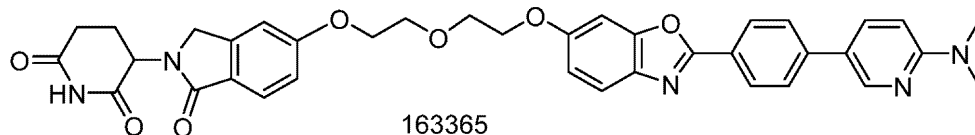
20

30

40

50

【化125】



【0691】

化合物163365は、実施例6と同様の方法に従って合成した。

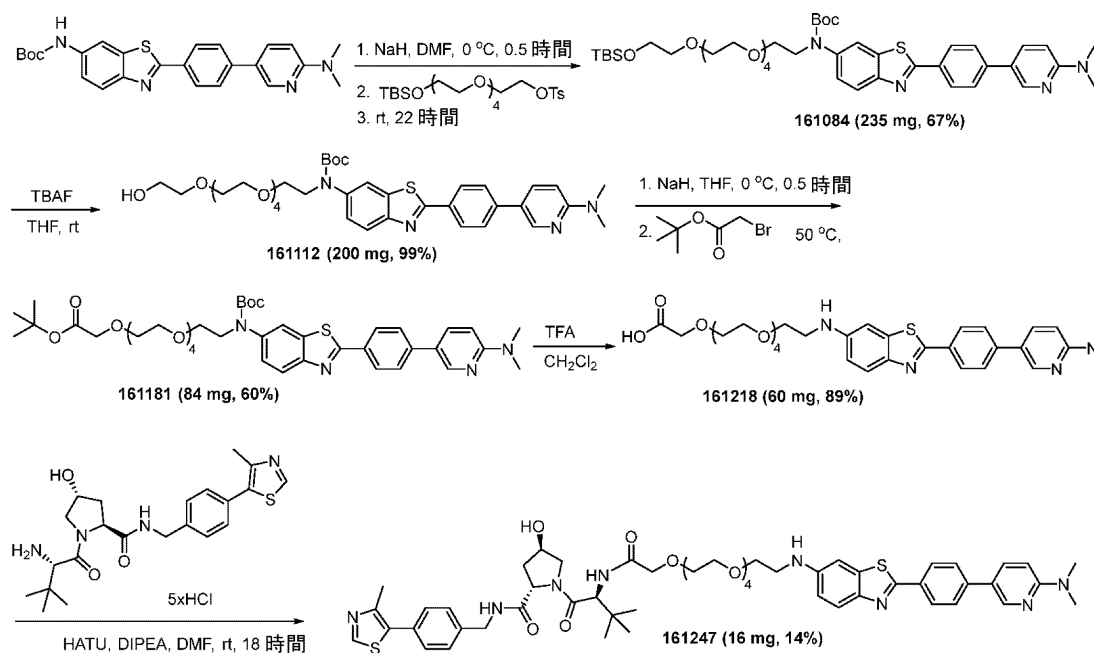
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.22-4.28 (m, 5H), 3.86-3.91 (m, 3H), 3.10 (s, 5H), 2.84-2.94 (m, 2H).

【実施例12】

化合物161247の合成

【0692】

【化126】



【0693】

(A) 化合物161084: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(200mg、0.45mmol)のDMF(3mL)中溶液に、0°CでNaH(32mg、1.34mmol)を添加した。得られた混合物をRTで1時間攪拌した。2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(454mg、0.90mmol)を反応混合物に添加し、RTで22時間攪拌した。混合物を水でクエンチした。沈殿物を濾過によって収集し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=2:3、R_f=0.48)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(235mg、0.30mmol、収率67%)を黄色の固体として得た。

【0694】

(B) 化合物161112: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリ

ジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(235mg、0.30mmol)のTHF(5mL)中溶液に、THF中1M TBAF溶液(1.81mL、1.81mmol)を滴加した。反応混合物をRTで7時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、残留物をEtOAc(100mL)に溶解させた。混合物を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(200mg、0.30mmol、収率99.7%)を黄色の固体として得た。

【0695】

(C) 化合物161181: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(120mg、0.18mmol)のTHF(3mL)中溶液に0°CでNaH(9mg、0.36mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いでtert-ブチル2-プロモエタノエート(0.08mL、0.54mmol)を添加し、混合物を50°Cで8時間加熱した。溶媒を減圧除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=2:3、R_f=0.35)によって精製して、tert-ブチル2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノエート(84mg、0.11mmol、収率60%)を黄色の固体として得た。

【0696】

(D) 化合物161218: tert-ブチル2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノエート(84mg、0.11mmol)及びTFA(0.12mL、1.61mmol)のDCM(2mL)中混合物をRTで23時間攪拌した。混合物を1N HCl溶液でpH1に酸性化した。混合物をDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタン酸(60mg、0.10mmol、収率89%)を黄色の固体として得た。

【0697】

(E) 化合物161247: (2S,4R)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチル-ブタノイル]-N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボキサミド(45mg、0.11mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタン酸(60mg、0.10mmol)、DIPEA(0.03mL、0.14mmol)、及びHATU(73mg、0.19mmol)の無水DMF(3mL)中混合物をRTで18時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、NHシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=97:3、R_f=0.48)で精製して、rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノイルアミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(16mg、0.01mmol、収率14%)を黄色の固体として得た。

【0698】

【実施例13】

化合物160275の合成

【0699】

10

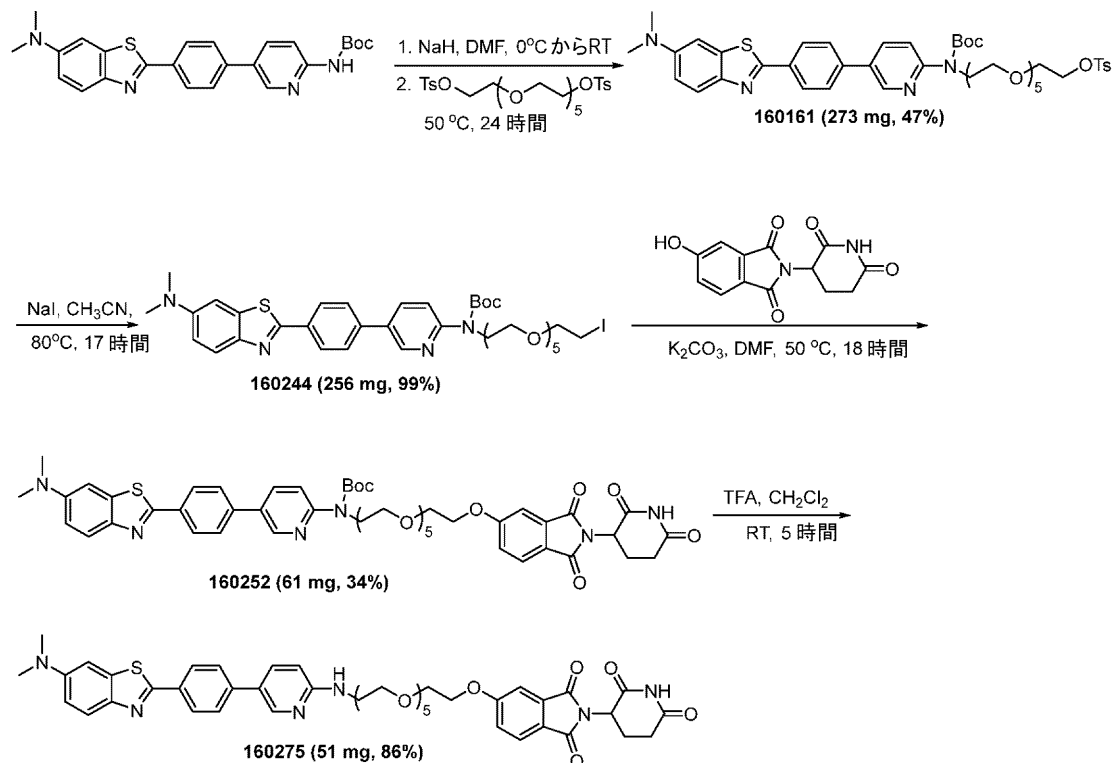
20

30

40

50

【化 1 2 7】



10

20

【0 7 0 0】

(A) 化合物160161: NaH(81mg、2.02mmol)のDMF(1mL)中溶液に、DMF(6mL)中のtert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(300mg、0.67mmol)を0°Cで添加し、25°Cで30分間撹拌した。DMF(3mL)中の2-[2-[2-[2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(794mg、1.34mmol)を反応混合物に添加し、50°Cで2時間加熱した。混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、

30

【0 7 0 1】

(B) 化合物160244: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(270mg、0.31mmol)及びNaI(56.18mg、0.37mmol)のCH₃CN(5mL)中混合物を80°Cで19時間加熱した。混合物をDCMで希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(256mg、0.31mmol、収率99.9%)を橙色の油状物として得た。

40

【0 7 0 2】

(C) 化合物160252: 2-[2,6-ビス(オキシソ)ピペリジン-3-イル]-5-ヒドロキシ-イソインドール-1,3-ジオン(102mg、0.37mmol)、K₂CO₃(77mg、0.56mmol)及びtert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カル

50

バメート(153mg、0.19mmol)のDMF(4mL)中混合物を50℃で18時間加熱した。混合物をDCM(200mL)で希釈し、水で抽出した。有機層を収集し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=5:95、Rf=0.3)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(61mg、0.06mmol、収率34%)を黄色の固体として得た。

【0703】

(D) 化合物160275: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキシ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(61mg、0.06mmol)のDCM(1mL)中溶液に、0℃でTFA(0.5mL、6.53mmol)を添加した。得られた混合物をRTで5時間攪拌した。この溶液を飽和NaHCO₃溶液で0℃で中和し、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、NHシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=99:1、Rf=0.3)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキシ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(51mg、0.05mmol、収率86%)を黄色の固体として得た。

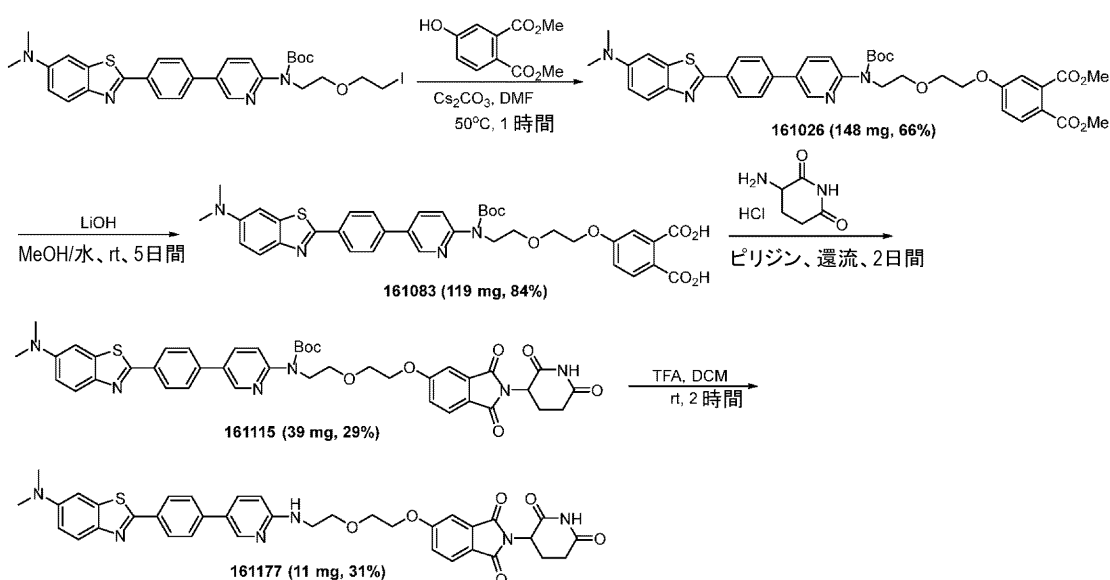
【0704】

【実施例14】

化合物161177の合成

【0705】

【化128】



【0706】

(A) 化合物161026: ジメチル4-ヒドロキシフタレート(139mg、0.62mmol)、Cs₂CO₃(303mg、0.93mmol)、tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(200mg、0.31mmol)のDMF(5mL)中混合物を50℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:Hex=1:1、Rf=0.4)によって精製して、ジメチル4-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(148mg、0.20mmol、収率66%)を黄色の固体として得た。

【0707】

(B) 化合物161083: ジメチル4-[2-[2-[[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(148mg、0.20mmol)のMeOH(1mL)及び水(1mL)中溶液にLiOH(39mg、1.63mmol)を添加した。反応混合物をRTで5日間攪拌した。この溶液を1N HClでpH4~5に酸性化した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、減圧で乾燥させて、4-[2-[2-[[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(119mg、0.17mmol、収率84%)を黄色の固体として得た。

10

【0708】

(C) 化合物161115: 4-[2-[2-[[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(119mg、0.17mmol)及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(31mg、0.19mmol)のピリジン(2mL)中混合物を120℃で2日間加熱した。混合物を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=5:95、Rf=0.3)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(39mg、0.05mmol、収率29%)を黄色の固体として得た。

