(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-540333
(P2022-540333A)
(43)公表日　令和4年9月15日(2022.9.15)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	CSP	4C063
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C086
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/496		

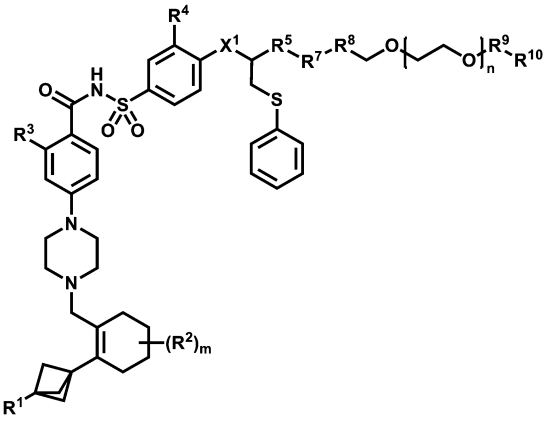
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全112頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-576580(P2021-576580)
(86)(22)出願日　令和2年7月8日(2020.7.8)
(85)翻訳文提出日　令和4年2月21日(2022.2.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/041175
(87)国際公開番号　WO2021/007307
(87)国際公開日　令和3年1月14日(2021.1.14)
(31)優先権主張番号　62/872,593
(32)優先日　令和1年7月10日(2019.7.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518346476
リキュリウム アイピー ホールディングス リミテッド ライアビリティー カンパニー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１ サン ディエゴ サイエンス センター ドライブ １０２７５ スイート ２００
(74)代理人　110002860
特許業務法人秀和特許事務所
(72)発明者　ピンチマン，ジョセフ ロバート
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１ サン ディエゴ スイート ２０５ロード トゥ ザ キュア １０８３５
(72)発明者　バンカー，ケビン デュアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＢＣＬ－２タンパク質阻害剤

(57)【要約】
様々なＢｃｌ－２タンパク質阻害剤が、それらを使用して癌及び腫瘍などの過剰な細胞増殖を特徴とする病態を治療する方法と共に記載される。様々な実施形態では、Ｂｃｌ－２タンパク質阻害剤は、以下の式（Ｉ）の化合物又は薬学的に許容される塩であり、式（Ｉ）中の変数は、本明細書に定義される。



（Ｉ）

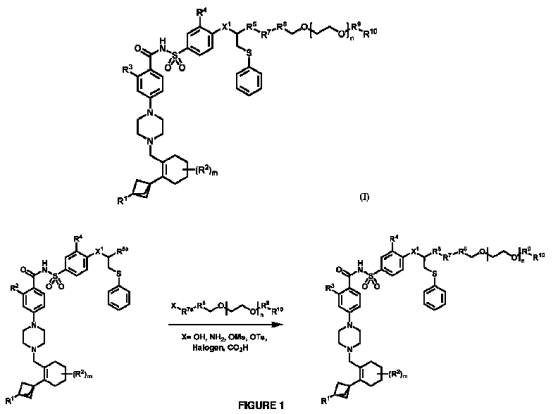
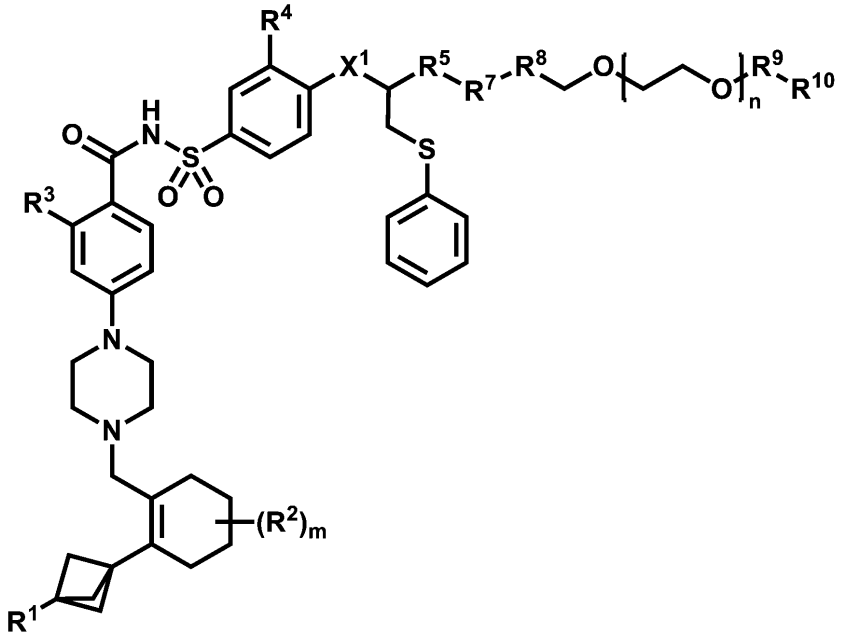


FIGURE 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造を有する式（Ｉ）の化合物であって、
【化１】



（Ｉ）

式中、
R^1は、水素、ハロゲン、置換又は非置換のC_1～C_6アルキル、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキル、置換又は非置換のC_3～C_6シクロアルキル、置換又は非置換のC_1～C_6アルコキシ、非置換のモノ－C_1～C_6アルキルアミン、及び非置換のジ－C_1～C_6アルキルアミンからなる群から選択され、
各R^2は、ハロゲン、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換のC_1～C_6ハロアルキル、及び置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキルからなる群から独立して選択されるか、又は、
ｍが２若しくは３である場合、各R^2は、ハロゲン、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換のC_1～C_6ハロアルキル、及び置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキルからなる群から独立して選択され、若しくは２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキル若しくは置換若しくは非置換の３～６員ヘテロシクリルを形成し、
R^3は、水素又はハロゲンであり、
R^4は、NO_2、Ｓ（Ｏ）R^6、SO_2R^6、ハロゲン、シアノ、及び非置換C_1～C_6ハロアルキルからなる群から選択され、
R^5は、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキレン、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－であり、式中、Ｈｅｔは置換又は非置換の３～１０員ヘテロシクリルであり、
R^6は、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換のC_1～C_6ハロアルキル又は置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキルであり、
R^7は、不在、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキレン、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ

＝Ｓ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－、－（Ｃ＝Ｓ）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、又は置換若しくは非置換の（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－であり、

Ｒ^{8}は、不在、置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル）－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（５～１０員ヘテロアリール）－であり、

ｍは、０、１、２、又は３であり、

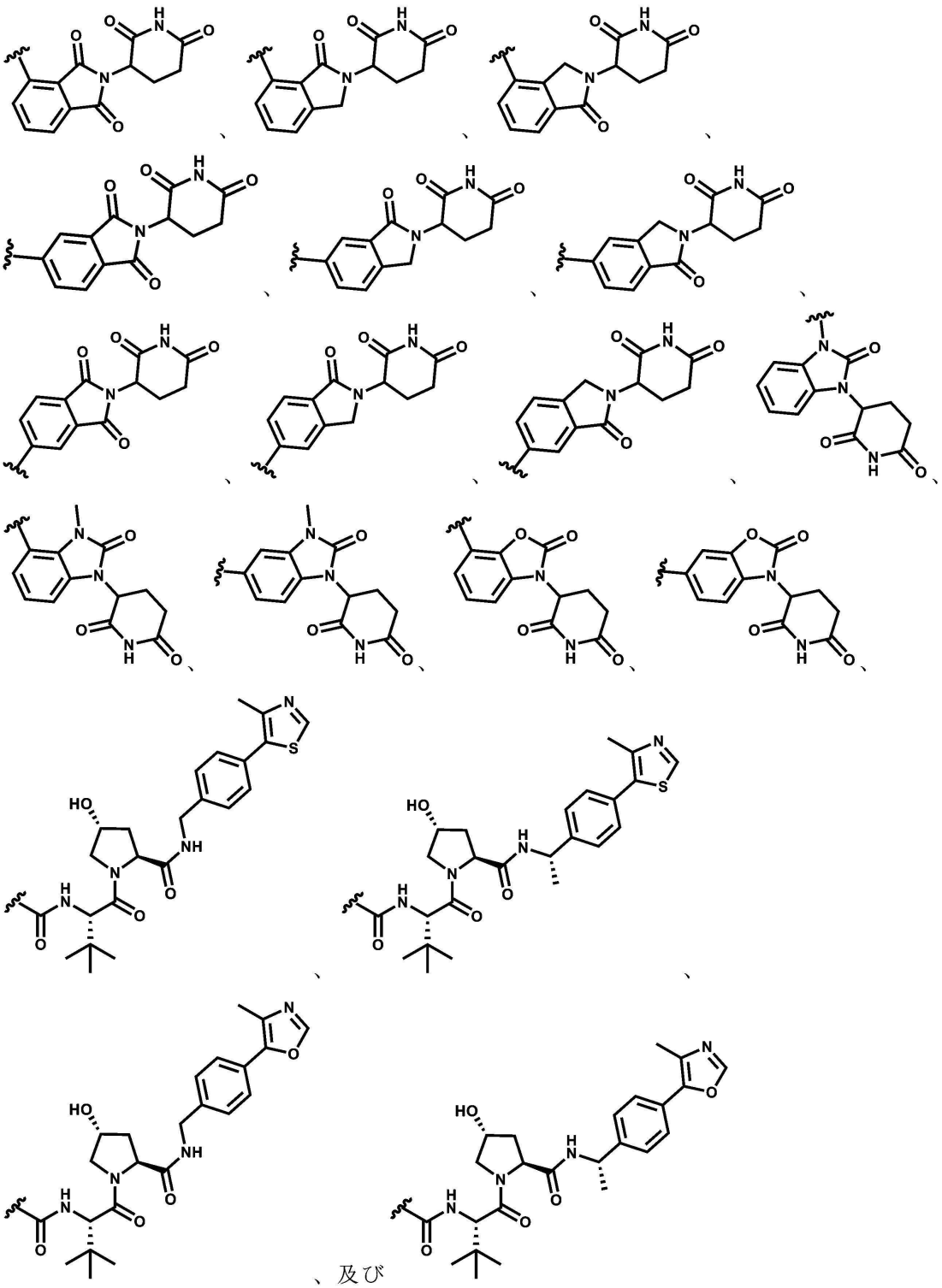
ｎは、０、１、２、３、４又は５であり、

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、

Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－であり、

Ｒ^{10}は、

【化２】



からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

R^1がハロゲンである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

R^1がフルオロである、請求項１若しくは２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

R^1がクロロである、請求項１若しくは２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５】
R^1が、置換又は非置換のC_1～C_6アルキルである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
R^1が、非置換のC_1～C_6アルキルである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
R^1が、非置換のメチル又は非置換のエチルである、請求項１若しくは５若しくは６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
R^1が、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
R^1が、非置換の－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3又は－CF_2CH_3である、請求項１若しくは８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
R^1が水素である、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
R^1が、置換又は非置換のC_3～C_6シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
R^1が、非置換のC_3～C_6シクロアルキルである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
R^1が、置換又は非置換のC_1～C_6アルコキシである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
R^1が、非置換のC_1～C_6アルコキシである、請求項１若しくは１３に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
R^1が、非置換のメトキシ又は非置換のエトキシである、請求項１若しくは１３若しくは１４に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
R^1が、非置換のモノ－C_1～C_6アルキルアミンである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
R^1が、メチルアミン又はエチルアミンである、請求項１若しくは１６に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
R^1が、非置換のジ－C_1～C_6アルキルアミンである、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
R^1が、ジ－メチルアミン又はジ－エチルアミンである、請求項１若しくは１８に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
ｍが１である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
ｍが２である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】
ｍが３である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
一方のＲ^{2}が、非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、任意の他方のＲ^{2}が、存在する場合、ハロゲン、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、及び置換又は非置換のＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
各Ｒ^{2}が、独立して、非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
ｍが２であり、各Ｒ^{2}が非置換のメチルである、請求項１～１９、２３、若しくは２４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
ｍが０である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
２つのＲ^{2}基が、それらが結合している原子と一緒になって置換又は非置換のＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルを形成する、請求項１～１９若しくは２１若しくは２２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
２つのＲ^{2}基が、それらが結合している原子と一緒になって非置換のシクロプロピルを形成する、請求項１～１９若しくは２１若しくは２２若しくは２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
２つのＲ^{2}基が、それらが結合している原子と一緒になって非置換のシクロブチルを形成する、請求項１～１９若しくは２１若しくは２２若しくは２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
２つのＲ^{2}基が、それらが結合している原子と一緒になって置換又は非置換の３～６員ヘテロシクリルを形成する、請求項１～１９若しくは２１若しくは２２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
Ｒ^{3}が水素である、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｒ^{3}がハロゲンである、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｒ^{4}がＮＯ$_{2}$である、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
Ｒ^{4}がシアノである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３５】
Ｒ^{4}がハロゲンである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
Ｒ^{4}が、非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】

R^4が－CF_3である、請求項１～３２若しくは３６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
R^4がＳ（Ｏ）R^6である、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３９】
R^4がSO_2R^6である、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４０】
R^6が、置換又は非置換のC_1～C_6アルキルである、請求項１～３２若しくは３８若しくは３９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４１】
R^6が、置換又は非置換のC_3～C_6シクロアルキルである、請求項１～３２若しくは３８若しくは３９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４２】
R^6が、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキルである、請求項１～３２若しくは３８若しくは３９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
R^6が－CF_3である、請求項３８若しくは３９若しくは４２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
R^5が、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキレン、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４５】
R^5が、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－、置換又は非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－である、請求項１～４３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４６】
Ｈｅｔが、置換又は非置換のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである、請求項４５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４７】
X^1が－Ｏ－である、請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４８】
X^1が－ＮＨ－である、請求項１～４６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４９】
R^7が不在である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５０】
R^7が、置換又は非置換のC_1～C_6アルキレンである、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５１】
R^7が、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｓ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ

－、又は－（Ｃ＝Ｓ）－ＮＨ－である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

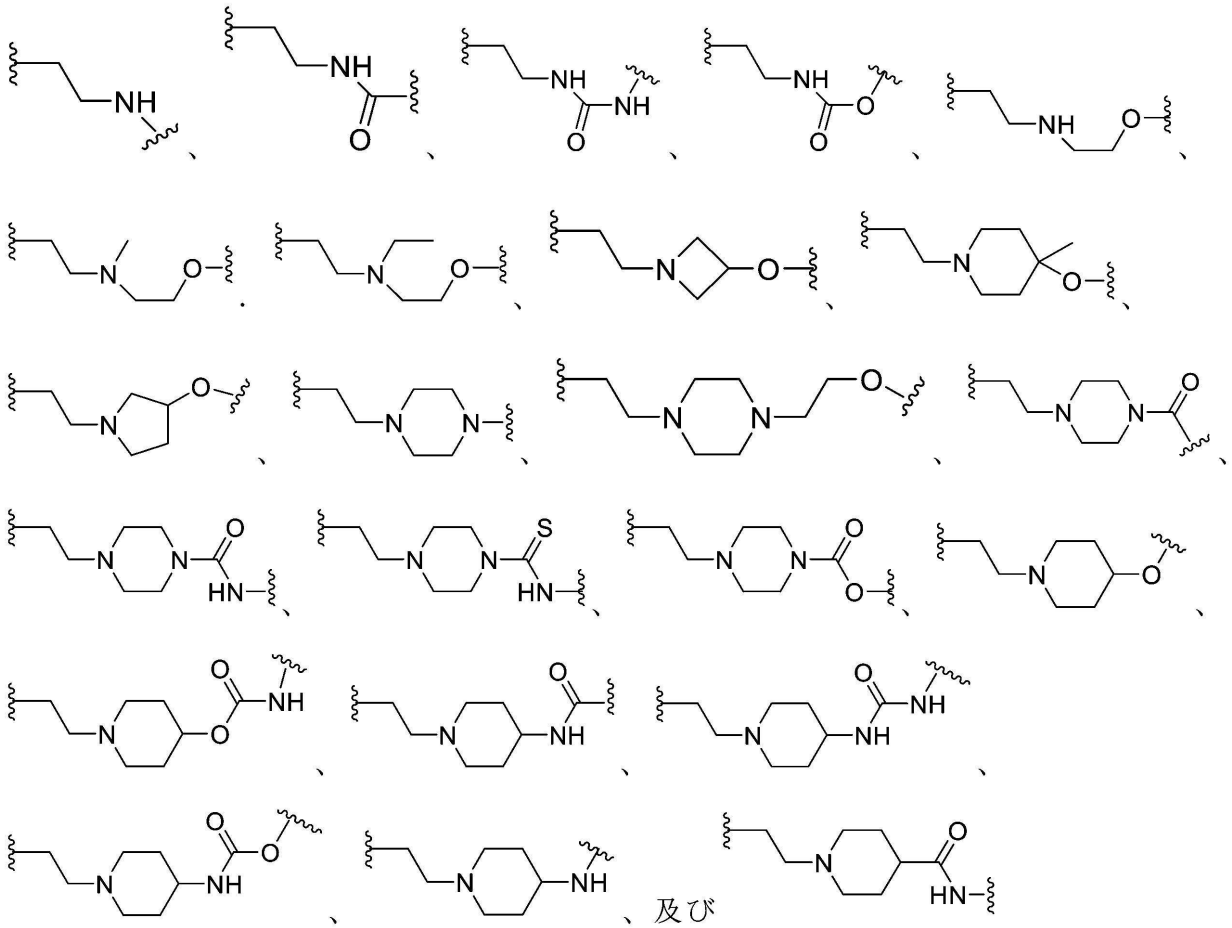
【請求項５２】

Ｒ^{7}が、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－である、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５３】

Ｒ^{5}及びＲ^{7}は、－Ｒ^{5}－Ｒ^{7}－が

【化３】



から選択されるように選択される、請求項１～４８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５４】

Ｒ^{8}が不在である、請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５５】

Ｒ^{8}が、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレンである、請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

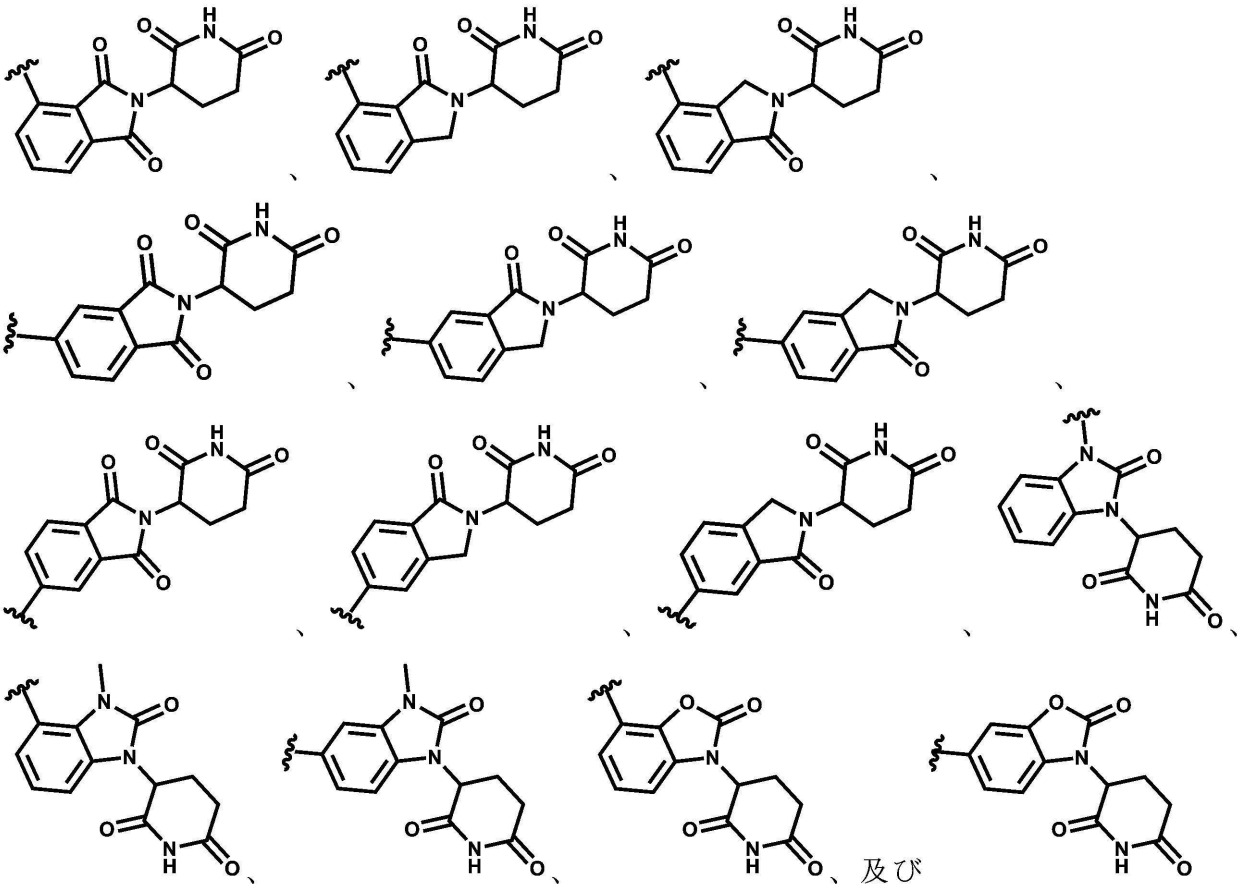
【請求項５６】

Ｒ^{8}が、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル）－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（５～１０員ヘテロアリール）－である、請求項１～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５７】

ｎが、１、２、３、４又は５である、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５８】
ｎが０である、請求項１～５６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５９】
R^9が、置換若しくは非置換のC_1～C_{10}アルキレン、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－である、請求項１～５８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６０】
R^9が、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－である、請求項１～５８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６１】
R^9が、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（C_1～C_6アルキレン）－である、請求項１～５８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６２】
R^{10}が、

【化４】

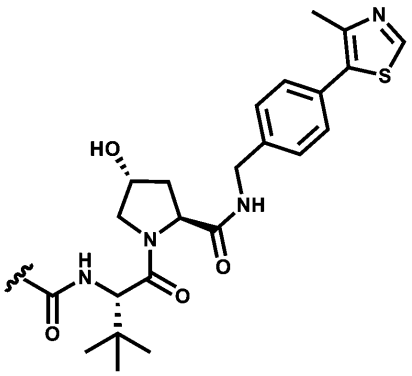
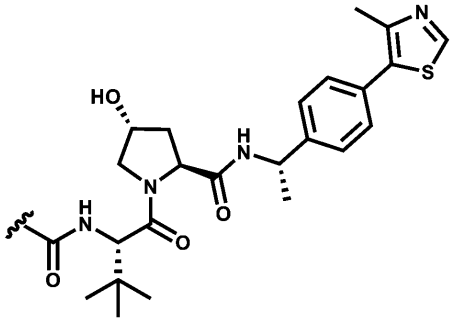
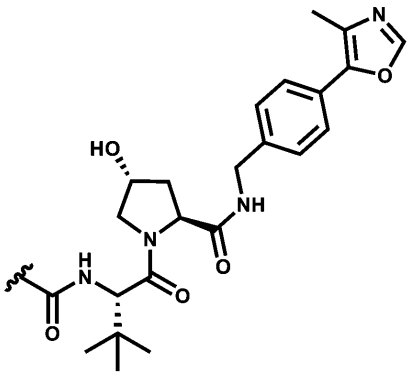
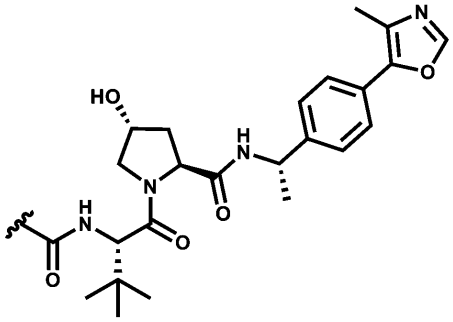


からなる群から選択される、請求項１～６１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項６３】

Ｒ１０が、

【化５】

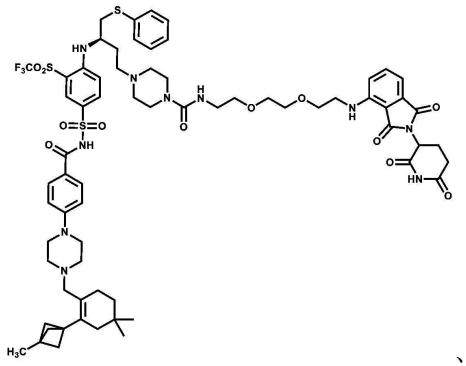

、

、


、及び

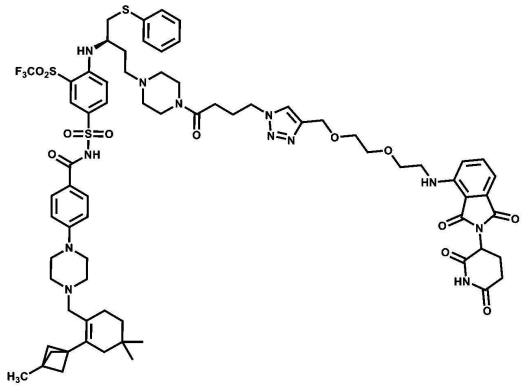
からなる群から選択される、請求項１～６０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

