

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6966425号
(P6966425)

(45) 発行日 令和3年11月17日(2021.11.17)

(24) 登録日 令和3年10月25日(2021.10.25)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/04	(2006.01)	C 07 D 401/04	C S P
A61K 31/5415	(2006.01)	A 61 K 31/5415	
A61K 31/55	(2006.01)	A 61 K 31/55	
A61P 3/00	(2006.01)	A 61 P 3/00	
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 P 3/10	

請求項の数 25 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-512944 (P2018-512944)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月8日(2016.9.8)
 (65) 公表番号 特表2018-526416 (P2018-526416A)
 (43) 公表日 平成30年9月13日(2018.9.13)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/050685
 (87) 國際公開番号 WO2017/044567
 (87) 國際公開日 平成29年3月16日(2017.3.16)
 審査請求日 令和1年9月4日(2019.9.4)
 (31) 優先権主張番号 62/216,168
 (32) 優先日 平成27年9月9日(2015.9.9)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73) 特許権者 514038856
 アイカーン スクール オブ メディスン
 アット マウント サイナイ
 I cahn School of Med
 icine at Mt. Sinai
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
 29, ニューヨーク、ワン ギュスター・
 エル・レヴィ プレイス、ボックス
 1675
 (74) 代理人 100139594
 弁理士 山口 健次郎
 (74) 代理人 100090251
 弁理士 森田 憲一

前置審査

最終頁に続く

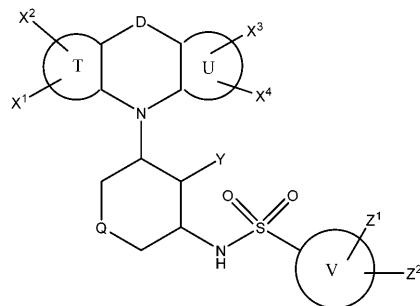
(54) 【発明の名称】抗がん剤としての複素環式の限定された三環系スルホンアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物：

【化 1】



I

(式中、

D は -S-、 - (C H₂ C H₂) - および - C H = C H - から選択され；

T はベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

U はベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

X¹、 X²、 X³ および X⁴ はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルキルチオ、-N R¹ R²、-O R¹、-C(O) R¹、-O C(O) R¹

10

20

R^1 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO_2R^1$ および $-SO_2NR^1R^2$ から独立に選択され；

R^1 および R^2 はそれぞれ、水素および(C_1 ~ C_6)アルキルからなる群から独立に選択され；

Q は $-O-$ 、 $S(O)_n-$ および $-NR-$ から選択され；

n は0、1または2であり；

R は水素；場合により置換された(C_1 ~ C_6)アルキル、(C_3 ~ C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール； $-SO_2R^3$ ； $-SO_2NR^3R^4$ ； $-C(=O)R^5$ ； $-C(=O)OR^5$ ；または $-C(=O)NR^3R^4$ から選択され；(C_1 ~ C_6)アルキル、(C_3 ~ C_7)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール上の前記置換基はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)ジアルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)アシルアミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルスルホニル、(C_1 ~ C_4)アルキルチオ、(C_1 ~ C_4)アルキル、(C_3 ~ C_7)シクロアルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルコキシおよび(C_1 ~ C_4)アルコキシからなる群から選択され；

R^3 および R^4 はそれぞれ、水素、(C_1 ~ C_6)アルキル、アリールおよびアリールアルキルから独立に選択され、前記アリールまたは前記アリールアルキルの前記アリールは場合により、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)ジアルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)アシルアミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルスルホニル、(C_1 ~ C_4)アルキルチオ、(C_1 ~ C_4)アルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルコキシまたは(C_1 ~ C_4)アルコキシで置換されており；

R^5 は水素、場合により置換された(C_1 ~ C_4)アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基は(C_1 ~ C_3)アルキル、 OR^1 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ および複素環からなる群から選択され；

Y はヒドロキシルであり；

V はフェニル、6員複素芳香環、フランおよびチオフェンから選択され；

Z^1 および Z^2 はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、(C_1 ~ C_6)アルキル、(C_1 ~ C_6)ハロアルキル、(C_1 ~ C_6)ハロアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^6$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-O(C(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO_2R^1$ および $-SO_2NR^1R^2$ からなる群から独立に選択され；

R^6 は(C_1 ~ C_8)炭化水素である)。

【請求項2】

D が $-S-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

D が $-(CH_2CH_2)-$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

T および U がそれぞれ独立に、ベンゼン環およびピリジンからなる群から選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Q が $-NR-$ である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R が水素；場合によりヒドロキシ、フルオロまたは(C_3 ~ C_7)シクロアルキルの1つまたは複数で置換された(C_1 ~ C_6)アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C_3 ~ C_7)シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C_1 ~ C_3)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたアリール；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C_1 ~ C_3)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたヘテロアリール； $-SO_2R^3$ ； $-SO_2NR^3R^4$ ； $-C(=O)R^5$ ； $-C($

$= O$) OR⁵ ; または $- C(=O)NR^3R^4$ から選択され ;

R³ がそれぞれ、水素、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、アリールおよびアリールアルキルから選択され、前記アリールまたは前記アリールアルキルの前記アリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁ ~ C₄)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₄)ジアルキルアミノ、(C₁ ~ C₄)アシルアミノ、(C₁ ~ C₄)アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₄)アルキルチオ、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシおよび(C₁ ~ C₄)アルコキシの1つまたは複数で置換されており ;

R⁴ がそれぞれ、水素およびメチルから選択され ;

R⁵ が場合により置換された(C₁ ~ C₄)アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基がOR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂ または複素環の1つまたは複数から選択される。 10

請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Rが水素；場合によりヒドロキシまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C₁ ~ C₃)アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C₃ ~ C₇)シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチルまたはメチルの1つまたは複数で置換されたフェニル；あるいは場合により1個または2個のメチル基で置換された窒素含有ヘテロアリールから選択される、請求項6に記載の化合物。 20

【請求項8】

Qが-O-である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

X¹、X²、X³ および X⁴ の 0、1 つまたは 2 つがそれぞれ、ハロゲンおよび(C₁ ~ C₆)ハロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

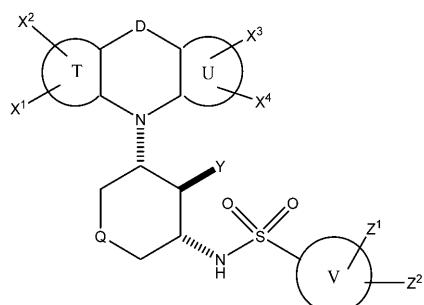
【請求項10】

Z¹ が水素であり、Z² が水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、-NR¹C(O)OR⁶、(C₁ ~ C₆)アルコキシおよび(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシから選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項11】

相対立体化学が式IIaである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物：

【化2】



IIa

【請求項12】

相対立体化学が式IIbである、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物：

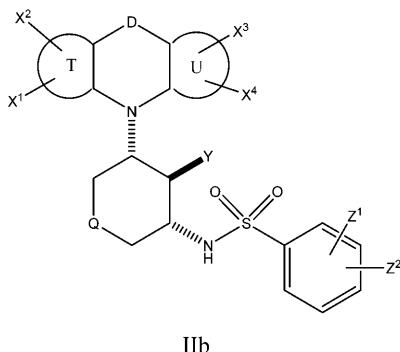
10

20

30

40

【化 3】

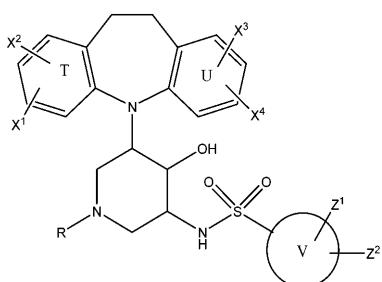


10

【請求項 1 3】

式

【化 4】



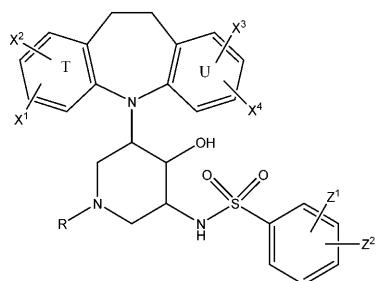
20

の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式

【化 5】



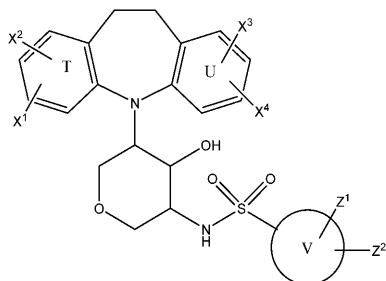
30

の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式：

【化 6】



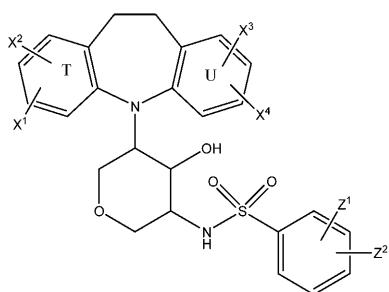
40

の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式：

【化7】



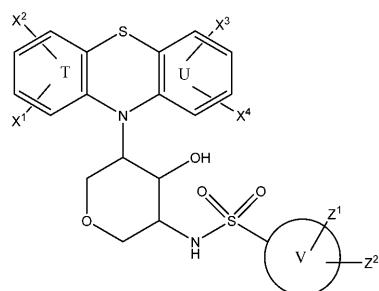
の請求項1に記載の化合物。

10

【請求項17】

式：

【化8】



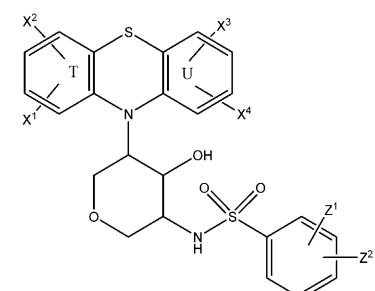
20

の請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

式：

【化9】



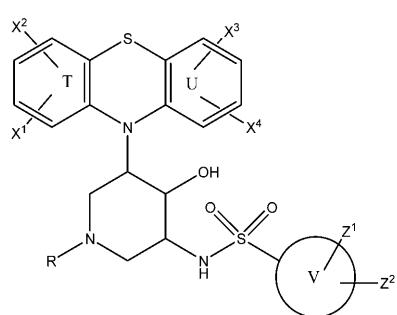
30

の請求項1に記載の化合物。

【請求項19】

式：

【化10】



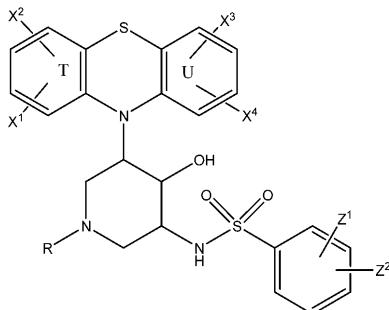
40

の請求項1に記載の化合物。

【請求項20】

式：

【化11】



の請求項1に記載の化合物。

10

【請求項21】

Z^1 が水素であり、 Z^2 が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、請求項1から2_0いずれか一項に記載の化合物。

【請求項22】

V がフェニルである、請求項1から1_1のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項23】

がんの治療用医薬組成物であって、請求項1から2_2のいずれか一項に記載の化合物の治療上有効量を含む医薬組成物。

【請求項24】

がんの治療において1種または複数の化学療法剤に対する感受性を回復するための医薬組成物であって、請求項1から2_2のいずれか一項に記載の化合物の有効量を含む医薬組成物。

20

【請求項25】

薬学的に許容される担体と、請求項1から2_2のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、全開示が参考により本明細書に組み込まれる2015年9月9日に出願された米国仮出願第62/216168号の優先権を主張するものである。

30

【技術分野】

【0002】

本発明は、がん、神経変性疾患および他の障害などの疾患を治療するための複素環式の限定された三環系スルホンアミドを含む、PP2Aの三環系化学修飾剤の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

FOXO(フォークヘッド転写因子、クラスO)タンパク質は、種々の生理学的、代謝および発生経路の制御に関与する転写因子の群である。これらは、インスリンおよび成長因子シグナル伝達を含むいくつかのシグナル伝達経路における下流エフェクターであり；これらは酸化的ストレスおよび栄養欠乏によって調節される。FOXO活性によって影響される細胞過程には、細胞周期制御、分化、増殖およびアポトーシスが含まれる。FOXO媒介過程の調節不全は、中でも腫瘍形成、炎症、糖尿病および神経変性状態を含むいくつかの病理学に関与している。FOXO転写因子の活性は、その細胞内局在化、特に細胞質ゾルからの核へのその局在化、およびその後の転写活性化によって一部は制御される。

40

【0004】

FOXO1、FOXO3a、FOXO4およびFOXO6と呼ばれる4つのFOXOタンパク質がヒト細胞に存在し、それらの活性は、安定性(タンパク質分解的切断)、細胞内局在化および転写活性化を含む種々の機序によって制御される。このファミリーの最初の3つのメンバーの活性は、細胞質ゾル-核移行によって制御される。

50

【 0 0 0 5 】

FOXO1は、細胞周期およびアポトーシスにおいて重要な役割を果たすいくつかの遺伝子の発現を調節する。FOXOの中心的な調節機序は、キナーゼおよびホスファターゼによって触媒される可逆的リン酸化である。FOXO1のリン酸化は、14-3-3結合および細胞質局在化に関連し、脱リン酸化FOXO1は核に転位し、転写的に活性である。

【 0 0 0 6 】

タンパク質ホスファターゼ2Aは、4つの主要なセリン・スレオニンホスファターゼの1つであり、細胞増殖および分裂の負の制御に関係している。プロテインホスファターゼ2Aホロ酵素は、構造サブユニットA、触媒サブユニットCおよび調節サブユニットBで構成されるヘテロ三量体タンパク質である。PP2Aヘテロ三量体タンパク質ホスファターゼは、広範な基質特異性および多様な細胞機能を有する遍在性かつ保存されたホスファターゼである。PP2Aの標的の中には、Raf、MEKおよびAKTなどの発がん性シグナル伝達カスケードのタンパク質がある。

10

【 0 0 0 7 】

PP2AはFOXO1と直接相互作用し、FOXO1を脱リン酸化する。PP2Aホスファターゼの阻害は、アポトーシス促進性タンパク質BIMのレベルを調節することによってFOXO1媒介細胞死を救済する。さらに、PP2Aは、FOXO3a細胞内局在化および転写活性化を直接調節する。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本明細書に記載される化合物は、PP2Aの活性化を介してFOXO転写因子に作用することによってアポトーシスを促進することができる。

20

【 0 0 0 8 】

Myoタンパク質(c-myc、MycnおよびMycl)は、がんの進行に不可欠な増殖およびアポトーシス経路を標的とし、多くのヒトがんにおいて過剰発現および調節解除される。タンパク質分解を通したMyo存在量の制御はかなりの関心を集めしており、いくつかのキナーゼによるSer-62リン酸化がタンパク質を安定化させることが示されている。PP2Aは、ユビキチン化および分解のためにタンパク質をプライミングするSer-62脱リン酸化を担うので、PP2AはMyoの負の調節因子として機能する。

【 0 0 0 9 】

前立腺がんは、肺がんに続いてアメリカの男性のがん死の第2の主因である。アメリカがん協会によると、36人中約1人の男性が前立腺がんで死亡する。男性ホルモン、特にテストステロンが、前立腺がんの成長を助長する。テストステロンの量および活性を低下させることにより、進行した前立腺がんの成長が遅くなる。アンドロゲン除去として知られる内分泌療法は、転移性前立腺がんの第一選択治療である。転移性前立腺がんに対するアンドロゲン除去療法は、大部分の患者において腫瘍退縮および症状改善をもたらす。しかしながら、転移性前立腺がんは、去勢レベルの血清テストステロンにもかかわらず、必然的に進行する。去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)患者のためにいくつかの新しい療法が承認されている;しかしながら、いずれも治療に有効でなく、腫瘍は最終的に耐性ができる。CRPCと戦うためには、新しいアプローチと新規な療法が必要である。

30

【 0 0 1 0 】

乳がんは男性と女性の両方で発症する。乳がんは、皮膚がんの次に女性において最も一般的ながんであり、いつか浸潤性乳がんを発症すると予想される女性は約8人に1人である。乳がんの1つのサブセットはアンドロゲン受容体(AR)を発現し、これはそのサブセットにおける治療標的として関係づけられている。乳がんの約10~20%(10件中1件超)がトリプルネガティブであることが分かっている。「トリプルネガティブ乳がん」とは、エストロゲン受容体もプロゲステロン受容体もヒト上皮成長因子受容体2(HER2)も含まない乳がんを指す。これは、ホルモンエストロゲンおよびプロゲステロンによっても、多すぎるHER2受容体の存在によっても、がんの増殖が支持されないことを意味する。したがって、トリプルネガティブ乳がんは、ホルモン療法(例えば、タモキシフェンまたはアロマターゼ阻害剤)にもハーセプチン(化学名:トラスツズマブ)などの

40

50

HER2受容体を標的とする療法にも応答しない。これらの腫瘍はしばしば治療可能であるが、化学療法は標的化されておらず、応答持続時間が短い。医師および研究者にとっては、乳がんを治療することができる新薬の発見に強い関心が寄せられている。

【0011】

本明細書に記載される化合物は、抗増殖効果を示し、がん治療における単独療法として有用である。さらに、これらは、耐性ができた化学療法に対する感受性を回復するために、他の薬物と組み合わせて使用することができる。

【発明の概要】

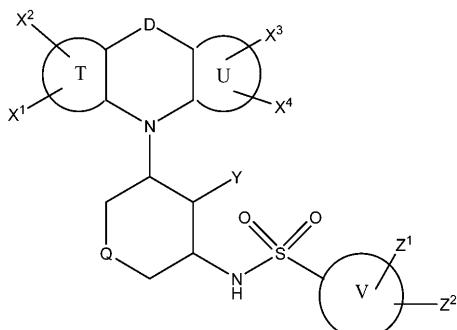
【0012】

PP2Aを調節することによってFOXO1転写因子の核への移行を誘導する複素環式の限定された三環系アリールスルホンアミド誘導体の属が現在見いだされている。本明細書に記載される化合物は、抗増殖効果を示し、がん治療における単独療法として種々の障害の治療に有用である、または耐性ができた化学療法に対する感受性を回復するために他の薬物と組み合わせて使用される。