20

【0709】

(D) 化合物161177: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(39mg、0.05mmol)のDCM(1mL)中溶液に、0℃でTFA(1mL、13.06mmol)を添加した。得られた混合物をRTで2時間攪拌した。この溶液を飽和NaHCO₃溶液で中和し、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:99、Rf=0.1)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(11mg、0.02mmol、収率31%)を黄色の固体として得た。

30

【0710】

[実施例15]

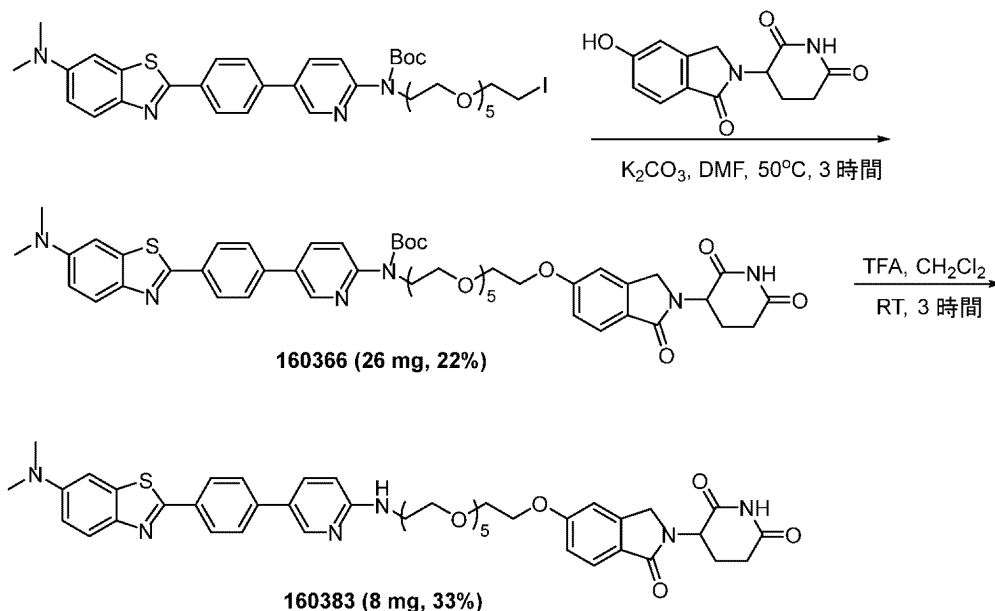
化合物160383の合成

【0711】

40

50

【化 1 2 9】



10

【0 7 1 2】

(A) 化合物160366: 3-(6-ヒドロキシ-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(63mg、0.24mmol)、 K_2CO_3 (51mg、0.37mmol)、tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(100mg、0.12mmol)のDMF(2mL)中混合物を50°Cで3時間加熱した。混合物を水でクエンチし、DCM(200mL)で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(MeOH:DCM=5:95、 $R_f=0.3$)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(26mg、0.03mmol、収率22%)を黄色の固体として得た。

20

30

【0 7 1 3】

(B) 化合物160383: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1-オキソ-3H-イソインドール-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(26mg、0.03mmol)のDCM(1mL)中溶液に、0°CでTFA(0.5mL、6.53mmol)を添加し、混合物をRTで3時間攪拌した。この溶液を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で0°Cで中和し、次いでDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(MeOH:DCM=5:95、 $R_f=0.2$)によって精製して、3-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-3-オキソ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン(9mg、0.01mmol、収率33%)を黄色の固体として得た。

40

【0 7 1 4】

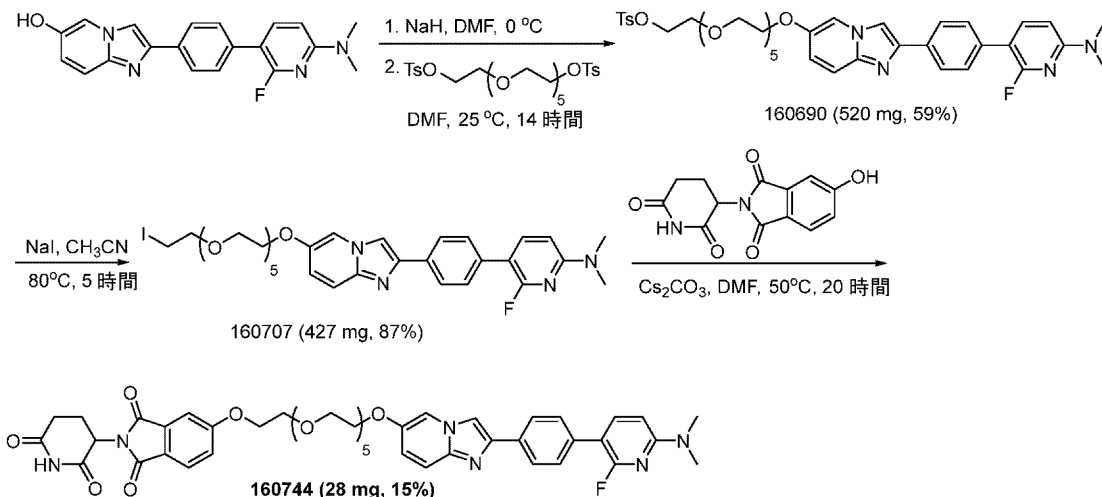
【実施例16】

化合物160744の合成

【0 7 1 5】

50

【化130】



10

【0716】

(A) 化合物160690: 2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-オール(400mg、1.15mmol)のDMF(10mL)中溶液に0°CでNaH(184mg、4.59mmol)を添加し、RTで1時間攪拌した。2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(2mL、4.13mmol)を混合物に添加し、RTで14時間、アルゴン下で攪拌した。混合物をDCM(10mL)で希釈し、水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。有機層を収集し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(DCM: MeOH=50:1、R_f=0.29)によって精製して、2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(520mg、0.68mmol、収率59%)を淡黄色の固体として得た。

20

【0717】

(B) 化合物160707: 2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(520mg、0.68mmol)及びNaI(122mg、0.81mmol)のCH₃CN(6mL)中混合物を80°Cで5時間加熱した。混合物に水を添加し、DCMで抽出した。有機層を水(20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:50、R_f=0.39)によって精製して、6-フルオロ-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェニル]-N,N-ジメチル-ピリジン-2-アミン(427mg、0.59mmol、収率87%)を淡黄色の固体として得た。

30

【0718】

(C) 化合物160744: 2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-ヒドロキシ-イソインドール-1,3-ジオン(114mg、0.41mmol)、Cs₂CO₃(202mg、0.62mmol)、及び6-フルオロ-5-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-(2-ヨードエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-3,8a-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル]フェニル]-N,N-ジメチル-ピリジン-2-アミン(150mg、0.21mmol)のDMF(3mL)中混合物を50°Cで20時間加熱した。混合物を水でクエンチし、得られた沈殿物を濾過によって収集した。残留物をカラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:20、R_f=0.34)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(28mg、0.03mmol、収率15%)を褐色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.3H

50

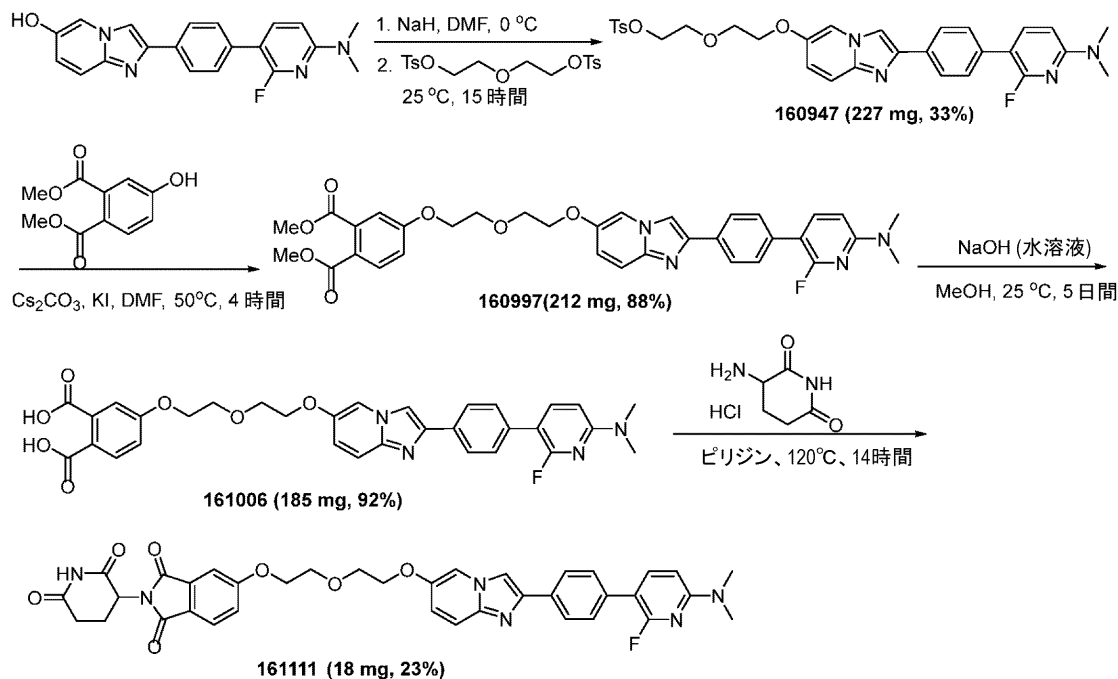
z, 1H), 7.97 (d, J = 7.8, 2H), 7.87 (dd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.25-4.32 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.47-3.63 (m, 18H), 3.06 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H).
【0719】

【実施例17】

化合物161111の合成

【0720】

【化131】



【0721】

(A) 化合物160947: 2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-オール(400mg、1.15mmol)の乾燥DMF(8mL)中溶液に、0℃でNaH(0.14g、3.44mmol)を添加し、RTで1時間攪拌した。2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(1.43g、3.44mmol)を混合物に添加し、同じ温度で16時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=1:5、R_f=0.33)によって精製して、2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(227mg、0.38mmol、収率33%)を橙色の固体として得た。

【0722】

(B) 化合物160997: ジメチル4-ヒドロキシベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(161mg、0.77mmol)、Cs₂CO₃(374.2mg、1.15mmol)、KI(6mg、0.04mmol)、及び2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(226mg、0.38mmol)のDMF(4mL)中混合物を50℃で4時間加熱した。混合物を水でクエンチし、得られた沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して、ジメチル4-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(212mg、0.34mmol、収率88%)を橙色の固体として得た。

【0723】

(C) 化合物161006: ジメチル4-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(211mg、0.34mmol)のMeOH(2mL)中溶液に、水(2mL)中のNaOH(443mg、11.08mmol)を添加し、RTで5日間撹拌した。反応物をEtOAc(50mL)で希釈し、1N HCl溶液でpH1に酸性化した。有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、4-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]フタル酸(185mg、0.31mmol、収率92%)を黄色の固体として得た。

【0724】

(D) 化合物161111: 4-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]フタル酸(67mg、0.11mmol)、及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(20mg、0.15mmol)のピリジン(3mL)中混合物を120℃で14時間加熱した。溶媒を減圧除去した。残留物をDCMに再溶解させ、水を添加した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:100、R_f=0.19)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)-2-フルオロピリジン-3-イル]フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]オキシエトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(18mg、0.02mmol、収率22%)を黄色の固体として得た。