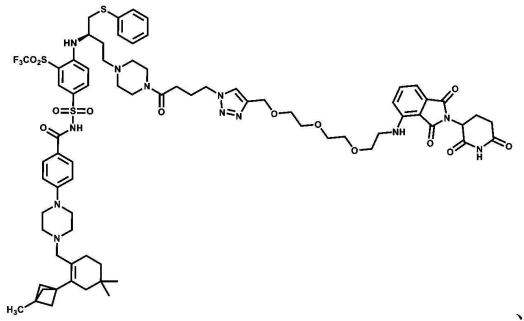
【請求項６４】

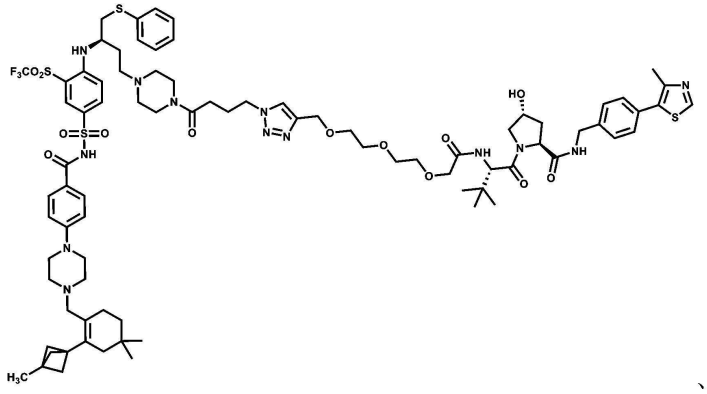
前記化合物が、

【化６】

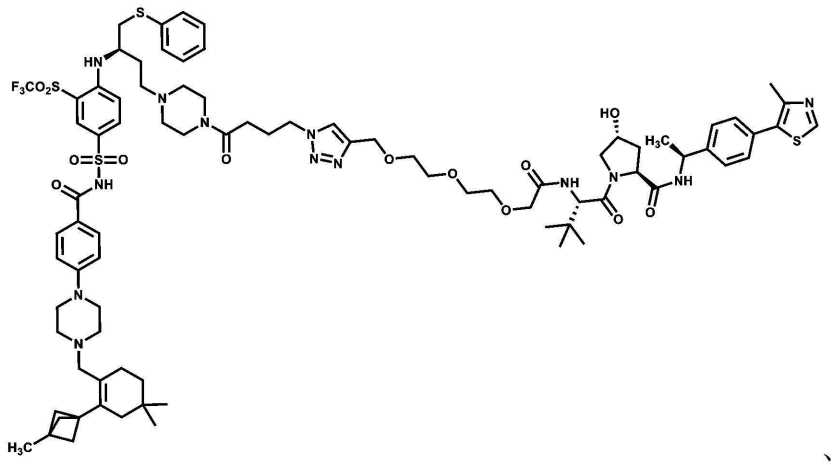


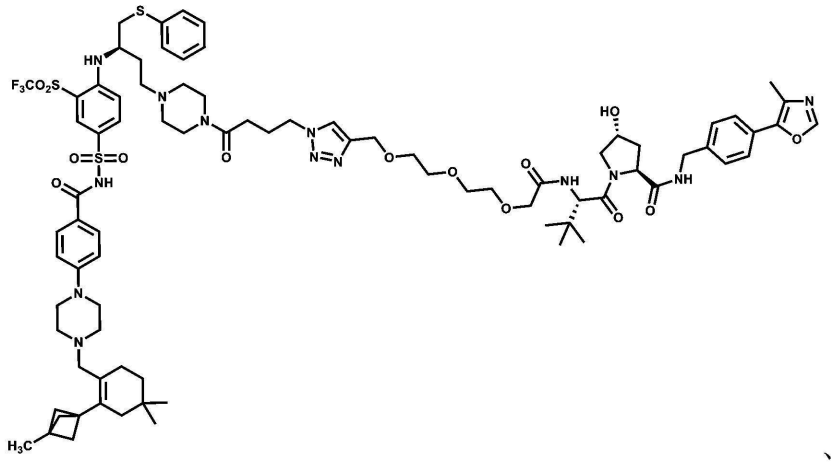


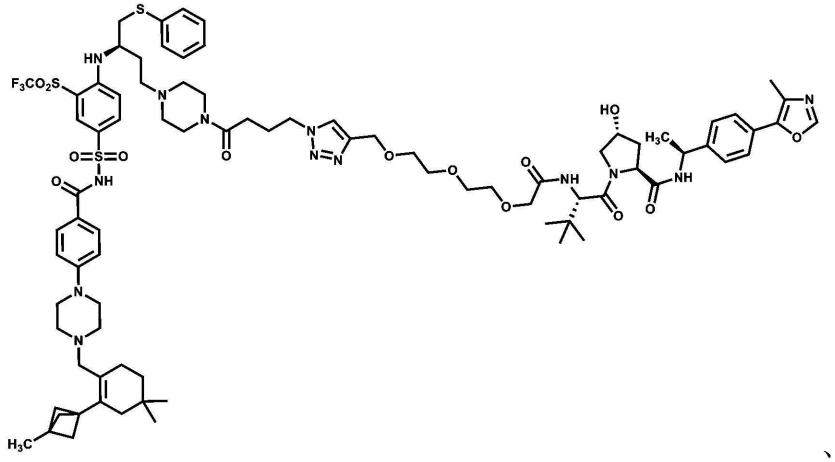




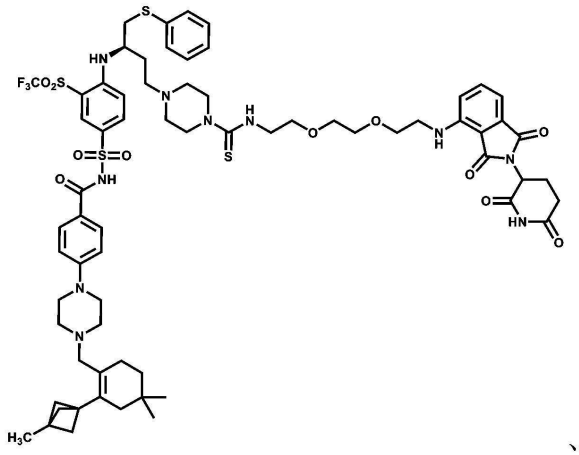
【化７】



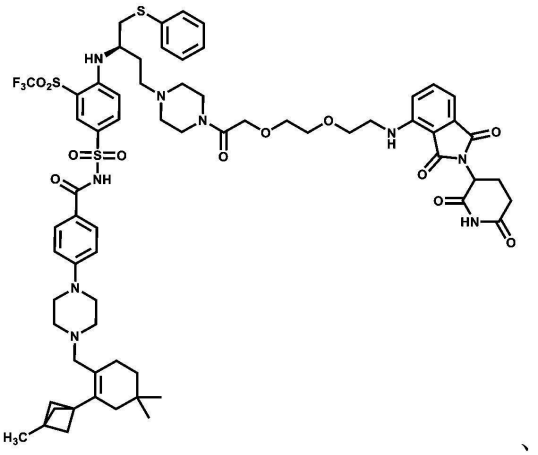




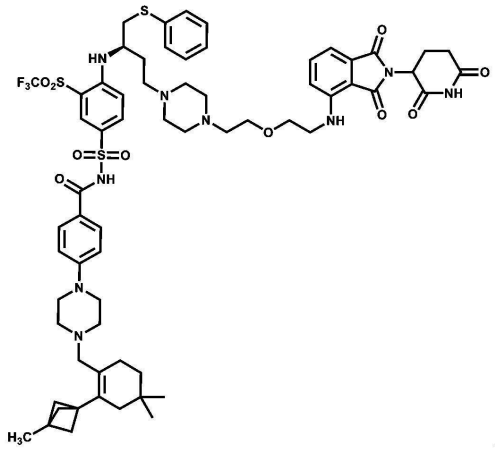
【化８】



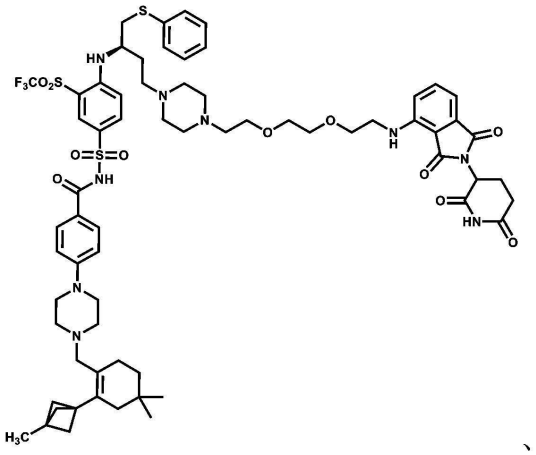
、



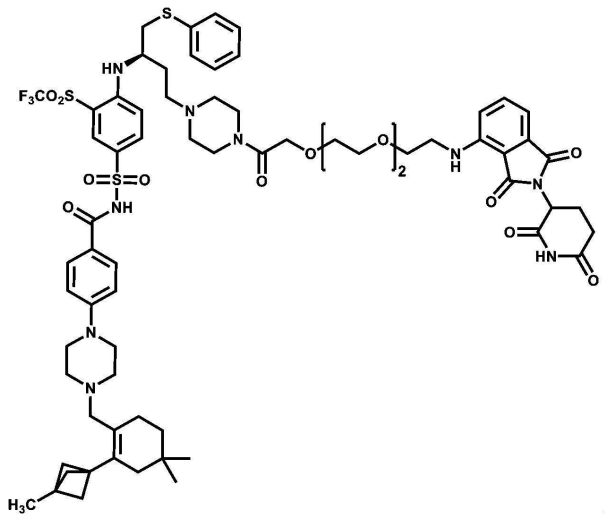
、



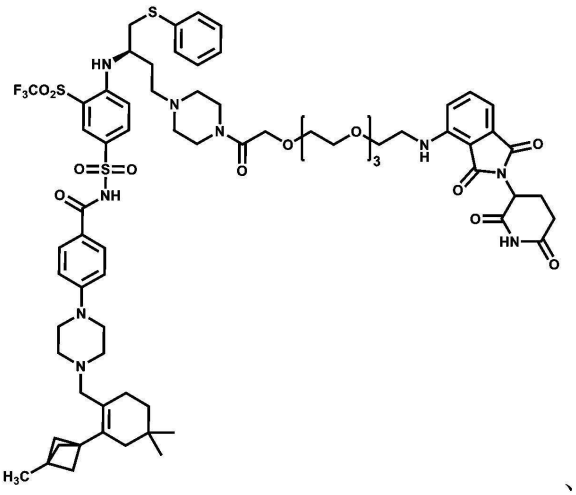
、



、

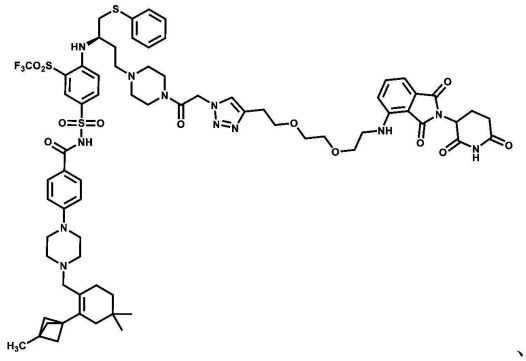


、

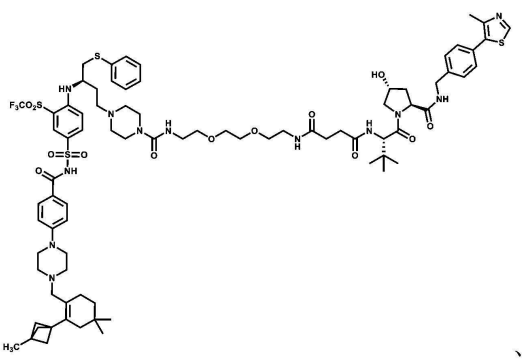


、

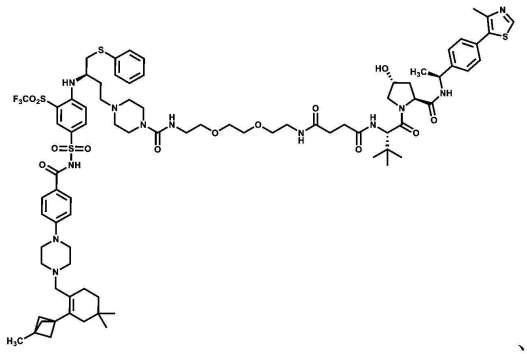
【化９】



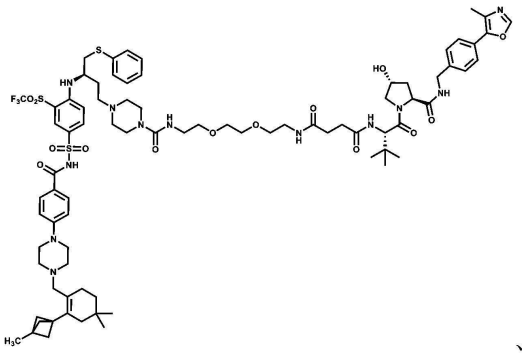
、



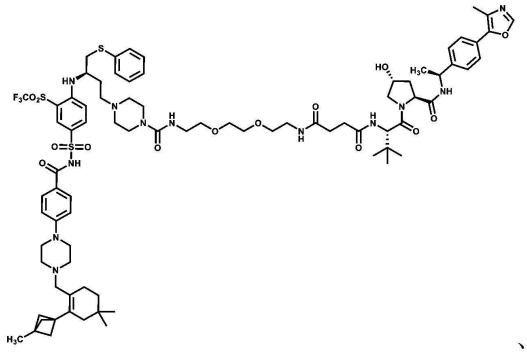
、



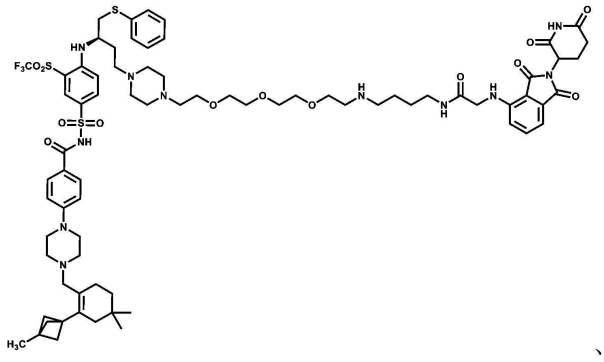
、



、

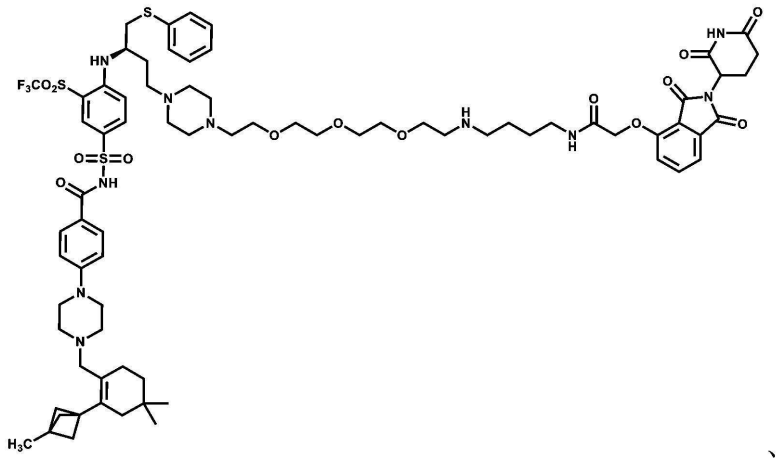


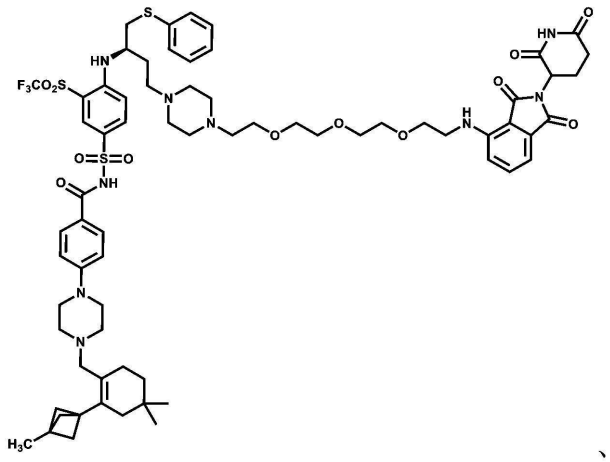
、

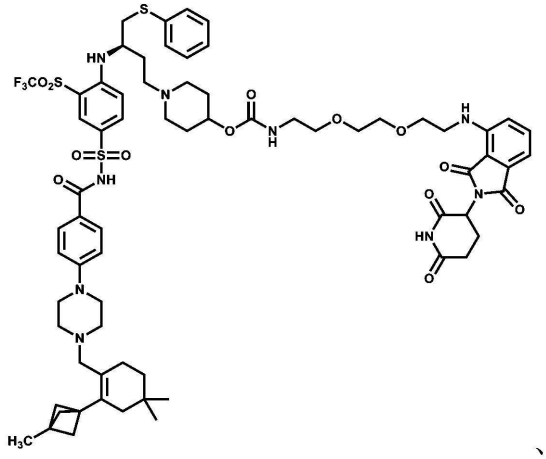


、

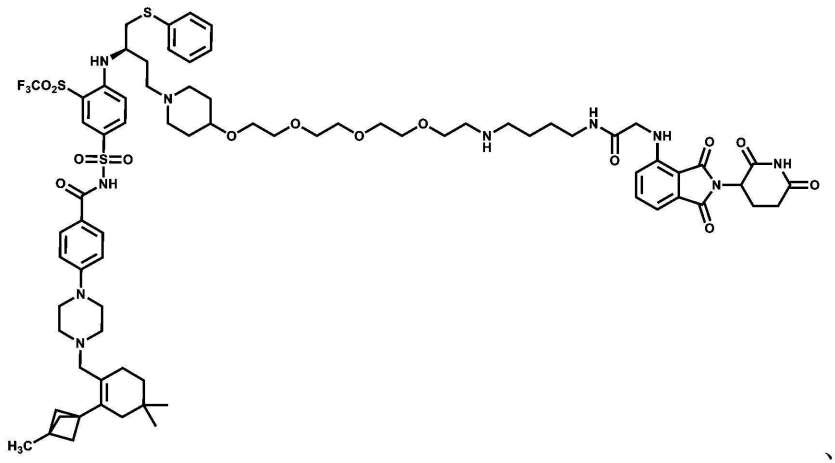
【化１０】

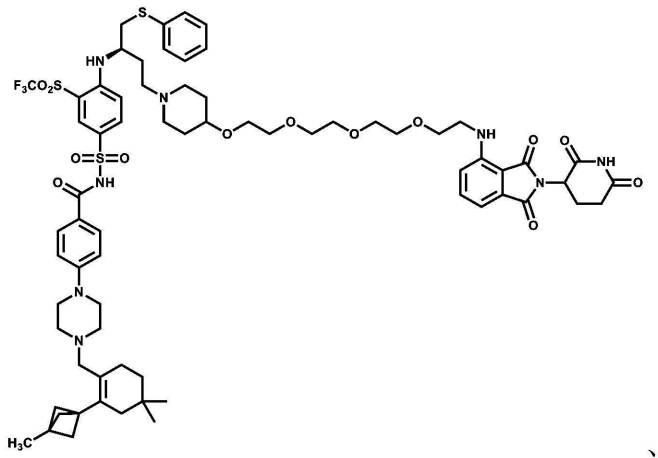


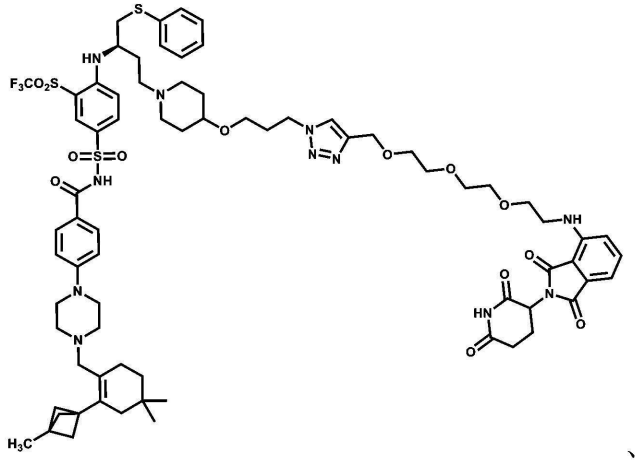


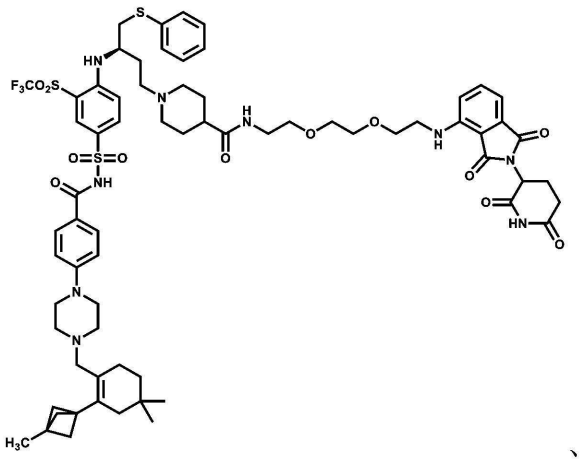


【化１１】

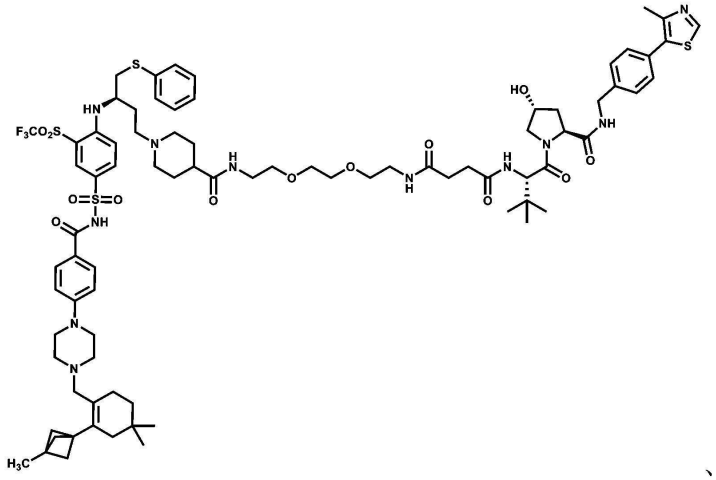




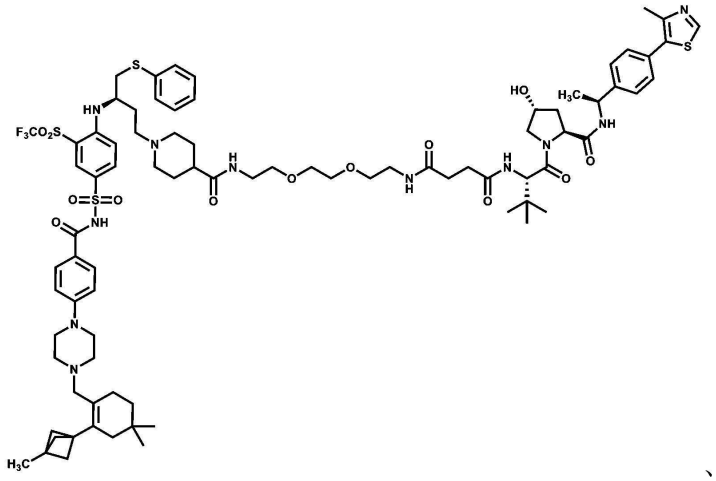




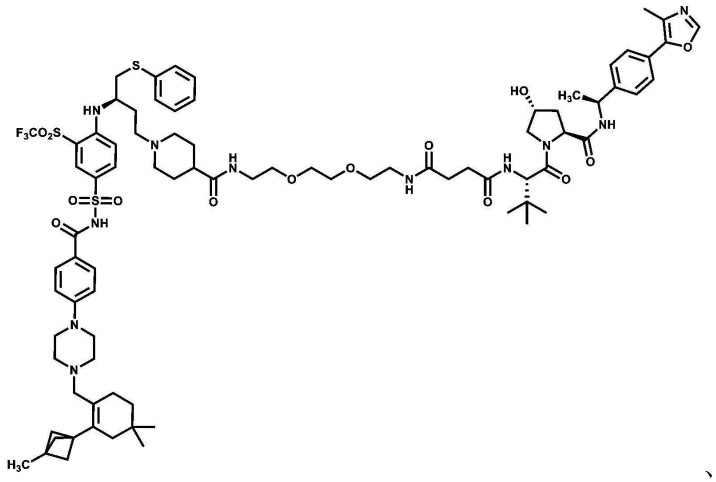
【化１２】



、

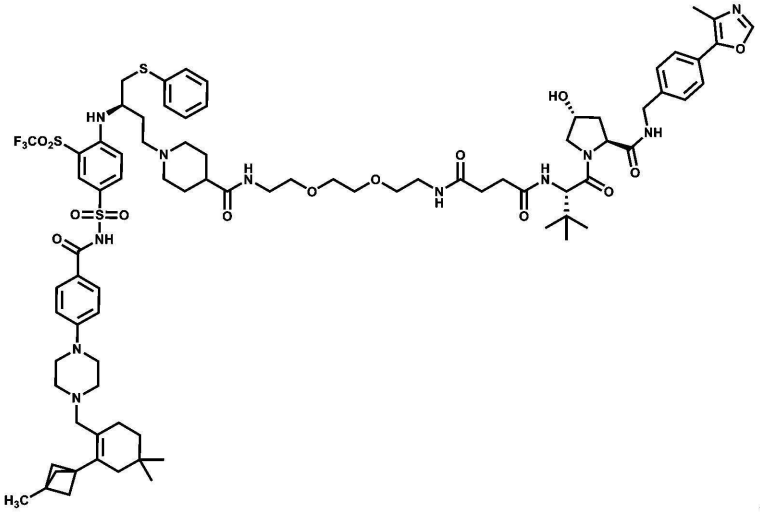


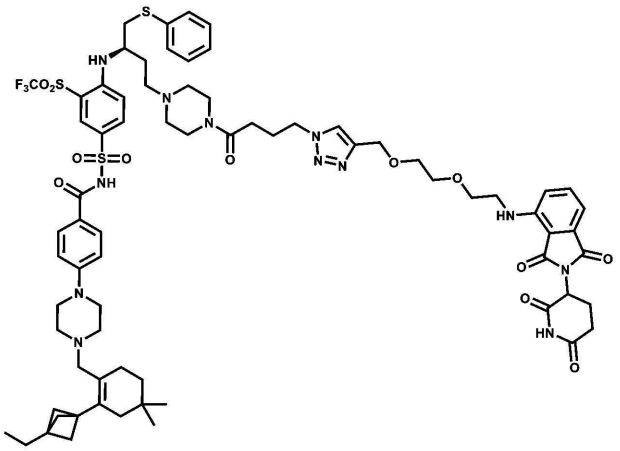
、

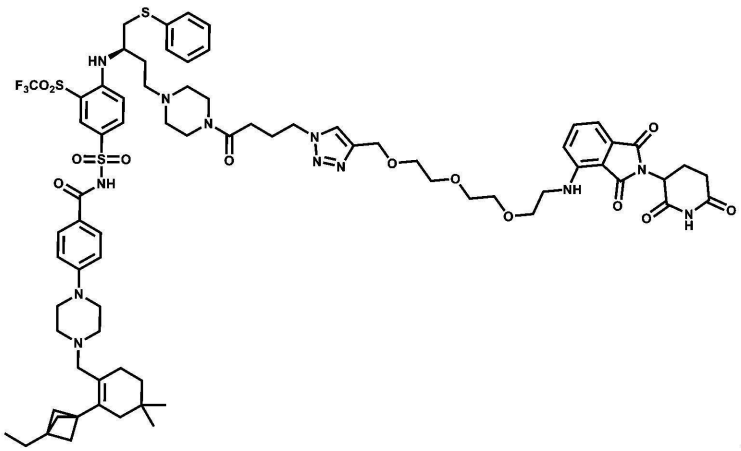


、

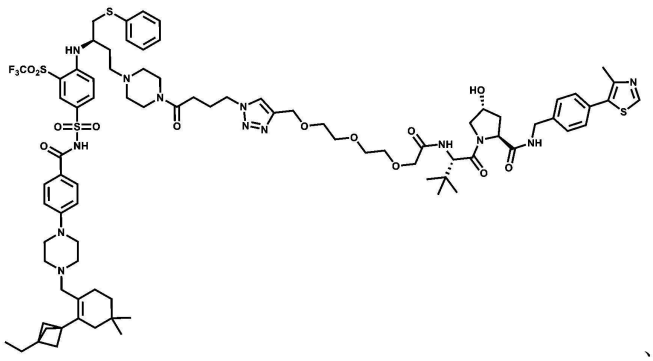
【化１３】



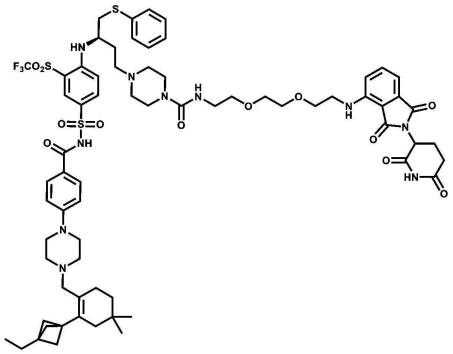


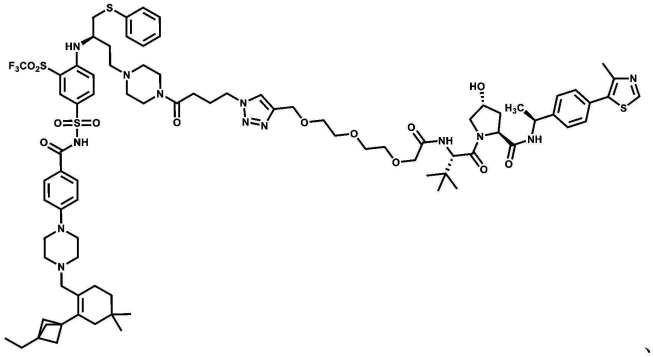


【化１４】

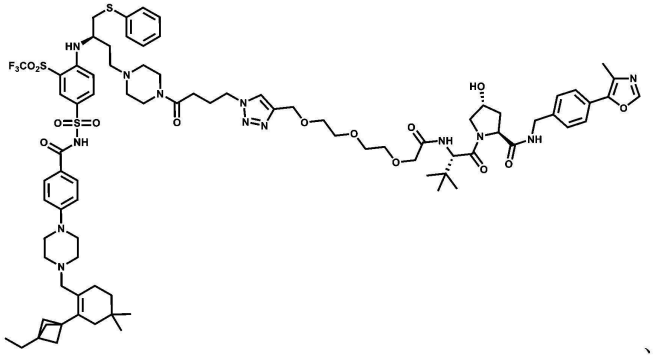


、



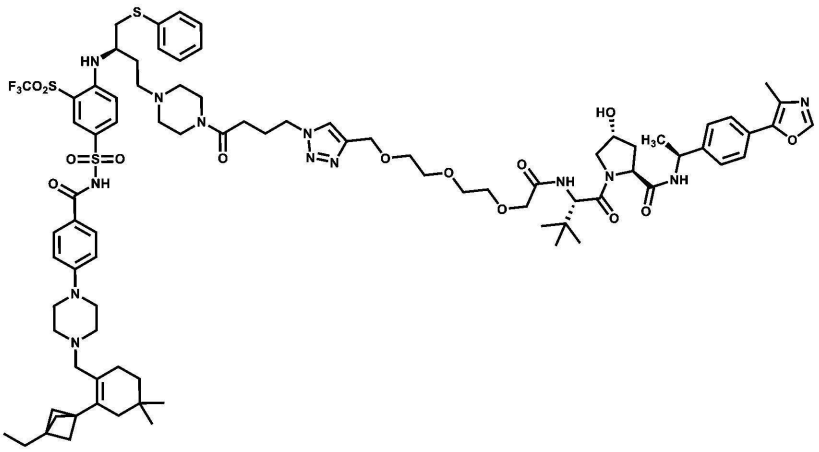


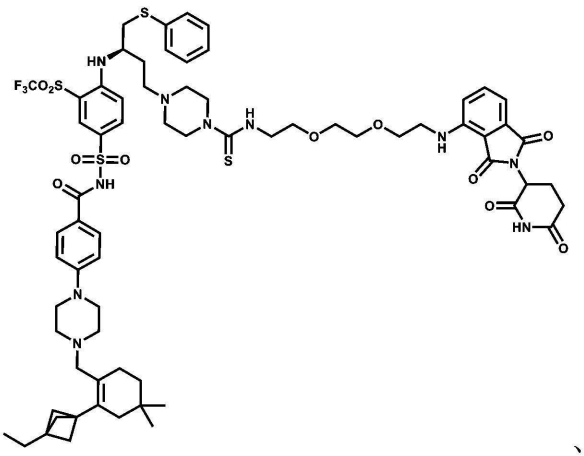
、



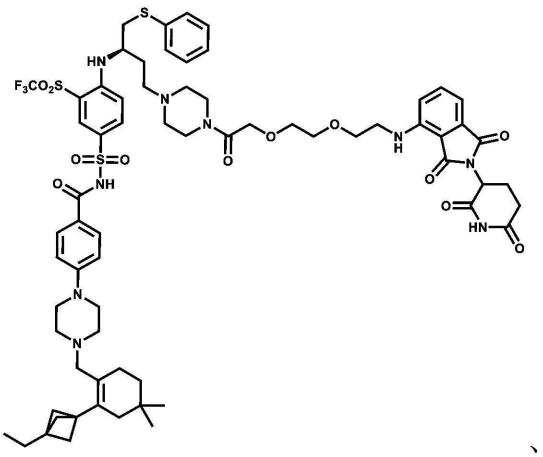
、

【化１５】

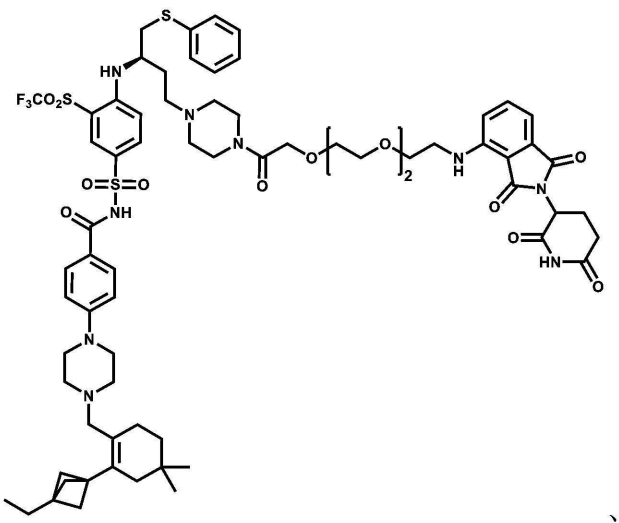




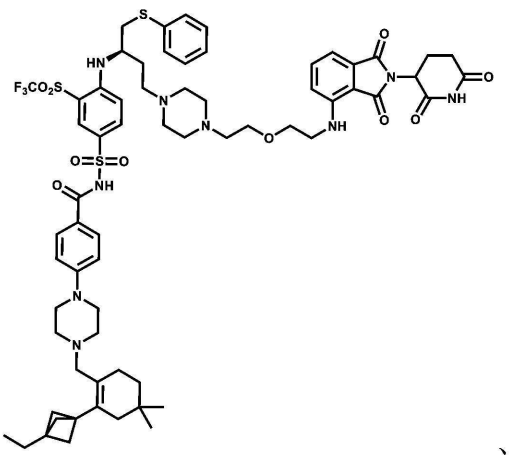
、



、

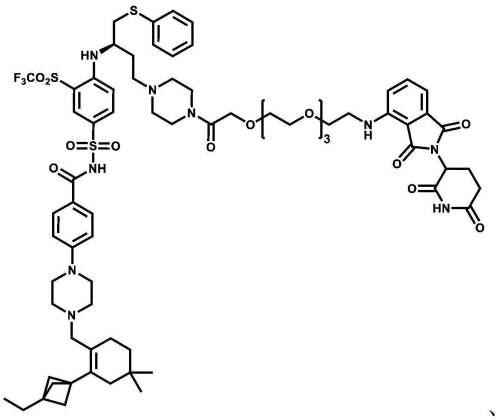
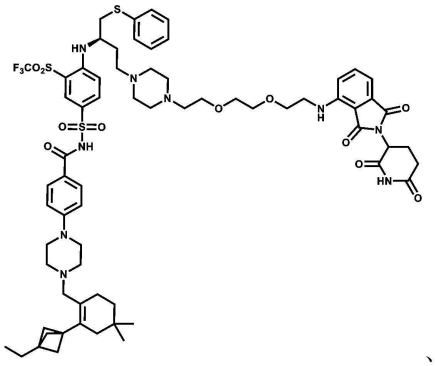
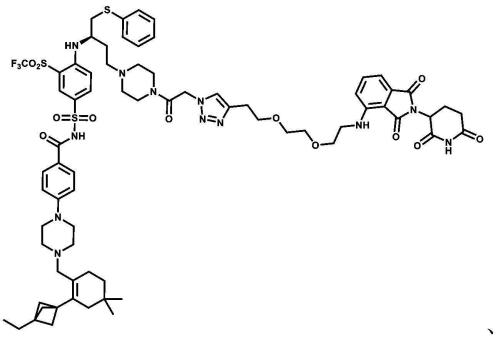
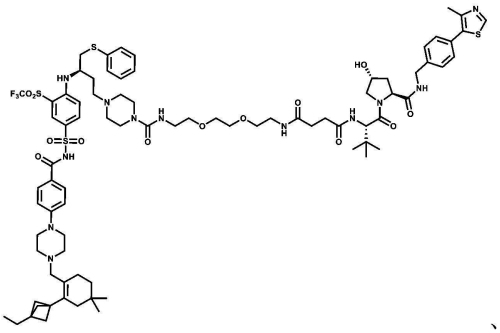
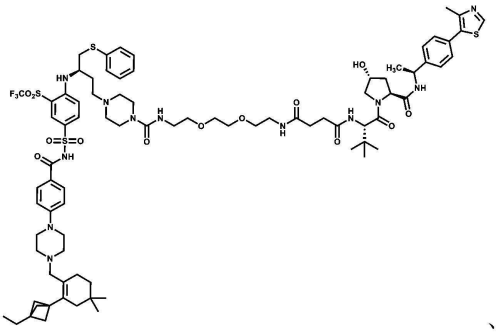
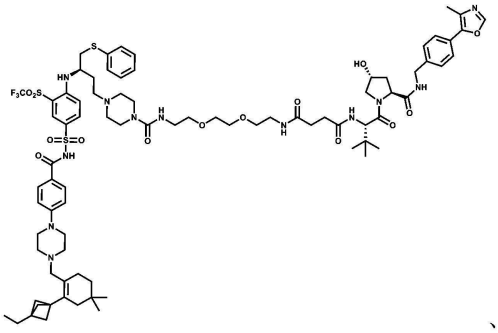
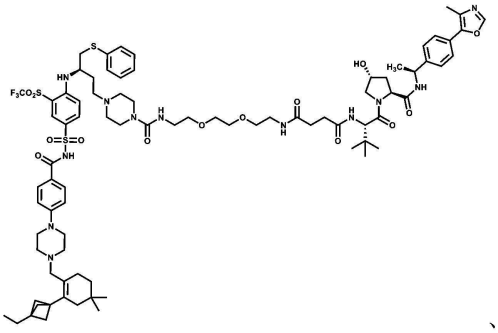