【0013】

第1の態様では、本発明は、式(I)の化合物：

【化1】



I

(式中、

Dは-S、-(CH₂CH₂)-および-CH=CH-から選択され；

Tはベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

Uはベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

X¹、X²、X³およびX⁴はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキルチオ、-NR¹R²、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹および-SO₂NR¹R²から独立に選択され；

R¹およびR²はそれぞれ、水素および(C₁~C₆)アルキルからなる群から独立に選択され；

Qは-O-、S(O)_n-および-NR-から選択され；

nは0、1または2であり；

Rは水素；場合により置換された(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール；-SO₂R³；-SO₂NR³R⁴；-C(=O)R⁵；-C(=O)OR⁵；または-C(=O)NR³R⁴から選択され；(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール上の前記置換基はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、(C₁~C₄)ジアルキルアミノ、(C₁~C₄)アシルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニル、(C₁~C₄)アルキルチオ、(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルコキシおよび(C₁~C₄)アルコキシからなる群から選択され；

R³およびR⁴はそれぞれ、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリールおよびアリール

10

20

30

40

50

アルキルから独立に選択され、前記アリールまたはアリールアルキルのアリールは場合により、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁ ~ C₄)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₄)ジアルキルアミノ、(C₁ ~ C₄)アシルアミノ、(C₁ ~ C₄)アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₄)アルキルチオ、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシまたは(C₁ ~ C₄)アルコキシで置換されており；

R⁵は水素、場合により置換された(C₁ ~ C₄)アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基は(C₁ ~ C₃)アルキル、OR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂および複素環からなる群から選択され；

Yは水素またはヒドロキシルから選択され；

10

Vはフェニル、6員複素芳香環、フランおよびチオフェンから選択され；

Z¹およびZ²はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシ、-NR¹R²、-NR¹C(O)R²、-NR¹C(O)OR⁶、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹および-SO₂NR¹R²からなる群から独立に選択され；

R⁶は(C₁ ~ C₈)炭化水素である)

に関する。

【0014】

第2の態様では、本発明は、特に(a)がん；(b)糖尿病；(c)自己免疫疾患；(d)高齢発症タンパク質毒性疾患；(e)気分障害；(f)尋常性ざ瘡；(g)固体臓器移植拒絶；(h)移植片対宿主病；i)心肥大；j)ウイルス感染症；および(k)寄生虫感染症から選択される疾患を治療するための、医薬品における上記化合物の方法および使用に関する。これらの方法は、本明細書に記載される化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む。

20

【0015】

第3の態様では、本発明は、がんの治療において1種または複数の化学療法剤に対する感受性を回復する方法に関する。この方法は、本明細書に記載される化合物の有効量を投与するステップを含む。

【0016】

30

第4の態様では、本発明は、PI3K-AKT、MAPキナーゼおよびmTOR経路などのPP2Aに影響されるシグナル伝達カスケードの調節不全を伴う患者の疾患または障害を治療する方法に関する。これらの方法は、本明細書に記載される化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む。

【0017】

第5の態様では、本発明は、MyoC依存性シグナル伝達経路の調節不全を伴う患者の疾患または障害を治療する方法に関する。これらの方法は、本明細書に記載される化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む。

【0018】

第6の態様では、本発明は、本明細書に記載される化合物を含む医薬組成物に関する。

40

【発明の詳細な説明】

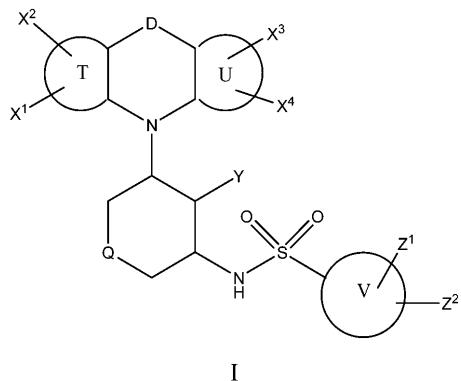
【0019】

明細書および全ての独立請求項全体にわたって導入され、その定義を保持する場合に、置換基が一般的に定義される。

【0020】

組成物の態様では、本発明は、上記の式Iの化合物：

【化2】



10

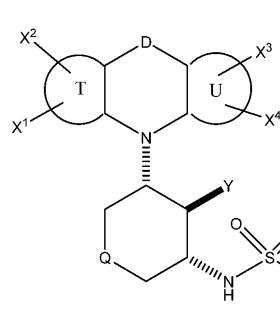
I

に関する。

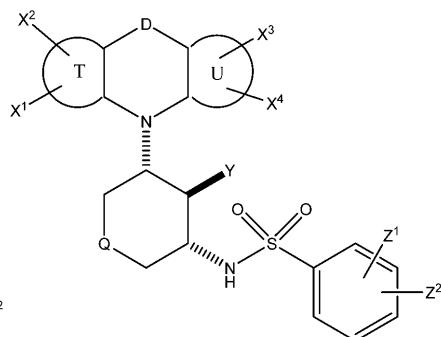
【0021】

いくつかの実施形態では、本発明は、式IIaまたはIIbの化合物：

【化3】



IIa



IIb

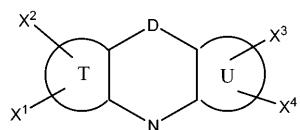
20

に関する。

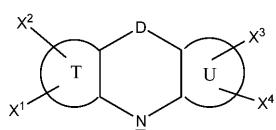
【0022】

いくつかの実施形態では、本発明は、式IIIa、IIIb、IIIcまたはIIIdの化合物：

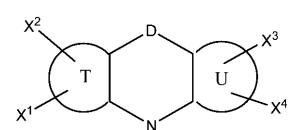
【化4】



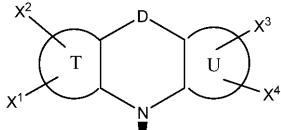
IIIa



IIIb



IIIc



IIId

または

10

20

30

に関する。

【0023】

以下に記載される実施形態では、化合物は、特に指示しない限り、式I、IIa、IIb、IIIA、IIIB、IIICまたはIIIDであり得る。

【0024】

いくつかの実施形態では、Dが-S-である。他の実施形態では、Dが-(CH₂CH₂)-である。なお他の実施形態では、Dが-CH=CH-である。

【0025】

いくつかの実施形態では、Tがベンゼン環である。他の実施形態では、Tが5員複素芳香環である。なお他の実施形態では、Tが6員複素芳香環である。

【0026】

いくつかの実施形態では、Uがベンゼン環である。他の実施形態では、Uが5員複素芳香環である。なお他の実施形態では、Uが6員複素芳香環である。

【0027】

いくつかの実施形態では、TおよびUがそれぞれ独立に、ベンゼン環、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チアジアゾール、チアジン、チアゾール、チオフェン、トリアジンおよびトリアゾールからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、TおよびUがそれぞれ独立に、ベンゼン環、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、ピロールおよびフランから選択される。いくつかの実施形態では、TおよびUの一方がベンゼン環であり、TおよびUの他方がピリジン、ピリミジンおよびチオフェンから選択される。なお他の実施形態では、TおよびUがそれぞれ独立に、ベンゼン環およびピリジンから選択される。いくつかの実施形態では、TおよびUの少なくとも一方がベンゼン環である。他の実施形態では、TおよびUが共にベンゼン環である。

【0028】

いくつかの実施形態では、Yがヒドロキシルである。他の実施形態では、Yが水素である。

40

50

【0029】

いくつかの実施形態では、Vがフェニルである。他の実施形態では、Vがチオフェンである。なお他の実施形態では、Vがフランである。さらに他の実施形態では、Vが6員複素芳香環である。例えば、Vはピリジン、ピリミジンまたはピリダジンであり得る。

【0030】

いくつかの実施形態では、Qが-O-である。他の実施形態では、Qが-S-である。他の実施形態では、Qが-S(O)-である。他の実施形態では、Qが-S(O)2-である。なお他の実施形態では、Qが-NR-である。

【0031】

いくつかの実施形態では、Rが水素である。他の実施形態では、Rが場合により置換された(C₁~C₆)アルキルである。なお他の実施形態では、Rが場合により置換された(C₃~C₇)シクロアルキルである。さらに他の実施形態では、Rが場合により置換されたアリールである。さらなる実施形態では、Rが場合により置換されたヘテロアリールである。これらの例において、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールに利用可能な任意の置換基は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、(C₁~C₄)ジアルキルアミノ、(C₁~C₄)アシルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニル、(C₁~C₄)アルキルチオ、(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルコキシおよび(C₁~C₄)アルコキシの1つまたは複数であり得る。いくつかの実施形態では、Rが場合によりヒドロキシ、フルオロまたは(C₃~C₇)シクロアルキルの1つまたは複数で置換された(C₁~C₆)アルキルである。他の実施形態では、Rが場合によりヒドロキシまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C₁~C₃)アルキルである。さらに他の実施形態では、Rが場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C₃~C₇)シクロアルキルである。なお他の実施形態では、Rが場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C₁~C₃)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたアリールである。さらなる実施形態では、Rが場合によりヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチルまたはメチルの1つまたは複数で置換されたフェニルである。さらに他の実施形態では、Rが場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C₁~C₃)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rが場合により1個または2個のメチル基で置換された窒素含有ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rが-SO₂R³である。他の実施形態では、Rが-SO₂NR³R⁴である。なお他の実施形態では、Rが-C(=O)R⁵である。いくつかの実施形態では、Rが-C(=O)OR⁵である。さらに他の実施形態では、Rが-C(=O)NR³R⁴である。

【0032】

いくつかの実施形態では、R³およびR⁴がそれぞれ、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリールおよびアリールアルキルから独立に選択される。いくつかの実施形態では、アリールまたはアリールアルキルのアリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、(C₁~C₄)ジアルキルアミノ、(C₁~C₄)アシルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニル、(C₁~C₄)アルキルチオ、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルコキシまたは(C₁~C₄)アルコキシで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R⁴が水素およびメチルから選択される。他の実施形態では、R³が水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、アリールおよびアリールアルキルから選択される。これらの実施形態のいくつかでは、アリールまたはアリールアルキルのアリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁~C₄)アルキルアミノ、(C₁~C₄)ジアルキルアミノ、(C₁~C₄)アシルアミノ、(C₁~C₄)アルキルスルホニル、(C₁~C₄)アルキルチオ、(C₁~C₄)アルキル、(

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシの 1 つまたは複数で置換されている。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^5 が水素、場合により置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択される。いくつかの実施形態では、任意の置換基が $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 OR^1 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ および複素環から選択される。他の実施形態では、 R^5 が場合により置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、任意の置換基が OH 、 OME 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ または複素環の 1 つまたは複数から選択される。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R が $-C(=O)R^5$ であり、 R^5 が場合により OR^1 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ および複素環で置換されたメチルから選択される。他の実施形態では、 R が $-C(=O)OR^5$ であり、 R^5 が、その各々が OR^1 で置換されていてもよいフェニルおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルからなる群から選択され；これらの実施形態のあるものでは、 R^1 が水素であり、これらの実施形態の他のものでは、 R^1 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。なお他の実施形態では、 R が $-SO_2R^3$ であり、 R^3 が水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびアリールから選択される。これらの実施形態のいくつかでは、アリールがヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたは $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシで置換されていてもよい。さらに他の実施形態では、 R が $SO_2NR^3R^4$ であり； R^3 が水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび場合により置換されたアリールから選択され； R^4 が水素またはメチルである。さらなる実施形態では、 R が $-C(=O)NR^3R^4$ であり； R^3 が水素、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたはメトキシで置換されたアリールから選択され； R^4 が水素またはメチルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 がそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルチオ、 $-NR^1R^2$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO_2R^1$ および $-SO_2NR^1R^2$ から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の 0、1 つまたは 2 つがそれぞれ、ハロゲンおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルから独立に選択され、残りが水素である。他の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の 1 つまたは 2 つがそれぞれ、クロロ、フルオロおよび $(C_1 \sim C_3)$ フルオロアルキルから独立に選択され、残りが水素である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 が水素である。他の実施形態では、 R^1 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 が水素である。他の実施形態では、 R^2 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0037】

いくつかの実施形態では、 Z^1 が水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^6$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO_2R^1$ および $-SO_2NR^1R^2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 Z^2 が水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-NR^1C(O)OR^6$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-SO_2R^1$ および $-SO_2NR^1R^2$ から選択される。他の実施形態では、 Z^1 および Z^2 がそれぞれ、水素、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシから独立に選択さ

10

20

30

40

50

れる。いくつかの実施形態では、 Z^1 が水素であり、 Z^2 が水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシおよびNHBocから選択される。いくつかの実施形態では、 Z^1 が水素であり、 Z^2 が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシまたはNHBocである。他の実施形態では、 Z^2 がフェニル環とスルホニルの結合に対してパラ位である。

【0038】

いくつかの実施形態では、R⁶ が(C₁ ~ C₈)炭化水素である。他の実施形態では、R⁶ が(C₁ ~ C₆)アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶ がt-ブチルである。なお他の実施形態では、R⁶ がアリルである。さらに他の実施形態では、R⁶ がベンジルである。

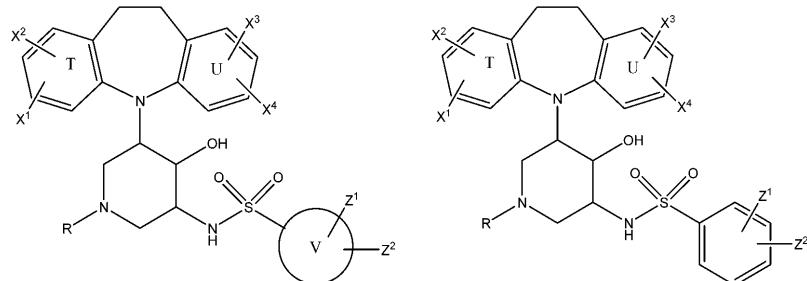
【0039】

当業者は、いくつかの例で、R¹、R²、R³、R⁴ およびR⁵ が水素となり得ないことを理解するであろう。例えば、QがNRであり、Rが-SO₂R³であり、R³が水素である場合、得られる部分は不安定となる。水素原子が不適切となる状況は、当業者には明らかであろう。

【0040】

いくつかの実施形態では、Bが-CH₂CH₂-であり、TおよびUがそれぞれフェニルであり、Yがヒドロキシルであり、QがNRであり、化合物が以下の式の1つである。

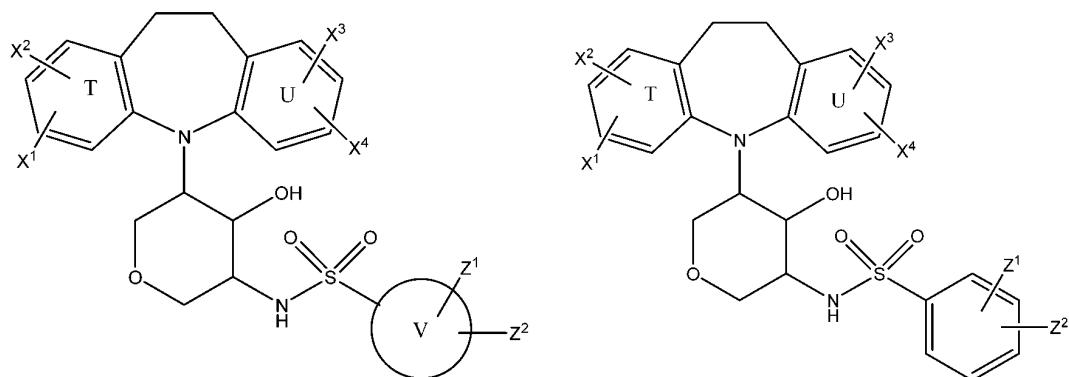
【化5】



【0041】

いくつかの実施形態では、Bが-CH₂CH₂-であり、TおよびUがそれぞれフェニルであり、Yがヒドロキシルであり、Qが-O-であり、化合物が以下の式の1つである。

【化6】



【0042】

いくつかの実施形態では、Bが-S-であり、TおよびUがそれぞれフェニルであり、Yがヒドロキシルであり、Qが-O-であり、化合物が以下の式の1つである。

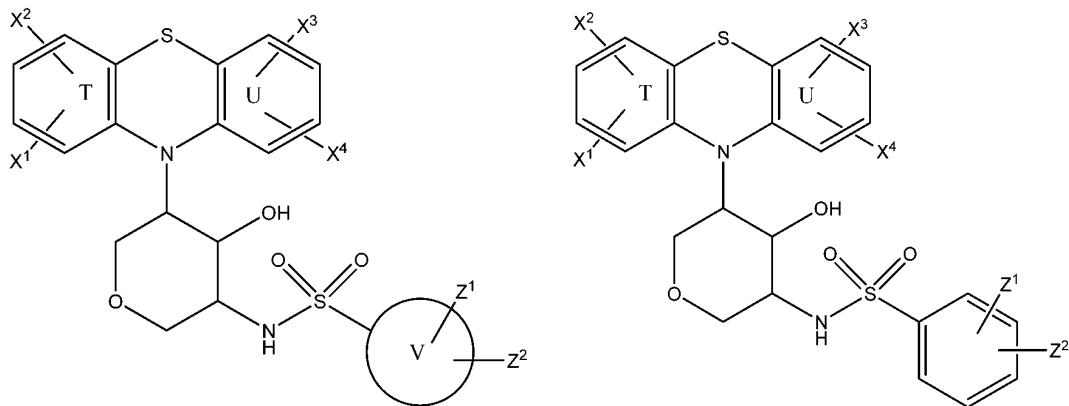
10

20

30

40

【化7】

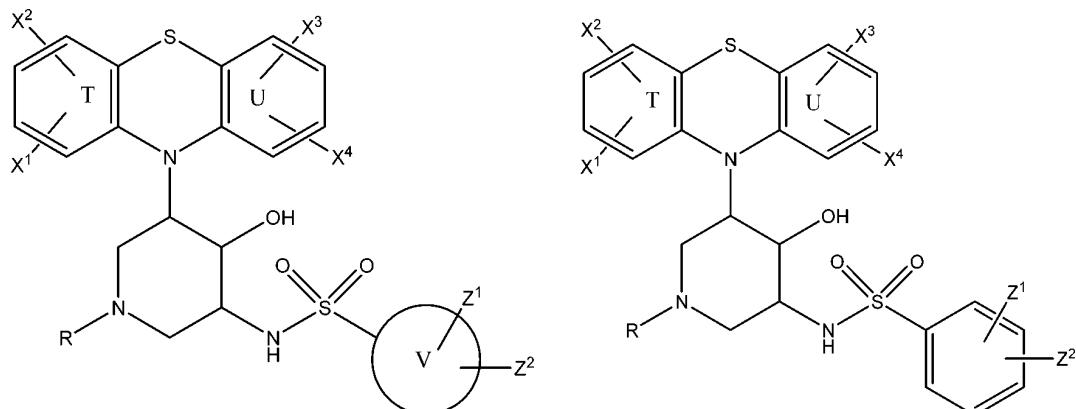


10

【0043】

いくつかの実施形態では、Bが-S-であり、TおよびUがそれぞれフェニルであり、Yがヒドロキシルであり、QがNRであり、化合物が以下の式の1つである。

【化8】



20

【0044】

いくつかの実施形態では、Z¹が水素であり、Z²が水素、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロアルキル、-NR¹C(O)OR⁶、(C₁~C₆)アルコキシまたは(C₁~C₆)ハロアルコキシから選択される。他の実施形態では、Z¹が水素であり、Z²が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、NHBoc、メトキシまたはトリフルオロメトキシである。なお他の実施形態では、Z¹が水素であり、Z²がトリフルオロメトキシである。