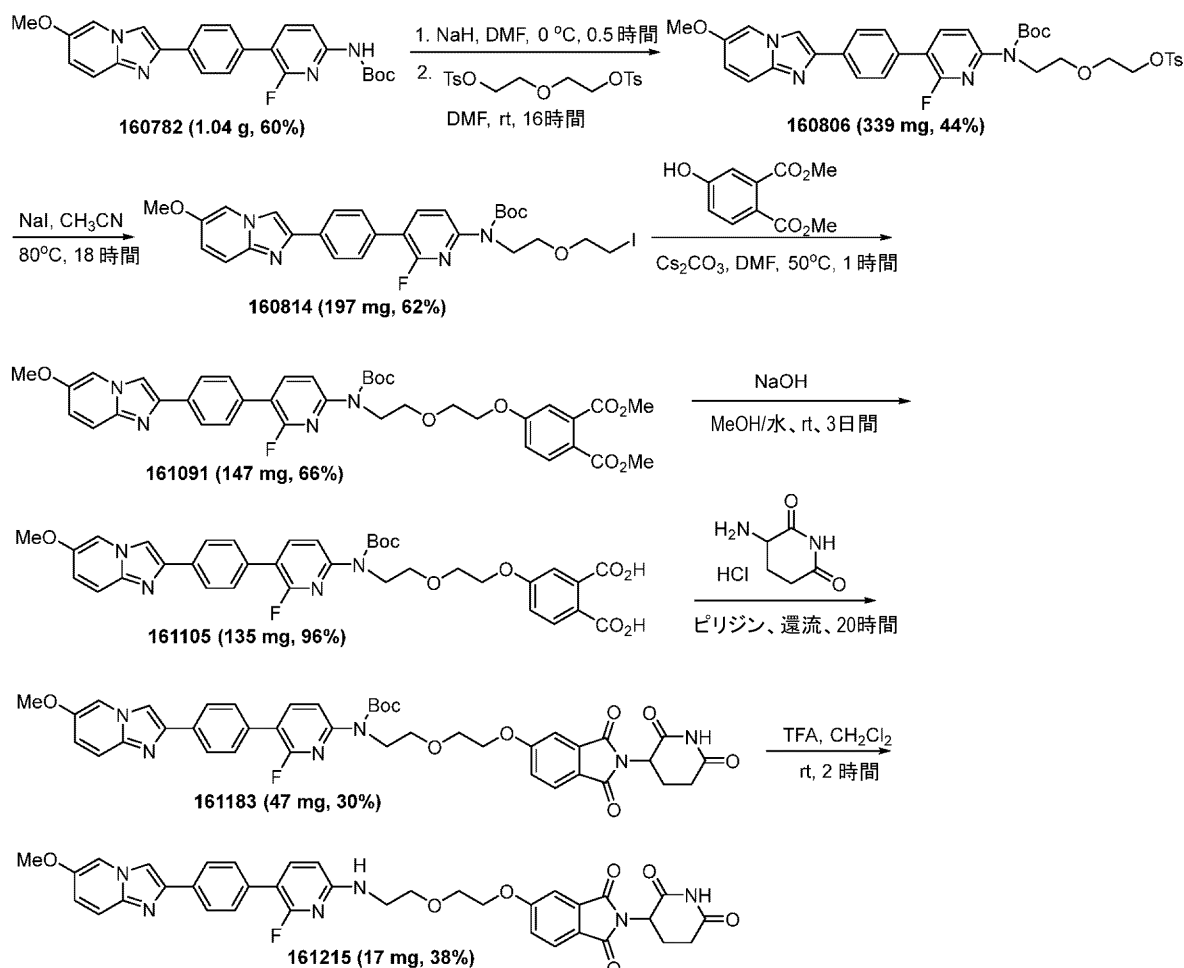
【0725】

【実施例18】

化合物161215の合成

【0726】

【化132】



10

20

30

40

50

【0727】

(A) 化合物160806: NaH(138mg、3.45mmol)のDMF(2mL)中溶液に、DMF(10mL)中のtert-ブチルN-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(500mg、1.15mmol)を0℃で添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。DMF(3mL)中の2-[2-(4-メチルフェニル)スルホニルオキシエトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(954mg、2.30mmol)を反応混合物に添加し、室温で21時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=3:17、Rf=0.3)によって精製して、2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(339mg、0.50mmol、収率44%)を黄色の固体として得た。

10

【0728】

(B) 化合物160814: 2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(339mg、0.50mmol)及びNaI(90mg、0.60mmol)のMeCN(10mL)中混合物を80℃で19時間加熱した。混合物を水に添加し、EtOAcで抽出した。有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=1:9、Rf=0.3)によって精製して、tert-ブチルN-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(197mg、0.31mmol、収率62%)を黄色の固体として得た。

20

【0729】

(C) 化合物161091: ジメチル4-オキソベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(131mg、0.62mmol)、Cs₂CO₃(305mg、0.93mmol)、tert-ブチルN-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-(2-ヨードエトキシ)エチル]カルバメート(197mg、0.31mmol)のDMF(5mL)中混合物を50℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=1:1、Rf=0.3)によって精製して、ジメチル4-[2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(147mg、0.21mmol、収率66%)を黄色の固体として得た。

30

【0730】

(D) 化合物161105: ジメチル4-[2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(147mg、0.21mmol)のMeOH(2mL)中溶液に、水(2mL)中のNaOH(66mg、1.65mmol)を添加し、混合物を室温で3日間攪拌した。反応物を1N HCl溶液でpH1に中和した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄して、4-[2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(135mg、0.20mmol、収率96%)を白色の固体として得た。

40

【0731】

(E) 化合物161183: 4-[2-[2-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(135mg、0.20mmol)及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(49mg、0.29mmol)のピリジン(2mL)中混合物を120℃で20時間加熱した。混合物を濃縮乾固させ、NHシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:99、Rf=0.1)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート

50

(47mg、0.06mmol、収率30%)を黄色の固体として得た。

【0732】

(F) 化合物161215: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エチル]-N-[6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(47mg、0.06mmol)のDCM(1mL)中溶液に0℃でTFA(1mL、13mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。この溶液を飽和NaHCO₃溶液で中和し、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、NHシリカゲルでのクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:99、R_f=0.1)によって精製して、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[4-(6-フルオロ-5-[4-(6-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(17mg、0.02mmol、収率38%)を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.75-3.83 (m, 5H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 2).

10

【0733】

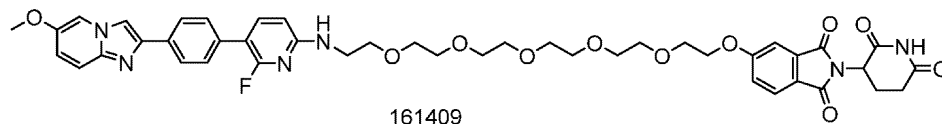
【実施例19】

20

化合物161409の合成

【0734】

【化133】



化合物161409は、実施例19と同様の方法に従って合成することが可能であった。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.2, 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.7, 1.6 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.44-3.58 (m, 20H), 3.34-3.41 (m, 3H), 2.77-2.91 (m, 2H).

30

【0735】

【実施例20】

化合物161104の合成

【0736】

40

50

【0739】

(C) 化合物161004: ジメチル4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル-[5-[4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ベンゼン-1,2-ジカルボキシレート(98mg、0.10mmol)のEtOH(5mL)中溶液に、水(5mL)中のNaOH(33mg、0.83mmol)を添加し、RTで4日間攪拌した。反応物をDCM(10mL)で希釈し、1N HCl溶液でpH1に酸性化した。有機層を水(10mL)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(79mg、0.10mmol、収率93%)を淡黄色の固体として得た。

10

【0740】

(D) 化合物161045: 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-[1-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]フタル酸(79mg、0.10mmol)及び3-アミノピペリジン-2,6-ジオンHCl(18mg、0.11mmol)のピリジン(3mL)中混合物を120℃で42時間加熱した。溶媒を減圧除去した。残留物をDCM(10mL)に再溶解させ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:19、R_f=0.3)によって精製して、tert-ブチル2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルアミノ]ピリジン-3-イル]フェニル]ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(22mg、0.02mmol、収率25%)を黄色の固体として得た。

20

【0741】

(E) 化合物161104: tert-ブチル2-[4-[6-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-1,3-ビス(オキソ)イソインドール-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチルアミノ]ピリジン-3-イル]フェニル]ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボキシレート(22mg、0.02mmol)のDCM(3mL)中溶液にTFA(0.03mL、0.36mmol)を添加し、混合物をRTで42時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃でpH8に中和し、DCM(10mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、2-[2,6-ビス(オキソ)ピペリジン-3-イル]-5-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[5-[4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドール-1,3-ジオン(15mg、0.02mmol、収率73%)を黄色の固体として得た。

30

【0742】

[実施例21]

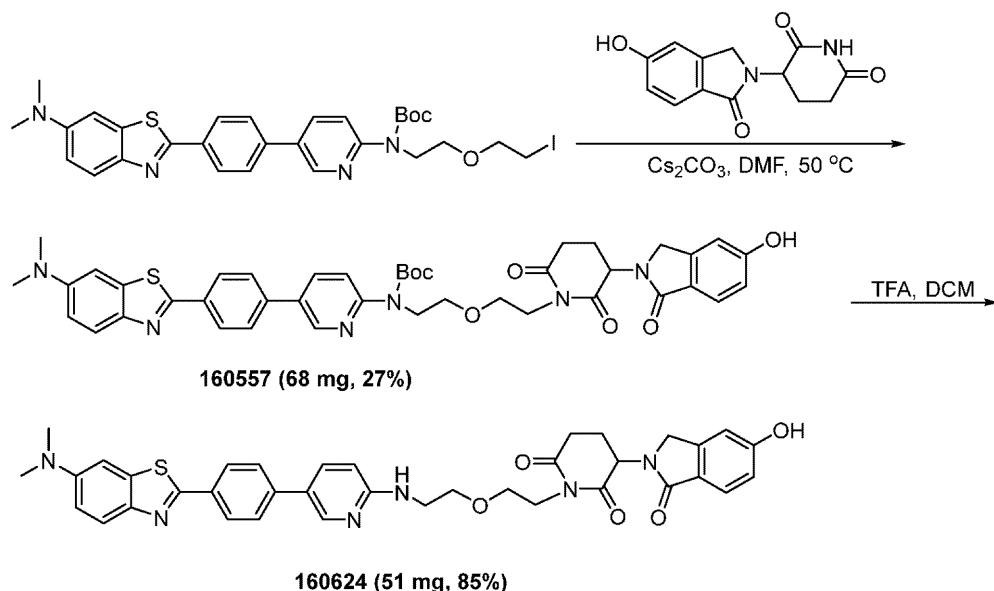
化合物160624の合成

【0743】

40

50

【化 1 3 5】



10

【 0 7 4 4】

化合物160557: 3-(6-オキシダニル-3-オキシダニリデン-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(169mg、0.65mmol)、Cs₂CO₃(317mg、0.97mmol)、tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-(2-ヨードニルエトキシ)エチル]カルバメート(209mg、0.32mmol)のDMF(5 mL)中混合物を50℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(溶媒勾配DCM中0%から3% MeOH、R_f=0.2)によって精製して、tert-ブチル(5-(4-(6-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)(2-(2-(3-(5-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2,6-ジオキソピペリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバメート(68mg、0.09mmol、収率27%)を黄色の固体として得た。

20

【 0 7 4 5】

化合物160624: tert-ブチル(5-(4-(6-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)(2-(2-(3-(5-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-2,6-ジオキソピペリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバメート(68mg、0.09mmol)のDCM(2mL)中溶液に、0℃でTFA(1mL、13.06mmol)を添加し、室温で6時間攪拌した。この溶液を飽和NaHCO₃溶液で0℃で中和し、溶液をDCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮乾固させて、1-(2-(2-((5-(4-(6-(ジメチルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-3-(5-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(51mg、0.07mmol、収率85%)を黄色の固体として得た。

30

【 0 7 4 6】

【実施例22】

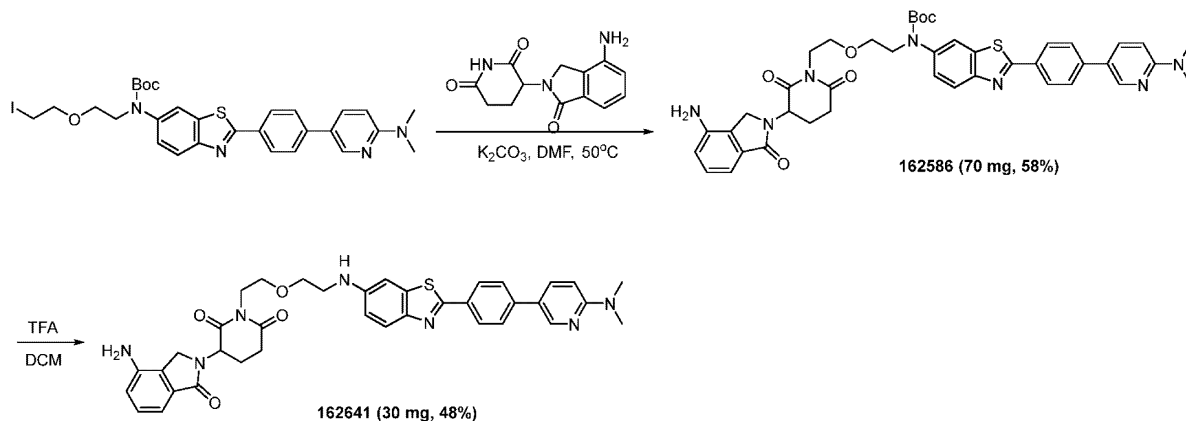
化合物162641の合成

【 0 7 4 7】

40

50

【化 1 3 6】



10

【0 7 4 8】

化合物162586: tert-ブチルN-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]-N-[2-(2-ヨードニルエトキシ)エチル]カルバメート(100 mg、0.16mmol)のDMF(5mL)中溶液に、3-(7-アザニル-3-オキシダニリデン-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(48mg、0.19mmol)及びK₂CO₃(101mg、0.31mmol)を添加し、80°Cで3時間加熱した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=1:20、R_f=0.3)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[3-(7-アザニル-3-オキシダニリデン-1H-イソインドール-2-イル)-2,6-ビス(オキシダニリデン)ピペリジン-1-イル]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(70mg、0.09mmol、収率58%)を黄色の固体として得た。

20

【0 7 4 9】

化合物162641: tert-ブチルN-[2-[2-[3-(7-アザニル-3-オキシダニリデン-1H-イソインドール-2-イル)-2,6-ビス(オキシダニリデン)ピペリジン-1-イル]エトキシ]エチル]-N-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]カルバメート(70mg、0.09mmol)のDCM(2mL)中溶液にTFA(0.1mL、1.35mmol)を添加し、室温で20時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃溶液でpH8に中和した。残留物をDCM(20mL)及び水(10mL)に溶解させた。有機層を水(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、3-(7-アザニル-3-オキシダニリデン-1H-イソインドール-2-イル)-1-[2-[2-[2-[4-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]フェニル]-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル]アミノ]エトキシ]エチル]ピペリジン-2,6-ジオン(30mg、0.04mmol、収率46%)を黄色の固体として得た。