、

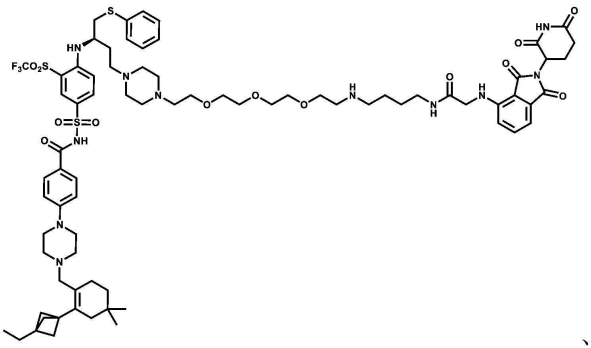


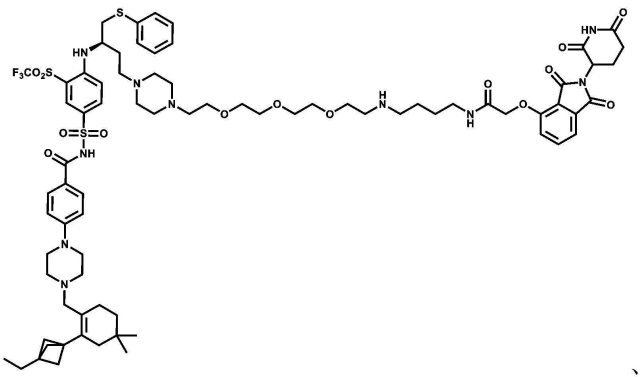
、

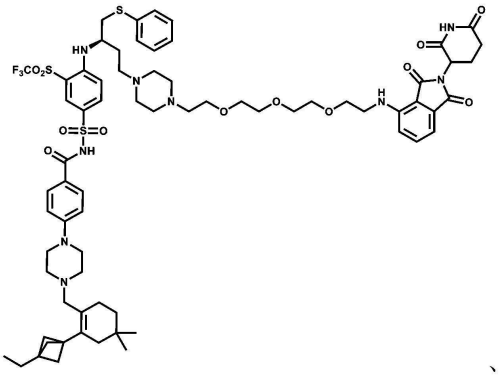
【化１６】

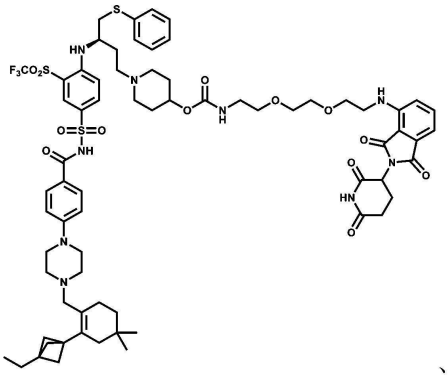

、

、

、

、

、

、

、

【化１７】

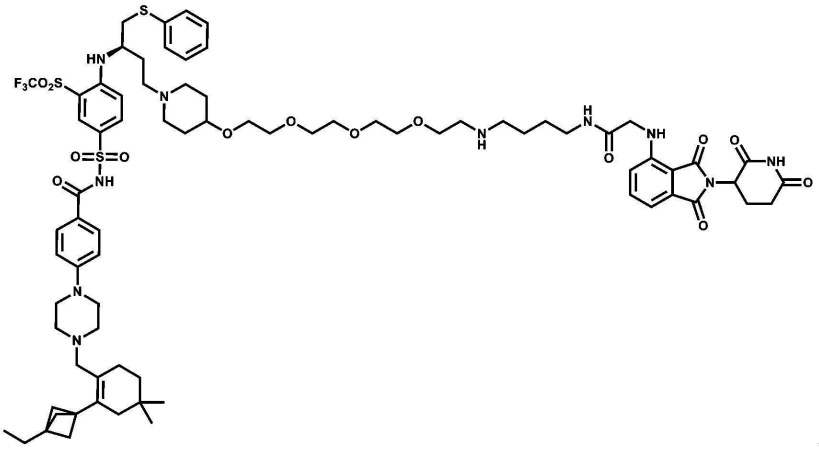




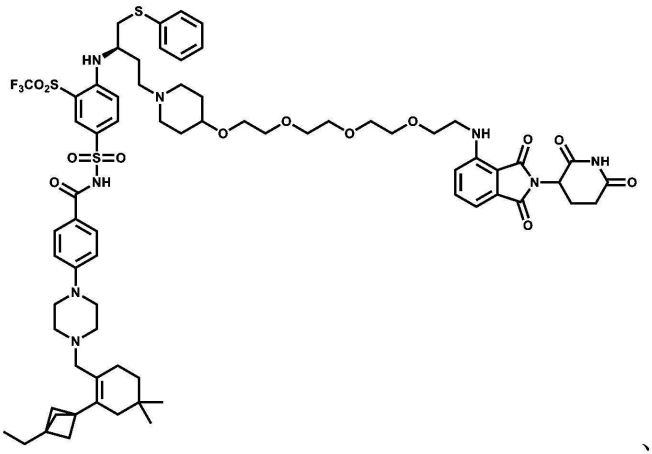




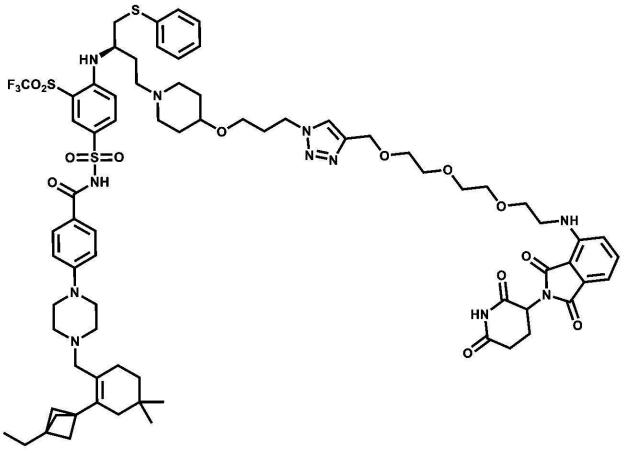
【化１８】



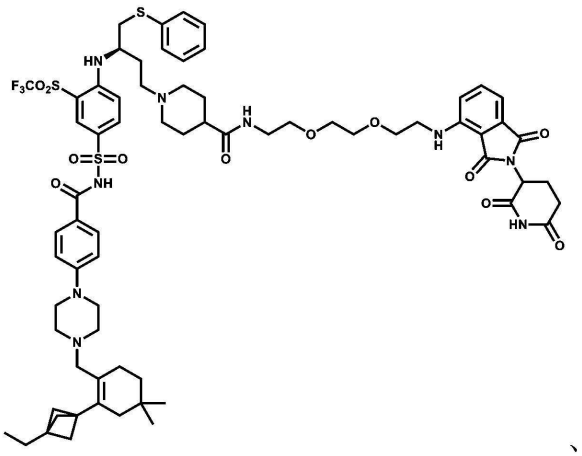
、



、

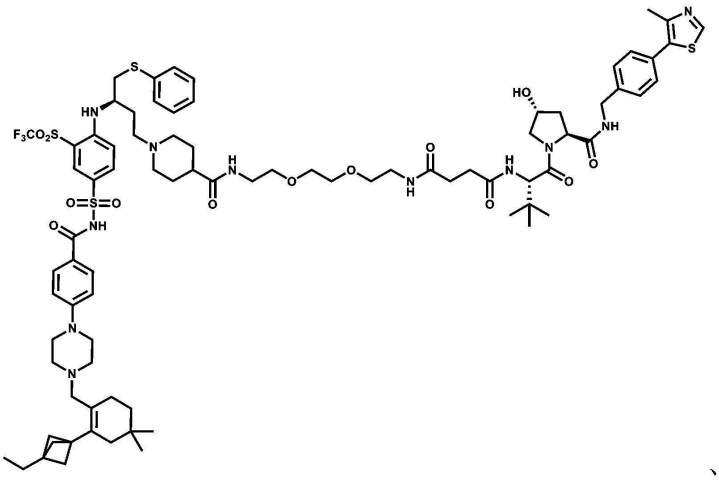


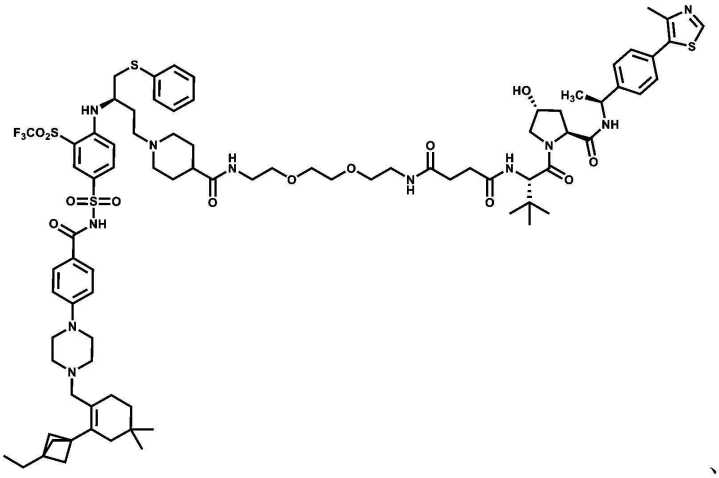
、

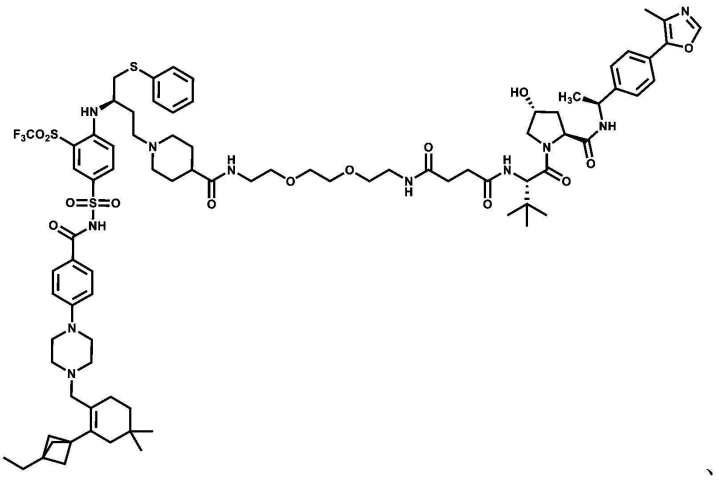


、

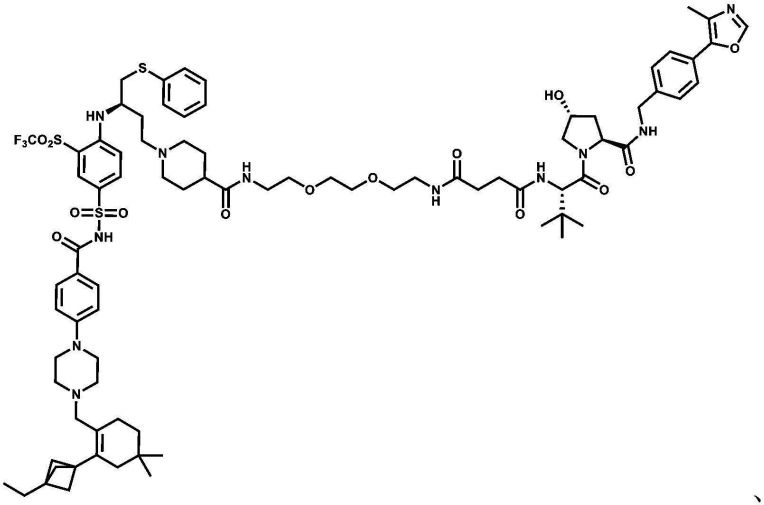
【化１９】



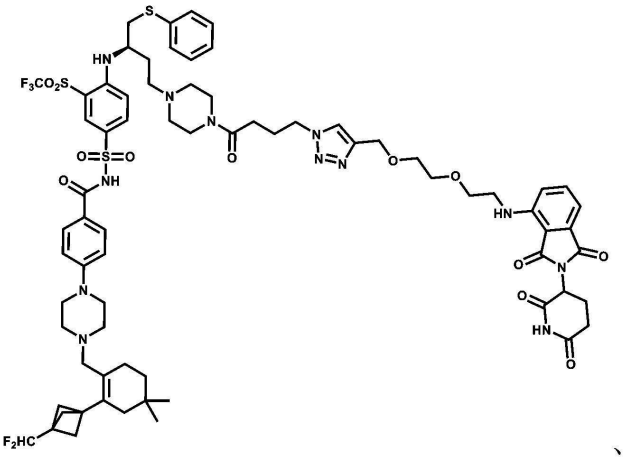




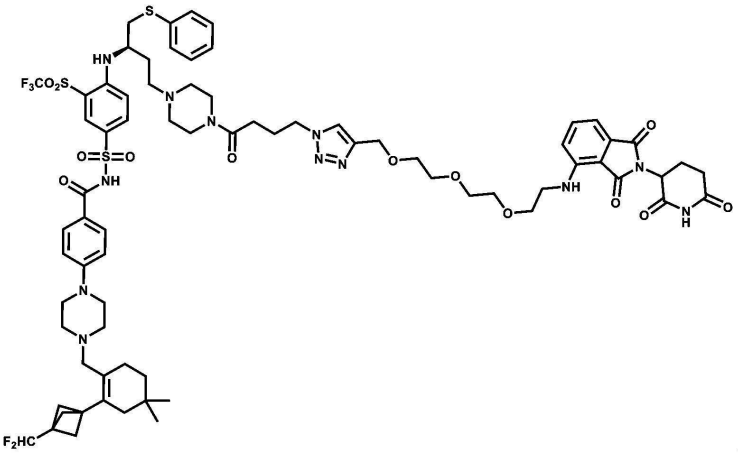
【化２０】



、

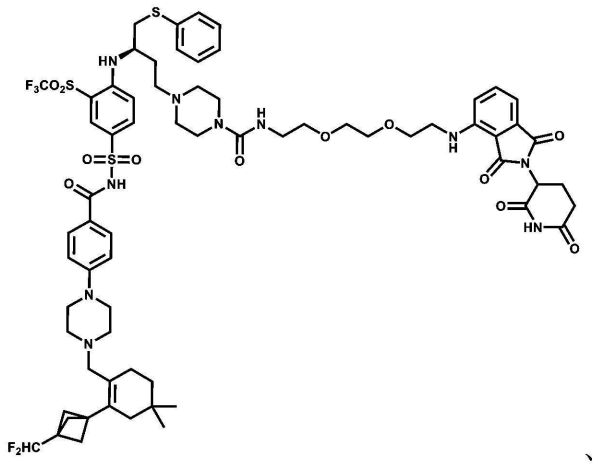


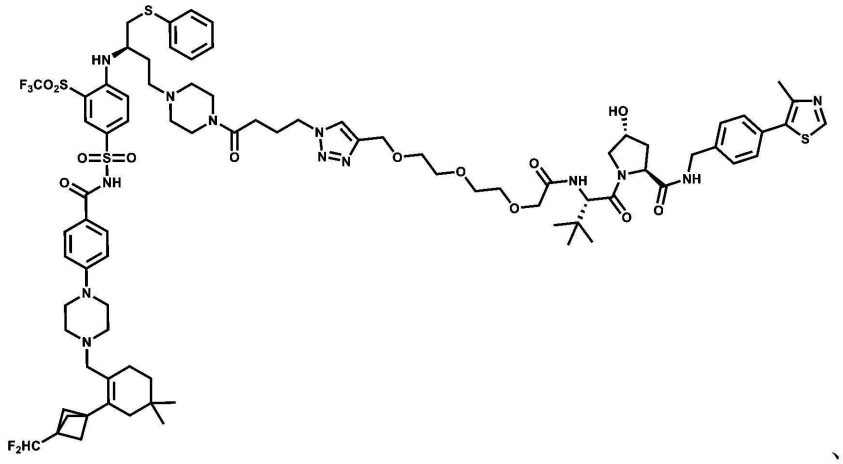
、

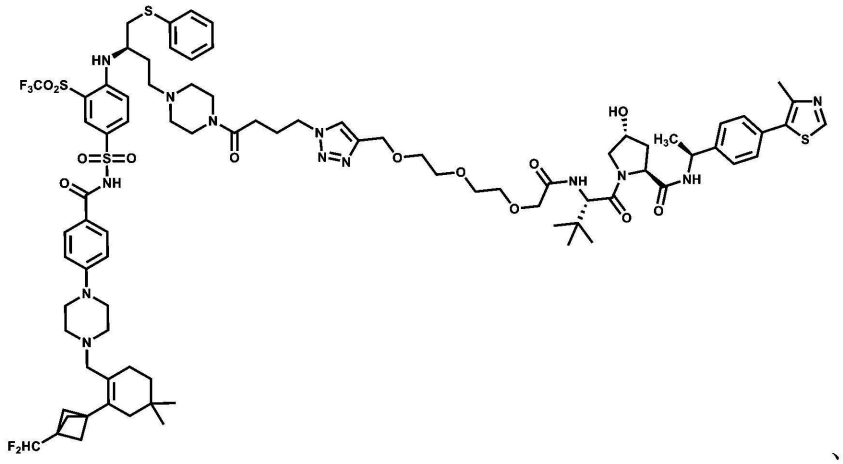


、

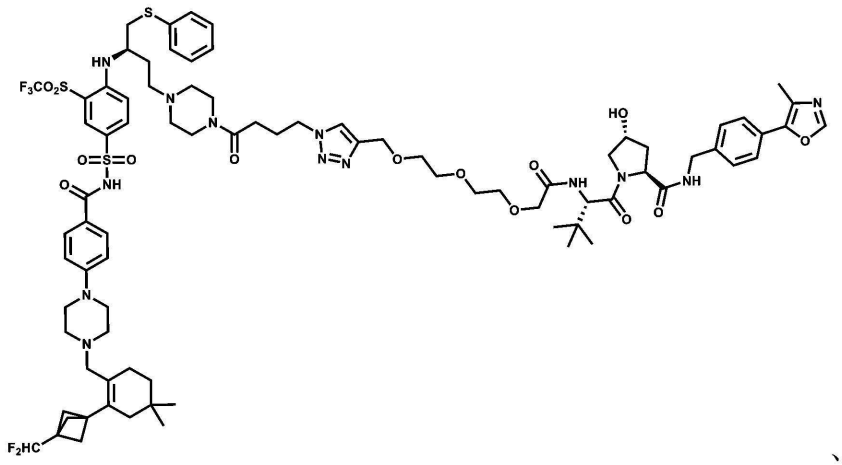
【化２１】

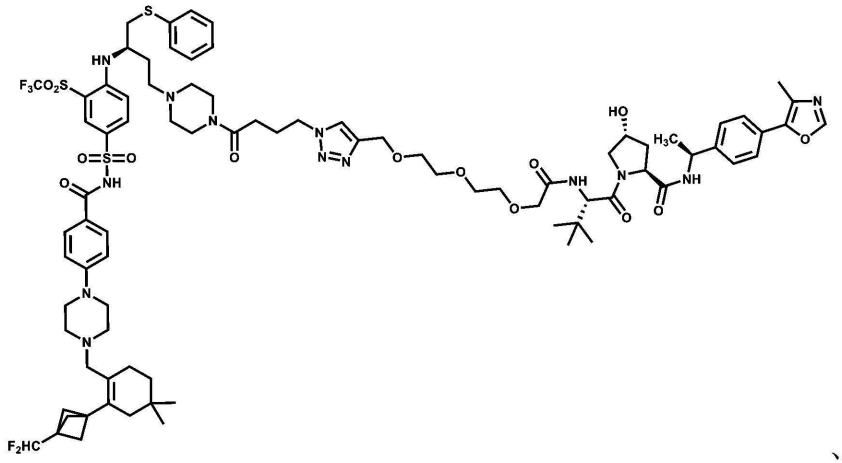


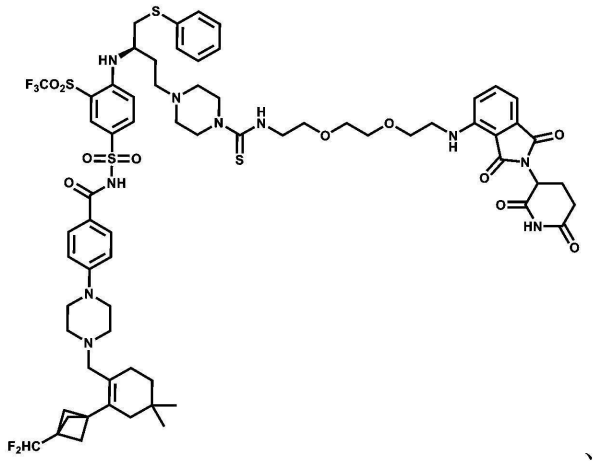


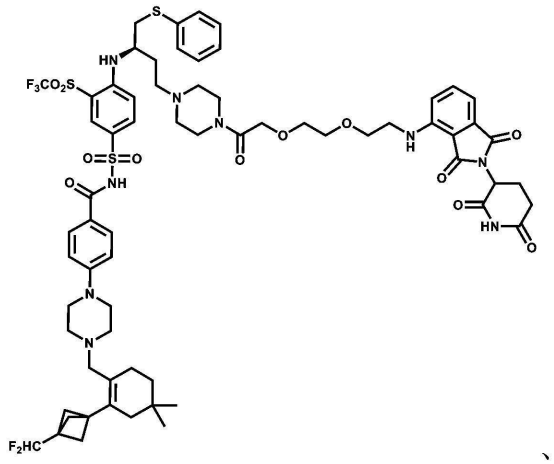


【化２２】

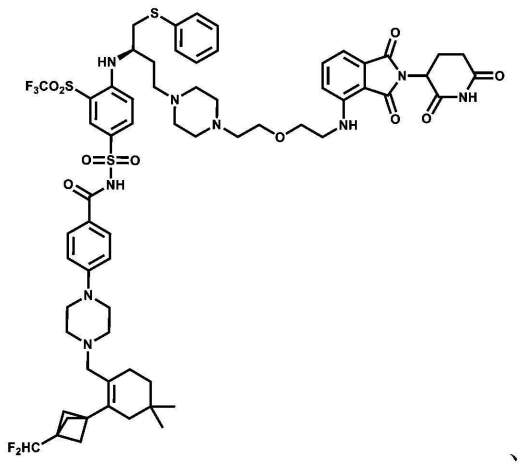
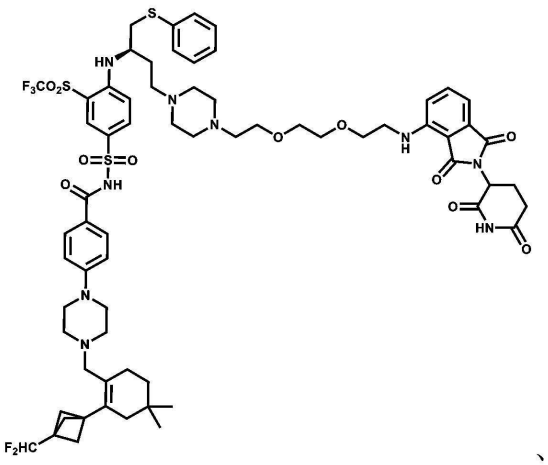
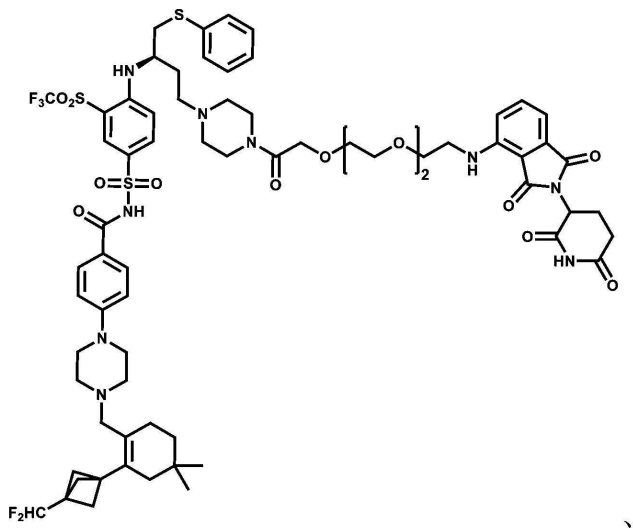
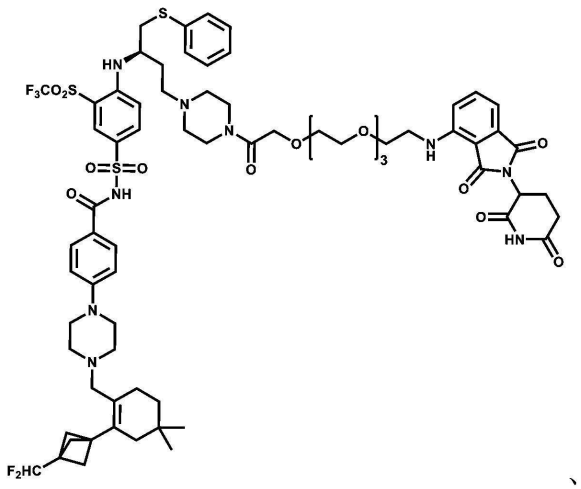
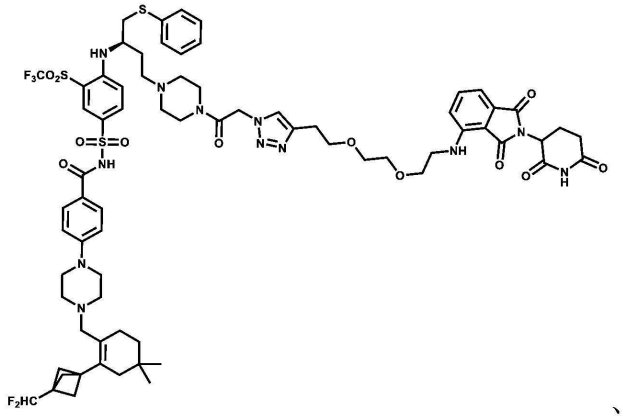
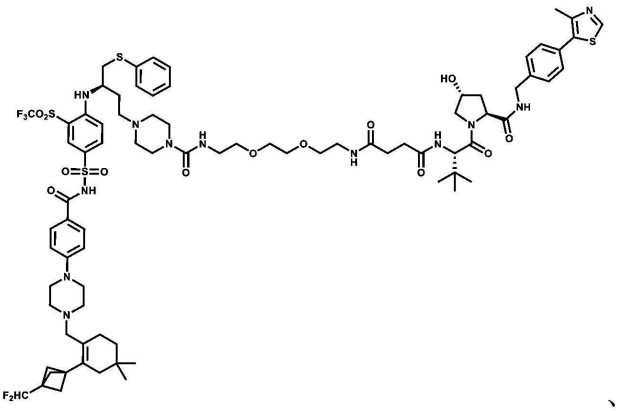