30

【0045】

前述の亜属のいくつかの実施形態では、相対配置が、例えば、式IIaで上に示されるように、アミンおよび三環が共にアルコール(Y)に対してトランスであるようなものである。このトランス:トランスサブグループにおいて、化合物は、式IIIdおよびIIIdなどの單一エナンチオマー、またはその2つの混合物のいずれかであり得る。混合物の場合、混合物は最も一般的にはラセミ体であるが、必ずしもそうである必要はない。本明細書に記載されるような生物学的に活性な化合物の実質的に純粋な單一エナンチオマーは、しばしばそれらのラセミ混合物よりも利点を示す。

40

【0046】

要約すると、本発明は、以下に関する：

【0047】

[1] 式I、IIa、IIb、IIId、IIId、IIIdまたはIIIdの化合物。

【0048】

[2] Dが-S-である、上記の[1]に記載の化合物。

【0049】

50

[3] D が - (C H ₂ C H ₂) - である、上記の [1] に記載の化合物。

【 0 0 5 0 】

[4] D が - C H = C H - である、上記の [1] に記載の化合物。

【 0 0 5 1 】

[5] T および I がそれぞれ独立に、ベンゼン環およびピリジンからなる群から選択される、上記の [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 2 】

[6] T および I の少なくとも一方がベンゼン環である、上記の [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 3 】

[7] T および I の両方がベンゼン環である、上記の [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 4 】

[8] Y がヒドロキシルである、上記の [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 5 】

[9] Y が水素である、上記の [1] ~ [7] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 6 】

[1 0] Q が - N R - である、上記の [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 7 】

[1 1] Q が - O - である、上記の [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 8 】

[1 2] Q が - S (O) _n - である、上記の [1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 5 9 】

[1 3] X ¹ 、 X ² 、 X ³ および X ⁴ の 0 、 1 つまたは 2 つがそれぞれ、ハロゲンおよび (C ₁ ~ C ₆) ハロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の [1] ~ [1 2] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 0 】

[1 4] X ¹ 、 X ² 、 X ³ および X ⁴ の 0 、 1 つまたは 2 つがそれぞれ、クロロ、フルオロおよび (C ₁ ~ C ₃) フルオロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の [1] ~ [1 3] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 1 】

[1 5] Z ¹ および Z ² がそれぞれ、水素、ハロゲン、(C ₁ ~ C ₆) ハロアルキル、- N R ¹ C (O) O R ⁶ 、(C ₁ ~ C ₆) アルコキシおよび (C ₁ ~ C ₆) ハロアルコキシから独立に選択される、上記の [1] ~ [1 4] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 2 】

[1 6] Z ¹ が水素であり、Z ² が水素、ハロゲン、(C ₁ ~ C ₆) ハロアルキル、- N R ¹ C (O) O R ⁶ 、(C ₁ ~ C ₆) アルコキシおよび (C ₁ ~ C ₆) ハロアルコキシから選択される、上記の [1] ~ [1 5] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 3 】

[1 7] Z ¹ が水素であり、Z ² が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、- N H B o c 、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、上記の [1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 4 】

[1 8] V がフェニルである、上記の [1] ~ [1 7] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 5 】

[1 9] Z ² がフェニル環とスルホニルの結合に対してパラ位である、上記の [1] ~ [1 8] のいずれかに記載の化合物。

【 0 0 6 6 】

本明細書に記載される化合物は、3つ以上の不斉中心を含有し、したがって、(R) -

10

20

30

40

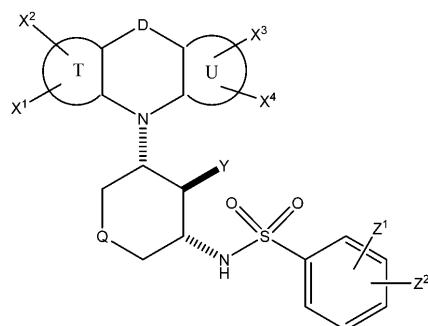
50

または (S)-として絶対立体化学に関して定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマーおよび他の立体異性体形態を生じ得る。本発明は、このような可能なジアステレオマーの全て、ならびにそのラセミおよび光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性 (R)-および (S)-異性体は、ホモキラルシントンもしくはホモキラル試薬を用いて調製することができる、または慣用的な技術を用いて光学的に分割することができる。本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合または他の幾何学的非対称中心を含有する場合、特に指定しない限り、(E)-と(Z)-幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体が含まれることが意図されている。

【0067】

本明細書で使用されるラセミ、アンビスカレミック (ambiscalemic) およびスカレミック、または鏡像異性的に純粋な化合物のグラフィック表現は、Maeahr J. Chem. Ed. 62, 114~120 (1985) からとった表示の修正版である：単純線は立体化学についての情報を提供せず、結合性についてのみ伝え；実線および破線くさびはキラル要素の絶対配置を示すために使用され；実線および破線の太線は相対配置を示すが、必ずしもラセミ特性を示すものではないことを示す幾何学的記述子であり；くさび輪郭および点線または破線は不確定絶対配置の鏡像異性的に純粋な化合物を示す。例えば、グラフィック表現

【化9】

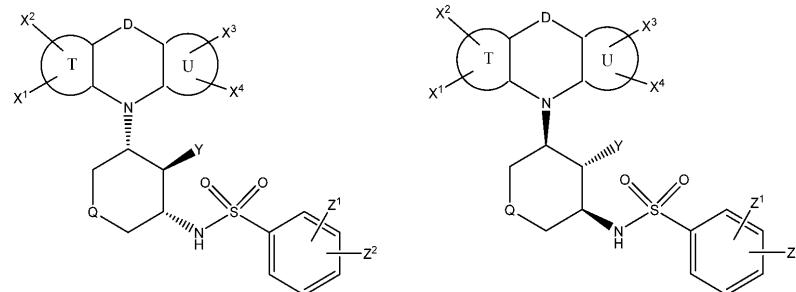


10

20

は、純粋なエナンチオマーからラセミ体まで、任意の比の2つのトランス：トランスエナンチオマーのいずれか、または両方を示す：

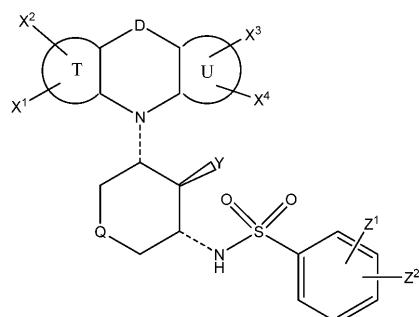
【化10】



30

グラフィック表現：

【化11】

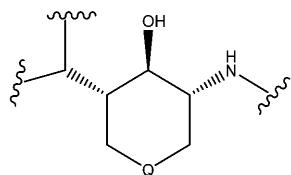


40

は、未知の絶対立体化学の単一エナンチオマーを示す、すなわち、実質的に純粋な单一工

50

ナンチオマーとしての、2つの前述の構造のいずれかであり得る。また、最後に、表現：
【化12】



は、純粹な(1R, 2R, 6S)-2-アミノ-6-(C-結合三環系)ヘテロシクリル-4-オールを示す。本開示の目的のために、「純粹な」または「実質的に純粹な」エナンチオマーは、エナンチオマーが少なくとも95%の示される配置であり、5%以下が他のエナンチオマーであることを意味することが意図される。同様に、「純粹な」または「実質的に純粹な」ジアステレオマーは、ジアステレオマーが、少なくとも95%の示される相対配置であり、5%以下が他のジアステレオマーであることを意味することが意図される。実施例の立体化学を記載する文章では、ケミカルアブストラクトの慣習を使用する。したがって、「(1R, 2R, 6S)-rel-」は、3つのキラル中心が実線太線および破線で構造図に示されるその相対関係にあることを示し、「rel」を伴わない「(1R, 2R, 6S)」は、実線くさびおよび破線くさびによって構造図に示されるその絶対配置の单一エナンチオマーを示す。

【0068】

一定の種および属が、本出願において発明者に特許可能ではないことが試験で判明する可能性がある。この場合、出願人の主張における種および属の排除は、特許出願の成果物とみなされるべきであり、公衆の所有でない属Iの全てのメンバーを包含する発明者の概念もその発明の説明も反映するものではない。

【0069】

本明細書で使用されるように、また当業者に理解されるように、「化合物」の列挙は、明示的にさらに限定されない限り、その化合物の塩を含むことが意図される。特定の実施形態では、「式の化合物」という用語は、化合物またはその薬学的に許容される塩を指す。

【0070】

「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性の酸または塩基(無機酸および塩基ならびに有機酸および塩基を含む)から調製される塩を指す。本発明の化合物が塩基性である場合、無機および有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から塩を調製することができる。本発明の化合物に適した薬学的に許容される酸付加塩には、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸(ベシル酸塩)、安息香酸、ホウ酸、酪酸、樟脳酸、カンファースルホン酸、炭酸、クエン酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素、ヒドロキシナフト酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオ酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフチレンスルホン酸、硝酸、オレイン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、ピバリン酸、ポリガラクトロン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクル酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。化合物が酸性側鎖を含む場合、本発明の化合物に適した薬学的に許容される塩基付加塩には、それだけに限らないが、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、ナトリウムおよび亜鉛から調製される金属塩またはリジン、アルギニン、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)およびプロカインから調製される有機塩が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合には、1~20個の炭素原子を有するアルキルに結合した非毒性アンモニウムカチオンおよびカルボキシレート、スルホネートおよびホスホネートアニオンが含まれる。

【0071】

10

20

30

40

50

上に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩形態と、薬学的に許容される担体または希釈剤とを含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【0072】

本明細書に開示される式の化合物を未加工の化学物質として投与することが可能であるが、医薬組成物としてそれらを提供することが好ましい。さらなる態様によると、本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を、その1種または複数の薬学的担体および場合により1種または複数の他の治療成分と一緒に含む医薬組成物を提供する。1種または複数の担体は、製剤の他の成分と適合性で、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。

【0073】

製剤には、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内および関節内を含む）、直腸および局所（皮膚、頬、舌下および眼内を含む）投与に適したものが含まれる。最も適切な経路は、レシピエントの状態および障害に依存し得る。製剤を好都合には単位剤形で提供することができ、薬学の分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。全ての方法は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩（「有効成分」）を、1種または複数の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、有効成分を液体担体もしくは微細化固体担体または両方と均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

【0074】

経口投与に適した本発明の製剤は、各々が所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤または錠剤などの別個の単位として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水性液体中の液剤または懸濁剤として；あるいは水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして提供することができる。有効成分をボーラス、舐剤またはペーストとして提供することもできる。

【0075】

錠剤は、場合により1種または複数の副成分と共に、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、適当な機械で散剤または顆粒剤などの自由流動形態の有効成分を、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、潤滑剤、表面活性剤または分散剤と混合して圧縮することによって調製することができる。湿製錠（molded tablet）は、適当な機械で不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を成形することによって調製することができる。錠剤を、場合によりコーティングまたは切れ目を入れてもよく、その中の有効成分の持続放出、遅延放出または制御放出を提供するように製剤化してもよい。

【0076】

非経口投与のための製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射液が含まれる。非経口投与のための製剤には、懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液も含まれる。製剤を、単位用量または多回投与容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供することができ、使用直前に、滅菌液体担体、例えば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）などを添加することのみを要するフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存することができる。即時注射液および懸濁液は、前記の種類の滅菌散剤、粒剤および錠剤から調製することができる。

【0077】

本発明の化合物は、放射性標識された形態で存在することができる、すなわち、化合物は、通常自然界で見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を含む1個または複数の原子を含有し得ることが認識されるだろう。水素、炭素、リン、フッ素および塩素の放射性同位体にはそれぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Clが含まれる。これらの放射性同位体および/または他の原子の他の放射性同位体を含有する化合物は、本発明の範囲内である。トリチウム標識、すなわち、³Hおよび炭素-14、すなわち、¹⁴C放射性同位体は、その調製の容易さおよび検出

10

20

30

40

50

性のために特に好まれる。同位体¹¹C、¹³N、¹⁵Oおよび¹⁸Fを含有する化合物は、ポジトロン放射断層撮影法によく適している。本発明の式Iの放射性標識化合物およびそのプロドラッグは、一般に、当業者に周知の方法によって調製することができる。好都合なことに、このような放射性標識化合物は、容易に入手可能な放射性標識試薬を放射性標識されていない試薬に置換することによって、実施例およびスキームに開示される手順を実施することによって調製することができる。

【0078】

本明細書で提供される化合物は、患者のがんの治療に使用することができ、方法は式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、がんがP I 3 K - A K T - F O X Oシグナル伝達経路の調節不全を特徴とする。例えば、がんは卵巣がん、膵臓がん、腎細胞がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、神経膠腫、白血病、リンパ腫、結腸直腸がんおよび肉腫からなる群から選択され得る。

【0079】

いくつかの実施形態では、方法が1種または複数のさらなるがん化学療法剤を投与するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1種または複数のさらなるがん化学療法剤がEGFR阻害剤である。

【0080】

いくつかの実施形態では、がんが化学療法抵抗性がんである。いくつかの実施形態では、方法が1種または複数のがん化学療法剤を投与するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、1種または複数のがん化学療法剤がEGFR阻害剤である。

【0081】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物の投与が、1種または複数の化学療法剤に対して耐性ができた患者において1種または複数の化学療法剤に対する感受性を回復させることができる。より具体的には、本明細書に記載される化合物、組成物および方法によって治療することができるがんには、それだけに限らないが、以下が含まれる：

例えば肉腫、例えば血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫および脂肪肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫および奇形腫を含む噴門がん；

例えば気管支原性肺がん、例えば扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞および腺がん；肺胞がんおよび細気管支がん；気管支腺腫；肉腫；リンパ腫；軟骨性過誤腫；および中皮腫を含む肺がん；

例えば食道のがん、例えば扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫およびリンパ腫；胃のがん、例えば、がん腫、リンパ腫および平滑筋肉腫；膵臓のがん、例えば管状腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍およびビポーマ；小腸のがん、例えば腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫および線維腫；大腸のがん、例えば腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫および平滑筋腫を含む胃腸がん；

例えば腎臓のがん、例えば腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽細胞腫）、リンパ腫および白血病；膀胱および尿道のがん、例えば扁平上皮がん、移行上皮細胞がんおよび腺がん；前立腺のがん、例えば腺がんおよび肉腫；精巣のがん、例えば精上皮腫、奇形腫、胎児性がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん腫、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍および脂肪腫を含む尿生殖路がん；

例えば肝細胞腫、例えば肝細胞がん；胆管がん；肝芽腫；血管肉腫；肝細胞腺腫；および血管腫を含む肝臓がん；

例えば骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網膜細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨筋線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫を含む骨がん；

例えば頭蓋骨のがん、例えば骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫および変形性骨炎を含む神経系がん；髄膜のがん、例えば髄膜腫、髄膜性肉腫および神経膠腫症；脳のがん、例えば星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突

10

20

30

40

50

起膠腫、シュワン腫、網膜芽腫および先天性腫瘍；ならびに脊髄のがん、例えば神經線維腫、髓膜腫、神經膠腫および肉腫を含む神經系がん；

例えば子宮のがん、例えば子宮内膜がん；子宮頸部のがん、例えば子宮頸部がんおよび前腫瘍子宮頸部異形成；卵巣のがん、例えば卵巣がん（漿液性囊胞腺がん、粘液性囊胞腺がん、未分類がん、顆粒膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫および悪性奇形腫を含む）；外陰部のがん、例えば、扁平上皮細胞がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫および黒色腫；膣のがん、例えば、明確な細胞がん、扁平上皮細胞がん、ブドウ状肉腫および胎児性横紋筋肉腫；ならびに卵管のがん、例えばがん腫を含む婦人科系がん；

例えば血液のがん、例えば急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髓腫および骨髓異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）およびワルデンストレームマクログロブリン血症を含む血液がん；

例えば悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カボジ肉腫、異形成母斑（*moles dysplastic nevi*）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬を含む皮膚がん；および

例えば神經芽腫を含む副腎腺がん。

【0082】

がんは転移性であっても転移性でなくてもよい固形腫瘍であり得る。がんは白血病の場合のように、散在した組織としても起こり得る。

【0083】

本明細書に記載される化合物は、がんを治療する既存の方法、例えば化学療法、放射線照射または外科手術と組み合わせて投与することもできる。このように、式Iによる化合物の有効量を患者に投与するステップを含むがんを治療する方法であって、1種または複数のさらなるがん化学療法剤の治療上有効量を患者に投与する方法がさらに提供される。