30

【0 7 5 0】

【実施例23】

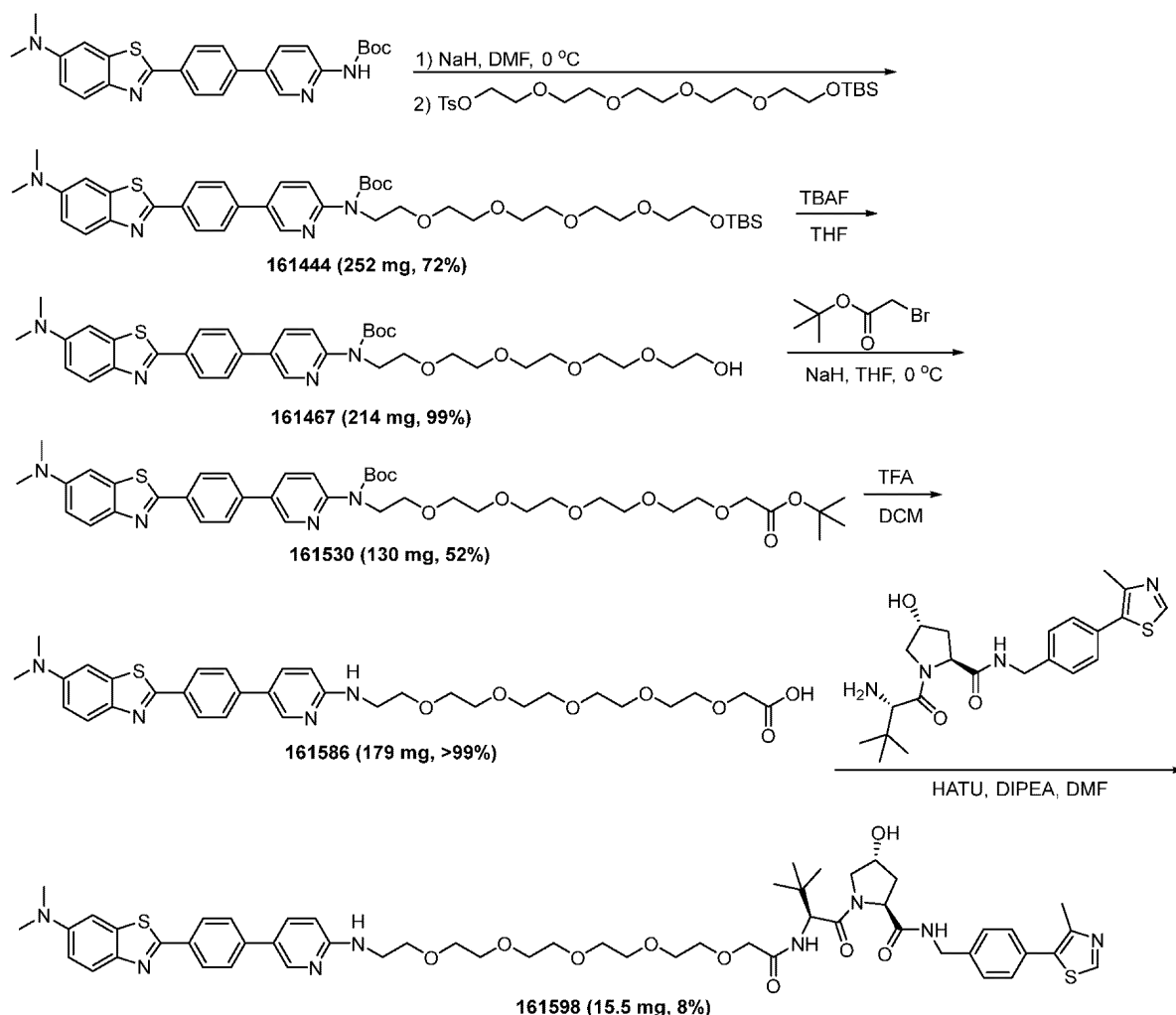
化合物161598の合成

【0 7 5 1】

40

50

【化 1 3 7】



【0 7 5 2】

化合物161444: tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(200mg、0.45mmol)のDMF(5mL)中溶液に0°CでNaH(43mg、1.79mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。混合物に2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル4-メチルベンゼンスルホネート(681mg、1.34mmol)を添加し、同じ温度で24時間攪拌した。水を添加することによって反応物をクエンチした。得られた固体を濾過によって収集し、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:DCM=7:3、R_f=0.4)によって精製して、tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(252mg、0.32mmol、収率72%)を黄色の油状物として得た。

【0 7 5 3】

化合物161467: tert-ブチルN-[2-[2-[2-[2-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]カルバメート(252mg、0.32mmol)のTHF(5mL)中溶液に、TBAF(THF中1M、1.94mL、1.94mmol)を滴加し、室温で19時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、残留物をEtOAc(50mL)に溶解させた。混合物を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濃縮乾固させて、tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]カ

ルバメート(214mg、0.32mmol、収率99%)を黄色の油状物として得た。

【0754】

化合物161530: tert-ブチルN-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-N-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエチルオキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]カルバメート(214mg、0.32mmol)及びtert-ブチル2-ブロマニルエタノエート(0.14mL、0.96mmol)のTHF(3mL)中混合物に0℃でNaH(19mg、0.80mmol)を添加し、室温で42時間攪拌した。水を添加することによって反応物をクエンチした。混合物をDCM(50mL)で希釈し、水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィー(EtOAc:Hex=1:1、R_f=0.35)によって精製して、tert-ブチル2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノエート(130mg、0.17mmol、収率52%)を黄色の油状物として得た。

【0755】

化合物161586: tert-ブチル2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]-[(2-メチルプロパン-2-イル)オキシカルボニル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノエート(130mg、0.17mmol)のDCM(2mL)中溶液にTFA(0.38mL、4.99mmol)を添加し、室温で22時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させて、2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタン酸のTFA塩(179mg、0.29mmol、収率>99%)を橙色の油状物として得た。

【0756】

化合物161598: (2S,4R)-1-[(2S)-2-アザニル-3,3-ジメチル-ブタノイル]-N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-4-オキシダニル-ピロリジン-2-カルボキサミド(79mg、0.18mmol)、2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタン酸(104mg、0.17mmol)、DIPEA(0.04mL、0.25mmol)、及びHATU(127mg、0.33mmol)の無水DMF(3mL)中混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をDCMに溶解させ、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(MeOH:DCM=3:100、R_f=0.32)によって精製して、rac-(2R,4S)-N-[[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-4-オキシダニル-1-[rac-(2R)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[6-(ジメチルアミノ)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]フェニル]ピリジン-2-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノイルアミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(16mg、0.01mmol、収率8%)を黄色の固体として得た。

【0757】

[実施例24]

in vitroでの蛍光に基づく組換えタウ結合アッセイ

(A) ヒトタウの発現及び精製: 1mMのIPTG(Sangon Biotech、カタログ番号A100487)を使用して、完全長2N4Rタウ発現プラスミドで形質転換された細菌(BL21、Invitrogen、カタログ番号C600003)によるタウの産生を誘導した。3時間後に、細胞ペレットを溶解緩衝液(100mM PIPES、1mM EGTA、1mM MgSO₄、pH6.8)に再懸濁させ、超音波処理によって溶解させ、続いて遠心分離した(15,000rpm、15分、4℃)。次いで上清を沸騰水浴に20分間入れ、続いて遠心分離した(15,000rpm、15分、4℃)。上清をQ-セファロース(登録商標)Fast Flowカラム(GE healthcare、カタログ番号17-0510-01)にかけ、素通り画分をSP-セファロース(登録商標)Fast Flowカラム(GE healthcare、カタログ番号17-0729-01)にかけ、タウタンパク質を溶出緩衝液(100mM PIPES、1M NaCl、1mM EGTA、1mM MgSO₄、0.2M NaCl、pH6.8)で溶出させた。収集したタウ含有溶出物の画分をプールし、濃縮し、HEPES緩衝液(25mM HEPES、0.1mM EDTA、0.5mM

10

20

30

40

50

DTT、100mM NaCl、pH7.2)に対して透析し、使用するまで少量に小分けして-80℃で保管した。タンパク質濃度をUV吸収によって決定した。

【0758】

(B) ヘパリンによって誘導された凝集タウ(aTau)の調製: 30mM Tris-HCl、pH7.5緩衝液中で調製された2μMのタウを、15μMのヘパリン(Sigma、カタログ番号H3149)を有する管内で、37℃で24時間インキュベートした。

【0759】

(C) 化合物の蛍光スペクトル走査アッセイ: 化合物を100% DMSOに溶解させ、40nMのaTauを96ウェルプレート(Corning、カタログ番号3573)内で2% DMSO中10μMの各化合物と共に37℃で1時間インキュベートした。化合物の発光及び励起をマイクロプレート分光計(EnSpire 2300、PerkinElmer)によって走査した。

【0760】

(D) in vitroでの蛍光分析によるaTau結合アッセイ: 2μMのaTauを30mMのTris-HCl(pH6.8)で0.04μMに希釈し、次いで連続希釈された化合物(三倍連続希釈、10μMから0.00017μM)と共に96ウェルプレート(Corning、カタログ番号3573)内で1時間37℃でインキュベートした。APN-0729の蛍光強度(励起/発光=370/500nm)をマイクロプレート分光計(EnSpire 2300、PerkinElmer)で読み取った。化合物のKd値は、次の等式を使用して算出した: $Y = B_{\max} \times X / (Kd + X)$ 、式中、Xは、化合物の濃度であり;Yは、(化合物+aTau)-(化合物+DMSO)の蛍光シグナルであり;B_{max}は最大シグナルである。その結果を以下の表2に示す。

【0761】

【表2】

表 2: PBB5 との競合アッセイ

化合物	Ex/Em (nm)	Kd (μM)	PBB5 (μM)	Bmax (%)
159985	375/485	0.10	0.32	71
160219	375/480	0.11	0.15	69
160273	375/495	0.47	0.27	59
160313	370/500	0.08	0.22	64
160275	375/505	0.23	1.29	96
160703	390/500	0.10	1.00	= 100
160383	375/525	0.55	0.27	80
160624	380/500	0.12	0.55	= 100
160744	355/405	0.15	5.96	113
160570	350/520	0.36	2.26	= 100
160371	300/400	0.29	>10	= 100.0

【0762】

(E) PBB5競合アッセイ: 2μMのaTauをmMのTris-HCl(pH6.8)で0.12μMに希釈し、次いで0.1μMの2-(4-(2-(メチルアミノ)ピリジン-5-イル)-1,3-ブタジエン-1-イル)ベンゾチアゾール-6-オール(PBB5)及び連続希釈された化合物(三倍連続希釈、10μMから0.00017μM)と共に96ウェルプレート(Corning、カタログ番号3573)内で1時間37℃でインキュベートした。PBB5の蛍光強度(励起/発光=530/690nm)をマイクロプレート分光計(EnSpire 2300、PerkinElmer)で読み取った。競合のパーセンテージは、次の等式

を使用して算出した: $(\text{Max}-\text{化合物単独のウェル})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 、式中、 $\text{Max}=(\text{Tau}+\text{PBB5})$ のシグナル-(緩衝液+PBB5)のシグナル;及び $\text{Min}=(\text{緩衝液}+\text{PBB5})$ のシグナル-(緩衝液+PBB5)のシグナルである。

【0763】

各化合物の IC_{50} 値は、「4 Parameter Logistic Model又はSigmoidal Dose-Response Model(4パラメーターロジスティックモデル又はS字用量応答モデル)」を使用するGraphPad Prismソフトウェアを用いて算出した:

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$$

【0764】

化合物のタウ結合能を調べるために、蛍光に基づくin vitroでのタウ結合アッセイを実施した。すべての化合物はタウ結合能を保持していると共に、PBB5との競合性も保有していた。

【0765】

[実施例25]

細胞に基づくタウ結合アッセイ

(A) タウの種の供給源としてのマウスの脳溶解物の調製:三ヶ月齢のWT及びrTg4510マウスを頸椎脱臼によって殺した。脳を頭蓋骨から迅速に取り出し、計量し、小脳を廃棄し、残った脳を氷上で正中線に沿って解剖した、各大脳の半分を均質化管(homogenization tube)(MP Biomedicals)に入れ、氷上で保持した。氷冷した均質化緩衝液を添加し、脳の重量に対して5倍量とした。ホモジネートをFastPrep-24TM 5G(MP biomedical s)によって6m/秒の速度で40秒間ボルテックスし、次いで $13,000 \times g$ で15分間4℃で遠心分離した(Eppendorf)。脳溶解物の上清を新たな微量遠心管に移し、-80℃で保管した。

【0766】

均質化緩衝液(homogenization buffer)はHEK細胞に対して軽微な毒性を生じたために、脳溶解物の緩衝液をTris系緩衝液からPBSに緩衝液交換した。脳溶解物を氷上で解凍した。滅菌PBSを2mlの遠心濾過管(10Kカットオフ、Amicon)に添加し、次いで $4500 \times g$ で2分間4℃で遠心分離して管をすすぎ洗った。解凍した溶解物を濾過管内に添加し、滅菌1X PBSで2mLまで満たした。この管を $4500 \times g$ で60分間4℃で遠心分離した。PBS洗浄ステップを繰り返した。遠心分離ステップ後、遠心分離した管の底にある $300 \mu\text{L}$ の上清を収集し、氷上で保持した。上清の残部に繰り返し緩衝液を満たし、再び20分間遠心分離した。二回目に収集した上清を前のものと合わせた。タンパク質濃度をBradfordアッセイ(Bio-Red)によって測定した。緩衝液を交換したマウスの脳溶解物を滅菌1X PBSで3mg/mLに希釈し、微量遠心管に $90 \mu\text{L}$ 及び $180 \mu\text{L}$ に小分けし、-80℃で保管した。