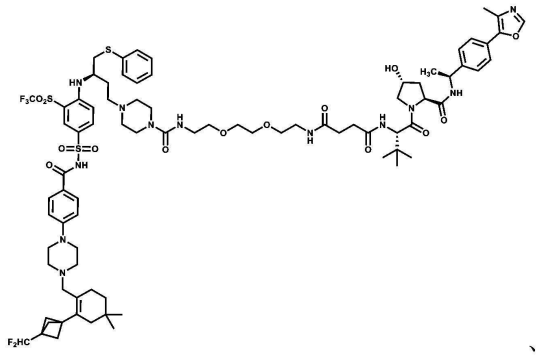




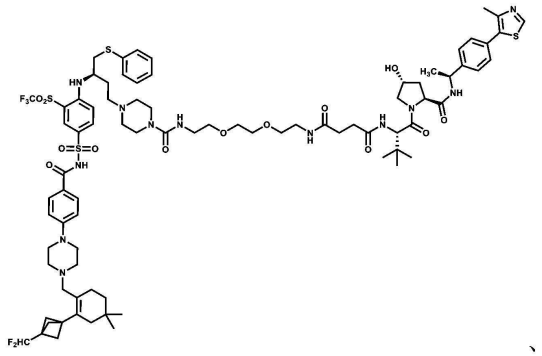
【化２３】


、

、

、

、

、

、

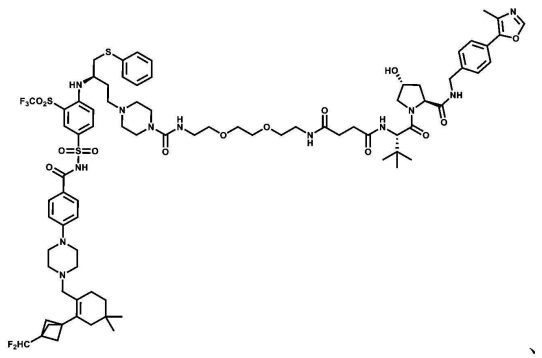
【化２４】



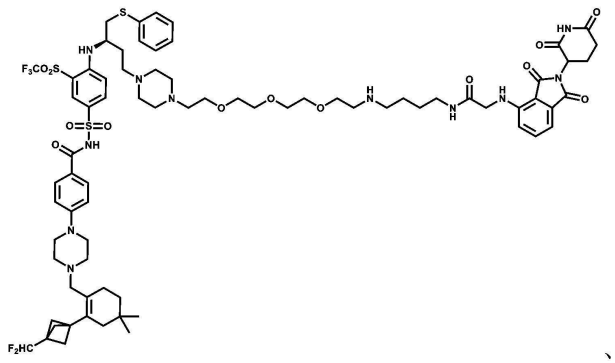
、



、

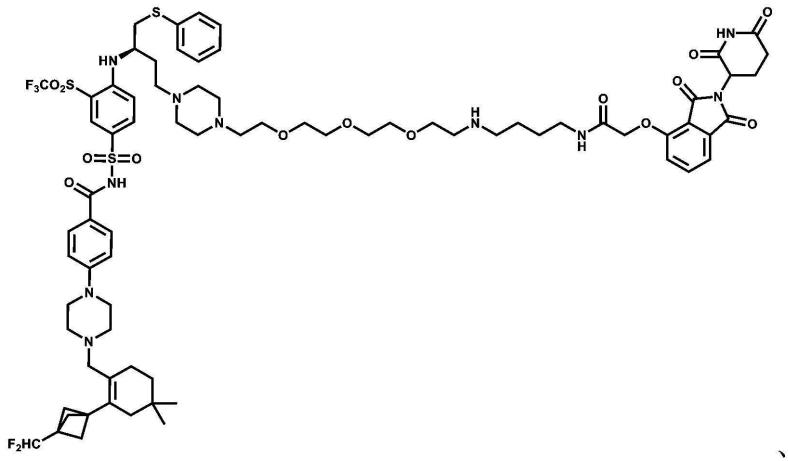


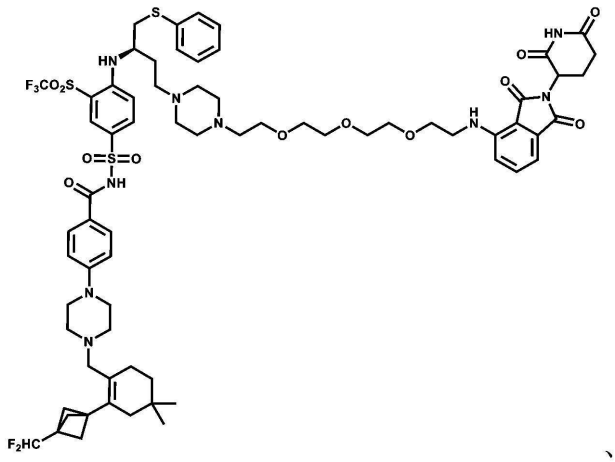
、

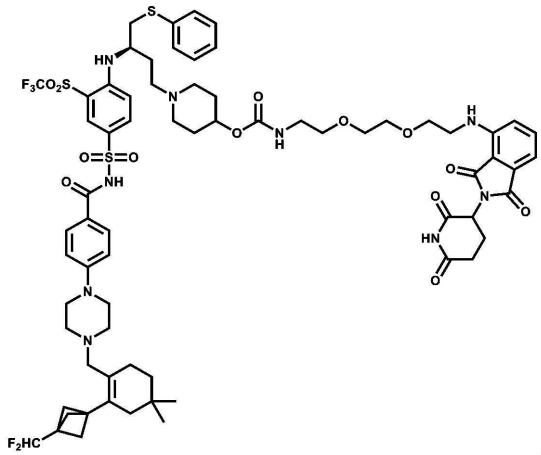


、

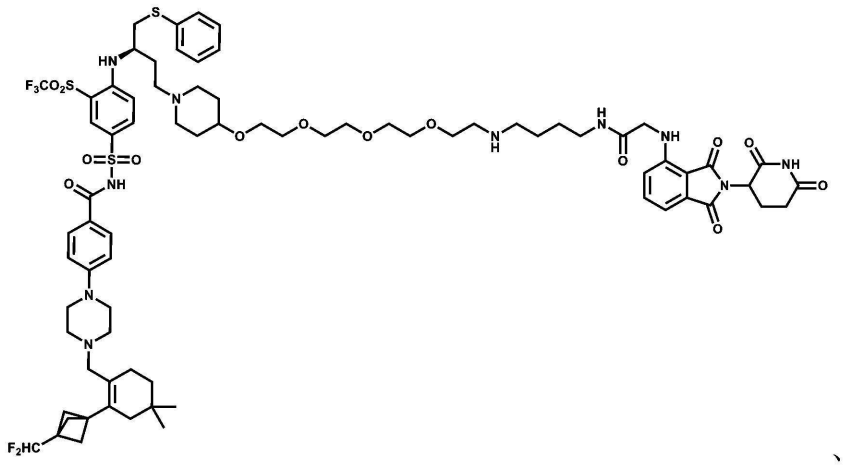
【化２５】

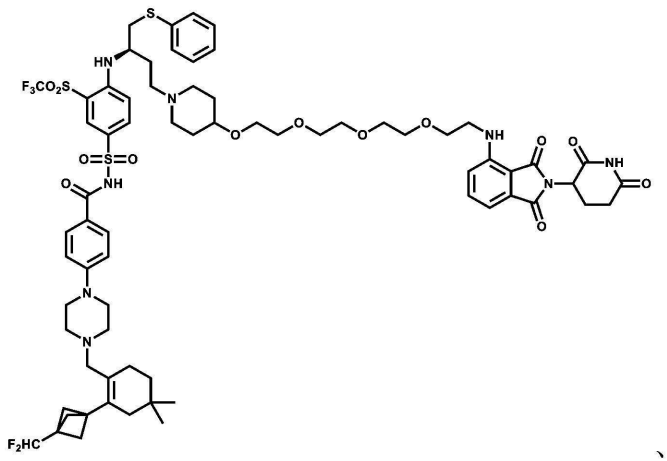


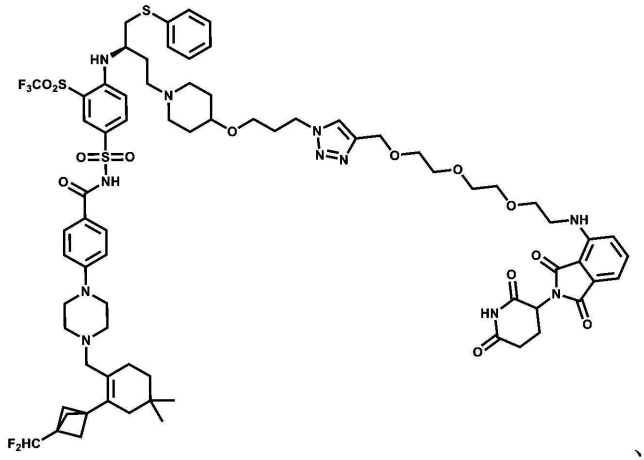


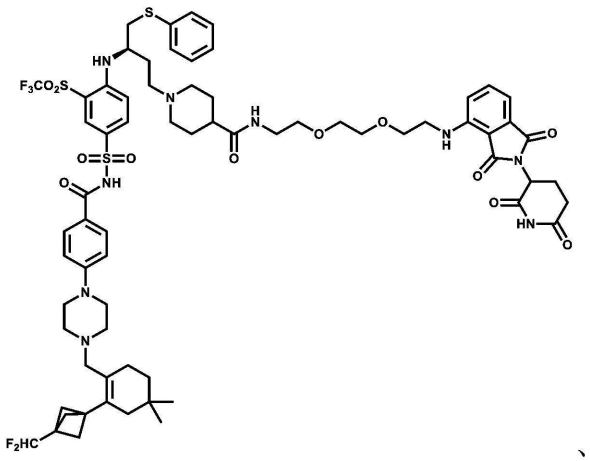


【化２６】

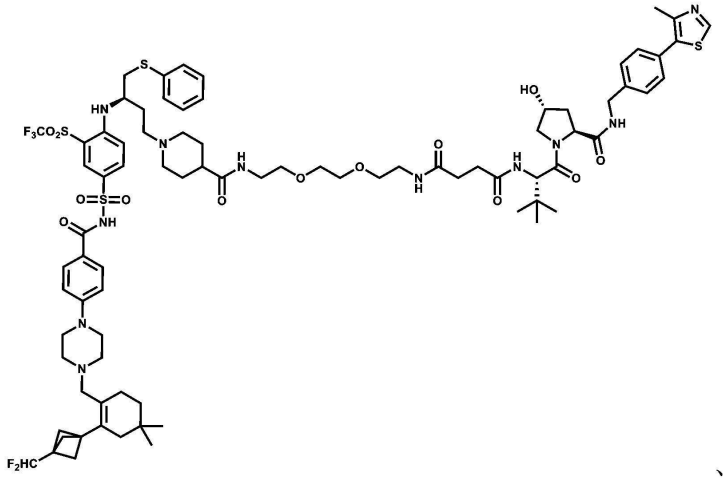


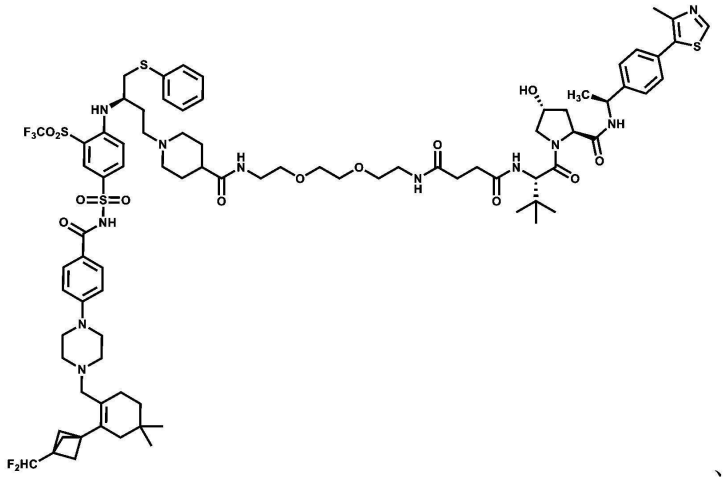


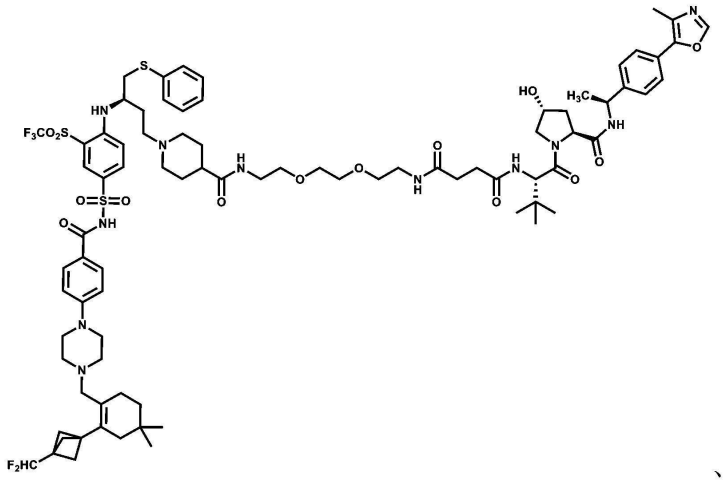




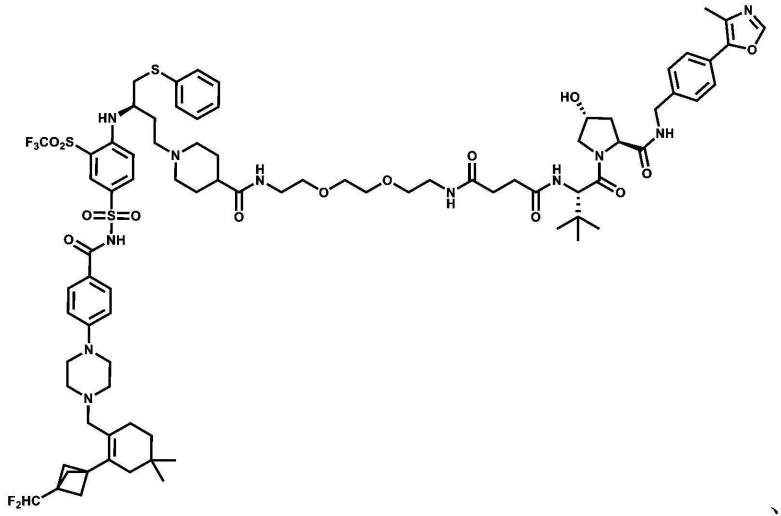
【化２７】



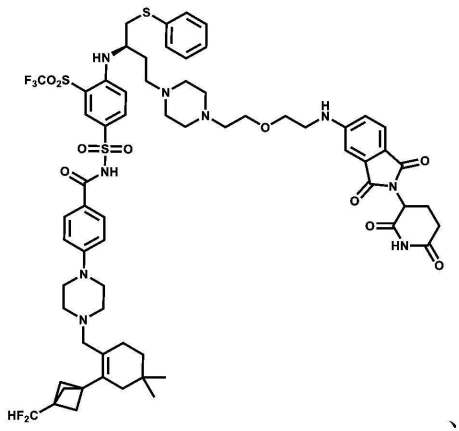


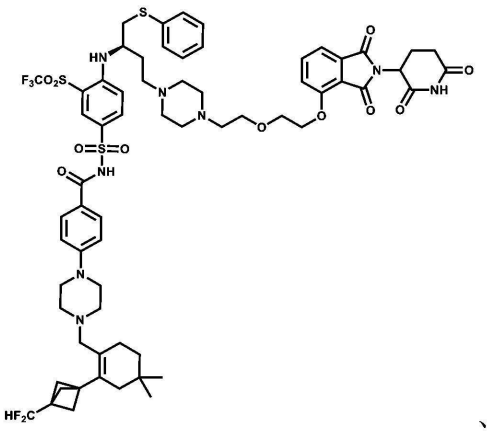


【化２８】

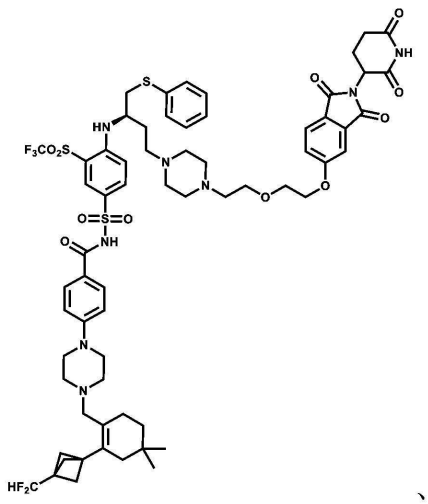


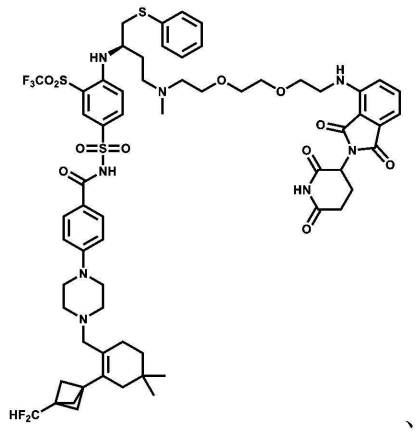
、





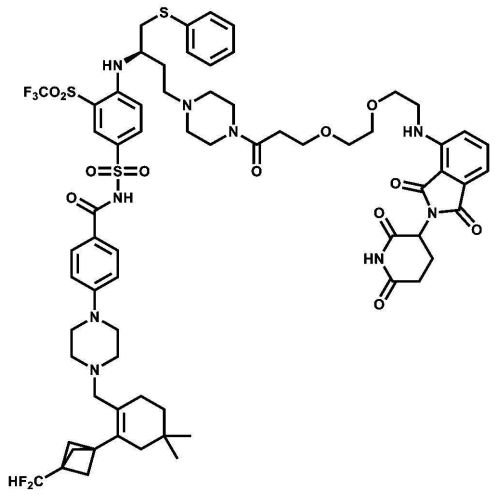
、



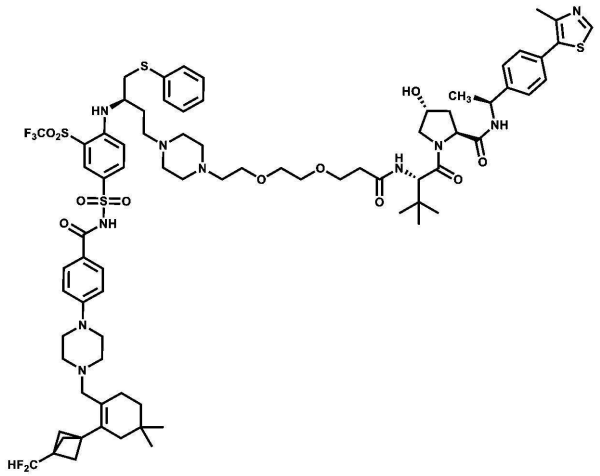


、

【化２９】



、及び



からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物、又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項６５】

有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はそれらの組み合わせと、を含む、医薬組成物。

【請求項６６】

Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して癌又は腫瘍を治療する方法であって、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物を、前記癌又は前記腫瘍を有する対象に投与することを含み、前記癌又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される、方法。

【請求項６７】

Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する方法であって、前記増殖又は前記腫瘍を、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物と接触させることを含み、ユーイング腫瘍及びウィルムス腫瘍から選択される前

記悪性増殖若しくは腫瘍、又は腫瘍の前記悪性増殖は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫から選択される癌によるものである、方法。

【請求項６８】

Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して癌を治療する方法であって、悪性増殖又は腫瘍を、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物と接触させることを含み、ユーイング腫瘍及びウィルムス腫瘍から選択される前記悪性増殖若しくは腫瘍、又は腫瘍の前記悪性増殖は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞若しくはＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、又は骨肉腫から選択される癌によるものである、方法。

【請求項６９】

Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害する方法であって、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物を、癌細胞又は腫瘍に与えることを含み、前記癌細胞又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される癌由来である、方法。

【請求項７０】

対象におけるＢｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害する方法であって、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物を、癌又は腫瘍を有する前記対象に与えることを含み、前記癌又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される、方法。

【請求項７１】

Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して癌又は腫瘍を治療する薬剤の製造における、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記癌又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される、使用。

【請求項７２】
Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する薬剤の製造における、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記悪性増殖又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される癌によるものである、使用。
【請求項７３】
Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－ｘＬの阻害及び／又は分解を介して悪性増殖又は腫瘍を治療する薬剤の製造における、有効量の請求項１～６４のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項６５に記載の医薬組成物の使用であって、前記悪性増殖又は前記腫瘍は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性腫瘍、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、並びにウィルムス腫瘍から選択される癌によるものである、使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
任意の優先権出願を参照することによる組み込み
本出願は、２０１９年７月１０日出願の米国仮出願第６２／８７２，５９３号に対する優先権を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
（発明の分野）
本出願は、癌及び腫瘍などの過剰な細胞増殖を特徴とする病態を治療するためにＢｃｌ－２ファミリーのタンパク質を阻害及び／又は分解する化合物に関する。
【背景技術】
【０００３】
技術分野の説明
Ｂｃｌ－２ファミリーのタンパク質は、Ｂｃｌ－２相同性（ＢＨ）ドメインを含有しており、ミトコンドリア外膜透過性亢進（ＭＯＭＰ）を調節することによってアポトーシスを制御する。Ｂｃｌ－２ファミリーのメンバーは、ＢＨ１、ＢＨ２、ＢＨ３及びＢＨ４と称される、最大４つのＢＨドメインを有する。４つ全てのドメインは、抗アポトーシスＢｃｌ－２ファミリーメンバーＢｃｌ－２、Ｂｃｌ－ｘＬ、Ｂｃｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１及びＡ１／Ｂｆｌ－１に保存されている。
【０００４】
抗アポトーシスＢｃｌ－２タンパク質を阻害するいくつかの化合物が、リンパ腫及び他の種類の癌を治療するそれらの能力について評価されてきた。二重Ｂｃｌ－２／ｘＬ阻害剤である、Ｎａｖｉｔｏｃｌａｘは、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の治療のための第Ｉ／ＩＩ相臨床試験において評価された。しかしながら、試験集団におけるその有効性は、Ｂｃｌ－ｘＬを阻害することの副作用である血小板減少症の発生に起因する用量制限によって減少した。
【０００５】
Ｖｅｎｅｔｏｃｌａｘは、ＦＤＡによって承認される初のＢｃｌ－２阻害剤である。Ａ

ｂｂＶｉｅ　Ｉｎｃ．から商標名ＶＥＮＣＬＥＸＴＡで市販されている。ＣＬＬ又は小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）を有する患者の２次治療として現在示されている。

【０００６】

ＶｅｎｅｔｏｃｌａｘのＦＤＡ承認は、Ｂｃｌ－２タンパク質阻害剤の開発におけるマイルストーンを表す。しかしながら、Ｂｃｌ－２ファミリーのタンパク質を阻害及び／又は分解する改良された化合物が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【０００７】

様々な実施形態は、下記の特許請求の範囲に要約されるように、式（Ｉ）の化合物及びそれらを使用する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】式（Ｉ）の化合物を調製するための一般合成スキームを示す。

【図２】式（Ｉ）の化合物を調製するための一般多段階合成スキームを示す。

【図３】式（Ｉ）の化合物を調製するための一般多段階合成スキームを示す。

【図４】実施例２、４、５、６、９、及び１０の化合物が１００ｎＭの濃度においてＭＯＬＴ－４細胞内のＢｃｌ－ｘＬ分解を誘導することを示している結果を示す。

【図５】実施例２、４、５、６、９、及び１０の化合物が１００ｎＭの濃度においてＭＯＬＴ－４細胞内のＢｃｌ－ｘＬ分解を誘導することを示している結果を示す。

【図６】実施例２及び３の化合物が用量依存的な様式でＭＯＬＭ－１３細胞内のＢｃｌ－ｘＬ分解を誘導し得ることを示している結果を示す。

【図７】実施例２、３、及び４の化合物によって誘導されるＢｃｌ－ｘＬ分解がＭＯＬＭ－１３細胞内のプロテアソーム阻害剤ＭＧ１３２によって阻害され得ることを示している結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

Ｂｃｌ－２は、プログラム細胞死（アポトーシス）の重要な調節因子である。Ｂｃｌ－２は、タンパク質のＢ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）ファミリーに属し、このファミリーは、アポトーシス促進タンパク質（Ｂａｋ、Ｂａｘ、Ｂｉｍ、Ｂｉｄ、ｔＢｉｄ、Ｂａｄ、Ｂｉｋ、ＰＵＭＡ、Ｂｎｉｐ－１、Ｈｒｋ、Ｂｍｆ及びＮｏｘａなど）及び抗アポトーシスタンパク質（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－$Ｘ_{Ｌ}$、Ｂｃｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１及びＢｃｌ－２Ａ１など）の両方を含む。例えば、正常条件下では、Ｂｃｌ－２は、Ｂａｋ及びＢａｘの活性化を抑制することによってアポトーシスを部分的に阻害する。内因性アポトーシス経路の活性化（例えば、細胞ストレスによるもの）によりＢｃｌ－２は阻害され、したがってＢａｋ及びＢａｘが活性化される。これらのタンパク質は、ミトコンドリア外膜の透過性を亢進し、シトクロムｃ及びＳｍａｃを放出させる。これにより、カスパーゼのシグナル伝達経路が開始され、最終的に細胞死がもたらされる。Ｂｃｌ－２の調節不全では、細胞死促進タンパク質は捕捉されず、アポトーシスの回避がもたらされる。このプロセスは、悪性疾患に関与し、ウイルス感染中などの他の不都合な条件下での細胞生存を促進する。Ｂｃｌ－２の阻害（例えば、Bcl－2タンパク質の分解によって及び／又は結合を阻害することによって）は、アポトーシス促進タンパク質の捕捉を妨げ、アポトーシスシグナルの伝達を回復させることで、損傷している細胞のプログラム細胞死を促進する。したがって、Ｂｃｌ－２ファミリーのタンパク質の阻害（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又は$Ｂｃｌ－Ｘ_{Ｌ}$タンパク質の阻害及び／又は分解によって）は、癌及び腫瘍を寛解又は治療する可能性がある。

定義

【００１０】

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願、及び他の出版物は、特に明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み

込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節にある定義が優先される。

【００１１】

ある基が「任意に置換」されていると記載されるときはいつでも、その基は、非置換であってもよく、又は示された置換基のうちの１つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」であると記載されるとき、置換の場合は、置換基（複数可）が指示された置換基のうちの１つ以上から選択されてもよい。置換基が指示されていない場合、指示された「任意に置換された」又は「置換された」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、シクロアルキル（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、ヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｏ－チオカルバミル、Ｎ－チオカルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｓ－スルホンアミド、Ｎ－スルホンアミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミン基、二置換アミン基、一置換アミン（アルキル）基、及び二置換アミン（アルキル）から個々に、かつ独立して選択された１つ以上の基（複数可）で置換されてもよいことを意味する。

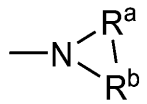
【００１２】

本明細書で使用される場合、「ａ」及び「ｂ」が整数である「C_a～C_b」は、基における炭素原子の数を指す。示された基は、「ａ」～「ｂ」個（ａ及びｂを含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C_1～C_4アルキル」基は、１～４個の炭素を有する全てのアルキル基、つまり、CH_3－、CH_3CH_2－、$CH_3CH_2CH_2$－、$(CH_3)_2CH$－、$CH_3CH_2CH_2CH_2$－、$CH_3CH_2CH(CH_3)$－、及び$(CH_3)_3C$－を指す。「ａ」及び「ｂ」が指定されない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

【００１３】

２つの「Ｒ」基が「一緒になって」いると記載される場合、Ｒ基とＲ基が結合する原子とは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環を形成することができる。例えば、限定することなく、NR^aR^b基のR^aとR^bが「一緒になって」いると示される場合、それらが互いに共有結合して環を形成することを意味する。

【化１】

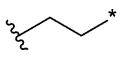


【００１４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、分枝鎖又は直鎖であってもよい。分枝鎖アルキル基の例としては、イソ－プロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、１～３０個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「１～３０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「１～３０個の炭素原子」は、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、最大３０個以下の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の場合も網羅する）。アルキル基はまた、１～１２個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基はまた、１～６個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

【００１５】
本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価の完全に飽和した直鎖脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、及びオクチレンが挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン基は、
【化２】

、

続いて炭素原子数、続いて「＊」によって表されてもよい。例えば、
【化３】


はエチレンを表す。アルキレン基は、１～３０個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「１～３０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「１～３０個の炭素原子」とは、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などからなってよく、最大３０個の炭素原子からなってもよいことを意味するが、この定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキレン」の出現時にも及ぶ）。アルキレン基はまた、１～１２個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキレン基はまた、１～４個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。アルキレン基は、置換されていても非置換であってもよい。例えば、低級アルキレン基は、$C_{3\sim6}$一環式シクロアルキル基（例えば、
【化４】


）で、低級アルキレン基の１つ以上の水素を置き換えることによって、かつ／又は同じ炭素上の両方の水素を置換することによって置換され得る。
【００１６】
本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素二重結合を含有する２～２０個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖基を指す。アルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。
【００１７】
本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、１－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素三重結合を含有する２～２０個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖基を指す。アルキニル基は、非置換であっても置換であってもよい。
【００１８】
本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合なし）単環式又は多環式（二環式など）炭化水素環系を指す。２つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、２個の原子と１つの結合を共有する２つの環を指す。本明細書で使用される場合、「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが、非隣接原子を接続する１個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、１個の原子を共有する２つの環を指し、２つの環は、架橋によって結合されていない。シクロアルキル基は、環中に３～３０個の原子、環中に３～２０個の原子、環中に３～１０個の原子、環中に３～８個の原子、又は環中に３～６個の原子を含有することができる。シクロアルキル基は、非置換であっても置換で

あってもよい。モノ－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、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ－１Ｈ－フェナレニル、及びテトラデカヒドロアントラセニルであり、架橋シクロアルキル基の例は、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、アダマンタニル、及びノルボルナニルであり、スピロシクロアルキル基の例としては、スピロ［３．３］ヘプタン及びスピロ［４．５］デカンが挙げられる。

【００１９】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも１つの環中に１つ以上の二重結合を含有する、単環式又は多環式（二環式など）炭化水素環系を指すが、２つ以上が存在する場合、二重結合は、全ての環全体にわたって完全に非局在化したπ電子系を形成することができない（そうでなければ、その基は、本明細書に定義される「アリール」である）。シクロアルケニル基は、環中に３～１０個の原子、環中に３～８個の原子、又は環中に３～６個の原子を含有することができる。２つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に接続されてもよい。シクロアルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、全ての環全体にわたって完全に非局在化したπ電子系を有する、炭素環式（全てが炭素の）単環式又は多環式（二環式など）芳香環系（２つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基中の炭素原子の数は異なり得る。例えば、アリール基は、C_6～C_{14}アリール基、C_6～C_{10}アリール基、又はC_6アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、１個以上のヘテロ原子（例えば、１個、２個、又は３個のヘテロ原子）、つまり、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素を含有する、単環式又は多環式（二環式など）芳香環系（完全に非局在化したπ電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環（複数可）中に４～１４個の原子、環（複数可）中に５～１０個の原子、又は環（複数可）中に５～６個の原子を含有することができ、例えば、９個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；８個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；７個の炭素原子及び３個のヘテロ原子；８個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；７個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；６個の炭素原子及び３個のヘテロ原子；５個の炭素原子及び４個のヘテロ原子；５個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；４個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；３個の炭素原子及び３個のヘテロ原子；４個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；３個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；又は２個の炭素原子及び３個のヘテロ原子などである。更に、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つのアリール環及び少なくとも１つのヘテロアリール環、又は少なくとも２つのヘテロアリール環など、２つの環が少なくとも１つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、チアゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子と１～５個のヘテロ原子が一緒に前述の環系を構成する、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員、最大１８員の単環式、二環式、及び三環式環系を指す。複素環は、そのように位置している１つ以上の不飽和結合を任意に含有し得るが、完全に非局在化したπ電子系は、全ての環全体にわたって発生しない。ヘテロ原子は、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキソ系及びチオ系を含むように定義するために、１つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有してもよい。２つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、２個の原子と１つの結合を共有する２つの環を指す。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」又は「架橋ヘテロアリシクリル」という用語は、ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリルが非隣接原子を接続する１個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、１個の原子を共有する２つの環を指し、２つの環は、架橋によって結合されていない。ヘテロシクリル及びヘテロアリシクリル基は、環（複数可）中に３～３０個の原子、環（複数可）中に３～２０個の原子、環（複数可）中に３～１０個の原子、環（複数可）中に３～８個の原子、又は環（複数可）中に３～６個の原子を含有することができる。例えば、５個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；４個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；３個の炭素原子及び３個のヘテロ原子；４個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；３個の炭素原子及び２個のヘテロ原子；２個の炭素原子及び３個のヘテロ原子；１個の炭素原子及び４個のヘテロ原子；３個の炭素原子及び１個のヘテロ原子；又は２個の炭素原子及び１個のヘテロ原子などである。加えて、ヘテロ脂環式環中の任意の窒素は、四級化されてもよい。ヘテロシクリル又はヘテロ脂環式基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」基の例としては、１，３－ジオキシン、１，３－ジオキサン、１，４－ジオキサン、１，２－ジオキソラン、１，３－ジオキソラン、１，４－ジオキソラン、１，３－オキサチアン、１，４－オキサチイン、１，３－オキサチオラン、１，３－ジチオール、１，３－ジチオラン、１，４－オキサチアン、テトラヒドロ－１，４－チアジン、２Ｈ－１，２－オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ－１，３，５－トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンＮ－オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、ピロリドン、ピロリジオン、４－ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、２－オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、４Ｈ－ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び／又は３，４－メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル基の例としては、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサスピロ［３．４］オクタン、及び２－アザスピロ［３．４］オクタンが挙げられる。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」及び「アリール（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるアリール基を指す。アラルキルの低級アルキレン及びアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、ベンジル、２－フェニルアルキル、３－フェニルアルキル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリール（アルキル）

」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるヘテロアリール基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレン及びヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、２－チエニルアルキル、３－チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、及びイミダゾリルアルキル、並びにそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２５】

「ヘテロアリシクリル（アルキル）」及び「ヘテロシクリル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続される複素環式又はヘテロ脂環式基を指す。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されていても非置換であってもよい。例としては、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル（メチル）、ピペリジン－４－イル（エチル）、ピペリジン－４－イル（プロピル）、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル（メチル）、及び１，３－チアジナン－４－イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を指す。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、式－ＯＲを指し、式中、Ｒは、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）である。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、１－メチルエトキシ（イソプロポキシ）、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【００２８】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として接続される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、及びヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが含まれる。アシルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００２９】

「シアノ」基は、「－ＣＮ」基を指す。

【００３０】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などの元素周期律表の第７列の放射安定性原子のうちのいずれか１つを意味する。

【００３１】

「チオカルボニル」基は、「－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ」基を指し、式中、Ｒは、Ｏ－カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。チオカルボニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３２】

「Ｏ－カルバミル」基は、「－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R_AR_B）」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｏ－カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３３】

「Ｎ－カルバミル」基は、「ＲＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R_A）－」基を指し、式中、Ｒ及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロア

ルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｎ－カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３４】

「Ｏ－チオカルバミル」基は、「－ＯＣ（＝Ｓ）－Ｎ（R_AR_B）」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｏ－チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３５】

「Ｎ－チオカルバミル」基は、「ＲＯＣ（＝Ｓ）Ｎ（R_A）－」基を指し、式中、Ｒ及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｎ－チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３６】

「Ｃ－アミド」基は、「－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R_AR_B）」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｃ－アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３７】

「Ｎ－アミド」基は、「ＲＣ（＝Ｏ）Ｎ（R_A）－」基を指し、式中、Ｒ及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｎ－アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３８】

「Ｓ－スルホンアミド」基は、「－SO_2Ｎ（R_AR_B）」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｓ－スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【００３９】

「Ｎ－スルホンアミド」基は、「ＲSO_2Ｎ（R_A）－」基を指し、式中、Ｒ及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｎ－スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【００４０】

「Ｏ－カルボキシ」基は、「ＲＣ（＝Ｏ）Ｏ－」基を指し、式中、Ｒは、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｏ－カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【００４１】

「エステル」及び「Ｃ－カルボキシ」という用語は、「－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ」基を指し、式中、Ｒは、Ｏ－カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。エステル及びＣ－カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【００４２】
「ニトロ」基は、「－ＮＯ$_2$」基を指す。
【００４３】
「スルフェニル」基は、「－ＳＲ」基を指し、式中、Ｒは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。スルフェニルは、置換されていても非置換であってもよい。
【００４４】
「スルフィニル」基は、「－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ」基を指し、式中、Ｒは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルフィニルは、置換されていても非置換であってもよい。
【００４５】
「スルホニル」基は、「ＳＯ$_2$Ｒ」基を指し、式中、Ｒは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルホニルは、置換されていても非置換であってもよい。
【００４６】
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの１つ以上がハロゲンによって置き変えられたアルキル基を指す（例えば、モノ－ハロアルキル、ジ－ハロアルキル、トリ－ハロアルキル、及びポリハロアルキル）。そのような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１－クロロ－２－フルオロメチル、２－フルオロイソブチル、及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていても非置換であってもよい。
【００４７】
本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの１つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルコキシ基を指す（例えば、モノ－ハロアルコキシ、ジ－ハロアルコキシ、及びトリ－ハロアルコキシ）。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１－クロロ－２－フルオロメトキシ、及び２－フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。
【００４８】
本明細書で使用される場合、「アミノ」及び「非置換のアミノ」という用語は、－ＮＨ$_2$基を指す。
【００４９】
「一置換アミン」基は、「－ＮＨＲ$_A$」基を指し、式中、Ｒ$_A$は、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｒ$_A$は、置換されていても非置換であってもよい。一置換アミン基としては、例えば、モノ－アルキルアミン基、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミン基、モノ－アリールアミン基、モノ－Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールアミン基などが挙げられ得る。一置換アミン基の例としては、－ＮＨ（メチル）、－ＮＨ（フェニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５０】
「二置換アミン」基は、「－ＮＲ$_A$Ｒ$_B$」基を指し、式中、Ｒ$_A$及びＲ$_B$は独立して、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。Ｒ$_A$及びＲ$_B$は、独立して、置換されていても非置換であってよい。二置換アミン基としては、例えば、ジ－アルキルアミン基、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミン基、ジ－アリールアミン基、ジ－Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールアミン基などが挙げられ得る。二置

換アミン基の例としては、－Ｎ（メチル）$_2$、－Ｎ（フェニル）（メチル）、－Ｎ（エチル）（メチル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５１】

本明細書で使用するとき、「一置換アミン（アルキル）」基は、本明細書で提供されるように、低級アルキレン基を介して置換基として連結される、一置換アミンを指す。一置換アミン（アルキル）は、置換又は非置換であってよい。一置換アミン（アルキル）基としては、例えば、モノ－アルキルアミン（アルキル）基、モノ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミン（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、モノ－アリールアミン（アルキル基）、モノ－Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールアミン（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基などが挙げられ得る。一置換アミン（アルキル）基の例として、－ＣＨ$_2$ＮＨ（メチル）、－ＣＨ$_2$ＮＨ（フェニル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（メチル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（フェニル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

本明細書で使用するとき、「二置換アミン（アルキル）」基は、本明細書で提供されるように、低級アルキレン基を介して置換基として連結される、二置換アミンを指す。二置換アミン（アルキル）は、置換又は非置換であってよい。二置換アミン基（アルキル）基としては、例えば、ジアルキルアミン（アルキル）基、ジ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミン（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基、ジ－アリールアミン（アルキル）基、ジ－Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリールアミン（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）基などが挙げられ得る。二置換アミン（アルキル）基として、－ＣＨ$_2$Ｎ（メチル）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（フェニル）（メチル）、－ＮＣＨ$_2$（エチル）（メチル）、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（メチル）$_2$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（フェニル）（メチル）、－ＮＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（エチル）（メチル）などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５３】

置換基の数が指定されない場合（例えば、ハロアルキル）、１つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの１つ以上を含んでもよい。別の例として、「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシフェニル」は、１個、２個、又は３個の原子を含有する同じ又は異なるアルコキシ基のうちの１つ以上を含んでもよい。

【００５４】

本明細書で使用される場合、ラジカルは、ラジカルを含有する種が別の種に共有結合され得るような、単一の不対電子を有する種を示す。したがって、これに関して、ラジカルは必ずしもフリーラジカルではない。むしろ、ラジカルは、より大きい分子の特定の部分を示す。「ラジカル」という用語は、「基」という用語と互換的に使用され得る。

【００５５】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、かつ化合物の生物活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸（２，３－ジヒドロキシプロピルニ水素リン酸塩など）と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族若しくは芳香族カルボン酸若しくはスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、２－オキソペンタン二酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、又はリチウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、炭酸塩の塩、重炭酸塩の塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、Ｃ$_1$～Ｃ$_7$アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシンなどのアミノ酸を有する塩を形成することによって得ることができる。式（Ｉ）の化合

物に関して、当業者は、窒素ベースの基（例えば、NH_2）のプロトン化によって塩が形成される場合、窒素ベースの基が正電荷と会合し得（例えば、NH_2がNH_3^+になり得る）、正電荷が負の電荷を持つ対イオン（Cl^-など）によってバランスがとられ得ることを理解する。