【0084】

患者の糖尿病を治療する方法であって、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法も本明細書で提供される。

【0085】

患者の自己免疫疾患を治療する方法であって、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法も本明細書でさらに提供される。自己免疫疾患は、例えば、炎症性腸疾患（IBD）であり得る。免疫応答は絶え間なく厳密に制御されており、自己寛容（すなわち、自己免疫の予防）および良性の共生腸内細菌の耐性を維持する上で重要な1つの細胞成分は調節性T細胞（T_{reg}）である。T_{reg}は複数の表現型に細分することができるが、最も一般的なものは、転写因子Foxp3を発現するCD4+CD25+T細胞である。Foxp3は、FOXOタンパク質、特にFOXO1およびFOXO3の直接転写標的である。したがって、ナイーブT細胞におけるFOXOタンパク質の活性化は、分化を促進および指示し、T_{reg}細胞の集団を維持する。

【0086】

急性免疫媒介拒絶および慢性免疫媒介拒絶は、固形臓器移植成功にとっての重要な障害である。これらの形態の拒絶反応は、T_{reg}数および/または機能を増幅することによって予防/克服することができると考えられている。同様に、種々の悪性および非悪性状態を治療するために使用される同種異系造血細胞移植（ALLO-HCT）の一般的かつ病的な合併症は、ドナーからの移植免疫細胞がレシピエントの複数の臓器（最も顕著なのは皮膚、腸および肝臓）に損傷を与える移植片対宿主病である。増加する実験データおよび臨床データは、T_{reg}を利用してこの疾患プロセスを予防および/または治療することができることを示している。

【0087】

したがって、本発明の化合物は、FOXOタンパク質を活性化し、T_{reg}へのT細胞分化を誘導することによって、自己免疫および関連疾患の治療に有用である。化合物を対

10

20

30

40

50

象に直接治療的に投与してもよいし、あるいは、Taylorら [Blood 99、3493～3499 (2002)] によって記載されるように、T細胞を対象から回収し、生体外でTregに分化させてもよい。

【0088】

本発明の態様は、Treg機能の欠損を特徴とする自己免疫疾患を治療する方法であって、治療上有効量の式Iの化合物を投与するステップを含む方法を含む。この方法はまた、患者からのナイーブT細胞を抽出すること、場合によりHDACiを補充した式Iの化合物による処理によって生体外でTregをTreg細胞へ分化すること、引き続いて投与前にTregから式Iの化合物を任意で分離して、Tregを患者に投与することを含むことができる。上記のように、このように治療することができる自己免疫疾患には、IBD、固体臓器移植拒絶、およびアロ-HCTにおけるGVHDが含まれる。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、化合物を患者に投与して、自己免疫疾患、例えばアジソン病、筋萎縮性側索硬化症、セリアック病、クローン病、糖尿病、好酸球性筋膜炎、ギラン・バレー症候群 (GBS)、グレーブス病、紅斑性狼瘡、ミラー・フィッシャー症候群、乾癬、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎および脈管炎を治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物を、過剰なまたは未制御の細胞増殖を伴う患者の疾患または障害を治療するために使用することができ、この方法は式(I)の化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む。Pi3K-AKT-FOXOシグナル伝達経路の調節不全を伴う患者の疾患または障害を治療する方法であって、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法も本明細書で提供される。

20

【0090】

神経変性に至る高齢発症タンパク質毒性を含む、タンパク質毒性を特徴とする患者の疾患を治療する方法であって、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法が本明細書でさらに提供される。過剰リン酸化タウが、いくつかの神経変性疾患において病原性タンパク質として関与しており、さらにPP2Aがタウの異常なリン酸化を逆転させることにおける重要なホスファターゼであることが示されている；例えばLudovic Martinら、Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: The leading role of PP2A in Ageing Research Reviews 12 (2013) 39～49；Miguel MedinaおよびJesus Avila、Further understanding of tau phosphorylation: implications for therapy in Expert Rev. Neurotherapy、15(1)、115～112 (2015) ならびにMichael Voronkovら、Phosphoprotein phosphatase 2A: a novel druggable target for Alzheimer's disease in Future Med Chem. 2011年5月、3(7) 821～833を参照されたい。過剰リン酸化された-シヌクレインが、毒性タンパク質の第2の典型であり、また、PP2Aが、その異常にリン酸化された状態を逆転させることができている；例えばLee Kang-Woo Leeら、Enhanced Phosphatase Activity Attenuates alpha-Synucleinopathy in a Mouse Model in Neurobiology of Disease、2011年5月11日、31(19) 6963～6971を参照されたい。いくつかの実施形態では、疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症およびピック病からなる群から選択される。

30

【0091】

本明細書で提供される化合物は、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者の気分障害を治療する方法にさらに使用することができる。いくつかの実施形態では、気分障害がストレス誘発性のうつ病である。

40

50

【0092】

式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者の尋常性ざ瘡を治療する方法も本明細書で提供される。

【0093】

式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者の心肥大を治療する方法が本明細書でさらに提供される。いくつかの実施形態では、心肥大が高血圧、心筋梗塞および弁膜性心疾患から選択される疾患に関連する。

【0094】

本明細書で提供される化合物を、式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者のウイルス感染症を治療する方法にさらに使用することができる。治療すべきウイルス感染症を引き起こし得るウイルスの例としては、それだけに限らないが、ポリオーマウイルス、例えはジョンカニンガムウイルス (JCV)、シミアンウイルス40 (SV40) またはBKウイルス (BKV)；インフルエンザ、ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、アデノウイルス、エプスタインバーウィルス (EBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、伝染性軟属腫ウイルス (MCV)；ヒトTリンパ球様ウイルス1型 (HTLV-1)、単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、サイトメガロウイルス (CMV)、B型肝炎ウイルス、ウシパピローマウイルス (BPV-1)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型、日本脳炎ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) および西ナイルウイルスが挙げられる。

【0095】

式Iの化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者の寄生虫感染症を治療する方法が本明細書でさらに提供される。治療すべき寄生虫感染症を引き起こし得る寄生虫の例としては、それだけに限らないが、プラスモジウム属 (Plasmodium) およびタイレリア属 (Theileria) が挙げられる。

【0096】

PP2A酵素は、細胞転写、細胞周期およびウイルス形質転換の調節に関与する。サイトメガロウイルス、パラインフルエンザ、DNA腫瘍ウイルスおよびHIV-1を含む多くのウイルスは、宿主の細胞活性を改変、制御または不活性化するために、PPA2を利用するための様々なアプローチを利用する [Garciaら、Microbes and Infection, 2, 2000, 401~407]。そのため、本明細書で提供される化合物を、式(I)の化合物の治療上有効量を患者に投与することによって患者のウイルス感染症を治療する方法にさらに使用することができる。治療すべきウイルス感染症を引き起こし得るウイルスの例としては、それだけに限らないが、ポリオーマウイルス、例えはジョンカニンガムウイルス (JCV)、シミアンウイルス40 (SV40) またはBKウイルス (BKV)；インフルエンザ、ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)、ヒトパピローマウイルス (HPV)、アデノウイルス、エプスタインバーウィルス (EBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、伝染性軟属腫ウイルス (MCV)；ヒトTリンパ球様ウイルス1型 (HTLV-1)、単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1)、サイトメガロウイルス (CMV)、B型肝炎ウイルス、ウシパピローマウイルス (BPV-1)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型、日本脳炎ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス (RSV) および西ナイルウイルスが挙げられる。

【0097】

PP2Aを含むセリン/スレオニンホスファターゼは、シナプス可塑性の調節に関与している (D.G.WinderおよびJ.D.Sweatt, Nature Reviews Neuroscience, 第2巻、2001年7月、461~474頁)。PP2A活性の持続的低下は、シナプスの長期増強 (LTP) の維持に関連しているので、ここに記載されているようなPP2A活性化剤という治療はシナプスLTPを逆転させ得る。コカインおよびメタンフェタミンなどの覚せい剤依存性薬物は、嗜癖および再発の病理の根底にある有害なシナプスLTPと関連している (L.Maoら、Neuron 67、2010年9月9日、およびA.Stipanovichら、Nature 第453巻

10

20

30

40

50

、2008、879～884頁)ので、ここに記載されるPP2A活性化剤は、覚せい剤乱用の治療薬として有用となり得る。

【0098】

シナプス構造およびシグナル伝達の異常は、自閉症スペクトラム障害と関連している(例えばY Chenら、CTTNBP2, but not CTTNBP2NL, regulates dendritic spinogenesis and synaptic distribution of the striation-PP2A complex, Molecular Biology of the Cell、23、2012年11月15日、4383～4392参照)。PP2Aは、樹状突起棘の正常な発達において重要であることが示されており、本発明の化合物による治療は、自閉症スペクトラム障害を改善または逆転させる可能性がある。

10

【0099】

略語および定義

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。有機化学者(すなわち、当業者)によって利用される略語の包括的なリストはJournal of Organic Chemistryの各巻の最初の号に現れる。「略語の標準的リスト」と題される表に典型的に示されるリストが、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に引用される用語の定義が複数ある場合は、特に明記しない限り、本節の定義が優先する。

20

【0100】

以下の略語および用語は、全体にわたって示される意味を有する:

A c = アセチル

A q = 水溶液

B o c = t - ブチルオキシカルボニル

B u = ブチル

c - = シクロ

D B A = ジベンジリデンアセトン

D C M = ジクロロメタン = 塩化メチレン = C H₂ C l₂

30

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

e q. または e q u i v. = 当量

E t = エチル

G C = ガスクロマトグラフィー

h = 時間

K H M D S = カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

m C P B A = メタ - クロロペルオキシ安息香酸

M e = メチル

メシリル(m e s y l) = メタンスルホニル

m i n. = 分

N M O または N M M O = N - メチルモルホリンオキシド

40

P g = 保護基

P h = フェニル

R T = 室温

s a t ' d または s a t . = 飽和

t - または t e r t = 第三級

T F A = トリフルオロ酢酸

T H F = テトラヒドロフラン

トシリル(t o s y l) = p - トルエンスルホニル

【0101】

本明細書で使用される場合、「含む(c o m p r i s i n g)」および「含む(i n c

50

l u d i n g) 」という用語またはそれらの文法的変形は明記される特徴、整数、ステップまたは構成要素を指定するものと解釈されるべきであるが、1つまたは複数の追加の特徴、整数、ステップ、構成要素またはそれらの群の追加を排除しない。この用語は、「からなる」および「本質的にからなる」という用語を包含する。

【 0 1 0 2 】

「から本質的になる」という句またはその文法的変形は、本明細書で使用される場合、明言される特徴、整数、ステップまたは構成成分を指定するものとみなされるべきであるが、1つまたは複数の追加の特徴、整数、ステップ、構成成分またはその群の付加を排除せず、ただし、追加の特徴、整数、ステップ、構成成分またはその群は主張される組成物または方法の基本的および新規な特徴を実質的には変化させないものとする。

10

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用される「患者」は、ヒトと他の動物、特に哺乳動物の両方を含む。したがって、方法は、ヒトの療法と獣医学用途の両方に適用可能である。いくつかの実施形態では、患者が哺乳動物、例えば靈長類である。いくつかの実施形態では、患者がヒトである。

【 0 1 0 4 】

治療は、疾患と診断された患者に本明細書に記載される化合物を投与することを含み得、活性症状を有さない患者に化合物を投与することを含み得る。逆に、治療は、特定の疾患を発症するリスクのある患者、または疾患の生理学的症状の1つもしくは複数を報告する患者に、この疾患の診断がなされなかったとしても、組成物を投与することを含み得る。

20

【 0 1 0 5 】

本発明の剤形に関連する「投与する」、「投与すること」または「投与」という用語は、剤形を、治療を必要とする対象の系に導入する行為を指す。本発明の剤形を1種または複数の他の活性剤（それぞれの剤形）と組み合わせて与える場合、「投与」およびその変形はそれぞれ、剤形と他の活性剤の同時および／または逐次導入を含むと理解される。記載される剤形のいずれかの投与には、並行投与、同時投与または逐次投与が含まれる。いくつかの状況では、療法がほぼ同時に、例えば互いに約数秒～数時間以内に投与される。

【 0 1 0 6 】

本明細書に記載される化合物の「治療上有効」量は、典型的には、所望の効果を達成するのに十分な量であり、疾患状態の性質および重症度、ならびに化合物の効力によって変化し得る。活性疾患の治療よりも予防のために異なる濃度を用いることができる事が認識されよう。治療上の利益は、患者が依然として根底にある障害に罹患しているにもかかわらず、患者で改善が観察されるような根底にある障害に関連する生理学的症状の1つまたは複数の改善によって達成される。

30

【 0 1 0 7 】

FO XO 転写因子タンパク質に関する「調節する」という用語は、FO XO 転写因子タンパク質およびFO XO 経路に関連するその生物学的活性の活性化を指す。FO XO 転写因子タンパク質の調節には、上方制御（すなわち、刺激すること、活性化または刺激）が含まれる。FO XO モジュレーターの作用様式は、例えば、リガンドとしてのFO XO 転写因子タンパク質への結合を介して、直接的であり得る。調節はまた、例えば、FO XO 転写因子タンパク質に結合してこれを活性化する別の分子に結合および／またはこれを修飾することを通して、間接的であり得る。

40

【 0 1 0 8 】

本明細書を通じて、用語および置換基はその定義を保持する。

【 0 1 0 9 】

C₁～C₂₀炭化水素には、アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールおよびこれらの組み合わせが含まれる。例としては、ベンジル、フェネチル、シクロヘキシリメチル、アダマンチル、カンフォリル（c a m p h o r y l）およびナフチルエチルが挙げられる。ヒドロカルビルは、唯一の元素構成成分とし

50

ての水素および炭素で構成される任意の置換基を指す。脂肪族炭化水素は、芳香族ではない炭化水素である；これらは飽和または不飽和、環式、直鎖状または分岐であり得る。脂肪族炭化水素の例としては、イソプロピル、2-ブテニル、2-ブチニル、シクロペンチル、ノルボルニル等が挙げられる。芳香族炭化水素には、ベンゼン（フェニル）、ナフタレン（ナフチル）、アントラセン等が含まれる。

【0110】

特記しない限り、アルキル（またはアルキレン）は、直鎖または分岐飽和炭化水素構造およびこれらの組み合わせを含むことを意図する。アルキルは、1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子のアルキル基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなどが挙げられる。

10

【0111】

シクロアルキルは、炭化水素のサブセットであり、3～8個の炭素原子の環状炭化水素基を含む。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ノルボルニルなどが挙げられる。

【0112】

特記しない限り、「炭素環」という用語は、環原子が全て炭素であるが、任意の酸化状態である環系を含むことを意図する。したがって、(C₃～C₁₀)炭素環は、シクロプロパン、ベンゼンおよびシクロヘキセンのような系を含む非芳香族系と芳香族系の両方を指し；(C₈～C₁₂)炭素多環は、ノルボルナン、デカリン、インダンおよびナフタレンのような系を指す。炭素環は、特に限定しない限り、単環、二環および多環を指す。

20

【0113】

複素環は、1～4個の炭素がN、O、およびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている脂肪族または芳香族炭素環残基を意味する。窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよい。特記しない限り、複素環は非芳香族（ヘテロ脂肪族）であっても芳香族（ヘテロアリール）であってもよい。複素環の例としては、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、インドール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキソール（置換基として存在する場合には、メチレンジオキシフェニルと一般的に呼ばれる）、テトラゾール、モルホリン、チアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、オキサゾール、オキサゾリン、イソキサゾール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどが挙げられる。ヘテロシクリル残基の例としては、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル（歴史的にはチオフェニルと呼ばれる）、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリルおよびテトラヒドロキノリニルが挙げられる。

30

【0114】

アルコキシまたはアルコキシルは、酸素を通して親構造に結合した直鎖または分岐構造の1～20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1～6個の炭素原子の基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが挙げられる。低級アルコキシは、1～4個の炭素を含有する基を指す。この用途の目的のために、アルコキシおよび低級アルコキシには、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシが含まれる。

40

【0115】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。一実施形態では、ハロゲンがフッ素または塩素原子であり得る。

【0116】

50

特記しない限り、アシルは、ホルミル、ならびにカルボニル官能基を通して親構造に結合した1、2、3、4、5、6、7および8個の炭素原子の直鎖、分岐、環状配置、飽和、不飽和および芳香族およびこれらの組み合わせの基を指す。例としては、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリルなどが挙げられる。低級アシルは、1～4個の炭素を含有する基を指す。二重結合酸素は、置換基自体として言及される場合、「オキソ」と呼ばれる。

【0117】

本明細書で使用される場合、「場合により置換された」という用語は、「未置換または置換された」と互換的に使用され得る。「置換された」という用語は、指定されたラジカルによる指定された基中の1個または複数の水素原子の置き換えを指す。例えば、置換されたアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル等は、各残基の1個または複数のH原子が、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アシル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ低級アルキル、カルボニル、フェニル、ヘテロアリール、ベンゼンスルホニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロアルコキシ、オキサアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル[-C(=O)O-アルキル]、アルコキシカルボニルアミノ[HNC(=O)O-アルキル]、アミノカルボニル(カルボキサミドとしても知られている)[-C(=O)NH₂]、アルキルアミノカルボニル[-C(=O)NH-アルキル]、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アルキル)(アリール)アミノアルキル、アルキルアミノアルキル(シクロアルキルアミノアルキルを含む)、ジアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルコキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、メルカブト、アルキルチオ、スルホキシド、スルホン、スルホニルアミノ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アシルアミノアルキル、アシルアミノアルコキシ、アシルアミノ、アミジノ、アリール、ベンジル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、オキサアルキル、アミノスルホニル、トリチル、アミジノ、グアニジノ、ウレイド、ベンジルオキシフェニルおよびベンジルオキシで置き換えられたアルキル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルを指す。「オキソ」はまた、「場合により置換された」に言及されている置換基の間に含まれる；オキソは二価基であるので、それが置換基として適切ではない状況(例えばフェニル上)が存在することが、当業者には認識されるであろう。一実施形態では、1、2または3個の水素原子が指定される基で置き換えられている。アルキルおよびシクロアルキルの場合、4個以上の水素原子がフッ素によって置き換えられていてもよい；実際、利用可能な全ての水素原子がフッ素によって置き換えられていてもよいだろう。好ましい実施形態では、置換基がハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アシル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノカルボニルオキサアルキル、カルボキシ、シアノ、アセトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノアリールスルホニル、アリールスルホニルアミノおよびベンジルオキシである。