【0767】

(B) 細胞培養物: Tau RD(LM)-eGFP HEK293細胞を二種の培養培地で培養した。細胞維持のために、10% FBS(Gibco)、1% PS(Gibco)、及び $6 \mu\text{g/mL}$ のピューロマイシン(Gibco)を補ったDMEM/F-12(Gibco)で細胞を培養し、6ウェルプレート(Greiner)内に 1×10^6 細胞/ウェルずつプレーティングした。細胞は、一週間に二回継代培養した。タウ結合試験のために、1.25% FBS、1% PS、及び $6 \mu\text{g/mL}$ のピューロマイシンを補ったDMEM/F-12(結合培地)で細胞を培養し、ポリ-D-リシンでプレコーティングされた96ウェルプレート(BD Biosciences)内に 1.5×10^4 細胞/ウェルずつプレーティングした。

【0768】

(C) 化合物処置: 凍結したマウスの脳溶解物を氷上で解凍し、1X PBSで $1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ に希釈した。希釈した脳溶解物又は1X PBSを、24時間培養した細胞を含有する96ウェルプレートの各ウェル内に添加した。24時間のインキュベーション後に、培養培地を新鮮な結合培地に置き換えた。タウの播種後3日目に、10mMの化合物のストック溶液を新鮮な結合培地で1000nMから500、250、125、62.5、31.25、15.63、7.8nMに、2分の1に連続希釈し、DMSO(Sigma)濃度をすべてのウェルで0.1%に維持した。次いで96ウェルプレート内の培地を様々な濃度の化合物を含有する培地で置き換えた。プレートをインキュベーターに2時間戻し、培地を8% NucRed 647(Thermo Fisher)を含有する結合培地で

10

20

30

40

50

置き換えて核を30分間染色した。細胞を4% PFA(Electron Microscopy Sciences)で20分間、RTで固定し、次いで画像を取得するために1X PBSに交換した。

【0769】

(D) 画像の取得及び分析: すべての画像はImageXpress Micro Confocal(Molecular devices)によって20Xの対物レンズを使用して撮り、励起/発光設定は、APN-0729、Tau-eGFP & Nucleusについて、それぞれDAPI、FITC20 & Cy5チャンネルによって定めた。すべての画像は、MetaXpressソフトウェア(Molecular devices)のカスタマイズモジュールを使用して、タウ結合分析用に処理した。このモジュールは、(1)総細胞数(=核の数);(2)タウ凝集物の数;(3)タウ陽性細胞の数;(4)タウ凝集物平均面積;(5)タウ及び化合物の二重陽性凝集物の数;(6)タウ及び化合物の二重陽性細胞の数;(7)タウ凝集物における化合物平均強度;(8)タウ凝集物におけるタウ及び化合物の二重陽性面積;を測定することが可能である。

【0770】

[実施例26]

タウ分解アッセイ

(A). タウ封入体形成の細胞に基づくモデル: 6ヶ月齢のrTg4510マウスの脳溶解物を、上の実施例26に記載したように調製して、タウの種の供給源として使用した。P301L-Tau-FL-GFP HEK293細胞とは、P301L突然変異を有する完全長ヒトタウT40(2N4R)を発現する、GFPタグが付いたHEK293細胞(P301L-Tau-FL-GFP)のことである。 1×10^6 個のP301L-Tau-FL-GFP HEK293細胞を、6ウェルプレート上で、10%ウシ胎仔血清(FBS)(Gibco)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン(Gibco)、及び0.5mg/mlのジェネテシン(Thermo Fisher Scientific)を補ったDMEM/F-12(Gibco)を含有する培養培地中で24時間培養して、細胞がトランスフェクションできる状態となったことを示す70~90%の培養密度に到達させた。50 μ gの6ヶ月齢のrTg4510マウスの脳溶解物を400 μ Lの無血清培地で希釈し、400 μ Lの無血清培地で希釈した16 μ Lのリポフェクタミン3000試薬(Thermo Fisher Scientific)と混合した。rTg4510の脳溶解物及びリポフェクタミン3000の混合溶液を室温で25分間インキュベートした。培養培地を除去し、次いでrTg4510溶解物及びリポフェクタミン3000の混合溶液をトランスフェクション用の細胞に添加した。混合溶液を室温で5時間インキュベートし、続いて培地を10%ウシ胎仔血清(FBS)に交換した。2日間のインキュベーション後、タウ凝集物(タウスポット)が誘導され、上の実施例52に記載したようにImageXpress Micro Confocalハイコンテンツイメージングシステム(Molecular Devices)によって画像を取得した。分析は、凝集タウの分析用にカスタマイズされたMetaXpressソフトウェア(Molecular Devices)の2つのモジュールによって実施した。出力は、細胞数、タウスポットの数、タウスポットの平均強度、及びタウスポットの平均サイズを含んでいた。

【0771】

(B). 化合物処置: 上のステップ(A)に記載したように調製したタウ凝集物を含む100 μ Lの 3×10^4 個の細胞をポリ-D-リシンでコーティングされた96ウェルプレート(BD Biosciences)上にプレーティングし、24時間培養した。試験しようとする化合物を、0.1% DMSOを含有する培養培地に溶解させた。1、0.2、及び0.04 μ Mの濃度の試験化合物の各々を、タウ凝集物を含む細胞に添加し、37°Cで24時間インキュベートした。その後、培養培地を除去し、細胞をPBS溶液で洗浄し、次いで30 μ Lの溶解緩衝液(0.3% Triton X-100及び400mM NaClを含有するPBS)を使用して4°Cで1時間溶解させ、次いで400mM NaClを含有する170 μ LのPBSによって細胞溶解物を希釈した。細胞溶解物を0.45 μ Mの濾過プレート(Pall)によって濾過し、タウ凝集アッセイに適用した。

【0772】

(C). 対照細胞溶解物: 対照細胞溶解物を非播種細胞から収集した。

【0773】

(D). ELISAに基づくタウ凝集アッセイ: 抗タウ APNmab005を捕捉及び検出抗体として使用することによって緩衝溶液又は細胞溶解物中の異常なタウ凝集物を検出するように

、タウ凝集アッセイ用のAPNmAb005 ELISAキットを設計し、開発した。この抗体は、哺乳動物細胞に蓄積したヒトのタウ凝集物に結合される高度に特異的な抗体である。APNmAb005は、参照により本明細書に組み込まれる、2020年8月5日に出願されたPCT特許出願番号PCT/IB2020/057415に説明されている。

【0774】

100mM炭酸ナトリウム緩衝液(pH9.6)中の0.15 μ gのAPNmAb005を高結合ポリスチレン96ウェルマイクロプレート(Greiner Bio-One)上に4°Cで一晩コーティングした。このマイクロプレートをPBSで洗浄し、続いてIntercept(PBS)ブロッキング緩衝液(LI-COR)で2時間室温で処置した。その後、マイクロプレートをPBSで洗浄し、次いで上のステップ(C)で記載したように調製した、化合物処置した細胞溶解物をマイクロプレートの各ウェル内に添加し、室温で2時間インキュベートした。マイクロプレートをPBSで洗浄し、次いでHRPにコンジュゲートした二次抗体APNmAb005と共に室温で3時間インキュベートした。HRPにコンジュゲートした二次抗体APNmAb005は、HRPコンジュゲーションキット(Abcam、ab102890)を使用して調製した。次いでマイクロプレートをPBSで洗浄し、100 μ Lの西洋ワサビペルオキシダーゼ(HRP)基質と共に室温でインキュベートした。20分のインキュベーション後、100 μ Lの停止液(Cell Signaling Technology)を添加することによって反応を終了させた。EnVisionマイクロプレートリーダー(PerkinElmer)を使用して450nmでの光学濃度(O.D.)を測定した。

【0775】

図1は、APNmAb005 ELISAアッセイによって測定されたタウ凝集物の分解を示している。1 μ Mの化合物162842で処置すると、光学濃度(O.D.)450の値はビヒクルと比較して20%減少し、これはタウ凝集物の低減を反映している。

【0776】

化合物の一部の実施形態をタウ分解アッセイで評価した。結果を表3に要約する。

【0777】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3.

化合物	活性
170350	+
160219	-
160313	-
160744	+
171177	-
161215	+
161409	+
160273	-
159985	-
162640	+
177031	-
162842	++
177038	-
174251	-
162903	+
160939	-
163123	+
160383	-
163365	+

注釈: 「++」は、1mM の化合物で処置した場合にタウ凝集物が>20%低減したことを示す。

「+」は、1mM の化合物で処置した場合にタウ凝集物が 10%~20%低減したことを示す。

「-」は、1mM の化合物で処置した場合にタウ凝集物が<10%低減したことを示す。

【0778】

[実施例27]

in vivoでの薬物動態試験

本開示の化合物が血液脳関門(BBB)を通過できるかどうかを判定するために、血漿及び脳組織の薬物動態試験で実施例の化合物160313をマウスに投与した(1mg/kg、静脈内)。

【0779】

動物の飼育: マウスは、換気15回/時、照明12時間/日、温度20℃~24℃、及び湿度40%~70%を有する動物の室環境で飼育した。試験室は、試験の開始前に消毒及び清掃し、試験実施中は投薬又はサンプリングする度に動作エリアを清掃した。試験中は、すべての動物に餌及び水を自由に摂取させた。動物には、Certified Rodent Diet及び水を随意に摂取させた。餌の栄養組成及び夾雑物のレベル並びに水の不純物及び夾雑物は、第三者機関によってモニタリングされた。動物の健康状態は、一般に認められた動物飼育手順に従って評価し、実験的使用に適していると見なした。

【0780】

試料の収集及び処理：投与後0.25、0.5、1、2、4、8、及び24時間に、イソフルランでの麻酔下での顔面又は心臓穿刺によってすべての動物からおよそ110 μ Lの全血を収集して、エチレンジアミン四酢酸カリウム(K_2EDTA)を含有する試験管に入れた。脳試料は、投与後0.25、0.5、1、2、4、8、及び24時間に収集した。脳を収集する前に、心臓穿刺によって予め冷却した生理食塩水での灌流が行われる。血液試料を2000g、4℃で5分間遠心分離し、上清を新たな管に移すことによって血漿試料を得た。すべての血漿及び脳試料は、分析までおよそ-70℃で保管した。

【0781】

生物学的分析法の開発：血漿及び脳試料中の化合物の濃度は、タンデム質量分析を有する液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)に基づく方法を使用して決定した。

【0782】

結果：PKパラメーターを表4に要約した。化合物160313は、短時間でBBBを透過することができた。脳/血漿比は約0.31である。

【0783】

【表4】

表 4. 化合物 160313 の in vivo での薬物動態プロファイル

	血漿	脳
AUC _{last} (時間×ng/mL)	379	117
T _{1/2} (時間)	0.46	1.03
C _{max} (ng/mL)	-	111
T _{max} (時間)	-	0.25

(付記1)

式I～式VI:

10

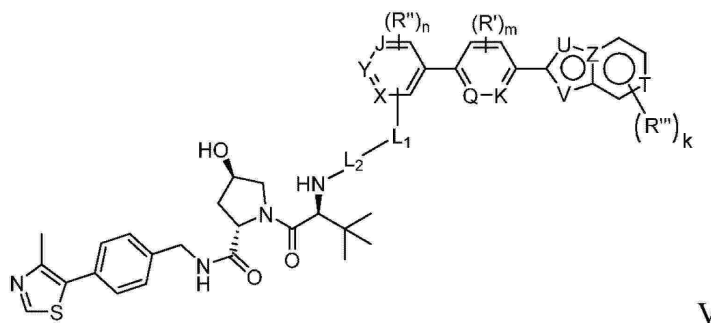
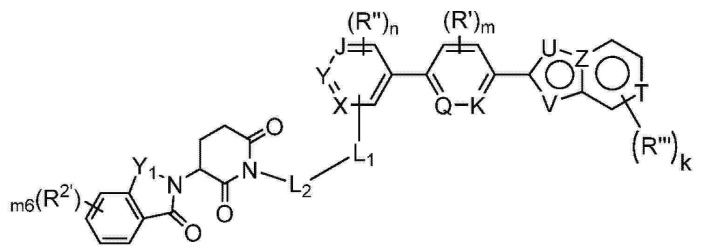
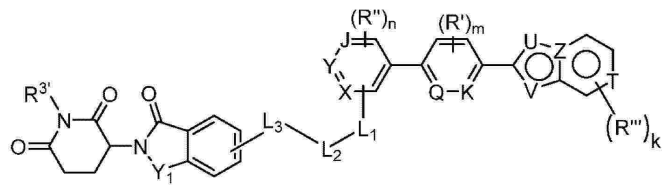
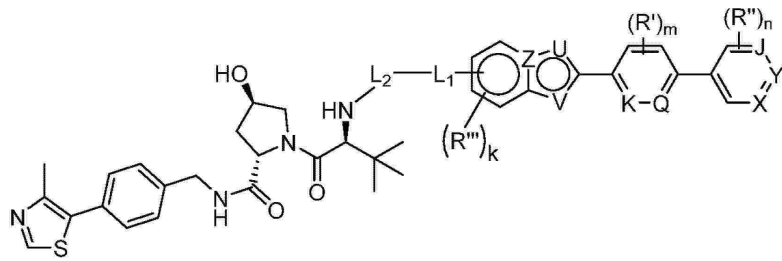
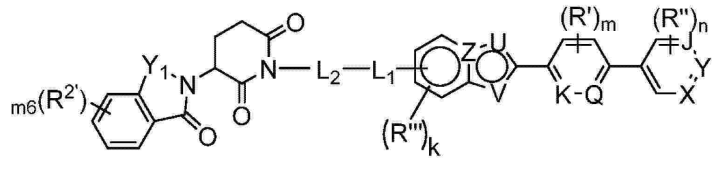
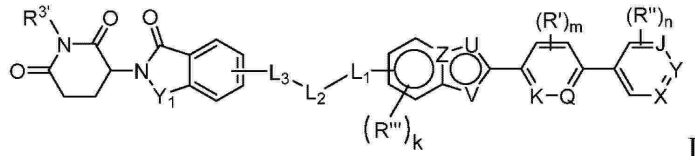
20