【００５６】

「Ｂｃｌタンパク質阻害」という用語及び類似の用語は、Ｂｃｌタンパク質の活性又は機能を、例えば、Ｂｃｌタンパク質を分解することによって、及び／又は抗アポティック（anti-apoptic）Ｂｃｌタンパク質（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－X_L、Ｂｃｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１及びＢｃｌ－２Ａ１など）のアポトーシス促進Ｂｃｌタンパク質（Ｂａｋ、Ｂａｘ、Ｂｉｍ、Ｂｉｄ、ｔＢｉｄ、Ｂａｄ、Ｂｉｋ、ＰＵＭＡ、Ｂｎｉｐ－１、Ｈｒｋ、Ｂｍｆ及びＮｏｘａなど）への結合を阻害することによって、阻害することを指す。同様に、「Ｂｃｌタンパク質阻害剤」という用語は、抗アポティックＢｃｌタンパク質（Ｂｃｌ－２、Ｂｃｌ－X_L、Ｂｃｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１及びＢｃｌ－２Ａ１など）のアポトーシス促進Ｂｃｌタンパク質（Ｂａｋ、Ｂａｘ、Ｂｉｍ、Ｂｉｄ、ｔＢｉｄ、Ｂａｄ、Ｂｉｋ、ＰＵＭＡ、Ｂｎｉｐ－１、Ｈｒｋ、Ｂｍｆ及びＮｏｘａなど）への結合を阻害する試剤（小分子及びタンパク質を含む）を指す。Ｂｃｌタンパク質阻害剤は、その結合阻害機能に加えて、Ｂｃｌタンパク質を分解する機能も有し得る。このようなＢｃｌタンパク質阻害剤は、特に分解がＢｃｌタンパク質阻害の主要な機構である場合、本明細書でＢｃｌタンパク質分解剤と称され得る。例えば、国際公開第２０１９１４４１１７号（Ｂｃｌ－２小分子阻害剤又はリガンドをＥ３リガーゼ結合部分に接続する二価化合物であるＢｃｌタンパク質分解剤を開示している）を参照されたい。Ｂｃｌタンパク質阻害剤としては、ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、Ｓ５５７４６、ＡＰＧ－２５７５、ＡＢＴ－７３７、ＡＭＧ１７６、ＡＺＤ５９９１、及びＡＰＧ－１２５２が挙げられるが、これらに
限定されない。追加のＢｃｌタンパク質阻害剤としては、国際公開第２０１７／１３２４７４号、同第２０１４／１１３４１３号、及び同第２０１３／１１０８９０号、米国特許出願公開第２０１５／００５１１８９号、並びに中国特許第１０６５６５６０７号に開示されている化合物が挙げられるが、これらに限定されず、これらはそれぞれ、追加のＢｃｌタンパク質阻害剤を開示するという限定的な目的のために参照により本明細書に組み込まれる。当業者には理解されるように、共免疫沈降、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）、及び蛍光偏光／異方性を含むがこれらに限定されないタンパク質結合相互作用を評価する多くの方法が存在する。

【００５７】

１つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、Ｒ配置若しくはＳ配置、又はこれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的に豊富な、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に豊富な化合物、又は立体異性混合物であってもよい。加えて、Ｅ又はＺと定義され得る幾何異性体を生成する１つ以上の二重結合を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、Ｅ又はＺ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性型もまた含まれるよう意図されることが理解される。

【００５８】

本明細書に開示される化合物が充填されていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素－１（プロチウム）及び水素－２（重水素）で充填されることを理解されたい。

【００５９】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。化合物構造中に表される各

化学元素は、前述の元素の任意の同位体を含んでもよい。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素－１（プロチウム）及び水素－２（重水素）が挙げられるが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であってもよい。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

【００６０】

本明細書に記載の方法及び組み合わせが、結晶形態（多形体としても既知であり、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒での結晶化プロセス中に形成されてもよい。溶媒が水である場合に水和物が形成されるか、又は溶媒がアルコールである場合にアルコラートが形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在することができる。概して、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的で、非溶媒和形態と同等であると見なされる。

【００６１】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

【００６２】

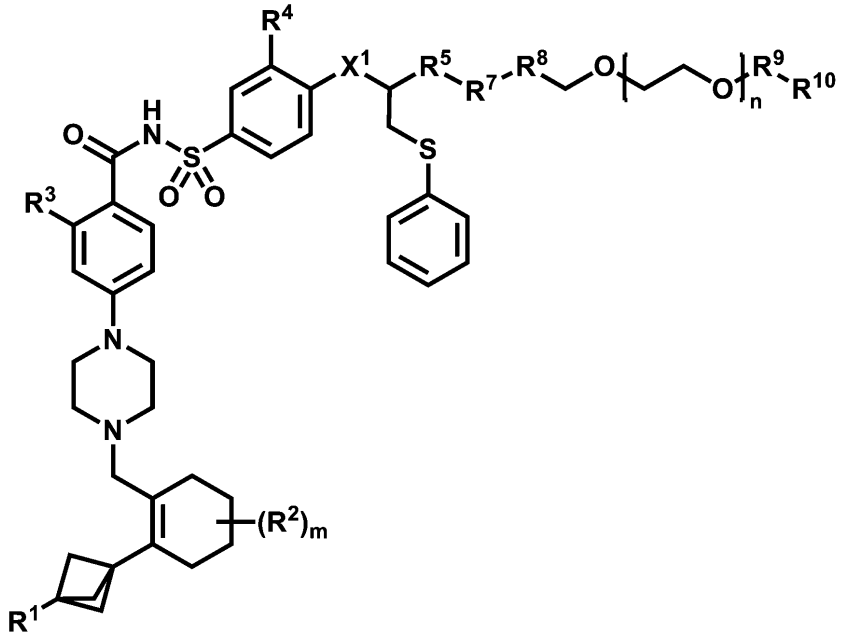
本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、特に明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、考察中の項目の包括的又は限定的なリストではなく例示的な実例を提供するために使用される。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」、又は「望ましい」のような用語、並びに同様の意味の単語の使用は、ある特定の特徴がその構造又は機能にとって重大、本質的、又は更には重要なものであるということを示唆するものとして理解されるべきではなく、むしろ単に特定の実施形態で利用されてもされなくてもよい代替又は追加の特徴を強調することを目的とする。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物、組成物、又はデバイスの文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物、組成物、又はデバイスが少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含んでもよいことを意味する。

【００６３】

本明細書の実質的にいかなる複数形及び／又は単数形の用語の使用に関しても、当業者は、文脈及び／又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び／又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形／複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「ａ」又は「ａｎ」は、複数を除外しない。ある特定の手段が相互に異なる従属請求項に列挙されるという単なる事実は、利益を得るためにこれらの手段の組み合わせを使用することができないということを示すものではない。請求項中のいかなる参照符号も、その範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

化合物

【００６４】
本明細書に開示のいくつかの実施形態は、以下の構造を有する式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、
【化５】



（Ｉ）

【００６５】
様々な実施形態では、式（Ｉ）中の変数は、以下のように定義される。
【００６６】
R^1は、水素、ハロゲン、置換又は非置換のC_1～C_6アルキル、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキル、置換又は非置換のC_3～C_6シクロアルキル、置換又は非置換のC_1～C_6アルコキシ、非置換のモノ－C_1～C_6アルキルアミン及び非置換のジ－C_1～C_6アルキルアミンから選択することができる。
【００６７】
各R^2は、ハロゲン、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換のC_1～C_6ハロアルキル及び置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキルから独立して選択することができ、又は、ｍが２若しくは３である場合、各R^2は、ハロゲン、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキル、置換若しくは非置換のC_1～C_6ハロアルキル、及び置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキルから独立して選択することができ、又は２つのR^2基は、それらが結合している原子と一緒になって、置換若しくは非置換のC_3～C_6シクロアルキル、若しくは置換若しくは非置換の３～６員ヘテロシクリルを形成することができる。
【００６８】
R^3は、水素又はハロゲンであってよい。
【００６９】
R^4は、NO_2、Ｓ（Ｏ）R^6、SO_2R^6、ハロゲン、シアノ、及び非置換のC_1～C_6ハロアルキルから選択することができる。
【００７０】
R^5は、置換若しくは非置換のC_1～C_6アルキレン、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｎ

（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｈｅｔ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－であってよく、式中、Ｈｅｔは置換又は非置換の３～１０員ヘテロシクリルである。

【００７１】

Ｒ^{6}は、置換若しくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、置換若しくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル又は置換若しくは非置換のＣ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルであってよい。

【００７２】

Ｒ^{7}は、不在、置換若しくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、－（Ｃ＝Ｏ）－、－（Ｃ＝Ｓ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－、－（Ｃ＝Ｓ）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、又は置換若しくは非置換の（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－であってよい。

【００７３】

Ｒ^{8}は、不在、置換若しくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ$_3$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル）－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（５～１０員ヘテロアリール）－であってよい。

【００７４】

Ｘ^{1}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であってよく、ｍは、０、１、２又は３であってよく、ｎは、０、１、２、３、４又は５であってよい。

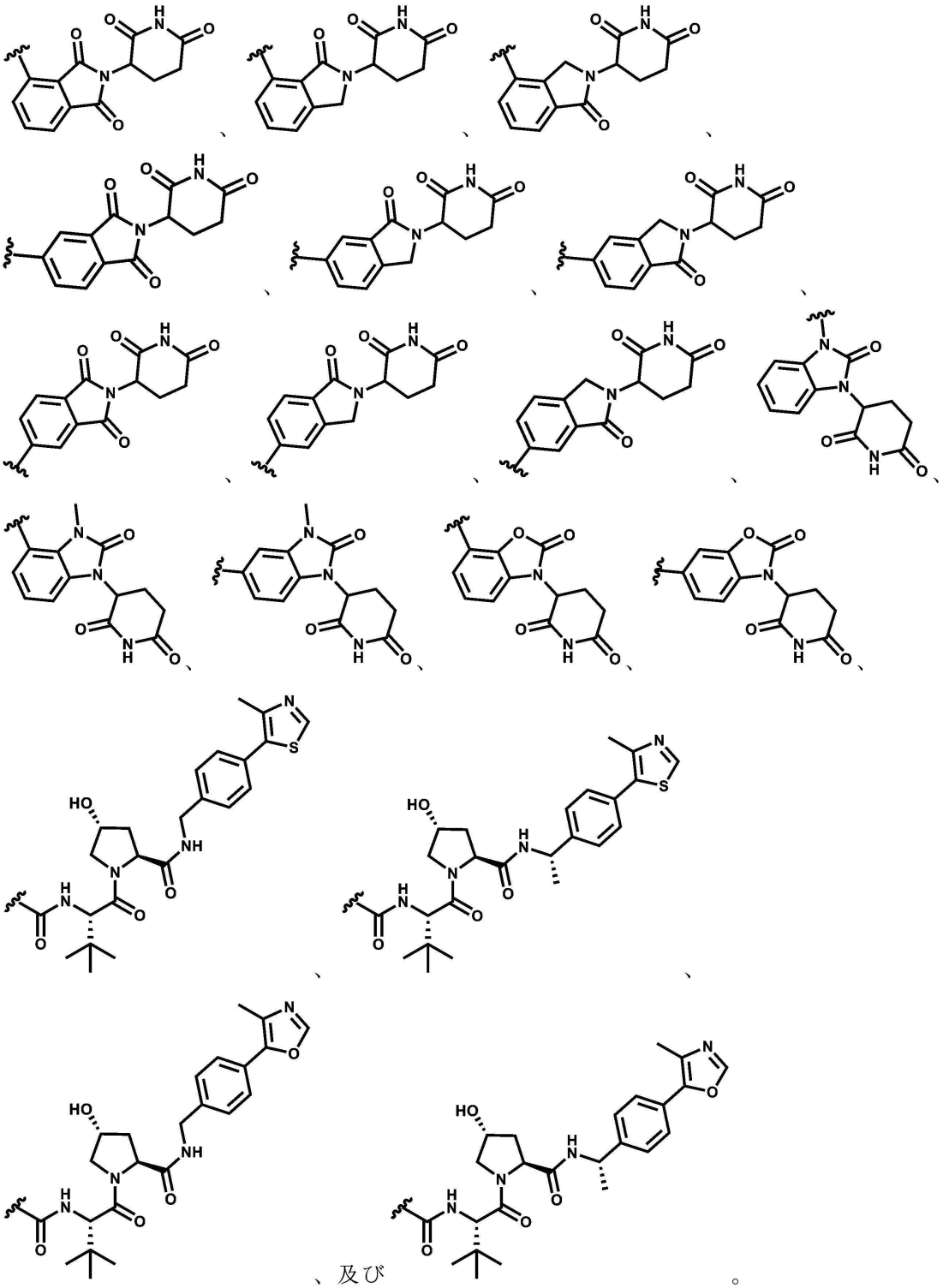
【００７５】

Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換のＣ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）－であってよい。

【００７６】

Ｒ^{10}は、以下から選択することができる。

【化６】



、及び

。

【００７７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードなどのハロゲンであり得る。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はフルオロであってよい。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はクロロであってもよい。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は水素であってもよい。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、置換又は非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであってよい。他の実施形態では、Ｒ^{1}は、非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであってよい。好適なＣ$_{1}$

～C_6アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、R^1は、非置換のメチル又は非置換のエチルであってよい。

【００７９】

いくつかの実施形態では、R^1は、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキル、例えば、置換又は非置換のモノ－ハロC_1～C_6アルキル、置換又は非置換のジ－ハロC_1～C_6アルキル、置換又は非置換のトリ－ハロC_1～C_6アルキル、置換又は非置換のテトラ－ハロC_1～C_6アルキル、又は置換又は非置換のペンタ－ハロC_1～C_6アルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R^1は、非置換の－CHF_2、－CF_3、－CH_2CF_3、－CF_2CF_3、又は－CF_2CH_3であってよい。いくつかの実施形態では、R^1は、－CH_2F、－CHF_2又は－CF_3である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、R^1は、置換又は非置換の一環式又は二環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^1は、置換された一環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。他の実施形態では、R^1は、非置換の一環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。好適な一環式又は二環式C_3～$_6$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、［１．１．１］ビシクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

いくつかの実施形態では、R^1は、置換又は非置換のC_1～C_6アルコキシであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^1は、置換されたC_1～C_6アルコキシであってよい。他の実施形態では、R^1は、非置換のC_1～C_6アルキルであってよい。好適なC_1～C_6アルコキシ基の例としては、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、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキソキシ（分枝鎖及び直鎖）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、R^1は、非置換のメトキシ又は非置換のエトキシであってよい。

【００８２】

いくつかの実施形態では、R^1は、非置換のモノ－C_1～C_6アルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、ｎ－プロピルアミン、イソプロピルアミン、ｎ－ブチルアミン、イソブチルアミン、ｔｅｒｔ－ブチルアミン、ペンチルアミン（分枝鎖及び直鎖）、及びヘキシルアミン（分枝鎖及び直鎖）であってよい。いくつかの実施形態では、R^1は、メチルアミン又はエチルアミンであってよい。

【００８３】

いくつかの実施形態では、R^1は、非置換のジ－C_1～C_6アルキルアミンであってよい。いくつかの実施形態では、ジ－C_1～C_6アルキルアミン中の各C_1～C_6アルキルは、同じである。他の実施形態では、ジ－C_1～C_6アルキルアミン中の各C_1～C_6アルキルは、異なる。好適なジ－C_1～C_6アルキルアミン基の例としては、ジ－メチルアミン、ジ－エチルアミン、（メチル）（エチル）アミン、（メチル）（イソプロピル）アミン、及び（エチル）（イソプロピル）アミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

いくつかの実施形態では、ｍは０であってよい。ｍが０である場合、当業者は、R^2が結合している環が非置換であると認識する。いくつかの実施形態では、ｍは１であってよい。いくつかの実施形態では、ｍは２であってよい。いくつかの実施形態では、ｍは３であってよい。

【００８５】

いくつかの実施形態では、１つのR^2は、非置換のC_1～C_6アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル（分枝鎖及び直鎖）及びヘキシル（分枝鎖及び直鎖）であってよく、任意の他のR^2は、存在する場合、ハロゲン（例えば、フルオロ又はクロロ）、置換又は非置換の

C_1～C_6アルキル（本明細書に記載されるものなど）、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキル（本明細書に記載されるものなど）及び置換又は非置換の一環式又は二環式C_3～C_6シクロアルキル（本明細書に記載されるものなど）から独立して選択することができる。いくつかの実施形態では、各R^2は、本明細書に記載されるものなどの、非置換のC_1～C_6アルキルから独立して選択することができる。

【００８６】

いくつかの実施形態では、ｍは２であってよく、各R^2はジェム状であってよい。いくつかの実施形態では、ｍは２であってよく、各R^2はビシナルであってよい。いくつかの実施形態では、ｍは２であってよく、各R^2は、非置換のメチルであってよい。いくつかの実施形態では、ｍは２であってよく、各R^2は、ジェム状の非置換のメチルであってよい。

【００８７】

いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、置換又は非置換の一環式C_3～C_6シクロアルキルを形成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、本明細書に記載されるものなどの、置換された一環式C_3～C_6シクロアルキルを形成することができる。他の実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、本明細書に記載されるものなどの、非置換の一環式C_3～C_6シクロアルキルを形成することができる。いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子と一緒になって、非置換のシクロプロピルを形成することができる。いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子と一緒になって、非置換のシクロブチルを形成することができる。

【００８８】

いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、置換又は非置換の一環式３～６員ヘテロシクリルを形成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、置換された一環式３～６員ヘテロシクリルを形成することができる。他の実施形態では、２つのR^2基は、それらが結合している原子（複数可）と一緒になって、非置換の一環式３～６員一環式ヘテロシクリルを形成することができる。いくつかの実施形態では、置換された一環式３～６員ヘテロシクリルは、１つ以上の窒素原子上で置換され得る。好適な置換又は非置換の一環式３～６員ヘテロシクリル基の例としては、アジジリン（azidirine）、オキシラン、アゼチジン、オキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、及びジオキサンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８９】

いくつかの実施形態では、R^3は水素であってもよい。いくつかの実施形態では、R^3はハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、R^3はフルオロ又はクロロであってもよい。

【００９０】

いくつかの実施形態では、R^4はNO_2であってよい。いくつかの実施形態では、R^4は、シアノであってもよい。いくつかの実施形態では、R^4はハロゲンであってよい。

【００９１】

いくつかの実施形態では、R^4は、本明細書に記載されるものなどの、非置換のC_1～C_6ハロアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R^4は$-CF_3$であってよい。

【００９２】

いくつかの実施形態では、R^4はＳ（Ｏ）R^6であってよい。いくつかの実施形態では、R^4はSO_2R^6であってよい。いくつかの実施形態では、R^4はSO_2CF_3であってよい。

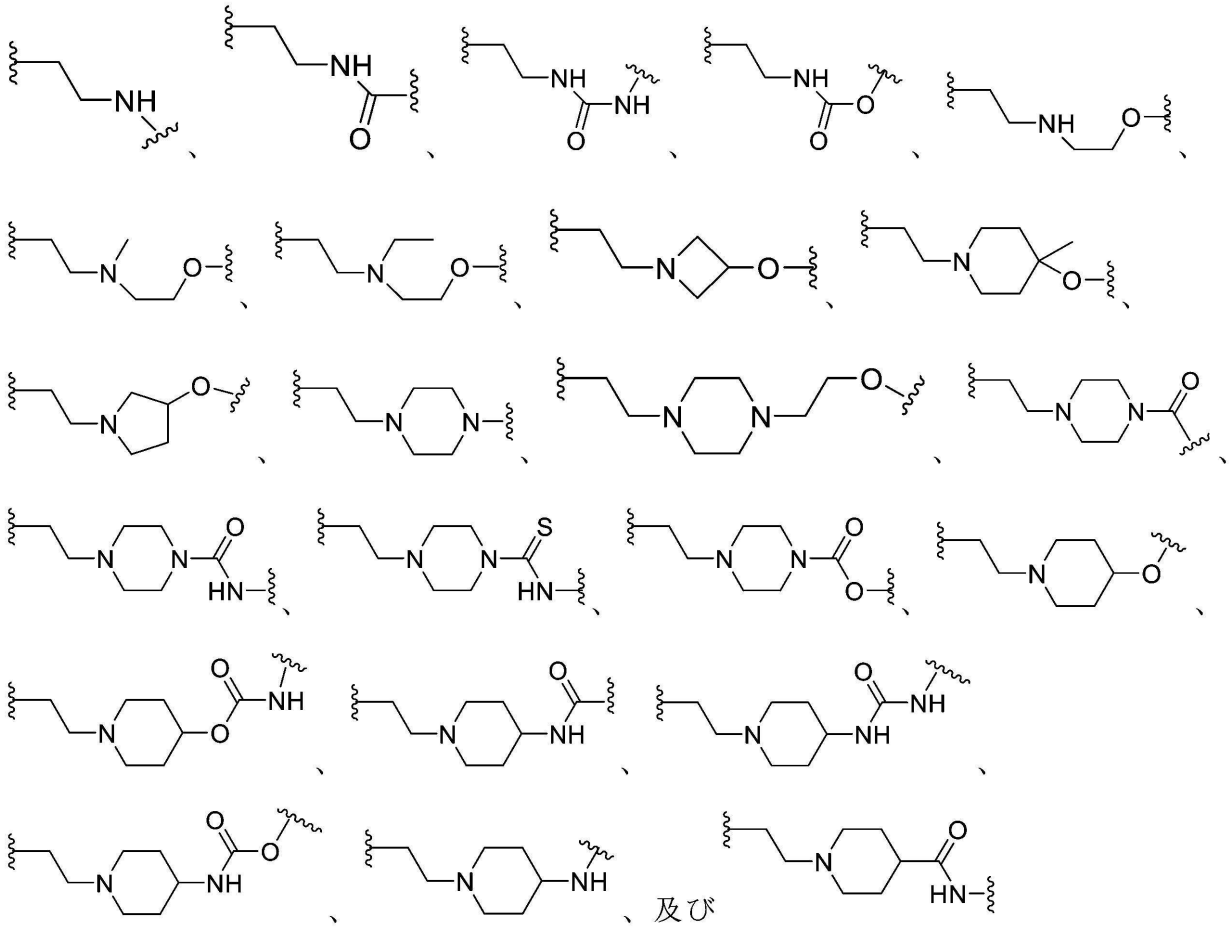
【００９３】
いくつかの実施形態では、R^6は、置換又は非置換のC_1～C_6アルキルであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^6は、本明細書に記載されるものなどの、置換されたC_1～C_6アルキルであってよい。他の実施形態では、R^6は、本明細書に記載されるものなどの、非置換のC_1～C_6アルキルであってよい。
【００９４】
いくつかの実施形態では、R^6は、置換又は非置換の一環式又は二環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^6は、置換された一環式又は二環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。他の実施形態では、R^6は、非置換の一環式又は二環式C_3～C_6シクロアルキルであってよい。好適な一環式又は二環式$C_{3～6}$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、［１．１．１］ビシクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００９５】
いくつかの実施形態では、R^6は、本明細書に記載されるものなどの、置換又は非置換のC_1～C_6ハロアルキルであってよい。いくつかの実施形態では、R^6は－CF_3であってよい。
【００９６】
いくつかの実施形態では、R^5は、置換又は非置換のC_1～C_6アルキレンであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_{p1}$－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。いくつかの実施形態では、R^5は、置換又は非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－であってよく、式中、Ｈｅｔは、置換又は非置換の３～１０員ヘテロシクリルである。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_p$－Ｈｅｔ基であってよく、式中、ｐは、１、２、３、４、５又は６である。好適なＨｅｔ基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルなどの４～６員ヘテロシクリル基が挙げられる。いくつかの実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｏ－又は置換若しくは非置換のC_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｏ－であってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_{p1}$－Ｏ－基又は－（CH_2）$_{p1}$－Ｈｅｔ－Ｏ－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。いくつかの実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－ＮＨ－又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－ＮＨ－であってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_{p1}$－ＮＨ－基又は－（CH_2）$_{p1}$－Ｈｅｔ－ＮＨ－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。いくつかの実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－又は置換若しくは非置換の（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－であってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_{p1}$－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－基又は－（CH_2）$_{p1}$－Ｈｅｔ－Ｎ（C_1～C_6アルキル）－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。いくつかの実施形態では、R^5は、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－Ｈｅｔ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－であってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^5は、－（CH_2）$_{p1}$－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－又は－（CH_2）$_{p1}$－Ｈｅｔ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。
【００９７】
いくつかの実施形態では、R^7は不在であってよく、この場合、R^5は、R^8に直接結合されるか、又はR^8が不在の場合は、R^8に隣接している次の原子に直接結合されてよい。他の実施形態では、R^7は、置換又は非置換のC_1～C_6アルキレンであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^7は、－（CH_2）$_{p1}$－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。他の実施形態では、R^7は、－（Ｃ＝Ｏ）－

、－（Ｃ＝Ｓ）－、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ－、－（Ｃ＝Ｏ）－Ｏ－、又は－（Ｃ＝Ｓ）－ＮＨ－であってよい。いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－であってよい。例えば、Ｒ^{7}は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ１}$－Ｏ－又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{ｐ１}$－ＮＨ－であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。

【００９８】

様々な実施形態では、Ｒ^{5}及びＲ^{7}は、－Ｒ^{5}－Ｒ^{7}－が、

【化７】

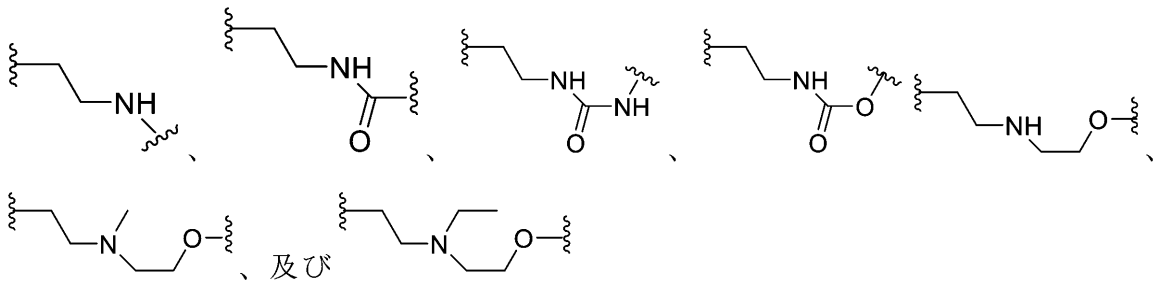


から選択されるように、一緒に選択される。

【００９９】

例えば、いくつかの実施形態では、Ｒ^{5}及びＲ^{7}は、－Ｒ^{5}－Ｒ^{7}－が、

【化８】

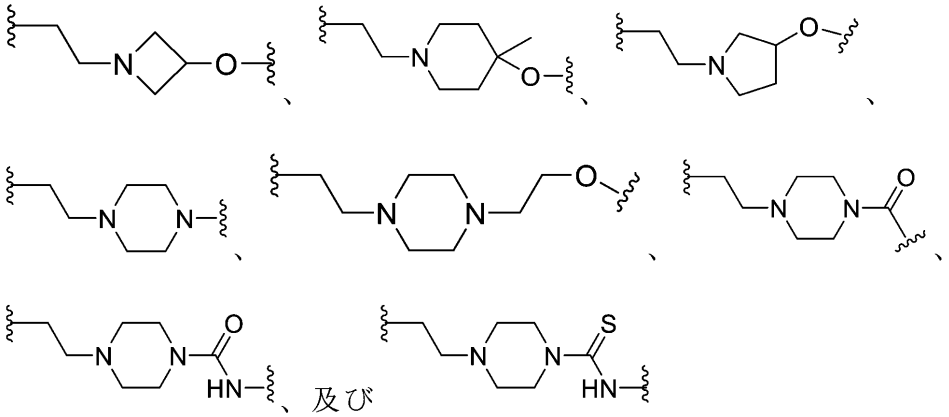


から選択されるように、一緒に選択される。

【０１００】

他の実施形態では、Ｒ^{5}及びＲ^{7}は、－Ｒ^{5}－Ｒ^{7}－が、

【化９】

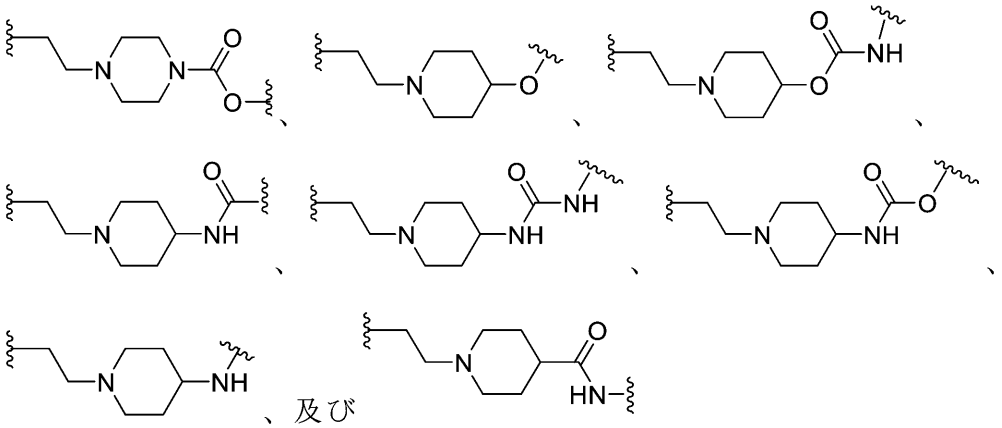


から選択されるように、一緒に選択される。

【０１０１】

他の実施形態では、R^5及びR^7は、－R^5－R^7－が、

【化１０】



から選択されるように、一緒に選択される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、R^8は不在であってよく、この場合、R^7（存在する場合、不在の場合はR^5）は、R^8に隣接している次の原子に直接結合されてよい。他の実施形態では、R^8は、置換又は非置換のC_1～C_6アルキレンであってよい。例えば、いくつかの実施形態では、R^8は、－（CH_2）$_{p1}$－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。他の実施形態では、R^8は、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（C_6～C_{12}アリール）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}シクロアルキル）－、置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（C_3～C_{10}ヘテロシクリル）－、又は置換若しくは非置換の－（C_1～C_6アルキレン）－（５～１０員ヘテロアリール）－であってよい。例えば、R^8は、置換若しくは非置換の－（CH_2）$_{p1}$－（C_6～C_{12}アリール）－、置換若しくは非置換の－（CH_2）$_{p1}$－（C_3～C_{10}シクロアルキル）－、置換若しくは非置換の－（CH_2）$_{p1}$－（C_3～C_{10}ヘテロシクリル）－、又は置換若しくは非置換の－（CH_2）$_{p1}$－（５～１０員ヘテロアリール）－であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。

【０１０３】

様々な実施形態では、X^1は－Ｏ－であってよい。他の実施形態では、X^1は－ＮＨ－であってよい。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ｎは０であり、この場合、式（Ｉ）中の式－（CH_2CH_2

Ｏ）ｎ－のエチレンオキシ基は不在であり、Ｒ^{9}基は、エチレンオキシ基に隣接している酸素原子に直接結合される。他の実施形態では、ｎは、１、２、３、４、又は５であり、この場合、式（Ｉ）中の式－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）ｎ－のエチレンオキシ基は存在する。

【０１０５】

様々な実施形態では、Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－であってよい。

【０１０６】

例えば、様々な実施形態では、Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－であってよい。他の実施形態では、Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－であってよい。

【０１０７】

他の実施形態では、Ｒ^{9}は、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｏ－、置換若しくは非置換の－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－

、置換若しくは非置換の－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－、又は置換若しくは非置換の－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－ＮＨ－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－（Ｃ＝Ｏ）ＮＨ－（Ｃ１～Ｃ６アルキレン）－であってよい。