【0118】

明細書および全ての独立請求項全体にわたって導入され、その定義を保持する場合に、置換基Rⁿが一般的に定義される。

実施例

10

20

30

40

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
1		25	
1a		25a	
1b		25b	
2		26	
2a		27	
2b		28	

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造	
3		29		
3a		30		10
3b		31		20
4		32		
4a		33		30
4b		34		40

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
5		35	
6		36	
7		37	
8		38	
9		39	
10		40	

10

20

30

40

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
11		41	
12		42	
13		43	
13a		44	
13b		45	
14		46	

10

20

30

40

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
14a		47	
14b		48	
15		49	
15a		50	
15b		51	
16		52	

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
16a		53	
16b		54	
17		55	
18		56	
19		57	
20		58	

10

20

30

40

化合物 I D	構造	化合物 I D	構造
21			
22			
23			
24			

【0119】

化合物の調製は、種々の化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適当な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。その目的に適した基は、化学の分野の標準的な教科書、例えば、T. W. Greene および P. G. M. Wuts による *Protective Groups in Organic Synthesis* [John Wiley & Sons、ニューヨーク、1999]、*Protecting Group Chemistry*、第1版、Oxford University Press、2000；および *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*、第5版、Wiley - Interscience Publication、2001で論じられている。

【0120】

本明細書に記載される多くの化合物は、参照により本明細書に組み込まれる、米国仮特許出願第62/201819号に示されるスキームによって調製することができる。一般に、化合物を、

(a) 式 X II の化合物

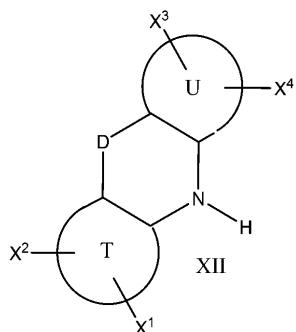
10

20

30

40

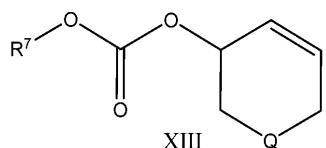
【化13】



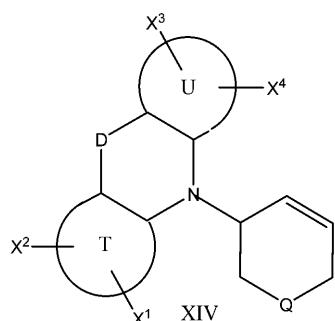
10

を式XIIIの化合物

【化14】

(式中、R⁷は(C₁~C₄)アルキルである)と、パラジウム触媒の存在下で反応させて、式XIVの生成物

【化15】



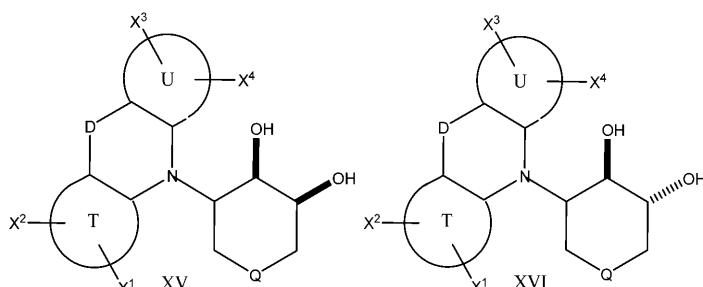
20

を得て、

式XIVの生成物を四酸化オスミウムで酸化してシスジオールXVを得る、またはメタクロロ過安息香酸で酸化し、引き続いて得られたエポキシドを加水分解してトランスジオールXVI：

30

【化16】



40

を得ることによって調製することができる。

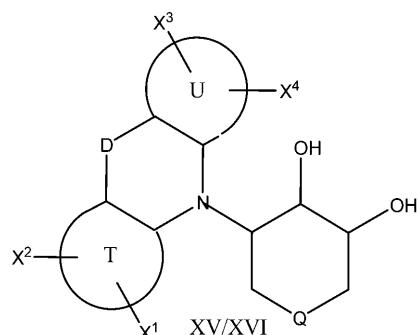
【0121】

XIVを生成するためにキラルパラジウム触媒を最初のステップで使用する場合、下流の全ての生成物について立体化学を制御することができる。

【0122】

式XV/XVIのジオール

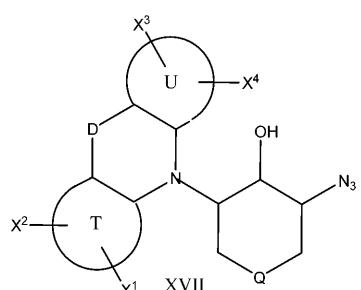
【化17】



10

を塩化チオニルまたはスルホニルクロリド（メタンスルホニルクロリドなど）と反応させて、スルホニル化生成物を得ることができ；スルホニル化生成物をアルカリ金属アジドと反応させて、式V I の3 - アジド - 4 - ヒドロキシ - 5 - (ヘテロアリール) 複素環：

【化18】



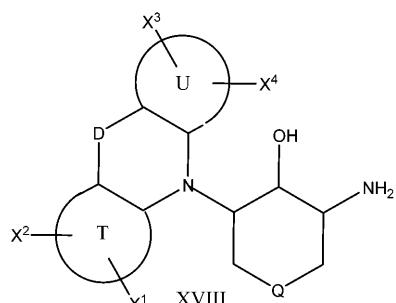
20

を得ることができる。

【0123】

アジドを還元して対応するアミン X V I I I :

【化19】



30

を得ることができる。

【0124】

好都合な還元剤はトリフェニルホスフィンであるが、アジドをアミンに還元するために使用することができる当業者に知られている多くの手順がある。アミン X V I I I を適切なスルホニルクロリドと反応させて、Y が OH であり、Q が酸素である本明細書に記載される生成物を得ることができる。Q が NR である場合、化合物を上記と同じ様式で生成することができるが、R は最初に t - Boc または Cbz などの保護基である。次いで、保護基を、合成が完了した後に開裂し、得られた NH を、当技術分野で周知の手順によって必要とされる任意のアシル化剤またはアルキル化剤と縮合する。環窒素へのアリールまたはヘテロアリール部分の導入は、4 - ニトロフェニルまたは求電子性ヘテロ芳香族系（4 - ピリミジニル系など）などの電子不足芳香族系の SNAr 置換反応によって達成することができる。

40

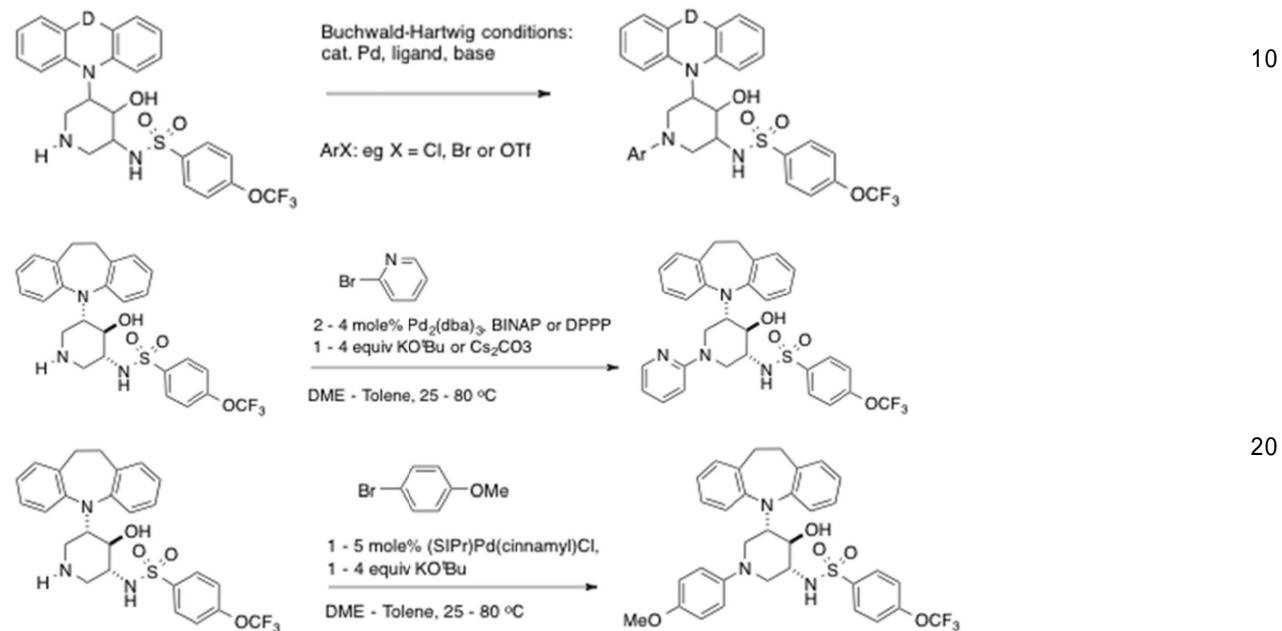
【0125】

より一般的には、環窒素のアリール化またはヘテロアリール化は、パラジウム媒介 N - アリールアミノ化：Buchwald - Hartwig 反応によって達成することができる。例えば N . Marion ら、「Modified (NHC) Pd (allyl) Cl

50

(NHC)N-Heterocyclic Carbene Complexes for Room-Temperature Suzuki-Miyaura and Buchwald-Hartwig Reactions」J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101またはJ. P. Wolfeら「Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation」を参照されたい。本開示の化合物に適用される例を以下のスキームに示す：

【化20】

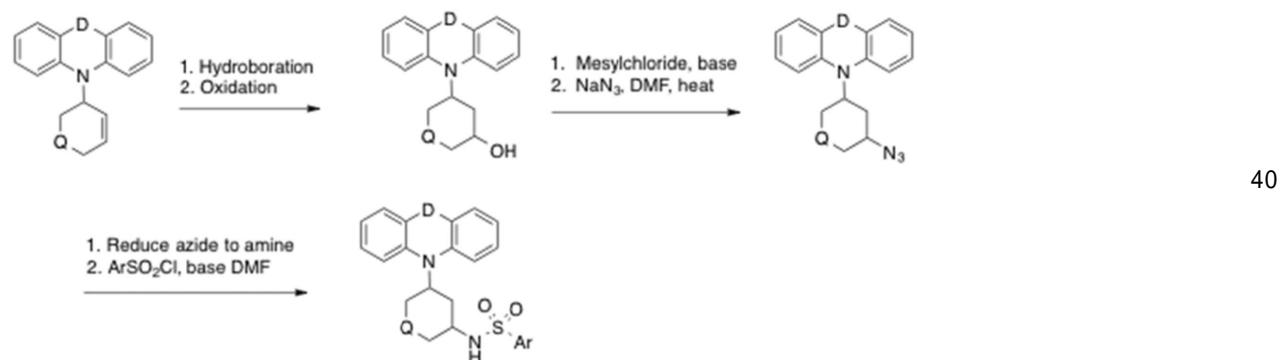


Qが硫黄である場合、環はスルホン酸化状態で開始する、またはアリルオレフィンをジヒドロキシル化する際にスルホンに酸化する。

【0126】

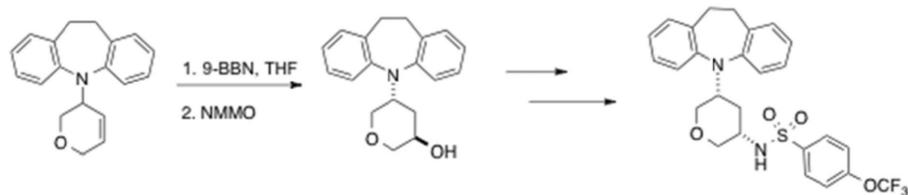
Yが水素である化合物が望ましい場合、オレフィンXIVを9-BBNなどの立体障害のあるヒドロホウ素化剤で処理し、引き続いでアルキルボロンをN-メチルモルホリン-N-オキシドまたは過酸化水素水などの酸化剤でアルコールに酸化することができる。アルコール中間体を、メシレートなどの脱離基に変換し、アジドで置換する。これを、還元および適切なアリールスルホニルクロリドとの反応によって、目的化合物に引き継ぐ。このプロセスを以下のスキームに示す：

【化21】



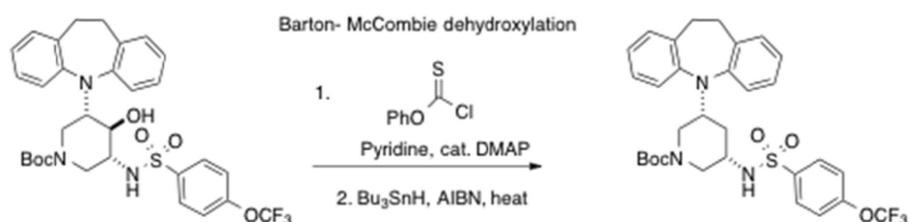
例えば：

【化 2 2】



あるいは、Y = H である化合物を、例えば W. Hartwig、「Modern Methods For The Radical Deoxygenation of Alcohols」、Tetrahedron 第39巻、第16号、2609頁(1983) に記載されるラジカル媒介脱酸素プロセスを介して入手することができる。本発明の化合物に適用されるこのタイプの変換 (Barton-McCombie 条件) の一例を以下に示す：

【化 2 3】

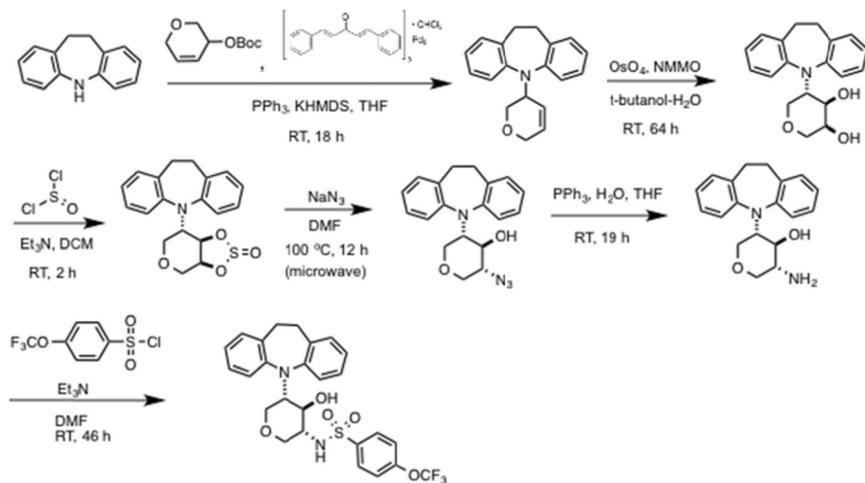


【0127】

代表的な合成を以下に提示する：

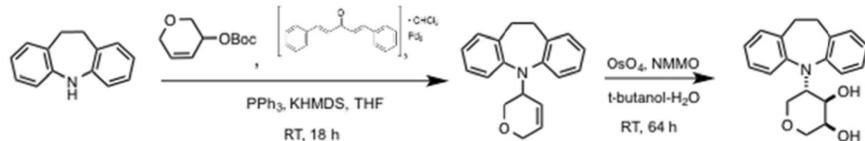
実施例 1 の合成スキーム：

【化 2 4】



実験：

【化 2 5】



【0128】

Rac-(3S, 4R, 5S)-5-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4-ジオール：

【0129】

20 mL の Biotage (登録商標) マイクロ波反応バイアル (バイアル A) に、Pd₂.dba₃.CHCl₃ (0.207 g, 0.200 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.157 g, 0.600 mmol) を装入した。バイアルを密閉し、排気

10

20

30

40

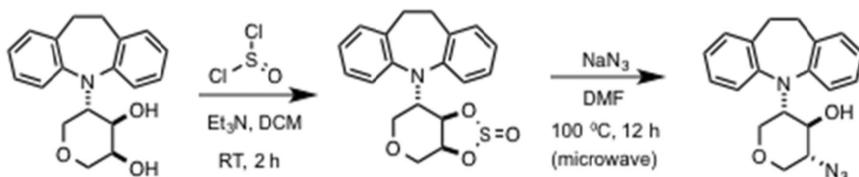
50

し、アルゴンを3回充填した。乾燥脱気ジクロロメタン(7.50mL)をこのバイアルに添加し、混合物を室温で60分間攪拌した。別の20mLのBiotaage(登録商標)マイクロ波反応バイアル(バイアルB)に、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(0.781g、4.00mmol)および乾燥脱気ジクロロメタン(7.50mL)、引き続いでカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(3.60mL、3.60mmol、THF中1M溶液)を装入し、混合物を室温で60分間攪拌した。60分間攪拌した後、Rac-tert-ブチル(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カーボネート(0.961g、4.80mmol)をバイアルAに添加し、その全ての内容物をバイアルBに移し、反応混合物を室温で18時間攪拌した。この時点で、反応混合物をシリカゲル上で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(SiO₂;ヘキサン中1%酢酸エチル)に供して、わずかに粗5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(0.431g)を得て、これを次のステップにもっていった。

【0130】

5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン(0.431g、1.55mmol)、4-メチルモルホリンN-オキシド-水和物(0.400g、3.42mmol)および四酸化オスミウム(0.32mL、0.032mmol、tert-ブタノール中2.5%)のtert-ブタノール(2.20mL)および水(0.43mL)中溶液を室温で64時間攪拌した。両方のバッチからの反応混合物を固体重亜硫酸ナトリウムで処理し、1時間攪拌し、シリカ上で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0%~66%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製すると、標記化合物(0.242g、2ステップにわたって20%)が得られた。¹H NMR(600MHz, MeOD) 7.27(2H, br s), 7.11-7.08(4H, m), 6.95(2H, t, J=7.2Hz), 4.21-4.18(1H, m), 4.02(2H, dd, J=12.0, 2.4Hz), 3.95-3.92(1H, m), 3.64-3.61(3H, m), 3.47(2H, dd, J=11.4, 3.6Hz), 2.72(2H, br s); ¹³C NMR(150MHz, MeOD) 136.4, 129.7, 126.7, 124.0, 123.7, 68.7, 68.2, 67.0, 65.8, 60.0, 31.7; LCMS m/z 312.1592([M+H⁺]), C₁₉H₂₂NO₃ requires 312.1595.