30

40

50

【化 1 3 8】



のいずれか1つの化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、非鏡像異性体、互変異性体、ラセミ化合物、溶媒和物、代謝前駆体、プロドラッグ

[式中、

L_1 は結合、-NR-、-O-又は-S-であり、Rは水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、

L_2 は置換又は非置換 $C_{1\sim 50}$ 炭化水素鎖であり、

ZはC又はNであり、UはO、S又はCHであり、

KはCH又はNであり、QはCH又はNであり、K及びQは同時にNであることはなく、

各出現の R''' はH、OH、 NH_2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキ

10

20

30

40

50

シ及びハロゲンからなる群から独立して選択され、 k は0、1、2又は3であり、

各出現の R^1 はH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、 m は0、1、2、3又は4であり、

各出現の $R^{1'}$ はH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルアミノ、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択され、 n は0、1又は2であり、

J は CR^6 又は N であり、 X は CR^6 又は N であり、 Y は CR^6 又は N であり、 J 、 X 及び Y のうちの少なくとも1つは N であるが、 J 及び Y は同時に N であることはなく、 X 及び Y は同時に N であることはなく、

R^6 はH、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ アルコキシからなる群から独立して選択され、 NH_2 、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ アルコキシは $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル及び/又はハロのうちの1~3つで場合により置換されており、

式Iにおいて、 L_3 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、 R は水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【化139】



であり、 V は N であり、 Z 及び U は同時にヘテロ原子であることはなく、

式IIにおいて、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、 m_6 は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【化140】



であり、 V は N であり、 Z 及び U は同時にヘテロ原子であることはなく、

式IIIにおいて、 V は N であり、 Z 及び U は同時にヘテロ原子であることはなく、

式IVにおいて、 L_3 は結合、 $-NR-$ 、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、 R は水素、場合により置換されているアシル、場合により置換されているアルキル又は窒素保護基であり、 $R^{3'}$ はH又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 Y_1 は CH_2 又は

【化141】



であり、 V は N 又は NH であり、 T は CH 又は N であり、 U 、 Z 、 V 及び T のうちの2つまではヘテロ原子を含有し、

式Vにおいて、各出現の $R^{2'}$ はH、OH、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ及び NH_2 からなる群から独立して選択され、 m_6 は0、1、2、3又は4であり、 Y_1 は CH_2 又は

【化142】



であり、 V は N 又は NH であり、 T は CH 又は N であり、 U 、 Z 、 V 及び T のうちの2つまではヘテロ原子を含有し、

式VIにおいて、 V は N であり、 T は CH 又は N であり、 U 、 Z 、 V 及び T のうちの2つまではヘテロ原子を含有する]。

(付記2)

L_2 が場合により置換されている $C_1\sim 45$ 炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 又は環状部分で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は窒素保護基であり、好ましくは、 L_2 が置換又は非置換 $C_5\sim 40$ 炭化水素鎖であり、好ましくは、 L_2 が置換又は非置換の $C_1\sim 30$ 、 $C_1\sim 24$ 又は $C_1\sim 20$ 炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-S-$ 又は環状部分で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は窒素保護基であり、

好ましくは、 L_2 が非置換の $C_1\sim 26$ 、 $C_5\sim 26$ 、 $C_5\sim 20$ 、 $C_5\sim 15$ 、 $C_{15}\sim 20$ 又は $C_{20}\sim 25$ 炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 又は $-NR^{a1}-$ で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は窒素保護基である、

付記1に記載の化合物。

(付記3)

L_2 が場合により置換されている $C_1\sim 30$ 炭化水素鎖であり、炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が $-O-$ 又は $-NR^{a1}$ で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は窒素保護基であり、

好ましくは、 L_2 の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子が $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{a1}-$ 、 $-N=$ 又は $=N-$ で独立して置き換えられており、 R^{a1} が独立して水素、置換若しくは非置換 $C_1\sim 6$ アルキル又は窒素保護基であり、好ましくは $-O-$ で置き換えられている、

付記1に記載の化合物。

(付記4)

L_2 が置換若しくは非置換カルボシクリレン、置換若しくは非置換ヘテロシクリレン、置換若しくは非置換アリーレン、置換若しくは非置換ヘテロアリーレン、又は置換若しくは非置換ヘテロアルキレン、及びこれらの組合せからなる群から選択され、

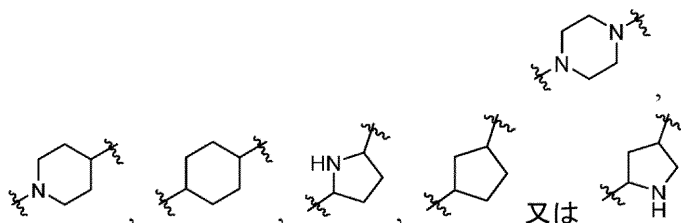
好ましくは、 L_2 が置換及び非置換アルキレン、置換及び非置換アルケニレン、置換及び非置換アルキニレン、置換及び非置換ヘテロアルキレン、置換及び非置換ヘテロアルケニレン、置換及び非置換ヘテロアルキニレン、置換及び非置換ヘテロシクリレン、置換及び非置換カルボシクリレン、置換及び非置換アリーレン、置換及び非置換ヘテロアリーレン、並びにこれらの組合せからなる群から選択される、

付記1に記載の化合物。

(付記5)

カルボシクリレン又はヘテロシクリレンが

【化143】



である、付記4に記載の化合物。

(付記6)

L_2 が置換又は非置換 $C_1\sim 6$ アルキレン、置換又は非置換 $C_2\sim 6$ アルケニレン、置換又は非置換 $C_2\sim 6$ アルキニレン、置換又は非置換ヘテロ $C_1\sim 6$ アルキレン、置換又は非置換ヘテロ $C_2\sim 6$ アルケニレン、置換又は非置換ヘテロ $C_2\sim 6$ アルキニレン、置換又は非置換 $C_3\sim 6$ カルボシクリレン、置換又は非置換3～6員ヘテロシクリレン、置換又は非置換フェニレン、及び置換又は非置換5～6員ヘテロアリーレンからなる群から選択される少なくとも1つの例を含む、付記4に記載の化合物。

(付記7)

L₂が置換又は非置換のメチレン、エチレン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン、n-ヘキシレン、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-O(CH₂)₂-、-(CH₂)₂O-、-O(CH₂)₃-、-(CH₂)₃O-、-O(CH₂)₄-、-(CH₂)₄O-、-O(CH₂)₅-、-(CH₂)₅O-、-O(CH₂)₆-、-O(CH₂)₆O-、-NH-C(=O)-及び-C(=O)NH-からなる群から選択される少なくとも1つの例を含む、付記4に記載の化合物。

(付記8)

L₂の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子が、1～3個の環ヘテロ原子が窒素及び酸素からなる群から選択される6員ヘテロシクリル基で独立して置き換えられ、

好ましくは、L₂の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子がピペリジン、ピペラジン又はモルホリンで独立して置き換えられ、

好ましくは、L₂の炭化水素鎖の少なくとも1個の鎖原子が場合により置換されているフェニル基で独立して置き換えられる、

付記4に記載の化合物。

(付記9)

L₂が非置換炭化水素鎖であり、場合により炭化水素鎖の1個以上の鎖原子が-NR^{a1}-で独立して置き換えられ、各例のR^{a1}が独立して水素、置換若しくは非置換C₁～6アルキル又は窒素保護基である、或いは場合により2つの例のR^{a1}が介在原子と一緒にあって、置換若しくは非置換複素環式の環又は置換若しくは非置換ヘテロアリール環を形成する、付記4に記載の化合物。

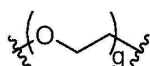
(付記10)

少なくとも1つの例のR^{a1}が水素、置換又は非置換C₁～6アルキル(例えば、置換又は非置換のメチル又はエチル)、窒素保護基(例えば、ベンジル、炭酸t-ブチル、カルバミン酸ベンジル、炭酸9-フルオレニルメチル、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル又はp-トルエンスルホンアミド)である、付記9に記載の化合物。

(付記11)

L₂が

【化144】



であり、gが1、2、3、4、5又は6である、付記1に記載の化合物。

(付記12)

L₂が部分-O-

【化145】



、-NHC(=O)-又は-NH-を含む、付記1に記載の化合物。

(付記13)

L₂が

10

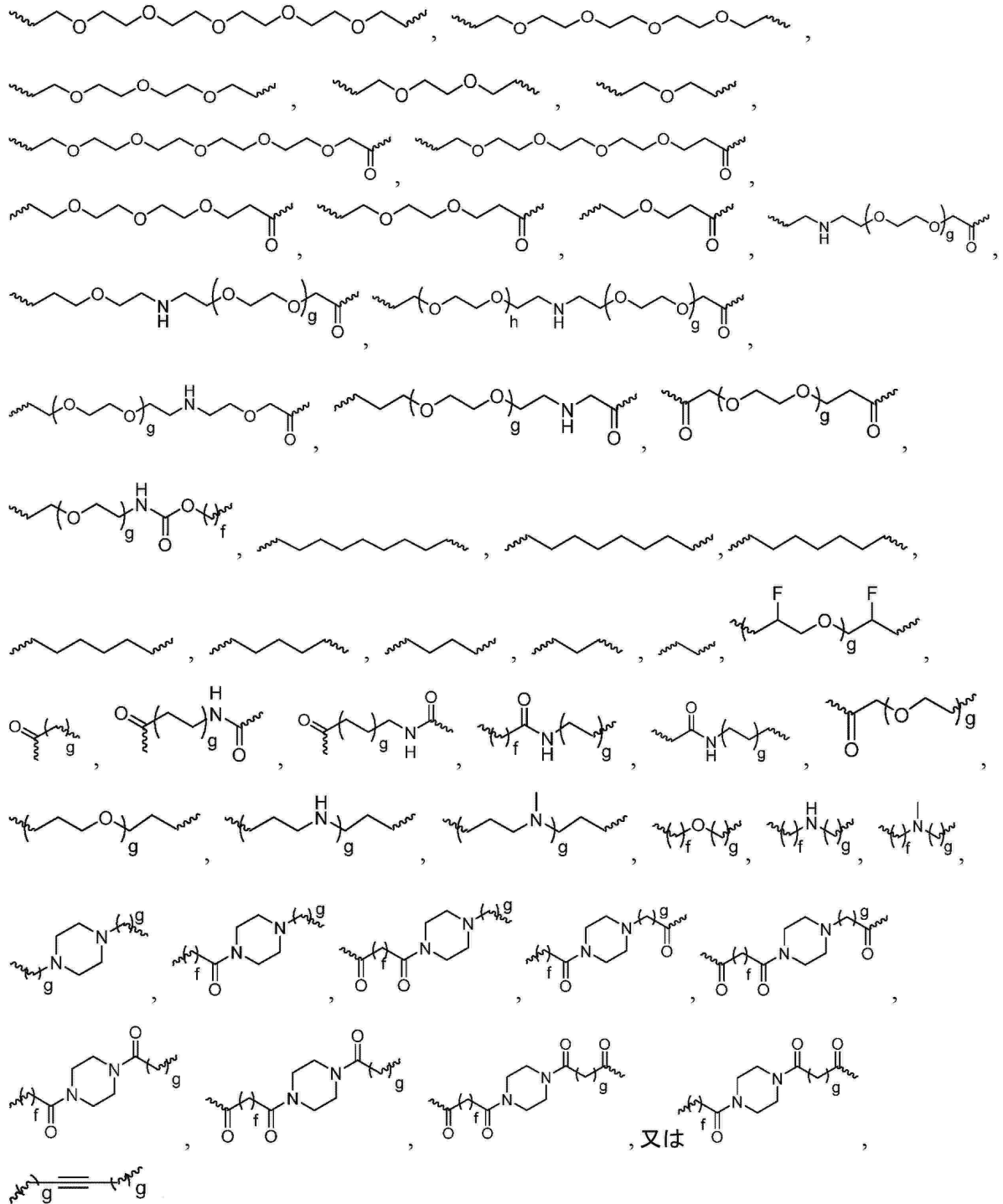
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

20

30

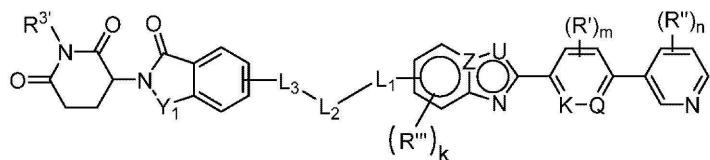
40

からなる群から選択され、 g が1、2、3、4、5又は6であり、 f が1、2、3、4、5又は6であり、 h が1、2、3、4、5又は6である、付記1に記載の化合物。

(付記 1 4)

式Iの化合物が式I-1:

【化 1 4 7】



I-1.