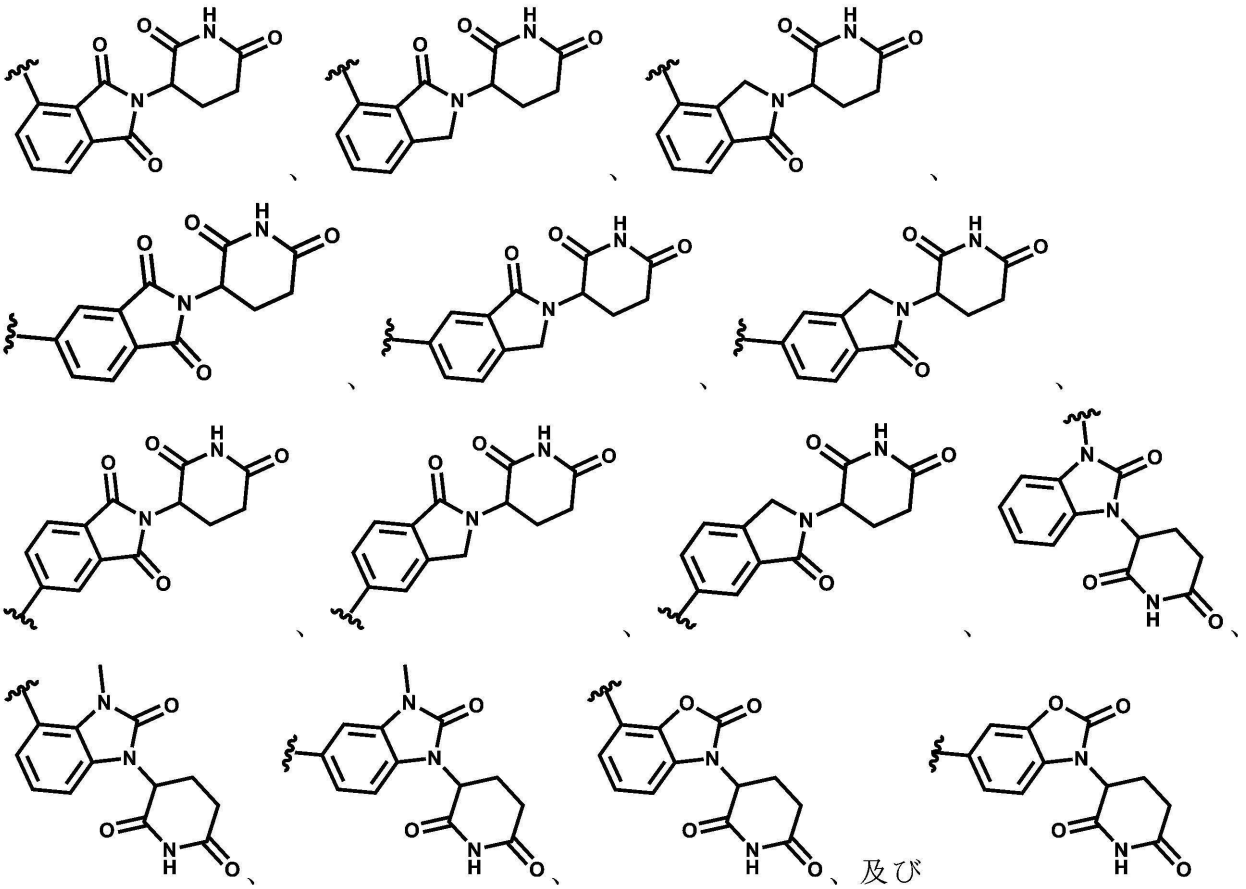
【０１０８】

様々な実施形態では、Ｃ１～Ｃ６アルキレン基、又は１つ以上のＣ１～Ｃ６アルキレン基を含有する基、を含有する、Ｒ９などの変数が、本明細書に記載される。本明細書に記載されるそのようなＣ１～Ｃ６アルキレン基は、－（ＣＨ２）ｐ１－基であってよく、式中、ｐ１は、１、２、３、４、５又は６である。

【０１０９】

様々な実施形態では、Ｒ１０は、

【化１１】

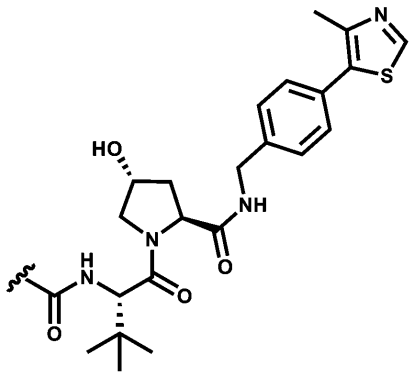
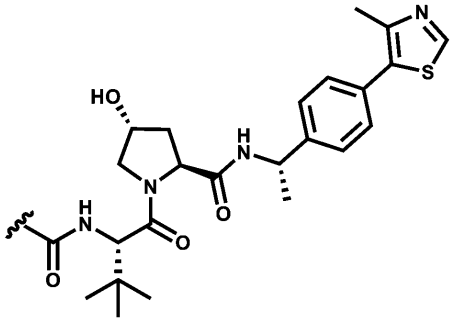
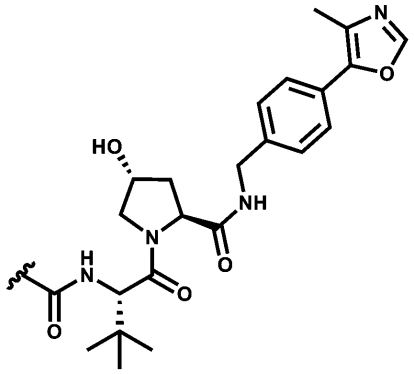
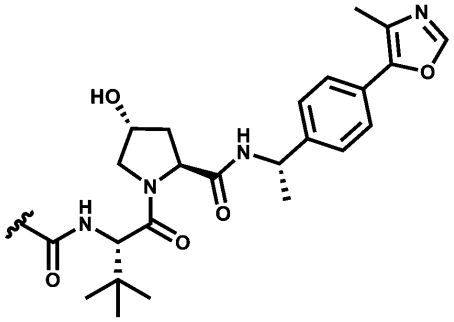


から選択される基であってよい。

【０１１０】

他の実施形態では、Ｒ１０は、

【化１２】


、

、


、及び

から選択される基であってよい。

【０１１１】

様々な実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、下記の特許請求の範囲に記載されるものから選択されてよい。

合成

【０１１２】

式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、以下に提供される実施例を含む、本明細書に提供の詳細な教示によって導かれる既知の技術を使用して、当業者によって様々な方法で作製され得る。例えば、一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、図１に示される一般スキームに従って調製される。例えば、式（Ｉ）の化合物は、図２及び図３に示されるように複数の工程で調製することができる。様々な実施形態では、式（Ｉ）の化合物を作製するのに有用な中間体化合物、又はその薬学的に許容される塩は、国際公開第２０１９／１３９８９９号、同第２０１９／１３９９００号、同第２０１９／１３９９０２号、及び同第２０１９／１３９９０７号に記載されるように作製することができ、これらのそれぞれは、特に式（Ｉ）の化合物を作製するのに有用な中間体化合物、その薬学的に許容される塩、及びそれらの製造方法を説明することを目的として、参照により本明細書に組み込まれる。出発化合物又は他の前駆体を形成するために必要とされる任意の予備反応工程は、当業者によって実行することができる。図１～図３では、変数R^1、R^2、R^3 R^4、R^5、R^6 R^7、R^8、R^9、R^{10}、X^1、ｍ及びｎは、当業者によって理解されるように、関与する合成変換を考慮して、本明細書の他の箇所に記載されるようなものであってよい。R^{5a}及びR^{7a}は、以下の実施例に更に示されるように、それぞれ、R^5及びR^7の合成前駆体であることが当業者によって理解される。R^{5a}及びR^{7a}によって表され得る様々な化学基の説明は、本明細書の他の箇所に記載されるように、それぞれ、R^5及びR^7に対するものと概ね同じである。

医薬組成物

【０１１３】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の１つ以上の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される

担体、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせとを含むことができる、医薬組成物に関する。

【０１１４】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に開示の１つ以上の化合物及び／又は塩と、希釈剤又は担体などの他の化学構成成分との混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。医薬組成物はまた、化合物を、無機又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、及びサリチル酸と反応させることによって得られ得る。医薬組成物は、一般に、意図される具体的な投与経路に合わせて調整される。

【０１１５】

「生理学的に許容される」という用語は、化合物の生物活性及び特性を無効にすることも、組成物の送達が意図される動物に相当な損傷又は負傷を引き起こすこともしない、担体、希釈剤、又は賦形剤を定義する。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide、ＤＭＳＯ）は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、明らかな薬理活性はないが、薬学的に必要又は望ましくあり得る、医薬組成物中の成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び／又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさ増しのために使用されてもよい。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物を溶解させるための液体であってもよい。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、限定するものではないが、ヒト血液のｐＨ及び等張性を模したリン酸緩衝生理食塩水などの、緩衝水溶液である。

【０１１８】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定するものではないが、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、医薬組成物に添加される、本質的に不活性の物質を指す。例えば、酸化防止剤及び金属キレート剤などの安定剤は、賦形剤である。一実施形態では、医薬組成物は、酸化防止剤及び／又は金属キレート剤を含む。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

【０１１９】

本明細書に記載の医薬組成物は、ヒト患者にそれ自体で、あるいはそれらが、併用療法におけるような他の活性成分、又は担体、希釈剤、賦形剤、若しくはそれらの組み合わせと混合される医薬組成物において、投与することができる。適切な製剤設計は、選択される投与経路による。本明細書に記載の化合物の製剤設計及び投与のための技術は、当業者に既知である。

【０１２０】

本明細書に開示の医薬組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水簸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。加えて、活性成分が、その意図した目的を達成するために有効な量で含有される。本明細書に開示の薬剤の組み合わせで使用される化合物の多くは、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

【０１２１】

筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、経口、直腸、肺内、局所、エアロゾル、注射、注入、及び非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物、塩、及び／又は組成物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、経口的に投与できる。

【０１２２】

また、全身的な方法ではなく局所的な方法で、例えば、多くの場合、デポー製剤又は持続放出製剤として化合物を患部に直接注射又は埋め込むことによって化合物、塩、及び／又は組成物を投与してもよい。更に、標的化した薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたリポソームで化合物を投与することができる。リポソームは、臓器に対して標的化され、かつ臓器により選択的に取り込まれる。例えば、呼吸器疾患又は病態を標的とするための鼻腔内又は肺内送達が望ましくあり得る。

【０１２３】

組成物は、所望される場合、活性成分を含有する１つ以上の単位剤形を含み得る、パック又はディスペンサデバイス中に提供されてもよい。パックは、例えば、ブリスタパックなどの金属又はプラスチック箔を含んでもよい。パック又はディスペンサデバイスには、投与に関する指示書が添付されていてもよい。パック又はディスペンサはまた、薬剤の製造、使用、又は販売を規制する行政機関によって規定された形式の、容器に関連する注意書きが添付されていてもよく、その注意書きは、ヒト又は動物投与のための薬物の形態の機関による承認を反映する。そのような注意書きは、例えば、処方薬に関し米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は承認された製品添付文書であってもよい。適合する薬学的担体により製剤設計される、本明細書に記載の化合物及び／又は塩を含むことができる組成物はまた、示された病態の治療のために調製され、適切な容器内に配置され、かつラベリングされてもよい。

使用及び治療方法

【０１２４】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物を、本明細書に記載の癌を有する対象に投与することを含み得る、本明細書に記載の癌又は腫瘍を治療する方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、本明細書に記載の癌又は腫瘍を治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、本明細書に記載の癌又は腫瘍を治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物に関する。

【０１２５】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と接触させることを含み得る、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、本明細書に記載の悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）の使用に関する。いくつかの実施形態では、使用は、増殖又は腫瘍を薬剤と接触させることを含み得る。本明細書に記載の更に他の実施形態は、本明細書に記載の悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）に関する。

【０１２６】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、本明細書に記載の悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を治療する方法に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、本明細書に記載の癌を治療する薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）の使用に関する。いくつかの実施形態では、使用は、本明細書に記載の悪性増殖又は腫瘍を薬剤と接触させることを含み得る。本明細書に記載の更に他の実施形態は、本明細書

に記載の悪性増殖又は腫瘍と接触する、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）に関し、悪性増殖又は腫瘍は、本明細書に記載の癌によるものである。

【０１２７】

好適な悪性増殖、癌、及び腫瘍の例としては、膀胱癌、脳腫瘍（ｂｒａｉｎ ｃａｎｃｅｒ）、乳癌、骨髄癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、肝細胞癌、リンパ芽球性白血病、濾胞性リンパ腫、Ｔ細胞又はＢ細胞由来のリンパ系悪性疾患、黒色腫、骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、頭部及び頸部癌（口腔癌を含む）、卵巣癌、非小細胞肺癌、慢性リンパ性白血病、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、前立腺癌、小細胞肺癌、脾臓癌、真性多血症、甲状腺癌、子宮内膜癌、胃癌、胆嚢癌、胆管癌、精巣癌、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、及びウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２８】

本明細書に記載されるように、悪性増殖、癌、又は腫瘍は、１種以上の抗増殖剤に対して耐性を持つようになり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物を使用して、１種以上の抗増殖剤（例えば、１種以上のＢｃｌ－２阻害剤）に対して耐性を持つようになった悪性増殖、癌、又は腫瘍を治療及び／又は寛解させることができる。対象が耐性を持つようになり得る抗増殖剤の例として、Ｂｃｌ－２阻害剤（ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、Ｓ５５７４６、ＡＰＧ－１２５２、ＡＰＧ－２５７５、及びＡＢＴ－７３７など）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、１種以上の抗増殖剤に対して耐性を持つようになった悪性増殖、癌、又は腫瘍は、本明細書に記載される悪性増殖、癌、又は腫瘍であってよい。

【０１２９】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物を、対象に投与することを含み得、Ｂｃｌ－２を発現する細胞を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む医薬組成物と接触させることも含み得る、Ｂｃｌ－２の活性を阻害する方法（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害することによってなど）に関する。本明細書に記載の他の実施形態は、対象におけるＢｃｌ－２の活性を阻害する薬剤（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害することによってなど）の製造における、又はＢｃｌ－２の活性を阻害する薬剤（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害することによってなど）の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）の使用に関し、この使用は、Ｂｃｌ－２を発現する細胞を接触させることを含む。本明細書に記載の更に他の実施形態は、対象におけるＢｃｌ－２の活性を阻害する（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害することによってなど）、又はＢｃｌ－２を発現する細胞を接触させることによりＢｃｌ－２の活性を阻害する（例えば、Ｂｃｌ－２タンパク質及び／又はＢｃｌ－ｘＬタンパク質の活性を阻害することによってなど）、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）に関する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のＢｃｌタンパク質阻害剤は、選択的Ｂｃｌ－２阻害剤、選択的Ｂｃｌ－ＸＬ阻害剤、選択的Ｂｃｌ－Ｗ阻害剤、選択的Ｍｃｌ－１阻害剤、又は選択的Ｂｃｌ－２Ａ１阻害剤であってよい。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のＢｃｌタンパク質阻害剤は、２つ以上のＢｃｌタンパク質を阻害することができる。いくつかの実施形態では、Ｂｃｌタンパク質阻害剤は、Ｂｃｌ－２、並びにＢｃｌ－$Ｘ_{Ｌ}$、Ｂｃ

ｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１、及びＢｃｌ－２Ａ１のうちの１つ、２つ又は３つの活性の阻害剤であってよい。いくつかの実施形態では、Ｂｃｌタンパク質阻害剤は、Ｂｃｌ－$Ｘ_Ｌ$、並びにＢｃｌ－Ｗ、Ｍｃｌ－１、及びＢｃｌ－２Ａ１のうちの１つ、２つ又は３つの活性の阻害剤であってよい。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のＢｃｌタンパク質阻害剤は、Ｂｃｌ－２及び／又はＢｃｌ－$Ｘ_Ｌ$を阻害することができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のＢｃｌタンパク質阻害剤は、Ｂｃｌ－２及びＢｃｌ－$Ｘ_Ｌ$の両方を阻害することができる。

【０１３１】

いくつかの既知のＢｃｌ－２阻害剤は、治療されている対象において１つ以上の望ましくない副作用を引き起こす可能性がある。望ましくない副作用の例としては、血小板減少症、好中球減少症、貧血症、下痢、悪心、及び上気道感染が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩）は、既知のＢｃｌ－２阻害剤に関連する１つ以上の副作用の数及び／又は重篤度を低下させることができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のＢｃｌ－２阻害剤（ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、ＡＢＴ－７３７、Ｓ５５７４６、ＡＴ－１０１、ＡＰＧ－１２５２、及びＡＰＧ－２５７５など）を投与された対象が経験する同じ副作用の重篤度と比較して、副作用（本明細書に記載されるもののうち１つなど）の重篤度が２５％未満となり得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のＢｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、ＡＢＴ－７３７、Ｓ５５７４６、ＡＴ－１０１、ＡＰＧ－１２５２、及びＡＰＧ－２５７５）を投与された対象が経験する副作用の数と比較して、副作用の数が２５％未満となり得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のＢｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、ＡＢＴ－７３７、Ｓ５５７４６、ＡＴ－１０１、ＡＰＧ－１２５２、及びＡＰＧ－２５７５）を投与された対象が経験する同じ副作用の重篤度と比較して、副作用（本明細書に記載されるもののうち１つなど）の重篤度が約１０％～約３０％の範囲で低くなり得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のＢｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス、ナビトクラクス、オバトクラクス、ＡＢＴ－７３７、Ｓ５５７４６、ＡＰＧ－１２５２、及びＡＰＧ－２５７５）を投与された対象が経験する副作用の数と比較して、副作用の数が約１０％～約３０％未満の範囲となり得る。

【０１３２】

Ｂｃｌ－２の活性の阻害が有益である、癌、悪性増殖、又は腫瘍の複製を治療、寛解、及び／又は阻害するのに使用され得る、１つ以上の式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、「化合物」という見出しで、上記の実施形態のいずれかに提供される。例えば、様々な実施形態では、本開示の使用及び治療方法の項において上記された方法及び使用は、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を使用して、（癌、悪性増殖、及び／又は腫瘍を一般に含む）記載の手段で実施される。

【０１３３】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に、哺乳類が含まれる。「哺乳類」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、小児及び／又は乳児、例えば、発熱した小児又は乳児であり得る。他の実施形態では、対象は、成人であり得る。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」

、及び「療法」という用語は、必ずしも疾病又は病態の完全な治癒又は消滅を意味するとは限らない。疾病又は病態の任意の望ましくない兆候又は症状の任意の程度の任意の軽減が、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観についての総合的な感覚を悪化させ得る行為を含み得る。

【０１３５】

「治療有効量」及び「有効量」という用語は、記載の生物学的又は医学的応答を導く、活性化合物又は薬学的剤の量を示すために使用される。例えば、治療有効量の化合物、塩又は組成物は、疾病又は病態の症状を予防、緩和、若しくは改善するか、又は治療される対象の生存を延長するために必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じ得、治療される疾病又は病態の徴候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示の化合物の治療有効量は、投与経路、ヒトなどの治療されている動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性に依存する。用量は、所望の効果を達成するように合わせて調整され得るが、体重、食生活、併用投薬、及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因によって決まる。

【０１３６】

例えば、化合物の有効量は、（ａ）癌によって引き起こされる１つ以上の症状の軽減、緩和、若しくは消失、（ｂ）腫瘍サイズの低減、（ｃ）腫瘍の除去、及び／又は（ｄ）腫瘍の長期疾患安定化（増殖抑制）をもたらす量である。肺癌（非小細胞肺癌など）の治療において、治療有効量は、咳、息切れ、及び／又は疼痛を緩和又は除去する量である。別の例として、Ｂｃｌ－２阻害剤の有効量又は治療有効量は、Ｂｃｌ－２活性の低減及び／又はアポトーシスの増加をもたらす量である。Ｂｃｌ－２の活性の低下を測定する方法は当業者に既知であり、アポトーシスを起こしている細胞のＢｃｌ－２結合及び／若しくは分解、並びに／又は相対レベルの分析によって決定することができる。

【０１３７】

治療で使用するために必要とされる式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の量は、選択された特定の化合物又は塩だけはなく、投与経路、治療されている疾病又は病態の性質及び／又は症状、並びに患者の年齢及び状態によっても変化し、最終的に、主治医又は臨床医の判断による。薬学的に許容される塩の投与の場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。当業者によって理解されるように、ある特定の状況において、特に進行性の疾病又は病態を効果的かつ積極的に治療するために、本明細書に記載の投与量範囲を超えるか、又ははるかに超えさえする量で、本明細書に開示の化合物を投与することが必要であり得る。

【０１３８】

しかしながら、概して、好適な用量は多くの場合、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの範囲内である。例えば、好適な用量は、１日当たり体重の約０．１０ｍｇ／ｋｇ～約７．５ｍｇ／ｋｇ、例えば、１日当たりレシピエントの体重の約０．１５ｍｇ／ｋｇ～約５．０ｍｇ／ｋｇ、１日当たりレシピエントの体重の約０．２ｍｇ／ｋｇ～４．０ｍｇ／ｋｇの範囲内、又はこの間の任意の量であってもよい。化合物は、単位剤形で投与されてもよく、例えば、単位剤形当たり１～５００ｍｇ、１０～１００ｍｇ、又は５～５０ｍｇ、又はこの間の任意の量の活性成分を含有する。

【０１３９】

所望の用量は、単回用量で、又は例えば、１日当たり２回、３回、４回、若しくはそれ以上の部分用量として、適切な間隔で投与される分割用量として、便利に提供されてもよい。部分用量自体は、例えば、いくつかの別個の大まかに間隔が置かれた投与に更に分割されてもよい。

【０１４０】

当業者には容易に明らかになるように、投与される有用なインビボ投与量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重症度、及び治療される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、並びにこれらの化合物が用いられる特定の用途に応じて異なる。有効な投与量レベ

ル、つまり所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの判定は、日常的な方法、例えば、ヒト臨床試験、インビボ研究、及びインビトロ研究を使用して、当業者によって達成され得る。例えば、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、それらのインビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定され得る。そのような比較は、シスプラチン及び／又はゲムシタビン）などの確立された薬物との比較によって行われ得る。

【０１４１】

投与量及び間隔は、活性部分が調節作用又は最小有効濃度（minimal effective concentration、ＭＥＣ）を維持するのに十分である血漿レベルを提供するように、個々に調節されてもよい。ＭＥＣは、各化合物に関して異なるが、インビボ及び／又はインビトロデータから推定され得る。ＭＥＣを達成するために必要な投与量は、個々の特性及び投与経路に依存する。しかしながら、血漿濃度を測定するためにはＨＰＬＣアッセイ又はバイオアッセイが使用され得る。投与間隔もまたＭＥＣ値を使用して判定され得る。組成物は、１０～９０％の期間、好ましくは３０～９０％、最も好ましくは５０～９０％にわたって、ＭＥＣを超える血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関係しない場合がある。

【０１４２】

毒性又は臓器機能不全により、投与の終了、中断、又は調節の方法及び時期について主治医が把握するであろうことに留意されたい。反対に、主治医は、臨床応答が適切ではない（毒性を除外する）場合、治療をより高いレベルに調節することも知っている。対象となる疾患の管理において投与される用量の大きさは、治療しようとする疾病又は病態の重症度並びに投与経路によって変動する。疾病又は病態の重症度は、例えば、部分的には、標準的な予後評価方法によって評価されてもよい。更に、用量及び恐らく投薬回数はまた、個々の患者の年齢、体重、及び応答によっても変動する。上記で考察されるものに匹敵するプログラムが、獣医学で使用されてもよい。

【０１４３】

本明細書に開示の化合物、塩、及び組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性に関して評価され得る。例えば、ある特定の化学部分を共有する特定の化合物又は化合物のサブセットについての毒性学は、哺乳動物、及び好ましくはヒト細胞株などの細胞株に対するインビトロ毒性を評価することによって確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、哺乳動物、又は特にヒトなどの動物における毒性を予測する。代替的に、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して判定され得る。特定の化合物の有効性は、インビトロ方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立され得る。有効性を判定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路、及び／又はレジメンを選択するにあたり最先端の技術を指針とすることができる。

【実施例】

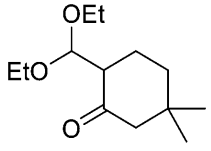
【０１４４】

特許請求の範囲を決して限定するものではない、更なる実施形態が、以下の実施例において更に詳細に開示される。

中間体１

２－（ジエトキシメチル）－５，５－ジメチルシクロヘキサン－１－オン

【化１３】

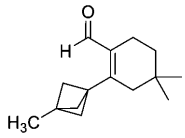


【０１４５】
－３０℃のオルトギ酸トリエチル（１．３２Ｌ、７．９２３ｍｏｌ）のＤＣＭ（８．０Ｌ）溶液に、BF_3・OEt_2（１．２４４Ｌ、９．９ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加した。反応混合物を０℃まで加温し、３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を－７８℃まで冷却し、３，３－ジメチルシクロヘキサノン（５００ｇ、３．９６ｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．０８Ｌ、１１．９ｍｏｌ）を滴加し、反応物を同一温度で２時間撹拌した。次いで、反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２５Ｌ）及びＤＣＭ（１０Ｌ）の混合物に慎重に注いだ。得られた混合物を室温で１５分間撹拌し、有機層を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０Ｌ）で抽出し、組み合わせた有機層を１０％ＮａＣｌ（水溶液）（５Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、中間体１（７５０ｇ、収率８３％）を淡黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ４．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．５７（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１７（ｍ，６Ｈ），１．０１（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｓ，３Ｈ）。

中間体２

４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－カルバルデヒド

【化１４】



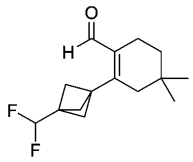
【０１４６】
工程１：１－ヨード－３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン（３０ｇ、１４４．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２２５ｍＬ）溶液を、－７８℃まで冷却し、ｓｅｃ－ブチルリチウム（シクロヘキサン中１．４Ｍ、１５４．５０ｍＬ、２１６．３０ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴加した。得られた淡黄色懸濁液を－７８℃で１０分間撹拌し、次いで、０℃まで加温し、８０分撹拌した。次いで、反応混合物を－７８℃まで冷却し、ＴＨＦ（７５ｍＬ）中の中間体１（２４．６７ｇ、１０８．１５ｍｍｏｌ）の溶液を、２０分かけて滴加した。１０分後、反応物を０℃まで１時間加温した。次いで、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（３００ｍＬ）でクエンチし、Et_2O（２×４５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（ジエトキシメチル）－５，５－ジメチル－１－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキサン－１－オール（中間体２－１）（３１ｇ、粗製）を淡黄色油として得た。これを更なる精製なしで、次の工程において使用した。

【０１４７】
工程２：１，４－ジオキサン（１．２４Ｌ）中の中間体２－１（６２ｇ、１９９．６９ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で２Ｎ ＨＣｌ（水溶液）（２９９．５ｍＬ、５９９．２ｍｍｏｌ）を用いて処理し、次いで、７０℃まで加温した。１６時間後、反応物を室温まで冷却し、水（１．２４Ｌ）に注ぎ、Et_2O（２×７５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、中間体２（２３ｇ、２工程にわたって収率３６％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．２８（ｓ，１Ｈ），２．２５－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｓ，６Ｈ），１．９２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｓ，６Ｈ）。

中間体３

２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－カルバルデヒド

【化１５】



【０１４８】

工程１：CF_2HIの調製（Ｃａｏ，Ｐ．ｅｔ．ａｌ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．１９９４、７３７－７３８からの手順に基づく）：２つのバッチで平行して実施：ＫＩ（９４ｇ、５６８ｍｏｌ）、ＭｅＣＮ（２２８ｍＬ）、及び水（１８ｍＬ）の混合物を、４５℃まで加熱し、ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（５０ｇ、２８４ｍｍｏｌ）で４時間かけて滴下処理した。次いで、反応混合物を０℃まで冷却し、ペンタン（１５０ｍＬ）及び水（１２５ｍＬ）で希釈した。水層をペンタン（１５０ｍＬ）で洗浄し、両反応物からの組み合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させて、５００ｍＬのジフルオロメチルヨージド溶液を得た。溶液を追加の水（２×２００ｍＬ）で洗浄して、残留アセトニトリルを除去し、Na_2SO_4上で乾燥させて、ジフルオロヨードメタン（中間体３－１）（ペンタン中０．１５Ｍ、４００ｍＬ、収率１１％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．６７（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１４９】

工程２：－４０℃の［１．１．１］プロペラン（Et_2O中０．５３Ｍ、５２ｍＬ、２７．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体３－１（ペンタン中０．１５Ｍ、２００ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、光から保護し、２日間撹拌した。次いで、反応物を０～１０℃で濃縮して、１－（ジフルオロメチル）－３－ヨードビシクロ［１．１．１］ペンタン（中間体３－２）（５ｇ、２０．５ｍｍｏｌ、収率７４％）を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ５．６５（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｓ，６Ｈ）。

【０１５０】

工程３：ＴＨＦ（２２５ｍＬ）中の中間体３－２（３０ｇ、１２２．９４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃まで冷却し、ｓｅｃ－ブチルリチウム（シクロヘキサン中１．４Ｍ、２１９ｍＬ、３０６．７ｍｍｏｌ）を１時間滴加した。得られた淡黄色懸濁液を－７８℃で１０分間撹拌し、温度を０℃まで上げ、８０分間撹拌した。次いで、反応混合物を－７８℃まで冷却し、中間体１（２１ｇ、９２．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）溶液を、２０分かけて反応物に滴加した。１０分後、反応物を０℃まで１時間加温した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（４５０ｍＬ）でクエンチし、Et_2O（２×３００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（ジエトキシメチル）－１－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－５，５－ジメチルシクロヘキサン－１－オール（中間体３－３）（３１ｇ、粗製）を淡黄色油として得た。粗生成物を、更に精製することなく次の工程において使用した。

【０１５１】

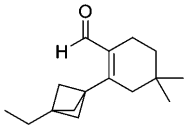
工程４：中間体３を、中間体２－１の代わりに中間体３－３を使用して、中間体２の工程２に記載の手順に従って調製した（２工程にわたって３８％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１０．２６（ｓ，１Ｈ），５．７３（ｔ，Ｊ＝５６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ），１．９４－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｓ，６Ｈ）。

中間体４

２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシ

クロヘキス－１－エン－１－カルバルデヒド

【化１６】



【０１５２】

工程１：－７８℃の［１．１．１］プロペラン（Et_2O／ペンタン中０．１９Ｍ）、１２８．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥｔＩ（１８．７ｇ、２５７．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温まで加温し、暗所で３日間撹拌した。次いで、反応物を０℃で濃縮して、１－エチル－３－ヨードビシクロ［１．１．１］ペンタン（中間体４－１）（２１．２ｇ、収率７４％）を黄色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．１７（ｓ，６Ｈ），１．５２（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１５３】

工程２：－７８℃のEt_2O（７５ｍＬ）中の中間体４－１（１０．９０ｇ、４９．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｓｅｃ－ＢｕＬｉ（シクロヘキサン中１．４Ｍ、５０ｍＬ、７０．０ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、反応物を室温まで加温し、１時間撹拌した。次いで、反応混合物を－７８℃まで冷却し、２－（ジエトキシメチル）－５，５－ジメチルシクロヘキサン－１－オン（８ｇ、３５．０ｍｍｏｌ）のEt_2O（２５ｍＬ）溶液を用いて処理した。１時間後、反応物を０℃まで加温し、２時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×７０ｍＬ）で抽出した。次いで、組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、８．５ｇの粗２－（ジエトキシメチル）－１－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－５，５－ジメチルシクロヘキサン－１－オール（中間体４－２）を得た。これを更なる精製なしで、次の工程において使用した。

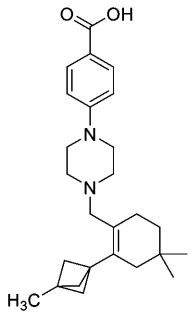
【０１５４】

工程３：中間体４－２（８．５ｇ、粗製）のアセトン（８０ｍＬ）溶液を、室温で２ＮＨＣｌ（水溶液）（２０ｍＬ）を用いて処理し、次いで、７５℃まで加温した。２４時間後、反応物を濃縮し、次いで、水（５０ｍＬ）で希釈し、Et_2O（３×２５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、Et_2O／石油エーテル）によって精製して、中間体４（３．９ｇ、２工程にわたって収率４８％）を茶色油として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１０．３０（ｓ，１Ｈ），２．２６－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，６Ｈ），１．４９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８９（ｓ，６Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

中間体５

４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸

【化１７】



【０１５５】

工程１：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル４－（ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（１．６８ｇ、７．６ｍｍｏｌ）及び中間体２（２．０ｇ、９．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で$Na(OAc)_3BH$（４．８ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間後、反応物を氷バッチに入れ、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、メチル４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（中間体５－１）を白色固体として得た（１．５ｇ、収率４６％）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

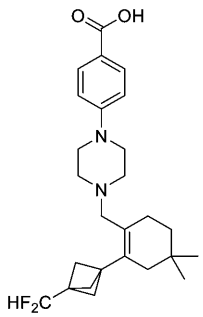
【０１５６】

工程２：工程２：ＭｅＯＨ：ＴＨＦ：H_2O（１：１：１）（６ｍＬ）中の中間体５－１（５００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で$LiOH \cdot H_2O$（１４８ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を３０℃まで加熱し、１６時間撹拌した。次いで、揮発性溶媒を除去し、反応物を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、９５：５のＤＣＭ：ＭｅＯＨ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体５（３５０ｍｇ、収率７３％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．２５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７９（ｓ，６Ｈ），１．６８（ｓ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ），０．８５（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４０９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体６

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸

【化１８】



【０１５７】

工程１：メチル４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１

］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（中間体６－１）を、中間体２の代わりに中間体３を使用して、中間体５の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４５９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

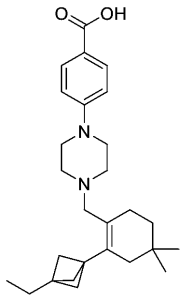
【０１５８】

工程２：中間体６を、中間体５－１の代わりに中間体６－１を使用して、中間体５の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４４５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体７

４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）安息香酸

【化１９】



【０１５９】

工程１：メチル４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾエート（中間体７－１）を、中間体２の代わりに中間体４を使用して、中間体５の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

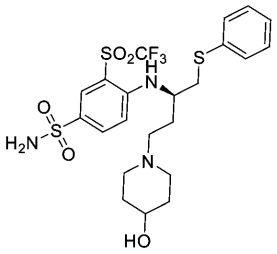
【０１６０】

中間体７を、中間体５－１の代わりに中間体７－１を使用して、中間体５の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体８

（Ｒ）－４－（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イルアミノ）－３－（トリフルオロメチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド

【化２０】



【０１６１】

工程１：ＤＣＭ（７０ｍＬ）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－３－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブタン酸（６．８ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（９．５ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（８．３ｍＬ、４７．１ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、４－ヒドロキシピペリジン（２．４ｇ、２３．５５ｍｍｏｌ）を添加し、温

度を室温まで上げた。１６時間後、反応物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、（Ｒ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル－４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イルカルバメート（中間体８－１）（５．５ｇ、収率６８％）を茶色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５１７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６２】