【化26】



【0131】

Rac-(3R,4R,5S)-3-アジド-5-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール:

【0132】

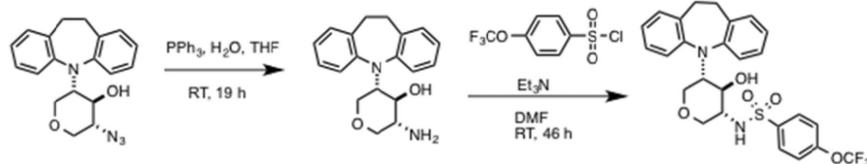
Rac-(3S,4R,5S)-5-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4-ジオール(0.188g、0.603mmol)のジクロロメタン(1.50mL)中溶液を0℃に冷却し、トリエチルアミン(0.669mL、4.82mmol)で処理し、次いで、塩化チオニル(0.131mL、1.81mmol)を滴加した。反応混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、ジクロロメタンと水に分配した。有機層を濃縮して残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中17%酢酸エチル)に供して、わずかに粗Rac-(3aS,7S,7aR)-7-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)テトラヒドロ-3aH-[1,3,2]ジオキサチオロ[4,5]

- c] ピラン - 2 - オキシド (0 . 0 8 8 g) を得て、これを次のステップにもっていった。

【 0 1 3 3 】

R a c - (3 a S , 7 S , 7 a R) - 7 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) テトラヒドロ - 3 a H - [1 , 3 , 2] ジオキサチオロ [4 , 5 - c] ピラン 2 - オキシド (0 . 0 8 8 g 、 0 . 2 4 6 m m o l) の D M F (1 . 5 0 m L) 中溶液をアジ化ナトリウム (0 . 0 1 9 g 、 2 . 9 5 m m o l) で処理し、マイクロ波中で 12 時間、 100 °C に加熱した。反応混合物を飽和 N H 4 C l 水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (S i O 2 、 6 % ~ 1 3 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、標記化合物 (0 . 0 3 9 g 、 2 ステップにわたって 19 %) が得られた。¹ H N M R (6 0 0 M H z , M e O D) δ 7 . 3 5 (2 H , b r s) , 7 . 1 1 - 7 . 0 7 (4 H , m) , 6 . 9 7 (2 H , b r s) , 4 . 2 8 - 4 . 2 7 (1 H , m) , 3 . 8 5 - 3 . 7 9 (2 H , m) , 3 . 5 1 - 3 . 4 6 (3 H , m) , 3 . 3 0 (1 H , b r s) , 3 . 2 5 - 3 . 2 0 (1 H , m) , 2 . 9 2 - 2 . 8 7 (1 H , m) , 2 . 7 1 (2 H , b r s) ; ¹ C N M R (1 5 0 M H z , M e O D) δ 1 4 6 . 2 , 1 3 8 . 4 , 1 3 5 . 6 , 1 2 9 . 7 , 1 2 6 . 4 , 1 2 4 . 2 , 7 4 . 4 , 6 9 . 8 , 6 8 . 3 , 6 6 . 8 , 6 4 . 5 , 3 2 . 5 ; L C M S m / z 3 3 7 . 1 6 5 2 ([M + H ⁺] , C _{1 9} H _{2 1} N ₄ O ₂ requires 3 3 7 . 1 6 6 0) .

【 化 2 7 】



【 0 1 3 4 】

R a c - N - ((3 R , 4 R , 5 S) - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド :

【 0 1 3 5 】

R a c - (3 R , 4 R , 5 S) - 3 - アジド - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (0 . 0 3 9 g 、 0 . 1 1 6 m m o l) の T H F (1 . 0 0 m L) 中溶液を 0 °C に冷却し、 P P h ₃ (0 . 0 3 3 g 、 0 . 1 2 8 m m o l) 、 H ₂ O (0 . 0 0 1 m L 、 0 . 0 5 5 m m o l) で処理し、室温で 19 時間攪拌した。溶液を濃縮乾固し、最小量のジクロロメタンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 1 0 0 % ヘキサン、 5 0 % 酢酸エチル - ヘキサン、 5 % 、メタノール - ジクロロメタン、 1 7 : 2 : 1 ジクロロメタン : メタノール : 3 5 % 水酸化アンモニウム) によって精製すると、わずかに粗 R a c - (3 R , 4 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (0 . 0 2 7 g) が得られ、これを次のステップにもっていった。

【 0 1 3 6 】

R a c - (3 R , 4 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (0 . 0 2 7 g 、 0 . 0 9 5 m m o l) の D M F (1 . 0 0 m L) 中溶液を 0 °C に冷却し、トリエチルアミン (0 . 0 5 3 m L 、 0 . 3 8 2 m m o l) および 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 1 8 m L 、 0 . 1 0 5 ミリモル) で処理した。混合物を室温に加温し、46 時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を食塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。残渣を最小量のジクロロメタンに溶解し、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 9 % ~ 2 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) によつ

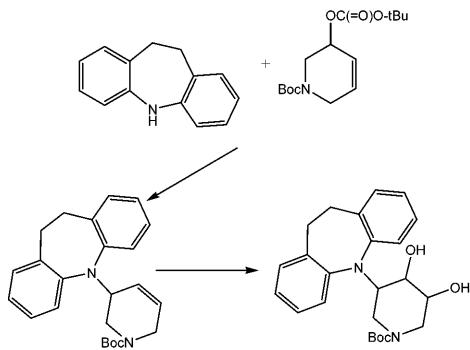
て精製すると、標記化合物 (0.031 g、2ステップにわたって51%) が得られた。

¹H NMR (600 MHz, MeOD) 7.86 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 - 7.07 (4H, m), 6.97 (2H, br s), 4.18 (1H, dd, J = 11.4, 3.6 Hz), 3.77 (1H, td, J = 8.4, 4.2 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.4, 4.2 Hz), 3.60 (1H, br s), 3.48 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.37 (2H, t, J = 10.2 Hz), 3.18 (1H, td, J = 8.4, 4.8 Hz), 3.05 (1H, t, J = 10.8 Hz), 2.72 (2H, br s); ¹³C NMR (150 MHz, MeOD) 151.8, 146.5, 140.2, 136.8, 129.9, 129.2, 126.3, 125.2, 124.0, 120.9, 70.4, 69.5, 68.7, 64.9, 56.5, 32.1; LCMS m/z 535.1501 ([M + H⁺], C₂₆H₂₆F₃N₂O₅S requires 535.1510). 10

【0137】

ピペリジン実施例. *tert*-ブチル3,4-ジヒドロキシ-5-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート:

【化28】



tert-ブチル5-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (0.500 g、2.50 mmol) のTHF (8.0 mL) 中溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、0.99 mL、2.50 mmol)を-78で添加する。得られた溶液を0に加温し、5分間攪拌した後、THF (4.0 mL) 中ジ-*tert*-ブチルジカルボネート (0.600 g、2.76 mmol)を添加する。反応物を室温に加温し、17時間攪拌する。次いで、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、0%~3%酢酸エチル-ヘキサン) によって精製して、粗*tert*-ブチル5-((*tert*-ブチルシカルボニル)オキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (0.825 g) を無色油として得て、これをさらに精製することなく次のステップにもっていく。

【0138】

5 mLのBiotope(登録商標)マイクロ波反応バイアルに、Pd₂.dba₃·CHCl₃ (0.025 g、0.024 mmol) および (R,R)-DACH-フェニルTrost配位子 (0.052 g、0.075 mmol) を装入する。バイアルを密閉し、排気し、アルゴンを3回充填する。乾燥脱気ジクロロメタン (1.25 mL) をこのバイアルに添加し、混合物を室温で30分間攪拌する。ラセミ*tert*-ブチルシクロヘキサ-2-エン-1-イルカルボネート (0.359 g、1.20 mmol) をバイアルに添加し、内容物を、乾燥脱気ジクロロメタン (1.50 mL) 中10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン (0.50 mmol) を含有する別の5 mL Biotope(登録商標)マイクロ波反応バイアルに移した。反応混合物を、室温で10日間攪拌する。この時点で、反応混合物をシリカゲル上で蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (SiO₂；ヘキサン中0%~5%酢酸エチル) に供して、粗(R)-*tert*-ブチル5-

20

30

40

50

チル 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートを得て、これを精製することなく次の工程にもっていく。

【 0 1 3 9 】

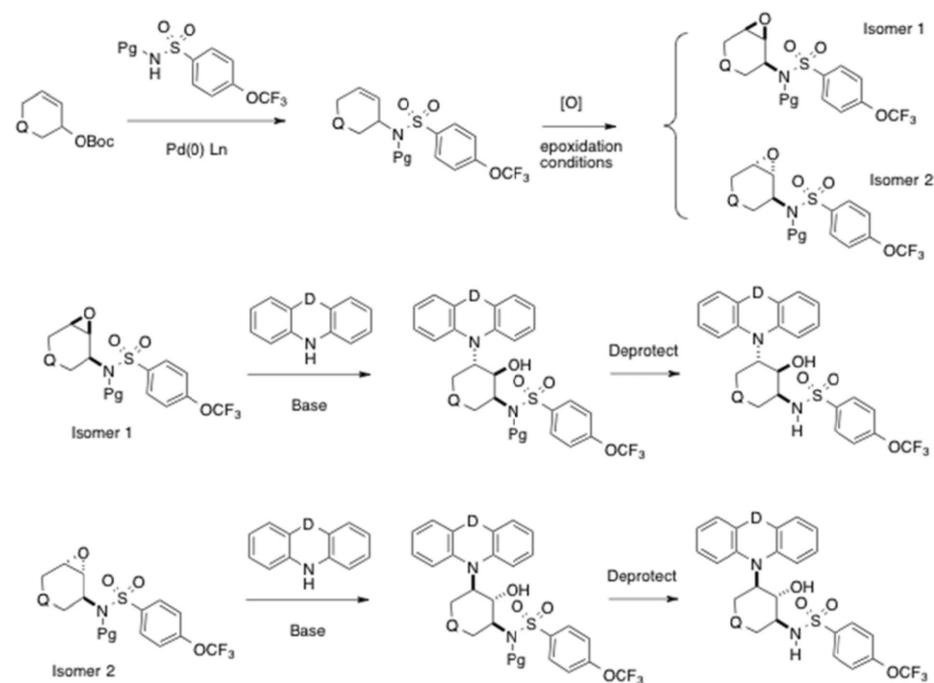
(R) - t e r t - ブチル 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (0 . 3 4 6 m m o l) 、 4 - メチルモルホリン N - オキシド - 水和物 (0 . 0 8 9 g 、 0 . 7 6 1 m m o l) および四酸化オスミウム (0 . 0 8 0 m L 、 0 . 0 0 7 m m o l 、 t e r t - ブタノール中 2 . 5 %) の t e r t - ブタノール (2 . 0 m L) および水 (0 . 4 0 m L) 中溶液を室温で 4 2 時間攪拌する。反応混合物を固体亜硫酸水素ナトリウム溶液で 10 处理し、1 時間攪拌し、シリカゲル上で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 0 % ~ 7 0 % 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製すると、(R) - t e r t - ブチル 5 - (1 0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [b , f] アゼピン - 5 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレートが得られる。

【 0 1 4 0 】

代わりのエポキシ化経路

一般的スキーム (1)

【 化 2 9 】



【 0 1 4 1 】

本出願に記載される P P 2 A モジュレーターへの代替経路を、複素環式アリルカーボネートを最初にパラジウム触媒の存在下で保護アリールスルホンアミドと反応させるスキーム (1) に概説する。これは、T r o s t - D A C H ビスホスフィンなどのキラル配位子を使用することにより、新たに形成されたキラル中心の制御下で実施することができる。したがって、タイプ (i) の試薬を、場合により保護されたアリールスルホンアミド (i i) 、例えば 4 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミドと、キラルパラジウム触媒の存在下で反応させて、鏡像異性的に濃縮されたタイプ (i i i) のアリルアリールスルホンアミドを得る。保護基 P g には、それだけに限らないが、ベンジルおよび置換ベンジル基またはアルコキシカルボニル基、例えば B o c または C b z が含まれる。保護されたアリールスルホンアミド (i i i) を、非ジアステレオ選択的様式でエポキシ化して、エポキシドのジアステレオマー混合物、(i v) を得て、これをクロマトグラフィー技術によって分離する；あるいは、立体選択的エポキシ化によって、1 つのジアステレオマーを優先的に入手する。エポキシ化試薬には、遷移金属イオン触媒作用を伴う、ペルオキソ酸 40

10

20

30

40

50

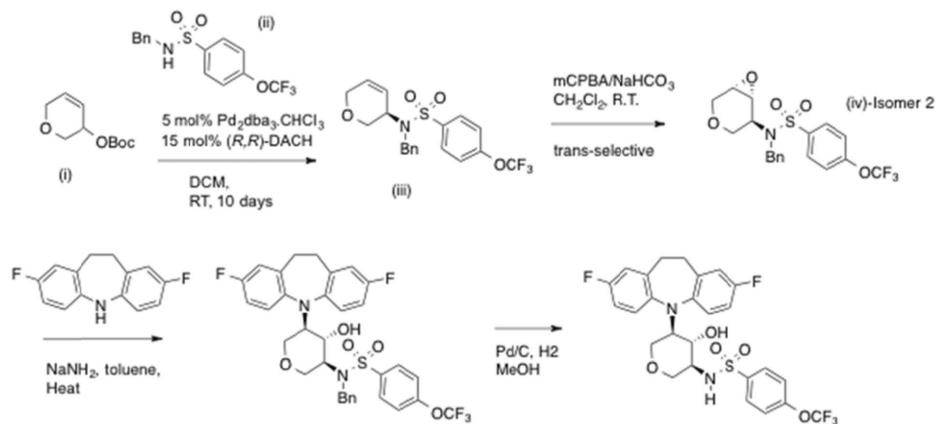
(mCPBAなど)、ジオキシラン(ジメチルジオキシランなど)、オキサジリジン(3-フェニル-2-トシリ-1,2-オキサジリジンなど)、またはヒドロペルオキシド(t-ブチルヒドロペルオキシドなど)が含まれる。非プロトン性溶媒中、ナトリウムアミド、水素化ナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドなどの塩基の存在下で、場合により置換されたジベンゾアゼピンまたはフェノチアジンなどの三環式部分で処理し、引き続いて元のPgの選択に適した条件下で脱保護することによって、化合物(iv)のいずれかの異性体をPP2A活性化剤に変換する。あるいは、(iv)のジアステレオマー混合物を繰り越し、最後から2番目のベンジル保護段階または最終脱保護生成物で異性体を分離することができる。

[0 1 4 2]

10

このプロセスの具体例をスキーム 2 に示す。

【化 3 0 】



【 0 1 4 3 】

(R)-N-ベンジル-N-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(iii)の合成:

【 0 1 4 4 】

典型的な手順を使用して、N-ベンジル-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(0.200 g, 0.603 mmol)をtert-ブチル(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カーボネート(0.289 g, 1.45 mmol)と(R,R)-L1の存在下で10日間反応させると、(R)-N-ベンジル-N-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(0.228 g, 92%)が得られた。¹H NMR (600 MHz, MeOD) 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.26-7.20 (3H, m), 5.93 (1H, d, J = 10.2 Hz), 5.41 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.66-4.63 (1H, m), 4.48-4.44 (2H, m), 3.98-3.91 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 12.0, 4.2 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 12.0, 3.6 Hz); ¹³C NMR (150 MHz, MeOD) 152.0, 140.0, 138.6, 132.0, 129.3, 127.9, 127.0, 123.0, 121.2, 119.6, 68.1, 64.5, 51.6, 48.3; HPLC 分析: (CHIRALPAK IA-3, 70:30ヘキサン-EtOH-ジエチルアミン、1.0 mL/分、UV: 254 nm)、tR = 2.72 分(微量)、5.10 分(多量); HPLC 分析: > 94% ee。この様式で生成した物質は []²⁵D = -93.0° (c = 1.0, CH₃OH) を示した; HRMS m/z 414.0989 ([M+H⁺], C₁₉H₁₉F₃NO₄S は 414.0988 を要する)。

〔 0 1 4 5 〕

中間体 (i ii) のトランス-立体選択的エポキシ化を、O'Brienら、Organic Letters、第5巻、4955~4957頁、2003を用いて行って、エポキシド中間体、(i v)-異性体2を得る。エポキシド開環を、50~100で1~

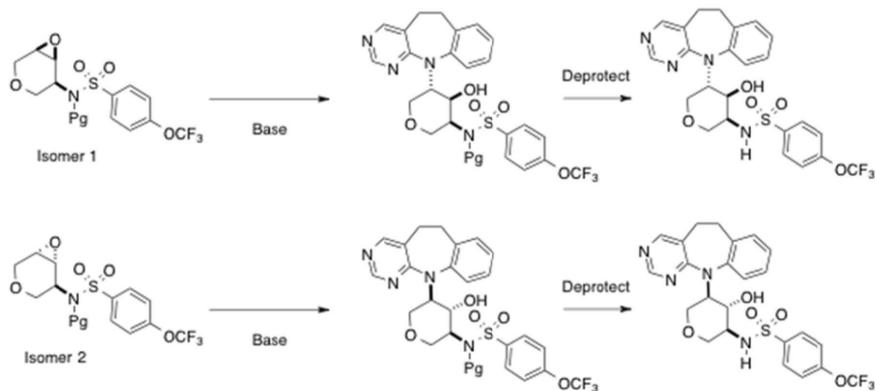
24時間加熱して、トルエン中 NaNH_2 などの塩基の存在下、2,8-ジフルオロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピンを用いて行う。ベンジル基の脱保護を、パラジウム炭素または水酸化パラジウムなどの触媒を用いた水素化分解によって行って、PP2A モジュレーター、N-(3S,4S,5R)-5-(2,8-ジフルオロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドを得る。