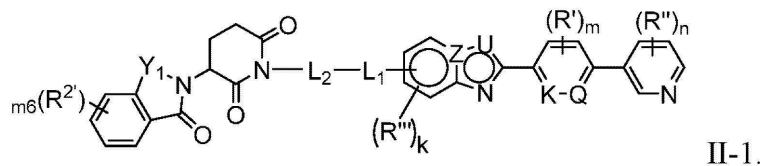
50

の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記15)

式IIの化合物が式II-1:

【化148】



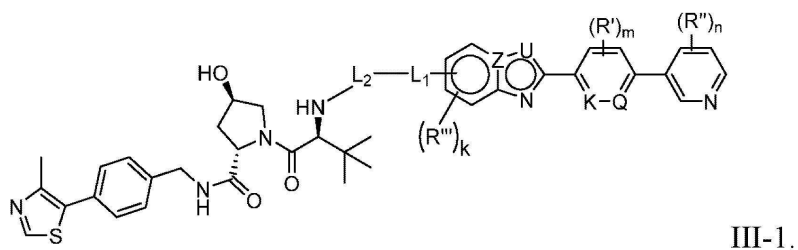
10

の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記16)

式IIIの化合物が式III-1:

【化149】



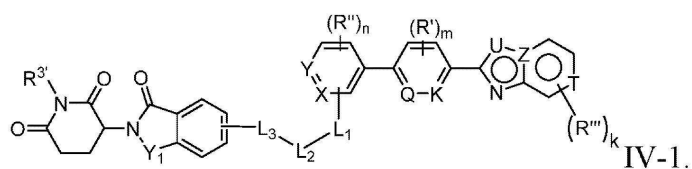
20

の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記17)

式IVの化合物が式IV-1:

【化150】



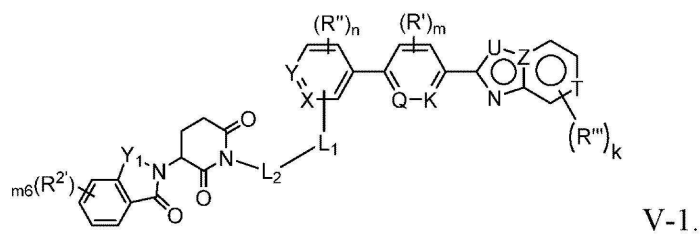
30

の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記18)

式Vの化合物がV-1:

【化151】



40

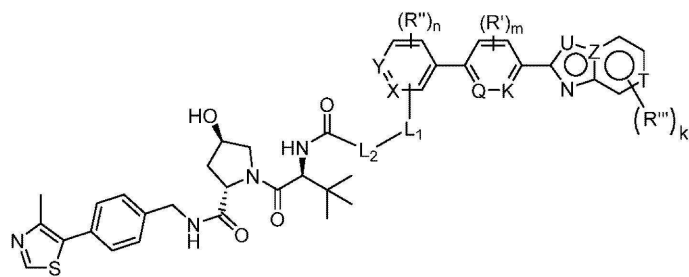
の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記19)

式VIの化合物が式VI-1:

50

【化 1 5 2】



VI-1.

の化合物である、付記1に記載の化合物。

(付記 2 0)

式I-1の化合物が式1、5、6、8、10又は13:

10

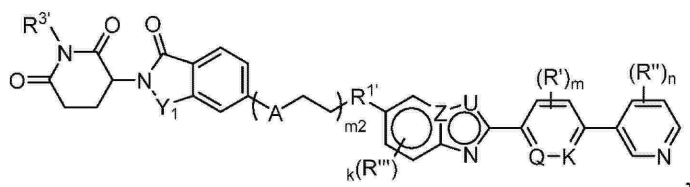
20

30

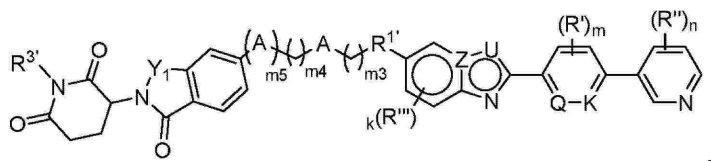
40

50

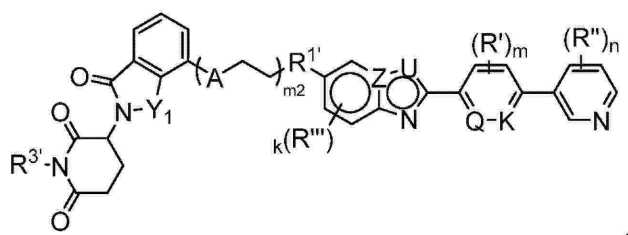
【化 1 5 3】



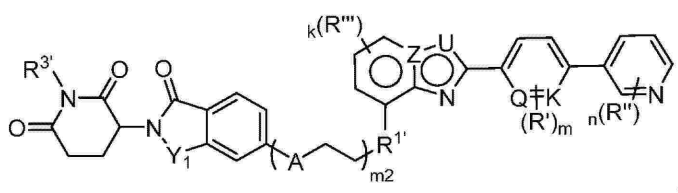
式 1



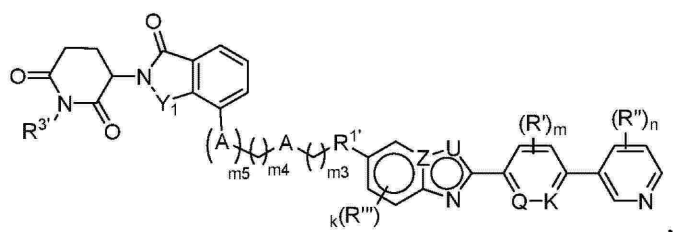
式 5



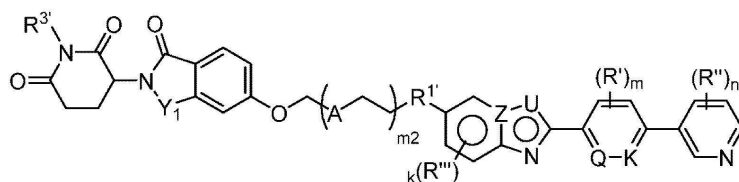
式 6



式 8



式 10



式 13.

の化合物である、付記14に記載の化合物。

(付記 2 1)

化合物が式1の化合物であり、R'がH、C₁~3ハロアルキル又はC₁~3アルコキシであり、及び/又はR'がH、ハロ、OH、NH₂、C₁~3アルコキシ、C₁~3アルキルアミノ、C₃~5シクロアルキル、C₃~5シクロアルキルアミノ及びC₃~5ヘテロシクロアルキルであり、及

10

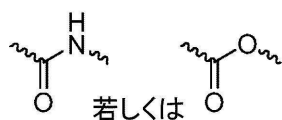
20

30

40

50

び/又は $R^{1'}$ がH、OH又はハロゲンであり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、
【化154】



であり、及び/又はAがO、NH、
【化155】



10

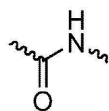
であり、及び/又は m_2 が2、3、4若しくは6であり、及び/又は $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルである、付記20に記載の化合物。

(付記22)

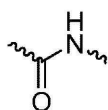
化合物が式5の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH若しくは

20

【化156】



であり、及び/又は m_4 が0、1、2若しくは3であり、及び/又は m_5 が0、1、2若しくは3であり、及び/又は m_3 が1、2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH若しくは
【化157】



30

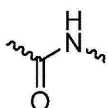
であり、及び/又は $R^{1'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルである、付記20に記載の化合物。

(付記23)

化合物が式6の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH若しくは

40

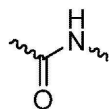
【化158】



であり、及び/又は m_2 が1、2、3、4、5、6若しくは7であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH若しくは

50

【化 1 5 9】



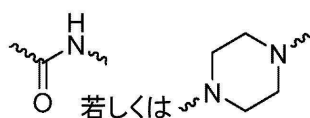
であり、及び/又は R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は n が0若しくは1である、付記20に記載の化合物。

10

(付記 2 4)

化合物が式8の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化 1 6 0】



であり、及び/又は m_2 が1、2、3若しくは4であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

20

【化 1 6 1】



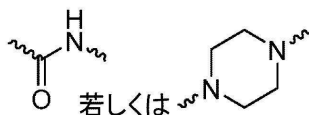
であり、及び/又は R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は k が0若しくは1であり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1若しくは2であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は n が0、1若しくは2である、付記20に記載の化合物。

30

(付記 2 5)

化合物が式10の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化 1 6 2】



40

であり、及び/又は m_5 が0若しくは1であり、及び/又は m_4 が0若しくは1であり、及び/又は m_3 が1、2、3、4若しくは5であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 6 3】



であり、及び/又は R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は k が0若しくは1であり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0若しくは1であ

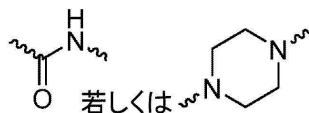
50

り、及び/又は $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は n が0若しくは1である、付記20に記載の化合物。

(付記26)

化合物が式13の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又は A がO、NH、

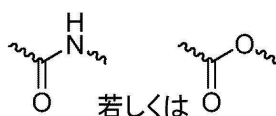
【化164】



10

であり、及び/又は m_2 が1、2、3若しくは4であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化165】



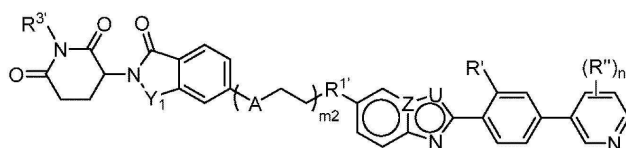
であり、及び/又は $R^{1''}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は R^1 がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルである、付記20に記載の化合物。

20

(付記27)

式1の化合物が式1-1:

【化166】



30

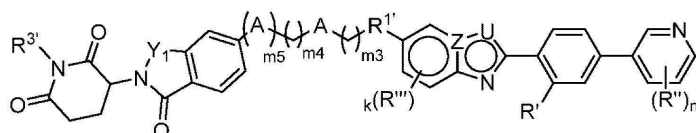
式 1-1.

の化合物である、付記20に記載の化合物。

(付記28)

式5の化合物が式5-1:

【化167】



40

式 5-1.

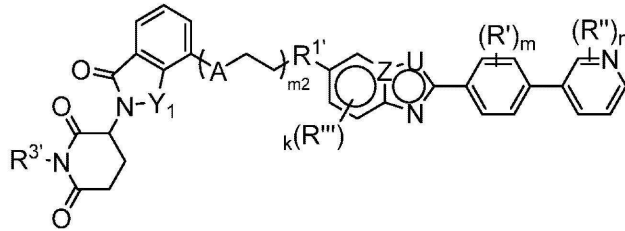
の化合物である、付記20に記載の化合物。

(付記29)

式6の化合物が式6-1:

50

【化 1 6 8】



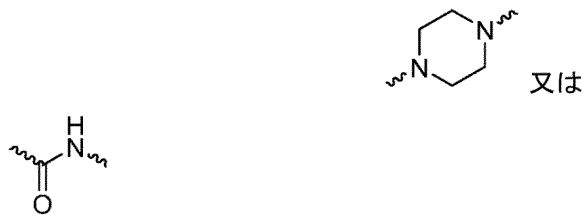
式 6-1.

の化合物である、付記20に記載の化合物。

(付記 3 0)

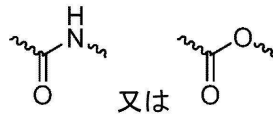
$R^{3'}$ が H 又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、A が O、NH、

【化 1 6 9】



であり、 m_2 が 1、2、3、4、5、6 及び 7 であり、 $R^{1'}$ が O、NH、

【化 1 7 0】



であり、 R^1 が H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル又は $C_1 \sim 3$ アルコキシであり、 $R^{1'}$ が H、F、Cl、OH、 NH_2 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はシクロプロピルアミノである、付記27に記載の化合物。

(付記 3 1)

$R^{3'}$ が H 又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、A が O、NH、

【化 1 7 1】



であり、 m_5 が 0 又は 1 であり、 m_4 が 0、1、2、3 又は 4 であり、 m_3 が 1、2、3、4、5 又は 6 であり、 $R^{1'}$ が O、NH、

【化 1 7 2】



10

20

30

40

50

であり、 R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンであり、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ及び $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルである、付記28に記載の化合物。

(付記32)

$R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、AがO、NH、

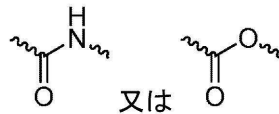
【化173】



10

であり、 m_2 が1、2、3、4、5、6又は7であり、 $R^{1'}$ がO、NH、

【化174】



20

であり、 R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンであり、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 m が0、1、2又は3であり、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルである、付記29に記載の化合物。

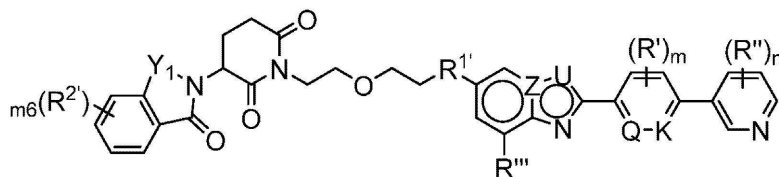
(付記33)

化合物が式1、5、6、8、10又は13の化合物であり、KがCHであり、QがNである、又はKがNであり、QがCHである、又はK及びQの両方がCHである、付記20に記載の化合物。

(付記34)

式3:

【化175】



式3.