工程２：室温のCH_3CN（２０ｍＬ）中の中間体８－１（２．７５ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジエチルアミン（３．３ｍＬ、３１．９２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で撹拌した。１６時間後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、（Ｒ）－３－アミノ－１－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－４－（フェニルチオ）ブタン－１－オン（中間体８－２）（９００ｍｇ、収率５７％）を茶色液体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ２９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１６３】

工程３：０℃の無水ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の中間体８－２（０．９ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、BH_3（ＴＨＦ中１Ｍ、９．１８ｍＬ、９．１８ｍｍｏｌ）を添加し、温度を４５℃まで上げた。１６時間後、反応物を０℃まで冷却し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を添加した。１時間後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、CH_3CN／水）によって精製して、（Ｒ）－１－（３－アミノ－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－オール（中間体８－３）（３０５ｍｇ、収率３６％）をオフホワイト半固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ２８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

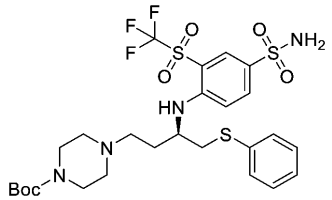
【０１６４】

工程４：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体８－３（１００ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド（９９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１４０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で撹拌した。１６時間後、反応物を濃縮し、水で希釈し、９：１のＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＥｔＯＡｃ／Et_2Oによるトリチュレーションによって精製して、中間体８（１０５ｍｇ、収率５１％）を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体９

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

【化２１】



【０１６５】

工程１：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（フェニルチオ）－３－（（４－スルファモイル－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）ブタン酸（国際公開第２０１２０１７２５１（Ａ１）号に記載の手順に従って調製）（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１２２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣ・ＨＣｌ（２８８ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．２８ｍＬ、２．０

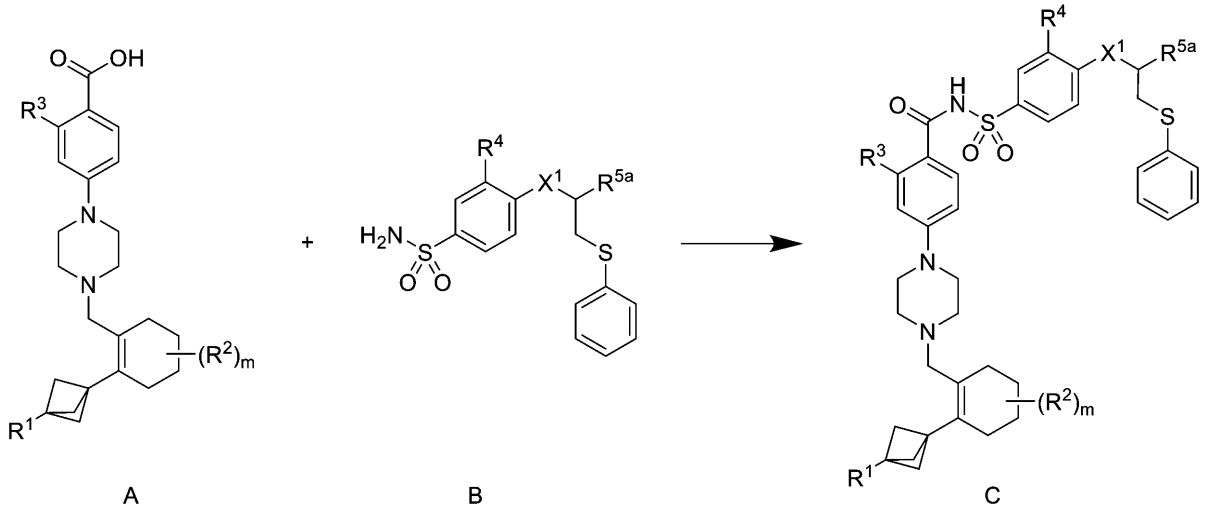
０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、反応物を３５℃まで加熱し、１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）で希釈し、１０％CH_3CO_2H（水溶液）（２×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を、５％$NaHCO_3$（水溶液）（２×１０ｍＬ）及び５％ＮａＣｌ（水溶液）（２×１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（フェニルチオ）－３－（（４－スルファモイル－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）－アミノ）ブタノイル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体９－１）（４２０ｍｇ、収率６２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ６６５．４［Ｍ－Ｈ］$^-$。

【０１６６】

工程２：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の中間体９－１（３００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、０℃でBH_3・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、２．２５ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を密封管内で５５℃まで１６時間加熱した。次いで、反応物を０℃まで冷却し、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）を用いて処理し、４０℃まで加熱した。１２時間後、反応物を濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、中間体９（１５０ｍｇ、収率５１％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ６５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

基本手順Ａ：アシルスルホンアミド形成

【化２２】



【０１６７】

室温のＤＣＭ（０．０１～０．１Ｍ）中の対応するスルホンアミドＢ（１．０当量）の溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１．５～１．７５当量）及びＤＭＡＰ（１～２．５当量）を添加した。別のフラスコ中で、適切な酸Ａ（１～１．１当量）をＤＣＭ（０．０２～０．１Ｍ）中に溶解し、Et_3N（２～２．５当量）を用いて処理した。（注記１及び２）。酸溶液をスルホンアミド懸濁液に添加し、室温で撹拌した及び／又は３５℃まで加熱した。ＬＣＭＳによる決定の完了後、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（２～２．５当量、注記３）を反応混合物に添加し、反応物を９０分間撹拌した。次いで、反応混合物を１０％ＡｃＯＨ水溶液（注記４）、５％$NaHCO_3$（水溶液）で洗浄し、次いで、５％ＮａＣｌ（水溶液）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物Ｃを、１）カラムクロマトグラフィー（SiO_2）、２）ＨＰＬＣ（１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）：CH_3CN若しくはＭｅＯＨ）、又は３）有機溶媒によるトリチュレーションのいずれかによって精製した。

【０１６８】

注記１：場合によっては、ＤＣＭを添加しなかった。

【０１６９】

注記２：場合によっては、Et_3Nを、スルホンアミドＢを含有するフラスコに添加し

た。

【０１７０】

注記３：場合によっては、Ｎ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミンを作業中に添加しなかった。

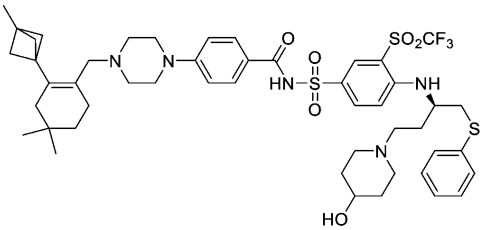
【０１７１】

注記４：場合によっては、有機層をＤＣＭ及びＭｅＯＨで希釈して、粗生成物を可溶化した。

中間体１０

（Ｒ）－４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２３】



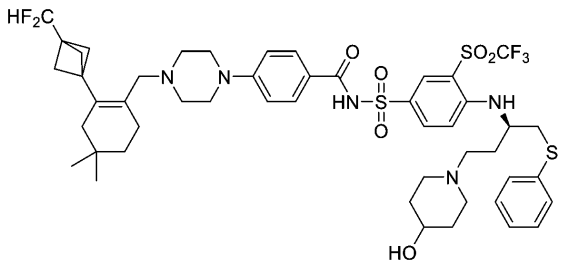
【０１７２】

基本手順Ａの代表例：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体８（１３８．９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２９．９ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ・ＨＣｌ（７０．３ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で中間体５（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（６８μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）の混合物を添加した。得られた反応混合物を室温で撹拌し、次いで３５℃まで加熱し、１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ＤＣＭ（４８．５ｍＬ）及びＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）で希釈し、１０％ＡｃＯＨ（水溶液）（２×１００ｍＬ）、５％$NaHCO_3$（水溶液）（２×１０ｍＬ）、及び５％ＮａＣｌ（水溶液）（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（３０：７０～０：１００の１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、中間体１０（５５ｍｇ、収率２３％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９５８．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

中間体１１

（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２４】



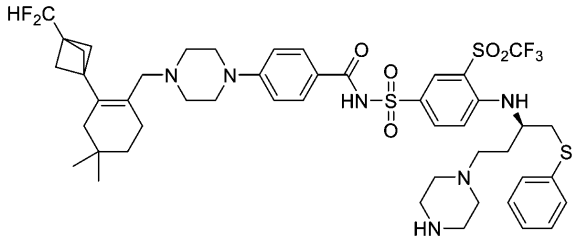
【０１７３】

中間体１１は、中間体６及び中間体８を使用して、基本手順Ａに従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９９４．６Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体１２

（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２５】



【０１７４】

工程１：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロ－メチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１２－１）を、中間体６及び中間体９を使用して、基本手順Ａに従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１０７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

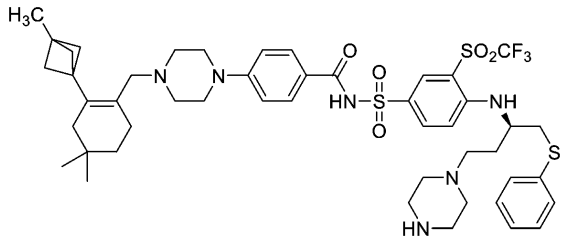
【０１７５】

工程２：０℃のＥｔ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中の中間体１２－１（３５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＣｌ（Ｅｔ$_2$Ｏ中２Ｍ、２．０ｍＬ）を添加した。反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応物を濃縮し、氷水で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いて処理し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（３０：７０～１：９９の１０ｍＭのＮＨ$_4$ＣＯ$_3$Ｈ（水溶液）／ＣＨ$_3$ＣＮ）によって精製して、中間体１２（１４ｍｇ、収率４％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８．３２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，４Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７５（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｔ，Ｊ＝５６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．２６－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，６Ｈ），２．５２－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２３（ｍ，８Ｈ），２．１０－１．８３（ｍ，９Ｈ），１．６７（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８２（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９７９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体１３

（Ｒ）－４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２６】



【０１７６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１３－１）を、中間体５及び中間体９を使用して、基本手順Ａに従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１０４３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

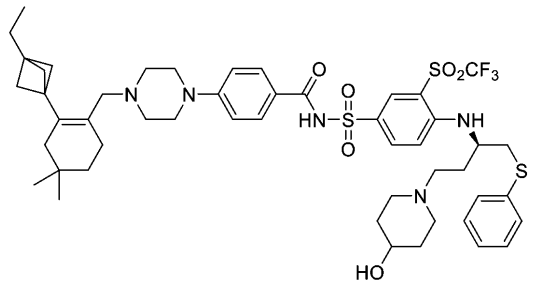
【０１７７】

工程２：Et_2O（８ｍＬ）中の中間体１３－１（８００ｍｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_2O（８ｍＬ）中の２Ｍ　ＨＣｌを０℃で添加し、反応物を室温まで加温した。１６時間後、反応混合物を濃縮し、次いでＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解した。有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×２０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体１３（５５０ｍｇ、収率７６％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．０５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，３Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｓ，４Ｈ），３．０１－２．９７（ｍ，６Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，９Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，９Ｈ），１．２６－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１１（ｓ，３Ｈ），０．８４（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体１４

（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２７】



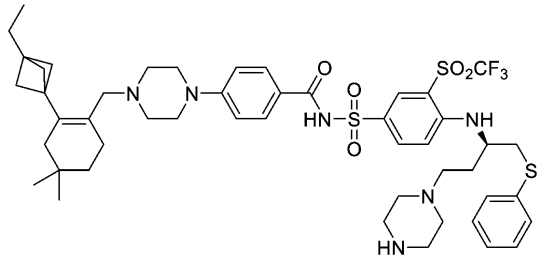
【０１７８】

中間体１４は、中間体７及び中間体８を使用して、基本手順Ａに従って調製する。

中間体１５

（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（１－（フェニルチオ）－４－（ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化２８】



【０１７９】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体１５－１）を、中間体７及び中間体９を使用して、基本手順Ａに従って調製した。

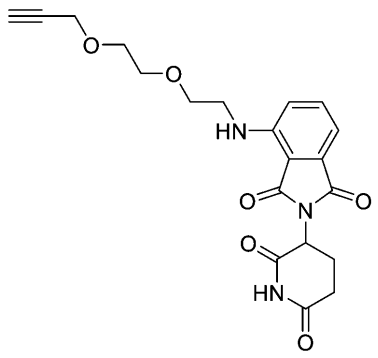
【０１８０】

工程２：中間体１５を、中間体１２－１の代わりに中間体１５－１を使用して、中間体１２の工程２に記載の手順に従って調製する。

中間体１６

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

【化２９】



【０１８１】

１－メチル－２－ピロリジノン（３ｍＬ）中の２－［２－（２－プロピン－１－イルオキシ）エトキシ］エタンアミン（１１６．６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（２１０．６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）及び２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応混合物を８０℃まで加熱した。１２時間後、反応混合物を室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加した。反応物をＥｔＯＡｃで抽出し、組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2）によって精製して、中間体１６（０．１２ｇ、収率５５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９３（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｓ，１Ｈ），４．９６－４．８９（ｍ，

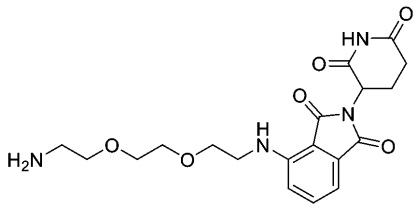
１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，６Ｈ），３．５０（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ）。

中間体１７

【０１８２】

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

【化３０】



【０１８３】

工程１：室温のＤＭＳＯ（２５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２．５０、９．０５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（２．６９、１０．９ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（３．２３ｍＬ、１８．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃まで加熱した。１６時間後、反応物を室温まで冷却し、水（２５ｍＬ）を添加した。反応混合物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×７５ｍＬ）で抽出し、組み合わせた有機層をブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（中間体１７－１）（９５０ｍｇ、収率２０％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

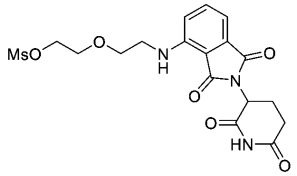
【０１８４】

工程２：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体１７－１（５００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）の溶液を、ＴＦＡ（５当量）を用いて０℃で処理し、次いで室温まで加温した。２時間後、反応混合物を濃縮し、次いで、ｎ－ペンタン中２０％Et_2Oでトリチュレーションして、中間体１８のＴＦＡ塩（３５０ｍｇ、収率７０％）を無色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４０５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体１８

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

【化３１】



【０１８５】

工程１：ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１．０ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オール（０．５７１ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１．２９ｍＬ、７．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃まで加熱し、１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、カラム

クロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体１８－１）（５３０ｍｇ、収率４０％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

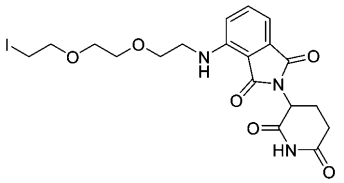
【０１８６】

工程２：ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体１８－１（１６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（０．４３ｍＬ、３．０９ｍｍｏｌ）及びＭｓＣｌ（０．０５ｍＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応物を室温まで加温した。３時間後、反応混合物を氷水で希釈し、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して、中間体１８（１９０ｍｇ、粗収率９７％）を黄色油として得た。この粗生成物を更に精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．００（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体１９

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（２－ヨードエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３２】



【０１８７】

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体１９－１）を、２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オールの代わりに２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エタノールを使用して、中間体１８の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４０６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８８】

工程２：２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチルメタンスルホネート（中間体１９－２）を、中間体１８－１の代わりに中間体１９－１を使用して、中間体１８の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４８４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１８９】

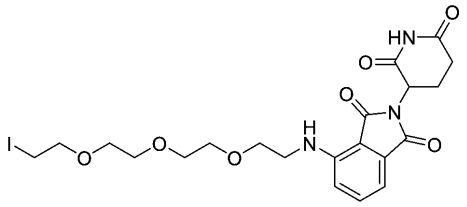
工程３：CH_3CN（３ｍＬ）中の中間体１９－２（３５０ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、室温でＮａＩ（１３０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を用いて処理し、次いで９０℃まで１６時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトに通して濾過した。セライトをＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で洗浄し、組み合わせた有機層を濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、中間体１９（２３０ｍｇ、２工程にわたって収率６０％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体２０

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（２－（２－ヨ

ードエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン

【化３３】



【０１９０】

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体２０－１）を、２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オールの代わりに２－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エタン－１－オールを使用して、中間体１８の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０１９１】

工程２：２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチルメタンスルホネート（中間体２０－２）を、中間体１８－１の代わりに中間体２０－１を使用して、中間体１８の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

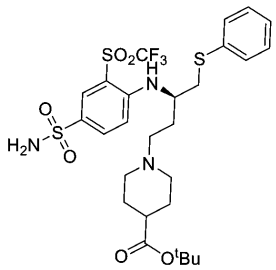
【０１９２】

工程３：中間体２０を、中間体１９－２の代わりに中間体２０－２を使用して、中間体１９の工程３に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５６０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体２１

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－１－（４－（フェニルチオ）－３－（（４－スルファモイル－２－（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）ブチル）ピペリジン－４－カルボキシレート

【化３４】



【０１９３】

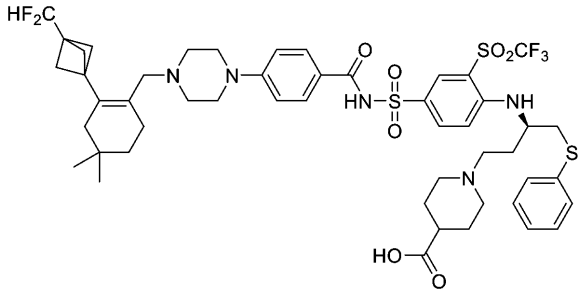
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－カルボキシレート（３６５．２ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）ベンゼンスルホンアミド（国際公開第２０１２０１７２５１（Ａ１）号に記載の手順に従って調製）（９５０ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ）の溶液を室温で添加した。１時間後、反応物を０℃まで冷却し、Ｎａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ（１．２５ｇ、５．９１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）に

よって精製して、中間体２１（５００ｍｇ、収率４９％）をオフホワイト固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ６５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体２２

（Ｒ）－１－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－カルボン酸

【化３５】



【０１９４】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－１－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－カルボキシレート（中間体２２－１）を、中間体６及び中間体２１を使用して、基本手順Ａに従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ８．３５（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｔ，Ｊ＝５６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．０６（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），２．９０－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，７Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，７Ｈ），２．０５（ｓ，６Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，２Ｈ），０．９（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１０７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

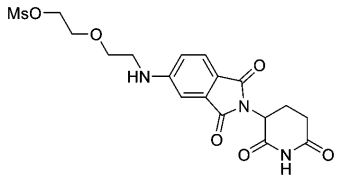
【０１９５】

工程２：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体２２－１（９００ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を０℃で添加した。反応物を室温まで加温し、５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、Ｅｔ$_{2}$Ｏ及びペンタンでトリチュレーションして、中間体２２（９００ｍｇ）のＴＦＡ塩をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１０２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

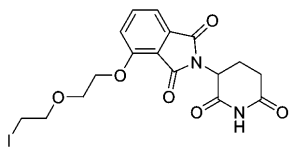
中間体２３

２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイ

ソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチルメタンスルホネート
【化３６】



【０１９６】
工程１：ＮＭＰ（９ｍＬ）及びＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（７００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２－（２－アミノエトキシ）エタン－１－オール（２６６ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（６５２ｍＬ、５．０６ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を９０℃まで加熱し、１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体２３－１）（２００ｍｇ、収率２２％）をオフホワイト固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９４（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８７（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，３Ｈ）。２．１７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０１９７】
工程２：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の中間体２３－１（１６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、メタンスルホニルクロリド（０．０４ｍＬ、０．５３１ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．２５ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応物を室温まで加温し、２時間撹拌した。反応物を氷水でクエンチし、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体２３（１５０ｍｇ、粗収率７７％）を黄色油として得た。この粗生成物を更に精製することなく使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
中間体２４
２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２－（２－ヨードエトキシ）エトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン
【化３７】



【０１９８】
工程１：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（０．５ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（０．３ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＫＩ（０．０６ｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）を添加した。１０分後、２－（２－クロロエトキシ）エタン－１－オール（０．３５ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃まで加

熱し、１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、氷水で希釈し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（２×３０ｍＬ）、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体２４－１）（２３０ｍｇ、収率０３４％）をオフホワイト油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０１９９】

工程２：２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エトキシ）エチルメタンスルホネート（中間体２４－２）を、中間体２３－１の代わりに中間体２４－１を使用して、中間体２３の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

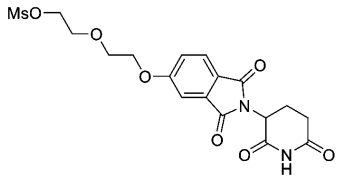
【０２００】

工程３：CH_3CN（５ｍＬ）中の中間体２４－２（２５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＩ（０．１５４ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を９０℃まで加熱し、２時間撹拌した。次いで、反応物を室温まで冷却し、氷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体２４（２００ｍｇ、粗収率７４％）を黄色油として得た。この粗生成物を更に精製することなく使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体２５

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

【化３８】



【０２０１】

工程１：２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エトキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体２５－１）を、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンの代わりに２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンを使用して、中間体２４の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ３６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

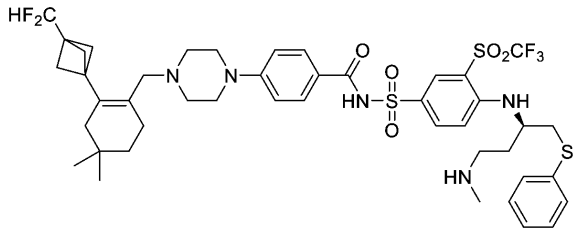
【０２０２】

工程２：中間体２５を、中間体２３－１の代わりに中間体２５－１を使用して、中間体２３の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ ４４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

中間体２６

（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－（メチルアミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化３９】



【０２０３】

工程１：メチル（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブタノアート（中間体２６－１）を、中間体６及びメチル（Ｒ）－４－（フェニルチオ）－３－（（４－スルファモイル－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）ブタノアート（国際公開第２０１２０１７２５１（Ａ１）号に記載の手順に従って調製）を使用して、基本手順Ａに従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｔ，Ｊ＝５６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），３．３３－３．３１（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．８０－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，６Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｓ，６Ｈ），ＮＨプロトンは観測されなかった；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２０４】

工程２：－７８℃のＤＣＭ（４０ｍＬ）中の中間体２６－１（４８０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（トルエン中１．０Ｍ、１．５３ｍＬ、１．５３ｍｍｏｌ）を滴下した。３時間後、反応混合物を、－７８℃のＭｅＯＨ（３ｍＬ）でクエンチし、０℃まで加温し、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（１０ｍＬ）及びＤＣＭ（２０ｍＬ）を用いて処理した。１時間後、有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮して、（Ｒ）－４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－オキソ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド（中間体２６－２）（４２０ｍｇ、粗収率９０％）をオフホワイト固体として得た。この粗生成物を更に精製することなく使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９０９．５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

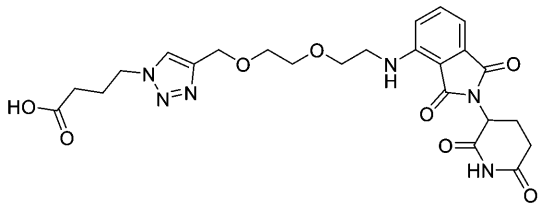
【０２０５】

工程３：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメタンアミン塩酸塩（６２ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体２６－２（４２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２時間後、反応物を０℃まで冷却し、Ｎａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ（２９３ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、中間体２６（１４０ｍｇ、収率３３％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ９２４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

中間体２７

４－（４－（（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタン酸

【化４０】



【０２０６】

工程１：ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の中間体１６（２２０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＣｕＩ（１０４．９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－アジドブタノアート（１２２．５ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応物を６０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配し、有機相を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノアート（中間体２７－１）（０．１８ｇ、収率５６％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ８．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６７（ｍ，６Ｈ），３．４９－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．１５（ｍ，５Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

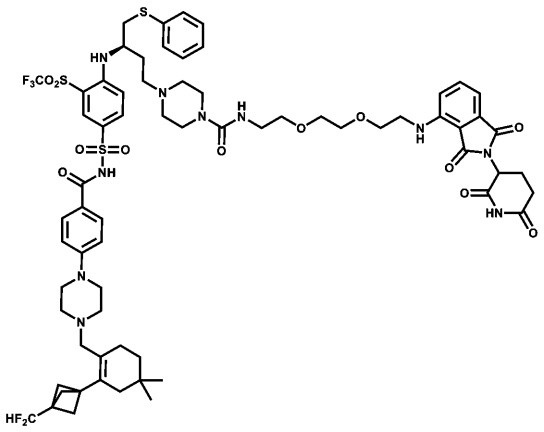
【０２０７】

工程２：ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）中の中間体２７－１の溶液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮して残留物を得、これをＨＰＬＣ（８５：１５～６５：３５のＨ$_{2}$Ｏ（０．０７５％ＴＦＡ））／ＣＨ$_{3}$ＣＮ）によって精製して、中間体２７（０．０８ｇ、収率７４％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．９９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，６Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．１４（ｍ，５Ｈ）。

実施例１

４－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）－Ｎ－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボアミド

【化４１】



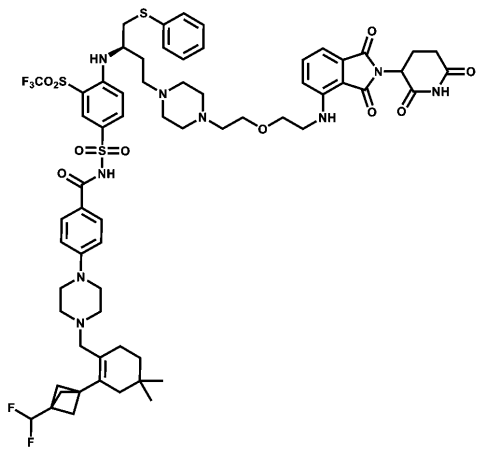
【０２０８】

室温のＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体１７（１５３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（８５μＬ、０．６１２ｍｍｏｌ）及びカルボニルジイミダゾール（９９．２ｍｇ、０．６１２ｍｍｏｌ）を添加した。２時間後、中間体１２（１００ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７．５μＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３×２５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、実施例９を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ　１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．７５（ｍ，４Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．４０（ｍ，１Ｈ），６．００（ｔ，Ｊ＝５６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４２（ｍ，１２Ｈ），３．３５－３．００（ｍ，１２Ｈ），３．９０－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．２０（ｍ，７Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１０Ｈ），１．９０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２０（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１４０９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

実施例２

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４２】



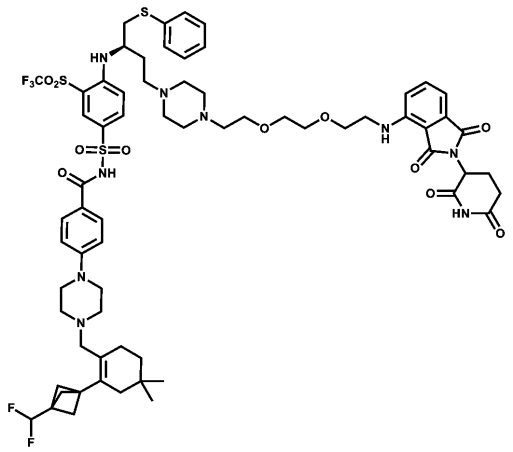
【０２０９】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体１２（２２０ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で中間体１８（１５７．０ｍｇ、０．３５９ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＮａＩ（３．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６７４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃まで加熱し、２日間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、氷水で希釈し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×４５ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（２０：８０～５：９５のH_2O（０．０５％ＴＦＡ））／CH_3CN）によって精製して、実施例２（２０ｍｇ、収率６％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１０（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．６５（ｍ，４Ｈ），６．６３－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．０１（ｔ，Ｊ＝５６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－５．００（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３３－２．５０（ｍ，１９Ｈ），２．４０－１．９０（ｍ，１８Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３２２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

実施例３

（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４３】



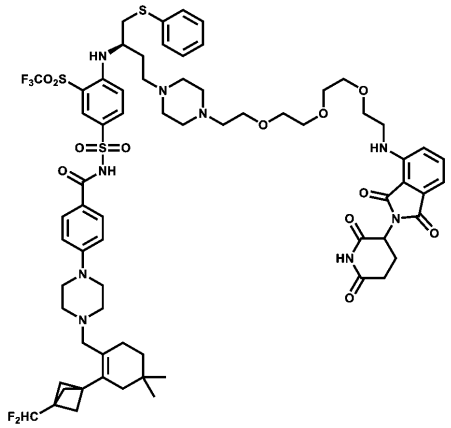
【０２１０】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の中間体１２（１３０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体１９（１０２ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７０μＬ、０．３９６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、反応物を４０℃まで加熱し、２日間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、５％ＮａＣｌ（水溶液）（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、CH_3CN、次いでＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製し、続いてＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4CO_3H（水溶液）：CH_3CN）によって精製して、実施例３（１６ｍｇ、収率６％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

実施例４

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４４】



【０２１１】

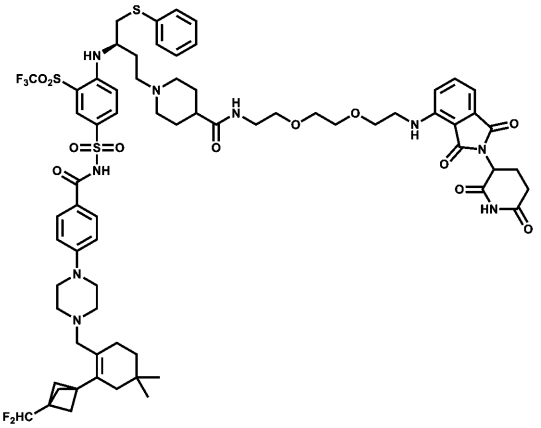
実施例４は、中間体１９の代わりに中間体２０を使用して、実施例３に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．１５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ

＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．７０－６．５８（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１４（ｔ，Ｊ＝５６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，１４Ｈ），３．４６－３．１８（ｍ，１０Ｈ），２．９９－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．６０－２．３２（ｍ，１２Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，６Ｈ），１．７０－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，２Ｈ），０．８６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１４１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例５

１－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）－Ｎ－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペリジン－４－カルボアミド

【化４５】



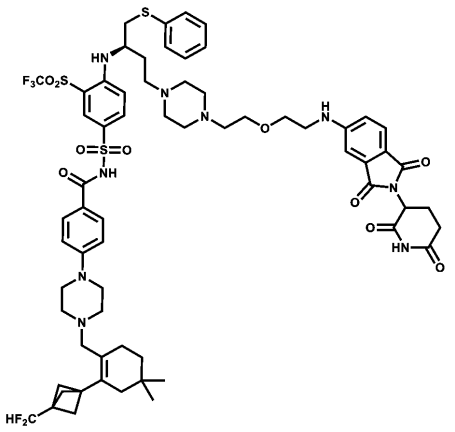
【０２１２】

室温のＤＭＦ（４ｍＬ）中の中間体２２（１２０ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体１７（５９．０ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４８．９ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．１１４ｍＬ、０．６４３ｍｍｏｌ）を添加した。１６時間後、反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を、水（２×１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、実施例５を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１４０８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例６

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４６】



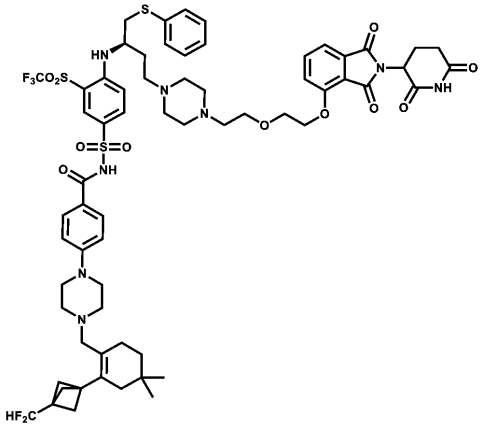
【０２１３】

実施例６は、中間体１８の代わりに中間体２３を使用して、実施例２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３２２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例７

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４７】



【０２１４】

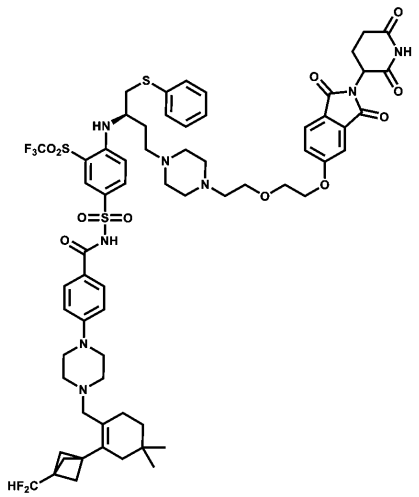
１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の中間体１２（１５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で中間体２４（１００．０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（０．０８ｍＬ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（２．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃まで加熱し、２日間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）で希釈し、水（２×２５ｍＬ）、ブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（６０：４０～４５：５５の１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、実施例７（６．５ｍｇ、収率３％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３２３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例８