【0146】

この合成アプローチを、スキーム3に示されるヘテロ芳香族三環式部分を含有するものを含む他の系の合成にも使用することができる。

スキーム3

【化31】



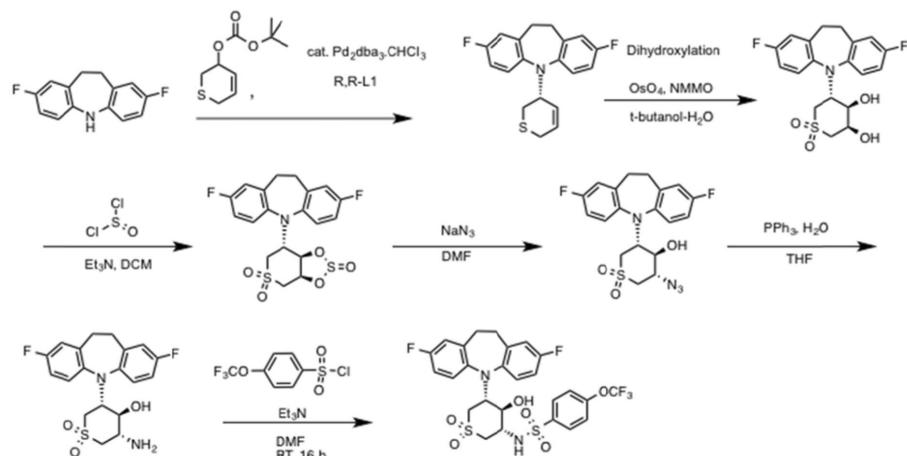
【0147】

環状スルホン、 $Q = \text{SO}_2$

3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-3-オールの合成は、Evansら、J. Am. Chem. Soc. 2000、第122巻、7095~7920頁に記載されている。これを既に記載されるようにtert-ブチル(3,6-ジヒドロ-2H-チオピラン-3-イル)カーボネートに変換し、PP2A モジュレーターの合成に2通りの方法で用いることができる。まず、追加の酸化剤を使用してもよいことを除いて、条件はピランについて記載されるものと同様であるスキーム4の実施例に示されるように、ジヒドロキシリ化ステップによって環硫黄の酸化を行うことができる。延長された反応時間または加熱を、ジヒドロキシリ化ステップで使用することもできる。

スキーム4

【化32】



【0148】

環状スルホンへの第2の経路をスキーム5に示す；同様に追加の酸化剤または延長された反応時間をエポキシ化ステップに使用して環硫黄の酸化を行うことができる。

10

20

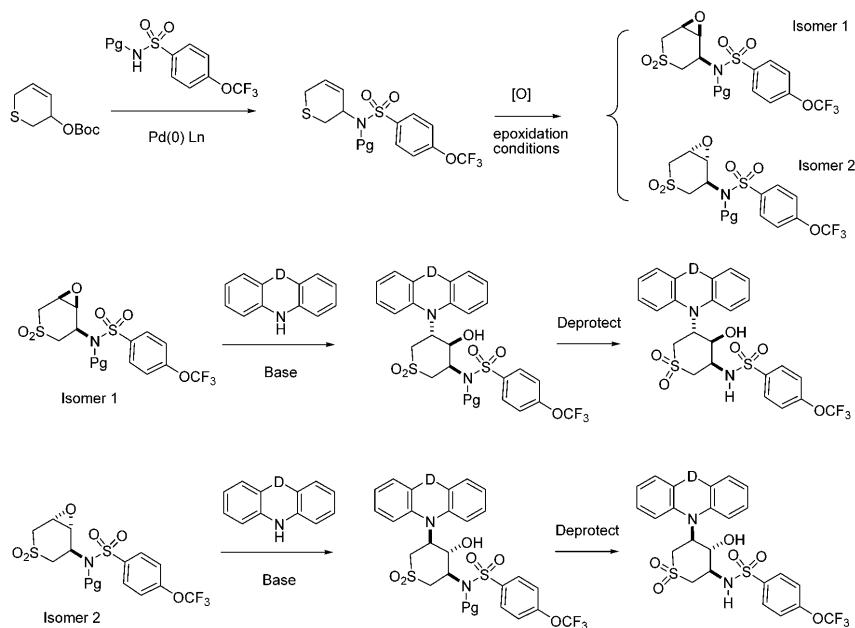
30

40

50

スキーム 5

【化 3 3】



【0149】

20

単一エナンチオマーが望まれる場合、キラルHPLCによるラセミ材料のクロマトグラフィー分離を使用してもよいし、または既知の配置の光学的に濃縮されたヒドロキシ複素環からの立体選択的合成を使用してもよい。さらに、合成における中間体を分離して、次いで、光学的に富んだ物質を繰り越してもよい。例えば、ラセミジオール(XV/XVI)を、CHIRALPAK (登録商標) IF-3カラム、70:30ヘキサン-EtOH、1mL/分を使用するキラルHPLCによって分割することができる。

【0150】

細胞生存率アッセイ (IC₅₀ 決定)

【0151】

細胞生存率アッセイをDenizot, F. および R. Lang, Journal of Immunological Methods, 1986, 89(22): 271~277頁に従って行った。H1650肺がん細胞を、12ウェルプレート中150000個細胞/ウェルで蒔いた。蒔いた24時間後に、細胞を増加する濃度の薬物および対照で記載されるように処理した。薬物処理の48時間後に、細胞を3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミド(MTT)100μLで処理し、37℃で2時間インキュベートした。その後、MTT溶液をn-プロピルアルコール300μLと交換し、96ウェルプレートに再分割した。3連で600nmにおける96ウェルプレートリーダーを用いて、各溶液の分光光度分析を行った。結果を表1に示す：

【0152】

40

【表1】

細胞生存率データ

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
1	15

【0153】

コロニー形成アッセイ

【0154】

クローン原性アッセイについてのプロトコルは、Sangodkarら、J Clin Invest 2012; 122: 2637~51に従う。

50

【0155】

細胞培養および染色：A5491ucおよびH1650細胞の両方について、500個の細胞を6ウェルプレートの各ウェルに播種し、薬物処理24時間前に付着させる。翌日、細胞を適当な用量の薬物または等体積のDMSOのいずれかで処理する（各条件について2連を処理する）。各条件について、最初の処理の4日後に、枯渇培地を等薬物用量を含有する新鮮な培地と交換する。最初の処理の7日後（A5491uc）または8日後（H1650）に細胞を回収する。手短に言えば、培地を各ウェルから吸引し、細胞を冰冷PBSで2回洗浄し、次いで、プレートを室温で4時間乾燥させる。細胞を、蒸留水中10%メタノールおよび10%冰酢酸を含有する固定溶液で1時間固定し、次いで、メタノールに溶解した1%（w/v）クリスタルバイオレットで一晩染色する。翌日、染色液をウェルから吸引し、コロニー計数前にプレートを蒸留水で穏やかに洗浄して過剰な染色剤を除去する。コロニーをChemidoc XRS+（Bio-Rad）で画像化し、画像を8ビットTIFFファイルとしてエクスポートする。コロニーサイズを4~400スクエアピクセル（square pixel）の間として定義し、最小円形度を0.6に設定して、ImageJのColony Counterプラグインを用いてコロニーを計数する。2連のウェルを平均して各条件について単一の値を得る。A5491uc細胞についての結果（コロニー数）およびH1650細胞についての結果（コロニー数）を別々に分析することができる。

【0156】

インビボがんモデル

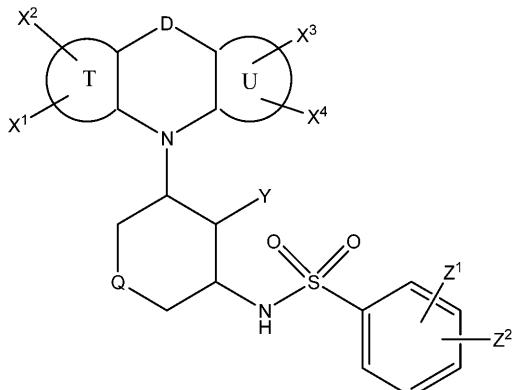
化合物のインビボ効果を評価するために、肺がん細胞株H441の皮下異種移植片を作製する。細胞（ 5×10^6 個）を6~8週齢の雄BALB/c nu/nuマウス（Charles River、Wilmington、MA）の右側腹部に注射する。腫瘍体積をノギス測定によって1週間に2回評価する。マウスを、初期腫瘍体積平均100mm³/群に基づいて処理群にランダム化する。マウスに、例えば、15mg/kg QD、15mg/kg BID、50mg/kg QDまたは50mg/kg BIDを経口胃管投与によって投与する。マウス腫瘍を試験の期間中1週間に2回測定する。マウス体重を毎週記録し、処理中のマウス体重の百分率を以下のように計算する：各時点での体重/初期体重×100。毒性の徴候（粘液性下痢、腹部硬直および体重減少）について動物を観察する。マウスは30日間処理を受け、マウスを最後の投与の2時間後に屠殺する。次いで、腫瘍を切除し、ホルマリン固定と液体窒素中の瞬間凍結の両方のために切断する。

【0157】

本発明の種々の実施形態を、以下の本文に記載することができる：

[1]式：

【化34】



（式中、

Dは-S-、-（CH₂CH₂）-および-CH=CH-から選択され；

Tはベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

10

20

30

40

50

Uはベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

X¹、X²、X³およびX⁴はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキルチオ、-NR¹R²、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹および-SO₂NR¹R²から独立に選択され；

R¹およびR²はそれぞれ、水素および(C₁～C₆)アルキルからなる群から独立に選択され；

Qは-O-、S(O)_n-および-NR-から選択され；

nは0、1または2であり；

10

Rは水素；場合により置換された(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール；-SO₂R³；-SO₂NR³R⁴；-C(=O)R⁵；-C(=O)OR⁵；または-C(=O)NR³R⁴から選択され；(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール上の前記置換基はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁～C₄)アルキルアミノ、(C₁～C₄)ジアルキルアミノ、(C₁～C₄)アシルアミノ、(C₁～C₄)アルキルスルホニル、(C₁～C₄)アルキルチオ、(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)ハロアルコキシおよび(C₁～C₄)アルコキシからなる群から選択され；

R³およびR⁴はそれぞれ、水素、(C₁～C₆)アルキル、アリールおよびアリールアルキルから独立に選択され、前記アリールまたはアリールアルキルのアリールは場合により、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁～C₄)アルキルアミノ、(C₁～C₄)ジアルキルアミノ、(C₁～C₄)アシルアミノ、(C₁～C₄)アルキルスルホニル、(C₁～C₄)アルキルチオ、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)ハロアルコキシまたは(C₁～C₄)アルコキシで置換されており；

20

R⁵は水素、場合により置換された(C₁～C₄)アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基は(C₁～C₃)アルキル、OR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂および複素環からなる群から選択され；

30

Yは水素またはヒドロキシルから選択され；

Z¹およびZ²はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-NR¹R²、-NR¹C(O)R²、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹および-SO₂NR¹R²からなる群から独立に選択される)の化合物。

[2] Dが-S-である、上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[3] Dが-(CH₂CH₂)-である、上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

40

[4] TおよびUがそれぞれ独立に、ベンゼン環およびピリジンからなる群から選択される、上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[5] TおよびUの少なくとも一方がベンゼン環である、上記の[4]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[6] TおよびUの両方がベンゼン環である、上記の[5]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[7] Yがヒドロキシルである、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[8] Yが水素である、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

50

[9] Q が - N R - である、上記の [1]、[2]、[3]、[4]、[5] もしくは [6] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[10] R が水素；場合によりヒドロキシ、フルオロまたは (C₃ ~ C₇) シクロアルキルの 1 つまたは複数で置換された (C₁ ~ C₆) アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの 1 つまたは複数で置換された (C₃ ~ C₇) シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの 1 つまたは複数で置換されたアリール；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの 1 つまたは複数で置換されたアリール；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C₁ ~ C₃) ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの 1 つまたは複数で置換されたアリール； - SO₂ R³； - SO₂ NR³ R⁴； - C(=O) R⁵； - C(=O) OR⁵；または - C(=O) NR³ R⁴ から選択され；

R³ がそれぞれ、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) ハロアルキル、アリールおよびアリールアルキルから選択され、前記アリールまたはアリールアルキルのアリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C₁ ~ C₄) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₄) ジアルキルアミノ、(C₁ ~ C₄) アシルアミノ、(C₁ ~ C₄) アルキルスルホニル、(C₁ ~ C₄) アルキルチオ、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシおよび(C₁ ~ C₄) アルコキシの 1 つまたは複数で置換されており；

R⁴ がそれぞれ、水素およびメチルから選択され；

R⁵ が場合により置換された (C₁ ~ C₄) アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基が OH、OMe、NH₂、NHMe、N(Me)₂ または複素環の 1 つまたは複数から選択される。

上記の [9] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[11] R が水素；場合によりヒドロキシまたはフルオロの 1 つまたは複数で置換された (C₁ ~ C₃) アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの 1 つまたは複数で置換された (C₃ ~ C₇) シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチルまたはメチルの 1 つまたは複数で置換されたフェニル；あるいは場合により 1 個または 2 個のメチル基で置換された窒素含有ヘテロアリールから選択される、上記の [10] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[12] R が - C(=O) R⁵ である、上記の [9] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[13] R⁵ が場合により OR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂ および複素環で置換されたメチルから選択される、上記の [12] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[14] R が - C(=O) OR⁵ である、上記の [9] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[15] R⁵ が、その各々が OR¹ で置換されていてもよいフェニルおよび (C₁ ~ C₄) アルキルからなる群から選択される、上記の [14] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[16] R が - SO₂ R³ である、上記の [9] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[17] R³ が水素、(C₁ ~ C₆) アルキルおよびアリールからなる群から選択され；前記アリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたは (C₁ ~ C₄) アルコキシで置換されている、上記の [16] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[18] R が SO₂ NR³ R⁴ である、上記の [9] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[19] R³ が水素、(C₁ ~ C₃) アルキルおよび場合により置換されたアリールからなる群から選択され；R⁴ が水素またはメチルである、上記の [18] の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

10

20

30

40

50

[20] Rが- C(=O)NR³R⁴である、上記の[9]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[21] R³が水素、(C₁~C₃)アルキルおよび場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたはメトキシで置換されたアリールからなる群から選択され；R⁴が水素またはメチルである、上記の[20]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[22] Qが-O-である、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[23] X¹、X²、X³およびX⁴の0、1つまたは2つがそれぞれ、ハロゲンおよび(C₁~C₆)ハロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[24] X¹、X²、X³およびX⁴の0、1つまたは2つがそれぞれ、クロロ、フルオロおよび(C₁~C₃)フルオロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の[23]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[25] Z¹およびZ²がそれぞれ、水素、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₁~C₆)ハロアルコキシから独立に選択される、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

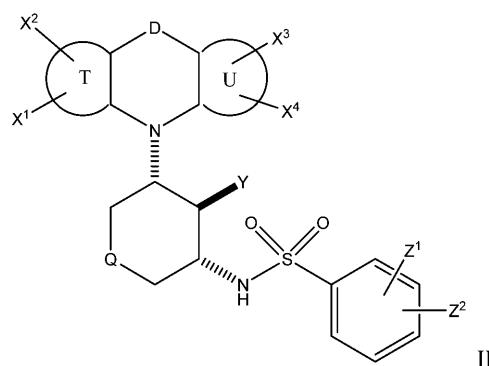
[26] Z¹が水素であり、Z²が水素、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₁~C₆)ハロアルコキシから選択される、上記の[25]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[27] Z²が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、上記の[26]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[28] Z²がフェニル環とスルホニルの結合に対してパラ位である、上記の[27]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[29] 相対立体化学が式II：

【化35】



である、上記の[1]、[2]、[3]、[4]、[5]もしくは[6]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[30] 式IIIa：

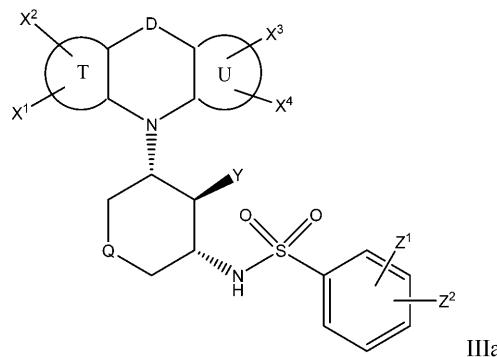
10

20

30

40

【化36】

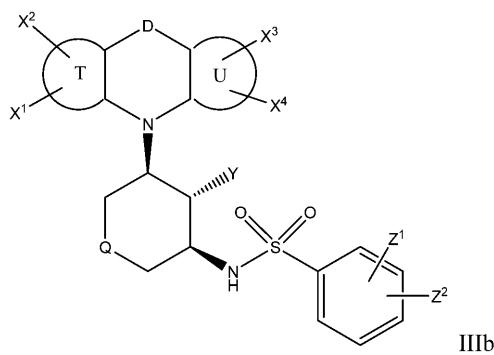


10

の上記の[29]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[31]式IIIb:

【化37】

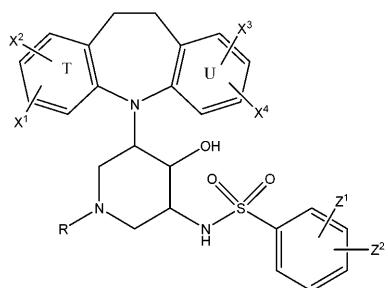


20

の上記の[29]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[32]式

【化38】

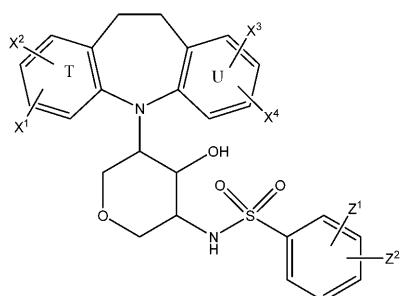


30

の上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[33]式:

【化39】

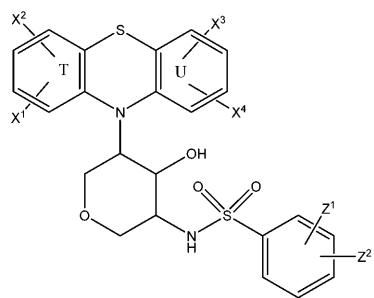


40

の上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[34]式:

【化40】

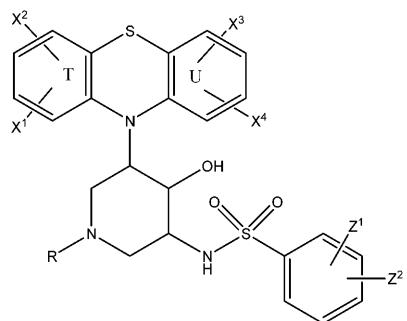


の上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

10

[35]式：

【化41】



20

の上記の[1]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[36] Z^1 が水素であり、 Z^2 が水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシまたは(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシから選択される、上記の[32]、[33]、[34]もしくは[35]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[37] Z^2 が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、上記の[36]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[38] Z^2 がトリフルオロメトキシである、上記の[37]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

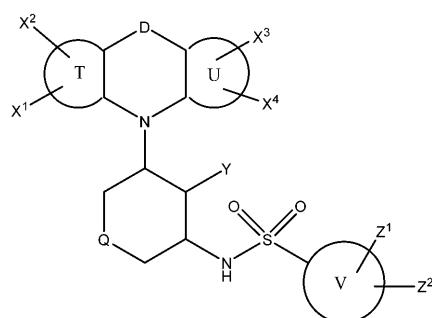
30

【0158】

本発明の種々の実施形態を、以下の本文に記載することができる：

[101]式(I)の化合物：

【化42】



40

I

(式中、

D は -S-、- (C₂H₄)₂ および -CH=CH- から選択され；

T はベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

U はベンゼン環または5員もしくは6員複素芳香環であり；

X¹、X²、X³ および X⁴ はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ ~

50

C_6) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルチオ、-NR¹R²、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹ および-SO₂NR¹R² から独立に選択され；

R¹ およびR² はそれぞれ、水素および($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から独立に選択され；

Q は -O-、S(O)_n および -NR- から選択され；

n は 0、1 または 2 であり；

R は水素；場合により置換された($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール；-SO₂R³；-SO₂NR³R⁴；-C(=O)R⁵；-C(=O)OR⁵；または-C(=O)NR³R⁴ から選択され；($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール上の前記置換基はヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$) ジアルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$) アシルアミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシおよび($C_1 \sim C_4$) アルコキシからなる群から選択され；

R³ およびR⁴ はそれぞれ、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリールおよびアリールアルキルから独立に選択され、前記アリールまたはアリールアルキルのアリールは場合により、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$) ジアルキルアミノ、($C_1 \sim C_4$) アシルアミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキルスルホニル、($C_1 \sim C_4$) アルキルチオ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシまたは($C_1 \sim C_4$) アルコキシで置換されており；

R⁵ は水素、場合により置換された($C_1 \sim C_4$) アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基は($C_1 \sim C_3$) アルキル、OR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂ および複素環からなる群から選択され；

Y は水素またはヒドロキシルから選択され；

V はフェニル、6員複素芳香環、フランおよびチオフェンから選択され；

Z¹ およびZ² はそれぞれ、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アジド、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、-NR¹R²、-NR¹C(O)R²、-NR¹C(O)OR⁶、-OR¹、-C(O)R¹、-OC(O)R¹、-C(O)NR¹R²、-C(O)OR¹、-SR¹、-SO₂R¹ および-SO₂NR¹R² からなる群から独立に選択され；

R⁶ は($C_1 \sim C_8$) 炭化水素である)。

[102] D が -S- である、上記の[101]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[103] D が - (CH₂CH₂) - である、上記の[101]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[104] T およびU がそれぞれ独立に、ベンゼン環およびピリジンからなる群から選択される、上記の[101]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[105] T およびU の少なくとも一方がベンゼン環である、上記の[104]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[106] T およびU の両方がベンゼン環である、上記の[105]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[107] Y がヒドロキシルである、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[108] Y が水素である、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

10

20

30

40

50

[109] Qが-NR-である、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。
 [110] Rが水素；場合によりヒドロキシ、フルオロまたは(C_3 ~ C_7)シクロアルキルの1つまたは複数で置換された(C_1 ~ C_6)アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C_3 ~ C_7)シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C_1 ~ C_3)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたアリール；場合によりヒドロキシ、メトキシ、ハロゲン、(C_1 ~ C_3)ハロアルキル、ニトロ、アミノまたはメチルの1つまたは複数で置換されたヘテロアリール；-SO₂R³；-SO₂NR³R⁴；-C(=O)R⁵；-C(=O)OR⁵；または-C(=O)NR³R⁴から選択され；

10

R³がそれぞれ、水素、(C_1 ~ C_6)アルキル、(C_1 ~ C_6)ハロアルキル、アリールおよびアリールアルキルから選択され、前記アリールまたはアリールアルキルのアリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)ジアルキルアミノ、(C_1 ~ C_4)アシルアミノ、(C_1 ~ C_4)アルキルスルホニル、(C_1 ~ C_4)アルキルチオ、(C_1 ~ C_4)アルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルキル、(C_1 ~ C_4)ハロアルコキシおよび(C_1 ~ C_4)アルコキシの1つまたは複数で置換されており；

R⁴がそれぞれ、水素およびメチルから選択され；

R⁵が場合により置換された(C_1 ~ C_4)アルキルまたは場合により置換されたアリールから選択され、前記任意の置換基がOR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂または複素環の1つまたは複数から選択される、

20

上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[111] Rが水素；場合によりヒドロキシまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C_1 ~ C_3)アルキル；場合によりヒドロキシ、メチルまたはフルオロの1つまたは複数で置換された(C_3 ~ C_7)シクロアルキル；場合によりヒドロキシ、クロロ、フルオロ、メトキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチルまたはメチルの1つまたは複数で置換されたフェニル；あるいは場合により1個または2個のメチル基で置換された窒素含有ヘテロアリールから選択される、上記の[110]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[112] Rが-C(=O)R⁵である、上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

30

[113] R⁵が場合によりOR¹、NH₂、NHMe、N(Me)₂および複素環で置換されたメチルから選択される、上記の[112]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[114] Rが-C(=O)OR⁵である、上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[115] R⁵が、その各々がOR¹で置換されていてもよいフェニルおよび(C_1 ~ C_4)アルキルからなる群から選択される、上記の[114]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[116] Rが-SO₂R³である、上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

40

[117] R³が水素、(C_1 ~ C_6)アルキルおよびアリールからなる群から選択され；前記アリールが場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたは(C_1 ~ C_4)アルコキシで置換されている、上記の[116]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[118] RがSO₂NR³R⁴である、上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[119] R³が水素、(C_1 ~ C_3)アルキルおよび場合により置換されたアリールからなる群から選択され；R⁴が水素またはメチルである、上記の[118]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

50

[120] Rが- C(=O)NR³R⁴である、上記の[109]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[121] R³が水素、(C₁~C₃)アルキルおよび場合によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノまたはメトキシで置換されたアリールからなる群から選択され；R⁴が水素またはメチルである、上記の[120]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[122] Qが-O-である、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[123] X¹、X²、X³およびX⁴の0、1つまたは2つがそれぞれ、ハロゲンおよび(C₁~C₆)ハロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[124] X¹、X²、X³およびX⁴の0、1つまたは2つがそれぞれ、クロロ、フルオロおよび(C₁~C₃)フルオロアルキルから独立に選択され、残りが水素である、上記の[123]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[125] Z¹およびZ²がそれぞれ、水素、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロアルキル、-NR¹C(O)OR⁶、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₁~C₆)ハロアルコキシから独立に選択される、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

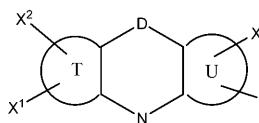
[126] Z¹が水素であり、Z²が水素、ハロゲン、(C₁~C₆)ハロアルキル、-NR¹C(O)OR⁶、(C₁~C₆)アルコキシおよび(C₁~C₆)ハロアルコキシから選択される、上記の[125]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[127] Z²が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、-NHBoc、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、上記の[126]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

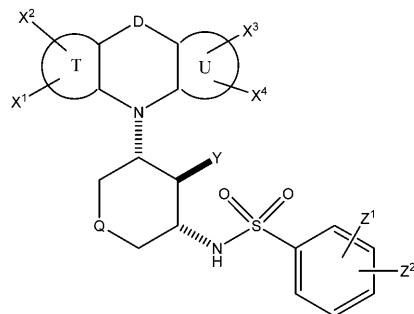
[128] Z²が環とスルホニルの結合に対してパラ位である、上記の[127]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[129] 相対立体化学が式IIaまたはIIbである、上記の[101]、[102]、[103]、[104]、[105]もしくは[106]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物：

【化43】



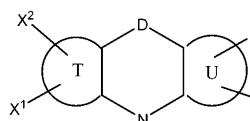
IIa



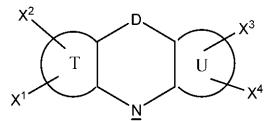
IIb

[130] 式IIaまたはIIbの上記の[129]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物：

【化44】



IIIa

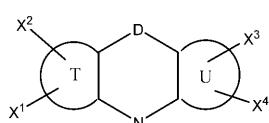


IIIb

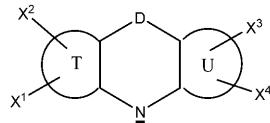
10

[131]式IIIcまたはIIIIdの上記の[129]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物：

【化45】



IIIc

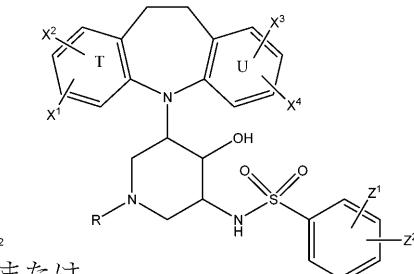
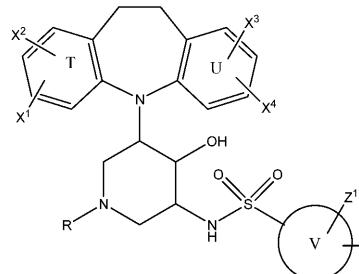


IIIId

20

[132]式

【化46】

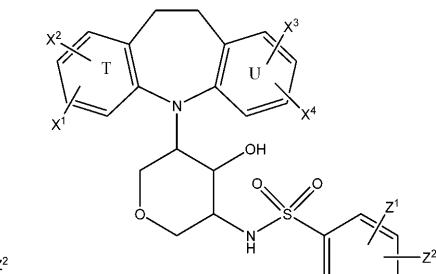
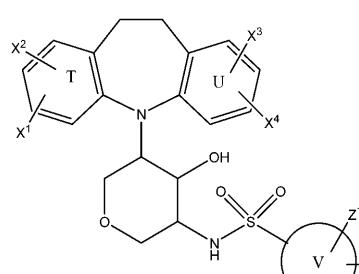


30

の請求項1に記載の化合物。

[133]式：

【化47】

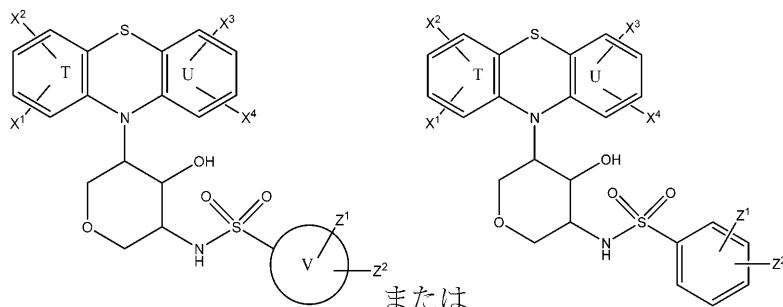


40

の請求項1に記載の化合物。

[134]式：

【化48】

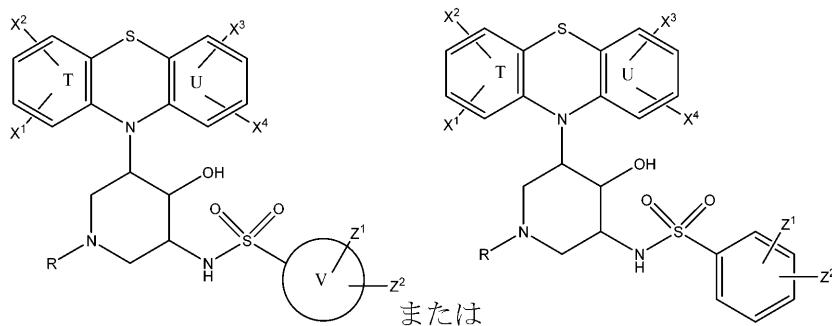


の請求項1に記載の化合物。

10

[135]式:

【化49】



20

の請求項1に記載の化合物。

[136] Z^1 が水素であり、 Z^2 が水素、ハロゲン、(C₁ ~ C₆)ハロアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシまたは(C₁ ~ C₆)ハロアルコキシから選択される、上記の[132]、[133]、[134]もしくは[135]の化合物または本発明の他の実施形態による化合物。

[137] Z^2 が水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メトキシまたはトリフルオロメトキシである、請求項36に記載の化合物。

[138] Z^2 がトリフルオロメトキシである、請求項37に記載の化合物。

[139] Vがフェニルである、上記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

30

[140] 以下から選択される患者の疾患を治療する方法:

- (a) がん
- (b) 糖尿病
- (c) 自己免疫疾患
- (d) 高齢発症タンパク質毒性疾患
- (e) 気分障害
- (f) 尋常性ざ瘡
- (g) 固形臓器移植拒絶
- (h) 移植片対宿主病
- (i) 心肥大
- (j) ウィルス感染症および
- (k) 寄生虫感染症;

40

であって、上記の[101] ~ [139]のいずれか1つの化合物または本発明の他の実施形態による化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法。

[141] 前記がんが卵巣がん、脾臓がん、腎細胞がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、肝細胞がん、神経膠腫、白血病、リンパ腫、結腸直腸がんおよび肉腫からなる群から選択される、上記の[140]の方法または本発明の他の実施形態による方法。

[142] 前記がんが化学療法抵抗性がんである、がんを治療するための、上記の[140]の方法または本発明の他の実施形態による方法。

[143] 1種または複数のさらなるがん化学療法剤を投与するステップをさらに含む、

50

上記の〔142〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。

〔144〕アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病および筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される高齢発症タンパク質毒性疾患を治療するための、上記の〔109〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。

〔145〕ウイルス感染症を治療するための、上記の〔140〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。

〔146〕前記ウイルス感染症がインフルエンザ、HIV-1、HPV、アデノウイルス、BKV、EBV、JCV、HCV、MCV、ポリオーマウイルス、SV40、HTLV-1、HSV-1、CMV、B型肝炎、BPV-1、ヒトT細胞リンパ芽球ウイルス1型、日本脳炎ウイルス、RSVおよびウエストナイル熱からなる群から選択されるウイルスによって引き起こされる、上記の〔145〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。
10

〔147〕寄生虫感染症を治療するための、上記の〔140〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。

〔148〕前記寄生虫感染症がプラスモジウム属(Plasmodium)およびタイレリア属(Theileria)からなる群から選択される寄生虫によって引き起こされる、上記の〔147〕の方法または本発明の他の実施形態による方法。

〔149〕がんの治療において1種または複数の化学療法剤に対する感受性を回復する方法であって、上記の〔101〕～〔139〕のいずれか1つの化合物または本発明の他の実施形態による化合物の有効量を投与するステップを含む方法。
20

〔150〕PI3K-AKT-FOXOシグナル伝達経路の調節不全を伴う患者の疾患または障害を治療する方法であって、上記の〔101〕～〔139〕のいずれか1つの化合物または本発明の他の実施形態による化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法。

〔151〕MyoC依存性シグナル伝達経路の調節不全を伴う患者の疾患または障害を治療する方法であって、上記の〔101〕～〔139〕のいずれか1つの化合物または本発明の他の実施形態による化合物の治療上有効量を患者に投与するステップを含む方法。

〔152〕薬学的に許容される担体と、上記の〔101〕～〔139〕のいずれか1つの化合物または本発明の他の実施形態による化合物とを含む医薬組成物。

【0159】

典型的な実施形態を例示の目的のために示してきたが、前記の説明および実施例を本発明の範囲に対する限定とみなすべきでない。したがって、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、種々の修正、適合および代替が当業者の頭に浮かび得る。
30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	17/10	(2006.01) A 6 1 P 17/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	31/12	(2006.01) A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	33/00	(2006.01) A 6 1 P 33/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01) A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	401/14	(2006.01) C 0 7 D 401/14
C 0 7 D	405/04	(2006.01) C 0 7 D 405/04
C 0 7 D	417/04	(2006.01) C 0 7 D 417/04
C 0 7 D	417/14	(2006.01) C 0 7 D 417/14

(72)発明者 オールメイヤー,マイケル

アメリカ合衆国, 0 8 5 3 6 ニュージャージー州, ブレインズボロ, ビーチツリー レーン 6

(72)発明者 ザワレ,ニーレシュ

アメリカ合衆国, 1 1 4 3 5 ニューヨーク州, ブライヤーウッド, エイティーフォース ドライ
ヴ 1 4 3 - 2 5 , アパートメント 6 K

審査官 二星 陽帥

(56)参考文献 特表2 0 1 4 - 5 2 4 4 4 1 (JP, A)

国際公開第2 0 1 4 / 1 3 0 5 3 4 (WO, A 1)

Segrelles, C. et al., Molecular determinants of Akt-induced keratinocyte transformation, *Oncogene*, 2006年, Vol. 25, pp. 1174-1185Yeh, E. et al., A signalling pathway controlling c-Myc degradation that impacts oncogenic transformation of human cells, *Nature Cell Biology*, 2004年, Vol. 6, pp. 308-318

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D	4 0 1 / 0 4	-	4 1 7 / 1 4
A 6 1 K	3 1 / 5 4 1 5	-	3 1 / 5 5
A 6 1 P	3 / 0 0	-	4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)			