40

の化合物である、付記15に記載の化合物。

(付記35)

$R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ若しくは NH_2 であり、及び/又は m_6 が0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がO若しくはNHであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_1\sim 3$ アルキルアミノであり、及び/又は R''' がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記34に記載の化合物。

(付記36)

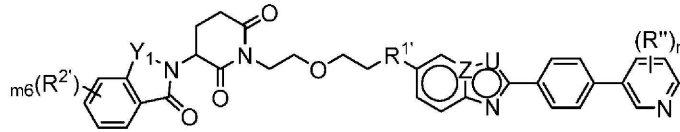
50

ZがCであり、UがO若しくはSである、又はZがNであり、UがCHである、並びに/或いはKがCHであり、QがNである、又はKがNであり、QがCHである、又はK及びQの両方がCHである、付記34に記載の化合物。

(付記37)

式3-1:

【化176】



式3-1.

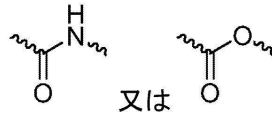
10

の化合物である、付記34に記載の化合物。

(付記38)

$R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ又は NH_2 であり、m6が0、1、2又は3であり、 $R^{1'}$ がO、NH、

【化177】



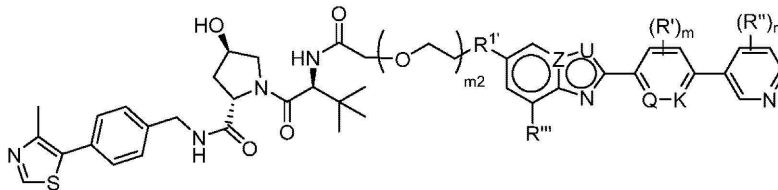
20

であり、 $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_1\sim 3$ アルキルアミノである、付記37に記載の化合物。

(付記39)

式15:

【化178】



式15.

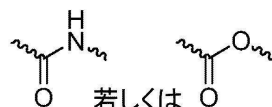
30

の化合物である、付記16に記載の化合物。

(付記40)

m2が1、2、3、4、5、6若しくは7であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化179】



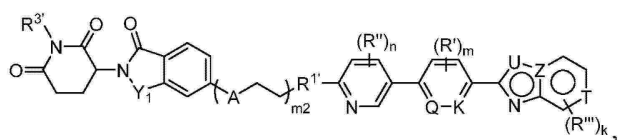
40

であり、及び/又は $R^{1'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、mが0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_1\sim 3$ アルキルアミノである、付記39に記載の化合物。

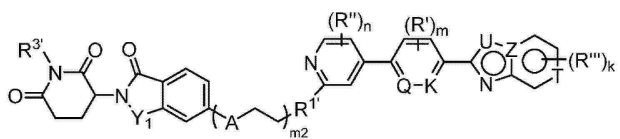
(付記41)

50

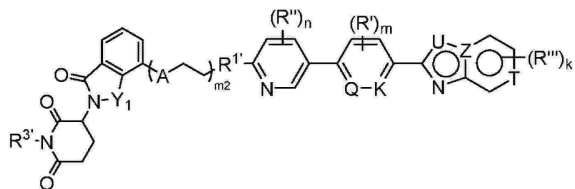
式2、7、9、11、12又は14:
【化180】



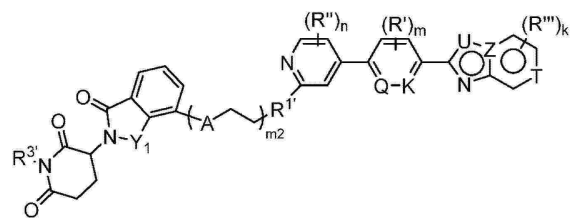
式2



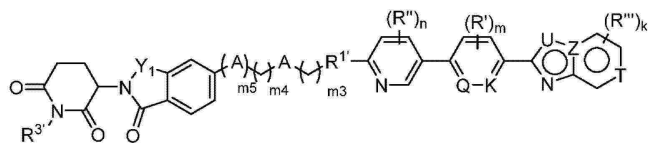
式7



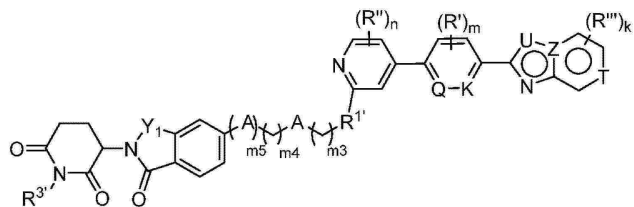
式9



式11



式12



式14.

の化合物である、付記17に記載の化合物。

(付記42)

化合物が式2の化合物であり、R^{3'}がH若しくはC₁~₃アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

10

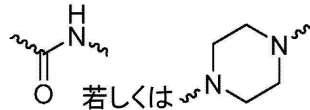
20

30

40

50

【化 1 8 1】



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 8 2】



10

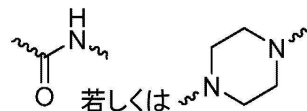
であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記41に記載の化合物。

(付記 4 3)

化合物が式7の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

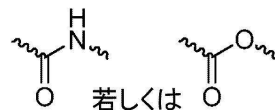
20

【化 1 8 3】



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 8 4】



30

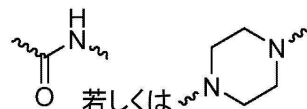
であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3である、付記41に記載の化合物。

(付記 4 4)

化合物が式9の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

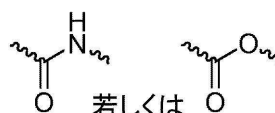
【化 1 8 5】

40



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 8 6】



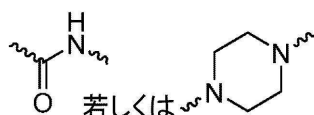
50

であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記41に記載の化合物。

(付記45)

化合物が式11の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

【化187】



であり、及び/又は m_2 が2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化188】

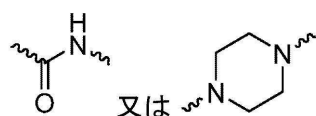


であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、及び/又は m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記41に記載の化合物。

(付記46)

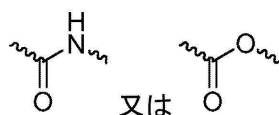
化合物が式12の化合物であり、 $R^{3'}$ がH又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、AがO、NH、

【化189】



であり、 m_3 が1、2、3、4、5又は6であり、 m_4 が0、又は1、2若しくは3であり、 m_5 が0、又は1、2若しくは3であり、 $R^{1'}$ がO、NH、

【化190】



であり、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、 R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル又は $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 m が0、1、2又は3であり、 R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又はハロゲンである、付記41に記載の化合物。

(付記47)

化合物が式14の化合物であり、 $R^{3'}$ がH若しくは $C_1\sim 3$ アルキルであり、及び/又はAがO、NH、

10

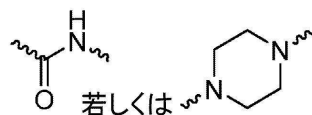
20

30

40

50

【化 1 9 1】



であり、及び/又は m_3 が1、2、3、4、5若しくは6であり、及び/又は m_4 が0、1、2、3若しくは4であり、及び/又は m_5 が0、若しくは1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 9 2】

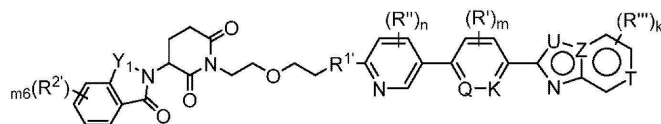


であり、及び/又は R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_3\sim 5$ ヘテロシクロアルキルであり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 m が0、1、2若しくは3であり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記41に記載の化合物。

(付記 4 8)

式4:

【化 1 9 3】



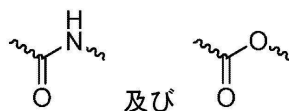
式 4.

の化合物である、付記18に記載の化合物。

(付記 4 9)

$R^{2'}$ がH、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ若しくは NH_2 であり、及び/又は m_6 が0、1、2若しくは3であり、及び/又は $R^{1'}$ がO、NH、

【化 1 9 4】



であり、及び/又は R' がH、ハロゲン、OH、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ ハロアルキル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R'' がH、ハロ、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルアミノ若しくは $C_1\sim 3$ アルキルアミノであり、及び/又は R''' がH、OH、 NH_2 、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_1\sim 3$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 3$ アルコキシ若しくはハロゲンである、付記48に記載の化合物。

(付記 5 0)

式 4-1:

10

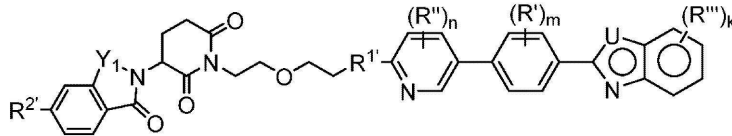
20

30

40

50

【化 1 9 5】



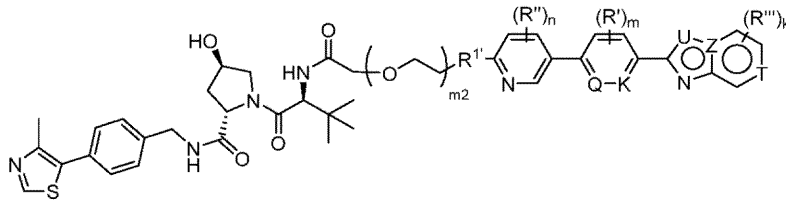
式 4-1.

の化合物である、付記48に記載の化合物。

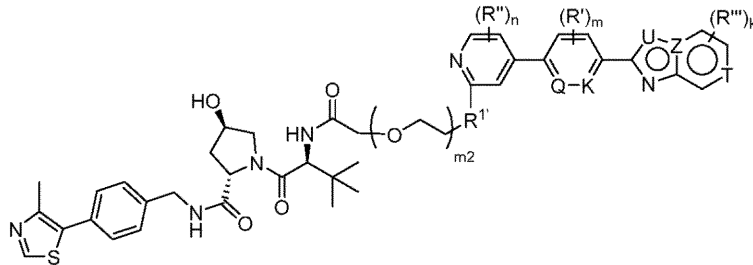
(付記 5 1)

式16又は17:

【化 1 9 6】



式 16



式 17.

の化合物である、付記19に記載の化合物。

(付記 5 2)

化合物が式16の化合物であり、ZがCであり、UがO若しくはSであり、TがCHである、又はZがNであり、UがCHであり、TがCHである、ZがCであり、TがNであり、UがCHである、付記51に記載の化合物。

(付記 5 3)

化合物が式17の化合物であり、ZがCであり、UがO若しくはSであり、TがCHである、又はZがNであり、UがCHであり、TがCHである、ZがCであり、TがNであり、UがCHである、付記51に記載の化合物。

(付記 5 4)

表1に列挙されている化合物から選択される、付記1に記載の化合物。

(付記 5 5)

付記1から54のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む組成物。

(付記 5 6)

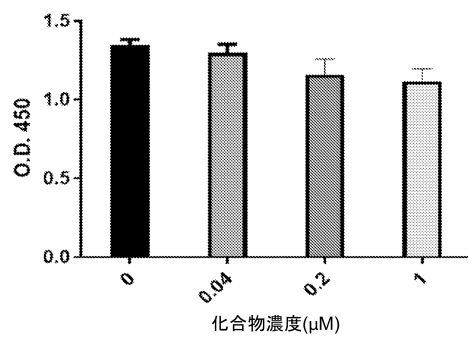
対象においてタウオパチーの処置を助ける又はタウオパチーを処置する方法であって、有効量の付記1から54のいずれか一項に記載の化合物又は付記55に記載の組成物を対象に投与することを含む、方法。

(付記 5 7)

タウオパチーを処置する医薬の製造における、付記1から54のいずれか一項に記載の化合物又は付記55に記載の組成物の使用。

【図面】

【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	C S P
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 7 K
			C 0 7 D	471/04	1 0 8 K

ンガン ディストリクト, パーク ストリート, ナンバー 3, 17エフ

(72)発明者

リン, イー・シャン

台湾, 830 カオシオン シティ, フォンシャン ディストリクト, ウェンロン イー・ロード,
ナンバー 232

審査官

三上 晶子

(56)参考文献

国際公開第2019/214681 (WO, A1)

国際公開第2019/014429 (WO, A1)

国際公開第2018/102067 (WO, A1)

特表2010-504309 (JP, A)

特表2013-522365 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00- 9/72

A 6 1 K 47/00- 47/69

A 6 1 P 1/00- 43/00

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

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