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－

１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４８】



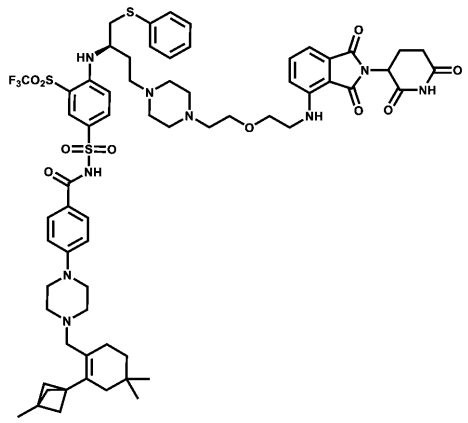
【０２１５】

実施例８は、中間体２４の代わりに中間体２５を使用して、実施例７に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１１．１１（ｓ，１Ｈ，８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２６（ｍ，５Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，３Ｈ），６．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．００（ｔ，Ｊ＝５６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），４．００（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７９－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．３２－３．１９（ｍ，６Ｈ），３．０２－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．３２（ｍ，１１Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．９９（ｓ，６Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．２６－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３２３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例９

４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化４９】



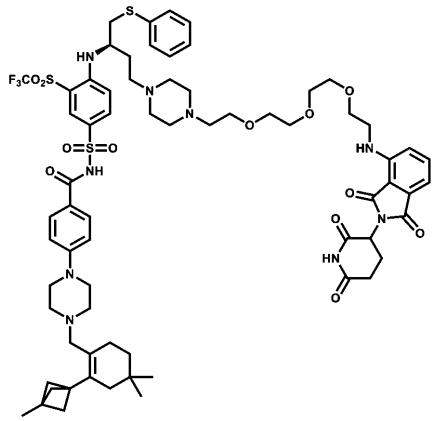
【０２１６】

実施例９は、中間体２４の代わりに中間体１８を、中間体１２の代わりに中間体１３を使用して、実施例７に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１２８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例１０

４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５０】



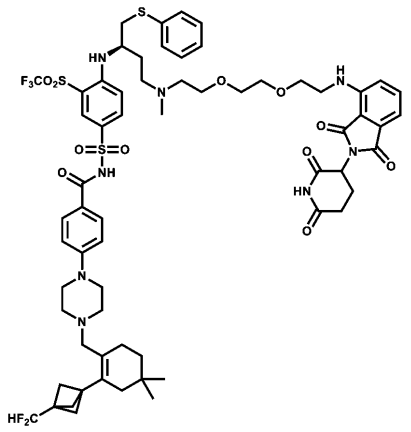
【０２１７】

実施例１０は、中間体２４の代わりに中間体２０－２を、中間体１２の代わりに中間体１３を使用して、実施例７に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例１１

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）（メチル）アミノ）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５１】



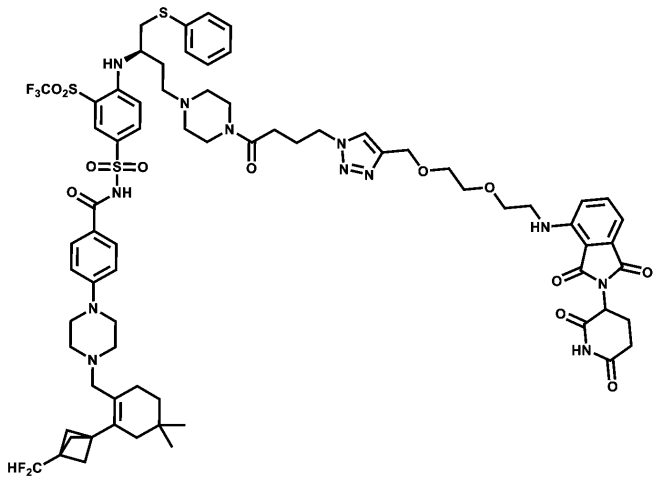
【０２１８】

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の中間体２６（１２０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、中間体１９（１３２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．１ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を９０℃まで加熱し、２日間撹拌した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、実施例１１（１３ｍｇ、収率８％）を黄色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７３（ｍ，４Ｈ），６．５６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．００（ｔ，Ｊ＝５６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．５６－３．４１（ｍ，１０Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，９Ｈ），２．９９－２．８８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．９２－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．５０－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，５Ｈ），１．９８（ｓ，６Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８６（ｓ，６Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

実施例１２

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（４－（４－（（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５２】



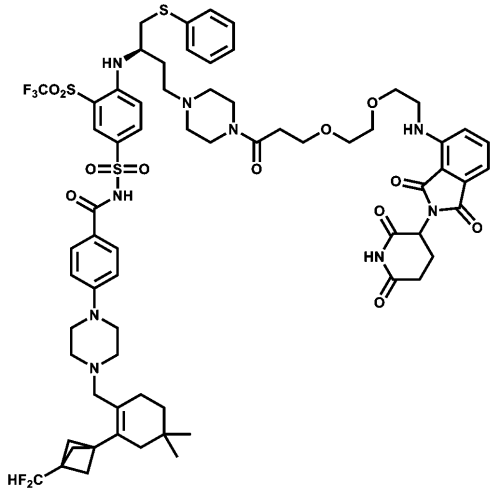
【０２１９】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の中間体１２（１６６．８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６４．８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、及び中間体２７（９０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（８８．０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１時間後、反応物を濃縮し、ＨＰＬＣ（５３：４７～０：１００の１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、実施例１２（３５ｍｇ、収率１４％）を薄黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１４８７．５（Ｍ－Ｈ）$^-$。

実施例１３

４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５３】



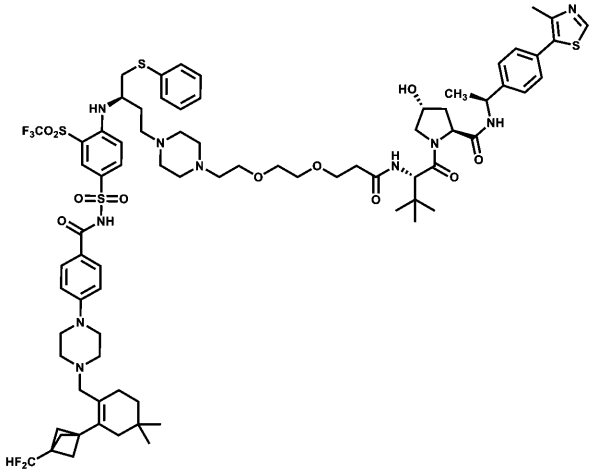
【０２２０】

実施例１３は、中間体２７の代わりに３－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸を使用して、実施例１２に記載の手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１３９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

実施例１４

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－（２－（２－（４－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボアミド

【化５４】



【０２２１】

工程１：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体１２（２００ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（１２７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＩＰＥＡ（１０６μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃まで加熱し、２４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。反応混合物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ中に溶解し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（２－（２－（４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エトキシ）プロパノアート（実施例１４－１）（１７５ｍｇ、収率７１％）を茶色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１１９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２２】

工程２：０℃のジオキサン（４ｍＬ）中の実施例１４－１（２００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（２．０ｍＬ）を添加した。反応物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を氷水で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いて処理し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ｎ－ペンタン及びEt_2Oトリチュレーションによって精製し、（Ｒ）－３－（２－（２－（４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブ

チル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（実施例１４－２）（１６５ｍｇ、収率８６％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１１４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

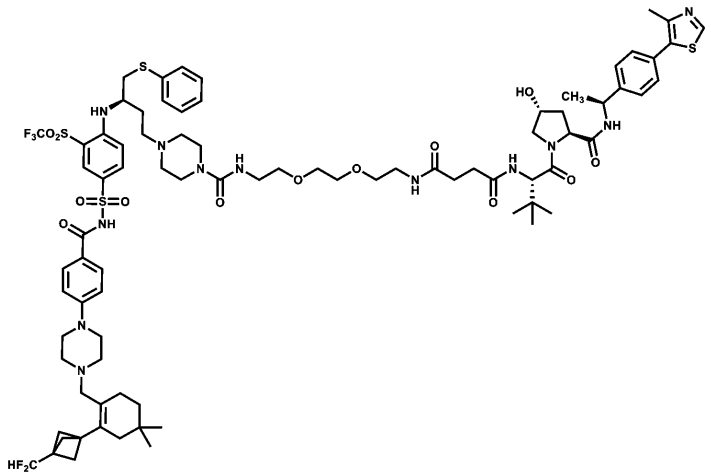
【０２２３】

工程３：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の実施例１４－２（１５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（７５μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で３０分間撹拌し、次いで０℃まで冷却し、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボアミド（５８．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌し、その後、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（７５ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）、ブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、実施例１４（１５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、収率７％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１５６５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例１５

Ｎ^{1}－（２－（２－（２－（４－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）－Ｎ^{4}－（１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）スクシンアミド

【化５５】



【０２２４】

工程１：０℃のＤＣＭ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（１１３ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、トリエチルアミイン（triethylamiine）（１２７μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてカルボニルジイミダゾール（９９．２ｍｇ、０．６１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温まで加温し、２時間撹拌した。反応混合物を０℃まで冷却し、CH_2Cl_2（３ｍＬ）中の中間体１２（３００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の溶液で滴加処理した。反応混合物混合物（reaction mixture mixture）を室温まで加温した。１６時間後、反応混合物をCH_2Cl_2（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×１０ｍＬ）、ブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた粗製物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、ｔｅ

ｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－（２－（２－（４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシアミド）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（実施例１５－１）（２７０ｍｇ、収率４７％）を無色油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１２５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２５】

工程２：CH_2Cl_2（３ｍＬ）中の実施例１５－１（２７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（２ｍＬ）を０℃で添加した。反応混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗残留物を水で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液を用いて～ｐＨ８に調節し、CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（Ｒ）－Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－カルボアミド（実施例１５－２）（１９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、７６％）を無色液体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１１５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２２６】

工程３：ＤＭＦ（４ｍＬ）中のコハク酸（５８ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（９３ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６３ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を室温で３０分間撹拌し、０℃で実施例１５－２（１９０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を用いて処理し、次いで室温まで加温した。１６時間後、反応混合物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、CH_2Cl_2及びペンタンでトリチュレーションして、（Ｒ）－１－（４－（３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１，１２－ジオキソ－５，８－ジオキサ－２，１１－ジアザペンタデカン－１５－オイック酸（実施例１５－３）（１５０ｍｇ、７３％）をオフホワイト固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１２５４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

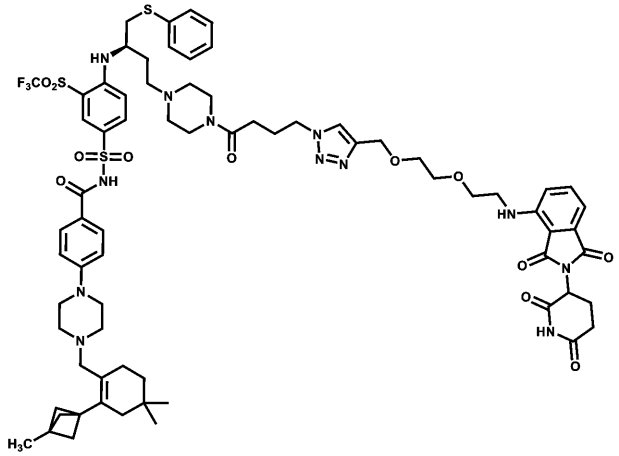
【０２２７】

工程４：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の実施例１５－３（１５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（３４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（２９ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで０℃まで冷却し、（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボアミド（５７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２４ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の混合物を添加した。次いで、反応混合物を室温まで加温し、１６時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）、ブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ＨＰＬＣ（７０：３０～３５：６５の１０ｍＭのNH_4CO_3H（水溶液）／CH_3CN）によって精製して、実施例１５を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１６７９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

実施例１６

４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（４－（４－（（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５６】



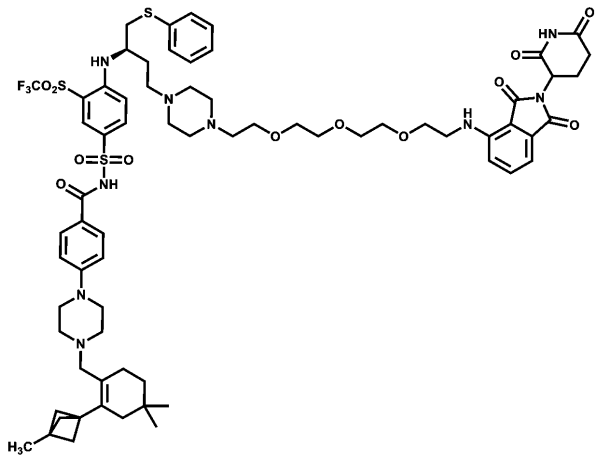
【０２２８】

実施例１６は、中間体１２の代わりに中間体１３を使用して、実施例１２に記載の手順に従って調製する。

実施例１７

４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド

【化５７】



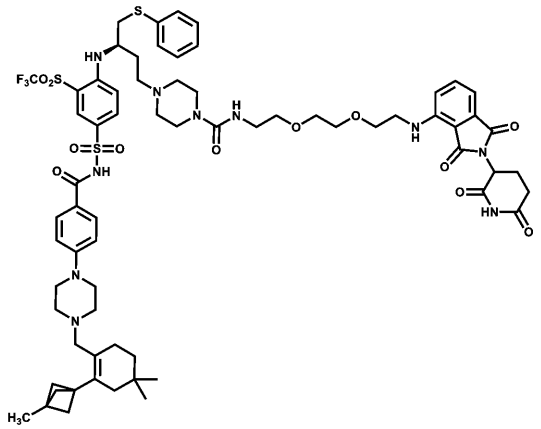
【０２２９】

実施例１７は、中間体１２の代わりに中間体１３を使用して、実施例４に記載の手順に従って調製する。

実施例１８

４－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）－Ｎ－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボアミド

【化５８】



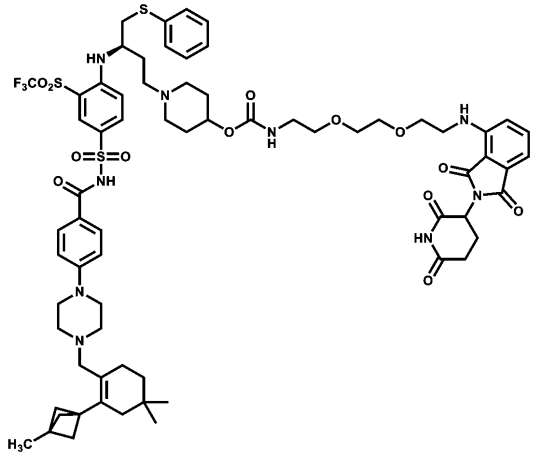
【０２３０】

実施例１８は、中間体１２の代わりに中間体１３を使用して、実施例１に記載の手順に従って調製する。

実施例１９

１－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（４，４－ジメチル－２－（３－メチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）シクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－イル（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート

【化５９】



【０２３１】

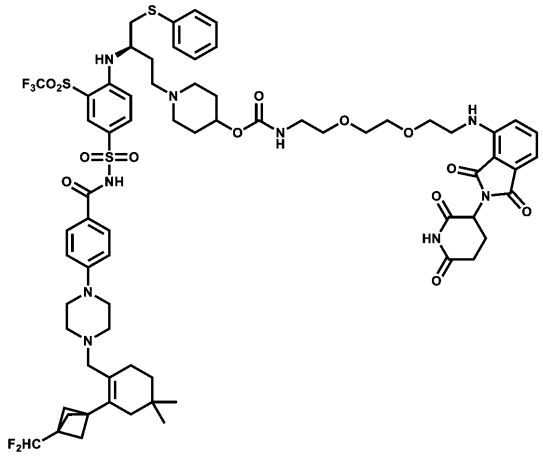
１，２－ＤＣＥ中の中間体１０（１．０当量）、カルボニルジイミダゾール（１．５当量）、及びＤＩＰＥＡ（３．１当量）の溶液を７０℃まで加熱する。反応が完了したと見なされた後、反応物を室温まで冷却し、ＤＭＳＯ中の中間体１７（２．０当量）を反応混合物に添加する。次いで、反応物を７０℃まで加熱する。反応が完了したと見なされた後

、反応物を室温まで冷却し、水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出する。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、次いで無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2）によって精製して、実施例１９を得る。

実施例２０

１－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－（ジフルオロメチル）ビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－イル（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート

【化６０】



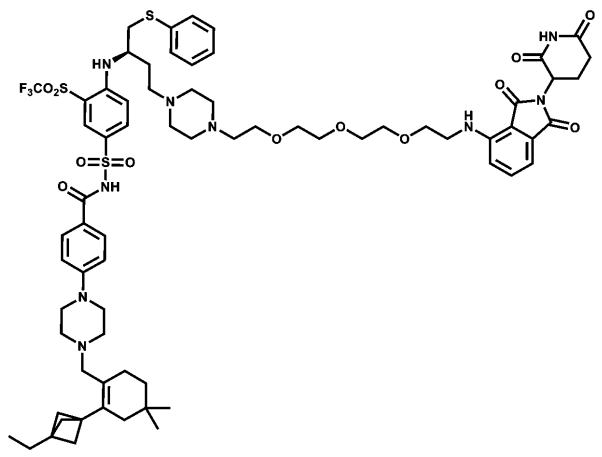
【０２３２】

実施例２０は、中間体１０の代わりに中間体１１を使用して、実施例１９に記載の手順に従って調製する。

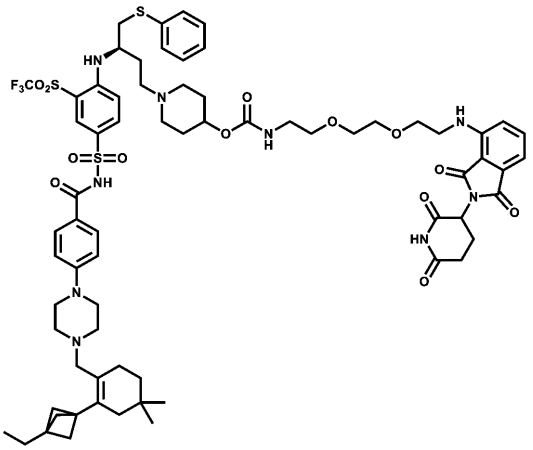
実施例２１

Ｎ－（（４－（（（２Ｒ）－４－（４－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）－４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド

【化６１】



【０２３３】
実施例２１は、中間体１３の代わりに中間体１５を使用して、実施例４に記載の手順に従って調製する。
実施例２２
１－（（Ｒ）－３－（（４－（Ｎ－（４－（４－（（２－（３－エチルビシクロ［１．１．１］ペンタン－１－イル）－４，４－ジメチルシクロヘキス－１－エン－１－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）ベンゾイル）スルファモイル）－２－（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）アミノ）－４－（フェニルチオ）ブチル）ピペリジン－４－イル（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート
【化６２】



【０２３４】
実施例２２は、中間体１０の代わりに中間体１４を使用して、実施例１９に記載の手順に従って調製する。
実施例Ａ
ＭＯＬＴ－４細胞増殖アッセイ
【０２３５】
細胞増殖は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙアッセイを使用して測定した。このアッセイは、血清を添加した培地で培養された細胞への単一の試薬（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬）の直接の添加を含んだ。ＭＯＬＴ－４細胞（ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－１５８２）を、ＡＴＣＣ推奨にしたがって培養し、ウェル当たり５０，０００個の細胞を播種した。
【０２３６】
評価した各化合物は、ＤＭＳＯ原液（１０ｍＭ）として調製した。１０点段階希釈による曲線（１：３希釈）を用いて、化合物を各プレート上で２連で試験した。最高化合物濃度は１０μＭ（最終）とし、ＤＭＳＯの終濃度は０．１％とした。次いで、プレートを３７℃、５％CO_2で７２時間インキュベートし、細胞プレートを室温で約３０分間平衡化した。等量のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）試薬（１００μＬ）を各ウェルに添加した。プレートをオービタルシェーカで２分間混合して細胞溶解を誘導し、次いで、室温で１０分間インキュベートして、発光シグナルを安定化させた。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏプロトコルに従ってＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーを使用して、発光を記録した。各化合物のIC_{50}を、非線形回帰分析によってＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍを使用して計算した。IC_{50}値を表１に示す。

【表１】

表１

実施例番号	ＭＯＬＴ－４（ｎＭ）
１	Ｃ
２	Ａ
４	Ａ
５	Ｂ
６	Ａ
９	Ａ
１０	Ａ
ＡＢＴ－２６３	Ｂ

ＭＯＬＴ－４　ＣＴＧ　ＩＣ$_{50}$の場合：Ａ＝単一ＩＣ$_{50}$≦１００ｎＭ；Ｂ＝単一ＩＣ$_{50}$＞１００ｎＭかつ＜２００ｎＭ；Ｃ＝単一ＩＣ$_{50}$≧２００ｎＭである。

実施例Ｂ

ＭＯＬＴ－４及びＭＯＬＭ－１３細胞におけるタンパク質分解アッセイ

【０２３７】

ＭＯＬＴ－４（ＡＴＣＣ、ＣＲＬ－１５８２）（図４、図５）をビヒクル又は１００ｎＭの濃度の示された化合物と共に１６時間インキュベートした。ＭＯＬＭ－１３（ＤＳＭＺ、ＡＣＣ５５４）（図６、図７）細胞をビヒクル又は増加する濃度の示された化合物と共に２４時間インキュベートした。プロテアソーム阻害については、ＭＯＬＭ－１３細胞を、１μＭのＭＧ１３２を用いて１時間前処理した後、１μＭの示された化合物を添加した。処理後、細胞を、１％のホスファターゼ阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤カクテルを添加したＲＩＰＡ溶解緩衝液中に採取した。各細胞抽出物からの等量のタンパク質（１０μｇ／レーン）を、４～１２％ビス－トリスゲル上で解析した。タンパク質を、ｉＢｌｏｔ２　Ｔｒａｎｓｆｅｒ　Ｓｔａｃｋｓを使用して転写した。メンブレンを、ＴＢＳ－Ｔ緩衝液（５０ｍＭトリス－ＨＣＬ、ｐＨ７．６；１５０ｍＭ　ＮａＣｌ；及び０．０５％ツイン）中５％脱脂乳でブロッキングし、一次抗体（１：１０００希釈）を用いて４℃で一晩プローブした。ＴＢＳ－Ｔで３回洗浄した後（１０分／洗浄）、メンブレンを、適切なペルオキシダーゼ結合二次抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ＵＳＡ）と共に室温で１時間インキュベートした。ＴＢＳ－Ｔで３回洗浄した後、対象となるタンパク質を、ＥＣＬウエスタンブロッティング検出試薬で検出し、Ａｚｕｒｅイメージングシステムでキャプチャした。バンド強度を、ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して決定し、ローディング対照のβ－アクチン又はＧＡＰＤＨに対して正規化した。一次抗体Ｂｃｌ－ｘＬ（＃２７６２）、Ｂｃｌ－２（＃２８７２ｓ）、Ｍｃｌ－１（＃５４５３ｓ）及びβ－アクチン（１３Ｅ５、＃４９７０）、並びにＧＡＰＤＨ（＃５１７４）は、Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから購入した。

【０２３８】

図４及び図５は、実施例２、４、５、６、９、及び１０が１００ｎＭの濃度においてＭＯＬＴ－４細胞内のＢｃｌ－ｘＬ分解を誘導することを示す。

【０２３９】

図６は、実施例２及び３が用量依存的な様式でＭＯＬＭ－１３細胞内のＢｃｌ－ｘＬ分解を誘導し得ることを示す。

【０２４０】

図７は、実施例２、３、及び４によって誘導されるＢｃｌ－ｘＬ分解がＭＯＬＭ－１３細胞内のプロテアソーム阻害剤ＭＧ１３２によって阻害され得ることを示す。

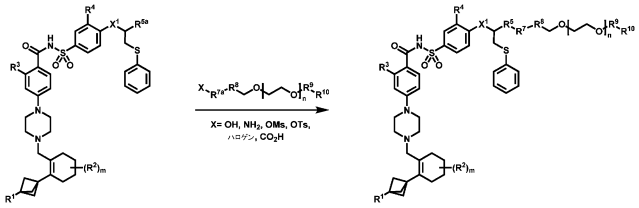
【０２４１】

その上、上文は、明確さと理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当

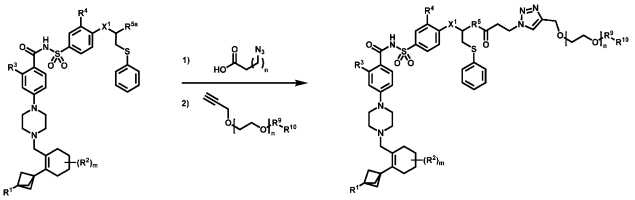
業者によって理解される。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替案を包含することも明確に理解するべきである。

【図面】

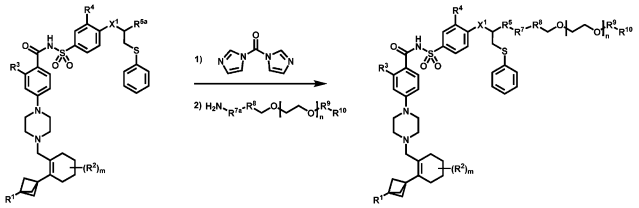
【図１】



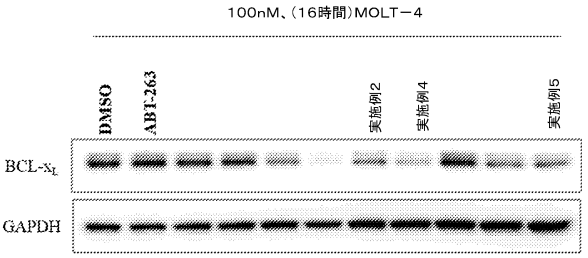
【図２】



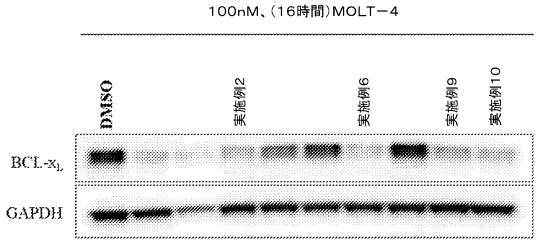
【図３】



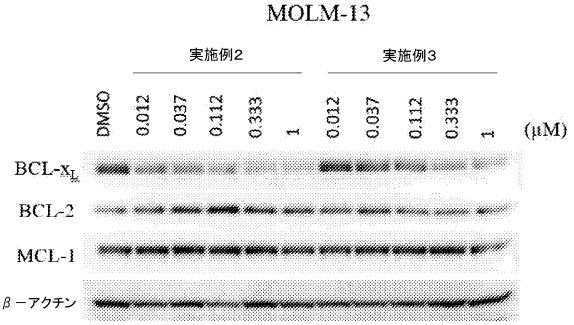
【図４】



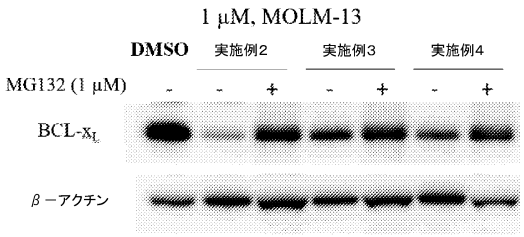
【図５】



【図６】



【図７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/041175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14 (2006.01) ***C07D 417/14 (2006.01)*** ***A61P 35/00 (2006.01)*** ***A61P 35/02 (2006.01)*** ***A61P 35/04 (2006.01)*** ***A61K 31/496 (2006.01)***

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

STN: Caplus, Registry: Substructure search of Formula I

Esp@cenet: Applicant/Inventor search and/or Keywords: Bcl, cancer, tumo(u)r, leukemia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] See patent family annex

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 October 2020	02 October 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Marica Nikac AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832087

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2020/041175
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/049593 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 02 June 2005 Abstract; pages 1-9, 175-177; claims 1-5, pages 465-468; see also biological assays on pages 177-183;	1-73
A	Shipra, G. et al., "Identification of Novel Potent Inhibitors Against Bcl-xL Anti-apoptotic Protein Using Docking Studies", Protein & Peptide Letters, 2012, Vol. 19, No. 12, pages 1302-1317. Whole Document; compounds 2, 5, 6, 8-11, 18 and 20, page 1305	1-73
A	Bruncko, M. et al., "Studies Leading to Potent, Dual Inhibitors of Bcl-2 and Bcl-xL, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, Vol. 50, No. 4, pages 641-662 Whole Document; compounds 23h-23s in Tables 4-5, page 650	1-73
P,A	WO 2019/139899 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 Abstract; Examples A-D; & claims 1-112, pages 178-195	1-73
P,A	WO 2019/139900 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 Abstract; Examples A-D; & claims 1-127, pages 178-199	1-73
P,A	WO 2019/139902 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 Abstract; Examples A-D; & claims 1-126, pages 178-196	1-73
P,A	WO 2019/139907 A1 (ZENO ROYALTIES & MILESTONES, LLC) 18 July 2019 Abstract; Examples A-D; & claims 1-127, pages 178-196	1-73
P,A	Zhang, X. et al., "Discovery of PROTAC BCL-XL degraders as potent anticancer agents with low on-target platelet toxicity", European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, Vol. 192, 112186. Whole Document; Tables 1-5	1-73
P,X	WO 2019/144117 A1 (BIOVENTURES, LLC) 25 July 2019 Abstract; paragraphs [0007]-[0009], [0025]-[0026], [0092], pages 3, 5-8, 49-51; Examples 13-18, pages 108-111; claims 16-19 & 24-25, pages 138-139; compounds on pages 16-18, 20-23, 25, 29 and 32	1-73

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2005/049593 A2	02 June 2005	WO 2005049593 A2	02 Jun 2005
		AU 2003244847 A1	23 Jan 2004
		AU 2004290666 A1	02 Jun 2005
		AU 2004290666 B2	26 Feb 2009
		BR PI0416602 A	30 Jan 2007
		CA 2488816 A1	15 Jan 2004
		CA 2546101 A1	02 Jun 2005
		CN 1665802 A	07 Sep 2005
		CN 1906183 A	31 Jan 2007
		CN 1906183 B	20 Jun 2012
		EP 1519932 A1	06 Apr 2005
		EP 1519932 B1	03 Oct 2007
		EP 1685119 A1	02 Aug 2006
		EP 1685119 B1	09 Mar 2016
		EP 2308812 A2	13 Apr 2011
		EP 2308812 B1	26 Feb 2014
		EP 3048098 A1	27 Jul 2016
		EP 3048098 B1	15 Aug 2018
		HK 1098738 A1	21 Apr 2017
		HK 1156295 A1	24 Oct 2014
		IL 175609 A	24 Mar 2013
		JP 2007511530 A	10 May 2007
		JP 4870570 B2	08 Feb 2012
		JP 2006508906 A	16 Mar 2006
		KR 20060114704 A	07 Nov 2006
		KR 101157408 B1	06 Jul 2012
		NZ 536494 A	27 Oct 2006
		NZ 547160 A	27 Nov 2009
		TW 200526559 A	16 Aug 2005
		TW I337601 B	21 Feb 2011
		US 2006258657 A1	16 Nov 2006
		US 7642260 B2	05 Jan 2010
		US 2006128706 A1	15 Jun 2006
		US 7767684 B2	03 Aug 2010
		US 2007072860 A1	29 Mar 2007
		US 7973161 B2	05 Jul 2011

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		US 2010022773 A1	28 Jan 2010
		US 8084607 B2	27 Dec 2011
		US 2010240715 A1	23 Sep 2010
		US 8173811 B2	08 May 2012
		US 2011256129 A1	20 Oct 2011
		US 8354404 B2	15 Jan 2013
		US 2007015787 A1	18 Jan 2007
		US 8614318 B2	24 Dec 2013
		US 2013190488 A1	25 Jul 2013
		US 8686136 B2	01 Apr 2014
		US 2014187531 A1	03 Jul 2014
		US 9045444 B2	02 Jun 2015
		US 2005159427 A1	21 Jul 2005
		US 2005215548 A1	29 Sep 2005
		WO 2004005278 A1	15 Jan 2004
		WO 2005049594 A1	02 Jun 2005
		ZA 200603823 B	31 Oct 2007

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2019/139899 A1	18 July 2019	WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
WO 2019/139900 A1	18 July 2019	WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2019/139902 A1	18 July 2019	WO 2019139902 A1	18 Jul 2019
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
WO 2019/139907 A1	18 July 2019	WO 2019139907 A1	18 Jul 2019
		AU 2019207608 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207611 A1	09 Jul 2020
		AU 2019207616 A1	09 Jul 2020
		CA 3087261 A1	18 Jul 2019
		CA 3087262 A1	18 Jul 2019
		CA 3087263 A1	18 Jul 2019
		SG 11202005784Y A	29 Jul 2020
		SG 11202005785X A	29 Jul 2020
		SG 11202005985P A	29 Jul 2020
		TW 201930302 A	01 Aug 2019
		TW 201930317 A	01 Aug 2019
		TW 201934538 A	01 Sep 2019
		TW 201934550 A	01 Sep 2019
		WO 2019139899 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139900 A1	18 Jul 2019
		WO 2019139902 A1	18 Jul 2019

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/US2020/041175

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2019/144117 A1	25 July 2019	WO 2019144117 A1	25 Jul 2019
		CA 3088253 A1	25 Jul 2019

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
C07D 417/12 (2006.01)	C07D 417/12	

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

２１ サン ディエゴ スイート ２０５ ロード トゥ ザ キュア １０８３５

(72)発明者 ファン，ピーター キンファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１２１ サン ディエゴ スイート ２０５ ロード トゥ ザ キュア １０８３５

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 BB09 CC11 CC42 CC62 DD03 DD07 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 GA10 GA12 GA13 MA01 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC01 ZC41